

## Barbiturate 혼수치료에서 환자의 동공 빛 반사의 의의

연세대학교 원주의과대학 신경외과학교실

조평구 · 황 금 · 변진수 · 허 철 · 홍순기 · 정현호

### The Significance of Pupillary Light Reflex of Patient in Barbiturate Coma Therapy

Pyung Goo Cho, MD, Kum Whang, MD, Jhin Soo Pyen, MD,  
Chul Hu, MD, Soon Ki Hong, MD and Hyun Ho Jung, MD

Department of Neurosurgery, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

**Objective:** The aim of this study was to examine the significance of pupillary light reflex (PLR) during barbiturate coma therapy (BCT) against severe brain swelling. **Methods:** Between January 2003 and October 2007, 28 patients (traumatic brain injury: 15) underwent BCT because of maintained severe brain swelling after operation. All the patients maintained 3-6<sup>th</sup> wave per minute activity on electro-encephalography, and PLR were checked every 2 hours during BCT. The patient's performance was checked using Glasgow outcome scale (GOS) at the average 19.6 days (1-60 days) after BCT. **Results:** Twenty one patients had PLR at the start of BCT. Among 21 patients, 12 patient's PLR were vanished during BCT. Nine of 12 patients were dead (GOS=1), two had severe disability (GOS=2), and one stayed persistent vegetative state (GOS=3). But other nine patient's group, who showed prompt PLR continuously during BCT, got more improved GOS, compared with PLR vanished patient's group; 7 of 9 patients ranked more than GOS score 3. **Conclusion:** Our clinical data suggest that the maintaining prompt PLR during BCT is a positive finding to predict good outcome. (J Kor Neurotraumatol Soc 2008;4:57-61)

**KEY WORDS:** Barbiturate coma therapy · Pupillary light reflex · Severe brain swelling.

## 서 론

Barbiturate 혼수치료(barbiturate coma therapy: BCT)는 선택적인 환자들에서 급격하게 두개강내 뇌압을 감소시키는 데 유용하게 사용할 수 있는 방법이다.<sup>4,6,8)</sup> BCT 중에는 뇌 줄기 반사(brain stem reflex)가 억제 되기 때문에, 환자의 의식 상태와 같은 신경학적인 검사가 불가능하여 임상적으로 환자의 기저 질환이 악화되고 있는 것인지 아니면 약물 작용에 의해 일시적으로 나타나고 있는 반응

인지를 구분하기 힘든 상황에 놓이게 된다. 그러나 아직 논쟁의 여지는 있지만, BCT 중 동공 빛 반사(pupillary light reflex: PLR)는 보존된다고 알려져 왔다.<sup>12,14)</sup>

따라서 저자들은 2003년 1월부터 2007년 10월까지 본원에서 외상성 뇌 손상 환자 및 자발성 뇌 질환으로 유발된 뇌 부종 치료를 위하여 BCT를 시행 받은 환자를 대상으로 BCT 중 PLR가 환자의 예후를 반영하는지에 대해 조사하였다.

## 대상 및 방법

2003년 1월부터 2007년 10월까지 본원에 내원하여 수술 중 뇌 부종이 지속되는 소견을 보이거나 수술 후 뇌 전산화단층촬영상에서 중간뇌주위수조(ambient cistern)의 소실소견을 지속적으로 보이는 총 28명의 환자를 대

**Received:** September 1, 2008 / **Revised:** September 24, 2008

**Accepted:** September 30, 2008

**Address for correspondence:** Hyun Ho Jung, MD  
Department of Neurosurgery, Wonju College of Medicine, Yonsei University, 162 Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea  
Tel: +82-33-741-1330, Fax: +82-33-746-2287  
E-mail: junggh@yonsei.ac.kr

상으로 수술 후 BCT를 시행하였다. 28명의 환자 중 15명의 환자는 외상으로 인한 경막하출혈, 두개내출혈, 및 두개내출혈을 동반한 경막상 출혈이 있었으며, 13명의 환자는 뇌동맥류 파열에 의한 두개내출혈, 동정맥 기형에 의한 두개내출혈, 및 뇌경색에 의한 뇌 부종 등의 자발성 뇌 질환을 갖고 있었다 (Table 1).

