

관상동맥우회로술 환자의 기관내  
삽관시 컴퓨터를 이용한  
fentanyl의 적절한 목표농도

연세대학교 대학원

의 학 과

김 재 형

관상동맥우회로술 환자의 기관내  
삽관시 컴퓨터를 이용한  
fentanyl의 적절한 목표농도

지도교수 홍 용 우

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 재 형

# 김재형의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2002년12월 일

## 감사의 글

이 논문을 준비하고 진행하며 완성하기까지 격려와 지도를 아끼지 않으신 홍용우 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 연구진행시 많은 조언과 도움을 주신 안영수 교수님과 박영환 교수님께도 깊은 감사를 드리며, 특히 실험의 진행에 큰 도움을 주신 김진수 교수님, 민상기 교수님, 광영란 교수님, 유은숙 교수님께도 감사의 마음을 드립니다.

또한 연구 진행과 자료 수집에 여러 가지 도움을 주신 박성용 교수님과 오영준 교수님과 마취과 의국원 여러분께도 고마운 마음을 전하고 싶습니다.

마지막으로, 사랑과 믿음으로 격려하고 지켜 봐주시는 부모님과 항상 힘들 때마다 나의 곁에서 힘이 되어주는 아내와 사랑하는 딸과 아들에게 고마운 마음을 전합니다.

저자씀

# 차례

그림 및 표차례	
국문요약 .....	1
I. 서론 .....	2
II. 대상 및 방법 .....	4
1. 대 상 .....	4
2. 방 법 .....	4
III. 결 과 .....	7
IV. 고 찰 .....	13
V. 결 론 .....	17
참고문헌 .....	18
영문요약 .....	22

## 그림 차례

그림 1. Changes in heart rate between low and high fentanyl target group. .... 9

그림 2. Changes in systolic blood pressure between low and high fentanyl target group. ....10

그림 3. Changes in diastolic blood pressure between low and high fentanyl target group. ....11

그림 4. Changes in mean arterial pressure between low and high fentanyl target group. .... 12

## 표 차례

표 1. Pharmacokinetic Microconstants for Propofol and Fentanyl .....	6
표 2. Demographic Data .....	7
표 3. Hemodynamic data, dose of propofol and fentanyl .....	8

## 국문 요약

### 관상동맥우회로술 환자의 기관내 삽관시 컴퓨터를 이용한 fentanyl의 적절한 목표농도

CACI(computer-assisted continuous infusion)를 이용하여 원하는 약물을 목표농도조절 주입하는 방법은 수동정주방법(manual method)에 비해 효과치(effect-site) 농도를 목표농도로 빠르게 도달시켜 일정하게 유지할 수 있고 술 중 수술적 자극에 따른 환자의 반응에 따라 목표농도를 변화시킴으로써 마취의 깊이를 신속하게 조절할 수 있어 기존 정맥마취의 단점을 보완할 수 있고 수동정주방법에 비해 정확한 효과치 농도를 일정하게 유지할 수 있으므로 혈액학적 안정성도 도모할 수 있다. 또한 총 사용량을 줄일 수 있으므로 환자가 회복하는 시간이 빨라지고 호흡기로 보조 치료하는 시간을 줄일 수 있고 심장수술시 새로운 마취방법으로 도입하여 정착시키는 계기가 되리라 생각된다. 관상동맥우회로술 환자의 마취관리시 컴퓨터를 이용한 fentanyl의 목표농도조절주입법을 이용하여 마취 유도 후 기관내 삽관시 적절한 목표농도를 찾고자 하였다.

관상동맥우회로술이 예정된 성인환자 50명을 대상으로 하였다. 마취는 25명씩 무작위로 나누어 L군은 fentanyl의 효과치 목표농도를 5 ng/ml로 하고 H군은 fentanyl의 효과치 목표농도를 7.5 ng/ml로 하였다. 두 군 모두 propofol의 효과치 목표농도는 1 $\mu$ g/ml으로 주입을 시작하고, 동시에 midazolam 2.5mg을 정주한 후, CACI를 이용하여 fentanyl의 목표농도주입을 시작하여 마취를 유도하였다. 혈액학적 변화를 마취 유도 전, 기관내 삽관직전, 삽관 후 1분되는 시점에서 측정 기록하였다.

양군간의 기관삽관에 따른 혈액학적 변화는 유의한 차이가 없었으며 모두 안정적인 혈액학 상태를 보였다.

결론적으로, 관상동맥우회로술 환자에서 propofol의 목표농도를 1 $\mu$ g/ml으로 유지하면서 CACI로 fentanyl의 효과치 목표농도를 달리하여 정주 시 L군과 H군 간의 유의한 차이가 없었으므로 보다 적은 용량인 5ng/ml를 사용하는 것이 합리적일 것으로 사료된다.

---

핵심 되는 말 : 관상동맥우회로술, 기관내 삽관, fentanyl, TCI

# 관상동맥우회로술 환자의 기관내 삽관시 컴퓨터를 이용한 fentanyl의 적절한 목표농도

<지도교수 홍 옹 우>

연세대학교 대학원 의학과

김 재 형

## I. 서론

관상동맥우회로술 환자의 마취관리는 심근의 산소공급과 소모의 균형 유지가 중요하며 심근 억제가 적고 기관내 삽관이나 흉골 절개와 같은 수술적 자극에 대해 빈맥이나 혈압 상승을 억제시킬 수 있는 약제로 fentanyl과 같은 아편양제제(opioid)를 사용하였다. 지난 30년 동안 고용량(high dose) fentanyl을 사용하였으나 고용량을 사용하는 경우에 수술 후 장시간 동안 호흡 억제가 초래되어 일정시간 중환자실에서 호흡기 보조 치료가 필요하게 되었다<sup>1</sup>. 그리고 fentanyl은 천장효과(ceiling effect)로 인해 단독으로 고용량을 사용하더라도 일부 수술적 자극에 대한 혈압 상승을 막을 수 없는 경우도 있고<sup>2</sup>, 수술 중 기억을 초래할 수도 있다<sup>3</sup>. 이를 방지하기 위해 보조적으로 소량의 심근억제 영향이 적은 흡입마취제나 소량의 benzodiazepine을 병용해서 사용하고 있다.

