

개에서 Propofol의 연속투여효과

권영삼 · 장광호¹ · 김정은 · 채형규 · 임재현 · 이근우 · 장인호
경북대학교 수의과대학

Effects of Continuous Administration of Propofol in Dogs

Young-sam Kwon, Kwang-ho Jang¹, Jung-eun Kim, Hyung-gyu Chae,
Jae-hyun Lim, Keun-woo Lee and In-ho Jang
College of Veterinary Medicine, Kyunpook National University, Taegu, 702-701, Korea

ABSTRACT : The effects of continuous administration of propofol on the blood, liver and kidney of dogs were evaluated. Propofol(5 mg/kg) was repeatedly administered to 8 mongrel dogs intravenously for consecutive seven days. Time to recovery, body temperature, heart rate, and respiratory rate were measured and recorded during experimental period. Hematology (WBC, RBC, PCV) and serum chemistry (AST, ALT, BUN, Creatinine) were also monitored for eight days. Time to standing significantly decreased on day 4 and 6 compared with that on day 1. Body temperature 5 minutes after injection on day 5 and 6, and respiratory rate before injection on day 2, 3, 5 and 6 were significantly increased, respectively. No significant changes were observed in total WBC counts, total RBC counts and PCV values. The AST and ALT values were decreased on day 2 compared with those on day 1, but were within clinically normal range. There were no significant changes in BUN and Creatinine levels. This study suggests that consecutive day propofol anesthesia in dogs can be used for the purpose of the treatment and restraint.

Key word : propofol, anesthesia, continuous administration, dog

서 론

Propofol(2,6-diisopropylphenol)은 barbiturate, imidazole, steroid 또는 eugenol 제제와 화학적으로 무관한 새로운 마취제로 alkylphenol 계통이며, 1977년에 처음으로 동물에 사용³된 이후 최근 수의분야에서 사용을 승인받았다. Alkylphenol은 실내온도에서 지용성이기 때문에 처음 제조시 cremophor EL(BASF)라는 물질과 혼합하였으나 과민반응⁸과 투여시 동통¹⁶이 유발되어 즉시 사용이 금지되었다. 현재는 10% soybean oil에 혼합하여 시판되고 있으며 사람¹³과 동물³⁰에서 부작용이 적다. Klement 등¹⁴에 의하면 정맥투여시 나타나는 동통은 성분중에 수분이 없기 때문이라고 했다.

Propofol은 마취시 작용발현이 빠르고, 간에서 신속히 대사되며, 반복투여시에도 축적이 일어나지 않고 마취유도기, 유지기 및 회복기에서 흥분효과가 없는 등² 유용성이 탁월하다. 또한 중환자실이나 진단시 환

자의 진정제로 사용되며⁶ 정형외과 수술시¹⁵에도 유용하다고 알려져 있다.

부작용으로는 정맥투여 후 사람, 개, 고양이에서 나타나는 무호흡과^{10,21,25,29} 확장기동맥압의 일시적 감소^{4,9,12}, 투여시 동통과 회복기 구토^{9,21,25} 그리고 흥분 발현⁷ 등이 보고되었다.

수의 임상에서 사람에게 대해 공격성을 가지는 환축을 장기간 치료나 방사선 치료를 할 필요가 있을 때 적절한 마취제의 선택은 수의사, 축주 그리고 환축 모두에게 매우 중요한 일이다. 특히 노령동물이 많아지는 추세에 있어서는 생체에 되도록 부작용이 적은 마취제를 선택하고 사용해야 할 것이다. 정맥마취제에 의한 마취는 소동물 개업의에게 있어서 수술, 간호 및 치료 등에 비교적 방법이 쉽고 비용도 저렴하기 때문에 많은 장점을 가진다.

따라서 본 연구에서는 체내 축적작용이 적은 정맥 마취제로 알려진 propofol을 건강한 개에 7일동안 하루 1회씩 연속투여하여 혈액학적, 혈액화학적 검사를 통해 생체에 미치는 효과를 알아보고자 실시하였다.

