고양이에서 실험적 담즙울체 및 간기능부전이 Mivacurium의 근이완 작용에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학고실

최미영 · 박기용 · 한정욱 · 이상열 · 신양식

- Abstract -

The Effects of Cholestasis and Hepatic Failure on Mivacurium-induced Neuromuscular Blockade in the Cat

Mi Young Choi, M.D., Gee Yong Park, M.D., Jeong Uk Han, M.D.
Sang Yeol Lee, M.D. and Yang-Sik Shin, M.D.

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

Background: Duration of action varies in conditions with reduced plasma cholinesterase activity. To evaluate the action duration and recovery of mivacurium under the experimental hepatic failure and cholestasis, the pharmacodynamic studies were done.

Methods: The pharmacodynamic studies were done using a common peroneal nerve-anterior tibialis muscle preparation in 18, either sex, adult cats (weight, 2.0~4.0 kg). For the hepatic failure, galactosamine chloride (4.25 mmol/kg) was given 16 hours prior to the pharmacodynamic study. The cholestasis was made by the ligation of CBD and cystic duct 8 days prior to the pharmacodynamic study. All the cat had $4 \times ED_{95}$ of mivacurium. The action durations and recovery indices were measured. And plasma cholinesterase activities were checked.

Results: The duration of mivacurium was prolonged significantly with either hepatic failure (14.96 ± 4.44 min.) or cholestasis (11.21 ± 5.11 min.) group compared to control group (5.27 ± 0.67 min.) and also the recovery indices were significantly increased in the hepatic failure (4.58 ± 1.40 min.) and cholestasis (3.21 ± 1.00 min.) groups, as compared with the control group (1.57 ± 0.40 min.).

Conclusion: The mivacurium-induced neuromuscular blockade is prolonged by the experimental hepatic failure and cholestasis, and the effects may be caused by the hepatic dysfunction, impairment of direct biliary excretion. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 192~198)

Key Words: Liver: failure; cholestasis. Neuromuscular relaxants: mivacurium. Pharmacology: action duration; recovery.

서 론

비탈분극성 근이완제중 단시간의 작용 지속시간

논문접수일 : 1996년 10월 4일

*본 연구는 1996학년도 연세대학교 의과대학 교수 일반
과제연구비로 이루어졌음.

을 가진 bis-isoquinolinium계열의 mivacurium은 자율
신경계 및 심혈관계의 안전역이 넓고 강한 근이완
효과를 보인다^{1,2)}. 인체에서 ED_{95} 를 정주하는 경우에
3.8분의 작용 발현시간과 15분 정도의 짧은 작용 지
속시간을 보이는데³⁾, 이는 succinylcholine 처럼 말초
혈액에서 콜린에스테라제에 의하여 70~88% 정도
가 가수분해되기 때문이다^{1,4)}.

한편, 간경화등 간기능부전시 근이완제와 혈장 단백과의 결합이 원활하지 못하여 일반적으로 비탈분극성 근이완제의 근이완 효과가 강화된다. 따라서 많은 간장질환에서 간기능부전이 있을 때 간장대사가 주된 근이완제들은 역가가 증강될 뿐 아니라 작용 지속시간이 연장될 수 있다⁵⁾. Mivacurium의 ED₉₅의 1.5배 정주 후 정상 환자에서는 18분인데 반하여, 간기능부전 환자에서는 57분으로 지연됨은 혈장 콜린에스터레이즈의 활성도가 낮은 데에 기인한 것이며 정상 간기능 환자 및 신기능부전 환자에서보다 약동학적인 측면에서 mean residence time이 유의하게 길고 혈장 청소율이 감소한 결과로도 해석되며⁶⁾, 간경화증 환자에서 mivacurium의 근이완 작용 발현시간은 큰 변화가 없으나 회복시간이 지연됨은 역시 혈장 콜린에스터레이즈의 활성도가 낮음에서 기인한다⁷⁾.

비탈분극성 근이완제중 짧은 작용 지속시간의 특성을 얻고자 개발된 mivacurium이지만 어떤 이유에서든지 혈장 콜린에스터레이즈의 활성도가 떨어지면 예기치 않게 mivacurium의 근이완 효과는 연장되고 술후 호흡부전으로 어려움을 겪을 수 있는데 최근 혈장 콜린에스터레이즈의 함성에 직접적인 간기능부전 뿐만 아니라 신기능부전시에도 그 대사과정에 이상을 초래하였다는 임상보고가 있다^{8~10)}.

