

말초정맥로를 통한 Fentanyl의 용량에 따른 기침반사반응

연세대학교 의과대학 마취과학교실

홍정연 · 김원옥 · 김혜금 · 김종훈 · 이승룡

= Abstract =

Dose Response of Fentanyl Cough Reflex through Peripheral Venous Catheter

Jeong Yeon Hong, M.D., Won Oak Kim, M.D., Hae Keum Kil, M.D.
Jong Hoon Kim, M.D. and Seung Lyong Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: We observed fentanyl known as centrally-acting antitussive agents provoke a cough response in some patients at induction of anesthesia. This may be of clinical importance.

Method: 121 patients(ASA class I) were assigned randomly to 4 groups. Each group was given different doses of fentanyl [Group 1(n=30); 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Group 2(n=30); 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Group 3(n=33); 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Group 4(n=28); 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$], within 1 second through a peripheral venous cannula before induction of anesthesia. All patients were observed carefully in order to detect a cough response and any side effects.

Result: The incidences of FCR(Fentanyl Cough Response) were 0% in Group 1, 10.0% in Group 2, 30.3% in Group 3, and 39.3% in Group 4. The ED_{50} of FCR was 4.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The mean onset-time from the end of fentanyl administration to the beginning of coughing was 12.5 seconds. FCR was decreased with aging, but not affected by weight, height, or smoking. Other serious side effects were not accompanied.

Conclusion: Fentanyl can evoke the pulmonary chemoreflex dose-dependently and the ED_{50} was 4.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$. (Korean J Anesthesiol 1997; 33: 59~62)

Key Words: Anesthetics, intravenous: fentanyl. Complication: cough.

서 론

다양한 용량에 따라 단독 마취제 또는 마취 보조제로 널리 사용되고 있는¹⁾ 마약제제의 유용한 작용 중의 하나는 기침반사를 억제하는 것인데²⁾, 본 연구자들은 마취유도 전 기관 삽관에 의한 혈역학적 반응을 둔화시키기 위해 투여한^{3,4)} 소량의 fentanyl이

많은 환자에서 기침을 유발하는 것을 관찰하였다(Fentanyl Cough Response, FCR). 기침반사를 자극하거나 억제하는 수용체 자체의 이중성(receptor dualism), 또는 fentanyl의 용량과 정주속도 및 투여경로에 따른 수용체에 대한 이상성 효과(biphasic effect)^{5,6,7)} 등이 보고되고 있지만 반사궁의 구심성 및 원심성 경로와 뇌의 중심성 효과 사이에 얽힌 복잡한 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다. 마취유도시에 발생하는 기침은 기흉, 기종격동과 같은 압력손상 외에 안압과 뇌압을 올리고 심혈관계 반응을 악화

시켜 환자에 따라 위험한 결과를 초래할 수도 있다⁸⁾.

본 연구의 목적은 용량에 따른 fentanyl 정주에 의한 기침 빈도를 조사하여 ED₅₀를 산출해보고, 또 이때 환자의 나이와 흡연유무가 영향을 미치는지를 알아보는 것이다.

대상 및 방법

전신마취하에 예정수술을 시행받은 미국마취과학회 분류상 1급에 속하는 10세에서 60세 미만의 121명의 환자를 대상으로 하였다. 술전 만성 및 급성 기침증상을 보이거나 천식을 비롯한 폐질환이 있는 환자 및 머리와 목수술을 받는 환자는 대상에서 제외하였다. 기침반사에 영향을 줄 수 있는 미주신경억제제와 진정제의 전투약은 하지 않았고 수술실 온도는 17~20°C를 유지하였다. 환자들은 손등에 20 gauge catheter(Angiocath, Becton Dickinson Vascular Access, U.S.A.)로 정맥로를 확보하고 stopcock(3-Way Stopcock, Nipro Medical Inc., Japan)를 근위부(proximal site)에 연결하여 약제와 수액이 빠르게 투여되도록 하였다. 수술실에 도착후 양외위로 누운 상태에서 심전도와 비침습적 혈압 감시장치, 맥박산소계측기를 거치하여 감시하였다. 임의로 선정된 각 Group에서 실온의 preservatives-free fentanyl(Fentanyl Citrate, Myungmoon Pharm.Co., Korea)을 Group 1(n=30)은 0.5 µg/kg, Group 2(n=30)는 1 µg/kg, Group 3(n=33)은 2 µg/kg, 그리고 Group 4(n=28)는 4 µg/kg를 1초 이내에 정주한 후 1분 동안 기침이 유발되는지 관찰하고 정주 후부터 기침유발 시작까지의 시간을 기록하였다. 그 외에 기관지 경련, 전흉부 골격근 긴장도 증가 또는 발작 등이 일어나는지 관찰하여 기록하였다.