¹Corresponding author.

재료 및 방법

실험동물

임상적으로 건강하다고 인정되는 체중 1.8~4.1(3.31 ± 0.80)kg인 잡종견 8두를 선정하여 구충과 예방접종(DHPPL)을 실시하고 2주 동안 적응사육을 시킨 후 본 실험에 사용하였다.

Propofol 준비 및 투여

모든 실험견을 마취전 12시간 이상 절식시킨 후 매일 같은시간에 Propofol(포폴주사®, 동국제약) 5 mg/kg을 단독으로 좌측 요측피정맥으로 7일간 투여하였다.

평가항목

TPR 및 마취회복 시간: 체온, 심박수, 호흡수는 마취제 투여 직전과 투여후 5분 간격으로 두부거상까지 측정하였다. 마취회복시간은 마취제 투여부터 두부거상, sternal recumbency 그리고 기립까지의 시간을 측정하였다.

혈액학적, 혈액화학적 검사: 혈액채취는 우측요측피정맥에서 실시하였으며 혈액학치는 마취제 투여 1일 전 및 투여 4, 8일 째에 평가하였다. 총적혈구수와 총백혈구수는 혈구계산판을 이용하고 혈구용적은 microhematocrit centrifuge를 이용하여 측정하였다. 혈액화학적검사는 마취제 투여 1일 전 및 투여 2, 4, 6, 8일째에 실시하였으며 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), blood urea nitrogen(BUN), creatinine을 자동 혈액화학분석기(Auto Dry Chemistry Analyzer; SPOTCHEM™ SP-4410, KYOTO DAIICHI KAGAGU Co., Ltd.)을 이용하여 측정하였다.

통계학적 분석

실험결과는 평균과 표준편차로 표시하였고 전실험기간동안의 수치상의 변화는 *t*-test로 분석하였다.

결 과

마취회복시간

Propofol 투여 후 두부거상까지 시간은 평균 8.36 ± 0.60 min이며 투여 후 sternal recumbency까지 시간은 평균 8.85 ± 0.74 min이었다. 투여 후 운동실조가 없는 완전기립까지의 시간은 평균 10.23 ± 0.97 min이었고 기립시간은 투여 후 1일에 비해 4일과 6일에 유의성 있는 감소($P < 0.05$)를 나타냈다(Fig 1).

체온, 심박수, 호흡수의 변화

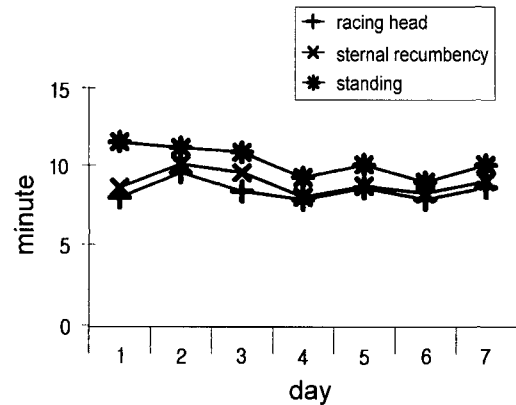


Fig 1. Recovery times following consecutive day propofol anesthesia in dogs.

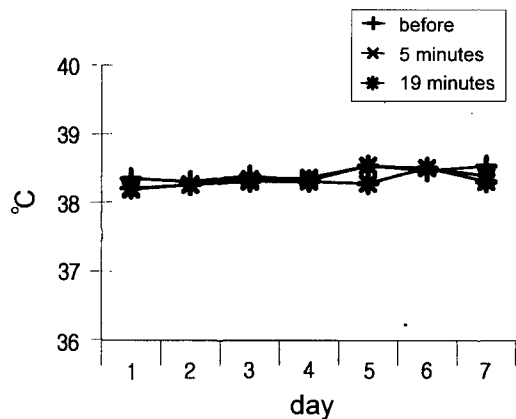


Fig 2. Changes in body temperature following continuous administration of propofol in dogs.