또한, 담즙울체가 있을 때 일반적으로 근이완 효과가 강화되거나 작용 지속시간이 연장되는데 그 기전은 다양하다^{11~13)}. 특히 mivacurium과는 다르게 steroidal ring의 기본적인 구조를 지니고 있으며 주로 신장을 통하여 배설되는 근이완제중의 하나인 pancuronium도 담즙울체시 혈장제거율이 22% 정도 감소할 수 있으며 이것은 오직 분포량(volume of distribution)의 변화에 기인한 것으로 여겨진다¹⁴⁾. 또한 mivacurium의 대사에 관여하는 혈장 콜린에스터레이즈의 함성에 영향을 주는 요인이 개재되어 있을 수 있다.

이에 저자들은 고양이를 대상으로하여 실험적으로 간기능부전을 야기하거나 담즙울체를 유도하여 담즙울체와 간부전이 mivacurium의 약력학적인 변화에 어떤 영향을 미치는지를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 실험준비

암수 구별없이 체중 2.0~4.0 kg내외의 한국산 성체 고양이 18마리를 대상으로하여 무작위로 각각 6마리씩 3군으로 나누되, 대조군(I군)은 담즙울체군의 가장수술(sham operation)로 실험개복만을 시행하고 간기능부전군(II군)은 전반적인 간손상을 유발하였으며 담즙울체군(III군)은 수술적 조작으로 담즙분비를 기계적으로 차단하였다.

각 군 공히 실험준비 조작을 위한 마취는 ketamine hydrochloride 20~25 mg/kg를 피하주사하고 I군과 III군은 수술적 조작이 완료되면 ampicillin 600 mg을 군주하였다. I군은 본실험 8일전에 정중선을 따라 개복하여 총수담관과 담낭관을 확인한 후 다시 복막과 복벽을 각각 1-0 black silk와 0.015 wire로 봉합한 후 마취에서 각성시켰다. II군은 본실험 16시간전에 좌전족의 한 정맥에 20G Angiocath[®]로 정맥로를 확보하고 간기능 검사를 위한 혈액 5 ml를 채취하고 난 후 galactosamine hydrochloride(Sigma[®], Mo, U.S.A) 4.25 mmole/kg를 정주하고¹⁵⁾ 마취에서 각성시켰다. III군은 본실험 8일전에 역시 정맥로를 확보하고 간기능 검사를 위한 혈액 5 ml를 채취하고나서 정중선을 따라 개복하였다. 십이지장 입구로부터 약 1 cm 상방에 위치한 총수담관과 담낭 기저부에서의 담낭관을 2-0 black silk로 이중 결찰한 후 복막과 복벽을 각각 1-0 black silk와 0.015 wire로 봉합하고 마취에서 각성시켰다. 모든 고양이는 소속군을 식별할 수 있도록 표시하고 마취에서 각성되면 동물실에서 본실험 때까지 사육토록 하였다.

2) 본실험

각 군 공히 ketamine hydrochloride 20 mg/kg를 피하주사하여 마취유도한 후 좌전족의 한 정맥에 20G Angiocath[®]로 정맥로를 확보하여 0.1% pentobarbital sodium을 혈압과 심박수를 관찰하면서 3 mg/kg/min 내외의 속도로 지속주입함으로써 마취를 유지하였다. 기관을 절개하고 2.5~4.0 mm 내경의 기관내관을 삽입한 후 Ugobasile[®] animal ventilator(Ugobasile Co., Comerio-Varese, Italy)를 이용하여 대기 가스로 10 ml/kg의 일회

환기량과 분당 20~30회의 호흡수로 조절호흡 시킴으로써 동맥혈 이산화탄소 분압을 30~40 mmHg를 유지토록 하였다. 지속적 혈압 관찰, 혈액 채취 및 약물 주입로의 확보를 위하여 좌측 내경동맥과 외경정맥을 각각 도관하였으며 동맥삽관 직후 간기능 검사를 위한 혈액을 채취하였다. 부정맥과 심박동수를 감시하기 위하여 심전도 standard lead II의 피하바늘 전극을 부착하였다. 혈압은 압력변환기를 통해 polygraph(Grass®, Quincy, Mass, U.S.A.)에 지속적으로 기록하였다. 또한 전 실험 과정동안 직장에 전기체온소자를 삽입하여 YSI®-Telethermometer(Yellow Springs, Ohio, U.S.A.)에 연결하고 가온 담요와 전구를 사용하여 체온을 37~39°C로 유지하였다.

