Enflurane 마취중 Metocurine에 의한 혈역학적 변화

한림대학교 의과대학 강동성심병원 마취과학교실

이 재 철 · 최 병 석 · 김 태 성
길 호 영 · 진 상 호

= Abstract =

The Hemodynamic Effects of Metocurine during Enflurane Anesthesia

Jae Cheol Lee, M.D., Byung Seok Choi, M.D., Tai Sung Kim, M.D.

Ho Yeong Kil, M.D. and Sang Ho Jin, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Hallym University

This study was undertaken to determine the hemodynamic effects of metocurine in 40 adult patients (ASA class I-II) scheduled for elective operation.

Anesthesia was induced with thiopental sodium 3~5 mg/kg IV and maintained with enflurane at a constant inspired concentration of 1.5-2.5 vol%.

After 30-minutes of hemodynamic stabilization and when operative stimulus was judged to be unchanged, each patient was randomly assigned to one of following three groups.

Group I: Bolus injection of metocurine(0.28 mg/kg, ED95) within 5 seconds.

Group II: Slow injection of metocurine(0.28 mg/kg, ED95) within 3 minutes.

Group III: Metocurine injection as group I with prophylactic use of H_1 - H_2 -receptor blocker(Cimetidine 300 mg PO, 1 hour before induction and chlorpheniramine 1.0 mg/kg IV, 10 min. before metocurine injection).

There were no significant changes in mean arterial pressure and heart rate throughout the study ($p < 0.05$), but only one case of group I revealed the evidence of systemic histamine release.

Group II and Group III showed no evidence of systemic histamine release. Therefore, we felt that metocurine might be used safely with slow injection or prophylactic use of H_1 and H_2 receptor blocker with rapid bolus injection for any surgical operation, including cardiovascular operations.

Key Words: Metocurine, Hemodynamic effect, Histamine

서 론

수술중 사용되는 근이완제는 본래 목적인 근이완작용 이외에 약 자체의 화학적 특성으로 인한 혈역학적 변화가 나타날 수 있으며, 그중 d-tubocurarine은 가장 강력하게 histamine을 유리시키는 약제로서 상용량에서 저혈압 및 빈맥을 초래할 수도 있다¹⁾. 이런 점에서 metocurine은 histamine의 유리가 적고, autonomic ganglia의 차단효과가 적으며, 미주신경 차단효과가 없어 심각한 혈역학적 변화를 초래하지 않으므로 일반적인

수술은 물론 심혈관계 질환의 환자에서도 안전하게 사용할 수 있다²⁻⁶⁾. 최근 이 약제가 국내에도 소개됨에 따라 본 한림의대 강동성심병원 마취과학교실에서는 metocurine의 정주속도 변화 및 antihistamine의 전처치에 따른 혈역학적 변화를 관찰하고 이를 문헌적 고찰과 함께 비교검토 하였기에 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

심혈관계 질환이 없고 근이완제 사용에 금기사항이 없으며, 선택수술이 예정된 ASA분류 I 및 II에 해당되는

성인환자 40명(평균연령 29.9세)을 대상으로 하였다. 모든 환자는 수술 1시간전에 glycopyrrolate 0.2 mg 및 valium 10 mg의 근주로서 전처치 하였다. 마취유도는 thiopental sodium 3~5 mg/kg과 succinylcholine 1 mg/kg을 정주하여 기관내 삽관으로 하였다. 마취유지는 Enflurane 1.5~2.5%, N₂O와 O₂를 각각 2l/분으로 흡입시키면서 반폐쇄순환식으로 하였으며, volume controlled ventilator로 조절호흡을 시행하였고, SARA capnometry를 이용하여 P_{ET}CO₂를 35~40 mmHg로 유지하였다. 또한 allen test를 실시 후 요골동맥을 천자한 다음 Kontron Supermon 7210 monitor를 사용하여 수축기 및 이완기 혈압, 평균 동맥압 및 맥박을 관찰하였다. 수술 시작후 최소한 30분이 경과된 뒤, 수술적인 자극에 대해 vital sign의 변화가 없다고 판단 되었을때, 환자를 다음 세군으로 나누어 metocurine을 정주하였고 약제 주입후 10분까지는 1분마다, 20분까지는 2분마다 관찰하였다. 각 군의 대조군은 실험직전 1분, 3분, 5분의 평균 동맥압 및 맥박으로 하였다.

