가토에서 Vecuronium bromide의 용량에 따른 근육이완 효과

한양대학교 의과대학 마취과학교실

김동원 · 민경호 · 김경현 · 이동호 · 김교상

서정국 · 유희구 · 송익상 · 전세웅

= Abstract =

Dose Related Neuromuscular Blocking Effects of Vecuronium Bromide in Rabbits

Dong Won Kim, M.D., Kyong Ho Min, M.D., Kyoung Hun Kim, M.D.

Dong Ho Lee, M.D., Kyo Sang Kim, M.D., Jung Kook Suh, M.D.

Hee Koo Yoo, M.D., Ik Sang Seung, M.D. and Se Ung Chon, M.D.

Department of Anesthesiology, Hanyang University, College of Medicine, Seoul, Korea

The introduction of muscle relaxants was an epoch-making event in the development of clinical anesthesia and their use has become essential to anesthesia practice.

Vecuronium, one of the newest muscle relaxants, many advantages; it is rapid acting, non-accumulating, has minimal side reactions and is promptly antagonized by anticholinesterases. However, its pharmacological effect, like other conventional muscle relaxants, depends upon the dose and is influenced by many factors including body temperature, blood flow, interaction with other drugs, antibiotics, diuretics and so forth.

To obtain a dose-response relationship which is important for clinical use, the effect of the vecuronium in various doses on the neuromuscular block in rabbits was investigated.

The results were as follows.

- 1) In the vecuronium 0.025 mg/kg group, maximal twitch depression was varied between 75 to 92% with a mean value of 84.9%. The spontaneous recovery index was 141.0 seconds (2.35 min).
- 2) In the vecuronium 0.05 mg/kg group, the mean maximum twitch depression and spontaneous recovery index were 98.4% and 218.6 seconds (3.64 min.) respectively.
- 3) In the vecuronium 0.1 mg/kg group, maximum twitch depression was 100% and the spontaneous recovery index was markedly prolonged to 620.8 seconds (10.35 min).

서 론

임상마취에 있어서 근육이완제의 도입은 마취과 영역에 획기적인 변화를 일으켜, 근육이완제의 사용없는 전신마취가 불가능할 정도로 널리 사용되고 있다¹⁻⁵⁾.

전신마취를 시행함에 있어서 기관내 삽관을 위하여 또는 복부근육의 이완을 얻기 위하여 근육이완제의 사

용은 불가피하다. 비탈분극성 근육이완제들을 그 사용량에 따라서 근육이완의 정도가 달라짐이 보고되었다⁶⁻⁹⁾. 새롭게 임상에 소개된 vecuronium bromide (이하 vecuronium) (Fig. 1)는 비탈분극성 근육이완제로서 약효의 발현시간이 빠르고, 그 작용시간이 짧고, 회복은 빠르며 축적작용이나 부작용 및 히스타민 분비도 없고, 항—코린에스테레이스로 환원이 되는 이상적인 근육이완제라고 보고되었다¹⁰⁻¹⁶⁾. 그러나 모든 근육이완제는 그 사용량에 따라 근육이완작용에 큰

차이가 있으며 같은 용량을 사용하더라도 개인차, 체온, 근육의 혈류상태, 흡입마취제, 다른 약제와의 상호관계, 항생제, 이뇨제등의 영향을 받는다고 한다^{17~21)}. 이에 저자들은 가토를 이용하여 새롭게 소개된 vecuronium의 근육이완작용의 양-반응관계를 규명하고 이의 임상응용에 기여하고자 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

1) 실험동물

체중이 2.0 kg 미만의 가토 27마리를 암수 구별없이 대조군으로 3마리를 (0.9% 생리적 식염수 투여군), 실험

군으로 24마리를 8마리씩 vecuronium 0.025 mg/kg 투여군, vecuronium 0.05 mg/kg 투여군 및 vecuronium 0.1 mg/kg 투여군으로 구분하였다.

