비탈분극성 근이완제의 Priming Dose에 대한 Train-of-four 반응

순천향대학교 의과대학 마취과학교실

이경우 · 감규식 · 황경호 · 김성열

— Abstract —

The Train-of-Four Response on the Priming Dose of Various Nondepolarizing Muscle Relaxants

Kyung Woo Lee, M.D., Kyu Sik Kang, M.D., Kyung Ho Hwang, M.D. and Sung Yell Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

The priming principle refers to the administration of a small subparalyzing dose (priming dose) of a nondepolarizing muscle relaxant, such dose not cause respiratory depression or any other clinical signs, a few minutes prior to the administration of the larger intubating dose.

This study was designed to investigate the influence of a priming dose of vecuronium (0.008 mg/kg), pancuronium (0.008 mg/kg) and d-tubocurarine (0.04 mg/kg) on the relationship between the depression in the first twitch (T_1 , %) of the train-of-four (TOF) and TOF ratio (T_4R , %) in 27 ASA class I or II patients.

After induction with thiopental sodium 5~6 mg/kg, neuromuscular monitoring was carried out by stimulation of ulnar nerve at a frequency of 2 Hz every 20 seconds using a ABM (Datex) to measure the compound evoked electromyographic response of hypothenar muscle.

Following calibration of control twitch height, tracheal intubation was performed after succinylcholine 1 mg/kg IV. Anesthesia was maintained with oxygen, N_2O (50%) and enflurane (1~2%) in all patients. When the TOF response recovered to 100% of the control, the priming dose was administered.

The patients were randomly divided into three groups according to nondepolarizing muscle relaxant used; vecuronium (n=9), pancuronium (n=8) and tubocurarine (n=10) group respectively.

T_1 and T_4R were measured for 25 minutes after administration of priming dose in each group.

The results were as follow:

- 1) There was no change in T_1 after priming in all groups.
- 2) T_4R began to decrease significantly at 2 minutes after priming and still decreased significantly at 25 minutes compared to before priming.
- 3) The time for maximal decrease in T_4R (%) preceded by the priming dose was 7 minutes in all groups; $60.7 \pm 8.6\%$ in vecuronium group, $74.8 \pm 12.3\%$ in pancuronium group and $78.3 \pm 11.3\%$ in tubocurarine group.

Key Words: Priming dose, Train-of-four response, Nondepolarizing muscle relaxants.

서 론

전신마취 유도시 기관내 삽관목적으로 투여하는 근이완제로 succinylcholine은 빠른 작용의 발현과 우수한 근이완 작용으로 가장 흔히 사용되고 있으나 부정맥, 혈장 K^+ 증가, 안압 및 위내압 상승, 슬후 근육통, 그리고 악성 고열증 등 여러 부작용을 일으킬 수 있어 사용상 주의할 요한다는 것은 주지의 사실이다. 따라서 succinylcholine의 사용이 금기이거나 부적절한 경우, 비탈분극성 근이완제를 사용하기도 하는데 이 또한 발현시간이 느리고 비교적 대량인 삽관용량으로 인해 작용시간이 불필요하게 연장되며 심혈관계 부작용이 나타나는 등 문제점이 많다.

Foldes¹⁾는 비탈분극성 근이완제의 분할 투여 즉, 삽관 용량을 투여하기 수 분전에 소량의 아(亞)이완량(subparalytic dose)을 투여함으로써 발현시간을 단축시킬 수 있었다고 보고하면서 이를 priming principle이라고 하였는데 이후 각 근이완제에 따른 많은 연구가 있었으나 그 이전에 대해서는 논란의 대상이 되고 있다.

