고양이에서 전투여한 Succinylcholine이 Mivacurium의 근이완 작용과 그 가역에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실

방 은 치 · 신 양 식 · 허 경

= Abstract =

The Effects of Succinylcholine on Mivacurium-induced Neuromuscular Blockade and its Reversal in Cats

Eun Chi Bang, M.D., Yang-Sik Shin, M.D. and Kyung Huh, M.D.

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

Background: Previous studies examining the pharmacodynamic effects of succinylcholine(SCC) on subsequent doses of nondepolarizing muscle relaxants showed potentiation with resultant prolonged respiratory depression or no interaction at all. The interaction between SCC and mivacurium especially has not been investigated in animal and other clinical studies.

Methods: The pharmacodynamic effects of SCC on mivacurium-induced neuromuscular blockade and its reversal were investigated in 10 cats of either sex using the anterior tibialis muscle-sciatic nerve preparation.

Results: There was no significant difference at the onset of mivacurium neuromuscular blockade between the control group(1.81 ± 0.48 min) and SCC-pretreated group(1.86 ± 1.04 min). However the duration of action of mivacurium neuromuscular blockade was significantly longer in the SCC-pretreated group(33.08 ± 19.13 min) than that of the control group(10.65 ± 2.45 min). In the control group recovery indices(RI) were 2.35 ± 1.01 min and 0.68 ± 0.30 min at spontaneous recovery and antagonism with neostigmine, respectively and in the SCC-pretreated group they were 6.88 ± 2.42 min and 1.90 ± 0.64 min. RI were significantly shortened by antagonism with neostigmine whether or not SCC was pretreated. In the SCC-pretreated group, RI were significantly longer than in the control group at spontaneous recovery and antagonism with neostigmine. But the maximal recovery and antagonism effect were 100% in all cases. There was no significant difference in the train-of-four ratios measured after antagonism with neostigmine between the control group(0.91 ± 0.01) and the SCC-pretreated group(0.93 ± 0.06).

Conclusions: The prior administration of SCC prolonged the duration of mivacurium-induced neuromuscular blockade and delayed recovery but had no influence in antagonism with neostigmine in cats.(Korean J Anesthesiol 1996; 30: 131~138)

Key Words: Antagonists, neuromuscular relaxants: neostigmine. Neuromuscular relaxants: mivacurium; succinylcholine. Pharmacodynamics: drug interaction

서 론

Mivacurium은 최근에 새로 합성된 bis-benzyl-iso-quinolinium 계열의 비탈분극성 근이완제로서, 혈장 내의 pseudocholinesterase에 의해 가수분해되기 때문에 작용 지속시간이 짧은 약제이다^{1,2)}. 작용 발현시간이 빠른 근이완제중 현재 가장 많이 사용되는 succinylcholine(SCC)은 근육통, 지연 무호흡, 고칼륨 혈증, 그리고 악성 고열증 등의 부작용³⁾을 동반하기 때문에 이를 피하기 위해서 단시간이 소요되는 수술의 경우 SCC 대신에 mivacurium을 추천할 수 있다⁴⁾. 전투여된 SCC은 비탈분극성 근이완제의 작용을 증강시킴으로써 예기치 않게 장시간의 호흡 억제제를 일으킬 수 있다는 주장^{5,6)}과 SCC과 비탈분극성 근이완제 간에 상호 작용이 있다는 것을 증명할 수 없으므로 상호 작용이 없다는 주장이 있다^{7,8)}. 임상에서 기관내 삽관을 용이하게 하기 위하여 SCC을 먼저 투여하고 이후에 수술 조작의 편의를 위하여 비탈분극성 근이완제를 투여하는 수기를 적용할 때 탈분극성 근이완제와 비탈분극성 근이완제의 상호 작용이 예상된다.

일반적 이론상으로는 탈분극성 근이완제와 비탈분극성 근이완제 간에 길항 작용이 있다고 생각할 수 있으나 SCC을 전투여함으로써 d-tubocurarine⁹⁾, pancuronium⁷⁾, vecuronium¹⁰⁾과 atracurium¹¹⁾ 등의 작용이 강화된다고 보고되고 있다. SCC의 전투여에 의해 mivacurium의 근이완 작용이 연장된다면 작용 지속시간이 짧다는 장점으로 투여하는 본래의 의미를 잃게 될 것이며, 실제로 임상에서 술후 장시간의 호흡 억제 등의 어려움 겪게 될 것이다. 그러나 현재 mivacurium과 SCC과의 상호 작용에 관해서는 아직 연구되어진 바가 없다.

