

Midazolam 진정요법 시 Bispectral index (BIS) Monitoring 효과의 평가를 위한 혈장농도, 진정지수(Sedation Score) 사이의 상관 관계 분석

박은진* · 염광원* · 김은석** · 김현정*

서울대학교 치과대학 치과마취과학교실*, 충남대학교병원 구강악안면외과**

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2003;29:169-172)

RELATIONSHIP BETWEEN BISPECTRAL INDEX (BIS), SEDATION SCORE AND PLASMA CONCENTRATION FOR EVALUATION OF MONITORING EFFECT OF BISPECTRAL INDEX IN MIDAZOLAM SEDATION

Eun-Jin Park*, Kwang-Won Yum*, Eun-Seok Kim**, Hyun-Jeong Kim*

*Dept. of Dental Anesthesiology, College of Dentistry, Seoul National University**
*Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Chungnam National University Hospital***

Purpose : We examined the relationship between BIS, sedation score and plasma midazolam concentration to verify the usefulness of BIS to assess the patient's consciousness during sedation.

Patients and Methods : Twenty-five young, healthy adult volunteers participated in this clinical study. Midazolam was administered intravenously up to 0.08 mg/kg to induce unconsciousness and we monitored the patient's physiological and conscious status until complete recovery from sedation. BIS and sedation score were measured before sedation, 10, 20, 30 minutes after midazolam administration. Plasma midazolam concentration was measured 10 minutes after midazolam administration. BIS was measured using A-2000 BIS™ monitor (Aspect Medical Systems, USA) and the degree of sedation was evaluated with the sedation score.

Results : The BIS score correlated with the sedation score ($r = 0.676$; $P < 0.05$). With the decreased plasma midazolam concentration, the correlation was better with sedation score ($r = -0.656$). Although BIS values did not correlate with calculated plasma concentration of midazolam ($r = 0.467$) at 10 minutes after midazolam administration, values after sedation were well distinguished from those before sedation.

Conclusions : BIS is known for an effective predictor of patient's hypnotic state, and it is correlated with the sedation score. But, it doesn't always coincide with the clinical parameters of depth of sedation. So more attention is needed using BIS only during sedation, and it is advisable that the patient's consciousness is monitored with variable sedation score systems every several minutes.

Key words : Bispectral index, Sedation score, Plasma midazolam concentration: HPLC

I. 서 론

최근 임상에서 무통치료의 개념이 도입되면서, 구강악안면외과 영역에서도 midazolam 등을 이용한 진정요법이 많이 시도되고 있다. 이러한 진정요법의 사용 시 환자의 의식 수준을 평가하는 것은 매우 중요하지만 지금까지 최면 상태를 직접적으로 평

가하는 방법은 없었으며, 따라서 임상적으로 생리적 증상이나 소리, 자극에 대한 환자의 반응을 관찰하는 등의 간접적 방법으로 평가되어 왔다. 예를 들면, 진정 지수 (sedation score), sedation rating scale, Ramsay scale, Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale 등의 진정 지수 체계들이 사용되어져 왔다¹⁻⁵⁾. 그러나 이러한 방법들은 반응을 보이지 않는 환자에게는 소용이 없으며 평가를 위한 자극 그 자체가 환자를 깨우는 것이 되므로 주관적이고 자발적인 평가라는 것이 그 한계였다.

Bispectral index (BIS)는 마취제가 환자의 뇌에 미치는 영향을 평가하는 뇌파 지수로서, 전형적인 뇌파의 빈도 및 진폭에 phase angle의 개념을 도입하여 이를 정량화하고 수치화한 것이다. 이 방법은 단지 power spectral analysis (PSA)에만 기초한 spectral edge frequency (SEF), median frequency, auditory evoked potential

김 현 정

110-749, 서울특별시 중로구 연건동 28

서울대학교 치과대학 치과마취과학교실

Hyun-Jeong Kim

Dept. of Dental Anesthesiology, College of Dentistry, Seoul National University

28 Yeongun-Dong, Jongro-Gu, Seoul, 110-749, Korea

Tel: 82-2-760-3042 Fax: 82-2-766-9427

E-mail: dentane@plaza.snu.ac.kr

index 등의 기존 방법에 비해 탁월한 각성 예측을 가능케 한다⁵⁾. 또한, alfentanil, propofol, midazolam의 효과에 대한 뇌파 측정 연구에서 BIS는 spectral edge나 delta power와 비교시 동등하거나 우월한 예측 지표로 나타났다⁶⁾. 그러나 Stanski⁷⁾는 다음과 같은 몇 가지 문제점을 제시하였는데, (1) 마취제들의 상호작용이 뇌파에 미치는 영향에 대한 이해의 부족, (2) 가장 적절한 뇌파 지수의 선택 능력 부족, (3) 비교를 위한 임상적 약물 효과의 표본이 없음 등이 그것이다.

