

## 목표 효과치농도 주입법

아주대학교 의과대학 마취과학교실

### 민 상 기

목표농도 주입법의 가장 중요한 목적은 마취의가 원하는 약력학적 효과를 손쉽게 조절하는데 있다. 약물투여 후 대사, 흡수, 분포 그리고 배설 등의 일련의 약동학적 변화를 모든 환자에서 정확하게 예측하는 것은 불가능하다. 따라서 이런 약동학적 과정을 쉽게 이해하고 그 과정을 설명하기 위해서 구획모델(compartment model)이 이용되고 있다. 특히 구획모델은 용적(volume)과 청소율(clearance)에 기초를 두고 있다. 그리고 다수의 용적과 청소율간의 상수를 이용하여 시간에 따른 혈중 농도를 설명하기 위한 다수의 수학적 공식을 이용하고 있다. 물론 이런 구획모델은 인체의 해부학적 구조와 생리적 수치를 기초로 하여 만든 것이 아니므로 약물의 약동학을 설명하는데, 몇 가지의 제한점이 있기는 하지만 임상에서 실제로 주입용 펌프(infusion pump)를 조절하는데 아주 유용하게 사용될 수 있다.

컴퓨터를 사용하거나 목표농도 주입법을 이용하여 정맥마취제를 투여하는 것이 최근 많은 인기를 얻고 있다. 혈액이나 혈장 내에서 일정한 목표농도에 도달하거나 유지시키기 위한 약력학적인 원리와 수학적 공식은 1960년대부터 알려져 왔다. 일정한 수준의 혈액농도(Css)를 유지하기 위한 점적량을 나타내는 공식은 다음과 같다.

$$\text{Rate} = C_{ss} \times V_c \times (k_{10} + k_{12}e^{-k_{21}t} + k_{13}e^{-k_{31}t})$$

이 공식은 1981년 Schilden에 의해 기술된 B.E.T. (Bolus, Elimination, Transfer) 도식에 의해 기초가 되어 만들어진 공식이다.<sup>1)</sup> 이 도식은 1983년에 Schuttler 등에 의해서 최초의 목표농도 주입(target-controlled infusion: TCI)에 적용되었다.<sup>2)</sup> 상품화된 TCI (Diprifusor<sup>®</sup>)는 마취영역에서 약물투여의 한 방법으로 인기를 얻어가고 있다. TCI의 가장 중요한 장점은 유

해 자극(noxious stimulus)이 예견될 경우에는 약물의 혈중농도를 증가시키고, 자극이 덜 심할 경우에는 농도를 감소시키는 등의 조절이 쉽다는 것이다. 그러나 이렇게 혈중농도를 조절한다고 해서 마취의 깊이를 즉시 자동적으로 조절하는 것은 아니다. 즉 약물이 작용을 나타내는 곳은 혈액이 아니기 때문이며, 정맥마취제는 혈액-뇌 장벽을 넘어서 작용처, 즉 효과처 또는 biophase에 도달해야 하며 이에 일정한 시간이 걸린다. 근이완제도 마찬가지로 골격근의 신경근 접합부에 약물이 도달해야 한다. 이런 효과처는 실제로는 존재하지만 잘 알려져 있지는 않으며, 실제로 이곳에서 약물의 농도를 측정하는 것은 불가능하다. 한편 중심구획(central compartment)에 비하여 아주 적은 공간이다. 따라서 효과처농도(effect-site concentration)는 혈중농도에 큰 영향을 미치지 못하고 혈중농도에 크게 좌우되게 된다. 원하는 약물의 효과는 약력학에 의하여 효과처에서 나타나게 되며 이것은 효과처에서의 약물의 농도에 좌우될 것이다. 그리고 투여하는 약물의 양에 의하여 약동학적 원리에 의하여 약물의 혈중농도가 결정될 것이다. 그러므로 혈중농도와 효과처농도와의 관계를 나타내는 매개변수(parameter)가 필요하다. 혈장과 효과처 사이에 평형을 이루는 비율을 나타내는 변수가 바로  $ke_0$ 이다. 만일 혈장농도가 일정하게 유지된다면, 효과처농도가 혈액농도의 50%의 농도에 도달하는데 걸리는 시간은  $t_{1/2ke_0} = 0.693/ke_0$ 로 나타낼 수 있다. Remifentanyl, alfentanil 또는 propofol은  $t_{1/2ke_0}$ 가 아주 짧기 때문에 혈액과 효과처 사이에 빠른 평형이 일어나 작용발현시간이 아주 짧다. Sufentanyl과 fentanyl은  $t_{1/2ke_0}$ 가 중간 정도이며, morphine은 아주 길기 때문에 작용발현시간이 길다. 혈중농도와 효과처농도 사이의 이러한 이력현상(hysteresis)은, 혈중농도를 빠르게 조절하여도, 효과처의 농도의 증감은

천천히 일어나는 현상을 말한다. 따라서 혈중 또는 혈액농도보다는 효과농도를 목표로 삼는 것이 더 논리적일 것이다.