적정환기 및 산-염기 평형상태를 유지하기 위해 동맥혈 가스분석을 수시로 시행하며 혈청 전해질은 mivacurium투여 직전 및 120분 경과 후 측정하였다. 혈중 BUN, creatinine 및 prothrombin time 등은 병변 유도 전과 유도후, mivacurium 투여 직전에 각각 시행하였다.

근이완 정도의 지속적 관찰을 위해 우측의 좌골신경을 박리하여 근위부를 절찰한 후, 그 근위부의 총비골신경에 두 개의 백금전극을 장착하여 Grass S44® nerve stimulator에 연결하여 0.1 Hz의 frequency와 0.2 msec의 duration으로 supramaximal square wave의 자극을 가하였다. 한편 동측의 전경골근의 건을 박리하여 그 말단부를 Grass FT-10® force-displacement transducer를 통하여 Grass Model 79E® Polygraph에 연결하고 경골 원위부와 근위부를 고정하여 전경골근에 30~60 gm의 휴식장력(resting tension)을 부하함으로써 등척성 장력(isometric tension)을 기록하였다.

신경 자극에 의한 근력 기록 시작 30분 내지 1시간정도 경과 후 근연축이 안정되면 교양이에서의 mivacurium bromide(Welcome Foundation, London, U.K.)의 ED₉₅ 용량인 45 µg/kg⁽¹⁶⁾의 4배를 정주한 후 작용지속시간 및 회복지수를 측정하되, 작용 지속시간은 근연축이 최대로 억제된 때부터 근연축이 대조치의 10%로 회복될 때까지의, 그리고 회복지수는 근연축의 회복이 대조치의 25%에서 75%로 될 때까지의 시간 간격으로 하였다. 단순연축이 대조치의 75% 및 100% 회복될 때 4회 연속자극(train-of-four)에 대

한 fade유무를 관찰하였다.

모든 값은 평균±표준편차로 표시하였으며 각 군간의 작용 지속시간, 회복지수 및 TOF비는 비모수검정인 Kruskal-Wallis와 Friedman tests를 적용하였다. 또한 혈중 콜린에스터레이즈의 활성도는 동일한 군 내에서는 repeated measures analysis of variance를 각 군간에는 Kruskal-Wallis와 Friedman tests를 적용 다중비교하여 p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

Mivacurium bromide의 ED₉₅인 45 µg/kg의 4배 용량을 정주한 후 측정한 작용 지속시간은 I군의 5.27±0.67분에 비해 II군 및 III군에서는 각각 14.96±4.44 및 11.21±5.11분으로 연장되는 소견을 보여주었으며 특히 II군은 I군에 비하여 통계적으로 의의

Table 1. Action Durations & Recovery Indices

Group	Action duration	Recovery index
I	5.27±0.67	1.57±0.40
II	14.96±4.44*	4.58±1.40**
III	11.21±5.11	3.21±1.00***

Group I, II and III refer to control, hepatic failure and cholestasis, respectively. The action duration and recovery index are measured as the time intervals from maximum twitch depression to 10% twitch recovery and from 25% to 75% twitch recovery, respectively. All values are expressed as mean±SD(min). *, ** and *** P<0.05: Group I vs II, Group II vs I & III and Group III vs I.

Table 2. Plasma Cholinesterase Activity

Group	Before ^a	After ^b
I	381.25±155.33	277.50±123.88
II	521.67±229.03	498.33±206.54*
III	411.43±230.32	301.25±199.75

Group I, II and III are same as shown in Table 1. ^aBefore and ^bAfter indicate the time sequences before and after the group-specific animal preparation, respectively. All values are mean ± S.D. *P<0.05: Group I vs II.

있게 연장되었으며, 회복지수도 I군의 1.57 ± 0.40 분에 비하여 II군 및 III군에서 각각 4.58 ± 1.40 및 3.21 ± 1.00 분으로 통계적으로 유의있게 연장되었으며 특히 II군은 III군에 비하여도 통계적으로 유의있게 연장됨을 알 수 있었다(Table 1).

혈장 콜린에스터레이즈의 활성도는 각 군 공허 동일군의 처치 전·후 비교시 감소하는 경향을 나타냈으나 통계적으로는 의의가 없었다(Table 2).

