Pancuronium에 의한 신경근 차단시 작용 발현 및 회복기의 지표로서 Train of Four반응*

가톨릭대학 의학부 마취과학교실

신 미 영 · 서 재 현

— Abstract —

Train of Four Responses as Indices of Onset and Recovery during Pancuronium Induced Neuromuscular Blockade

Mi Young Shin, M.D. and Jae Hyun Suh, M.D.

Department of Anesthesiology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

The train of four (TOF) stimulation is commonly used in animal research and clinical practice to determine the degree of neuromuscular blockade.

It has been suggested that relationship existed between the degree of single, or initial twitch depression and the amount of TOF fade responses within train.

Although block produced by all non-depolarising muscle relaxants is associated with fade in response to tetanic or TOF stimulation, recent studies have shown quantitative difference in degree of these fade between various agent.

However, more recently, the variability of this relationship with the same neuromuscular blocker during onset and spontaneous recovery of neuromuscular blockade has been demonstrated. And so, the degree of fade may be affect the reliability in assessment of degree of block and recovery of block in comparison to single twitch stimulation.

In present study, we has assessed the effect of pancuronium 0.04 mg/kg on the pattern of TOF (T_4 ratio) and first twitch response in the train compared with control twitch (T_1 ratio) and, thereafter, the twitch responses of vecuronium 0.02 mg/kg on recovery period from pancuronium induced neuromuscular blockade in 14 rabbits.

The changes in neuromuscular transmission were measured by recording the isometric contraction of the left gastrocnemius muscle evoked by supramaximal stimulation of the tibial nerve.

The results were as follows:

1) The effect of pancuronium 0.04 mg/kg was variable, ranging from incomplete (64.3%) to complete (35.7%) neuromuscular block.

2) During the onset of action, there was greater reduction associated with T_1 than T_4 ratio in all cases. The changes of T_1 ratio decreased steadily in all cases, but the changes of T_4 ratio in cases of incomplete neuromuscular blockade was biphasic, showing initial decrease to $77.2 \pm 8.1\%$ followed by increase to 100% of T_4 ratio when T_1 ratio was $4.6 \pm 3.2\%$.

3) During the recovery period, T_4 ratio was increased linearly with T_1 ratio which reached 25% when T_4 ratio was approximately $22.5 \pm 18.8\%$ in cases of complete neuromuscular blockade. In cases of incomplete neuromuscular blockade, T_1 ratio was increased linearly depending on time course, but the change of T_4 ratio was biphasic, showing initial decrease to $28.2 \pm 16.6\%$ when T_1 ratio was 25%.

*본 논문은 1989년도 가톨릭 중앙의료원 학술연구비로 이루어진 것임.

followed by increased linearly with T_1 ratio.

4) The twitch response during the onset of the action and recovery after vecuronium 0.02 mg/kg on 75% recovery period of pancuronium induced neuromuscular blockade was similar to that of pancuronium.

The results of this study suggest that the TOF ratio and the depression of the single twitch bear no fixed relationship. The clinical use of TOF using the T_1 ratio only, as a monitor of the degree of block and recovery from non-depolarising block has been useful, but we would recommended that T_1 ratio of TOF should be considered to evaluated the incomplete neuromuscular block of pancuronium and vecuronium in rabbit.

Key Words: Train of Four response, Pancuronium, Neuromuscular blockade, Incomplete block

서 론

동물이나 임상에서 신경근 차단 정도를 탐지하고 평가하는데는 근래 다른 임상적 평가보다도 Train of Four(이하 TOF) 자극 방법이 보다 높은 신뢰성을 갖고 널리 이용되어지고 있다¹⁻⁵⁾.

Lee⁶⁾는 이러한 TOF 반응의 fade와 연속의 수는 단순 연속반응의 억제 정도와 상호관계가 있다고 하였으며 비탈분극성 근이완제 투여 후 TOF 반응에서 작용발현시 각 연속의 소실 및 회복기의 연속반응의 출현이 근이완의 정도와 상호관계가 있다고 하는 보고도 많다⁶⁻⁸⁾.

Ali⁹⁾는 신경근 차단 정도를 정량적 측정에서 TOF 자극으로 잔여 curarization이 예상되는 경우 대조치 반응이 필요없이 평가할 수 있는 것이 매우 바람직한 장점이며 이에 대해 거의 논쟁점이 없을 것이라고 하였다.

