

# 정맥마취제 투여에 컨볼루션의 응용

박종국

제주대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실

(Received December 2, 2016; Revised December 9, 2016; Accepted December 16, 2016)

## Abstract

### Applications of convolution to intravenous anesthetics

Jong Cook Park<sup>1</sup>

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Modern medicine has made remarkable progress with engineering. Computed tomography is a diagnostic tool that uses digital signal processing technology. Understanding the basic principles of medical devices that are widely used in modern medicine by clinicians can improve the accuracy of care and patient safety.

Intravenous anesthetic agents induce respiratory depression and cardiovascular complications, so its administration requires professional training. Target controlled infusion (TCI) is a device developed to administer intravenous anesthetics relatively safely. This device is a device that applies the pharmacokinetic / pharmacokinetic principle.

This paper reviews the literature on pharmacokinetic concepts and applications of convolution for administration of intravenous anesthetics. (*J Med Life Sci* 2016;12(2):88-92)

**Key Words** : Convolution, Intravenous anesthetic agents, Pharmacokinetics, Target controlled infusion

## 서 론

현대의학은 공학과 함께 비약적인 발전을 해 왔다. 컴퓨터 단층촬영기는 디지털 신호처리 (digital signal processing) 기술을 사용한 진단장비<sup>1)</sup>. 임상외사가 현대의학에서 널리 사용되는 의료장비의 기본적인 원리를 이해한다면 진료의 정확성과 환자의 안전성을 높일 수 있다.

정맥마취제는 호흡의 억제와 심혈관계 합병증을 유발하므로 이것의 투여는 전문적인 수련과정을 요구한다. 목표농도조절주입 (target controlled infusion, TCI) 방법은 약역학/약동학 원리를 기초로 하기 때문에 정맥마취제를 비교적 안전하게 투여할 수 있다.

본 논문은 정맥마취제 투여에 필요한 약동학의 개념과 컨볼루션(convolution)의 응용에 관해서 문헌을 고찰하고자 한다.

### 1. 선형 시불변 시스템

시스템은 어떤 입력신호에 대한 반응으로 출력신호를 생성한

다<sup>1)</sup>. 시스템은 외부와 분리되는 경계선으로 둘러싸여있으며 외부와 소통한다. 많은 의학연구는 의학자료를 분석하고 해석할 때 생명체를 하나의 시스템이라고 가정한다. 시스템의 특성을 정의할 때 선형성(linearity)은 중요한 항목이다. 선형성은 균질성(homogeneity)과 중첩(superposition)의 특성을 갖는다<sup>1)</sup>. 균질성이란 나타난 결과가 원인과 비례의 관계에 있는 것을 말하며 중첩은 독립적인 원인들이 각 개별적인 결과들의 합을 형성하는 것을 말한다. 또한 시불변성은 원인에 지연이 있다면 결과도 지연이 일어나는 것을 말하며 선형성의 필수 조건은 아니다<sup>1)</sup>.

생명체는 선형성과 비선형성의 특성을 모두 갖고 있지만 생명체를 선형 시스템으로 가정하면 비선형 시스템 보다 자료의 분석과 해석이 더 쉬워진다<sup>2)</sup>.

### 2. 구획분석

생명체는 기관과 조직이 서로 복잡하게 연결되어 있다. 구획분석(compartment analysis)은 생명체를 단순한 수학적인 모형 (mathematical model)으로 표현할 수 있게 한다<sup>3)</sup>. 수학적인 모형은 시스템의 구조와 기능을 대표하는 수식을 말한다. 여기서 구획(compartment)은 잘 혼합되어 균일하게 행동하는 물질이나 영역을 말한다<sup>3)</sup>. 따라서 동일한 구획 안에서 추출될 확률은 어디서나 같으며 그 구획을 대표한다.

약물의 이동은 구획모형(compartment model)을 사용하여 설

Correspondence to : Jong Cook Park  
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Jeju National University Hospital, Aran 13-gil 15, Jeju-Si, Jeju 63241, South Korea  
E-mail : pjcook@jeju.ac.kr

명할 수 있다. 약물의 구획모형은 다음 두 가지 원리에 기초한다. 투여한 약물의 양은 혈장농도와 배설되는 약물의 양과 비례하며 개별적인 투여에 의한 약물의 이동은 서로에게 영향을 주지 않는다<sup>3)</sup>. 구획모형은 약물투여 후 관찰된 약물의 이동을 잘 설명한다.

