

Fentanyl의 기침반사반응에 대한 Morphine, Propofol, Atropine 및 Midazolam 전처치 효과

연세대학교 의과대학 마취과학 교실

홍정연 · 김혜금 · 김원욱 · 이윤우 · 김창호

- Abstract -

The Pretreatment Effects of Morphine, Propofol, Atropine, and Midazolam on Fentanyl Cough Response

Jeong Yeon Hong, M.D., Hae Keum Kil, M.D., Won Oak Kim, M.D.
Youn Woo Lee, M.D. and Chang Ho Kim, M.D.

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

Background: The afferent and efferent pathways of fentanyl cough response (FCR) and central organization are poorly understood at present. The aim of this study was to investigate the pretreatment effects of morphine, propofol, atropine, and midazolam on FCR.

Method: The 120 healthy patients were randomly assigned to six equal pretreatment groups. They received 2 µg/kg fentanyl rapidly through a peripheral venous catheter. The patients in each group were pretreated before the time necessary for peak plasma levels with different drugs as follows: group 1, no premedication; group 2, morphine 0.05 mg/kg iv; group 3, morphine 0.05 mg/kg iv + naloxone 0.01 mg/kg iv; group 4, propofol 0.5 mg/kg iv; group 5, atropine 0.01 mg/kg iv; group 6, midazolam 0.05 mg/kg iv. The patients were observed for any coughing or side effects, including oxygen desaturation, bronchoconstriction, chest wall rigidity and seizure.

Result: 40% of patients in group 1 (control) had a cough response to fentanyl. Group 2 (morphine) and group 3 (morphine + naloxone) showed a reduced FCR of 10%. The incidence of coughing was 60% of the patients in group 4 (propofol), 30% in group 5 (atropine), and 40% in group 6 (midazolam). These were not statistically significant.

Conclusion: FCR is not altered by pretreatment with propofol, atropine, or midazolam, but morphine inhibits cough response and this antitussive effect was not antagonized by naloxone. (Korean J Anesthesiol 1997; 33: 711~715)

Key Words: Anesthetics, intravenous: fentanyl; midazolam; morphine; propofol. Parasympathetic nervous system: atropine. Reflexes: cough.

서 론

Fentanyl이 기침을 유발하는 것 (FCR, Fentanyl Cough

Response)은 기도의 irritant receptor (RAR, rapidly adapting pulmonary stretch receptor)를 직접 자극하거나 C-fiber receptor (J receptor, juxta pulmonary capillary receptor)의 자극으로 분비된 tachykinin에 의해 RAR이 간접적으로 자극되어 일어나게 되는데¹⁾, 이 말초 수용체들은 미주신경을 따라 수질중심 (medul-

lary cough center)에 구심성 신경전달을 보내게 된다. 이곳에는 미주핵 (vagi nucleus), 고위 뇌기저부 (higher brain stem)와 피질중심 (cortical center)으로부터의 자극이 함께 모여 복잡한 상호작용을 하며 미주신경, 설인신경, 또는 체신경의 원심성 전달체계를 거쳐 기관지 수축을 일으키고²⁾ 이것이 기침을 유발시키는 유력한 기전으로 여겨져 왔다³⁾. 또 fentanyl이 직접 중추에 작용하여 미주핵 또는 미형핵 (caudate nucleus)의 아편양제제 수용체 (opioid receptor) 또는 밝혀지지 않은 기침 수용체 (tussive receptor)를 자극하여 각각 미주신경과 선조체-흑질경로 (striatal-nigral pathway)를 통해 기관지 수축을 일으킬 수 있음도 보고되었다^{4,5)}. 그러나 FCR을 일으키는 반사궁의 정확한 구심성, 원심성 경로와 뇌의 중심성 효과 사이의 복잡한 상호작용은 잘 알려져 있지 않다.