근이완의 종류에 따라 TOF 자극이나 강축자극에 의한 근육 반응에서의 fade 현상이 나타나는 것은 비탈분극성 근이완제의 가장 큰 특성중의 하나로 알려져 왔으며 약제에 따라 fade 정도에 큰 차이가 나타날 수 있는 데¹⁰⁻¹²⁾, tubocurarine이나 atracurium보다는 pancuronium이나 vecuronium이 fade가 적고 그 작용 기전이 서로 다른 것 같다는 보고가 있다¹⁰⁻¹⁵⁾. 또한 pancuronium은 용량에 따라서 peak tetanic tension 억제와 fade의 출현이 다르다고 하였다¹¹⁾. 그러나 이같은 fade에 관한 비탈분극성 근이완의 실험에서 대부분 연속반응이 완전 차단된 경우의 fade 현상에 대한 보고와 가설은 많으나 불완전 차단시 작용발현 및 회복에 나타나는 fade 현상에 관한 보고는 없다.

저자들은 가토의 실험중 pancuronium 0.04 mg/kg 정주 후 TOF 반응에서 일어난 불완전 차단 및 완전 차단

된 경우의 fade와 peak tension을 관찰하여 fade와 근이완 정도의 상호관계를 평가하고 회복기에 소량의 vecuronium을 투여하여 함께 관찰하여 비교하여 보았다.

재료 및 방법

1) 실험동물

체중이 2.2 kg에서 4.4 kg인 성숙한 가토를 암수 구별 없이 14마리를 일정한 조건하에서 사육하고 실험 직전에 체중을 측정하여 사용하였다.

2) 실험방법

마취 유도는 2.5% thiopental sodium 25 mg/kg을 귀정맥을 통해 정주한 후 halothane 1-1.5%와 산소 분당 2L을 주어 마취기를 통해 반폐쇄식으로 마취를 유도하였다. 마취유도 직후 기관절개를 시행하여 삽관하고 외경정맥에 실험 약물 투입을 위한 cannula 삽관과 경동맥에 cannula를 삽관하여 30분 간격으로 동맥혈 가스 분석을 시행하고 polygraph에 연결하여 동맥압을 연속적으로 기록하였다. 호흡은 동맥혈 탄산가스 분압이 30-45 mmHg를 유지하도록 동물 호흡기를 이용하여 조절호흡을 시행하였으며 근육의 온도는 36°C 이상으로 유지하였다.

근이완의 반응을 평가하기 위하여 좌비복근을 분리하여 종지전부착점 근방에서 절제하고 Dexon 0 봉합사로 고정 후 force-displacement transducer (Shinko Uguage, Japan)에 연결한 후 연속 반응을 polygraph (Nihon-Koden, Japan)에 계속적으로 기록하였다.

전기 자극을 주기위하여 좌 경골 신경을 슬관절 외측 상부에서 노출 분리하여 2개의 27 G 바늘 전극을 수직

방향으로 나란히 상하조직과 절연한 후 설치하였다.

신경자극을 말초신경 자극기(Nihon-Koden, SEN-1101, Japan)를 이용하여 초 최대자극(square wave, 자극기간 0.2 msec, 빈도 2 Hz)을 매 10초마다 경골 신경을 자극하여 근육의 연속 반응을 연속적으로 기록하였다.

실험동물에서 마취후 자극에 대하여 일정한 대조치의 연속크기가 얻어졌을 때 pancuronium 0.04 mg/kg을 14마리의 토끼에 각각 정맥주사한 후 작용발현 및 회복시에 TOF 자극의 연속반응을 기록 관찰하였다. 또한 같은 토끼에서 pancuronium에 의한 근이완이 75%정도 회복되었을 때 vecuronium 0.02 mg/kg을 정주하여 연속 반응을 관찰 하였다.

평가방법으로서 근이완이 되기전 TOF 반응의 대조치

에서의 첫번째 연속의 크기(T_1)에 대한 근이완제 투여 후 TOF 반응에서 첫번째 연속의 크기(T'_1)의 비율을 T_1 비라고 하였고 같은 train에서 첫번째 연속의 크기에 대한 네번째 연속의 크기의 비율을 T_4 비로 하였다.

모든 예에서 실험중료시 200 gm의 추를 이용하여 장력을 측정하였다.

결 과

실험 동물에서 평균장력은 763 ± 59 gm이었다. pancuronium 0.04 mg/kg을 정맥주사한 14마리의 가토에서 연속반응이 완전 차단된 경우는 5예(35.7%)이었고 불완전 차단에는 9예(64.3%)이었다. 불완전 차단에에서는 근이완 작용이 최고의 억제력을 보였을 때 대조치에

Fig. 1. Typical recording of train of four responses in pancuronium induced complete neuromuscular blockade. The train of four fade is not marked than depression of peak twitch tension.

Fig. 2. Tracing of evoked twitch tension of train of four stimulation following injection of pancuronium in case of incomplete neuromuscular blockade. In early phase of onset of block, it showed slight train of four fade but complete loss of fade at maximal neuromuscular blockade.