그러나 우리가 원하는 효과농도를 유지하기 위하여 필요한 약물의 주입률을 계산하기 위한 명확한 해결법은 아직 없으며, Shafer와 Gregg가 설명한 바와 같이 산술적으로 해결해야만 한다.<sup>3)</sup> 이들의 알고리즘을 이용하면 혈중농도와 효과농도와의 관계를 설명할 수 있으며 혈중농도를 목표로 약물을 주입하는 대신, 효과치에서의 가상의 농도를 목표로 약물을 주입할 수 있게 된다.

효과치와 혈중내 약물의 농도를 계산하는 공식을 살펴보면, 시간  $t$ 에서 효과치에서의 약물의 양은 일차지수방정식으로 중심구획으로부터 약물이 들어오는 것을 회선(convolution)하여 구할 수 있으며 수학적으로는 다음과 같다.

$$A_e(t) = k_{1e} \int_0^t e^{-ke_0(t-\tau)} A_1(\tau) d\tau$$

여기서  $A_e$ 와  $A_1$ 는 각각 효과치와 혈중내에서의 약물의 양을 나타낸다. 비수학적인 말로 표현하자면 'convolution'은 효과치분포함수인  $e^{-ke_0t}$ 에 의하여 혈중농도 변화에 의하여 서서히 변화되거나 따라가는 것으로 간주할 수 있다. 이런 공식에 의하여 목표농도주입 시 효과치에서의 농도를 결정하고 이에 의하여 약물의 투여량도 결정할 수 있게 된다.

실제로 효과치에 약물을 직접 투여하는 것은 불가능하다. 약물은 혈액 내로 투여되게 된다. 결과적으로 목표농도 주입법은 'overpressure'란 개념에 의존하게 된다. 목표 효과치농도 주입 시에 주입펌프는 아주 빠른 속도로 약물을 주입하며, 기계에 따라 다르지만 1200-1500 ml/h로 투여되는 경우도 있다. 컴퓨터는 우리가 원하는 농도에서 최대치에 이르도록 주입율과 주입시간을 계산하여 펌프를 정지시키거나 지속하도록 명령을 내릴 것이다. 이런 경우 약물의 'overshoot', 'undershoot' 그리고 'spot on' 현상이 발생할 수 있다. 정확한  $ke_0$  수치의 적정을 통하여 원하는 시간에 원하는 농도에 도달하여 'spot on' 될 수 있어야 하며, 그 후에는 목표 혈중농도에서의 알고리즘을 이용하여 항정상태를 유지할 수 있게 된다.

투여한 약물의 효과를 판정하기 위하여 감시장치가 주로 사용된다. 신경근 접합부에 작용하는 근이

완제의 효과를 판정하려면 TOF와 같은 산술적으로 평가해주는 감시장치로 연구할 수 있으며, 혈관에 작용하는 혈압강하제의 효과를 판정하려면 혈압이나 전신혈관저항과 같은 수치를 통하여 연구할 수 있다. 그러나 수면제와 같은 정맥마취제의 효과를 판정하기 위해서 사용되는 뇌파분석은 객관적인 산술적인 자료를 얻기가 힘들다. 따라서 최대 농도의 절반에 도달하기 위하여 걸리는 시간을 계산해 내는 것이 그리 쉽지가 않다.

기존에 연구된  $ke_0$  수치를 사용하여 효과치구획을 기존의 구획모델에 첨가하는 방법이 가장 간단한 방법이다. 그러나 Gentry 등이<sup>4)</sup> 지적하였듯이  $ke_0$  수치는 약동학적 모델에 의하여 크게 영향을 받는다. 그러므로 서로 다른 약동학적 모델을 사용한 연구의  $ke_0$  값은 적용하는 것은 바람직하지 못한 경우도 있다. 반면 최대의 효과를 나타내는데 걸리는 시간을 직접 측정하는 것이 가능하다. 이것을 혈액과 뇌사이의 평형을 설명하는 모델과는 무관한 기술자(model-independent descriptor)라고 한다. 최대효과시간은 일회정주를 하고 약물의 효과를 적절히 민감한 방법으로 측정을 하면 실험적으로 입증할 수 있다. 어떤 약동학적 모델을 사용하거나 일회 정주 후 반응이 어떠한 것이라도 최대효과시간을 이용하여 적절한  $ke_0$  수치를 사용할 수 있게 된다. 그러나 최대 효과에 도달하기 전에 나타나는 효과(submaximal effect)를 유도해야 하며 시간의 측정을 정확히 해야만 한다. Schnider 등은<sup>5)</sup> 뇌파의 분석을 통하여 propofol의 최대효과가 나타나는 시간이 1.6분이라고 하였으며  $ke_0$ 는  $0.456 \text{ min}^{-1}$ 이었다. 이것은 Marsh의 약동학적 모델을 이용하여 bispectral index에 의하여 측정된 Struys 등의<sup>6)</sup> 연구 결과와도 일치한다. 현재 상품화된 TCI (Diprifusor<sup>®</sup>)에 내장되어 있는 알고리즘의  $ke_0$  수치는 0.25이다. 물론 Diprifusor<sup>®</sup>는 혈중농도를 목표로 약물을 주입하는 것만 가능하며  $ke_0$ 는 효과치의 농도를 단지 화면에 표시해 주기 위해서만 사용되고 있으며, 효과치를 목표로 약물을 주입하는 것은 불가능하게 되어 있다.