2) 전처치, 마취 및 호흡관리

모든 실험동물은 전투약은 주지 않았으며, 마취는 20% urethane 5 ml/kg을 복강내에 투여하고, 2.5% pentothal 10 mg/kg을 정맥주사후, 기도의 확보와 호흡관리를 위하여 기관절개를 시행하였다. 기관내투브 3.0~3.5번을 기관에 삽입하고 Shinano animal respirator (Model SN-480-5, Japan)를 사용하여 근육이완제 투여시에 인공호흡을 실시하였다. 일회 호흡량은 25 ml/kg, 호흡수는 30~35회/분, I:E ratio는 1:2를 유지하여 PaCO₂가 정상값을 유지하도록 조절하였다.

3) 신경·근 표본

가토의 전경골근(anterior tibial muscle)을 노출시켜 경골근 기시건을 경골에 고정하고, 가토의 다리를 움직이지 못하게 고정후 종지전(end of tendon)을 절단하였다. 전경골근 근위단에서 3 cm 위치에 3호 봉합사로 근육과 force displacement transducer (Type

Fig. 1. Structure of vecuronium bromide.

Fig. 2. Schematic arrangement of the experiment.

Fig. 3. A diagram representing the evoked muscle response to a "Train of Four" stimulus at 0.1 Hz before and after curarization calculating ratio of the height of the fourth (T₄) to the first response (T₁).

$$\frac{T_4}{T_1} = 1.0 (100\%) \quad \frac{T_4}{T_1} = 0.5 (50\%)$$

45196A, San Ei, Japan)를 연결한 다음 생리기록장치 (Biophysiograph, type 7748, San Ei, Japan)에 연결하여 계속적으로 근육연축의 크기를 기록할 수 있게 하였다. 총비골신경 (common peroneal nerve)을 슬관절 외측상부에서 노출 분리하여 전극을 쌍극성으로 연결하고, 자극은 말초신경자극기 (peripheral nerve stimulator, Biometer, Myotest MK II, Denmark)를 통하여 "Train of four" (0.1 Hz)의 자극을 주고 전경골근의 연축반응을 기록하였다 (Fig. 2).

4) 수액과 근육이완제의 투여

귀정맥을 통하여 Hartmann액이 15 gtt/min으로 주입되도록 하였고, 대조군은 0.9% 생리적 식염수를 1 ml/kg를 정주하였다. 3개의 실험군은 각각 vecuronium 0.025 mg/kg, 0.05 mg/kg 및 0.1 mg/kg을 정주하고 근육이완의 정도를 평가하였다.

5) 체온관리

가토의 체온관리는 Blanketrol II, Hyper-hypothermia (Model 222, U.S.A.)를 이용하여 직장온도가 38℃를 유지하도록 하였다.

6) 관찰사항

연축크기의 판단 : 심등⁶⁾, 서와 전⁸⁾, Ali들²²⁾이 기술한 바와 같이 "Train of four"법으로 연축의 크기의 비로써 연축의 억제와 회복을 판단하였다 (Fig. 3).

연축 크기의 회복과정에서 회복지수 (recovery

Fig. 4. Maximum depression of T₄ in each group.

index)란 연축의 크기가 25%에서 75%로 회복되는데 소요되는 시간을 말한다.^{6,8,17,18,22)} (연축의 크기 : 2 cm = 50 g).

각군의 회복지수간의 비교를 위한 통계처리를 분산분석 (analysis of variance)과 Tukey's HSD (honestly significant difference) test로 시행하였다.

결 과

1) 대조군

0.9% 생리적 식염수 투여군에서는 근육 연축의 변화를 볼 수 없었다.

2) 실험군

(1) **Vecuronium 0.025 mg/kg 투여군** : 최대연축억제의 정도는 75~92% (평균 84.9%의 억제)였고 100%의 연축억제는 볼 수 없었다 (Fig. 4). 연축이 25%, 50% 및 75%로 회복되는데 소요된 시간은 각각 평균 410.5초, 480.0초 및 551.5초로 평균 회복지수는 141.0초 (2.35분)이었다 (Table 1).

(2) **Vecuronium 0.05 mg/kg 투여군** : 최대연축의 억제는 92~100%였고, 연축이 25%, 50%, 및 75%로 회복되는 데 소요된 시간은 각각 평균 571.6초, 686.5초 및 790.3초로 평균 회복지수는 218.6초 (3.64분)이었다 (Table 2).