제1군 : metocurine 0.28 mg/kg(ED95)을 5초이내에 bolus injection 한 경우(n=20)

제2군 : metocurine 0.28 mg/kg(ED95)을 3분에 걸쳐 서서히 정주 한 경우(n=10)

제3군 : cimetidine 300 mg을 마취유도 60분 전에 경구투여하고, chlorpheniramine 1 mg/kg를 metocurine 투여하기 10분전에 정주하여 antihistamine으로 전처치 한 후 제1군과 같이 시행한 경우(n=10)

모든 실험결과와 통계학적 처리는 student's t-test를 사용하였고, 유의수준은 p<0.05로 하였다.

연구 성적

1) 제1군의 경우

평균동맥압 : 대조군 82.9±8.2 mmHg에서 metocur-

ine 정주 2분후에 78.0±9.5 mmHg로 가장 많이 감소되었으나 대조군에 비해 통계학적 유의성은 없었고(p>0.05), 이후 점차 회복되어 10분후 대조군의 96% 수준까지 회복되었다. 또한 대상인원 20명중 2명에서 대조군에 비해 15 mmHg이상(최고 18 mmHg) 감소되었으며, 3명이 10~15 mmHg의 감소를 보였다.

맥박 : 대조군 84.0±9.41회/분에서 metocurine 정주 2분후에 88.8±9.9회/분으로 대조군에 비해 가장 많이 증가되었으나 대조군에 비해 통계학적 유의성은 없었고(p>0.05) 대조군에 비해 15회/분이상(최고 21회/분) 증가된 경우가 1명, 10~15회/분이상 증가된 경우가 2명이었다.

제1군에서 대상인원중 1명이 전신적인 histamine유리의 증거를 보이는 평균동맥압 및 맥박의 변화를 보였다.

2) 제2군의 경우

평균동맥압 : 대조군 91.0±15.23 mmHg에서 2분후 88.78±15.38 mmHg로 대조군에 비해 가장 많이 감소하였으나(2.4%) 제1군에비해 그 정도가 약화되었으며, 통계학적 의의는 없었고, 두군간에 통계학적 의의도 없었다(p>0.05). 10분후 90.8±14.8 mmHg로 대조군의 99%까지 회복되었다.

Table 2. 평균 동맥압(mmHg, mean±S.D)

Metocurine 정주 후의 시간(분)	Group I	Group II	Group III
Control	82.9± 8.2	91.0±15.2	92.6±13.4
1	79.7± 7.0	89.6±15.6	88.9±13.2*
2	78.0± 9.5*	88.8±15.4*	90.0±14.0
3	79.2±10.5	88.8±15.4	91.1±14.8
4	79.3±11.1	88.9±15.8	90.1±12.4
5	79.7±11.2	89.8±14.6	91.1±14.8
6	79.1±11.2	90.1±14.6	90.3±13.6
7	78.8±11.6	90.3±15.3	90.1±12.4
8	78.7±11.4	91.1±17.0	90.7±14.2
9	78.8±10.7	90.7±15.6	89.7±12.7
10	78.8±10.4	90.8±14.8	89.1±13.5
12	78.4±10.4	89.1±15.5	89.1±13.5
14	79.8±11.3	91.1±14.6	89.0±11.9
16	79.6±10.6	92.8±14.4	91.0±12.6
18	80.3±10.3	91.4±15.0	91.0±12.6
20	81.2±11.0	91.4±15.0	90.1±12.4
Range	70 - 97	67 - 119	68 - 106

* p > 0.05

Table 1. 평균연령 및 약용량

	평균연령(범위) yrs-old	평균 약용량 (mean ± S.D) mg
Group I	29.7 (20-54)	17.45 ± 0.92
Group II	27.9 (17-45)	15.26 ± 0.84
Group III	32.2 (25-48)	18.60 ± 0.98

Table 3. Table 3. 맥박수 (회/분, mean±S.D.)