모두 뇌 전산화단층촬영을 이용하여 뇌 부종을 진단 받았으며, 뇌 부종 감압을 위해 일차적으로 감압적 머리뼈 제거술(decompressive craniectomy)과 인조경막을 이용한 확장술(duroplasty with artificial dura) 또는 두개내 혈종 제거술 등의 수술을 시행 받았다 (Figure 1A).

Barbiturate계 약물 중 Pentobarbital을 BCT 시 사용하였으며 Pentobarbital는 부하용량(loading dose) 및 유지용량(maintain dose)으로 나누어 투여하였다. 부하용량은 처음 1시간 동안 10 mg/kg로, 이어서 3시간 동안 시간당 7 mg/kg로 투여 하였고 유지용량은 2 mg/kg/hr 용량으로 나머지 44시간 동안 환자의 뇌파검사(electro-encephalography)를 민감도(sensitivity) 5~7  $\mu$ V/mm로 사용하여 검사 했을 때 뇌파 파동이 분당 3회에서 6회로 유지되게 조절하여 투여하였다 (Figure 2). BCT

동안 환자는 뇌파 검사를 30분 간격으로 지속적으로 확인 하였으며, PLR은 2시간마다 일정한 검사자가 점검하여 기록하였다. BCT는 총 48시간 동안 시행하였고, Pentobarbital을 투여 중지한 후 6시간 내에 뇌 전산화단층 촬영을 시행하여 그 결과를 확인하였다 (Figure 1B). 환자는 모두 지속적인 동맥 혈압을 검사하였으며, 혈압은 수축기 혈압을 120 mmHg 이상으로 유지하도록 하였고, 혈류량을 보충하는 것이 혈압 강하를 방지하는 것에 중요하여 모든 환자에서 충분한 혈류량을 유지하였다.<sup>11)</sup> 19명의 환자가 BCT 중 발생한 저혈압으로 인해 최저 100  $\mu$ g/kg/min에서 최고 500  $\mu$ g/kg/min의 수축 촉진 약물 (inotropic drug)을 투여 받았다.

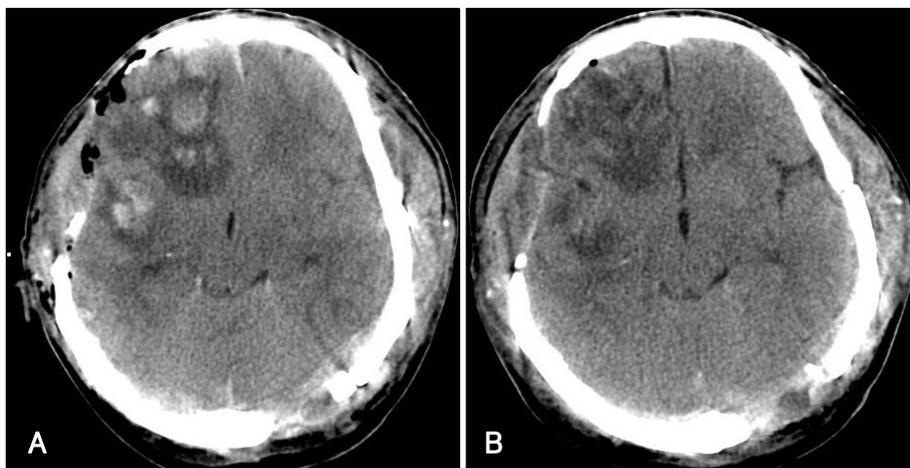
모든 환자는 평균 19.6일 (1~60일)간 관찰하였으며 경과 관찰하였으며, 그들의 예후는 glasgow outcome scale (GOS)를 사용하여 기록하였다.