경제적 요인에 의해 환자의 조기 회복(fast tract)을 시도하게 되었는데 이를 위해서는 조기 발관(early extubation)이 필요하게 되었다. 조기 발관을 시행하기 위해서는 fentanyl의 사용량을 줄이고 회복이 빠른 다른 마취 약제와 마취관리법들이 필요하게 되었다. 이러한 이유로 정맥마취제인 propofol을 개심술 마취에서 사용하고<sup>4</sup> fentanyl의 사용량을 줄여 사용하는 경향으로 바뀌고 있다<sup>1,5-7</sup>. 또한 remifentanil, sufentanil, alfentanil 등의 상황민감성반감기(context-sensitive half time)가 짧은 약물을 사용하거나 아편양제제를 사용치 않고 흡입마취제와 propofol 지속정주(continuous infusion)를 사용하는 등 다양한 방법으로 조기 회복을 실행하여 보고하고 있다<sup>8</sup>. 약물의 농도를 일정하게 유지하고 변환시키기 위해서 지속정주보다 발전된 방법인 CACI(computer assisted continuous infusion)를 이용하여 흡입마취제를 사용하지 않고 propofol과 fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil 등 아편양제제와 propofol이나 benzodiazepin을 목표농도 조절주입(TCI: target-controlled infusion)하는 전정맥마취(total

intravenous anesthesia)를 이용하여 조기 회복을 시도하고 있다<sup>9,10</sup>.

위에 언급한 정맥마취제인 propofol은 단시간 작용의 정맥 마취제로 외래 마취와 짧은 시간의 수술에서 널리 쓰이고 있는 약이다. 이 약은 마취 심도의 조절이 용이하고 빠른 회복을 가능케 한다. 마취유도 시 2mg/kg을 주입하는 경우 관상동맥질환이 있는 환자에서 아편양제제와 병용하면 혈압을 감소시킨다<sup>11</sup>. 그러나 마취중 아편양제제와 소량의 propofol을 보조적으로 사용하는 경우 혈액학적 안정을 유지할 수 있고 아편양제제의 양을 줄일 수 있어 환자의 의식과 호흡이 빨리 회복된다고 보고되고 있다<sup>9,10</sup>.

현재 우리나라에서는 심장마취이외의 분야에서 propofol의 목표농도 조절주입법을 사용한 마취가 시도되고 있으나 심장마취에서는 아편양제제를 이용한 목표농도조절주입법을 사용하지 않고 있다. CACI를 이용하여 원하는 약물을 목표농도조절로 주입하는 방법은 수동정주방법에 비해 효과치 농도 혹은 혈중농도를 목표농도로 빠르게 도달시켜 일정하게 유지할 수 있고 이를 흡입마취제의 기화기처럼 술 중 수술적 자극에 따른 환자의 반응에 따라 목표농도를 변화시킴으로써 마취의 깊이를 신속하게 조절할 수 있어 기존 정맥마취의 단점을 보완할 수 있고 수동정주방법에 비해 정확한 효과치 농도를 일정하게 유지할 수 있으므로 혈액학적 안정성을 도모할 수 있다<sup>12-14</sup>. 또한 총사용량을 줄일 수 있으므로 환자가 회복하는 시간이 빨라지고 호흡기로 보조 치료하는 시간을 줄일 수 있고 심장수술시 새로운 마취방법으로 도입하여 정착시키는 계기가 되리라 생각된다. 기존의 연구들은 fentanyl과 midazolam, propofol, remifentanil, alfentanil, sufentanil, 흡입마취제 등을 사용하여 여러 조합으로 균형마취를 시도하였으나 한 약제만 목표농도조절주입법을 사용하였고, 다른 약제는 지속정주를 한 연구<sup>9,10</sup>들이 많고 두 약제를 동시에 목표농도조절주입법을 사용한 연구는 드물다. 그러나 두 약제 모두 목표농도조절주입법을 사용하는 방법이 더 합리적인 방법으로 여겨진다. 심장수술 중에는 여러 자극들이 가해지는데 기관내 삽관, 피부절개, 흉골절개 등이 가장 큰 자극으로 생각되고 있다. 그러므로 본 연구에서는 관상동맥우회로술 환자의 마취관리시 컴퓨터를 이용한 fentanyl과 propofol의 목표농도조절주입법을 시행하여 기관내 삽관시 fentanyl의 저목표농도와 고목표농도를 비교하여 적절한 효과치 목표농도를 찾고자 한다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 대상

관상동맥우회로술이 예정된 성인환자 50명을 대상으로 한다. 나이 75세 이하, 구혈율(ejection fraction) 40%이상, 기저치(baseline) 수축기 혈압 100mmHg 이상, 간질환과 신장질환이 없는 환자를 대상으로 하였다. 재수술, 응급수술인 경우는 제외하였다.