본 연구는 최근 진정요법의 약제로 많이 사용되고 있는 midazolam의 투여 후 의식 상태를 임상적으로 평가함에 있어, BIS, 진정 지수, 혈장 약물 농도를 측정하여 상관관계를 알아보고, BIS의 예측 정확성을 평가하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

임상 연구 동의를 받은 젊고 건강한 지원자, 즉 미국 마취과학회 전신 상태 평가 방법에 의거하여 전신상태분류 (ASA class) 1인 25명을 대상으로 시행하였으며 모든 과정은 기도 관리나 심폐소생술 (CPR) 장비가 갖추어진 마취 후 처치실에서 시행되었다 (Table 1).

Midazolam 투여를 위해 좌측 내전완 정맥에 정맥내 카테터를 삽입하고, 우측 내전완 정맥은 혈액 채취를 위해 사용되었다. 심박수, 호흡수, 자동화된 비침습적 혈압, 맥와 체온, 환기말 이산화탄소 장력 (ETCO₂), 동맥 산화혈색소 포화도 (SpO₂)를 지속적으로

측정하고, 안면 마스크를 통해 유속 5L/min의 산소를 공급하였다. 안정기가 지난 10분 후 0.08 mg/kg가 되도록 midazolam을 적정하여 의식불능 상태를 유발하였고 2-3분 이상 지속시켰다. 혈장 midazolam 농도를 측정하기 위해 혈액을 채취하고, 이는 즉시 2,500 rpm에서 15분간 원심분리를 시행하여 -20°C에 저장하였다. 혈장 midazolam 농도는 high performance liquid chromatography (HPLC)을 사용하여 측정하였다.

Midazolam 투여 전 및 투여 후 10, 20, 30분 후에 지원자의 의식 상태를 평가하기 위해 BIS는 A-2000 BIS™ monitor (Aspect Medical Systems, USA)을 사용하여 측정하였고, 진정 지수도 측정하였다 (Table 2). 진정 지수의 일관성을 유지하기 위해 한 사람이 계속 측정하였다. 각각의 자료는 다윈 분산 분석법과 상관관계 분석을 이용하여 평가하였다 ($p < 0.05$).

III. 결 과

연구에 참가한 모든 대상들은 midazolam에 대한 어떠한 부작용도 보이지 않았다. 진행 과정 중 심박수, 혈압, SpO₂, 호흡률 및 체온의 심각한 변화는 없었다. BIS와 진정 지수는 midazolam 투여 후 급격한 변화를 보였다 (Fig. 1, Fig. 2). BIS와 진정 지수와의 상관관계는 midazolam 투여 전 및 투여 후 10, 20, 30분 후에 측정하였다. (Fig. 3) 이들은 유의할 만한 상관관계를 보였다 ($r = 0.676$; $p < 0.05$). Midazolam 투여 10분 후 혈장 약물 농도는 0.59 ± 0.23 ng/ml였으며 BIS는 74.64 ± 7.41 , 진정 지수는 3.07 ± 0.62 였다.

Table 1. Demographic data of volunteer.

| | Sedation with Midazolam |
|--------------------------|-------------------------|
| Sex (M/F) | 15/10 |
| Age (yr) | 23.75 ± 1.48 |
| Weight (Kg) | 62.56 ± 13.15 |
| Height (Cm) | 169.9 ± 7.9 |
| Dosage of Midazolam (mg) | 5.03 ± 1.14 |

Table 2. Sedation Score.

| Response | Score Level |
|---|-------------|
| Fully awake and oriented | 1 |
| Drowsy | 2 |
| Eyes closed but rousable to command | 3 |
| Eyes closed but rousable to mild physical stimulation | 4 |
| Eyes closed but unrousable to mild physical stimulation | 5 |

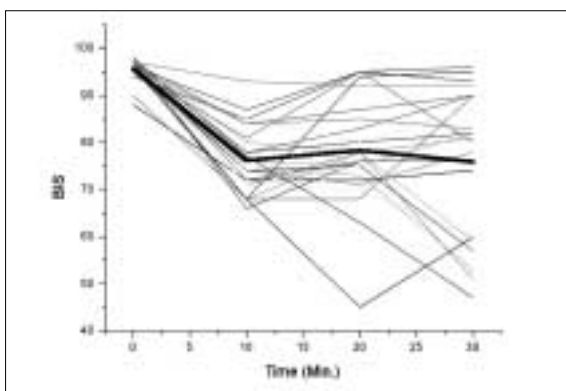


Fig. 1. Individual and mean BIS values.