## 결 과

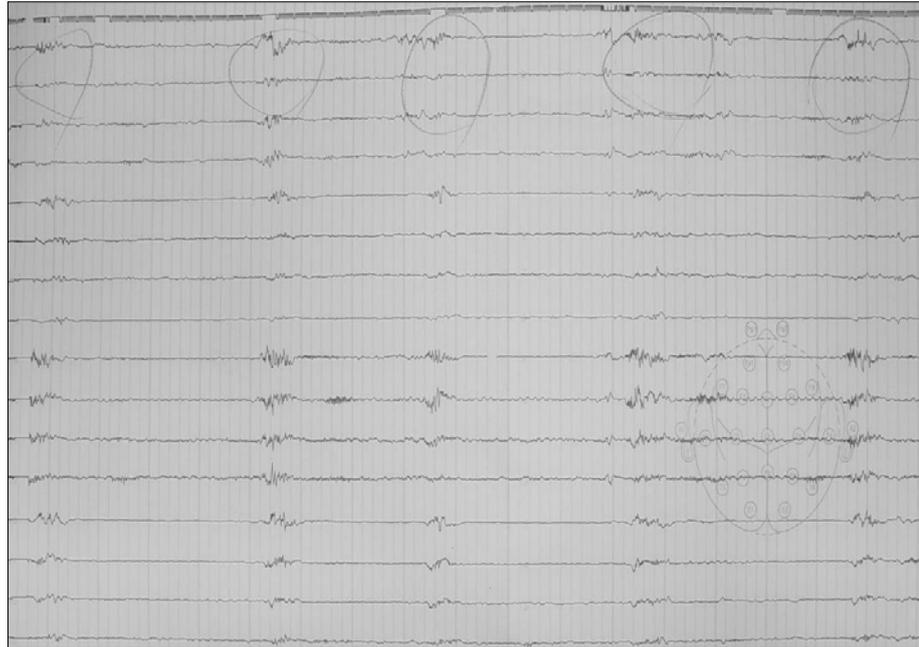
28명의 환자 모두 48시간의 BCT를 끝마쳤으며, 그 중 15명 (53.6%)의 환자가 BCT 후 평균 5.2일 (1~21일) 내 사망하였고, 나머지 13명 (46.4%)의 환자들은 생존 하였다 (Figure 3). 사망한 15명의 환자 중 1명은 좌측 중뇌동맥 동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈로 결찰술 시행 후 좌측 중뇌동맥 부위의 뇌 경색으로 감압술 및 BCT를 시행한 환자로 BCT 후에 폐렴 및 다발성 장기부전으로 인해 사망하였다. 그 외의 14명의 환자에서는 BCT 후 지속적인 뇌압상승에 의한 뇌 헤르니아에 의해 사망하였다. BCT 도중 PLR가 사라진 12명의 환자 중 5명의 환자가 BCT 후 PLR가 회복되었으나 그 중 2명의 환자가 2일 및 3일 후 다시 PLR소실되며 뇌 부종 진행되어 사망하였다.

**TABLE 1.** Classification of diagnosis before barbiturate coma therapy

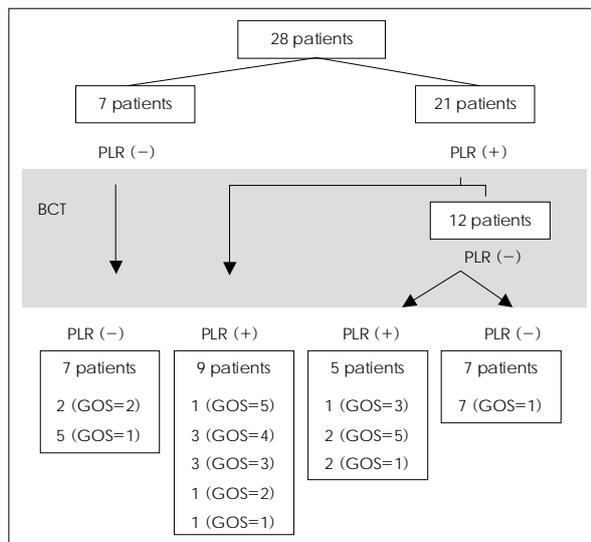
Disease	Patients (n)
Spontaneous	13
Intracerebral hemorrhage (ICH)	1
Cerebral Infarction	3
Subarachnoid hemorrhage d/t aneurysm rupture	9
Trauma	15
Epidural hemorrhage with ICH	5
Subdural hemorrhage	8
Contusional hemorrhage	2