대한 T_1 비는 $4.6 \pm 3.2\%$ 였으며 이때의 T_4 비는 100%였다.

1) 작용 발현시의 T_1 및 T_4 비의 변화

Pancuronium의 정주후 T_1 의 변화는 모든 예에서 시간의 경과에 따른 작용 발현에 따라 연속의 억제가 커져 T_1 비가 감소되는 현상을 보였다 (Fig. 1, 2).

T_4 비의 변화는 작용 발현에 따라 T_4 비가 감소되기 시

작 하지만 완전 차단예에서는 T_1 비가 $29.7 \pm 5.6\%$ 로 감소된 시점에서의 T_4 비는 $73.5 \pm 9.2\%$ 로 T_1 비보다 억제가 적었으며 차단이 진행함에 따라 fade가 적은 상태에서 T_1 , T_4 가 완전 차단되었다.

불완전 차단 예에서는 근이완 작용이 진행함에 따라 T_1 비가 $36.1 \pm 6.3\%$ 일 때 T_4 비가 $77.2 \pm 8.1\%$ 로 억제를 나타내 fade가 적었으며 최대 작용 발현시에는 T_1 비율은 $4.6 \pm 3.2\%$ 로 억제를 보였으나 이때의 T_4 비는

Fig. 3. Relationship between train of four ratio (T_4 ratio) and first twitch ratio to control (T_1 ratio) during onset of action following injection of pancuronium 0.04mg/kg in case of complete neuromuscular blockade. T_1 ratio decreased linearly but T_4 ratio was not decreased as T_1 ratio in early phase.

Fig. 4. Relation between train of four ratio (T_4 ratio) and first twitch ratio to control (T_1 ratio) during onset of action following injection of pancuronium 0.04mg/kg in case of incomplete neuromuscular blockade. The T_1 ratio decreased steadily but T_4 ratio was biphasic, initial decrease followed by increase to 100%.

Fig. 5. Spontaneous recovery of pancuronium 0.04 mg/kg induced complete neuromuscular blockade. It demonstrated the recovery pattern of typical non-depolarising neuromuscular blockade.

Fig. 6. Tracing of evoked twitch tension of train of four stimulation at spontaneous recovery of pancuronium 0.04 mg/kg induced incomplete neuromuscular blockade. It showed first twitch height only was increased and so it revealed the depression of train of four ratio at initial period followed by increased later.

100%로 오히려 회복되어 fade 현상이 소실되었다(Fig. 3, 4).

2) 회복기에서의 T_1 및 T_4 비의 변화

완전 차단예에서는 T_1 비가 10%일때부터 T_4 비가 증가되어 T_1 비가 25%일때 T_4 비는 $22.5 \pm 18.8\%$ 정도 증가된 후 지속적 증가를 나타내었다.

불완전 차단예에서는 최대 억제시 T_4 비가 100%를 지속적으로 유지되었으나 근이완에서 회복될 때 T_1 의 연속축만의 증가로 T_4 비는 오히려 서서히 감소되기 시작하여 T_1 비가 25%로 회복되었을 때 T_4 비는 $28.2 \pm 16.6\%$ 까지 감소되었으나 그 이후로 네번째 연속축의 증가로 T_4 비가 증가되기 시작하여 T_1 비가 50%일때 $35.7 \pm 18.3\%$ 로 다시 증가되어 가는 양면성을 나타내었다(Fig. 5, 6, 7).

3) Pancuroinum 회복기에 Vecuronium 0.02 mg/kg 투여

6예에서는 완전차단을, 8예에서는 불완전 차단을 보였다. 이러한 차단 현상은 pancuronium 단독 투여시 나타나는 작용 발현 및 회복기의 T_1 및 T_4 비와 비슷한 양상을 나타내었다.

불완전 차단시 fade 현상이 소실되는 것이 관찰 되었으며 회복시 T_4 비가 감소 되었다가 다시 증가되는 양면성을 보였다(Fig. 8).

Fig. 7. Relationship between train of four ratio (T_4 ratio) and first twitch ratio to control (T_1 ratio) during recovery period following pancuronium 0.04 mg/kg induced neuromuscular blockade. In cases of complete blockade, T_4 ratio was increased linearly with T_1 ratio and in cases of incomplete block, the changes of T_4 ratio was biphasic, showing initial decrease followed by increase.

Fig. 8. Tracing of train of four responses of vecuronium 0.02 mg/kg at 75% recovery of pancuronium 0.04 mg/kg induced neuromuscular blockade.

I : It showed typical non-depolarising neuromuscular blockade in complete block.

II : It showed pattern of depolarising neuromuscular blockade with loss of fade at maximal neuromuscular blockade in case of incomplete block.