Propofol 투여전과 투여 후 회복 때까지 5분간격으로 측정한 체온, 심박수, 호흡수는 Fig 2, Fig 3, Fig 4와 같다. 체온은 실험기간동안 점차 증가하는 경향을 보였고 마취 후 5분, 5일, 6일에 유의성 있게 증가($P < 0.05$)하였으나 정상범위 내에 있었다. 심박수는 정상범위에 있었고 마취전보다 마취 후 약간 감소하는 경향을 나타내었다. 호흡수는 투여 후 2일, 3일, 5일 및 6일에 마취직전 수치가 유의성 있게 증가하였으나 정상범위였고 나머지도 정상이었다.

혈액학적 변화

Propofol을 1주일 동안 연속투여 했을 때의 백혈구수의 변화는 Fig 5와 같다. 투여 1일전과 투여 4, 8일째에 각각 $10.63 \pm 2.07 (\times 10^3/\mu\text{l})$, $12.65 \pm 3.47 (\times 10^3/$

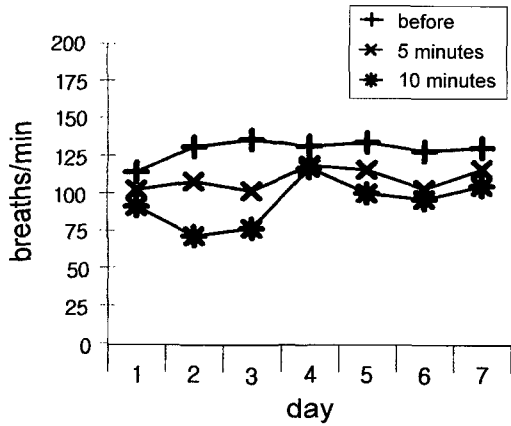


Fig 3. Changes in heart rate following continuous administration of propofol in dogs.

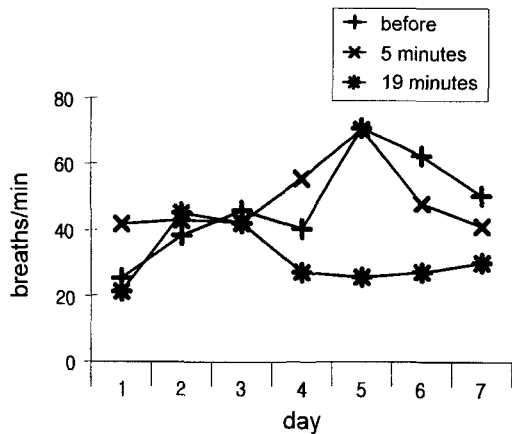


Fig 4. Changes in respiratory rate following continuous administration of propofol in dogs.

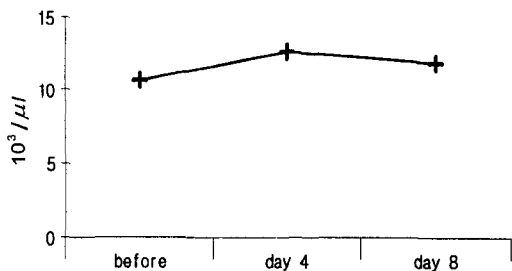


Fig 5. Changes in WBC following continuous administration of propofol in dogs.

μl) 및 $11.86 \pm 2.91 (\times 10^3 / \mu l)$ 로 증가한 후 감소하는 경향을 보였으나 임상적으로 정상이며 통계상으로 유의

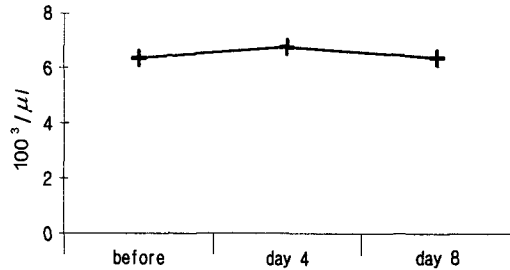


Fig 6. Changes in RBC following continuous administration of propofol in dogs.