### 2. 방법

본 연구방법에 대해서 병원 윤리위원회의 허락을 구했다. 수술전날 환자를 방문하여 연구에 대한 동의를 구하고 관상동맥우회로술을 시행 할 환자를 수술 1시간전 전 처치로 morphine 0.1mg/kg을 근주한 후 수술실에 도착하면 심전도를 부착하여 lead II, V5로 감시하면서 20-gauge 카테테르(Angiocath™, Becton-Dickinson, Sandy Utah, USA)와 8.5 Fr 폐동맥 카테테르(Edward Lifescience, Irvine, USA)를 2% lidocaine 국소마취 후 요골동맥과 우측 내경정맥(internal jugular vein)에 삽입하였다. 마취는 25명씩 무작위로 나누어 L군(fentanyl 효과치 저목표농도군)은 효과치 목표농도를 fentanyl 5 ng/ml로 하고 H군(fentanyl 효과치 고목표농도군)은 효과치 목표농도를 fentanyl 7.5 ng/ml로 하였다. 두 군 모두 propofol의 효과치 목표농도를 1 $\mu$ g/ml로 주입을 시작하고 유지하였다. 동시에 midazolam 2.5mg을 정주한 후, CACI를 이용하여 fentanyl의 목표농도주입을 시작하여 마취를 유도하였다. 환자의 눈꺼풀반사(eyelid reflex) 반응이 소실되고 물음에 대답이 없으면 vecuronium 0.1mg/kg을 정맥 주입 후 각 군 모두 마스크를 이용하여 100% 산소 4 l/min으로 폐환기 하면서 propofol이 1  $\mu$ g/ml 과 fentanyl은 군에 따라 L군은 5 ng/ml로 H군은 7.5 ng/ml의 목표농도에 도달하면 삽관하였다. 그 후 산소 2 l/min, 공기 2 l/min, 흡입산소농도 0.5로 하여 폐환기를 시작하였으며, 동맥혈가스검사(ABG)상 이산화탄소분압(PaCO<sub>2</sub>)이 35-40mmHg 유지하도록 기계호흡을 시작하여 호흡횟수를 조정하였다.

목표농도주입은 CACI를 이용하여 fentanyl을 투여하며, 약동학적 모형에 기초한 약물 주입용 프로그램(Stelpump version 1.07, Coetzee JF, University of Stellenbosch)을 사용하여 한 대의 주사기펌프(syringe pump: Pilot Anaesthesia, Fresenius, France)를 조절한다. 삼구획모형(three-compartment model)에 효과치구획을 추가한 약동학적 모형을 이용한다. Propofol과 fentanyl의 목표농도주입을 위하여 사용할 미세상수(microconstant)는 표1과 같다<sup>15,16</sup>. CACI 장치는 입력된 구획용적과 미세상수에 의한 삼구획모형에 의하여 약물이 주입되며, 설정에 따라 계산된 혈중목표농도 또는 효과치목표농도를 일정하게

유지하도록 약물을 주입할 수 있는 장치이다. 한 대의 주사기펌프는 RS232C 포트를 통해 직렬케이블(serial 9-pin null modem cable)로 컴퓨터와 연결하여, fentanyl의 최고주입혈중농도(maximal plasma concentration)는 마취유도시 15ng/ml로 설정하여 단시간내 fentanyl의 혈중농도가 초과분출(overshooting) 되는 것을 방지하도록 설정하고, 마취유도가 끝난 후에는 30ng/ml로 설정하여 목표농도를 변화시킬 때 신속하게 목표농도에 도달할 수 있도록 설정하였다. 모든 자료는 매 5초 간격으로 컴퓨터 디스크에 저장하였다. fentanyl은 50 $\mu$ g/ml의 농도로 60ml 주사기(Terumo plastipak compatible syringe)를 이용하여 주사기펌프(Pilot Anaesthesia, Fresenius, France)에 장착하여 사용하였다. Propofol은 1% propofol prefilled syringe(Diprivan PFS, ZENECA Pharmaceuticals, UK)를 목표농도조절주입 주사기펌프(Master TCI, Fresenius Vial S.A., Brezins, France)에 장착하여 사용한다. 목표농도조절주입 주사기펌프에 연령과 체중을 입력하고 효과치 목표농도를 1 $\mu$ g/ml로 시작해서 기관내 삽관시까지 유지하였다.

요골동맥과 우측 내경정맥을 통하여 삽입된 20-gauge 카테테르(Angiocath<sup>TM</sup>, Becton-Dickinson, Sandy Utah, USA)와 8.5 Fr thermister-tipped 폐동맥 카테테르(Edward Lifescience, Irvine, USA)를 통하여 평균동맥압, 평균폐동맥압및 폐동맥쇄기압 및 중심정맥압을 측정하였다. 심박출량은 열회석법으로 Vigilance<sup>®</sup>(Edward Lifescience, Irvine, USA) 모니터를 이용하여 측정하였다.

L군, H군 모두 수술전날 혈압을 3번 측정해서 중간값을 기준으로 삼고 맥박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균동맥압, 중심정맥압, 수축기폐동맥압, 이완기폐동맥압, 평균폐동맥압, 심박출량, 심박출계수를 마취 유도 전, 기관내 삽관직전, 삽관 후 1분되는 시점에서 측정 기록하였다. L군, H군 모두 각 시점에서 투여된 fentanyl과 propofol의 총량, 투여된 심장약을 기록하고, L, H군 모두 각 시점에서 컴퓨터에 표시된 효과치농도를 기록하였다.

모든 통계분석은 SPSS 7.5 (SPSS Inc IL, USA)를 사용하였다. 모든 측정치는 평균  $\pm$  표준편차로 표기하였으며, 각시기별, 군간의 혈액학적 자료(hemodynamic data)의 비교는 반복 측정(repeated measures) ANOVA를, 각군간의 fentanyl과 propofol의 사용량은 student t-test, 각군 간의 인구학(demographic) 자료는 student t-test, Chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였으며 추리통계에서는  $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

⌘ 1. Pharmacokinetic Microconstants for Propofol and Fentanyl

Microconstant	Propofol	Fentanyl
$V_1$ (liter)	0.2280 x mass	0.0936 x mass
$K_{10}$ (/min)	0.1190	0.0815
$K_{12}$ (/min)	0.1120	0.4720
$K_{21}$ (/min)	0.0550	0.1020
$K_{13}$ (/min)	0.0419	0.2260
$K_{31}$ (/min)	0.0033	0.0061
$K_{e0}$ (/min)	0.2910	0.1470

$V_1$  means central volume of distribution and mass means body weight.  $K$  is the inter-compartmental microconstant and subscript digits and characters mean the compartments; 1 = central, 2 = rapid distribution, 3 = slow distribution, 0 = elimination and e = effect-site.