고 찰

근래 마취에 거의 기본적으로 사용되는 근이완제에 관한 신경근 접합부의 작용을 감시하는 장치는 마취중 및 후에 마취과 의사에게 매우 중요한 정보를 제공하게 되었다.

잔여 신경근 차단을 평가하기 위하여 여러가지 임상적 증후에 기초를 둔 방법들은 환자가 완전히 의식이 회복되어야 하고 매우 협조적 이어야만 가능하며 잔여 마취제나 진통제에 의한 지속적 호흡 억제로 인해 객관적 평가에 어려움이 많아 신경근 기능을 감시하는데 가장 신뢰할 수 있는 방법으로서 말초운동신경을 자극하고 그 신경에 지배되고 있는 골격근의 유발 반응을 측정하는 것이다. 이러한 신경자극의 기본적 이용은 신경근 차단 진단 및 정량분석, 근이완제의 종류에 따른 비교, 무호흡에 대한 증후제 및 말초적 원인을 구분할 수 있으며 요구에 따라서 근이완을 끝낼 수 없는 위험 부담이 없이 필요한 근이완제와 그 길항제의 용량을 결정할 수 있을 뿐 아니라 근이완제의 사용에 대한 수련 목적에 매우 가치가 있는 도움을 얻을 수 있다고 하였다^{2,26)}.

운동신경의 자극중 단순 연속 자극은 근이완제의 비교 연구에 매우 유용하게 사용되어 왔으며 대조 연속반응을 얻은후 대조치에 대한 억제반응의 정도의 변화로 작용

발현 시간 및 강도를 측정 기록할 수 있었다⁹⁾(Fig. 9).

Ali등^{1,4,5)}이 고안한 2 Hz 빈도의 4개의 초최대 자극을 10-12초 간격으로 가하는 TOF 자극법은 비탈분극성 근이완의 경우 정도에 따라 연속에 fade가 나타나서 TOF 비율이 감소되나 탈분극성 근이완의 경우에서의 변화에서는 fade는 나타나지 않고 이완의 정도에 따라 4개의 연속이 똑같은 크기로 감소되어 TOF 비율이 0.9-1.0 정도로 유지되기 때문에 (Fig. 10) TOF 비율의 평가는 비탈분극성 근이완에서만 장점이었고 술전 대조치가 필요없고 통증이 적으며 단순 연속 자극보다 예민하고 50 Hz 정도의 극대 자극과 같은 정도로 감수성이 있다고 하였다^{1-3,6,17,28)}. 또한 신경근 종말판의 수용체의 75~80%이상 차단되지 않으면 단순연속 반응에서는 연속이 감소되지 않고 90%이상 차단되어야 연속이 완전 소실되지만¹⁸⁾, TOF 반응에서는 70~75%이상 차단되면 TOF 비율이 감소되기 시작 한다고 하였다¹⁹⁾.

비탈분극성 근이완제 투여시 TOF 반응에서 각 연속의 소실과 회복시에 연속의 출현은 서로 상호 관계가 있는데^{6,17,20,21)}, 근이완시 단순연속의 크기가 TOF 비율과 직선적 감소를 보인다고 하였다⁶⁾.

근이완제와 fade관계를 볼때 pancuronium과 그와 관계되는 근이완제에서 차단 시작시 보다는 회복기에서 TOF fade가 더 심한것을 볼 수 있으며 vecuronium을 투여시에는 회복시 보다는 작용 발현시 fade가 매우 늦

Fig. 9. A typical recordings of single twitch responses following injection of pancuronium 0.04 mg/kg during halothane anesthesia in rabbit.

Fig. 10. The fasciculation and train of four responses after intravenous injection of succinylcholine 0.1 mg/kg in rabbit. It was demonstrated absence of train of four fade at the degree of block in typical depolarising neuromuscular blockade (Reproduced from Suh and Kim, 1985²⁸⁾).

게 나타나고 fade되는 비율도 적다고 하였으며¹⁶⁾, TOF 반응에서 소아나 성인¹⁷⁾ 모두에서 TOF의 T_1 비와 T_4 비가 선상 상호 관계가 있다고 하였다.

Gibson과 Mirakhur²²⁾는 비탈분극성 근이완제의 ED_{95} 에서 작용발현시 fade가 vecuronium과 pancuronium은 T_1 이 대조치의 75%일때 각각 86%, 83%였고 T_1 이 50%일때 각각 76%, 68%이며 T_1 이 25%일때 62%, 52%로서 d-tubocurarine이나 atracurium에 비해 상당히 fade가 적은것을 볼수 있었으며 ED_{95} 의 2배 용량에서도 TOF 비율에 큰 변화가 없다고 하였다. Ham과 Redpath⁷⁾도 근이완제에 따라 약간씩 차이가 있지만 T_4 , T_3 , T_2 의 각연축이 대조치 T_1 의 82%, 83%, 91%정도의 억제에서 소실되는데 이는 근이완의 정도와 연축의 소실에 상호 관계는 있다고 볼수 있지만 이러한 TOF에서 나타난 연축수를 세어 판단하는 것은 실제 차

단을 잘못 측정할 수 있다고 하였다.