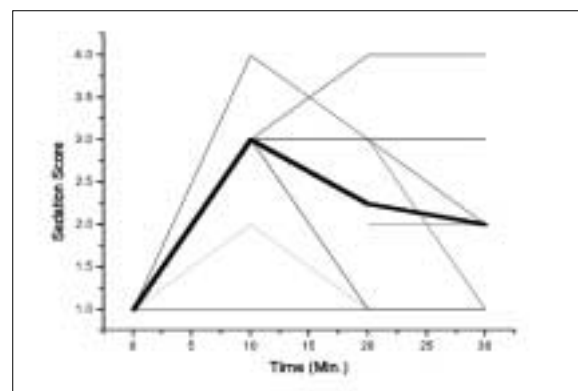


Fig. 2. Individual and mean sedation score.

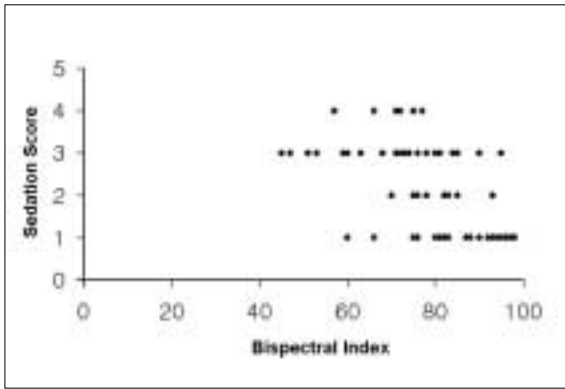


Fig. 3. BIS and Sedation Score.

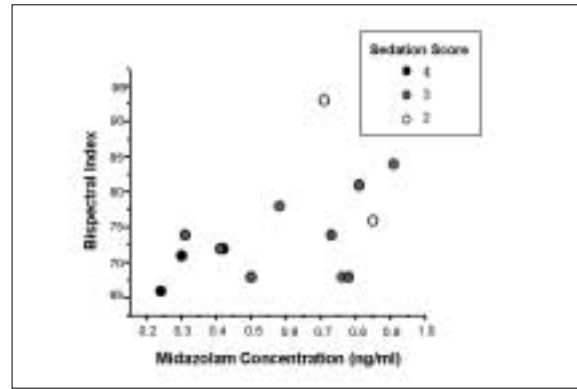


Fig. 4. Scatter diagram showing the relation among BIS, measured midazolam concentration(ng/ml), and sedation scores.

Fig. 4는 midazolam 투여 10분 후에 BIS, 측정된 약물 농도, 진정 지수간의 상관 관계를 보여 주고 있다. 혈장 약물 농도가 감소할 수록 진정 지수와의 상관 관계는 명확해졌으나 ($r = -0.656$), BIS 지수는 혈장 농도와 정확한 상관 관계가 있는 것으로는 나타나지 않았다 ($r = 0.467$; $p < 0.05$). 그러나 약물 투여 전후의 BIS 지수에는 확실한 구별이 가능하였다.

IV. 고 찰

본 연구는 midazolam을 이용한 진정요법시 약물의 혈장 농도와 BIS 지수, 진정 지수간의 상관 관계를 분석한 것으로, BIS와 진정 지수간에는 유의할 만한 상관 관계가 있음이 밝혀졌다. 비록 상관 계수가 아주 높은 것은 아니었으나 ($r = 0.676$; $p < 0.05$) 통계학적으로 유의할 만한 수준이었으며, 진정 지수는 진정 수준의 임상적 평가와 좋은 상관관계를 제공할 것으로 기대되었다. 따라서 진정 지수는 관찰된 임상 효과와 BIS 지수, 약물 농도와 완전한 선형 상관관계를 나타내었다. Smith 등⁹에 의하면 responsiveness rating scale을 이용하여 얻어진 수치는 관찰된 효과 및 측정된 마취 심도와 완전한 선형 상관 관계를 보이는 것은 아니라고 하였다. BIS 지수와 진정의 수준간의 좋은 상관 관계는 뛰어난 예측 가능성과 합쳐져서 BIS가 진정의 심도 및 의식 불명 수준을 감시하는데 유용한 지표임을 알게 한다.