단순 연축이 75% 및 100% 회복되었을때의 4연속 자극의 비는 각 군간에 큰 차이를 보이지 않았다(Table 3).

간기능 검사상 II군의 galactosamine 투여 후와 III군의 총수담관과 담낭관 결찰 후 SGOT, SGPT 및

prothrombin time은 동일군의 처치전에 비해 유의있게 증가를 보였다($p < 0.05$). 한편 total bilirubin은 간부전 유발시에도 증가하였으나 통계적 의의는 없었고 III군의 담즙울체 유발 후가 동일군의 처치전과 II군에 비해 유의있게 증가하였다($p < 0.05$). BUN역시 II군과 III군에서 동일 군의 처치전에 비해 증가하는 소견을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 4).

약물 투여전 시행한 동맥혈 가스분석에서 pH는 각 군에서 모두 정상 범위였으며, 이산화탄소 분압은 다소 낮았고 정상 산-염기 상태를 유지하였다. Na^+ 및 K^+ 농도는 각 군에서 유의한 차이가 없었고,

Table 3. TOF Ratio at 75% & 100% Twitch-height in the Recovery Stage

Group	TH 75%-recovery	TH 100% recovery
I	0.76 ± 0.19	0.95 ± 0.08
II	0.70 ± 0.10	0.97 ± 0.05
III	0.69 ± 0.16	1.01 ± 0.05

Group I, II and III are same as shown in Table 1. TH refers to twitch height. All values are expressed as mean $\pm$ S.D.

Table 5. Acid-base and Serum Electrolytes Immediately Prior to Mivacurium

Parameters	Group		
	I	II	III
pH	7.32 ± 0.06	7.24 ± 0.10	7.35 ± 0.04
pCO ₂ (mmHg)	27.32 ± 7.68	33.76 ± 5.14	29.44 ± 2.31
HCO ₃ ⁻ (mM/L)	14.47 ± 4.40	14.36 ± 1.88	16.44 ± 1.91
Na ⁺ (mEq/L)	149.90 ± 9.25	156.80 ± 4.44	152.00 ± 2.53
K ⁺ (mEq/L)	3.75 ± 0.59	3.32 ± 0.34	3.48 ± 0.39

Group I, II and III are same as shown in Table 1. All values are expressed as mean $\pm$ SD.

Table 4. Blood Chemistry & PT

Parameters	Group			
	II		III	
	Before ^a	After ^b	Before ^a	After ^b
Bil	0.75 ± 0.75	0.93 ± 0.34	0.32 ± 0.21	$9.15^* \pm 7.49$
SGOT	116 ± 145	$1931^* \pm 1354$	54 ± 35	$503^* \pm 323$
SGPT	165 ± 197	$2214^* \pm 2246$	73 ± 32	$1435^* \pm 1093$
PT	9.24 ± 0.73	$81.5^* \pm 66.0$	9.47 ± 0.97	$10.14^* \pm 1.85$
BUN	18.87 ± 31.84	20.77 ± 3.61	20.19 ± 5.39	24.77 ± 8.13
Cr	1.37 ± 0.37	1.20 ± 0.21	1.51 ± 0.20	$1.13^* \pm 0.18$

The dimension in PT : sec., The dimensions in the others : mg/dl. Group I, II and III are same as shown in Table 1. Before^a and after^b are same as described in Table 2. Bil, PT and Cr refer to total bilirubin, prothrombin time and serum creatinine, respectively. All value are expressed as means $\pm$ S.D. * $p < 0.05$: After vs Before in the same group.

전 실험군에서 Na^+ 농도는 정상보다 얼마간 높았으나 각 군간에는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고 찰

고양이를 대상으로 선택적 간독성 탄수화물인 galactosamine hydrochloride^{15,17)}를 투여하여 간기능 부전을 유발하였을때나 담즙 분비를 기계적으로 차단하기 위하여 총수담관과 담낭관을 결찰하여 담즙울체를 유발하였을 때 mivacurium ED_{95} 의 4배 용량을 투여하여 약력학적 영향을 관찰하였던 바, mivacurium의 작용 지속시간 및 회복지수가 연장됨을 관찰할 수 있었다.