### III. 결과

대상환자의 양군 간에 연령, 체중, 신장, 혈압은 유의한 차이가 없었다(표 2). 마취 전의 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압은 양군 간에 유의한 차이가 없었다(표 3). propofol의 기관내 삽관시 사용량은 양군 모두 0.9mg/kg이었고, L군과 H군에서 fentanyl의 기관내 삽관시 사용량은 각각 4.3 $\mu$ g/kg과 6.2 $\mu$ g/kg이었다(표 3). 양군 간에 기관내 삽관 전후 심박수(그림 1), 수축기 혈압(그림 2), 이완기 혈압(그림 3), 평균 동맥압(그림 4)은 양군 간에 유의한 차이가 없었다(표 3).

표 2. Demographic Data

	Group L(n=25)	Group H(n=25)
Age(yr)	59.5 $\pm$ 9.5	55.2 $\pm$ 11.6
Sex(M/F)	16/9	15/10
Weight(kg)	66.1 $\pm$ 7.4	64.2 $\pm$ 11.4
Height(cm)	162.4 $\pm$ 6.6	162.0 $\pm$ 7.9
Baseline SBP(mmHg)	124.8 $\pm$ 12.9	126.0 $\pm$ 12.5
Baseline DBP(mmHg)	76.9 $\pm$ 6.8	78.4 $\pm$ 8.9

Values are mean  $\pm$  SD.

L: low fentanyl target group(5ng/ml), H: high fentanyl target group(7.5ng/ml), SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

表 3. Hemodynamic data, dose of propofol and fentanyl

	Group	preinduction	preintubation	postintubation
HR	L	68.0 ± 13.7	57.9 ± 11.2	73.4 ± 16.4
	H	74.4 ± 17.8	58.7 ± 10.1	73.7 ± 12.6
SBP	L	151.1 ± 26.9	105.2 ± 15.1	140.1 ± 31.3
	H	156.8 ± 23.7	107.7 ± 10.7	142.9 ± 24.6
DBP	L	76.0 ± 15.8	53.5 ± 9.9	74.4 ± 16.4
	H	78.0 ± 15.0	57.4 ± 11.8	76.4 ± 14.4
MAP	L	102.1 ± 18.5	69.6 ± 11.2	98.4 ± 21.4
	H	107.5 ± 17.3	73.2 ± 12.1	99.4 ± 19.1
propofol (mg/kg)	L		0.9 ± 0.4	
	H		0.9 ± 0.3	
fentanyl (μg/kg)	L		4.3 ± 1.0	
	H		6.2 ± 0.8	

Values are mean ± SD.

L: low fentanyl target group(5ng/ml), H: high fentanyl target group(7.5ng/ml), HR: heart rate (beat/min), SBP: systolic blood pressure(mmHg), DBP: diastolic blood pressure(mmHg), MAP: mean arterial blood pressure(mmHg)

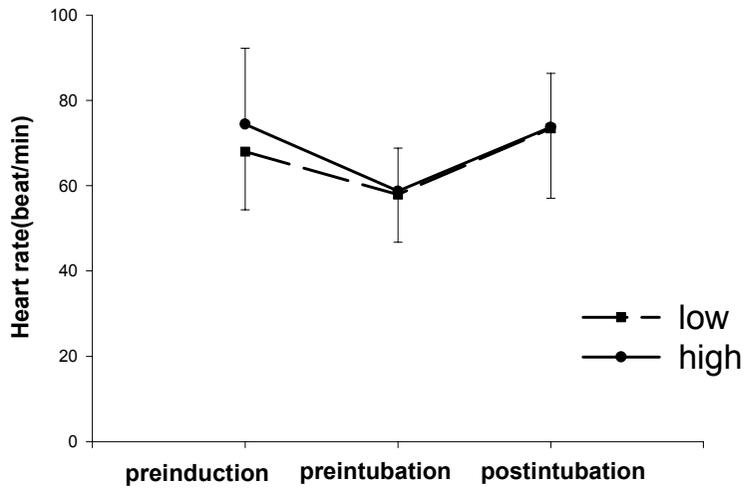


그림 1. Changes in heart rate between low and high fentanyl target group. Values are mean  $\pm$  SD. L: low fentanyl target group(5ng/ml), H: high fentanyl target group(7.5ng/ml)

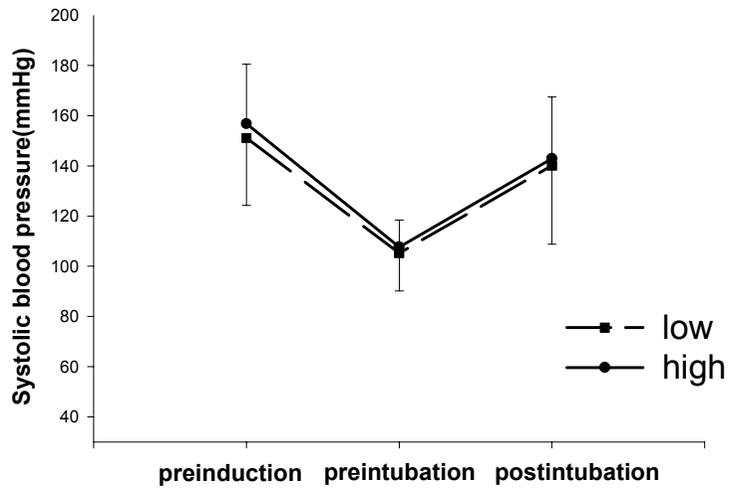


그림 2. Changes in systolic blood pressure between low and high fentanyl target group. Values are mean  $\pm$  SD. L: low fentanyl target group(5ng/ml), H: high fentanyl target group(7.5ng/ml)