**FIGURE 1.** A 33-year-old male patient, glasgow coma scale (GOS)score 7, was admitted due to traumatic brain injury and operated. To control increased intracranial pressure, barbiturate coma therapy was done and his final glasgow outcome scale score was 5. A: Effacement of ambient cistern and midline shifting is remained after decompressive craniectomy. B: Effacement of ambient cistern and midline shifting is recovered after 48 hours of barbiturate coma therapy on brain computed tomography examination.



**FIGURE 2.** All the patients maintained 3-6<sup>th</sup> wave per minute on electro-encephalography, with 5-7  $\mu$ V/mm sensitivity.



**FIGURE 3.** Flow chart of patient's Glasgow outcome scale in barbiturate coma therapy.

**BCT 이전에 PLR이 소실된 환자군**

7명의 환자가 BCT 시행 전에 이미 PLR가 소실된 상태로 BCT를 시작하였다. 이들은 5명이 외상으로 인한 경막하 출혈 또는 두개내 출혈로, 나머지 2명이 뇌경색에 의한 뇌 부종으로 수술 시행 후 지속적인 뇌 부종으로 BCT를 시행하였다. 수술 전 glasgow coma scale (GCS)은 평균 6.5점 (4~9점)이었으며 BCT전 GCS는 평균 5.7점 (4~9점)으로 나타났다. PLR이 없는 상태로 시작한 이들은 모두 BCT 도중이나 종료 후에도 PLR이 돌아오지 않았다. 그리고 이 환자군에서는 2명의 환자가 GOS 2점인 것을 제

외하고는 나머지 5명 모두 사망 (71.4%)하였다 (Figure 3).

**유지된 PLR이 BCT 종료시까지 유지된 환자군**

BCT전에 PLR가 유지된 상태에서 BCT를 시행한 21명의 환자 중 9명의 환자에서는 BCT 시작부터 끝날 때까지 PLR의 소실 없이 BCT를 진행하였고, 12명의 환자는 BCT 중 PLR의 소실 소견을 보였다. PLR의 소실이 없었던 9명 환자의 수술 전 GCS는 평균 7.1점 (4~9점)이었으며, BCT전 GCS는 평균 7.2점 (4~9점)이었다. 9명중 1명이 사망 (GOS=1), 한 명이 지속적인 식물인간 상태 (GOS=2)였고 GOS가 3,4,5점이었던 환자가 각각 3, 3, 1명이었다 (Figure 3).

**유지된 PLR이 BCT 중 사라진 환자군**

BCT전에 PLR가 유지된 채로 시작하였으나 BCT 중 PLR이 사라진 환자는 12명이었으며 그 중 5명이 BCT 이후 PLR의 회복이 관찰되었다. 환자 12명의 수술 전 평균 GCS는 8.5점 (3~14점)이었으며, BCT 시행 전 GCS는 평균 6점 (3~9점)이었다. 12명의 환자 중 9명이 사망 (75%) (GOS=1)하였으며, 2명이 GOS 2, 나머지 1명이 3점이었다. 생존한 3명은 모두 BCT 중 PLR이 사라졌다가 회복소견을 보인 환자였다 (Figure 3).