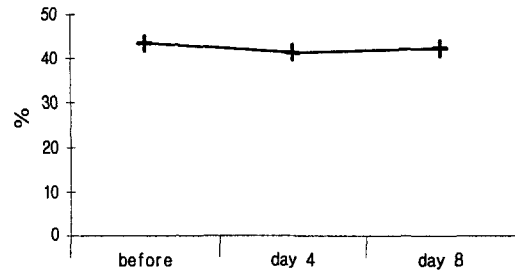


Fig 7. Changes in PCV following continuous administration of propofol in dogs.

성 있는 변화는 아니었다.

적혈구수의 변화는 Fig 6과 같다. 투여 1일전과 투여 4, 8일째에 각각 $6.35 \pm 0.92 (\times 10^6 / \mu l)$, $6.76 \pm 1.29 (\times 10^6 / \mu l)$ 및 $6.38 \pm 0.90 (\times 10^6 / \mu l)$ 로 증가한 후 감소하는 경향을 보였으나 임상적으로 정상이며 통계상으로 유의성 있는 변화는 아니었다.

PCV의 변화는 Fig 7과 같다. 투여 1일전과 투여 4, 8일째에 각각 $43.38 \pm 5.55\%$, $41.25 \pm 5.12\%$ 및 $42.25 \pm 6.61\%$ 로 감소한 후 증가하는 경향을 보였으나 임상적으로 정상이며 통계상으로 유의성 있는 변화는 아니었다.

혈액화학적 변화

Propofol을 1주일 동안 연속투여 했을 때의 혈청 내 AST의 변화는 Fig 8과 같다. 투여 1일전과 투여 2, 4, 6 및 8일째에 각각 15.75 ± 4.27 IU/L, 12.63 ± 2.67 IU/L, 17.13 ± 7.08 IU/L, 16.63 ± 5.34 IU/L 및 19.63 ± 8.28 IU/L로 투여 2일째 유의성 있게 감소($P < 0.05$)하였다가 이후 증가하는 경향을 보였으나 임상적으로 정상인 수치였다.

혈청 내 ALT의 변화는 Fig 9와 같다. 투여 1일전과 투여 2, 4, 6 및 8일째에 각각 40.00 ± 16.60 IU/L,

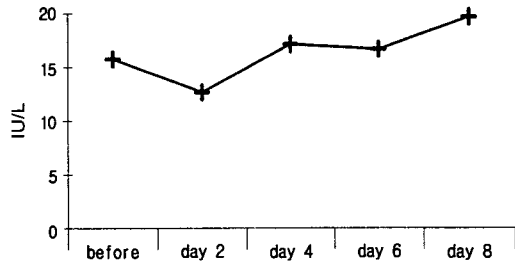


Fig 8. Changes in AST following continuous administration of propofol in dogs.

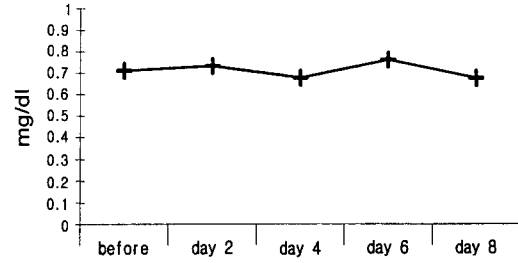


Fig 11. Changes in Creatinine following continuous administration of propofol in dogs.

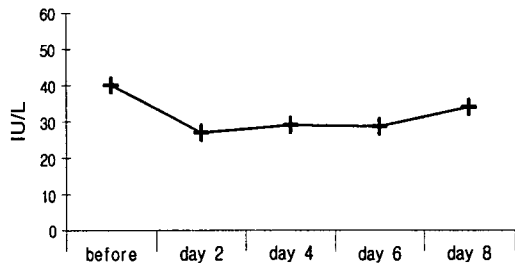


Fig 9. Changes in ALT following continuous administration of propofol in dogs

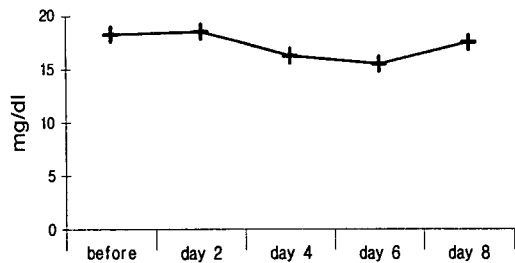


Fig 10. Changes in BUN following continuous administration of propofol in dogs.