(3) **Vecuronium 0.1 mg/kg 투여군** : 최대연축의 억제는 모두 100%였고, 연축이 25%, 50% 및 75%로 회복되는 데 소요된 시간은 각각 평균 909.5초, 1,233.3초 및 1,530.3초로 평균회복지수는 620.8초

Table 1. Spontaneous Twitch Recovery Time from i.v. Vecuronium 0.025 mg/kg

Animal No.	Twitch recovery time (sec)			Recovery index
	25%	50%	75%	
1	632	760	812	180
2	360	455	752	212
3	412	486	538	126
4	286	324	398	112
5	268	312	384	116
6	312	372	420	108
7	256	298	358	102
8	758	833	930	172
Mean	410.5	480.0	551.5	141.0
S.D.	173.84	193.98	199.40	38.45

Table 2. Spontaneous Twitch Recovery Time from i.v. Vecuronium 0.05 mg/kg

Animal No.	Twitch recovery time (sec)			Recovery index
	25%	50%	75%	
11	638	759	878	240
12	497	583	715	218
13	605	738	857	252
14	560	682	768	208
15	536	652	734	198
16	587	701	802	215
17	550	672	751	201
18	600	705	817	217
Mean	571.6	686.5	790.3	218.6
S.D.	41.84	50.74	54.63	17.45

(10.35분)였다(Table 3).

(4) 세 실험군의 회복지수간의 비교 : Vecuronium 0.025 mg/kg, 0.05 mg/kg 및 0.1 mg/kg 투여군의 평균 회복지수는 141.0초, 218.6초 및 620.8초로 용량이 증가함에 따라 회복지수는 연장됨을 보였다. 분산분석을 시행한 결과 이들 3군의 평균회복지수간 차이는 통계적으로 매우 유의하였다($P < 0.01$). Table 4는 3군간 쌍(雙)을 지을 수 있는 3가지 조합에 있어서 평균 회복지수간의 차를 나타낸 것이다. Vecuronium 0.025 mg/kg와 0.05 mg/kg 투여군의 평균회복지수간의 차이는 77.62초로 통계적으로 유의하였으며($P <$

Table 3. Spontaneous Twitch Recovery Time from i.v. Vecuronium 0.1 mg/kg

Animal No.	Twitch recovery time (sec)			Recovery index
	25%	50%	75%	
21	925	1,198	1,594	669
22	912	1,276	1,580	668
23	744	1,128	1,344	600
24	956	1,286	1,576	620
25	916	1,218	1,412	496
26	894	1,150	1,398	504
27	902	1,206	1,526	624
28	1,027	1,404	1,812	785
Mean	909.5	1,233.3	1,530.3	620.8
S.D.	74.12	82.15	138.83	87.45

Table 4. Differences between Means (Absolute Value) of Recovery Indices in Three Different Dosage Groups

Groups*	Differences between means	95% confidence** interval	p-value***
G ₁ and G ₂	77.62	2.09 - 153.16	< 0.05
G ₁ and G ₃	479.75	404.22 - 55.28	< 0.01
G ₂ and G ₃	402.12	326.59 - 477.66	< 0.01

* G₁ : Vecuronium 0.025 mg/kg group

G₂ : Vecuronium 0.05 mg/kg group

G₃ : Vecuronium 0.1 mg/kg group

** by Tukey's method

*** by Tukey's HSD test

0.05), vecuronium 0.025 mg/kg와 0.1 mg/kg 투여군간의 차는 479.75초, vecuronium 0.05 mg/kg와 0.1 mg/kg 투여군간의 차는 402.12초로 통계적으로 유의하였다($P < 0.01$).

고 찰

비탈분극성 근육이완제인 vecuronium은 1980년에 처음으로 임상마취에 사용되었으며, 우리나라에는 1986년에 도입되었다. 이 약제는 비탈분극성 근육이완제로 항-코린에스테레이스로 환원이 되며 심장혈관계에 미치는 영향이 적고, 주로 담도계를 통하여 배설되기 때문에 신장기능에 이상이 있는 환자에도 사

용할 수 있고, 축적작용이 없으며, 약효의 발현과 회복이 빠른 것으로 소개되었다^{10-16,23,24}).