본 저자들은 말초정맥을 통해 2 µg/kg의 fentanyl을 빠르게 투여하여 FCR을 유발시킬 때 morphine, propofol, atropine 및 midazolam의 전처치가 FCR 빈도에 어떤 영향을 미치는가를 관찰하여 FCR 기전에 근접해 보고자 하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 예정수술을 시행받은 미국마취과학회 분류상 신체등급 1에 속하는 20세에서 40세 미만의 120명의 환자를 대상으로 하였고, 수술 전 마취과 의사가 실험에 대해 설명하고 동의를 얻었다. 만성 및 급성 기침증상을 보이거나 천식을 비롯한 폐질환의 기왕력이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 모든 환자는 손등에 20 gauge Angiocath로 정맥로를 확보하고 3-way Stopcock를 근위부에 연결하여 약제와 수액이 빠르게 투여되도록 하였다. 전투약은 하지 않았으며, 갑작스런 온도차에 의한 기침을 방지하기 위해 수술실 온도는 17~20°C를 유지하였다. 수술실에 도착후 양와위로 누운 상태에서 심전도와 비침습적 혈압 감시장치, 맥박산소계측기를 거치하여 감시하였다. 환자들은 6개의 군으로 나뉘어 각 20명씩 임의로 배치되었고 2 µg/kg의 preservatives-free fentanyl (Fentanyl Citrate, 명문제약, Seoul, Korea)을 미리 확보한 손등의 정맥로를 통해 1초 이내에 투여받았다. 이때 fentanyl을 투여하기 전, 1군(대조군)을 제외하고 각군별로 각 약제의 최대혈중농도를

나타낼 수 있는 시간간격을 두고 다음과 같이 전처치하였다. 2군, morphine 0.05 mg/kg IV (15분전); 3군, morphine 0.05 mg/kg IV (15분전)+naloxone 0.01 mg/kg IV (1분전); 4군, propofol 0.5 mg/kg IV (1분 30초전); 5군, atropine 0.01 mg/kg IV (1분전); 6군, midazolam 0.05 mg/kg IV (3분전). Fentanyl 투여후 1분 동안 기침이 유발되는지 관찰하고 활력징후와 산소포화도를 감시하였다. 91% 미만의 산소포화도를 나타내면 즉시 100% 산소를 투여하였고 그 외에 기관지 경련, 골격근 긴장도 증가 또는 발작이 일어나는지 관찰하였다.

각 군간 환자의 인구통계학적 자료는 ANOVA를, 그리고 FCR 빈도의 군간의 비교는 Chi-Square test를 사용하여 통계학적 평가를 하였으며 p값이 0.05 미만일 때를 유의하다고 판정하였다.

결 과

각 군간에 연령, 체중, 키의 인구통계학적 자료는 유의한 차이를 보이지 않았다.

전처치를 하지 않은 1군(대조군)은 8명의 환자가 기침반응을 나타내어 40%의 빈도를 나타냈다. Morphine을 전처치한 2군에서는 2명 (10%)만이 기침을 유발하여 빈도가 유의하게 감소하였으나, 3군에서 morphine 정주후 이를 naloxone을 투여했을 때 2명 (10%)이 반응을 나타내 morphine에 의한 기침반사반응의 역제가 naloxone으로 길항되지 않았다. Propofol (4군)은 12명 (60%)으로 오히려 증가한 경향이 있지만 대조군에 대하여 통계적 의의가 없었고, 5군은 atropine을 전처치한 군으로 6명 (30%)이 반응을 나타내 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. midazolam (6군)도 8명 (40%)에서 기침을 유발시켜 FCR을 감소시키지 못하였다(Fig. 1).

심한 저혈압을 비롯한 기관지 경련, 골격근 긴장도 증가 및 발작 등의 합병증은 관찰할 수 없었고, 91% 미만의 산소포화도 감소는 11명에서 나타났는데 이 중에서 8명이 propofol을 전처치한 4군에 해당하는 환자였고 마스크로 100% 산소를 투여하여 곧 정상으로 회복되었다.