적정 priming dose란 삽관용량에 의한 근이완 발현시간이 최대로 단축되는 최소량으로서 호흡근에 지장을 일으키지 않는 아이완량이라고는 하나 이로 인해 어느 정도 신경근 기능에 영향을 미치는지에 대한 충분한 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 vecuronium, pancuronium, 그리고 d-tubocurarine 등의 priming dose로서 비교적 소량인 통상적인 삽관용량의 1/10 용량을 각각 투여한 후 말초 신경의 train-of-four(TOF) 자극에 의한 반응으로 관찰해 보았기에 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구 대상 및 방법

복강내 수술을 제외한 예약 수술을 받을 환자로서 신경근 기능상 장애가 없고 근이완제와 상호작용할 요인이 없으며 미국 마취과학회 분류상 1 내지 2급에 속하는 비교적 건강한 성인 남녀 27명을 대상으로 하여 사용된 비탈분극성 근이완제에 따라 무작위로 선택하여 Vecuronium군(V군, 9명), Pancuronium군(P군, 8명), 그리고 Tubocurarine군(T군, 10명) 등 세 군으로 나누었다.

마취전 투약은 전 예에서 nalbuphine HCl 10 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 마취유도 1시간전에 각각 근주하였다.

환자가 수술실에 도착하면 Datascope 2100™을 이용하여 비관혈적 방법으로 수축기 및 이완기 혈압, 평균 동맥압, 맥박수, 체온, 그리고 심전도를 연속적으로 측정하면서 신경근 기능 감시장치를 준비하였다. 마취유도는 thiopental sodium 5~6 mg/kg 정주하여 의식이 소실된 것을 확인한 후, 유발 근전도(evoked electromyography)인 ABM™(Datex 社)을 이용하여 supramaximal stimulus가 자동 조정되면 손목의 척골(尺骨)신경 표면에 2 Hz의 TOF 자극을 20초 간격으로 가하여 나타나는 소지구근(小指球筋, hypothenar muscles)의 반응을 관찰함으로써 연속적인 신경근 기능의 감시를 시작하였다.

기관내 삽관을 위하여 succinylcholine 1 mg/kg을 정주한 후 TOF 반응중 첫번째 연속높이(T_1)가 90%이상 억제되었을 때 삽관하고, O_2 (2 L/min), N_2O (2 L/min) 및 enflurane (1~2%) 흡입으로 적절한 마취심도를 유지하면서 호기말 CO_2 분압이 35~40 mmHg가 되도록 조절호흡 시켰다. 이후 succinylcholine에 의한 연속 억제율이 100% 회복되었을 때 각 군에 따라 통상적인 삽관 용량의 1/10 용량 즉, vecuronium 0.008 mg/kg, pancuronium 0.008 mg/kg, 그리고 d-tubocurarine 0.04 mg/kg을 각각 투여한 후 1분 간격으로 25분까지 시간경과에 따라 TOF 반응에 의한 첫번째 연속높이(T_1 , %) 및 첫번째 연속높이에 대한 네번째 연속높이의 비(T_4 비, %) 등의 변화를 관찰하였다.

각 군에 있어서 1/10 용량의 근이완제 투여 전과 후사이의 통계학적 비교는 paired t-test로 하였고 각 군별 비교는 unpaired t-test로 하였으며, p 치가 0.05 이하 시 유의있는 것으로 판정하였다.

연구 성적

1) 연구 대상 환자

총 27명으로 이중 남자가 24명, 여자가 3명이었다. 연령은 평균 20 내지 30대, 그리고 체중은 평균 60 kg대로 각 군간에 큰 차이없이 서로 비슷하였다(Table 1).

Table 1. 대상 환자의 성별, 연령 및 체중 분포
(Mean±SD)

군	성별(남/여)	연령(세)	체중(kg)
V(9명)	9/0	31.7±9.85	68.3±6.16
P(8명)	6/2	28.9±9.34	65.0±7.63
T(10명)	9/1	31.2±9.59	64.0±11.52

Table 2. Vecuronium 0.008 mg/kg(V 군), pancuronium 0.008 mg/kg(P 군) 그리고 d-tubocurarine 0.04 mg/kg(T 군)을 투여한 후 각 군별 시간 경과에 따른 T_i(%)의 변화.
(Mean±SD)