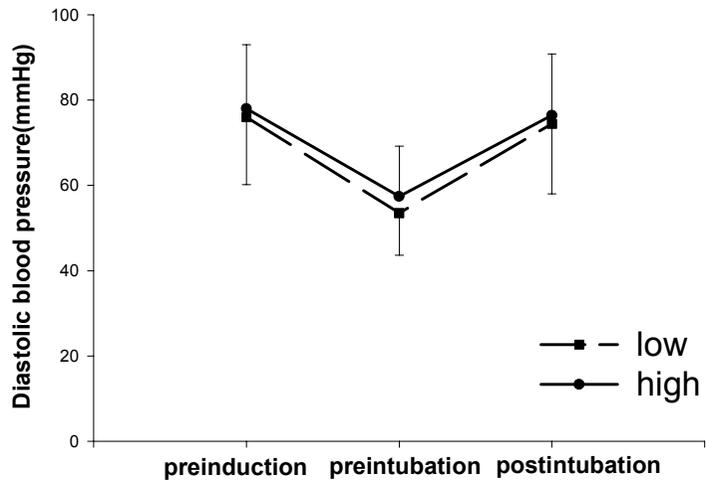


그림 3. Changes in diastolic blood pressure between low and high fentanyl target group. Values are mean  $\pm$  SD. L: low fentanyl target group(5ng/ml), H: high fentanyl target group(7.5ng/ml)

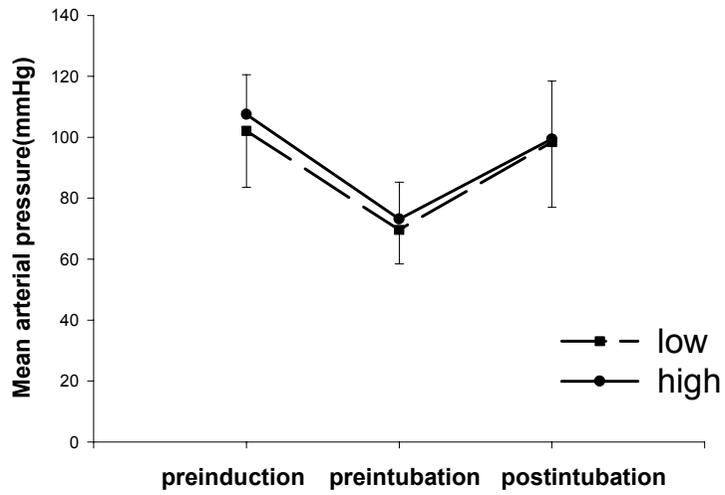


그림 4. Changes in mean arterial blood pressure between low fentanyl target group and high fentanyl target group. Values are mean  $\pm$  SD. L: low fentanyl target group(5ng/ml), H: high fentanyl target group(7.5ng/ml)

#### IV. 고찰

1968년 Kruger-Thiemer<sup>17</sup>가 처음으로 목표농도약주입이라는 개념을 처음 도입한 후로 1981년 Schwilden<sup>18</sup> 등이 이구획 약동학 모형을 사용하여 약물이 일정한 혈중 농도에 빠르게 도달하게 하고 이를 유지시키는 방법을 설명하였다. 컴퓨터를 이용한 전정맥마취로의 첫 시행은 1983년 Schuttler<sup>19</sup> 등이 개발한 CATIA(computer assisted total intravenous anesthesia) 기구이다. 1988년 목표농도약주입체제에 대한 수학적 해결방안을 Shafer<sup>20</sup>와 Jacobs<sup>21</sup>가 발표하였고 STANPUMP와 CACI II system에 각각 내장하였다. 1990년 White와 Kenny<sup>22</sup>가 Diprifusor(Diprivan<sup>®</sup> infusor)의 최초 원형을 소개할 즈음에 기술적으로 성숙되었다. 이런 방법을 보고한 이후로 컴퓨터를 이용한 목표농도주입을 위한 여러 종류의 프로그램이 소개되었다.

CACI를 이용하여 원하는 약물을 목표농도조절 주입하는 방법은 수동 정주 방법에 비해 효과적 농도를 목표농도로 빠르게 도달시켜 일정하게 유지할 수 있고 이를 흡입마취제의 기화기처럼 술 중 수술적 자극에 따른 환자의 반응에 따라 목표농도를 변화시킴으로써 마취의 깊이를 신속하게 조절할 수 있어 기존 정맥마취의 단점을 보완하였고 기존 수동정주방법에 비해 혈액학적 안정성을 도모할 수 있다. 이러한 신속한 목표농도조절은 컴퓨터가 목표농도에 도달하기 위한 약물의 주입속도를 계산하고, 약물의 제거와 재분배를 고려하여 목표농도 유지를 위한 주입속도를 계산하여, 약물의 주입속도를 자동 조절함으로써 가능하게 되었다.

약동학적으로 약물을 일회 정주 후 시간에 따른 혈중 내 약물의 농도는 예를 들어 삼구획 모델로 보면 다음과 같은 다지수공식으로 표현되는데

$$\text{Concentration}(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$$

이 공식에서  $t$ 는 약물 정주 후 시간,  $C(t)$ 는 투여 후 약물의 농도,  $A$ ,  $\alpha$ ,  $B$ ,  $\beta$ ,  $C$ ,  $\gamma$  는 약동학적 모델의 변수(parameter)들이다. 중심구획(central compartment)은 분포용적을 나타내고, 혈액과 빠르게 섞여지고 일차 폐흡수를 포함한다. 삼구획 모델에서 빠른 평형을 이루는 용적은 혈관의 분포가 풍부한 부위이며 천천히 평형을 이루는 용적은 지방조직과 혈관의 분포가 적은 부위이다. 미세상수는  $k_{ij}$  로 표현되는데  $i$  구획에서  $j$  구획으로 약물이 이동되는 비율을 말한다. 일정한 혈중 농도가 유지되면 혈중 농도의 50%까지 감소하는데 걸리는 시간( $t_{1/2k_{e0}}$ )은  $0.693 / k_{e0}$  로 계산할 수 있다<sup>23</sup>. Hughes<sup>24</sup> 등은 지속주입동안 농도의 50%까지 감소하는데 걸리는 시간을 상황민감성반감기라고 하였다. 실제로 약물이 작용하는 곳은 혈중이 아니라 효과처라 불리는 곳이다. 약물이 작용하려면 혈중 내 농도가 최대 증가한 후 효과처에 도달하여 최대 작용할 때까지 지연 현상이 나타나는데 이를 이력현상(Hysteresis)라고 한다. 효과처에서 약물의 농도를 측정하