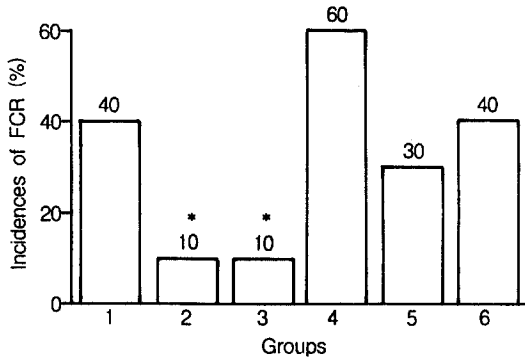


Fig. 1. Comparison of the incidences of FCR in each pretreatment groups. FCR; fentanyl cough response. Group 1, no pretreatment (control); group 2, morphine 0.05 mg/kg + fentanyl 2 mg/kg; group 3, morphine 0.05 mg/kg + naloxone 0.01 mg/kg + fentanyl 2 mg/kg; group 4, propofol 0.5 mg/kg + fentanyl 2 mg/kg; group 5, atropine 0.01 mg/kg + fentanyl 2 mg/kg; group 6, midazolam 0.05 mg/kg + fentanyl 2 mg/kg. *, different from control significantly ($p < 0.05$).

고찰

Kamai와 그의 동료들은 기침반응의 중심성 효과에 대한 몇가지 중요한 약리학적 실험을 하였는데, 아편양제제의 기침억제반응이 동물실험에서 μ_2 -수용체(mouse)나⁶⁾ κ_1 -receptor(rat and mouse)에^{7,8)} 의해 일어난다고 보고하였다. 또 GABA-촉진제는 고양이와 기니픽에서⁹⁾, NMDA 길항제는 쥐에서 각각 기침억제작용을 나타낸다는 연구가 발표되었지만¹⁰⁾ 사람에서는 잘 알려져 있지 않다. 이런 일련의 연구들은 기침을 유발시키는 신경학적 기전과 아편양제제의 기침억제작용 기전을 규명하는데 시사하는 바가 크다. 저자들은 fig.2에서 지금까지 알려지거나 가정된 fentanyl 기침반사궁(cough reflex arc)를 단순화시켜 도해하여 보았다.

아편양제제는 연수의 기침중추에 직접작용하여 기침반사를 억제시킨다고 알려져 있다^{1,2,4)}. 본 실험에서 morphine 전처치가 FCR의 빈도를 유의하게 감소시켰는데 이는 naloxone으로 길항되지 않은 것으로 보아 사람에서의 기침억제 반응은 아편양제제 수용체의 작용에 의하지 않거나, 진통작용을 나타내는 수용체보다 덜 특이하고(stereospecific) naloxone에

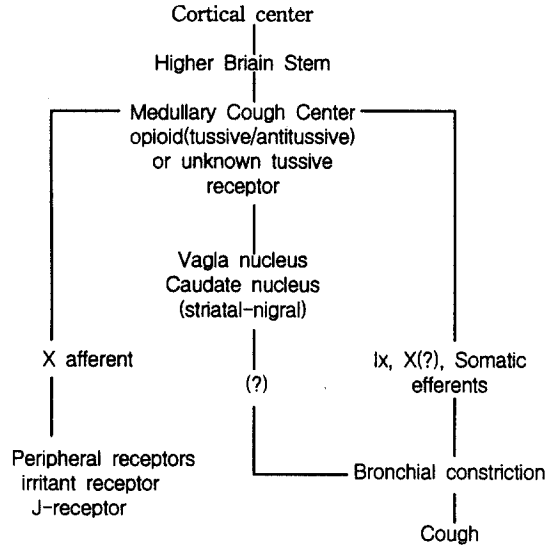


Fig. 2. Possible mechanisms of Fentanyl Cough Reflex Arc.