Metocurine 정주 후의 시간(분)	Group I	Group II	Group III
Control	84.0± 9.4	84.0±10.6	87.6± 8.0
1	88.6±11.0	87.2±10.4	88.1± 9.2
2	88.8± 9.9*	88.8±13.8	89.7± 9.4*
3	87.3±11.1	89.0±10.1*	89.7± 9.4
4	87.6±11.3	89.0± 3.2	89.4± 9.0
5	87.1±11.0	88.4±11.4	89.4± 9.0
6	86.3±10.3	89.0±11.9	88.6± 9.8
7	86.7±10.8	88.8±13.2	88.0± 9.8
8	86.4±11.2	88.6±11.0	88.1± 9.2
9	85.7±11.0	88.0±11.7	87.6± 8.0
10	85.4±11.3	87.3±11.5	88.1± 9.2
12	85.4±11.3	87.2±11.5	86.1± 9.7
14	85.3±11.2	87.1±11.6	86.1± 9.7
16	84.1±10.5	86.9±12.3	88.1± 9.2
18	84.1±10.8	86.7±11.9	87.9±11.4
20	85.3±11.5	85.6±11.8	86.1±11.9

Range

62 - 103

61 - 105

72 - 106

* p > 0.05

Fig. 1. Metocurine의 분자구조식.

맥박 : 대조군 84.0±10.6회/분에서 3분후 89.0±10.1회/분으로 대조군에 비해 가장 많이 증가되었으나 6.0%, 제1군과 유사한 정도의 증가를 보였고, 통계학적 의의는 없었다(p>0.05).

제2군의 경우 전신적인 histamine 유리의 증거를 보이는 예는 없었다.

3) 제3군의 경우

평균동맥압 : 대조군 92.6±13.4 mmHg에서 1분후 88.9±13.2 mmHg로 대조군에 비해 가장 많이 감소되었으나(4.0%), 그 정도가 약화 되었으며 통계학적 의의는 없었고 두군 간에 통계학적 의의도 없었다(p>0.05). 16분후

Fig. 2. 평균동맥압의 변화.

Fig. 3. 맥박수의 변화.

91.0±12.6 mmHg로 대조군의 98% 수준까지 회복되었다.

맥박 : 대조군 87.6±8.0회/분에서 2분후 89.7±9.4회/분으로 가장 많이 증가 되었으나 (2.2%) 제1군에 비해 그 정도가 약화 되었으며 통계학적 의의는 없었고 두군 간에 통계학적 의의도 없었다(p>0.05). 제3군의 경우 전신적인 histamine 유리의 증거를 보인 예는 없었다.

고 찰

Metocurine 은 d-tubocurarine 의 trimethylated derivative로서 그 분자 구조식은 그림과 같으며 (Fig. 1), 1935년 King⁷⁾에 의해 합성된 후 histamine의 유리가 적고⁸⁾ 동맥압에 영향이 적다⁹⁾는 장점에도 불구하고 합성하기가 어렵다는 점과 일정한 효능을 유지하기 어렵