**고 찰**

일반적으로 Pentobarbital은 환자를 안정시키거나 수

면을 유도하는 약물로 사용되고 있다. 이 약물은 세포막 사이에서 나트륨(sodium)과 칼륨(potassium)간의 상호 이동을 방해함으로써 효과를 나타내는 약물로, 이를 통하여 중간뇌망활성장치(mesencephalic reticular activation system) 억제를 유도하며, 중추신경계에서 여러 연결투과(polysynaptic transmission)를 방지한다.<sup>7)</sup> 본 연구에서 사용된 Pentobarbital은 짧은 작용시간을 가진 약으로 다른 barbiturate계 약물인 Phenobarbital 또는 thiopental sodium 보다 뇌압을 조절하는데 더 효과적인 약물로 알려져 있다. Barbiturate는 적은 용량에서는 진정 작용을 유도하지만 고용량에서는 마취에서 사용되듯이 최면 작용을 유발하며, 그 이상의 용량에서는 혼수 상태 또는 사망을 야기시킬 수 있다. BCT는 이러한 고용량 효과를 이용한 방법으로 일부 선택적인 환자에서 급격하게 뇌압을 감소시키는 유용한 치료로 사용되고 있다.<sup>7)</sup>

BCT는 뇌의 산소 소비율을 감소시키며 이를 통하여 뇌 혈류속도는 감소하게 된다. 이는 뇌의 무산소증이나 허혈 상태에서 뇌가 견딜 수 있게 해준다. 감소된 뇌 혈류속도는 뇌혈관 저항을 증가시키게 되고 이는 뇌 혈류량을 감소시켜, 결과적으로 뇌압을 감소시키는 기능을 한다.<sup>8)</sup> 또한 BCT는 신경기능 및 뇌 대사율과 뇌 혈류속도를 가역적으로 감소시키는 역할을 한다.<sup>9)</sup>

그러나 심각한 뇌 손상을 받은 환자에서는 BCT가 무조건 효과적인 것은 아니다. 뇌 손상이 너무 심할 경우 뇌 혈류속도, 동정맥 산소분화도 및 뇌의 산소 소비율이 모두 감소하는 조건을 보이게 되면, 뇌는 비가역적인 손상을 받기 때문에 이 시기에 BCT를 시행하여도 효과를 얻을 수 없게 된다.<sup>1,3)</sup> 이럴 경우에는 손상 당시에 이미 비가역적인 뇌 손상이 있기 때문에 나쁜 환자의 예후가 예상된다. 또한 전신저혈압(systemic hypotension)을 가진 환자의 경우도 BCT에 좋은 반응을 기대할 수 없다. Barbiturate는 심혈관 기능 저하를 유도 할 수 있고 이로 인해 전신 저혈압이 유발될 수 있다. 따라서 전신 저혈압을 가진 환자의 경우 효과적인 BCT를 유지하기 위한 barbiturate의 용량 제한을 갖게 한다.<sup>2)</sup>

논쟁의 여지는 있지만, BCT 중 동공 빛 반사는 보존된다고 알려져 왔다. Lowenstein 등<sup>5)</sup>은 Pentobarbital을 4~21 mg/L의 혈중농도로 사용하여 돌발파 억제(burst suppression)를 유도하였고 PLR을 제외한 모든 뇌 줄기 반사가 사라진다고 하였으며, Young 등<sup>14)</sup>도 4명의 성인에서 유지용량을 20~40 mg/L로 유지하여 돌발파 억제 패턴을 유도하였으며, 이들도 PLR을 제외한 모든 뇌 줄기 반사가 사라진다고 하였다. 그러나 이와는 반대로

PLR가 보존되지 않는 경우도 있다. Osorio와 Reed는<sup>10)</sup> 12명의 간질 환자를 대상으로 시행한 연구에서 뇌파 검사와 혈중농도를 함께 검사한 결과 Pentobarbital의 혈중 농도가 대략 50 mg/L 정도일 때 가역적이기는 하지만 PLR이 보존되지 않는다고 하였다.