각 Group간의 역학적 자료는 ANOVA 및 Chi-Square test, 혈액학적 수치는 repeated measures ANOVA를 사용하여 비교하였고 p값이 0.05 미만일 때를 유의 있다고 판정하였다. 기침반사에 대한 fentanyl의 ED₅₀는 Probit analysis(SPSS 7.0)로 구하였다.

결 과

4 Group간에 연령, 체중, 키, 그리고 흡연정도는 유의한 차이가 없었다. 기침발생 빈도는 Group 1은 0%, Group 2는 10.0%, Group 3는 30.3%, 그리고 Group 4에서 39.3%로 나타나 fentanyl의 용량이 증가할수록 기침발생이 증가하였고 정주 후 기침발생까지의 시간은 평균 12.5초였다(Table 1). 말초 정맥로를 통해 1초 이내에 실온의 fentanyl을 투여하여 발생한 기침에 대한 ED₅₀는 4.25 µg/kg로 산출되었다. 체중과 키, 흡연은 기침발생에 영향을 미치지 않았으며 연

Table 1. Incidence of FCR and Onset-time

Group(n)	Incidence of Coughing(%)	Onset-time (sec)	SpO ₂ <91%*
0.1 µg/kg(30)	0 (0.0)	-	-
1 µg/kg(30)	3 (10.0)	11.0	1
2 µg/kg(33)	10 (30.3)	12.9	1
4 µg/kg(28)	11 (39.3)	12.6	14

FCR: fentanyl cough reflex. n: number of the patients. *: All side effects were oxygen desaturation below 91%, that were recovered immediately after supplying 100% oxygen via mask and just encouraging the deep breath, except 1 of Group 4 in which positive pressure ventilation was necessary.

Table 2. Comparison of Incidences of FCR by Age (FCR/ number of patients)

Age(year)	Group 2(%)	Group 3(%)	Group 4(%)	Total (%)
10 - 19	1/5(20.0)	2/4(50.0)	2/3(66.7)	5/12(41.7)
20 - 29	2/11(18.2)	5/13(38.5)	3/5(60.0)	10/29(34.5)
30 - 39	0/5(0)	2/6(33.3)	3/7(42.9)	5/18(27.8)
40 - 49	0/5(0)	1/8(12.5)	2/7(28.6)	3/20(15.0)
50 - 59	0/4(0)	0/2(0)	1/6(16.7)	1/12(8.3)

FCR: fentanyl cough reflex

령이 증가할수록 기침발생이 감소하는 경향을 보였다(Table 2). 합병증으로 기관지 경련, 골격근 긴장도 증가 및 발작은 관찰할 수 없었으며, 91% 미만으로 산소포화도가 떨어진 예는 Group 1에서는 없었고 Group 2와 3에서 각각 1예, Group 4에서 14예로 100% 산소마스크 거치 후 심호흡을 격려하여 곧 정상으로 회복되었으나 Group 4의 1예에서는 양압으로 보조호흡을 실시하여 회복되었다.