는 것은 불가능하나 약물의 효과를 신속하게 측정하면 약물의 효과를 나타내는 시간적인 과정의 특성을 알 수 있고, 따라서 효과처에서 약물이 들어오고 나가는 비율을 알 수 있다. 동일한 효과를 나타내는 항정상태(steady state)의 혈중 농도와 연관된 효과처에서의 약물의 농도 특성을 알 수 있다. 다구획 약동학적 모델의 적용을 받는 약물들을 일정한 목표농도로 주입하는 경우 말초조직으로 이동되는 약물의 양은 시간이 갈수록 감소하고, 목표농도를 유지하기 위한 투여율도 시간에 따라 감소한다.

$$\text{Maintenance infusion rate}(t) = C_T \times Q$$

이 공식에서  $C_T$ 는 목표농도이고  $Q$ 는 제거율이다. 다시 표시하면

$$\text{Maintenance infusion rate}(t) = C_T \times V_1(k_{10} + k_{12}e^{-k_{21}t} + k_{13}e^{-k_{31}t})$$

이 공식에서  $V_1$ 는 중심구획의 용적이고  $k_{10}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{13}$ 은 중심구획에서 외부와 각구획으로 약물이 이동되는 비율이다. 이 공식은 혈중에서 일정한 마취제의 농도를 유지하기 위해서 TCI 펌프에서 사용되는 공식이다. TCI 펌프는 실시간으로 이런 공식들을 풀어가며, 필요에 따라 수초간격으로 조절한다<sup>23</sup>.

Scott 과 Stanski<sup>25</sup>가 보고한 fentanyl의 약동학에 의하면 유해자극(기관내 삽관, 피부절개, 피부봉합)에 앞서 신속하게 fentanyl의 혈중 농도를 증가시킬 수 있고, 자극이 덜한(준비, 대기, 유지, 회복) 기간에는 하향 조절할 수 있다. 그러나 혈장은 약물이 작용하는 효과처가 아니다. 혈장에서는 빠른 조절이 가능했지만, 효과처의 농도는 천천히 증가하고 감소한다. 따라서 혈중 농도는 정확하게 조절할 수 있지만 약물의 효과는 TCI 펌프에서 조절하기가 쉽지 않다. 그러나 약물이 효과처에서 신속하게 마취약제의 농도에 도달하고 일정하게 유지하는 방법이 보고되어 있다. 만일 더욱 정교한 조절을 원한다면, 혈장과 효과처 사이가 더 빨리 도달할 수 있는 약물을 사용해야 한다<sup>23</sup>. 이러한 약물로는 remifentanyl이 있는데 복부 수술에 있어서 여러 수술 자극에 있어 alfentanil 보다 우수하게 혈액학적 반응을 조절하였다<sup>26</sup>. 그러나 remifentanyl의 단점은 수술 후 진통효과가 빨리 사라지므로 약 21분 후 환자들이 통증을 호소하기 시작한다<sup>27</sup>. 술후 진통을 조절하기 위한 별도의 조치를 취해야 한다.

Stelpump는 남아프리카 Stellenbosch 대학 마취과의사인 Johan Coetzee와 전자공학자 Ralph Pina가 공동으로 연구하여 개발되었고, MS-DOS 운영체제에서 실행되도록 제작되었다. 혈중농도는 Steven Shafer, 효과처 농도는 Jim Jacobs의 algorithm이 Borland Turbo Pascal로 프로그래밍하여 내장되어 있다<sup>23</sup>.

본 연구에서 fentanyl의 목표농도를 5ng/ml군과 7.5ng/ml군으로 한 이유는 Thomson<sup>28</sup> 등에 의하면 아편양제제와 isoflurane를 이용한 심

장혈관우회로술의 마취관리에서 fentanyl의 혈중농도가 7.5ng/ml일 때 농도-반응 곡선에서 가장 기울기가 급한 부분에 속한다고 하였다. 13ng/ml이상으로 하였을 때 혈액학적 반응은 좋아지지 않았다고 보고 하였다. Alvis<sup>13</sup> 등도 fentanyl의 혈중농도가 7.5ng/ml일 때 수동정주 방법보다 안정적인 혈액학적 반응을 보였다고 한다. 그러나 이 연구에서는 효과치 농도가 아닌 혈중농도를 사용하였으므로 기관내 삽관 시에는 혈중농도와 효과치 농도가 다르다고 생각한다. Kazama<sup>29</sup> 등은 하복부 수술 환자들을 대상으로 기관내 삽관을 포함한 유해자극에 대한 propofol의 농도-반응에 대한 fentanyl의 효과를 조사하였는데 95% 환자의 움직임을 방지하는 propofol의 농도 즉 Cp95에서 기관내 삽관시 수축기 혈압을 완전히 억제할 수 있는 효과치와 평형을 이루었다고 추정되는 fentanyl의 혈중농도는 5.5ng/ml이었다. 본 연구에서는 propofol의 상승작용(synergistic) 효과를 감안하여 5ng/ml와 7.5ng/ml 두 군으로 비교하였다. 수술전날 측정된 혈압과 마취유도전에 측정된 혈압과 차이가 있었으나 아마도 마취 전 처치가 불충분하거나 간접 혈압과 직접 혈압 측정의 차이로 생각된다. 이 연구의 제한점으로는 수술 중 가장 큰 자극은 흉골절개<sup>28</sup>로 생각되나 이에 대한 연구를 시행치 못한 점이며 추후 이에 대한 연구가 보완되어야 할 것이다. 기관내 삽관 전후 혈액학적 반응의 변화는 양군에서 모두 있었으나 fentanyl은 천장효과로 인해 단독으로 고용량을 사용하더라도 일부 수술적 자극에 대한 혈압 상승을 막을 수 없는 경우도 있다<sup>2</sup>. 다음 연구에서는 propofol의 목표농도를 더 증가시키거나 흡입 마취제를 병용해서 사용해야 그러한 변화를 줄일 수 있으리라 생각한다.