종래에 사용되어온 비탈분극성 근육이완제 pancuronium은 회복지수가 31.9 ± 4.5 분이며 d-tubocurarine은 59.3 ± 8.1 분으로 장시간 작용하는 약제인데 비하여 vecuronium은 9.7 ± 0.8 분으로 중등도의 작용시간을 갖는다^{10,14,16,23,24}). Vecuronium의 근육이완 작용은 개에서 d-tubocurarine보다 9.3배, pancuronium보다 1.6배 강력하다 하였으나²³) Kerr과 Baird²⁴)는 pancuronium과 비슷한 약효를 갖는다고 하였다. 이같이 vecuronium은 종래에 사용되어온 근육이완에 비하여 장점을 많이 갖고 있으나, 그 약효의 강력도에 대해서는 의견의 차가 있으며 이문제는 앞으로 규명되어야 할 점이라고 생각된다.

또한 종래에 사용되어온 비탈분극성 근육이완제는 히스타민 분비에 의한 저혈압이 초래되고, 호흡성 산증때 근육이완작용이 연장되며^{1,5,19}), d-tubocurarine이나 pancuronium은 용량에 따라서 그 작용시간이 달라지고⁶⁻⁸) 항생제²¹)와 흡입마취제¹⁹)의 영향을 받으며, 개인차가 있어서 임상사용에 큰 애로점으로 지적되었다.

따라서 새롭게 소개된 vecuronim도 그 적정량이 얼마인지를 규명할 필요가 있다. 새로 소개된 vecuronium도 0.025 mg/kg을 투여할 때는 연속의 최대억제가 75~92%의 억제율 보여 근육이완이 불충분함을 관찰하였고 적어도 0.05 mg/kg 이상을 사용할 때 비로서 100%의 연속억제를 관찰할 수 있었다. 심들¹¹)도 탈분극성 근육이완제인 succinylcholine이 용량에 따라 0.5 mg/kg 투여 때의 474.0초로 연장됨을 보고 하였으며, 변과 전⁷)도 pancuronium의 용량에 따른 근육이완 효과의 평가에서 0.02 mg/kg로는 100%의 연속억제를 관찰할 수 없고, 적절한 근육이완을 얻으려면 pancuronium 0.04 mg/kg 이상을 사용해야 한다 하였다.

또한 서와 전¹⁸)은 d-tubocurarine의 경우 0.2 mg/kg 이상의 용량이어야 적절한 근육이완을 얻을 수 있다고 보고하였다. 이같이 종래에 사용되어오던 탈분극성 근육이완제나 비탈분극성 근육이완제는 모두 그 사용량에 따라 그 작용시간에 큰 차이가 있음을 알 수 있다.

한편 근육이완의 평가방법에 있어서도 Ali와

Savarese¹⁸) 및 ali들²²)은 "Train of four" 자극방법에서 T₄(네번째의 근연축)가 75%이상 회복되면 1회 호흡량이나 폐활량은 적절하고, 눈을 뜨고, 혀를 내밀며, 손아귀 힘이 생긴다고 보고하였다.

따라서 "Train of four"의 근연축의 크기가 75%로 회복되면 근육이완에서 회복되었다고 평가할 수 있다. 본 실험결과로 보아 새롭게 개발되어 사용되고 있는 vecuronium도 역시 용량에 따른 근육이완 효과가 다르며, 적어도 vecuronium 0.05 mg/kg 이상의 투여에 의해서 적절한 근육이완 효과를 관찰할 수 있었다.

결 론

가토에서 vecuronium의 용량에 따른 근육이완 작용을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Vecuronium 0.025 mg/kg 투여군에서는 최대 연속억제의 정도가 다양하여 (75~92%) 평균 84.9%의 연속억제를 보였고, 자연 회복지수는 평균 141.0초(2.35분)였다.