고 찰

운동성 기관지 긴장도(bronchomotor tone)의 조절은 부교감 신경계를 비롯한 말초 및 중심성 신경계와 각종 전달물질, 세포막 단위에서의 "second messengers" 등이 관여한다⁹⁾. 활성화된 stretch receptor, irritant receptor, C-fiber ending의 세가지 구심성 수용체로부터의 자극은 미주신경을 통해 수질중심(medullary cough center)으로 가는데, 이곳에는 미주핵(vagal nucleus)과 고위 뇌기저부(higher brain stem)와 피질중심(cortical center)의 자극이 함께 모이게 되며 미주신경, 설인신경, 그리고 체신경을 통한 원심성 전달체계를 거쳐 기관지 수축을 일으키고^{9,10)} 이것이 아마도 기침을 유발하는 것이거나 적어도 밀접한 연관을 갖고 있을거라고 추측되어왔다.

Irritant receptor 또는 cough receptor는 조직학적으로 기도의 상피에 위치하고 기관지 bifurcation 부위에 밀집해 있어 기침을 일으키는 주 수용체로 생각되지만¹¹⁾, 이는 mechanoreceptor로 폐혈관계에 의해 직접적인 영향을 받고 폐부종, 폐울혈, 무기폐와 같은 병적인 상태에서 자극을 받아 기침을 유발시키므로 inflammatory "priming"이 필요한 stretch receptor와 마찬가지로 FCR에 의한 기침반사에는 관여하지 않는 것 같다. C-fiber ending은 J receptor(juxta-pulmonary capillary receptor)라고도 하며 폐로부터 구심성 미주신경섬유의 75%를 차지한다. 이 수용체는 주로 화학반사를 매개하는데 동물과 사람에서 차이가 있지만 enkephaline-analog, lobeline을 비롯한 여러 화학물질이 기침을 유발하는 것으로 확인되었다^{12,13)}.

Böhrer등은 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 fentanyl을 중심정맥로 투여시 45.9%, 말초정맥로 투여시 2.7%의 기침반응을 보고하면서 기침반사를 일으키려면 중심정맥의 높은 fentanyl 농도가 필요하다고 주장한 반면⁶⁾, 한등⁷⁾

은 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 소량 사용시에도 기침이 유발됨을 보고하면서 그 기전은 알 수 없다고 하였다. 그러나 Phua등⁵⁾은 폐 상부의 점막은 irritant receptor가 기계적 자극에 예민한데 비해 하부는 J receptor보다는 약하지만 fentanyl과 같은 화학물질에 쉽게 자극받아 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 소량으로도 기침을 일으킬 수 있다고 주장하였다¹¹⁾. 따라서 용량에 대한 기침반사반응의 빈도는 논란의 여지가 남아있다.

Fentanyl은 70.1%¹⁴⁾ 또는 75.2%¹⁵⁾가 폐혈류의 1차 순환에서 폐내에 격리됨을 보고한 임상연구들이 있는데 이것으로 정주후 기침유발 시작까지 12.5초의 간격을 설명할 수 있을 것으로 사료된다. 본 실험에서는 정주속도를 1초 이내로 빠르게 투여하였는데, 정주속도는 약력학에 영향을 미쳐 실지로 수용체에 도달하는 약물의 농도를 변화시킬 수 있다. 연령이 감소할수록 FCR가 증가하는 것은 수용체의 감수성의 차이 뿐만 아니라 이런 혈류학적인 차이 때문인 것 같다. 연령이 FCR에 미치는 영향⁷⁾은 본 실험에서도 확인되었으나 소아와 60세 이상의 노인을 대상으로 제외하였으므로 이에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

그 외에 어떤 종류의 점막 변형은 기도의 평활근을 직접 자극하여 수축을 일으키는데 fentanyl이 그 원인이 된다는 보고도 있다¹⁶⁾. 또 central vagal discharge에 의해서도 운동성 기관지 긴장도가 증가되는데⁹⁾ fentanyl은 미주핵을 자극하는 효과를 갖고 있다¹⁷⁾.