26.88 ± 10.66 IU/L, 29.00 ± 9.43 IU/L, 28.63 ± 9.52 IU/L 및 34.00 ± 15.09 IU/L로 투여 2일째 유의성 있게 감소($P < 0.05$)하였다가 이후 증가하는 경향을 보였으나 임상적으로 정상인 수치였다.

혈청내 BUN의 변화는 Fig 10과 같다. 투여 1일전과 투여 2, 4, 6 및 8일째에 각각 18.25 ± 7.57 mg/dl, 18.50 ± 4.31 mg/dl, 16.25 ± 4.17 mg/dl, 15.50 ± 3.96 mg/dl 및 17.50 ± 4.50 mg/dl로 임상적으로 정상이고 통계상으로 유의성 있는 변화는 없었다

혈청 내 Creatinine의 변화는 Fig 11과 같다. 투여 1일전과 투여 2, 4, 6 및 8일째에 각각 0.71 ± 0.14 mg/

dl, 0.74 ± 0.13 mg/dl, 0.69 ± 0.16 mg/dl, 0.78 ± 0.21 mg/dl 및 0.70 ± 0.17 mg/dl로 임상적으로 정상이고 통계상으로 유의성 있는 변화는 없었다.

고 찰

이상적인 정맥마취제는 작용발현과 회복시간이 빠르고 마취유도가 흥분효과나 호흡억제 없이 부드럽고 수용성이며 알러지 반응과 조직독성이 적어야 한다. 본 실험에 사용한 propofol은 작용기전이 잘 알려지지 않은 alkylphenol 계통의 마취제이다. 10% soybean oil, 2.25% glycerol 그리고 1.2% egg phosphatide를 함유한 1% 유제의 형태로 정맥마취제로 사용하고 있다. 지용성이므로 작용발현이 빠르고 신속한 체내분포와 대사로 인해 배설이 빠르고 회복도 신속하다²⁵.

Propofol은 간에서 대사되며 또한 간외성 경로에 의해 glucuronate와 sulfate conjugates가 뇨에 주로 배설된다. 개는 대사물 중 70%를 뇨로 배설하고 23%를 변으로 배설하며²⁶ 사람은 대사물 중 88%를 뇨로 배설하고 2%만 변으로 배설한다²⁵.

Propofol은 개에서 속효성 마취제로 사용되며^{7,21,27,31} 부작용은 드물지만 그 중에서 가장 흔한 부작용은 일시적인 무호흡으로 개에서 2~85%로 보고되었고^{21,22,27}. 원인은 빠른 정맥내 투여라고 추측되므로 천천히 투여함으로써 예방할 수 있다고 한다²⁷. 이외에 회복기 구토^{11,21,27}, 마취유도시 혈관확장과 심박출량 감소로 혈압하강을 유발²⁵, 투여시 동통²⁷ 그리고 심실조기수축이 관찰되었으므로 저혈량증에 의한 저혈압 또는 심맥관계에 이상이 있는 동물에서는 주의있게 사용해야 할 것이다. 또한 propofol 마취시 개에서 흥분작용은 vocalization, trembling, muscle twitching, paddling, limb rigidity 그리고 후궁반장이 특징적 증상이다^{7,11,21,22,27,31}. 본 실험에서도 2마리의 개에서 각각 1회씩 마취유도시에 10초내외의 무호흡과 다른 2마리에서 paddling,

limb rigidity가 3일동안 마취시 관찰되었고 앞의 보고에서 나타난 부작용들과 동일하였다.