### 3. 효과처를 포함한 삼구획모형

정맥마취제는 삼구획모형으로 설명한다. 삼구획모형은 신체를 중심구획, 빠른 말초구획, 및 느린 말초구획으로 구분한다. 삼구획모형의 기본적인 약동학모수는 구획용적(central, rapidly equilibrating, slowly equilibrating peripheral volumes; V1, V2, V3) 그리고 청소율(systemic, rapid, slow clearance; C11, C12, C13)이다. 중심구획(V1)은 약물의 투여와 동시에 바로 혼합되는 혈액, 폐, 신장, 간을 포함한다. 말초구획의 약물이동은 중심구획의 약물이동과 차이가 있으며 말초구획은 두 가지로 구성된다. 하나는 빠르게 평형에 도달하는 말초구획으로 위장관과 근육조직을 포함하고 다른 하나는 느리게 평형에 도달하는 말초구획이며 지방조직을 포함한다. 각 구획용적의 합은 항정상태(steady state, ss)의 분포용적(volume of distribution, Vdss)에 해당한다. 항정상태에서 혈장약물농도는 몸 안에 약물의 총량과 일정한 비례 관계에 있다. 구획간 미세속도상수(micro-rate constant, k12, k21, k13, k31)는 중심과 말초구획 사이에 약물의 이동을 설명한다. 배설속도상수(k10)는 중심구획으로부터 신장을 통한 체외배설과 간을 통한 생체내변환을 포함한다.

아편유사제의 효과처(effect-site)는 뇌가 되므로 약물의 효과는 뇌의 약물농도에 의존한다. 뇌와 혈장 사이에 1차 속도상수가 효과처평형속도상수(effect-site equilibration rate constant, ke0)다<sup>4)</sup>. 효과처평형속도상수는 약물의 최대효과를 나타내는 시간과 최대효과 분포용적(Vdpeak)을 결정한다. 효과처를 포함하는 삼구획 모형은 정맥마취제를 투여한 후 약물이동과정을 잘 설명한다.

### 4. 컨볼루션

인체가 선형 시스템이라고 가정할 때 자극에 대한 신체의 반응을 예측하는 한가지 방법은 여러 가지 자극을 하나의 개별인 자극으로 분해하고 각 자극에 대한 반응을 합성하는 것이다. 즉, 자극을 분해하고 각 자극에 의한 반응을 합성하면 결과를 예측할 수 있다. 이러한 방법은 컨볼루션이라고 불린다<sup>5, 6)</sup>. 컨볼루션은 연산의 하나로서 두 개의 신호를 더하여 새로운 신호를 생성하는 방법이며 다음과 같은 등식으로 표현된다<sup>7)</sup>.

$$y[n] = x[n] \otimes h[n] = \sum_{k=0}^{n-1} x[n-k] \times h[k] \quad \text{Equation [1]}$$

여기서  $\otimes$  는 컨볼루션의 연산기호다. 신호 h[n]는 선형시스템의 단위임펄스응답(unit impulse response)이고 k는 신호 h[n]의 길이를 나타낸다.

### 5. 정맥마취제의 용량요법과 농도

정맥마취제의 투여 목적은 높은 혈중농도와 관련된 부작용을 예방하면서 가능한 치료적인 약물농도에 빠르게 도달하고 그 농도를 유지하는 것이다<sup>8)</sup>. 약물의 용량요법(dosage regimen, D(t))은 약물을 안전하고 효과적으로 투여하는 방법을 말하며 용량요법에 의한 혈장농도는 구획모형을 사용하여 예측될 수 있다<sup>9)</sup>.

정맥마취제가 다구획모형(multicompartment model)일 때 정맥마취제의 단위배치함수(unit disposition function, UDF(t))는 다음 등식과 같다.

$$UDF(t) = \sum_{i=1}^n A_i \times e^{-\lambda_i \times t} \quad \text{Equation [2]}$$

여기서  $A_i$ 는 계수(coefficient)  $\lambda_i$ 는 지수(exponent)이며 환자의 구획용적과 미세속도상수에 의해서 결정된다. 약물의 혈장농도 Cp(t)는 용량요법 D(t)과 단위배치함수 UDF(t)의 컨볼루션이며 다음 등식과 같다<sup>10)</sup>.

$$C_p(t) = D(t) \otimes UDF(t) \quad \text{Equation [3]}$$

따라서 혈장농도는 개별적인 약물 투여에 의한 혈장농도의 합이며 용량요법에 따른 혈장농도는 위 등식에 의해서 계산된다.