FCR에는 우심방의 고삼투압성 자극¹⁸⁾이나 온도의 변화¹⁹⁾가 기도 평활근에 직접적인 영향을 미칠 수 있다고 하지만 fentanyl의 osmolality는 $2 \pm 1 \text{ mosm}/\text{kg}$ water로 증류수와 비슷하며, 본 연구에서는 약물의 온도와 실내온도를 일정하게 유지한 상태에서 실험하여 이 효과를 배제시켰다.

결론적으로 FCR은 용량에 비례하고($\text{ED}_{50}=4.25 \mu\text{g}/\text{kg}$) 연령이 감소할수록 증가하며 흡연유무에는 영향을 받지 않았다. 따라서 마취유도시 fentanyl을 빠르게 정주할 때 이를 고려하여 기침에 의한 부작용을 염두에 두어야 할 것이다. 그리고 좀더 체계적이고 세분화된 FCR의 구심성, 원심성 경로에 대한 실험 및 임상연구를 통해 기침억제와 유발의 수용체 이중성(receptor dualism) 또는 fentanyl 이상성 효과의 실체를 파악하고 효과적으로 이를 임상에 적용할 필요

가 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Stoelting RK: Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd ed. Pennsylvania, Lippincott Company. 1991, pp 85-8.
2. Jaffe JH, Martin WR: Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York, Macmillan Publishing Company. 1985, pp 491-531.
3. 이윤우, 이숙영, 이영석, 김종래, 박광원: 마취유도 전 fentanyl 정주가 기관내 삼관시 혈액학 변화에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1992; 25: 477-84.
4. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obra H: Fentanyl attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 85-9.
5. Phua WT, Teh BT, Jong W, Lee TL, Tweed WA: Tussive effect of a fentanyl bolus. Can J Anaesth 1991; 38: 330-4.
6. Böhler H, Fleischer F, Werning P: Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. Anaesthesia 1990; 45: 18-21.
7. 한종인, 이귀용, 이춘희, 오은정: Fentanyl 정주에 의한 기침유발과 lidocaine의 기침억제 효과. 대한마취과학회지 1996; 31: 462-465.
8. Banner AS: Cough-physiology, evaluation and treatment. Lung 1986; 164: 79-82.
9. Leff AR: State of the art: Endogenous regulation of bronchomotor tone. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 1198-216.
10. Chausow AM, Banner AS: Comparison of the tussive effects of histamine and methacholine in humans. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 1983; 55(2): 541-46.
11. Widdicombe JG: Pulmonary and respiratory tract receptors. J Exp Biol 1982; 100: 41-57.
12. Sapru HN, Willette RN, Krieger AJ: Stimulation of pulmonary J receptors by an enkephalin-analog. J Pharmacol Exp Ther 1981; 217: 228-34.
13. Jain SK, Subramanian S, Julka DB, Guz A: Search for evidence of lung chemoreflexes in man: study of respiratory and circulatory effects of phenyldiguanide and lobeline. Clinical Science 1972; 42: 163-77.
14. Taeger K, Weninger E, Schmelzer F, Adt M, Franke N, Peter K: Pulmonary kinetics of fentanyl and alfentanyl in surgical patients. Br J Anaesth 1988; 61: 425-34.
15. Roerig DL, Kotrly KJ, Vucins EJ, Ahif SB, Dawson CA, Kampine JP: First pass uptake of fentanyl, meperidine, and morphine in the human lung. Anesthesiology 1987; 67: 466-72.
16. Yasuda I, Hirano T, Yusa T, Satoh M: Tracheal constriction by morphine and fentanyl in man. Anesthesiology 1978; 49: 117-9.
17. Reitan JA, Stengert KB, Wymore ML, Martucci RW: Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. Anesth Analg 1978; 57: 31-6.
18. Bretschneider H: Osmolalities of commercially supplied drugs often used in anesthesia. Anesth Analg 1987; 66: 361-2.
19. Souhrada M, Souhrada JF: The direct effect of temperature on airway smooth muscle. Resp Physiol 1981; 44: 311-23.