2) Vecuronium 0.05 mg/kg 투여군에서 최대 연속억제는 평균 98.4%였고, 자연회복지수는 평균 218.6초(3.64분)였다.

3) Vecuronium 0.1 mg/kg 투여군에서 최대 연속억제는 모두 100%였고, 자연회복지수는 620.8초(10.35분)로 현저히 연장되었다.

이상과 같은 결과에서 vecuronium도 다른 비탈분극성 근육이완제와 마찬가지로 근육이완작용의 양-반응 관계가 뚜렷함을 알았다.

참 고 문 헌

- 1) Gissen AJ: Clinical use of muscle relaxants. ASA Refresher Courses in Anesthesiology 1:57, 1973
- 2) Miller RD: Anesthesia. 2nd ed, New York, Churchill Livingstone. p889, 1986
- 3) Sokoll MD, Gergis SD: Neuromuscular transmission, anatomy, physiology and pharmacology. ASA Refresher Courses in Anesthesiology 5:179, 1977
- 4) Churchill-Davidson HC: A practice of anaesthesia. 5th ed, Chicago, Year Book Medical Publishers p660, 1984
- 5) Standaert FC: Interactions among neuromuscular

- blocking agents and other drugs. ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 6:111, 1978
- 6) 심재용, 황호식, 전세용 : 고양에서 succinylcholine chloride의 용량에 따른 근육이완 효과. 대한마취과학회지 13:239, 1980
- 7) 변성환, 전세용 : Halothane 마취시의 pancuronium bromide의 용량에 따른 근육이완. 가톨릭大學醫學部 論文集 35:631 1982
- 8) 서재현, 전세용 : Halothane 마취시 d-tubocurarine의 용량에 따른 근육이완. 가톨릭大學醫學部 論文集 36: 257, 1983
- 9) Baraka A: Irreversible tubocurarine neuromuscular block in the human. *Br J Anaesth* 39:891, 1967
- 10) Agoston S, Bowman WC, Miller RD et al: Clinical experiences with Norcuron. *Excerpta Medica, Amsterdam*, p3, 1983
- 11) Kreig N, Crul JF, Booij LHDJ: Relative potency of Org NC 45, pancuronium, alcuronim and tubocurarine in anesthetized man. *Br J Anaesth* 52:783, 1980
- 12) Meistelman C, Agoston S, Kersten UW, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized children. *Anesth Analg* 65:1319, 1986
- 13) Duran NN, Houwertjes MC, Agoston S: Renal elimination of ORG-Nc 45 and pancuronium. *Anesthesiology* 51:S, 266, 1979
- 14) Cronnelly R, Fisher DM, Miller RD, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized humans. *Anesthesiology* 58:405, 1983
- 15) Fisher DM, Rosen JI: A pharmacokinetic explanation for increasing recovery time following larger or repeated doses of nondepolarizing muscle relaxants. *Anesthesiology* 65:286, 1986
- 16) Sohn YJ, Becini A, Scaf AHJ, et al: Pharmacokinetics of vecuronium in man. *Anesthesiology* 57:A 256, 1982
- 17) Mogensen JV: Clinical assessment of neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 54:209, 1982
- 18) Ali HH, Savarese JJ: Stimulus frequency and the dose response to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 52:36, 1980
- 19) Ham J: Factors affecting administration of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 8:61, 1980
- 20) Waud BE, Waud DR: Comparison of the effects of general anesthetics on the endplate of skeletal muscle. *Anesthesiology* 50:103, 1975
- 21) Fogdall RP, Miller RD: Prolongation of pancuronium induced neuromuscular blockade by polymyxin B. *Anesthesiology* 40:84, 1974
- 22) Ali HH, Utting JE, Gray TC: Quantitative assessment of residual anti-depolarizing (Part II). *Br J Anaesth* 43:478, 1971
- 23) Fahey MR, Morris RB, Miller RD, et al: Clinical pharmacology of Org NC 45 (Norcuron). A new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 55:6, 1981
- 24) Kerr WJ, Baird WLM: Clinical studies on Org NC 45; comparison with pancuronium. *Br J Anaesth* 54: 1159, 1982