분	V군	P군	T군	
0	101.8±2.49	101.3±3.07	99.9±1.91	
1	103.2±3.96	97.5±4.84	101.1±3.70	NS
2	103.4±3.13	101.1±2.36	100.1±2.81	"
3	103.7±4.47	101.1±4.22	100.0±3.97	"
4	101.9±5.82	98.9±3.09	97.4±3.86	"
5	101.0±5.20	100.9±3.36	99.1±4.82	"
6	100.8±6.36	100.1±4.29	100.4±4.79	"
7	101.0±6.71	101.7±3.24	100.6±2.88	"
8	101.6±7.16	101.4±2.39	100.8±4.37	"
9	101.6±6.29	101.8±3.91	100.6±4.22	"
10	102.1±6.31	101.0±4.38	101.1±4.28	"
15	103.2±7.29	101.4±4.00	101.1±3.11	"
20	104.6±8.09	101.3±2.19	104.0±5.37	"
25	103.9±12.53	102.4±4.03	102.5±4.96	"

O: 비탈분극성 근이완제 투여 전.

NS: 비탈분극성 근이완제 투여 전과 후 사이 통계학적 유의성 없음.

2) 삼관 용량의 1/10 용량 투여 후 T_i(%) 및 T₄비(%)의 변화

세 군 공히 T_i은 투여 전에 비해 투여 후 25분까지 변화없이 일정하게 유지되었으나(Table 2), T₄비는 투여 2분 후부터 감소되기 시작하여 25분까지 통계적으로 유의있는 감소 현상을 보였다(Table 3).

T₄비가 최대로 감소되는 시간은 세 군 모두 일정하게 투여 후 7분 때였으며 이 때의 T₄비는 V군이 60.7±8.63%, P군이 74.8±12.37% 그리고 T군이 78.3±11.38%로서 V군의 경우 P 및 T 군에 비해 가장 많이 감소되었고, 이후 세 군 공히 점차 회복되는 경향을 보

Table 3. Vecuronium 0.008 mg/kg(V 군), pancuronium 0.008 mg/kg(P 군) 그리고 d-tubocurarine 0.04 mg/kg(T 군)을 투여한 후 각 군별 시간 경과에 따른 T₄비(%)의 변화.
(Mean±SD)

분	V군	P군	T군
0	101.3±1.41	102.5±2.98	102.5±2.51
1	100.4±1.59	105.5±7.31	99.8±1.87
2*	95.4±5.25	95.1±9.72	94.4±6.40
3**	84.1±9.13	85.3±14.58	88.9±8.32
4**	72.9±9.82	81.4±16.43	86.9±9.78
5**	65.6±8.47	75.3±14.82	82.0±10.84
6**	62.6±10.06	75.0±13.59	80.4±10.75
7**	60.7±8.63	74.8±12.37	78.3±11.38
8**	62.4±9.55	77.5±12.65	80.0±9.48
9**	65.4±9.46	77.8±10.36	79.2±9.99
10**	68.4±11.28	80.8±9.53	80.1±9.78
15**	79.4±10.60	87.5±8.50	83.1±8.41
20**	88.6±8.88	94.9±7.86	85.9±7.72
25**	92.9±6.66	96.9±5.06	90.3±8.01

O: 비탈분극성 근이완제 투여 전.

*p<0.05, **p<0.01(각 군별 투여 전과 투여 후 비교).

#: 비탈분극성 근이완제 투여 후 T₄비의 최대 억제치.

Fig. 1. Vecuronium 0.008 mg/kg, pancuronium 0.008 mg/kg 그리고 d-tubocurarine 0.04 mg/kg 각각 투여 후 시간 경과에 따른 T₄비(%)의 변화.
(★ p<0.01)

였다(Table 3 및 Fig. 1).

또한 T₄비가 최대로 감소된 투여 후 7분부터 25분까지의 일정기간, 즉 18분동안 회복되는 정도는 V군이 30.9±9.28%, P군이 22.6±9.38% 그리고 T군이 11.0±6.78%로서 V, P, T군의 순으로 회복 속도가 빨랐다(Fig. 2).

Fig. 2. 각 군에 있어서 T₁비가 최대 억제시 부터 일정기간(18분) 동안 회복되는 정도(%).