이와 같이 작용발현시의 fade 현상은 사용하는 약제 즉 pancuronium이 d-tubocurarine보다는 적게 나타나고¹²⁾ 시간 의존성이며 작용 발현시 보다 회복기에서 fade가 더욱 명백하다고 하였다^{13,23)}.

근이완에서 회복기에 관한 보고에서 Gibson등¹⁵⁾은 TOF 출현의 비교실험 결과 pancuronium ED_{95} 용량의 근차단에서 회복시 2번째 연축이 대조군 T_1 의 16%, T_3 출현은 25%, T_4 는 31%정도 회복 되었을때 었으며 vecuronium은 T_2 가 14%, T_3 는 25%, T_4 는 29%에서 각각 나타나서 서로 상호 관계가 있다고 하였다.

그 외에 마취 방법도 신경근 차단에 영향을 미칠수 있는데 halothane보다 enflurane이 fade에 큰 영향을 준다고 하였다²⁵⁾.

저자들은 본 가토의 실험에서 pancuronium 0.04 mg/

kg을 정주한 후 TOF 반응에서 차단 정도에 따라 작용 발현 및 회복시에 큰 차이점을 관찰하였다. 작용 발현시 pancuronium 투여전 대조군 T_1 에 대한 투여후 첫 번째 연속(T_1)의 변화에서는 완전 차단이나 불완전 차단에 모두에서 시간에 따라 연속의 억제 증가되어 직선적 감소를 나타내서 이러한 결과는 다른 보고들과 일치하였다^{6,7,20,21}).

또한 T_4 비율 즉 네번째 연속의 변화에서는 모든 예에서 작용 발현 초기에는 T_1 비에 비해 T_4 비의 억제 정도가 적었지만 억제가 진행되어감에 따라 완전 차단 예에서는 T_1 비가 $29.7 \pm 5.6\%$ 인 지점에서 T_4 비가 $73.5 \pm 9.2\%$ 로서 fade가 적은 상태에서 완전차단이 진행되어서 pancuronium 작용 발현시에는 fade가 적다는 보고들과 비슷한 결과를 나타냈다. 그러나 불완전 차단 예에서는 T_1 비가 $36.1 \pm 6.3\%$ 일 때 까지는 T_4 는 $77.2 \pm 8.1\%$ 로서 fade는 적지만 상호 선상 억제를 보였고 T_1 비가 $4.6 \pm 3.2\%$ 로 최대억제를 보일때는 fade가 없이 T_4 비가 100%로 증가되는 현상을 나타내었고 근이완 회복이 점차 시작되어서 첫번째 연속이 커지기 시작할때 까지는 fade 현상이 나타나지 않는 것이 지속되는 현상을 보여 TOF의 형태가 오히려 탈분극성 근이완제의 양상을 나타내었다(Fig. 2, 4).

이러한 현상은 Bowman¹⁶과 다른 보고들^{6,12}에서 기술한바와 같이 pancuronium의 작용 발현시에 TOF의 fade가 적게 나타나는 현상은 비슷한 결과였지만 불완전 차단 예에서 차단이 진행됨에 따라 TOF가 회복되는 현상은 train은 첫번째 연속의 크기가 억제 되는것보다 네번째 연속에서의 억제가 적어서 나타나는 결과로서 fade가 없어지는 결과로 사료된다. 또한 회복기에서 T_1 과 T_4 비의 변화를 보면 완전 차단예에서는 근이완의 회복이 시간에 따라 T_1 비 및 T_4 비의 증가가 선상양상을 보여 Gibson등^{4,15,16}과 비슷한 결과를 보여 비탈분극성 근이완 특징적 양상을 나타내었다. 그러나 불완전 차단시의 회복기에서 T_4 비는 최대 근이완 작용시 T_4 비가 100%였던 것이 회복에 따라 첫번째 연속의 크기만 커져서 T_1 비는 시간에 따라 증가되었으나 네번째 연속은 증가되지 않아서 T_4 비는 상대적으로 감소되어 가는 양상을 보였으며 T_1 비가 25% 정도의 회복을 나타냈을 때 T_4 비가 $28.2 \pm 16.6\%$ 로 최대 감소를 보인후에서야 다시 네번째 연속이 점차 커지기 시작하였고 T_4 비도 증가되기 시작된 뒤부터 완전 차단 예와 같이 선상 증가를 보

이는 양면성을 나타냈다(Fig. 6, 7).