약물의 효과처평형상수가 알려져 있을 때 약물의 용량요법에 따른 효과처의 약물농도 Ce(t)는 다음 등식과 같다.

$$C_e(t) = D(t) \otimes \sum_{i=1}^n \frac{k_{e0} \times A_i}{k_{e0} - \lambda_i} \times (e^{-\lambda_i \times t} - e^{-k_{e0} \times t}) \quad \text{Equation [4]}$$

Fig. 1은 프로포폴을 표준환자에게 D(t)의 용량요법으로 투여할 때 예상되는 혈장농도와 효과처농도를 보여준다.

정맥마취제의 용량요법은 원하는 농도 또는 목표농도(target concentration, Cr(t))에 빠르게 도달하고 그 농도를 유지하도록 약물을 투여하는 것이다. 약물의 용량요법은 Equ. [3]의 관계식에 따라서 목표농도를 단위배치함수로 디컨볼루션(deconvolution)의 결과이며 다음 등식과 같다.

$$D(t) = C_r(t) \oslash UDF(t) \quad \text{Equation [5]}$$

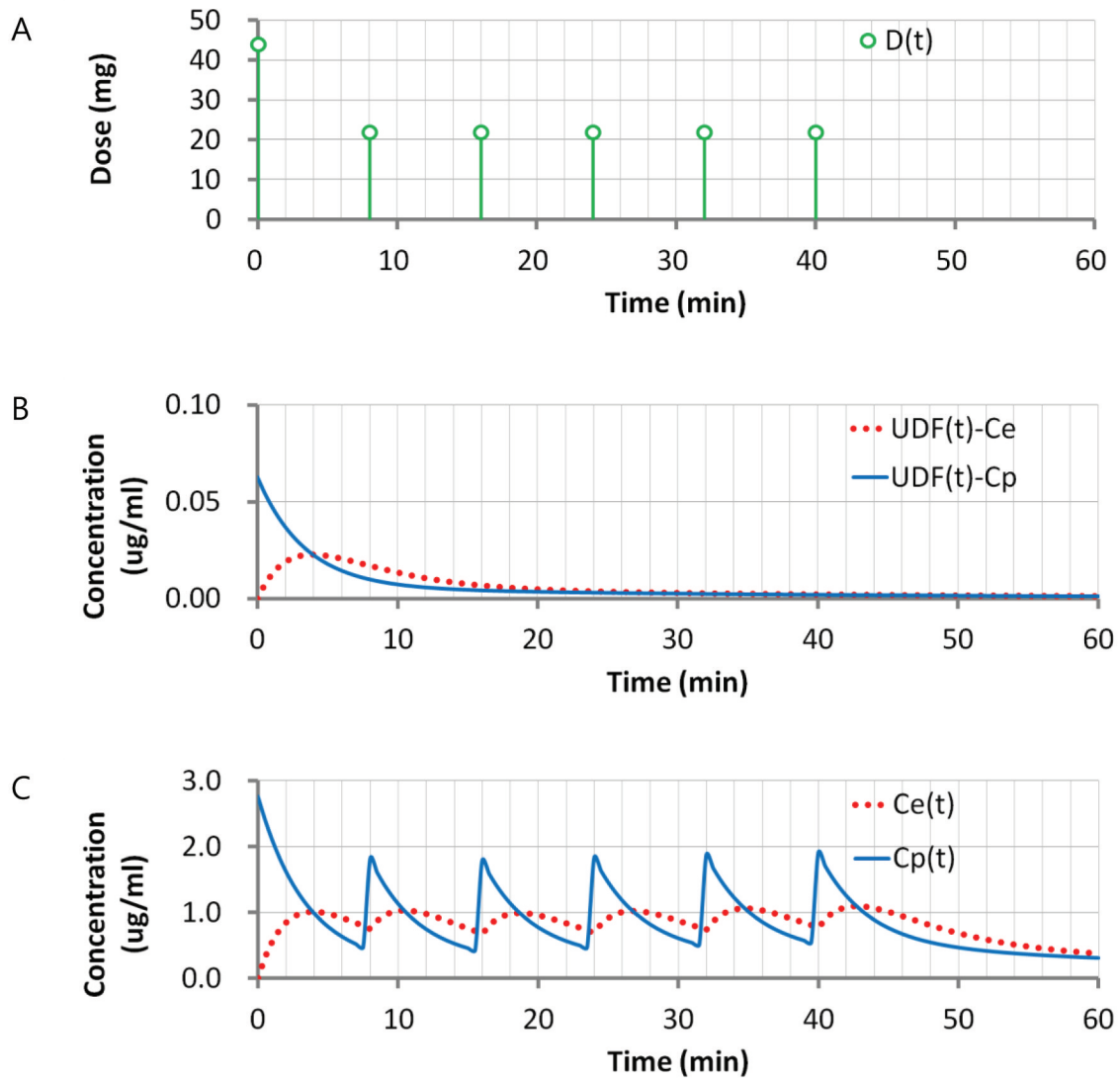
여기서 연산기호  $\oslash$ 는 디컨볼루션을 나타내며 컨볼루션  $\otimes$ 의 역변환에 해당한다. Equ. [5]의 해는 다음과 같다<sup>10)</sup>.