다는 이유로 널리 쓰이지 못했으나, 합성기술의 발전과 1977년 Savarese¹⁰⁾가 사람 및 동물실험에서 심각한 autonomic effect가 없다는 보고를 한 후 다시 주목받게 된 비탈분극성 근이완제이다. 일반적으로, 근이완제는 충분한 근이완 효과를 나타내는 용량에서 d-tubocurarine과 같이 상당한 심혈관계의 변화를 나타내는 경우가 있으며, 이런 변화의 이유로는 ① histamine의 유리 ② 자율신경계의 자극 및 억제 ③ motor end plate의 탈분극에 의한 혈중 K⁺치의 증가에 기인한다고 한다¹¹⁾. Metocurine의 경우 상기 관점에서 본다면 histamine의 유리와 자율신경계의 억제효과는 d-tubocurarine의 1/3정도로 약하고 심장의 muscarinic receptor를 차단하지 않아 혈역학적 변화가 적다고 한다. 실제로 McCullough³⁾의 고양이를 대상으로 한 cardiovascular parameter, sympathetic activity, histamine 유리의 실험에서 metocurine을 0.4 mg/kg 정주한 후 10분만에 걸쳐 평균동맥압, 맥압(pulse pressure), 맥박을 관찰한 결과 심각한 변화가 없었고($p > 0.05$), spontaneous postganglionic sympathetic activity도 대조군에 비해 특별한 변화가 없었으며 혈중 histamine의 유리도 대조군 15.8 ± 2.4 ng/ml, 1분후 17.5 ± 3.0 ng/ml, 3분후 18.5 ± 2.6 ng/ml, 5분후 16.7 ± 3.0 ng/ml로 통계학적으로 유의있는 변화는 없었다($p > 0.05$). 또한 Savarese등¹⁰⁾은 고양이에서 autonomic margin of safety의 개념으로 metocurine이 d-tubocurarine에 비해 신경근차단 효과가 14배이나 autonomic blocking action이 1/3, histamine유리가 1/2이하여서 autonomic margin of safety가 크다고 하였다. 상기 혈역학적 변화를 일으키는 여러 요인중 histamine유리가 가장 큰 원인이 된다고 하며 이러한 histamine의 유리정도는 histamine을 유리하는 약제의 주입속도와 관계있다고 한다¹²⁻¹³⁾. 또한 histamine의 전신적 유리를 나타내는 증거로는 ① 안면부와 상체의 erythematous rash ② 대조군에 비해 125% 이상되는 맥박의 증가 ③ 평균동맥압이 대조군의 80%이하이고 저혈압이 오는 경우 중 약제주입 후 1~2분내 2가지 이상이 나타났을 때이며, 이런 현상은 대개 약제 주입후 5~10분내에 사라지고 이후 맥박수는 대조군보다 저하된다고 한다.

Metocurine의 혈역학적 변화에 대한 여러 실험에서 Stoelting⁴⁾에 의하면 0.3 mg/kg 정주시 평균동맥압이 대조군 96 torr에서 정주후 3분에 85 torr, 10분에 90

torr, 20분에 92 torr로 회복 되었으며, 20명의 환자중 4명에서 주입후 3분에 대조군에 비해 20 torr이하의 감소를 보였으며 7명이 10 torr이하의 감소를 보였다고 한다. 또한 Antonio¹⁴⁾에 의하면 metocurine의 ED95 용량에서는 혈압, 맥박의 심각한 변화가 없었으나 ED95의 2배, 4배 용량에서는 심각한 변화가 있었고, 8배에서는 d-tubocurarine의 ED95용량과 유사한 변화를 보였다고 한다. 관상동맥 질환자에서 행한 Zaidan⁶⁾의 실험에서는 metocurine 0.35 mg/kg 투여시, 투여후 5분, 10분, 20분에 혈압, 맥박의 특별한 변화는 없었고, Hughes¹⁵⁾의 고양이와 원숭이에서 행한 실험에서도 0.1~0.3 mg/kg의 metocurine 정주시 특별한 혈압, 맥박의 변화나 심혈관계의 부작용이 없다고 보고했다. 그러나 isoflurane 마취중 행한 Fyman등¹⁶⁾의 실험에서는 0.2 mg/kg의 metocurine 사용시는 심혈관계에 특별한 변화가 없었으나 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg 사용시 평균동맥압이 각각 32%, 26% 감소($p < 0.05$), SVR은 각각 42%, 36% 감소되어 통계적 유의성을 보였다고 한다($p < 0.05$). 이 실험에서 isoflurane이 histamine의 효과 및 유리하는 양을 증가시키며, isoflurane에 의한 말초혈관 이완이 histamine의 분포와 혈관확장을 조장시키며 또한 다량의 metocurine이 histamine 저장장소에 도달하여 부가적인 histamine을 유리 시킨다고 보고했다. 저자들의 실험에서는 metocurine의 ED95 용량인 0.28 mg/kg의 bolus injection에서 대조군의 평균동맥압 82.9 ± 8.2 mmHg, 맥박 84.0 ± 9.4 회/분에서 2분후 각각 78.0 ± 9.5 mmHg, 88.8 ± 9.9 회/분, 5분후 79.7 ± 11.2 mmHg, 87.1 ± 11.0 회/분, 10분후 78.8 ± 10.4 mmHg, 85.4 ± 11.3 , 20분후 81.2 ± 11.0 mmHg, 85.3 ± 11.5 회/분으로 상기 저자들과 유사한 성적을 보였으며 이중 1명에서 평균동맥압이 대조군 89 mmHg에서 71 mmHg(77/68 mmHg)로 20.2%의 감소를 보이고 맥박이 63회/분에서 84회/분으로 33.3%의 증가로 전신적인 histamine 유리의 증거를 나타내는 변화를 보였다. 이러한 근이완제의 혈역학적 변화를 감소시키는 방법으로는 ① 근이완제의 주입을 서서히 하여 혈중 histamine의 증가를 방지하는 방법과 ② histamine receptor인 H₁과 H₂ receptor를 antihistamine으로 전처치 하는 방법이 있다¹⁷⁾. 3분간에 걸쳐서 0.28 mg/kg의 metocurine을 서서히 정주한 저자들의 실험에서의 제2군 결과에서 보듯이 제1군에 비해 평균동맥압의 변화는 약화되었고 맥박