V : vecuronium, P : pancuronium, T : d-tubocurarine.

고 찰

기관내 삽관을 위하여 succinylcholine을 사용할 경우 부작용이 유발될 우려가 있는 환자에게 비탈분극성 근이완제로 대체하여 사용하기도 하는데 근이완의 발현시간이 늦기 때문에 신속한 기관내 삽관을 위한 유도제로서 사용상 문제점이 많다. 이러한 단점을 개선하기 위하여 Gergis 등²⁾ 및 Hutton 등³⁾에 의해 비탈분극성 근이완제의 분할투여가 임상에서 처음으로 보고되었는데 1984년 Foldes¹⁾가 소량의 아이완량인 초회량을 priming dose라 명명하고 분할투여에 의한 근이완의 발현시간이 단축되는 효과를 priming principle이라 하였다.

비탈분극성 근이완제의 분할투여시 근이완의 발현시간이 단축된다는데 대한 기전은 확실히 알려져 있지 않으나 Doherty 등⁴⁾에 의하면 priming dose에 의해 신경근 접합부의 안전영역(margin of safety)이 감소되기 때문이라고 하였다. 즉 신경근 전달 기능에 있어서 안전영역은 매우 크기 때문에 근이완제에 의해 접합후막내 acetylcholine 수용체의 70~75% 이상이 점유되어야만 신경근 차단이 일어난다⁵⁾는데 근거하여 소량의 priming dose에 의해 75% 이하의 acetylcholine 수용체가 먼저 점유되고 이후 투여되는 삽관용량에 의해 나머지 수용체들이 점유되는 속도가 일회 단독투여로 전체 수용체가 점유되는 속도보다 빠르기 때문이라고 하였다.

발현시간이 단축된다는데 있어 약역동학적으로 설명하

는 보고도 있는데 Hull 등⁶⁾에 의하면 신경근 차단율 결정하는 것은 신경근 접합부내 근이완제의 농도이므로 priming dose로 인해 삽관용량 투여시 유효농도까지 도달하는 속도가 빨라지고 따라서 근이완의 발현이 촉진된다는 것이다.

적정 priming dose란 근이완의 발현시간이 최대로 단축되고 부작용이 가장 적게 발생하는 최소량으로서 이에 대한 많은 연구가 있었으나 근이완제의 종류 및 보고에 따라 매우 다양한데 vecuronium 및 pancuronium의 경우^{7,10)}, 0.07 mg/kg에서 부터 0.015 mg/kg까지 그리고 d-tubocurarine의 경우^{11,12)}, 0.04 mg/kg 내지 0.05 mg/kg로서 대개 총 투여량의 10~20%였다. 본 연구에서는 priming dose가 호흡근에 지장을 일으키지 않는 아이완량이라고는 하나 이에 대한 TOF 반응으로 확인하고자 이때까지 연구 조사된 용량 중 최소량인 통상적인 삽관 용량의 1/10 즉 vecuronium 및 pancuronium 각각 0.008 mg/kg 그리고 d-tubocurarine 0.04 mg/kg를 사용하였다.

Glass 등¹³⁾은 vecuronium 0.008 mg/kg 및 pancuronium 0.01 mg/kg 투여 5 내지 7분 후 T₁(%)이 각각 평균 96.1% 및 95.5%로서 투여 전에 비해 통계학적 차이는 없었다고 하였고, Doherty 등⁴⁾도 pancuronium 0.007 mg/kg 투여 후 3분까지 연속높이의 변화가 없었다고 하였는데 본 연구 결과에 있어서도 priming dose 투여후 25분까지 T₁(%)의 변화가 없었다. 이는 vecuronium 0.008 mg/kg 또는 pancuronium 0.008 mg/kg의 용량으로는 접합후막의 acetylcholine 수용체에 70~75% 이상 부착되지 못하여 신경근 전달기능에 지장을 초래할 수 없는 안전역 범위내에 있었기 때문이라 사료된다.