이러한 결과는 Ali등^{1,4,5}이 주장한 비탈분극성 근이완의 특성의 하나인 TOF 비율의 변화와 TOF의 장점의 하나인 대조치가 필요없이 평가할 수 있다는 점에서 고찰해보면 상당히 상반되는 결과라고 할 수 있다.

따라서 불완전 차단예에서 최대억제시 fade의 소실로 T_4 비가 100% 회복되어 탈분극성 근이완의 양상을 나타나는 시점에서 TOF 반응으로 T_1 비를 제외하고 T_4 비 단독으로 근이완의 정도를 평가 하였을 때는 Lee등⁸의 보고와 상반되는 결과를 보여 근이완 판정이 모호해질 가능성이 있다고 생각되며 회복시 오히려 T_4 의 감소 현상은 비탈분극성 차단이 증가되는 양상으로 판정할 가능성이 있어 T_4 비 단독으로는 근이완 판정에 혼동을 초래할 수 있다고 사료된다. 또한 pancuronium 투여후 회복기에 vecuronium 투여시 나타나는 불완전 차단 예에서는 pancuronim 단독 투여시 일어났던 fade소실 현상의 출현으로 vecuronium의 근이완 판정에서도 T_4 비 단독 판정에도 비슷한 결과를 초래할 가능성이 있다(Fig. 8).

신경근 차단 특성과 작용기전의 상호관계는 최근 많은 연구의 대상이 되어 왔다. 비탈분극성 근이완제의 기본적 특징으로서 고빈도 자극에서 근육의 연속반응이 진행적으로 감소를 보이는 fade 현상은 TOF와 강축 자극 반응 감시 장치의 기본이 되며^{16,26,27}, 강축 fade는 TOF fade를 단순히 확대한 과정이라고도 할 수 있다¹⁶.

fade의 기전은 확실치 않지만 대부분의 비탈분극성 근이완제는 acetylcholine(이하 Ach)이 이용할 수 있는 연결후 수용체 수를 감소시켜 fade가 나타난다고 가정하였으나 이러한 가정이 영구적 연결후 수용체에만 작용하는 α -bungarotoxin의 투여로 강축이나 TOF의 fade가 일어나지 않았고^{10,16} fade되는 정도 또한 사용하는 근이완제에 따라 심한 차이가 있다는 실험등¹²에 의해 이러한 가정이 적당치 않다는 증거로 제시되었다. 따라서 연결후 수용체 이외의 다른 부위에 작용으로 fade가 일어난다는 보고가 많다^{14,16,20}.

다른 가설의 하나로서 신경근 자극에 Ach이 분비되면 연결후 통로를 열리게되지만 근이완제는 열린곳을 막아 차단하게 되어 근이완제가 다시 나오기 까지는 더이상 Ach이 활성화 되더라도 유용하지 못하게 된다는 보고도 있다²⁷.

이러한 가설은 fade의 정도가 약물의 농도에 따라 다

르기 때문에 설명될 수 있으나 항 cholinesterase의 투여에 따른 보다 많은 Ach 증가에 의한 길항적 효과는 설명할 수 없게 된다.

연접전 수용체에만 작용하는 hexamethonium의 투여로 fade 현상을 일으킬 수 있으며^{11,16)} 이러한 fade는 신경말단이나 첫번째 Ranvier 결절에 존재하는 수용체에서 Ach의 유리가 신경 자극에 의해 더 많이 유리시킬 수 있는 Ach을 활성화시킬 수 있다는 feedback loop가 존재 한다고 했을때 설명이 가능하다고 하였다^{11-13,27)}.

Tubocurarine의 투여로 연속 tension 억제와 fade의 출현은 각각 다른 작용에 의해 나타나지만 겹쳐서 보이므로 연속 tension의 억제는 적어도 연접후 수용체에 작용한다고 할 수 있지만 fade의 기전은 불확실하여 신경 말단에 작용으로 즉시 유용할 수 있는 Ach의 유리의 장애 즉 고빈도 자극에 대한 요구량 부족 현상이나 고빈도 자극이 추가적으로 연접후 수용체 작용이 나타난다고 가정하였다¹⁶⁾.