따라서 저자들은 고양이에게 SCC 근이완의 ED₉₅를 전투여한 후 mivacurium 근이완의 ED₉₅의 두배 용량을 투여하여, 그 약력학적 변화를 검정하고 이때 neostigmine에 의한 근이완의 회복 촉진시 어느 정도의 가역 효과를 보이는지를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1) 실험 준비 및 수술적 조작

체중 2.5~4.0 kg의 한국산 성체 암수 고양이 10 마리를 대상으로 하였다. 각 고양이는 공허 keta-mine(유한양행, 서울, 한국) 20~25 mg/kg을 피하 주사하여 전처치하였다. 일측 전족의 정맥에 22G angiocath[®]로 정맥로를 확보한 뒤, 기관 절개에 의해 기관내에 3.5 mm 내경의 튜브를 삽입하여 animal ventilator(Ugo Basile[®], Comerio-Varese, Italy)에 연결하고 일회 호흡량 10 ml/kg, 분당 호흡수 25~35회로 대기로 조절 호흡하여 PaCO₂를 25~40 mmHg로 유지하였다.

Pentobarbital(한림제약, 서울, 한국) 3 mg/kg을 일회 정주한 후, 혈압과 심박수가 정상으로 유지되는 한도내에서 3 mg/kg/hr 내외의 속도로 지속적으로 점적 주입하면서 마취를 유지하였다. 실험 대상인 근육의 온도를 일정하게 하기 위해 체온은 YSI[®]-telethermometer(Yellow Springs[®], Cincinnati, Ohio, USA)로 직장온의 감시하에 전 실험 과정을 통하여 38~39°C로 유지하였으며 필요시에 가열등을 사용하였다. 약물 투여와 수액 공급을 위해 일측 외경정맥과 동측의 내경동맥을 도관하여 Statham[®] pressure transducer를 통해 Grass[®] model polygraph에 연결함으로써 동맥압을 지속적으로 감시하고, 동맥혈 가스 분석 및 혈중 Na⁺, K⁺와 Ca²⁺의 농도를 측정하기 위하여 혈액을 두 근이완제 정주 직전에 채취하였으며 대사성 산증이 있는 경우 sodium bicarbonate로 교정하였다. 근이완의 평가를 위하여 일측의 대퇴신경을 박리하여 근위부를 1.0 silk로 이중 결찰함과 동시에 그 원위부에 2개의 백금 전극을 장착하여 S44 stimulator(Grass[®], Quincy, Mass., U.S.A.)에 연결한 후 0.1 Hz frequency와 0.2 msec duration으로 supramaximal square wave의 자극을 지속적으로 주었다. 한편 동측의 전경골근의 인대를 분리하고 그 원위부를 FT-10 force-displacement(Grass[®], Quincy, Mass., U.S.A.) 압력 변환기에 연결하고 경골의 원위부와 근위부를 고정된 후 전경골근에 30~60 gm의 휴식 장력을 부하한 상태에서 polygraph(Grass[®] model 79E, Quincy, Mass., U.S.A.)에 지속적으로 기록하였

Fig. 1. A tracing of the twitch height(0.1Hz except TOF) through all the experimental course in Group I. MV was given after waiting for an hour, a: MV 89.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($2 \times \text{ED}_{95}$) iv., b: total paralysis, c: 10%-twitch height recovery, d: 25%-twitch height recovery, e: 75% twitch - height recovery, f: full recovery, g: MV 89.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv., h: total paralysis, i: neostigmine 0.08 mg/kg(ED_{95}) at 10%-twitch height recovery, j:25%-twitch height recovery, k:75% twitch-height recovery, l: train-of-four stimulation at full recovery, a-b and g-h: onsets of MV neuromuscular blockade in Group Ia and Ib respectively, a-c and g-i: durations of MV neuromuscular blockade in Group Ia and Ib, respectively., d-e and j-k: recovery indices of MV in Group Ia and Ib, respectively. MV refers to mivacurium. Group Ia and Ib refer to spontaneous recovery and antagonism with neostigmine, respectively.