덜 민감한 새로운 아형의 수용체에 의한 것으로 추측된다. Phua등은 이를 수용체 이중성(receptor dualism)이라고 설명하였는데⁴⁾, 실제로 몇몇 아편양제제들은 진통작용을 나타내는 용량보다 훨씬 낮은 용량에서 기침억제제를 나타내고¹¹⁾ codeine의 경우 기침억제 정도는 진정정도와 상관관계가 없음이 보고된 바 있다¹²⁾.

운동성 기관지 긴장도는 주로 미주신경의 지배를 받고 있는데¹³⁾ Reitan등은 미주신경 절단시 fentanyl에 의한 미주신경 자극 효과가 억제됨을 확인하였다¹⁴⁾. 따라서 무스카린성 수용체(muscarinic site)에 작용하는 atropine 전처치가 FCR에 영향을 미칠 것으로 예상하였으나 본 실험 결과에서는 유의하게 맥박을 증가시켰음에도 불구하고 FCR의 빈도를 감소시키지 못하였다. 그러므로 미주신경을 매개로 하는 기관지 수축은 FCR의 경로에 관여하지 않을 것으로 생각되며 아마도 이 무스카린성 수용체를 통한 미주신경 전달 체계에 무관한 다른 원심성 경로를 거쳐 일어나는 것 같다.

많은 용량의 fentanyl을 빠르게 주입했을 때 나타나는 부작용으로 흉곽 골격근 긴장도가 증가하는 경우가 있는데 이때 발생하는 연조직에 의한 성문 위 폐쇄나 성대의 갑작스런 내전이 기침을 유발시

키는 하나의 원인이라고 하는 주장이 있다¹⁵⁾. 흉곽 골격근 긴장도 증가 기전은 활성화된 중심성 선조체에 도파민 변성(striatal-dopamine degradation)을 나타내는 미형핵에 존재하는 μ -수용체 자극에 의한 것이다¹⁶⁾. 따라서 GABA 수용체 촉진 및 길항제들이 이런 합병증을 감소시키기 위해 흑질(substantia nigra)에 투여되기도 하였다⁵⁾. Midazolam은 이 경로에 영향을 줄 수 있는 GABA 촉진제이지만 본 실험에서는 FCR의 빈도를 유의하게 감소시키지 못하였다.

Propofol은 동물실험에서 평활근에 직접 작용하여 기도를 현저히 이완시킨다¹⁷⁾. 또한 건강한 수술환자에서 fentanyl로 유발될 수 있는 기관지 수축을 예방하는 효과가 있다고 Gigarini등¹⁸⁾이 보고하였는데 본 실험에서는 fentanyl 직전에 투여한 소량의 propofol이 FCR 빈도에 영향을 주지 못하였다. 이는 아마도 본 실험이 0.5 mg/kg의 용량으로 전처치한 것에 비해 Gigarini등은 2.5 mg/kg 투여후 9 mg/kg/h로 지속 주입한 환자를 대상으로 한 차이 때문으로 생각할 수 있지만 사람에서 propofol의 용량에 따른 기도이완 효과의 정도는 알려진 바 없다. Pedersen¹⁹⁾은 propofol의 기도 이완 효과가 직접적인 작용이라 가정하고 단순히 기관지 수축을 일으키는 매개체들의 수용체를 봉쇄함으로써 생기는 것이 아니라 이온통로나 effector mechanism의 발현 또는 비선택적인 경로를 통해서 일어난다고 주장하였다.

합병증으로 91% 미만의 산소포화도 감소를 나타낸 11명중 8명이 propofol 전처치군으로 뚜렷하게 많은 비중을 차지하였다. 이는 정주후 생긴 무호흡에 의한 것이며 30초가 넘는 지속성 무호흡(prolonged apnea)의 빈도는 아편양 제제와 함께 사용했을 때 빈번히 나타나고, 다른 정맥마취제보다 propofol이 그 효과가 훨씬 크다고 보고되었다^{20,21)}.