본원에서는 Pentobarbital을 사용하여 돌발파 억제를 유도하였다. 다만 혈중농도를 검사하여 환자의 혼수치료의 정도를 확인하지 않고 30분 간격으로 5~7  $\mu\text{V}/\text{mm}$ 로 민감도를 주고 뇌파검사의 파형을 확인하여 분당 3회에서 6회 정도의 파형을 유지할 수 있게 유지용량을 조절하였다. 일반적으로 Pentobarbital의 혈중농도를 확인하여 돌발파 억제를 조절하지만 환자마다 Pentobarbital에 대한 반응 정도가 다르기 때문에 일정한 혈중농도 기준을 이용할 수 없을 것이라고 판단하여 뇌파검사를 이용한 용량 조절을 시행 하였다.<sup>13)</sup> 이와 동시에 PLR가 BCT 중에 보존된다고 판단하여 2시간마다 같은 검사자가 PLR을 검사하였고, 위의 저자들과 같이 다른 뇌 줄기 반사는 모두 사라져도 PLR는 남아있음을 발견하였다.

일반적으로 BCT를 시행하기 전에 환자의 GCS가 나쁜 경우 BCT 후에 GCS도 나쁘다고 되어 있다.<sup>4)</sup> 그러나 PLR이 BCT 중에도 지속적으로 유지되었던 환자군과 PLR이 BCT 중에 소실되었던 환자군을 비교해 보았을 때 두 군간의 BCT전 평균 GCS 점수가 각각 7.2점과 6점으로 큰 차이를 보이지 않음을 알 수 있다. 그러나 BCT 후 GOS를 비교해 보았을 때 PLR이 BCT 중 지속적으로 유지되었던 환자군이 GOS가 3점 이상인 환자가 7명(77.7%)인 반면 PLR이 BCT 중에 소실되었던 환자군에서는 GOS가 3점 이상인 환자가 1명(8.3%)으로 더 나쁜 GOS를 갖는 것을 볼 수 있다. 따라서 PLR는 BCT를 시행하는 동안 환자의 예후를 반영하는 지표가 될 수 있다. 물론 BCT 시작단계부터 PLR의 변화가 없는 환자의 경우 이미 그 반사가 없는 상태이기 때문에 PLR을 확인하는 것은 큰 의미가 없겠다. 그러나 초기에 PLR가 유지된 상태로 BCT를 시행한 경우에는 BCT 중에 PLR이 사라진 환자군이 PLR이 사라지지 않고 유지된 환자군보다 더 나쁜 GOS를 보였다 (Figure 3). 또한 PLR이 사라졌다가 다시 회복된 환자군이 회복되지 않은 환자군에서 보다 더 높은 GOS를 보였다. 이를 보면 PLR이 사라지는 것은 환자의 증가된 뇌압이 BCT만으로 조절 되지 않기 때문에 뇌의 허혈성 상태가 지속되어 뇌의 비가역적인 손상 상태를 나타내는 것으로 생각할 수 있다. 물론 본원에서는 Pentobarbital의 혈중농도를 검사하지 않았기 때문에 Osorio와 Reed의 연구<sup>10)</sup>같이 높은 Pentobarbital

혈중농도에 의해 PLR이 사라졌다가 약물의 대사기간이 끝난 뒤 다시 PLR이 돌아온다고 볼 수도 있다. 그러나 이런 경우에도 결국 PLR이 돌아와 그 보존여부를 확인 할 수 있으므로 BCT 중 지속적인 PLR의 점검은 반드시 필요하며 PLR이 사라지거나, 사라진 후에 PLR의 회복이 없다면 환자의 나쁜 예후를 예상해야 한다.

다만 본 연구의 제한점으로는, 뇌압감시장치를 수술 중에 삽입하지 않았던 것과 BCT 중에 Pentobarbital의 혈중농도를 확인하지 않았던 점인데, 이 두가지를 시행하였다면 좀 더 정확하게 PLR의 의의를 확인할 수 있었을 것으로 사료된다. 약물의 혈중농도를 확인한다면 과농도에 의한 PLR의 소실여부를 확인할 수 있을 것이며, 뇌압감시 장치를 통하여 실질적인 뇌압 감소 정도를 확인할 수 있기 때문이다.