Fig. 2. A tracing of the twitch height(0.1Hz except TOF) through all the experimental course in Group II. MV was given after SCC. a: SCC 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ED_{95}) iv., b: MV 89.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($2 \times \text{ED}_{95}$) iv. at full recovery from SCC, c: total paralysis, d: 10%-twitch height recovery, e: 25%-twitch height recovery, f: 75% twitch-height recovery, g: full recovery from MV, h: SCC 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv., i: MV 89.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv. at full recovery from SCC, j: total paralysis, k: neostigmine 0.08 mg/kg(ED_{95}) iv. at 10%-twitch height recovery, l: 25%-twitch height recovery, m: 75% twitch- height recovery, n: train-of-four stimulation at full recovery from MV, b-c and i-j: onsets of MV neuromuscular blockade in Group IIa and IIb, respectively, b-d and i-k: durations of MV neuromuscular blockade in Group IIa and IIb, respectively, e-f and l-m: recovery indices of MV in Group IIa and IIb, respectively. MV and SCC refer to mivacurium and succinylcholine, respectively. Group IIa and IIb refer to spontaneous recovery and antagonism with neostigmine, respectively.

다.

2) 실험 고안 및 근이완 평가

고양이 10마리를 무작위로 2군으로 나누었으며, 근연축 유발 30분 내지 한시간 경과후 근연축이 안정되면 약물을 투여하기 시작하였다. I군(n=4)은 대

조군으로 Ia군에서는 신양식등¹²⁾이 고양이를 대상으로 시행한 누적 용량-반응 곡선에서 얻은 mivacurium(Wellcome, London, England) 근이완의 ED_{95} 의 두배 용량($2 \times 44.7 \mu\text{g}/\text{kg}$)을 투여한 후 자연 회복을 관찰하면서 mivacurium의 작용 발현시간, 작용 지속 시간, 회복지수 및 연축 억제에 대한 최대 회복률

혹은 가역효과를 측정하였다. Ib군에서는 한시간 정도를 기다려 근연축이 안정된 후 mivacurium 근이완 ED₉₅의 두배 용량을 투여하여 Ia군과 같은 실험을 반복하되 10%의 자연 회복을 보일 때 neostigmine (한서제약, 서울, 한국) 0.08 mg/kg(ED₉₅)¹³⁾을 투여하여 가역을 시도하였으며, 가역 후에 train-of-four (TOF) ratio를 측정하였다(Fig. 1).

II군(n=6)은 실험군으로 IIa군에서는 SCC(일성신약, 서울, 한국) 150 µg/kg(ED₉₅)을 전투여한 후 연축 높이가 회복된 직후에 mivacurium 근이완의 ED₉₅의 두배 용량을 투여하여 Ia군과 같은 방법으로 실험을 시행하였으며, IIb군에서는 한시간 정도를 기다린 후 근연축이 안정된 다음 동량의 SCC를 전투여한 후 Ib군과 같은 방법의 실험을 하였다(Fig. 2).

작용 발현시간은 주사 종료시부터 연축이 0 혹은 최대로 억제될 때까지, 작용 지속시간은 주사 종료시부터 연축이 10%로 회복되었을 때까지 그리고 회복지수는 연축 회복이 25%에서 75%가 될 때까지의 시간 간격¹⁴⁾으로 하였다. 자연 회복시킨 경우에는 최대 회복율을 측정하고, neostigmine으로 가역한 경우 최대 가역효과는 neostigmine 투여 직전의 억제에 대한 백분율¹⁵⁾로 산정하여 판단하였다. 즉 neostigmine 투여 직전의 연축 억제를 X%라 하고 neostigmine 투여후 Y%의 최대 연축 반응을 나타내었다면 최대 가역효과는 $[Y - (100 - X)] \times 100 / X$ 로 산정하였다¹⁶⁾. TOF ratio는 Ib와 IIb군에서 neostigmine으로 근이완을 가역시켜 연축 높이가 100% 회복된 직후 극대 자극(supramaximal stimulation)으로 2Hz의 TOF를 1~2회 가하였다.