여러 연구를 통하여 구해진  $ke_0$  수치를 이용하여 약물을 투여하게 된다면  $ke_0$  수치는 어떤 기능을 하게 되는가? 우선 원하는 약물의 일회 정주 용량을 결정해 준다. 즉 원하는 효과치농도에 도달하기 위해 필요한 일회정주 용량을 결정한다. 그리고 항정

상태에 도달하여 목표농도 주입을 하다가 목표 효과치농도를 증가시키기 위해서 필요한 추가 용량을 결정하게 되며 원하는 목표 효과치농도에 도달하는데 걸리는 시간을 알려준다. 한편 약물의 투여를 정지하고 목표 효과치농도가 감소하는데 걸리는 시간도 계산하여 준다. 따라서 사용하는 약동학적 모델에 부적절한 ke0 수치를 사용할 경우 어떤 현상이 발생하는가? 만일 원래의 ke0보다 적은 수치를 사용할 경우에는 약물의 과다투여가 일어나며 최대효과에 도달하는데 실제보다 더 많은 시간이 걸린다고 계산하게 되며, 큰 수치를 적용하면 반대의 현상이 나타나게 된다. 필요 이상의 약물이 주입된다면 약물의 부작용의 빈도가 증가할 것이고, 약물이 부족하게 투여된다면 원하는 약력학적 효과에 도달하기가 힘들 것이다.

이런 목표 효과치농도 주입법을 이용할 경우 발생할 수 있는 부작용으로 가장 빈번한 것은, 항정상태로 약물이 주입되다가 목표농도를 올릴 경우 혈중농도의 과다한 상승으로 인한 부작용을 예상할 수 있다. 이것은 propofol과 같이 마취유도 시에 현재 체내에 약물이 없는 상태에서 높은 농도의 효과치농도를 위하여 약물 주입을 시작할 경우에 많이 발생할 수 있다. 그러나 일련의 연구에 의하면 같은 목표농도로 약물을 주입할 경우에 목표 혈중농도 주입법에 비하여 의미있게 합병증의 빈도가 증가한다는 결론은 찾아보기 힘들며, 이것은 목표 효과치농도 주입법을 이용하여 얻을 수 있는 장점에 비하여 무시할 만하다.

목표농도 주입 시 주입률의 계산은 일정 시간간격에 의한다. 즉 시간 간격을 10초로 할 경우에는 10초 후에 예상 농도를 예견하여 약물의 주입률을 계산하게 된다. 그러나 10초 후에 숫자적으로 정확히 일치하는 농도에 도달하는 것은 불가능하다. 이것은 계산상으로 무한대에 시간 후에만 가능하게 된다. 따라서 계산된 농도가 정확하더라도 오차로 인하여 소프트웨어는 부족한 농도차를 제거하기 위하여 약물의 투여를 반복적으로 증가하거나 감소시키게 되므로 진동현상이 발생할 수 있게 된다. 이것을 방지하기 위해서는 계산된 농도가 원하는 농도의 5% 이내에서 유지될 경우에 원하는 농도와 예견 농도가 일치하는 것으로 간주하도록 알고리즘을 개선하면

해결될 수 있다. 그리고 서로 다른 주입방법이나 약동학적 모델인 경우에는 고유한 ke0를 적용해야만 한다. 그리고 ke0 측정을 위해서는 정확한 측정방법을 이용하여야 한다. 연령, 성별, 질병상태 그리고 약물의 상호작용에 의한 ke0의 차이에 대한 정확한 규명도 필요할 것이며, 무엇보다도 이런 약력학적 효과를 측정하는 객관적이고 정확한 방법도 절실히 요구되고 있다.

약물 효과를 실시간으로 정확하고 객관적으로 평가하고 이를 기초로 목표 효과치농도 주입법을 이용하면 임상적으로 많은 도움을 얻을 수 있을 것이다. 그러나 약제에 따라서 효과의 평가가 마취의 주관적인 경험과 수련도에 의존하고 있는 경우도 있다. 목표 효과치농도 주입법은 목표 혈중농도 주입법에 비하여 한층 더 발전된 개념임에 틀림이 없지만, 상용화에 있어서는 목표 혈중농도 주입법보다 더 많은 어려움을 겪을 수도 있을 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Schwilden H: A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 279-89.
2. Schuttler J, Schwilden H, Stoeckel H: Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 1983; 38: 53-6.
3. Shafer SL, Gregg KM: Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 147-69.
4. Gentry WB, Krejcie TC, Henthorn TK, Shanks CA, Howard KA, Gupta DK, et al: Effect of infusion rate on thiopental dose-response relationships. Assessment of a pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 1994; 81: 316-24.
5. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Anderson C, Goodale DB, et al: The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16.
6. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al: Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-406.