Propofol 마취회복은 두부거상, sternal recumbency 까지 시간에서는 별다른 변화가 없었고 기립까지시간에서 마취 4, 6일째 유의성 있는 감소(P<0.05)가 나타났으며 이는 마취지속시간의 감소가 아니라 기립까지 회복시간의 감소를 의미하며 1주일동안 연속투여가 마취회복시간을 연장시키지는 않는다고 생각된다.

체온은 마취유도후 시간에 따라 약간 감소하였으나 7일동안의 수치는 별다른 변화가 없었고 정상범위내에 존재하였으므로 xylazine 전투여후 체온변화를 관찰한 김 등³²의 보고와 일치하여 실험기간동안 연속투여한 propofol은 체온에 별 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 심박수는 전실험기간동안 별다른 변화가 없었고 propofol마취가 심박수에 별다른 변화를 나타내지 않았다는 이전의 연구^{5,6,19}들과 일치했다. 개³와 말¹⁷에서 propofol투여 후 호흡수가 감소한 것과 동일하게 본 실험에서도 투여후 시간에 따라 호흡수가 현저하게 감소했으며 Bufalari 등³은 호흡수 감소는 atropine이나 medetomidine 투여로 억제되지 않으며 이를 예방하기 위해 산소호흡기 사용을 권하고 있고 Goodman 등¹⁰은 호흡억제가 호흡중추의 직접적 억압이라고 보고하였으나 정확한 기전은 아직 불명확하다.

Address 등은 고양이에 propofol을 1일 1회씩 연속투여했을 때 RBC, MCV, MCHC 및 hemoglobin 수치에 별다른 변화가 없다고 했으며 Robertson 등²³은 개에서 propofol투여 후 혈구용적에 별다른 변화가 없다고 했다. 본 실험에서도 propofol 연속투여 후 혈액상의 변화를 관찰했을때 백혈구, 적혈구 그리고 혈구용적 모두 투여전 수치에 비해 유의성 있는 변화가 없었고 정상범위에 존재하였기 때문에 propofol을 7일간 연속투여는 개의 백혈구, 적혈구 및 혈구용적에 아무런 영향을 주지 않는 것으로 생각된다.

Robinson 등²⁴은 propofol이 aspartate transaminase (AST), alanine transaminase(ALT) 또는 alkaline phosphatase와 같은 간기능 검사에서 아무런 변화가 없었으므로 간기능에 영향을 미치지 않는다고 보고하였으며 Stark 등²⁸도 AST와 ALT수치가 크게 변화하지 않았다고 했다. 또한 면양¹⁸에서 약력학적 연구를 통해 propofol 대사과정 중 많은 부분을 간외성 대사(extrahepatic metabolism)가 차지하기 때문에 간질환이 있는 환자에서 유용하게 사용될 수 있는 마취제라고 보고하였다. 본 실험에서도 전실험기간동안 AST와 ALT수치에 유의성 있는 변화가 없이 정상범위내에 존재하였으므로 7일동안 propofol을 연속투여해도 간에

영향을 미치지 않는다고 생각되며 이전의 보고^{18,24,28}와 동일한 결과로 간질환이 있는 개의 마취에 propofol은 유용할 것으로 생각된다.

또한 신장기능의 지표인 BUN, Creatinine수치도 전 실험기간동안 유의성 없이 정상범위내에 존재하였다. 이것은 propofol이 신장기능에 영향을 주지않는다는 Stark 등²⁸과 신장질환이 있는 환자에게 별다른 독성을 초래하지 않는다고 보고한 Morcos 등²⁰의 결과와 일치하였으며, 따라서 7일동안 연속투여한 propofol은 개의 신장에 영향을 주지않는다고 생각된다.