모든 측정값은 평균±표준편차로 표시하였으며, 양군간의 모든 결과의 분석은 paired t-test를 적용하여 P<0.05일때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

근이완제 투여전에 실시한 동맥혈 가스 분석에서 pH 및 동맥혈 이산화탄소 분압은 양군에서 모두 정상 범위였으며, 대사성 산증을 보인 I군의 1예는 교정후 정상으로 되었다. 양군에서 공허 혈중 Na⁺ 농도가 정상보다 높기는 하였으나 Na⁺, K⁺ 그리고

Ca²⁺ 농도는 모두 양군간에 유의있는 차이가 없었다(Table 1).

고양이에서 mivacurium 근이완의 ED₉₅ 두배 용량의 작용 발현시간은 SCC를 전투여한 II군이 1.86±1.04분으로 I군의 1.81±0.48분과 유의있는 차이를 보이지 않았으나, 작용 지속시간은 II군이 33.08±19.13분으로 I군의 10.65±2.45분보다 유의있게 연장되었다(p<0.05),(Table 2).

고양이에서 mivacurium ED₉₅ 두배 용량의 회복지수는 Ia군이 2.35±1.01분, Ib군이 0.68±0.30분, IIa군이 6.88±2.42분, IIb군이 1.90±0.64분으로, 각군내에서 아군간을 비교했을 때 모두 neostigmine으로 가역한 b아군이 자연 회복시킨 a아군에 비해 유의하게 단축되었으며, 두군간의 비교에서는 a아군과 b아군

Table 1. The arterial carbon dioxide tension(PaCO₂) and Na⁺, K⁺ and Ca²⁺ levels immediately prior to the administration of mivacurium and succinylcholine

Parameters	Group	
	I(n=4)	II(n=6)
PaCO ₂ (mmHg)	38.0±19.4	37.0±5.6
Na ⁺ (mEq/L)	157.5±0.7	154.7±2.8
K ⁺ (mEq/L)	3.8±0.8	3.0±0.5
Ca ²⁺ (mEq/L)	5.0±0.2	5.7±0.2

Group I and II refer to mivacurium, alone and in combination with preceded succinylcholine, respectively. All values are expressed as mean±SD.

Table 2. The onsets and durations of mivacurium-induced neuromuscular blockade

	Group	
	I(n=8)	II(n=11)
Onset(min)	1.81±0.48	1.86±1.04
Duration(min)	10.65±2.45	33.08±19.13*

Group I and II refer to the same as in Table 1. All values are expressed as mean±SD. *: p<0.05 vs Group I

Table 3. The recovery indices of mivacurium and antagonism effects of neostigmine

Group	RI(min)	AE(%)
Ia(n=4)	2.35 ± 1.01	100
Ib(n=4)	0.68 ± 0.30*	100
IIa(n=5)	6.88 ± 2.42 [#]	100
IIb(n=6)	1.90 ± 0.64 ^{**,##}	100

Group I and II refer to the same as in Table 1. Subgroup a and b refer to the spontaneous recovery and antagonism with neostigmine, respectively. RI refers to the recovery index. AE refers to the antagonism effect as the parameter of maximum recovery. RI is expressed as mean ± SD. *, **: $p < 0.05$ vs Group Ia and IIa, respectively #, ##: $p < 0.05$ vs Group Ia and Ib, respectively

에서 각각 SCC를 전처치한 군이 대조군에 비해 유의하게 연장되었다($P < 0.05$). Neostigmine으로 가역한 b아군의 경우 최대가역효과는 모두 100%였으며, 자연 회복을 시행한 a아군에서도 최대 회복율은 모두 100%였다(Table 3).

양군내 b아군에서 neostigmine으로 가역한 후 측정 한 TOF ratio는 Ib군이 0.91 ± 0.01 , IIb군이 0.93 ± 0.06 으로 두군간에 유의있는 차이가 없었다.

고 찰

본 연구에서 고양이를 대상으로 하여 SCC를 전투여했을 때 mivacurium의 근이완 작용의 변화를 알아 보고, neostigmine의 가역 효과를 관찰하였던 바, 전투여된 SCC이 mivacurium의 근이완 작용 발현시간에는 영향을 미치지 않았으나 작용 지속시간 및 회복지수는 유의하게 연장시켰으며, neostigmine에 의한 가역 효과는 모든 경우에 100%로 완전한 회복을 시사하였다.