propofol의 혈액학적 반응에 대한 연구들에 의하면 마취 유도시 2mg/kg의 propofol을 사용했을 때 수축기 혈압이 15-40%정도 감소하며 이완기 혈압과 평균 동맥압도 유사하게 감소한다. 그 이유는 propofol의 혈관확장때문이며, 심수축력 저하에 대한 효과는 일부 논란이 있다<sup>11</sup>. 다른 원인으로는 혈액 순환량 부족과 교감신경차단 (sympatholytic) 효과에 의한 것일 수 있다<sup>30,31</sup>. 이 연구에서 마취 유도시 사용된 propofol의 양은 0.9mg/kg으로 적은 양이다. propofol은 아편양제제와 병용해서 사용시 상승작용에 의해 propofol이나 아편양제제의 양을 줄일 수 있다<sup>29,32</sup>. D'Atellis<sup>10</sup> 등은 승모관치환술시 저용량의 sufentanil 지속정주와 병용하여 propofol의 목표농도를 1 $\mu$ g/ml로 유지하여 조기회복을 시행하였다. Olivier<sup>9</sup> 등은 심장수술에 remifentanil 지속정주와 propofol 1.5-2 $\mu$ g/ml을 사용하여 안정적 혈액학을 유지하고 조기발관을 시행하였다. propofol은 구혈을 45%이하의 좌심실 기능 저하의 경우에서도 사용되고 있으며<sup>9,33</sup>, 구혈을 30% 이하의 심한 좌심실기능 저하의 경우에도 remifentanil과 병용하여 성공적으로 사용되었다<sup>34</sup>. 체외순환을 시행하는 경우에는 역동학적 미세상수들이 달라지게 되는데 역동학 미세상수들은 중심구획용적 = 6.0  $\ell$  와 제거율 = 0.68  $\ell$ /min에서 15.9  $\ell$  와 1.95  $\ell$ /min로 중심구획용적과 제거율이 증가된다<sup>35</sup>. 그러므로 체외순환을 시행하는 심장수술시

propofol TCI를 사용하는 경우 이러한 점을 고려하여 체외순환중에는 다른 역동학 미세상수를 적용시켜야 마취심도와 빠른 회복을 조절할 수 있다.<sup>10,35</sup>

CACI를 이용하여 원하는 약물을 목표농도조절 주입하는 방법은 효과치 농도를 목표농도로 빠르게 도달시켜 일정하게 유지할 수 있고 이를 흡입마취제의 기화기처럼 수술 중 수술적 자극에 따른 환자의 반응에 따라 목표농도를 변화시킴<sup>29</sup>으로써 마취의 깊이를 신속하게 조절할 수 있어 기존 정맥마취의 단점을 보완할 수 있고 기존 수동정주 방법에 비해 혈액학적 안정성을 도모할 수 있다<sup>13</sup>. 이러한 마취방법이 도입되어 remifentanil, sufentanil, alfentanil등의 상황민감성반감기(context-sensitive half time)가 짧은 약물을 사용하게 되면 심장 수술 후 환자가 더 빨리 회복할 수 있으리라 생각된다.

## V. 결론

본 연구에서는 관상동맥우회로술 환자의 마취관리시 컴퓨터를 이용한 fentanyl의 목표농도조절주입법을 이용하여 기관내 삽관시  $5\mu\text{g/ml}$ 와  $7.5\mu\text{g/ml}$ 군간의 시기에 따른 혈역학적 변화는 유의한 차이가 없었으며 양군에서 모두 안정적 혈역학을 보였다. 관상동맥우회로술 환자에서 propofol의 효과치 목표농도를  $1\mu\text{g/ml}$ 으로 유지하여 기관내 삽관시 컴퓨터를 이용한 fentanyl의 적절한 효과치 목표농도는  $5\text{ng/ml}$ 로 하는 것이 합리적이다. 혈역학적 반응을 최소화하기 위해서는 propofol의 목표농도를 더 늘리거나 흡입마취제를 병용하는 연구와 피부절개와 흉골절개등에 대한 다른 수술적 자극에 대한 연구가 필요할 것이다. 이러한 마취방법이 도입되어 remifentanil, sufentanil, alfentanil등의 상황민감성반감기가 짧은 약물을 사용하게 되면 심장수술 후 환자가 더 빨리 회복할 수 있으리라 생각된다.

## 참고문헌

1. Shapiro BA, Lichtenthal PR. Inhalation-based anesthetic techniques are the key to early extubation of the cardiac surgical patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993; 7(2): 135-6.
2. Wynands JE, Townsend GE, Wong P, Whalley DG, Srikant CB, Patel YC. Blood pressure response and plasma fentanyl concentrations during high- and very high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg.* 1983; 62: 661-5
3. Hilgenberg JC. Intraoperative awareness during high-dose fentanyl--oxygen anesthesia. *Anesthesiology.* 1981; 54: 341-3
4. Silbert BS, Santamaria JD, O'Brien JL, Blyth CM, Kelly WJ, Molnar RR. Early extubation following coronary artery bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. The Fast Track Cardiac Care Team. *Chest.* 1998; 113: 1481-8
5. London MJ, Shroyer AL, Coll JR, MaWhinney S, Fullerton DA, Hammermeister KE, et al. Early extubation following cardiac surgery in a veterans population. *Anesthesiology.* 1998 Jun; 88: 1447-58.
6. Cheng DC, Karski J, Peniston C, Raveendran G, Asokumar B, Carroll J, et al. Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use. A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology.* 1996; 85: 1300-10.
7. Mora CT, Dudek C, Torjman MC, White PF. The effects of anesthetic technique on the hemodynamic response and recovery profile in coronary revascularization patients. *Anesth Analg.* 1995; 81: 900-10.
8. Royse CF, Royse AG, Soeding PF. Routine immediate extubation after cardiac operation: a review of our first 100 patients. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1326-9.
9. Olivier P, Sirieix D, Dassier P, D'Attellis N, Baron JF. Continuous infusion of remifentanyl and target-controlled infusion of

propofol for patients undergoing cardiac surgery: a new approach for scheduled early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000; 14: 29-35.