의 변화는 비슷했으나 통계학적 의의는 없었으며 ($p>0.05$) 전신적인 histamine 유리의 증거가 될만한 예도 없었다. 또한 H_2 receptor blocker인 cimetidine 300 mg을 마취유도 60분전에, H_1 receptor blocker인 chlorpheniramine 1 mg/kg를 metocurine 주입 10분전에 정주한 다음 metocurine 0.28 mg/kg를 bolus injection하여 행한 실험에서 제1군에 비해 평균동맥압 및 맥박의 변화가 약화 되었으나 두 군 사이에 통계적 의의는 없었다 ($p>0.05$).

또한 전신적인 histamine 유리의 증거가 될만한 예도 없었다.

결론적으로 전 군에 걸쳐 가장심한 평균동맥압 및 맥박의 변화는 metocurine 정주후 1~3분에 일어났으나 대조군에 비해 통계학적 의의는 없었으며 ($p>0.05$), 이후 점차 회복되어 정주후 10분에는 대조군에 비해 평균동맥압의 경우는 96%, 맥박의 경우는 101.8% 수준까지 회복되었다. 또한 제1군의 경우 전신적인 histamine 유리의 증거가 될만한 예가 1례 있었으나 제2 및 3군에서는 없었다.

결 론

선택수술이 예정된 ASA분류 I 및 II의 성인환자 40명을 대상으로 metocurine ED95 용량(0.28 mg/kg)의 정주가 정주속도의 변화 및 antihistamine의 전처치에 따라 어느정도의 혈역학적 변화를 보이는지 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 제 1 군 : metocurine 0.28 mg/kg를 bolus injection한 경우 ($n=20$)

평균 동맥압 및 맥박이 정주후 2분에 가장 큰 변화를 보였으나 평균 동맥압이 대조군 82.9 ± 8.2 mmHg에 비해 2분후 78.0 ± 9.5 mmHg로 5.9% 감소, 맥박은 대조군 84.0 ± 9.4 회/분에 비해 2분후 88.8 ± 9.9 회/분으로 5.8%의 증가를 보였으나 통계학적 의의는 없었으며 ($p>0.05$), 전신적인 histamine 유리의 증거를 나타내는 예가 1례 있었다.

2) 제 2 군 : metocurine 0.28 mmHg/kg를 3분에 걸쳐 서서히 injection한 경우 ($n=10$)

평균 동맥압은 대조군에 비해 주사후 2분후 3.8% 감소, 맥박은 주사후 3분에 6.0%의 증가로 제1군에 비해 평균 동맥압의 변화는 약화되었고, 맥박의 변화는 유사

했으나 통계적 의의는 없었으며 ($p>0.05$), 전신적인 histamine 유리의 증거를 나타내는 경우는 없었다.