Mivacurium은 임상에서 단시간내에 작용하는 비탈분극성 근이완제를 개발하려는 노력의 일환으로 합성된 새로운 short-acting 비탈분극성 근이완제로서 짧은 시간내에 끝나는 수술에 적합한 약제이다. 한편 자율신경계와 심혈관계에 대한 작용에 있어서

안전역이 넓고 축적 작용이 없는 것으로 동물 실험에서 밝혀졌으며, SCC과 마찬가지로 생체내의 pseudocholinesterase에 의해 주로 대사되는데 그 대사율은 SCC의 70~88% 정도이다^{17,18}. SCC과 여러 종류의 비탈분극성 근이완제의 상호 작용에 관하여서는 많은 연구가 이루어져 왔으며, SCC의 전투여가 비탈분극성 근이완제의 작용에 미치는 영향에 대해서는 그 연장되는 정도와 기전에 대하여 많은 논란이 있으나 SCC과 mivacurium의 상호 작용에 관하여서는 아직 밝혀진 바 없었다.

SCC이 mivacurium의 작용 발현시간에 미치는 영향에 관해서도 이견이 많다. 본 실험에서 mivacurium 근이완의 ED₉₅ 두배 용량을 투여하였을 때, 작용 발현시간은 대조군(1.81 ± 0.48 분)과 SCC 전처치군(1.86 ± 1.04 분) 사이에서 유의있는 차이가 없었다(Table 2). 이는 Dubois등¹⁹의 임상 연구에서 척골 신경 자극에 의한 모지내전근 연속 반응 감시하에 기관내 삽관을 할 때 SCC 1 mg/kg이 전투여된 환자에서 pipecuronium과 pancuronium의 기관내 삽관 용량의 작용 발현시간이 유의하게 짧아졌다는 보고와는 상이한 결과이다. 이러한 결과는 SCC으로부터 완전 회복이 되지 않은 상태 즉 T₁이 75%일 때 비탈분극성 근이완제를 투여하였기 때문으로 생각되며, 탈분극성 근이완제와 비탈분극성 근이완제의 작용이 부가되는 현상이 그 이유중의 하나일 가능성이 있다.

한편 인체에서 SCC 투여후 연속높이가 50% 회복되었을 때 alcuronium의 ED₉₅를 투여한 연구에서 SCC이 alcuronium의 작용 발현시간에 영향을 미치지 못했다는 보고가 있다²⁰. 이 연구에서 사용한 비탈분극성 근이완제의 용량은 다른 실험들에 비하여 적었다고는 하나 SCC으로부터의 회복이 불완전한 상태에서 투여하였는데도 불구하고 작용 발현시간에 영향이 없었다. 오히려 Katz등²¹은 전투여한 SCC의 영향은 후에 투여되는 비탈분극성 근이완제의 용량에 의존한다고 하였다. 즉 비탈분극성 근이완제의 용량을 ED₉₅ 이상으로 증가시킴에 따라 작용 발현시간이 짧아지기 때문에 SCC의 비탈분극성 근이완제의 작용 발현시간에 대한 영향이 감소된다고 하였다. 본 실험에서 SCC이 mivacurium 근이완의 ED₉₅ 두배 용량의 작용 발현시간에 영향을 미치지

못하였던 것도 이러한 이유와 함께 SCC으로부터 연속 높이가 완전히 회복된 후에 mivacurium을 투여했기 때문이라고 생각된다.

본 실험에서 고양이에서 mivacurium 근이완의 ED₉₅ 두배 용량의 작용 지속시간은 SCC 전처치군(33.08 ± 19.13분)이 대조군(10.65 ± 2.45분)보다 유의있게 연장되었으며(Table 2), 회복지수도 자연 회복시와 neostigmine으로 가역한 경우 SCC 전처치군(6.88 ± 2.42분, 1.90 ± 0.64분)이 대조군(2.35 ± 1.01분, 0.68 ± 0.30분)에 비해 유의있게 연장되었다(Table 3). Foldes등²²⁾은 개와 고양이를 대상으로 SCC의 지속 주입 후 d-tubocurarine의 작용 증강을 관찰하였고, Krieg등⁶⁾은 인체에서 SCC 1 mg/kg을 단회 정주한 후 충분히 회복된 후에 vecuronium 36 µg/kg을 투여하여 작용 지속시간과 회복의 연장을 관찰하였다. 또한 신양식등²³⁾이 고양이를 대상으로한 실험에서 SCC의 ED₉₅를 전투여한 후 vecuronium과 atracurium의 ED₉₅를 투여하였는데 vecuronium의 작용 지속시간은 유의하게 연장되었으나 atracurium에서는 영향이 없었으며, 회복지수에는 두 약제 모두 영향을 미치지 못하였다. 상반된 보고로는 Walts등⁷⁾이 pancuronium의 작용 지속시간이 SCC과는 무관하였다는 보고와 Martha²⁴⁾가 doxacurium에서 같은 현상을 보였다는 보고가 있다.