Mivacurium은 주로 혈장 콜린에스터라아제에 의하여 가수분해되기 때문에 이 효소의 활성도에 의하여 작용 지속시간이 영향을 받게된다. 혈장 콜린에스터레이즈는 간에서 생성되기 때문에 간염이나 간경화같은 만성 간질환이 있는 경우에 활성도가 약 50~70% 정도 떨어지게 되는데, 본 실험에서는 약 25% 정도 감소되는 소견을 보였다. 그러나 혈장 콜린에스터레이즈의 활성도와 근이완제의 작용시간과는 밀접한 상관관계를 보이지는 않는다고 알려져 있다⁷⁾. 1993년 이경민등¹⁸⁾은 vecuronium을 사용하여 본 실험에서와 같이 간부전 및 담즙울체를 유발하여 작용 지속시간을 관찰한 결과 vecuronium의 작용 지속시간이 5.4~6배로 연장됨을 보고한 바 있는데 이는 본 실험에서의 작용 지속시간이 3배 정도 연장된 것과 일치한다.

회복지수는 Gibaldi 와 Lexy¹⁹⁾가 혈중 농도와 경과 시간과의 관계를 보이는 약동학적 곡선에서 배설기의 직선부분이 경과 시간과 근역축과의 관계를 보이는 약력학적인 곡선에서 근이완 회복시의 20%에서 80% 사이의 직선부분에 부합된다는 사실을 밝혔는데, 이런 관점에서 본 실험의 간부전군 및 담즙울체군의 회복지수가 연장된 것은 혈장제거가 지연되었음을 시사한다.

1980년 Westra¹²⁾ 등이 고양이에서 본 실험에서와 같은 방법으로 담즙울체를 유발하고 pancuronium bromide의 작용 지속시간이 5.5배, 회복지수가 대조군에 비해 7.4배 증가함을 보고 하였는데, 이는 본 실험에서 담즙울체 및 간부전시 mivacurium의 작용 지속시간이

대조군에 비하여 연장되는 것과 일치 한다. 이러한 결과는 전적으로 간장흡수의 저하에 기인한다고 주장하였다. 1981년 이를 뒷받침하는 실험으로 정상 고양이에서 담즙염을 주사하여, 9~10일간의 담즙울체를 유발한 경우와 유사한 약력학적 결과를 얻어냄으로써 담즙염이 근이완제의 간장흡수를 저하시킨다고 하였으며 생체의 실험으로 절연 간장 관류 시험(isolated liver perfusion experiments)에서 담즙염에 의한 간장흡수 방해뿐만 아니라 전반적인 간장 운반능이 약화됨을 입증하였다¹³⁾.

본 실험의 담즙울체 유발을 위해 도입한 총수담관과 담낭관의 결찰은 약물의 담도배설을 막는 간장의 담즙울체의 표준화된 model¹²⁾이며, 간부전을 위해 사용한 galactosamine hydrochloride는 비교적 고도의 선택적 간독성 탄수화물로서, 각종 실험 동물에서 간손상을 유발하는데에 많이 사용되어 왔다^{15,20,21)}. 이 약제는 매우 선택적인 간독성을 지녔고 4.25 mmole/kg의 용량 정주로 전반적이고 점진적인 간괴사가 예견 가능한 시간에 일어나는 것이 특징이다. 특히 이 방법은 말초신경 자극에 대한 신경근 반응에 심한 영향을 주지 않는다는 장점이 있다²⁰⁾. 그러나 심한 간부전은 심혈관계 및 신장의 기능을 다소 저해 한다. 즉, 간이 손상되면 혈장 renin substrate의 합성이 저하됨에 따라 동맥압과 말초혈관 저항이 감소된다²¹⁾. 그러나 본 실험에서는 mivacurium투여직전 심박수 및 평균 동맥압은 정상 범위를 유지하였다. 또한 심한 간부전시 신기능이 저하될 수 있는데 Blitzer등¹⁵⁾은 토끼에서 galactosamine 4.25 m mol/kg를 투여하여 혈중 creatinine의 상승을 보고하였고, Segredo등²⁰⁾은 고양이에서 동일 용량 투여후 16시간에 약간의 혈중 creatinine의 증가를 보고 하였으나 심한 신기능 저하 양상은 아니었음을 보고한 바 있다. 본 실험에서도 혈중 BUN 및 creatinine농도가 의의 있게 증가되지 않았으므로(Table 2) 간부전군에서의 신기능 장애는 유발되지 않았던 것으로 판단된다.

따라서 본 실험에서의 간기능 부전 model에서는 심혈관계 및 신기능의 변화가 본 실험의 결과에 큰 영향이 없었던 것으로 사료 된다.