Engbaek 등¹⁴⁾은 vecuronium 0.01 mg/kg 및 pancuronium 0.01 mg/kg 투여 후 4~6분까지의 T₁비(%)가 각각 평균 86%(76~94%) 및 92%(86~97%)로서 투여전에 비해 통계적으로 유의있게 감소되었으나 폐기능에 있어서는 경증도의 감소만 있었다고 하였는데 vecuronium 0.015 mg/kg의 경우 T₁비(%)가 평균 64%까지 감소되어 심각한 신경근 차단현상이 발생되기 쉬우므로 주의할 요한다고 하였다.

본 연구에서는 Engbaek 등 보다 다소 적은 용량인데도 T₁비가 투여 후 2분부터 투여 전에 비해 유의있게 감소되기 시작하였는데, 세 군 공히 일정하게 투여 후 7분

때 최대로 감소되었던 것은 매우 흥미로운 사실이었으며 이때의 T_1 비는 vecuronium의 경우 평균 60.8%, pancuronium의 경우 평균 74.8% 그리고 d-tubocurarine의 경우 평균 78.3%였다.

Bowman¹⁵⁾은 비탈분극성 근이완제가 신경연접내 접합후막 뿐만 아니라 접합전막내 수용체에도 작용하여 신경 말단에서의 acetylcholine 동원 및 유리를 감소시키기 때문에 TOF와 같은 고빈도의 신경 자극시 첫번째 연속의 역제는 접합후막에 대한 효과인 반면, fade는 접합전막에 대한 효과라고 하였는데 특히 Pollard¹²⁾는 접합전막 및 후막에 대한 친화성이 각기 다른 두 종류의 비탈분극성 근이완제를 분할 투여시 근이완의 발현시간이 단축되는 것을 이러한 기전으로 설명하고 있다. 따라서 본 연구 결과 priming dose 투여 후 T_1 (%)의 변화는 없이 T_1 비(%)가 시간 경과에 따라 감소된 것은 접합전막에 대한 영향 때문으로 추측되나 신경근 전도는 매우 복잡적이어서 하나의 특별한 작용 부위나 기전으로는 설명될 수 없어 보다 더 연구되어야 할 대상이라 사료되며 다만 각성 상태의 자원자를 대상으로 한 Engbaek 등¹⁴⁾에 비해 더 많은 감소를 보인 것은 확실치 않으나 enflurane 흡입 때문이 아닌가 생각된다.

Priming dose 투여 후 T_1 비의 최대 감소가 세 군 공히 같은 시간에 이루어졌으나 감소되는 정도는 vecuronium의 경우가 가장 컸고 다음이 pancuronium, d-tubocurarine 순이었는데 이는 Shank 등¹⁶⁾이 여러 저자들의 연구 결과를 종합한 ED₉₅의 평균치와 다소 차이가 있어 정확한 비교는 될 수 없었으나 vecuronium의 근이완 작용의 강도가 pancuronium의 1.6배, d-tubocurarine의 9.3배라고 한 Booi 등¹⁷⁾의 결과와 대체로 일치하였다. 또한 최대 감소시 부터 일정 시간동안 T_1 비가 회복되는 속도도 vecuronium, pancuronium, d-tubocurarine 순으로 빠른 것이 여러 학자들의 연구 결과¹⁸⁾와 일치하는 것을 확인할 수 있었다.

결 론

비탈분극성 근이완제의 발현시간을 단축시키기 위한 방법으로 삼관용량 투여 수 분전에 투여하는 priming dose의 신경근 전달기능에 대한 영향을 알아보기 위하여 ASA class I 내지 II에 속하는 건강한 성인 남녀 27명을 대상으로 통상적인 삼관용량의 1/10 즉 vecur-