SCC에 의한 비탈분극성 근이완제의 작용 증강은 아직 그 기전이 명확히 밝혀지지는 않았으나 몇가지 의견들이 제시되어 왔다. Vecuronium에 대해서는 혈장내의 파괴율이 감소하거나⁶⁾ 또는 종단판(end-plate)의 감응도가 감소하기 때문²²⁾이라는 주장이 있으며, atracurium에 대해서는 종단판 감응도가 증가하기 때문이라고 하였다¹¹⁾. 또한 다른 의견으로 이론적으로 두 약제의 상호 작용에 의하여 acetylcholine의 수용체가 변하기 때문²⁵⁾이라고 하였다.

본 실험에서 고양이에서 mivacurium 근이완의 ED₉₅ 두배 용량의 작용 지속시간이 개체간의 차이가 있기는 하였으나 SCC를 전투여한 경우 현격하게 연장되었으며 회복지수 또한 마찬가지로 연장되었다. 물론 그 기전은 명확하지 않으며 SCC와 mivacurium의 상호 작용에 관해서는 명확히 밝혀진 바는 없으나 Cook등²⁶⁾은 in vitro 실험에서 SCC은 mivacurium의 대사를 억제하지 않는다는 것을 밝혔다. 그

러나 이 두 근이완제가 생체내에서 공통적으로 혈장의 pseudocholinesterase에 의해 대사되기 때문에 대사 경로의 공유로 인한 혈장 제거율이 감소되었을 가능성을 제시할 수 있을 것이다.

Mivacurium에 의한 근이완의 회복을 위해 neostigmine과 같은 anticholinesterase를 사용하느냐 아니면 자연 회복을 시키느냐에 관해서도 상이한 주장이 있다. 본 실험에서 mivacurium의 근이완 회복시 자연 회복과 neostigmine으로 가역한 경우 회복지수를 비교하였던 바, SCC 전처치 유무에 관계 없이 모두 neostigmine으로 가역한 경우가 자연 회복시킨 것에 비해 현저하게 빠른 회복을 보였으나 최대 회복률 혹은 가역효과는 모든 경우에 있어서 100%로 같았다(Table 3). 인체에서 mivacurium에 의한 근이완의 회복은 neostigmine과 edrophonium을 투여했을 때 더욱 빨라지나, in vitro 실험에서 일상 용량 투여시의 농도를 유지시켰을 때 neostigmine은 mivacurium의 대사를 억제하나 edrophonium은 대사에 영향을 주지 않으므로 edrophonium이 mivacurium의 가역제로는 더 좋은 약제라고 하였다²⁶⁾. 그러나 고양이를 대상으로 하여 실시한 실험에서도 neostigmine이 혈중의 cholinesterase의 활성도를 억제하는 것을 증명하였듯이¹²⁾ mivacurium은 혈장 pseudocholinesterase에 의하여 가수분해되므로 anticholinesterase를 투여하는 경우 혈장의 cholinesterase 활성도를 감소시켜 mivacurium의 대사를 지연시킬 것으로 생각되나, 실제로 neostigmine의 투여시에도 다른 비탈분극성 근이완제의 경우와 마찬가지로 acetylcholinesterase를 억제하여 가역 효과를 나타낸다¹⁷⁾.

Mivacurium은 혈장 cholinesterase나 anticholinesterase에 의해 효과적으로 가역되지만, 100% 차단이 되어 있는 경우에는 anticholinesterase의 투여보다는 혈장 cholinesterase에 의해 더 효과적으로 가역된다²⁷⁾. 그러나 인체에서는 mivacurium의 가역시 자연 회복을 시키는 것과 anticholinesterase로 가역시키는 것 중 어느것이 더 효과적인지에 대한 연구는 아직 충분히 시행되어져 있지 않다.