$$D(t) = C_r(t) \times V_1 \times \left( 1 + k_{10} + \sum_{j=2}^n k_{1j} \times e^{-k_{1j} \times t} \right) \quad \text{Equation [6]}$$

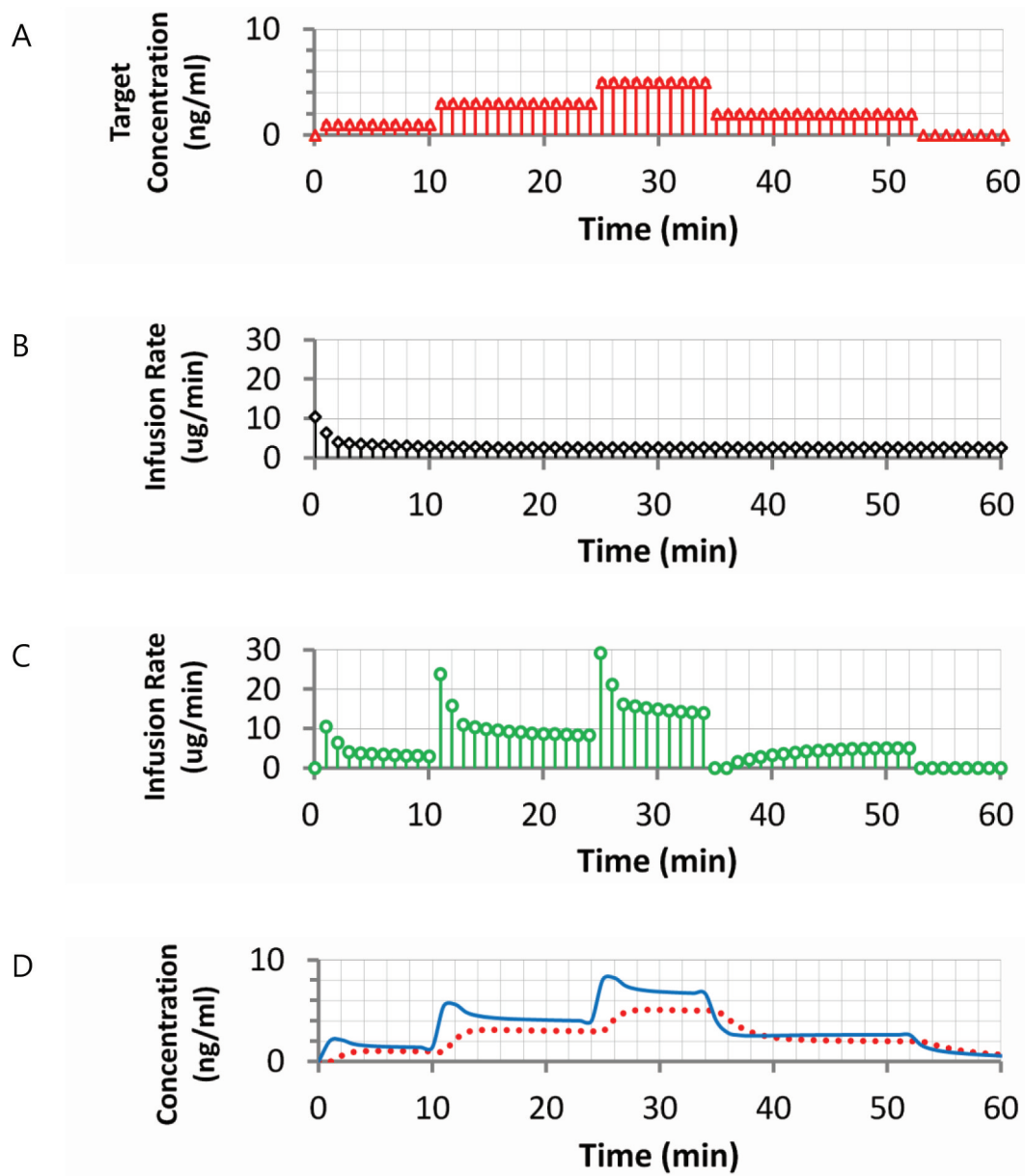
위의 Equ. [6]은 BET(bolus-elimination-transfer) 용량요법을 나타낸다. 여기서 B는 목표농도를 달성하기 위한 초기 투여량인  $C_T(t) \times V_1$ 이며 목표농도가 효과처일 때는  $C_T(t) \times Vd_{peak}$ 가 될 것이다. E는 중심구획에서 배설되는 용량을 보충하는 투여량인  $C_T(t) \times V_1 \times k_{10}$ 이며 T는 중심구획에서 말초조직으로 약물의 이동을 보충하기 위한 투여량인  $C_T(t) \times V_1 \times \sum_{j=2}^n k_{1j} \times e^{-k_{1j} \times t}$ 다<sup>11)</sup>.

