어린이에서 O₂-Propofol 마취시 Rocuronium의 근이완효과와 혈압 및 심박수에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 마취과학교실

황 정 원 · 최 준 권 · 손 종 찬
김 종 성 · 김 성 덕 · 김 용 락

-Abstract-

Rocuronium: Onset, Recovery and Effects on Blood Pressure and Heart Rates in Children Under O₂-Propofol Anesthesia

Jung Won Hwang, M.D., Jun Kweon Choi, M.D., Jong Chan Son, M.D.
Chong Sung Kim, M.D., Seong Deok Kim, M.D. and Yong Lak Kim, M.D.

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

Background: Rocuronium(ORG 9426) is a new steroid nondepolarizing neuromuscular blocking drug with fast onset and intermittent duration of action. Its effects on vital signs are controversial. We studied onset, clinical duration, recovery index of rocuronium and its effects on blood pressures and heart rates.

Methods: We selected thirty healthy children who would receive inguinal herniorrhaphy and allocated them to 2 groups(control and rocuronium group). Without premedication or with oral medication of PocralTM (20 mg/kg), they administrated propofol(2.5 mg/kg) intravenous for loss of consciousness and we maintained anesthetic states with 20 mg/kg/hr of propofol. After 2 minutes, we checked BP(SBP/DBP/MBP) and HR at every minutes and checked TOF, T1 height compare to control, T4 to T1 at every twenty seconds. We injected intravenously rocuronium(0.8 mg/kg, 2ED₉₅) to rocuronium group and nothing to control group. We determined intubation time(from injection to 90% depression of maximal block), onset time(to maximal depression or T1=0), clinical duration(to T1=25%) and recovery index(from T1=25% to T1=75%).

Results: In children, intubation time was 93.8sec, onset time was 146.2sec, clinical duration was 34.6min, recovery index was 15.4min. SBP, DBP, MBP and HR were not changed independent of injection of rocuronium.

Conclusion: Rocuronium is a muscle relaxant with rapid onset and intermittent clinical duration in children. It does not affect BP and HR. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 235 ~ 239)

Key Words: Neuromuscular relaxants: rocuronium. Anesthetics, intravenous: propofol. Blood pressure. Heart: pulse rates

서 론

Rocuronium(ORG 9426)은 새로 개발된 스테로이드 계통의 비탈분극성 근이완제로써 작용지속시간은 vecuronium, atracurium과 비슷하지만¹⁾ 역가가 낮기 때문에 작용발현시간이 매우 빨라²⁻³⁾, 탈분극성 근이완제인 succinylcholine에 전술만 하므로⁴⁾ vecuronium과 succinylcholine을 대체할 수 있는 매우 유용한 근이완제이다. 심혈관계에 대한 rocuronium의 영향은 보고자에 따라 그 결과에 있어서 서로 차이를 보이는데 혈압은 감소하지만 심박수는 변화없다는 보고⁵⁾와 투여용량에 비교하여 심박수가 증가한다는 보고가 있다⁶⁾. 또 다른 연구결과⁷⁾를 보면 혈압과 심박수 모두 변화없이 일정하게 유지되었다. 그런데 이 모두 성인을 대상으로 한 연구들이고 소아에서 심혈관계 영향에 대한 연구는 별로 없는 상태이다.

본 연구에서는 소아를 대상으로 하여 흡입마취제를 사용하지 않고 산소와 propofol만으로 마취를 했을 때 rocuronium의 근이완작용의 발현시간과 지속시간을 측정하고 혈압과 심박수에 대한 영향을 관찰하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

서울대학교 어린이병원에서 서혜부탈장의 교정을 목적으로 전신마취를 받은 1세 이상 8세 이하의 환자 중에서 미국마취과학회에서 정한 신체상태 등급 1에 속하는 30명을 대상으로 선정하였다. 이 중 rocuronium 투여 유무에 따라 무작위로 대조군과 rocuronium군의 두 군으로 나누었다. 두 군의 연령, 체중의 분포는 table 1에 정리하였고 두 군간의 차이는 보이지 않았다.

2) 방 법

마취전투약은 하지 않거나 pocral 20 mg/kg를 수술 30분 전에 경구 투여하였다. 수술장에 들어오면 심전도전극을 부착하여 심전도를 감시하고 (Datascop 2000 monitor, datascop corporation, U.S.A.) 정주로를 없는 쪽 팔에 혈압대를 감아 비침습적으로 혈압을

측정하였다(Dinamap, Vital signs monitor 8100, Criticon, U.S.A.). 근이완상태를 감시하기 위하여 팔목 안쪽 척골신경 주행부에는 신경자극을 위한 피부표면전극을, 손바닥의 근육(hypothenar muscle)부위에는 근수축반응 수용 전극을 부착하여 신경-근전도를 감시하였다(Datex ABM monitor, Datex instrumentarium Corp., Helsinki, Finland).