이전의 많은 연구에서도 BIS가 환자 반응을 예견하는데 유용한 지표임을 밝힌 바 있다^{9,10}. 환자의 진정 상태의 관찰 시에 BIS에만 의존하는 것도 가능한 것이기는 하지만, 개인차가 있으며 이론과 실제 환자의 임상적인 상태 사이에는 차이가 있고, 개인 간에도 각성상태의 차이가 있기 때문에 BIS에만 지나치게 의존하는 경우 조절 중 환자의 움직임이 있을 수도 있다. 본 연구는 비록 특별한 조치가 필요하지 않았고, 진정 후 대상자들과의 면담에서 아무도 각성을 호소하지는 않았지만 환자의 일시적 무호흡 상태나 움직임을 보고한 연구가 있었다¹⁰. 따라서, BIS만 사용하여 환자의 진정상태를 감시하는 것은 제한이 따르며 마취 심도를 측정하는 다양한 방법들이 동반되어야 할 것이다. 물론, BIS

가 무의식 상태에서 회복되는 것을 예측하는 데 사용될 수 있고², 마취제의 사용을 줄여 외래 환자의 빠른 회복에도 기여한다^{12,13}. 깊은 진정 상태를 요구하는 수술의 경우에는 BIS와 함께 환자의 상태를 측정하는 다양한 방법을 함께 사용할 것이 권장된다.

실제로 BIS에 대해 부정적인 견해를 보이는 연구도 많이 있다^{14,15}. 물론 BIS는 환자들간의 비교를 하거나 단독 지표로서는 약간 덜 유용할 수도 있고 마취 심도나 사용한 약물에 따라 달라질 수도 있다. 그러나 본 연구에 의하면 BIS는 자극에 대한 반응인 움직임을 예견하는 데 유용하며 환자의 상태를 보다 객관적으로 평가하는데 충분히 사용될 수 있다.

정의에 의하면 마취의 심도는 두 가지 상태로 구성된다^{16,17}. 하나는 의식 및 회상 소실, 즉 유해하지 않은 자극에 대한 반응 및 회상의 상실을 말하며, 다른 하나는 유해한 자극에 대한 반사 반응이 둔해지는 것을 말한다. 이것은 마취의 세가지 요소 개념을 지지하는데, 1) 무의식 및 회상 불능, 2) 진통 그리고 3) 근육 이완이 그것이다. 그러나 환자 감시 체계는 이러한 요소들 중 한 가지만을 측정하므로 의식 상태에 대한 임상적 평가가 요구된다. 그것은 매우 어렵고 복잡한 것이어서 여러 가지 방법을 시용하여 서로 비교하는 것이 필수적이다.

결론적으로 BIS는 의식 회복의 예견에 매우 유용하며 빠른 회복에도 도움이 된다. 또한 마취제의 사용량도 줄여주지만 단독으로 사용하기에는 한계가 있으며 마취의 심도를 측정하는 다양한 방법을 병용하는 것이 개인의 다양성이나 여러 약물의 효과에 따라 마취 심도를 적절히 조절하는데 효과적일 것이다.

V. 결 론

BIS는 환자의 최면 상태를 예측하는데 유용한 지표이며 이는 진정 지수와 상관 관계가 있다. 그러나 이것이 항상 환자의 실제 임상적인 마취 심도와 일치하는 것은 아니므로 진정시 BIS만을 단독으로 사용하는 경우는 보다 많은 주의를 요하며, 환자의 각성 상태는 매 수분 간격으로 다양한 지표를 통한 지속적인 관찰을 하는 것이 바람직하다고 하겠다.

참고문헌

1. Tempe DK: In search of a reliable awareness monitor. *Anesth Analg* 2001;92:801-804.
2. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS: Recovery of consciousness after thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1997;86:613-619.
3. Sleigh JW, Donovan J: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:666-71.
4. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-847.
5. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC: Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997;78:180-184.
6. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SR: A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:45-58.
7. Stanski DR: Monitoring depth of anesthesia, *Anesthesia*, Third edition. New York, Churchill Livingstone, 1990:1127-59.
8. Smith WD, Dutton RC, Smith NT: Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996;84:38-51.
9. Kears L, Manberg P, Chamoun N, deBros F, Zaslavsky A: Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol / nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:1365-70.
10. Vernon JM, Lang E, Sebel P, Manberg PJ: Prediction of movement using BIS electroencephalographic analysis during propofol / alfentanil or isoflurane / alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1995;80:780-5.
11. Mortier E, Struys M, De Smet T, Versichelen L, Rolly G: Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesthesia* 1998;53:749-754.
12. Song D, Joshi GP, White PF: Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:842-8.
13. Song D, Vlymen JV, White PF: Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane? *Anesth Analg* 1998;87:1245-8.
14. Hall JD, Lockwood GG: Bispectral index: comparison of two montages. *Br J Anaesth* 1998;80:342-4.
15. Sebel PS, Bowles SM, Saini V, Chamoun N: EEG bispectrum predicts movement during thiopentone / isoflurane anesthesia. *J Clin Monitoring* 1995;11:83-91.
16. Prys-Roberts C: Anesthesia: A practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 1987;59:1341-5.
17. Kissin I: General anesthetic action: An obsolete notion? *Anesth Analg* 1993;76:215-218.