일반적으로 mivacurium의 반감기는 pseudocholinesterase의 활성도가 감소될 때 증가된다고 하였으나²⁾ mivacurium의 작용 지속시간과 혈장 cholinesterase의 활성도와는 상관 관계는 뚜렷하지 않은데, 이는 혈

장 cholinesterase에 의한 가수분해 외의 다른 경로가 있음을 의미하며 간장과 신장의 기능이 관계될 수 있다¹⁷⁾. 그러나 mivacurium의 주요 대사 경로는 혈장 pseudocholinesterase이며 신부전, 간기능 부전 등의 질환이 있거나 임신부에서는 pseudocholinesterase 생성 또한 저하되므로 mivacurium의 대사가 지연된다²⁸⁾.

본 실험에서 mivacurium 투여후 자연 회복 시켰을 때와 neostigmine으로 가역했을 때 단순 연축 억제가 100% 회복된 직후에 TOF ratio는 각각 0.91 ± 0.01 과 0.93 ± 0.06 으로 차이가 없었다. 즉 neostigmine 가역과 무관하게 결국은 비슷한 정도로 최종 근이완 회복을 보였다.

본 실험에서 사용한 mivacurium의 근이완 용량은 신양식등¹³⁾이 고양이를 대상으로하여 시행한 이전의 연구에서 누적 용량-반응 곡선으로부터 얻은 ED₉₅인 44.7 µg/kg의 두배 용량을 사용하였다. 두배 용량을 사용한 이유는 ED₉₅만을 투여하였을 때 모든 경우 연축 반응이 완전히 억제되는 않기 때문에 SCC이 mivacurium의 근이완 작용에 미치는 영향을 평가하는 데에 있어서 적절치 못하기 때문이다.

본 실험에서는 SCC으로부터 100% 회복된 직후에 mivacurium을 투여하였으며 SCC이 작용 발현시간에는 영향을 미치지 못하였다. 따라서 SCC으로부터의 회복이 불완전한 상태에서 mivacurium을 투여하여 SCC이 작용 발현시간에 미치는 영향에 관한 실험을 더 진행시켜 보아야 할것이다. 또한 본 실험에서 사용한 SCC의 용량이 고양이에서의 ED₉₅로 다른 연구들에서 사용한 기관내 삽관 용량보다 작은 용량을 사용하였기 때문에 mivacurium의 작용 발현시간에 별 영향을 미치지 못했을 가능성을 고려할 때, 임상적으로 중요한 실제 기관내 삽관 용량에서의 영향을 평가하지는 못하였다. 본 실험에서 neostigmine에 의해 mivacurium으로부터의 근이완 회복이 촉진됨을 규명하였으나 향후에 mivacurium과 neostigmine이 혈중 pseudocholinesterase 농도에 따라 어떠한 상호 작용을 하는가에 관한 충분한 연구가 진행되어야 할 것이다.

결론적으로 고양이에서 SCC를 전투여했을 때 mivacurium의 근이완 작용 발현시간은 변화가 없었으나 작용 지속시간 및 회복지수는 연장되었다. SCC 전투여 유무에 상관 없이 neostigmine에 의해

근이완 회복이 촉진되었으며, 자연 회복을 시키는 neostigmine에 의한 가역을 시키든간에 최종 회복 정도는 차이를 보이지 않았다.