이상의 결과로 보아 propofol 마취제의 7일동안 연속투여는 개의 혈액학적, 혈액화학적 수치에 아무런 영향이 없었고 간과 신장에 부작용이 없다고 판단되며 수의임상에서 치료, 보정 등의 목적으로 연속적으로 마취를 해야할 경우 선택할 수 있는 마취제라고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Address JL, Day TK, Day DG. The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cell. *Vet Surg* 1995; 24: 277-282.
2. Biebuyck JF, Phil D. Propofol a new intravenous anaesthetic. *Anaesthesiology* 1989; 71: 261-277.
3. Bufalari A, Short CE, Giannoni C, Vainio O. Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with α_2 -adrenergic medications in a canine model. *Acta Vet Scand* 1996; 37: 187-201.
4. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988; 60: 3-9.
5. Coates DP, Prys-Roberts C, Speline KR, Monk CR, Norley I. Propofol by intravenous infusion with nitrous oxide: Dose requirements and haemodynamic effects. *Postgrad Med J* 1985; 61: 76-79.
6. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle MJ. Hemodynamic effects of infusion of the emulsion formation of propofol during nitrous oxide anaesthesia in humans. *Anaesth Analg* 1987; 66: 64-70.
7. Davis C. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *J Vet Anaesth* 1991; 18: 48-51.
8. Dye D, Walkins J. Suspected anaphylactic reaction to cremophor EL. *Brit Med J* 1980; 280: 1353.
9. Glen JB, Hunter SC. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868. *Br J Anaesth* 1984; 56: 617-625.
10. Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1497-1503.
11. Hall LW, Chambers JP. A clinical trial of propofol in-

- fusion anaesthesia in dogs. *J Sm Anim Pract* 1987; 28: 623-637.
12. Harris CE, Murray AM, Anderson JM, Grounds RM, Morgan M. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; 43: 32-36.
 13. Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Brit J Anaesth* 1991; 67: 281-284.
 14. Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988; 35: 334-372.
 15. MacKenzie N, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 1987; 42: 3-6.
 16. Major E, Verniquet AJW, Waddel TK, Savege TM, Hoffler DE, Aveling W. A study of three doses of ICI 35 868 for induction and maintenance of anaesthesia. *Brit J Anaesth* 1981; 53: 267-272.
 17. Mama KR, Steffey EP, Pascoe PJ. Evaluation of propofol as a general anaesthetic for horses. *Vet Surg* 1995; 24: 188-194.
 18. Mather LE, Selby DG, Runciman WB, McLean CF. Propofol: Assay and regional mass balance in the sheep. *Xenobiotica* 1989; 19: 1337-1347.
 19. Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C, Turtle MJ, Spelina KR. Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 954-960.
 20. Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61: 62-63.
 21. Morgan DWT, Legge K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet Rec* 1989; 124: 31-33.
 22. Quandt JE, Robinson EP, Rivers WJ, Raffe MR. Cardiorespiratory and anaesthetic effects of propofol and thiopental in dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59: 1137-1143.
 23. Robertson SA, Johnson S, Beemsterboer J. Cardiopulmonary, anaesthetic, and postanaesthetic effects of intravenous infusions of propofol in greyhounds and non-greyhounds. *Am J Vet Res* 1992; 53: 1027-1032.
 24. Robinson FP, Patterson CC. Changes in liver function after propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 1985; 61: 160-161.
 25. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anaesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 1260-1277.
 26. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica* 1991; 21: 1243-1256.
 27. Smith JA, Gaynor JS, Bednarski RM, Muir WW. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 1111-1115.
 28. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJA, Glen JB. A review of the safety and tolerance of propofol('Diprivan'). *Postgrad Med J* 1985; 61: 152-156.
 29. Watkins SB, Hall LW, Clarke KW. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *Vet Rec* 1987; 120: 326-329.
 30. Weaver BMO, Raptopoulos D. Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. *Vet Rec* 1990; 126: 617-620.
 31. Zoran DL, Riedesel DH, Dyer DC. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *Am J Vet Res* 1993; 54: 755-760.
 32. 김지완, 장인호. 개에서 Xylazine 전투여가 propofol 마취에 미치는 영향. *한국임상수의학회지* 1999; 16: 86-94.