onium 0.008 mg/kg, pancuronium 0.008 mg/kg 그리고 d-tubocurarine 0.04 mg/kg 정주 후 시간 경과에 따른 TOF 반응에 의한 T_1 (%) 및 T_1 비(%)의 변화를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 각 군별 대상환자의 성별, 연령 및 체중 분포는 서로 비슷하였다.
- 2) 세 군 공히 priming dose 투여 후 T_1 (%)의 변화는 시종 볼 수 없었으나 T_1 비(%)는 투여 후 2분부터 의의있게 감소되기 시작하여($p < 0.05$) 7분때 최대로 감소되어 V군이 $60.7 \pm 8.6\%$, P군이 $74.8 \pm 12.3\%$ 그리고 T군이 $78.3 \pm 11.3\%$ 로서 최대로 감소되었는데 P 및 T 군에 비해 V군에서 가장 많이 감소되었으며($p < 0.01$) 이후 점차 회복되는 경향을 보였다.
- 3) T_1 비가 최대 감소시부터 일정 기간동안 회복되는 정도는 V군이 $30.9 \pm 9.28\%$, P군이 $22.6 \pm 9.38\%$ 그리고 T군이 $11.0 \pm 6.78\%$ 로서 V, P, T 군순으로 회복 속도가 빨랐다.

참 고 문 헌

- 1) Folds F: *Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: The priming principle*. Br J Anaesth 56:663, 1984
- 2) Gergis SD, Sokoll MD, Mehta M, et al: *Intubation conditions after atracurium and suxamethonium*. Br J Anaesth 55:83 S, 1983
- 3) Hutton P, Morgan G, El-Hassan K, et al: *Speeding the onset of neuromuscular block by alcuronium*. Br J Anaesth 55:918, 1983
- 4) Doherty WG, Breen PJ, Donati F, et al: *Accelerated onset of pancuronium with divided doses*. Can Anaesth Soc J 32:1, 1985
- 5) Paton WDM, Waud DR: *The margin of safety of neuromuscular transmission*. J Physiol 191:59, 1967
- 6) Hull CJ, Van Beem HBH, McLeod K, et al: *A pharmacodynamic model for pancuronium*. Br J Anaesth 50:1113, 1978
- 7) Schwarz S, Ilias W, Lackner F, et al: *Rapid tracheal intubation with vecuronium: The priming principle*. Anesthesiology 62:388, 1985
- 8) Taboada JA, Rupp SM, Miller RD: *Refining the priming principle for vecuronium during rapid-sequence induction of anesthesia*. Anesthesiology 64:243, 1986

- 9) Mehta MP, Choi WW, Gergis SD, et al: *Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs.* *Anesthesiology* 62:392, 1985
 - 10) Bevan JC, Donati F, Bevan DR: *Attempted acceleration of the onset of action of pancuronium.* *Br J Anaesth* 57:1204, 1985
 - 11) Donati F, Walsh CM, Lavelle PA: *Onset of pancuronium and d-tubocurarine blockade with priming.* *Can Anaesth Soc J* 33:571, 1986
 - 12) Pollard BJ: *Priming with alcuronium and tubocurarine accelerates the onset of neuromuscular block.* *Br J Anaesth* 63:7, 1989
 - 13) Glass PSA, Wilson W, Mace JA, et al: *Is the priming principle both effective and safe?* *Anesth Analg* 68:127, 1989
 - 14) Engbaek J, Howardy-Hansen P, Ørding H, et al: *Precurarization with vecuronium and pancuronium in awake, healthy volunteers: The influence on neuromuscular transmission and pulmonary function.* *Acta Anaesthesiol Scand* 29:117, 1985
 - 15) Bowman WC: *Prejunctional and postjunctional cholinoreceptors at the neuromuscular junction.* *Anesth Analg* 59:935, 1980
 - 16) Shanks CA: *Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens.* *Anesthesiology* 64:72, 1986
 - 17) Booij LHDJ, Edwards RP, Sohn YJ, et al: *Cardiovascular and neuromuscular effects of ORG NC45, pancuronium, metocurine and d-tubocurarine in dogs.* *Anesth Analg (Cleve)* 59:26, 1980. cited from Faney MR, Morris RB, Miller RD, et al: *Clinical pharmacology of ORG NC45 (Norcuron™).* *Anesthesiology* 55:6, 1981
 - 18) Bevan DR, Bevan JC, Donati F: *Muscle relaxants in clinical anesthesia.* Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988, p 133
-