결론적으로 FCR은 morphine에 의해 억제되나 naloxone에 의해 길항되지 않았으므로, 기침억제 효과는 μ -수용체에 의하지 않거나 혹은 감수성이나 친화성이 다른 종류의 수용체에 의한 것으로 생각된다. Atropine도 FCR에 영향을 주지 못했으므로 미주 신경이 이 반응의 원심성 경로에 관여하지 않는 것 같다. GABA 촉진제인 midazolam과 propofol도 FCR을 감소시키지 못해 연수 기침증후에 μ -수용체나 GABA-수용체와는 별도의 알려지지 않은 기침 수용체의 존재 가능성을 시사해 준다. Propofol의 FCR에

대한 반응은 유의하게 나타나지 않았으나 사람에서 용량에 대한 기도이완 효과와 FCR에 미치는 영향을 좀 더 많은 임상연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Widdicombe JG: Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995; 8: 1193-202.
2. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS: Cough. A comprehensive review. *Arch Int Med* 1977; 137: 1186-91.
3. Böhrer H, Fleischer F, Weining P: Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. *Anaesthesia* 1990; 45: 18-21.
4. Phua WT, Teh BT, Jong W, Lee TL, Tweed WA: Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* 1991; 38: 330-4.
5. Havemann U, Turski L, Schwaz M, Kuschinsky K: On the role of GABA-ergic mechanisms in striatum and substantia nigra in mediating muscular rigidity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1983; 322: 373.
6. Kamaï J, Iwamoto Y, Suzuki T, Misawa M, Nagase H, Kasuya Y: The role of the μ_2 -opioid receptor in the antitussive effect of morphine in μ_1 -opioid receptor deficient CXBK mice. *Eur J Pharmacol* 1993; 240: 99-101.
7. Kamaï J, Tanihara H, Kasaya Y: Antitussive effects of two specific κ -opioid agonists, U-50, 488H and U-62, 066E, in rats. *Eur J Pharmacol* 1990; 187: 281-6.
8. Kamaï J, Iwamoto Y, Misawa M, Nagase HC, Kasuya Y: Antitussive effects of (Met⁵) enkephalin-Arg⁶-Phe⁷ in mice. *Eur J Pharmacol* 1994; 253: 293-6.
9. Bolser DC, Aziz SM, Degennaro FC: Antitussive effects of GABA agonists in the cat and guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 491-5.
10. Kamaï J, Tanihara H, Igarashi H, Kasma Y: Effects of N-methyl-D-aspartate antagonists on the cough reflex. *Eur J Pharmacol* 1989; 168: 153-8.
11. Jaffe JH, Martin WR: Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York, Macmillan Publishing Co. 1985, pp 491-531.
12. Sevelius H, McCoy JF, Colmore JP: Dose response to codein in patients with chronic cough. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 449-55.
13. Leff AR: Endogenous regulation of bronchomotor tone. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1198-216.
14. Reitan JA, Stengert KB, Wymore ML, Martucci RW: Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1978; 57:

- 31-6.
15. Benthuyzen JL, Smith NT, Sanford TJ, Head N, Dec-Silver H: Physiology of alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology* 1986; 64: 440-6.
 16. Wand P, Kuschinsky K, Sontag KH: Morphine induced muscular rigidity in rats. *Eur J Pharmacol* 1973; 24: 189-93.
 17. 김기준, 고신옥, 김원옥, 남용택: 기니퓰(guinea-pig) 기관평활근에 대한 propofol과 ketamine의 이완효과. *대한마취과학회지* 1997; 32: 185-91.
 18. Gigarini I, Bonnet F, Lorino AM, Harf A, Desmots JM: Comparison of the effects of fentanyl on respiratory mechanics under propofol or thiopental anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 253-6.
 19. Pedersen CM: The effect of sedation with propofol on postoperative bronchoconstriction in patients with hyperactive airway disease. *Intensive Care Med* 1992; 18: 45-6.
 20. Taylor MB, Grounds RM, Dulrooney PD, Morgan M: Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1986; 41: 816-20.
 21. Grounds RM, Maxwell DL, Taylor MB et al: Acute ventilatory changes during IV induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1098-102.
-