한편, 고양이의 총수담관과 담낭관을 결찰함으로써 간장의 담즙울체를 유발하여 8일간 유지한 결과 혈중 total bilirubin이 간부전군보다도 의의있게 증가

하였을뿐만 아니라 혈중 transaminase가 비록 간부전 군보다는 낮았지만 많이 증가하여 전반적인 간기능 저하를 보였다. 또한 혈중 BUN 및 creatinine 농도가 증가함으로써 간부전군과는 달리 신부전 소견을 보였다(Table 2). 따라서 간장의 담즙울체군의 경우에는 담즙의 분비장애와 간부전을 일으키고 신부전을 동반함으로써 심한 간부전시와 같이 mivacurium의 대사장애를 유발함을 알 수 있었다.

본 실험의 담즙울체군에서도 간기능이 저하되어 있으나, 간부전군에서 처치전 · 후의 SGOT 및 SGPT 증가가 담즙 울체군에서보다 더 증가한 것으로 보아 간부전군보다는 간 손상이 심하지 않음을 짐작할 수 있다. 그런데도 mivacurium에 대한 약력학적 결과는 간부전군과 유사하였다. 이것은 담즙울체군에서 혈중 BUN과 creatinine 농도 등이 증가함으로써 신부전이 병발함을 시사하고 있다. 그러나 mivacurium은 약 5% 정도만이 신장으로 배설되므로 간부전군 보다는 덜 연장되는 소견을 보여 주고 있다. 담즙울체 때 신부전이 오는 기전은 아직도 명확히 밝혀지지 않았지만 일반적으로 bilirubin 자체 혹은 다른 강한 신혈관 수축물질 그리고 내독소(endotoxin)가 신장에 허혈을 일으킴으로써 유발된다고 설명한다. 물론 심한 간부전시에도 신부전이 동반될 수 있으며 본 실험에서 사용한 galactosamine에 의한 간부전시 투여후 22시간에 신부전이 병발함이 보고되고 있으나¹⁵⁾ 투여후 16시간에 행한 본실험에서는 신기능 저하의 증거를 발견 할 수 없었다.

본 실험에서는 이산화탄소 분압이 약간의 과환기 소견을 보이거나 각 군간에 유의있는 차이는 없었으므로 호흡성 산-염기의 불균형에 의한 근 연축 반응의 영향은 각 군간을 비교하는 데는 문제가 없으리라 생각한다.

또한 Funk등²²⁾이 pH 7.13과 BE -17.1 mEq정도의 심한 산증에서라야 신경근 반응에 영향을 주었다는 주장에 근거하면, 본 실험에서의 산증은 이산화탄소의 분압이 감소된 것으로보아 과환기에 의한 결과이며 대사성 보상으로 인하여 정상의 산-염기 상태를 유지하였던 바, 이로 인한 신경근 반응의 차이는 본 실험의 결과에 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 사료된다.

또한 체온 역시 각군 공히 전 실험 과정동안 정

상 범주내를 유지하였으므로 이로 인한 영향은 배제할 수 있었다.

혈압이 낮아지면 근육에 관류압도 떨어져 근연축에 영향을 줄 수 있으나 본 실험에서는 약물 투여 후 오히려 약간씩 증가하는 소견을 보여 주었으며 각 군간에도 차이도 없어서 혈압 저하로 인한 영향은 배제할 수 있으리라 생각된다.

본 실험에서 mivacurium을 ED₉₅의 4배 용량으로 다량 투여하였는데 이는 작은 용량에서는 신경근 접합부에서 근이완제로부터의 회복이 약물의 분포가 주된 요인으로 작용하지만 다량일수록 그 회복이 약물의 배설에 주로 기인하기 때문이다²³⁾.