그러나 Bowman¹⁶⁾은 pancuronium과 vecuronium에서 fade가 관계되는 연접전 부위에 결합되는 속도가 연접후 부위에 결합하는 것 보다 느리기 때문에 fade현상이 천천히 진행되며 이는 각각 다른 시간 과정으로서 peak tension 억제와 회복이 일어난다고 하였다. 그러나 연접전 부위에 작용하는 모든 약물이 fade를 유발할 것은 아니다. 즉 neomycin과 같이 연접전 차단을 일으키지만 강축 자극이나 TOF의 fade를 일으키지 않는다. pancuronium은 심한 강축 fade를 일으키지 않으며 극심한 연속이나 peak tetanic tension 억제를 나타낼 수 있는 양에서만 tetanic fade를 일으킬 수 있다는 보고도 있다¹¹⁾. 또한 Pearce¹³⁾등은 TOF의 fade가 용량에 따라 증가 한다고 하였으나 Gibson과 Mirakhur²²⁾는 용량에 관계가 없다고 하였다. 근이완시에는 심한 강축 fade는 보이지 않으나 회복되는 과정에서 fade현상이 뚜렷하며 이러한 현상은 첫번째 용량에서만 더욱 확실하고 반복적 투여는 양상을 변화시킬 수 있다고도 하였다^{10,11,16)}.

저자들의 실험에서는 차단의 정도에 따라서 fade의 차이가 발생 하였는데 이러한 기전을 설명하는 것은 매우 어려울 것 같다. 그러나 많은 보고에서와 같이 pancuronium의 작용은 작용 발현시 peak tension 억제보다 fade가 적은것은 연접후 수용체에 대한 우선적 작용의 결과라고 사료되나, 불완전 차단의 경우에서 최대 작용

차단시 fade 현상의 소실은 Bowman과 Web¹¹⁾의 보고에서와 같이 충분치 못한 용량의 근이완에서는 fade가 일어나지 않는다는 보고와 유사 하였다. 그러나 작용 발현시 시간의 경과에 따른 fade의 진행은 실제 선상 비례를 보이지 않았으며 회복기에서의 완전 차단 예에서만 fade 현상이 잘 나타나는 것은 peak twitch tension의 회복 즉 연접전 작용이 먼저 회복되어 T₁비가 증가를 나타낸 것으로 보인다. 불완전 차단시 회복기에서 T₁비가 초기에는 감소를 보인후에 차차 다시 증가를 보이는 현상은 최대 근이완 작용시의 fade가 없었던 상태에서 연접전 수용체 작용이 먼저 회복되어 첫번째 연속만이 커짐으로서 처음에는 T₁비가 감소 되는것 같은 현상을 나타냈으나 점차 연접후 수용체에 대한 작용이 증가됨으로서 다시 T₁비가 증가되어지는 즉 fade가 소실 되어 전형적 비탈분극성 근이완의 회복 양상을 보이는 것이라고 사료된다.

이러한 현상은 pancuronium의 회복기에 vecuronium의 투여로도 같은 양상을 보여 pancuronium과 vecuronium은 같은 기전에 의한것으로 사료된다. 이러한 과정에서 TOF 판정에 문제점은 가토 실험에서 pancuronium이나 vecuronium으로 인한 불완전 차단시 작용 기전에 따른 fade의 증감으로 인해서 T₁비의 단독 변화로는 탈분극성 양상 또는 회복기에 오히려 차단의 양상을 나타낼 수 있어 판단에 혼동을 초래할 가능성이 높아 반드시 T₁비와 함께 판단 함으로서 근이완의 정도와 근이완의 형태의 회복 상태를 정확히 평가하는데 도움이 되리라고 생각한다.

결 론

가토에서 pancuronium 0.04 mg/kg을 정주한 후 TOF 반응으로 작용 발현 및 회복을 관찰 하였고 75% 근이완의 회복기에 vecuronium 0.02 mg/kg을 투여하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Pancuronium 0.04 mg/kg 정주로 완전 차단에는 37.5%, 불완전 차단에는 64.3%였다.

2) 작용 발현시 T₁ 및 T₄ 비율의 변화

작용 발현시 첫번째 연속의 크기는 모든 예에서 시간의 경과에 따라 감소 되었으며 완전 차단 예에서는 T₁비가 29.7±5.6% 일때 T₄비가 73.5±9.2%로 감소가 적었다. 불완전 차단예에서는 T₁비가 36.1±6.3% 일

때 T_4 비가 $77.2 \pm 8.1\%$ 로 fade가 적었지만 T_1 이 $4.6 \pm 3.2\%$ 로 최대 억제시 T_4 비는 100%로 회복되어 fade가 소실되었다.

3) 회복기의 T_1 및 T_4 비율의 변화

완전 차단 예에서 T_1 비가 25% 일때 T_4 비는 $22.5 \pm 18.8\%$ 로 상호 선상 증가를 보였다.