참 고 문 헌

- Goudsouzian NG, Denman W, Schwartz N, Shorten G, Foster V, Samara B: Pharmacodynamics and hemodynamic effects of mivacurium in infants anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993; 79: 919-25.
- Ostergaard D, Jensen FS, Jensen E, Skovgaard LT, Mogensen JV: Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 314-8.
- Mangat PS, Evans DEN, Harmer M, Lunn JN: A comparison between mivacurium and suxamethonium in children. *Anaesthesia* 1993; 48: 866-9.
- Goldhill DR, Whitehead JP, Emmott RS, Griffith AP, Bracey BJ, Flynn PJ: Neuromuscular and clinical effects of mivacurium chloride in healthy adult patients during nitrous oxide-enflurane anesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 67: 289-95.
- Katz RL: Modification of action of pancuronium by succinylcholine and halothane. *Anesthesiology* 1971; 35: 602-6.
- Krieg N, Hendrix HHL, Sruel JF: Influence of suxamethonium on the potency of ORG NC45 in anesthetized patients. *Br J Anaesth* 1981; 53: 259-62.
- Waltz LF, Rusin WD: The influence of succinylcholine on the duration of pancuronium neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 1977; 56: 22-5.
- Chae SM, Nguyen HD, Nagashima H, Goldiner PL, Duncalf D, Foldes FF: Preliminary administration of succinylcholine does not increase potency and duration of action of pipecuronium. *Anesthesiology* 1987; 67: A371.
- Waltz LF, Dillon JB: Clinical studies of the interaction between d-tubocurarine and succinylcholine. *Anesthesiology* 1969; 31: 39-44.
- Ono K, Manabe N, Ohta Y, Morita K, Kosaka F: Influence of suxamethonium on the action of subsequently administered vecuronium or pancuronium. *Br J Anaesth* 1989; 62: 324-6.
- Donati F, Gill SS, Bevan DR, Ducharme J, Theoret Y, Varin F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium with and without previous suxamethonium administration. *Br J Anaesth* 1991; 66: 557-

- 61.
12. 신양식, 유은숙, 최미영, 방은치, 이현숙: 고양이에서 gentamicin이나 magnesium이 mivacurium의 근이완 작용과 그 가역에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1995; 28: 195-202.
13. Besta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Embree PB, Schwartz AF, Rudd GD, et al: Clinical pharmacology of doxacurium chloride: a new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. Anesthesiology 1988; 69: 178-86.
14. Gibaldi M, Levy G: Dose-dependent decline of pharmacologic effects of drugs with linear pharmacokinetic characteristics. J Pharm Sci 1972; 61: 567-9.
15. Gencarelli PJ, Miller RD: Antagonism of ORG NC45 (vecuronium) and pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine. Br J Anaesth 1982; 54: 53-6.
16. 한정선, 신양식, 남순호, 문봉기, 박윤곤: 신부전 환자에서 Vecuronium의 근이완 작용에 대한 Neostigmine의 길항효과. 대한마취과학회지 1992; 25: 946-54.
17. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RP, Sunder N, et al: The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride(BW B1090U). Anesthesiology 1988; 68: 723-32.
18. Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, Chakravorti S, Brandom BW, Welch RM: In vitro metabolism of mivacurium(BW B1090U) and succinylcholine. Anesth Analg 1989; 68: 452-6.
19. Dubois MY, Fleming NW, Lea DE: Effects of succinylcholine on pharmacodynamics of pipecuronium and pancuronium. Anesth Analg 1991; 72: 364-8.
20. Brown TCK, Meretoia OA, Clare D, Bell B: Does suxamethonium influence the subsequent dose requirements of alcuronium and its reversibility in children? Anesth Intens Care 1991; 18: 479-82.
21. Katz JA, Fragen RT, Shanks CA, Dunn K, Barbara M, Rudd GD: The effects of succinylcholine on doxacurium-induced neuromuscular blockade. Anesthesiology 1988; 69: 604-7.
22. Foldes FF, Wnuck AL, Hodges RHH, Debeer EJ: The interaction of depolarizing and nondepolarizing neuromuscular blocking agents in dog and cat. Pharmacol Exp Ther 1957; 66: 557-61.
23. 신양식, 유은숙, 민상기, 김종래, 박광원: 고양이에서 전 투여한 Succinylcholine이 Vecuronium의 근이완 작용과 그 가역에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1992; 25: 260-5.
24. Martha M: Lack of interaction between prior succinylcholine administration and doxacurium-induced neuromuscular block. Anesth Analg 1991; 73: 237-8.
25. Waud BE, Waud DR: Interaction among agents that block end-plate depolarization competitively. Anesthesiology 1985; 63: 4-15.
26. Cook DR, Chacravorti S, Brandom BW, Stiller RL: Effects of neostigmine, edrophonium and succinylcholine on the in vivo metabolism of mivacurium: clinical correlates. Anesthesiology 1992; 77: A948.
27. Brown PB, Hartman GS, Chiscolm D, Savarese JJ: Antagonism of mivacurium blockade by purified human butyrylcholinesterase in cats. Anesthesiology 1992; 77: A909.
28. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, Aggarwal S, et al: Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. Br J Anesth 1992; 69: 580-5.