결론적으로 고양에서 간부전 및 담즙울체시 mivacurium의 작용지속시간이 연장될 뿐만 아니라 회복속도가 지연됨을 관찰 할 수 있었다. 근이완제의 작용 지속시간 및 회복속도에는 약동학적인 변수 뿐만아니라 약력학적인 변수도 작용할 것이나 본 연구에서는 약력학적인 변수를 관찰하지 않아 그에 따른 영향을 관찰할 수 없었다. 따라서 본 연구의 결과에 의하면 mivacurium의 작용 지속시간 및 회복지수에는 혈장 콜린에스터레이즈 활성도 저하가 주로 작용하며, 약력학적 변수에 따른 영향과 담즙울체시 신기능부전의 동반 유무에 관하여도 관찰하여 신기능부전에 따른 영향도 관찰하여야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Savarese JJ, Wastila WB, El-Saydd HA, Scott RPF, Gararian M, Beemer G, et al: Comparative pharmacology of BW 1090U in the rhesus monkey. *Anesthesiology* 1984; 61: A306.
2. From RP, Pearson KS, Choi WW, Abou-Donia M, Sokoll MD: Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurionium chloride(BW 1090U) during nitrous oxide-halothane anesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 193-8.
3. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott REF, Sunder N, et al: The clinical neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988; 68: 723-32.
4. Cook DR, Chakravorti S, Brandom BW, Welch RM: In vitro metabolism of mivacurium chloride(BW 1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg* 1989; 68: 452-6.

5. Duvaldettin P, Henzel D: Binding of tubocurarine, fazadinium, pancuronium and Org NC 45 to serum proteins in normal man and in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982; 54: 513-6.
6. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, Aggarwal S, et al: Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992; 69: 580-5.
7. Devlin JC, Head-Rapson AG, Parker CJR, Hunter JM: Pharmacodynamics of mivacurium chloride in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1993; 71: 227-31.
8. Meddineni VR, Mirakhur RK: Prolonged neuromuscular block following mivacurium. *Anesthesiology* 78: 1181-4.
9. Mangar D, Kirchoff GT, Rose PL, Castellano FC: Prolonged neuromuscular block after mivacurium in a patient with end-stage renal disease. *Anesth Analg* 1993; 76: 866-7.
10. Peterson RS, Bailey PL, Kalameghan R, Ashwood ER: Prolonged neuromuscular block after mivacurium. *Anesth Analg* 1993; 76: 194-6.
11. Bailey ME: Endotoxin, bile salts and renal failure in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1976; 63: 774-8.
12. Westra P, Houwertjes GTP, de Lange AR, Scaf AHJ, Hindriks FR, Agoston S: Effect of experimental cholestasis on neuromuscular blocking drug in cats. *Br J Anaesth* 1980; 52: 747-55.
13. Westra P, Keulemans GTP, Houwertjes MC, Hardonk MJ, Meiler DKF: Mechanisms underlying the prolonged durations of action of muscle relaxants caused by extrahepatic cholestasis. *Br J Anaesth* 1981; 53: 217-26.
14. Agoston S, Kersten UW, Meijer DKF: The fate of pancuronium bromide in the cat. *Acta Anaesthesiol Scan* 1973; 17: 129-35.
15. Blitzer BL, Waggoner JG, Jones EA, Gralnik HR, Towne D, Butler J, et al: A model of fulminant hepatic failure in the rabbit. *Gastroenterology* 1978; 74: 664-71.
16. 신양식, 유은숙, 최미영, 방은치, 이현숙: 고양이에서 gentamicin이나 magnesium이 mivacurium의 근이완 작용과 그 가역에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 28: 195-202.
17. Keppler D, Decker K: Studies on the mechanism of galactosamine hepatitis: accumulation of galactosamine-1-P and its inhibition of DUP- glucose pyrophosphorylase. *Eur J Biochem* 1969; 10: 219-25.
18. 이경민, 박영란, 신양식, 최령, 김종래: 고양이에서 간부전과 담도폐쇄가 Vecuronium의 근이완작용에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1993; 26: 892-901.
19. Gibaldi M, Levy G: Dose-dependent decline of pharmacologic effects of drugs with linear pharmacokinetic characteristics. *J Pharm Sci* 1972; 61: 567-9.
20. Segredo V, Shin YS, Sharma ML: Pharmacokinetics, neuromuscular effects and biodisposition of 3-desacetylvecuronium(Org 7268) in cats. *Anesthesiology* 1991; 74: 1052-7.
21. Brachtel D, Wernze H: Renin-angiotensin system, blood pressure homeostasis and renal function in galactosamine-induced fulminant hepatic failure in the guinea pig. *Clin Physiol Biochem* 1988; 6: 95-105.
22. Funk DJ, Crul JF, Pot FMVD: Effects of changes in acid-base balance on neuromuscular blockade produced by ORG NC 45. *Acta Anaesthesiol Scan* 1980; 2: 119-24.
23. Fisher DM, Resen JJ: A pharmacokinetic explanation for increasing recovery time following larger or repeated doses of nondepolarizing muscle relaxants. *Anesthesiology* 1986; 65: 286-91.