10. D'Attellis N, Nicolas-Robin A, Delayance S, Carpentier A, Baron JF. Early extubation after mitral valve surgery: a target-controlled infusion of propofol and low-dose sufentanil. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997; 11: 467-73.

11. Reves JG BD. Pharmacology of intravenous anesthetic induction drugs. in: Kaplan JA. *Cardiac anesthesia.* 3rd ed. New York: W.B. Saunders; 1993. p.525-26.

12. Theil DR, Stanley TE, 3rd, White WD, Goodman DK, Glass PS, Bai SA, et al. Midazolam and fentanyl continuous infusion anesthesia for cardiac surgery: a comparison of computer-assisted versus manual infusion systems. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993; 7: 300-6

13. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain JA, et al. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method. *Anesthesiology.* 1985; 63: 41-9

14. Glass PS, Jacobs JR, Smith LR, Ginsberg B, Quill TJ, Bai SA, et al. Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl: assessment of accuracy. *Anesthesiology.* 1990; 73: 1082-90

15. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991; 67: 41-8

16. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology.* 1990; 73: 1091-102

17. Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *Eur J Pharmacol.* 1968; 4: 317-24

18. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981; 20: 379-86
19. Schuttler J, Schwilden H, Stoekel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. *Anaesthesia.* 1983; 38 Suppl: 53-6
20. Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC. Testing computer-controlled infusion pumps by simulation. *Anesthesiology.* 1988; 68: 261-6
21. Jacobs JR. Analytical solution to the three-compartment pharmacokinetic model. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1988; 35: 763-5
22. White M, Kenny GN. Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia.* 1990; 45: 204-9
23. Schafer SL. 목표농도주입을 위한 약동학 및 약력학적 기초. In: 민상기, 유은숙, 김진수, editors. *컴퓨터를 이용한 목표농도주입법 (Computer assisted continuous infusion).* 서울: 의학문화사; 2000. p.3-40
24. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology.* 1992; 76: 334-41
25. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987; 240: 159-66
26. Schuttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, Holder K, et al. A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia.* 1997; 52: 307-17.
27. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg.* 1995; 81: 619-23.
28. Thomson IR, Henderson BT, Singh K, Hudson RJ.

Concentration–response relationships for fentanyl and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1998; 89: 852–61.

29. Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology*. 1997; 87: 213–27

30. Cullen PM, Turtle M, Prys–Roberts C, Way WL ,Dye J. Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg*. 1987; 66: 1115–20.

31. Lepage JY, Pinaud ML, Helias JH, Juge CM, Cozian AY, Farinotti R, et al. Left ventricular function during propofol and fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease: assessment with a radionuclide approach. *Anesth Analg*. 1988; 67: 949–55

32. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*. 1994; 81: 820–8; discussion 26A

33. Phillips AS. McMurray TJ. Mirakhur RK. Gibson FM. Elliott P: Propofol–fentanyl anaesthesia in cardiac surgery: a comparison in patients with good and impaired ventricular function. *Anaesthesia*. 1993; 48: 661–3,

34. Lehmann A, Boldt J, Zeitler C, Thaler E, Werling C. Total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for implantation of cardioverter–defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999; 13: 15–9

35. Bailey JM, Mora CT, Shafer SL. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*. 1996; 84: 1288–97

Abstract

**Proper target concentration of fentanyl during  
endotracheal intubation with a CACI(computer assisted  
continuous infusion) in patients undergoing coronary  
artery bypass graft surgery**

**Jae Hyung Kim**

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Yong Woo Hong)

The computer-assisted continuous infusion(CACI) system was developed to rapidly attain and maintain a stable effect-site fentanyl concentration compared with the intermittent injection method. CACI system allows the anesthesiologist to control effect-site fentanyl concentration during various surgical stimuli in cardiac anesthesia. This system can rapidly control the depth of anesthesia and compensate the disadvantages of IV anesthesia. It attains more stable hemodynamics than manual method. Computer-assisted continuous infusion of fentanyl is safer than a manual method in respect of reducing the total dose of fentanyl during cardiac anesthesia. The early recovery of the patient also enables early tracheal extubation which is an important component of the "fast track" cardiac surgery pathway. In this study, the use of a target-controlled infusion of low-dose propofol was combined with the use of target-controlled infusion of fentanyl for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The purpose of the study was to evaluate the proper effect-site concentration of fentanyl for tracheal intubation of the patient undergoing coronary artery bypass graft surgery.

Fifty patients scheduled for elective coronary artery bypass graft surgery were included. Premedication consisted of intramuscular injection of morphine 0.1 mg/kg. Patients were randomly allocated to L group (effect-site fentanyl concentration=5ng/ml, n=25) or H group (effect-site fentanyl concentration=7.5ng/ml, n=25). Anesthesia was induced and maintained by computer-controlled infusions of propofol and

fentanyl. Anesthesia was induced and maintained with propofol TCI at a target concentration of 1 microgram/mL with midazolam 2.5 mg intravenous at induction period. Hemodynamics and other variables were recorded at the period of preinduction, before intubation and 1 minute after intubation.

The two groups were compared with regard to demographic and perioperative data. The two groups were similar demographically. There were no significant differences of any hemodynamic parameter at any time between the two groups.

Both fentanyl regimens provided stable hemodynamics and adequate anesthesia in patients during endotracheal intubation. It is reasonable to say that the lower dose of fentanyl(5ng/ml) may be recommended rather than a high dose on the basis that they provide the same level of anesthesia for the patient during endotracheal intubation undergoing coronary artery bypass graft surgery.

---

Key Words : CABG, fentanyl, intubation, TCI