목표농도조절주입 펌프는 목표농도를 설정하면 약물의 투여속도가 자동으로 실행된다. TCI 펌프에서 약물의 투여 속도는 Equ. [6]의 용량요법  $D(t)$ 에 의해서 초기에 크고 시간이 지나면서 점차 감소하여 일정한 수준을 유지한다. 약물의 투여기간이

증가하면 구획간 약물의 변화가 없는 항정상태에 도달하므로 약물의 투여속도는 약물의 소실속도인  $C_T(t) \times V_1 \times k_{10}$ 에 해당한다<sup>12)</sup>. Fig. 2는 표준환자에게 레미펜타닐을 투여할 때 원하는 목표농도에 필요한 투여속도를 보여준다.



**Figure 1.** These graphs show the expected plasma and effect-site concentrations when administering propofol to a standard patient by a dosage regimen  $D(t)$ . This dosage regimen shows that the effect-site concentration is reached and maintained 1 ug/ml ( $ke_0 = 0.26$  /min,  $Vd_{peak} = 44$  L). A:  $D(t)$  is a dosage regimen, B: Unit disposition functions (UDF). C: The result of plasma and effect site concentrations is convolution of dosage regimen  $D(t)$  and unit disposition functions.



**Figure 2.** The figure shows the rate of administration according to the target concentration when administering remifentanyl to a standard patient ( $ke_0 = 0.60$  /min,  $V_{dpeak} = 17$  L). A: Target concentration of effect site. B: The infusion rate required for effect site concentration of 1 over time  $t$ ,  $1(t)$ . C: This infusion rate is calculated for achieving the target concentration of A. D: Plasma (solid line) and effect site (dotted line) concentrations are estimated using the calculated infusion rate of C.

## 결론

인체에서 약물의 이동이 선형 시간불변 시스템이라고 가정할 때 컨볼루션은 약물의 용량요법에 적용할 수 있고 정맥마취제의 목표농도조절주입 장치에 응용할 수 있다.

## 참고문헌

- 1) Smith SW. Digital signal processing : a practical guide for engineers and scientists. Amsterdam ; London: Newnes; 2003.
- 2) Enderle JD, Bronzino JD, Blanchard SM. Introduction to

- biomedical engineering. 2nd ed. Amsterdam ; Oxford: Elsevier Academic; 2005.
- 3) Sunil S, Jambhekar PJB. Basic pharmacokinetics. 2nd ed: Pharmaceutical Press; 2012.
  - 4) Bailey JM. A technique for approximately maintaining constant plasma levels of intravenous drugs. *Anesthesiology* 1993;78(1):116–23.
  - 5) Challis RE, Kitney RI. Biomedical signal processing (in four parts). Part 2. The frequency transforms and their inter-relationships. *Medical & biological engineering & computing* 1991;29(1):1–17.
  - 6) Challis RE, Kitney RI. The design of digital filters for biomedical signal processing. Part 1: basic concepts. *Journal of biomedical engineering* 1982;4(4):267–78.
  - 7) Borowski EJ, Borwein JM, Borowski EJCd. Collins dictionary of mathematics E.J. Borowski & J.M. Borwein. [Rev. ed.] ed. London: Collins; 2005.
  - 8) Miller RD. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia, Pa. ; [Edinburgh]: Churchill Livingstone; 2009.
  - 9) Park JC. How to design intravenous anesthetic dose regimens based on pharmacokinetics and pharmacodynamics principles. *Anesth Pain Med* 2015;10(1):235–44.
  - 10) Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT. Computer controlled infusion of propofol. *British journal of anaesthesia* 1989;62(1):46–53.
  - 11) Bressan N, Moreira AP, Amorim P, Nunes CS. Target Controlled Infusion algorithms for anesthesia: theory vs practical implementation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009;2009:6234–7.
  - 12) Peters SA. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulations : principles, methods, and applications in the pharmaceutical industry. Hoboken, N.J.: Wiley; 2012