## 결 론

Barbiturate는 뇌 조직의 대사를 및 뇌 혈류속도를 감소시키고, 이 작용을 통해 뇌 혈류량을 감소시켜 결과적으로 뇌압을 감소시키는 역할을 한다. 이를 이용한 BCT는 뇌압 감소에 효과적인 방법이라 하겠으나 동시에 뇌 줄기 반사를 PLR을 제외하고 모두 억제시키므로 BCT 중 환자를 감시하는데 어려움을 갖게 된다. PLR은 BCT 중에 유일하게 남아있는 반사이니, 이를 이용한 환자의 예후측정은 이루어지지 않았다. 본 연구에서 BCT를 시행 받은 중증 뇌 부종 환자에서 즉각적인 PLR을 가진 환자에서 보다 나은 예후를 갖고 있음을 발견하였고, 이를 통해 PLR이 BCT 도중에 예후를 예상할 수 있는 좋은 지표로 사용할 수 있다고 생각된다. 그러나 본 연구는 매우 적은 환자군에서 이루어졌으므로, 더 많은 환자군에서 같은 결과를 얻을 필요가 있을 것으로 사료된다.

**중심 단어:** 혼수치료 · 동공 및 반사 · 뇌부종.

## REFERENCES

- 1) Brodersen P, Jorgensen EO. Cerebral blood flow and oxygen uptake, and cerebrospinal fluid biochemistry in severe coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:384-391, 1974
- 2) Cormio M, Gopinath SP, Valadka A, Robertson CS. Cerebral hemodynamic effects of pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma* 16:927-936, 1999
- 3) Langfitt T, Obrist W. Cerebral blood flow and metabolism after intracranial trauma in Krayenbuhl H (ed): *Progress in Neurological surgery*. Basel. S. Karger, pp14-48, 1981
- 4) Lee M, Deppe S, Sipperly M, Barrette R, Thompson D. The efficacy of barbiturate coma in the management of uncontrolled intracranial hypertension following neurosurgical trauma. *Neurotrauma* 11:325-331, 1994
- 5) Lowenstein DH, Aminoff MJ, Simon RP. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. *Neurology* 38:395-400, 1988
- 6) Marshall L, Smith R, Shapiro H. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part I. Significance of intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 50:20-25, 1979
- 7) Mary JM, Richard AH, Pamela CC. *Lippincott's Illustrated Review. Pharmacology*, ed 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp94-94, 2000
- 8) Messeter K, Nordstrom CH, Sundborg G, Algotsson L, Ryding E. Cerebral hemodynamics in patients with acute severe head trauma. *J Neurosurg* 64:231-237, 1986
- 9) Michenfelder JD, Milde JH. Influence of anesthetics on metabolic, functional and pathological responses to regional cerebral ischemia. *Stroke* 6:405-410, 1975
- 10) Osorio I, Reed RC. Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high-dose phenytoin. *Epilepsia* 30:464-471, 1989
- 11) Sato M, Niiyama K, Kuroda R, Ioku M. Influence of dopamine on cerebral blood flow, and metabolism for oxygen and glucose under barbiturate administration in cats. *Acta Neurochir (Wien)* 110:174-180, 1991
- 12) Tea G, Rockweold G. Barbiturate therapy in controlled intracranial hypertension. *Neurosurgery* 12:401-404, 1983
- 13) Winer J, Rosenwasser R, Jimenez F. Electroencephalographic activity and serum and cerebrospinal fluid pentobarbital levels in determining the therapeutic endpoint during barbiturate coma. *Neurosurgery* 29:739-742, 1991
- 14) Young GB, Blume WT, Bolton CF, Warren KG. Anesthetic barbiturates in refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci* 7:291-292, 1980