불완전 차단 예에서는 최대 억제시 100%였던 T_4 비가 회복됨에 따라 T_1 비가 25%로 회복된 시점에 T_4 비는 $28.2 \pm 16.6\%$ 로 감소되었다가 T_1 비가 50%인 시점에 T_4 비가 $35.7 \pm 18.3\%$ 로 증가 되는 양면성을 보였다.

4) Vecuronium 투여시 T_1 및 T_4 변화

모든 예에서 pancuronium의 작용 발현 및 회복기와 같은 양상을 보였다.

이상과 같은 결과로 가토에서 pancuronium이나 vecuronium의 불완전 차단시 TOF 반응에 의한 근이완 작용의 평가는 TOF 반응의 T_4 비 단독으로는 평가에 혼동을 초래할 가능성이 있으므로 T_1 비도 함께 평가함으로써 정확한 판정이 가능 하리라고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Ali HH, Utting JE, Gray TC: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 42:967, 1970
- 2) Vivy-Mogensen J: Clinical assessment of neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 54:209, 1982
- 3) Ali HH, Savarese JJ: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 45:216, 1976
- 4) Ali HH, Utting JE, Gray TC: Quantitative assessment of residual antidepolarising block (part I). *Br J Anaesth* 43:473, 1971
- 5) Ali HH, Utting JE, Gray TC: Quantitative assessment of residual antidepolarising block (part II). *Br J Anaesth* 43:478, 1971
- 6) Lee CM: Train of four quantitation of competitive neuromuscular block. *Anesth Analg* 54:649, 1975
- 7) Ham J, Redpath JH: Comparative monitoring of non-depolarising blockade in human. *Anesth Analg* 64:225, 1985
- 8) O'hara DA, Frangen RJ, Shanks CA: Reappearance of the train of four after neuromuscular blockade induced with tubocurarine, vecuronium or atracurium. *Br J Anaesth* 58:1296, 1986
- 9) Ali HH: Monitoring of neuromuscular function and

clinical interpretation. *Clinic in Anaesthesiology* 3: 447, 1985

- 10) Lee, C, Chen D, Karz RL: Characteristics of non-depolarising block and postjunctional block by alpha-bungarotoxin. *Can Soc Anaesth J* 24:212, 1977
- 11) Bowman WC, Webbs N: Tetanic fade during partial transmission failure produced by non-depolarising neuromuscular blocking drugs in the cat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 3:545, 1976
- 12) William NE, Webb SN, Calvey TN: Differential effects of myoneural blocking drugs on neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 52:1111, 1980
- 13) Pearce AC, Casson WR, Jones RM: Factors affecting train of four fade. *Br J Anaesth* 57:602, 1985
- 14) Stanec A, Baker T: Prejunctional and postjunctional effect of tubocurarine and pancuronium in man. *Br J Anaesth* 56:607, 1984
- 15) Gibson FM, Mirakhur RK, Clarke RST, et al: Quantification of train of four response during recovery of block from non-depolarising muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 31:655, 1987
- 16) Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinoreceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 59:935, 1980
- 17) Ali HH, Lebowitz PW, Ramsey FM: Twitch, tetanus and train of four as indices of recovery from nondepolarising neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 54:294, 1981
- 18) Waud BE, Waud DR: The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive block. *Anesthesiology* 35:457, 1971
- 19) Waud BE, Waud DR: The relation between the response to "train of four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 37:413, 1972
- 20) Galindo A: The role of prejunctional effects in myoneuronal transmission. *Anesthesiology* 36:598, 1972
- 21) De Jong RH: Controlled relaxation. 1. Quantitation of electromyogram with abdominal relaxation. *JAMA* 197:113, 1966
- 22) Gibson RM, Mirakhur RK: Train of four fade during onset of neuromuscular block with nondepolarising neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 33:204, 1989
- 23) Robbins R, Donati F, Bevan DR, et al: Differential effect of myoneuronal blocking drugs on neuromus-

- cular transmission in infants. *Br J Anaesth* 56: 1095, 1984
- 24) Goudsouzian NG, Dolon JV, Savarese JJ, et al: Reevaluation of dosage and duration of action of *d*-tubocurarine in the pediatric age group. *Anesthesiology* 43:416, 1975
- 25) Rupp SM, Miller RD, Gencarelli PJ: Vecuronium induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 60:102, 1984
- 26) Lee C, Katz RL: Neuromuscular pharmacology. *Br J Anaesth* 52:173, 1980
- 27) Dreyer F: Acetylcholine receptor. *Br J Anaesth* 54: 115, 1982
- 28) 서재현, 김성년 : 가토에서 *d*-Tubocurarine에 의한 근 이완 부분회복이 Succinylcholine의 근 이완작용에 미치는 영향. 가톨릭대학 논문집 138:709, 1985
-