3) 제 3 군 : H_2 receptor blocker인 cimetidine 300 mg을 마취유도 60분 전에 경구 투여하고 metocurine 정주 10분 전에 H_1 receptor blocker인 chlorpheniramine 1 mg/kg를 정주한후 제1군과 같이 시행한 경우 ($n=10$)

평균동맥압은 정주후 1분에 대조군에 비해 4.0% 감소, 맥박은 정주후 2분에 2.2%의 증가로 제1군에 비해 그 변화의 정도가 약화 되었으나, 통계학적 의의는 없었고 ($p>0.05$) 전신적인 histamine 유리의 증거를 나타내는 경우는 없었다.

따라서 metocurine ED95 용량(0.28 mg/kg)의 정주는 심각한 혈역학적 변화를 초래하지 않아 일반 환자는 물론 심혈관계 질환의 환자에서도 안전하게 사용할 수 있으며, 수분간에 걸쳐 서서히 정주하거나 antihistamine으로 전처치한 경우 평균동맥압 및 맥박의 변화는 제1군에 비해 의의있는 변화는 없었으나 전신적인 histamine 유리의 예가 없는 것으로 보아 이러한 방법이 더욱 안전하게 metocurine을 사용할 수 있는 방법으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Buckett WR, Frisk-Holmberg M: The use of neuromuscular blocking agents to investigate structure requirements for histamine release. *Br J Pharmac* 40: 165, 1970
- 2) Hughes R, Chapple DJ: Cardiovascular and neuromuscular effects of dimethyl tubocurarine in anesthetized cats and rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 48:847, 1976
- 3) McCullough LS, Stone WA, Delaunois AL, et al: The effects of dimethyltubocurarine iodide on cardiovascular parameter, postganglionic sympathetic activity, and histamine release. *Anesth Analg* 51:554, 1972
- 4) Stoelting RK: The hemodynamic effects of dimethyltubocurarine during nitrous oxide-halothane anesthesia. *Anesth Analg* 53:513, 1974
- 5) Hughes R, Ingram GS, Payne JD: Studies on dimethyl tubocurarine in anesthetized man. *Br J Anaesth* 48: 969, 1976
- 6) Zaidan J, Philbin DM, Antonio RD, et al: Hemodynamic effects of metocurine in patients with coro-

- nary artery disease receiving propranolol. *Anesth Analg* 56:255, 1977
- 7) King H: Curare alkaloids: I. Tubocurarine. *J Chem Soc* 1381, 1935
- 8) Wilson HB, Gordon HE, Raffan AW: Dimethylether of d-tubocurarine iodide as a curarising agent in anesthesia for thoracic surgery. *Br Med J* 1:1296, 1950
- 9) Stoelting VK, Graf JP, Vieira Z: Dimethylether of d-tubocurarine iodide as an adjunct to anesthesia. *Proc Soc Exp Biol Med* 69:565, 1948
- 10) Savarese JJ: The autonomic margins of safety of metocurine and d-tubocurarine in the cat. *Anesthesiology* 50:40, 1979
- 11) Bowman WC: Nonrelaxant properties of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 54:147, 1982
- 12) Paton WDM: Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmacol Rev* 9:269, 1957
- 13) MacIntosh FC, Paton WDM: The liberation of histamine by certain organic bases. *J Physiol* 109:190, 1949
- 14) Antonio RP, Philbin DM, Savarese JJ: Comparative hemodynamic effects of tubocurarine and metocurine in the dog. *Br J Anaesth* 51:1007, 1979
- 15) Hughes R, Chapple DJ: Cardiovascular and neuromuscular effects of dimethyl-tubocurarine in anaesthetized cats and rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 48:847, 1976
- 16) Fyman PN, Hartung J, Casthely PA, et al: Hemodynamic effects of metocurine during isoflurane anesthesia. *Acta Anaesth Scand* 30:70, 1986
- 17) Scott RP, Savarese JJ, Basta SJ, et al: Clinical pharmacology of atracurium given in high dose. *Br J Anaesth* 58:834, 1986
-