Propofol 2.5 mg/kg를 정주하여 의식을 소실시킨 후, 안면마스크를 이용하여 100%의 산소로 용수환기를 시행하였다. 100%의 산소흡입과 propofol 20 mg/kg/hr의 지속정주로 마취를 유지하면서, 신경-근에 대한 극대자극(supramaximal stimulation)을 결정하여 단순연축에 대한 기준치를 측정하였다. Propofol을 투여한지 2분 후에 대조치를 위한 혈압과 심박수를 측정, 기록하고 train of four(TOF, 0.2ms 4번, 2Hz, 20초간격)를 시행하여 첫번째 연축(T1)의 크기, T4/T1비(TR)를 측정하였다. 곧이어 rocuronium군에서는 rocuronium 0.8 mg/kg(ED₉₅의 두배)을 정주한 다음 TOF를 20초 간격으로 시행하여 근이완상태를 평가하였고, 1분간격으로 6분동안 수축기/이완기/평균 혈압과 심박수를 기록하였다. 대조군에서는 rocuronium의 투여없이 1분간격으로 혈압과 심박수만을 측정하였다. Rocuronium군에서 기관내삽관에 따른 활력징후군의 변화를 배제하기 위하여 rocuronium 정주 6분 후에 기관내삽관을 시행하였고 삽관 이후의 활력징후군은 연구, 분석에서 제외시켰다.

3) 결과분석 및 통계

기관내삽관이 가능한 시간(삽관시간)은 rocuronium 정주 직후부터 T1이 최대억제의 90%로 억제될 때까지로 하였고 작용발현시간은 T1이 0이 되거나 최대한으로 억제되었을 때까지의 시간이다. 임상작용 시간(clinical duration)은 T1이 25%로 회복될 때까지(T₂₅)를 의미하고 회복지수(recovery index, RI)는 T₂₅부터 T₇₅까지의 시간간격으로 하였다. TR₀는 rocuronium정주 직후부터 T4/T1비(TR)가 0으로 된 시간까지를 말하며 TR₂₅는 rocuronium정주 직후부터 TR이 25% 회복된 시간까지, TR₇₅는 75% 회복된 시간까지를 의미한다. 또한 기관내삽관이 가능한 시간은 rocuronium정주 직후부터 T1이 최대억제의 90%로 억제될 때까지의 시간으로 정하였다.

혈압 및 심박수, T1과 TR에 따른 시간은 평균과 표준편차로 표시하였다. Rocuronium투여시 시간에 따른 혈압과 심박수 변화유무를 확인하기 위하여 repeated measures ANOVA(SAS 통계 프로그램, ver 6.04)를 이용하여 대조군에서의 시간에 따른 변화(군 내변화), rocuronium군에서의 변화(군내변화), 두 군 사이의 변화정도 차이유무(군간변화)에 대한 통계적 유의성을 검정하였다. 이때 p값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

어린이를 대상으로 한 본 연구에서 rocuronium의 작용발현시간은 146.2 ± 60.2 초이고, 임상작용시간은 34.6 ± 10.4 분, 회복지수는 15.4 ± 7.5 분이었다. TR이 0으로 되는 시간(TR₀)은 95.4 ± 51.1 분으로써 T1이 75% 억제될 때까지의 시간과 같았으며 TR₂₅는 37.3 ± 10.3 분, TR₇₅는 49.8 ± 13.5 분, 기관내삽관이 가능한 시간은 93.8 ± 38.6 초이었다. 시간 경과에 따른 단순 연속

의 크기 변화는 Fig. 1에 모식화하였다.

Rocuronium 투여 후 6분동안 1분간격으로 측정 한 수축기/이완기/평균혈압과 심박수는 대조군과 함께 Table 2에 정리하였다. 대조군과 rocuronium군 모두에서 수축기혈압, 이완기혈압, 평균혈압, 심박수의 시간에 따른 변화는 나타나지 않았으며 두 군간의 차이도 보이지 않았다($p > 0.05$).

고 찰

본 연구에서 소아에게 rocuronium을 ED₉₅의 2배되는 용량으로 정주하였을 때 기관삽관 가능시간은 83.8초, 작용발현시간은 146.2초로써 매우 빠른 작용 발현시간을 보였고 34.6초의 임상작용시간을 보였으며 심혈관계에 대한 반응에 있어서 혈압과 심박수에 대한 영향은 없었다.

Fig. 1. The Changes of 1st Twitch(T1) Height Compared Control Value after Injection of Rocuronium.

Table 1. Demographic Data

	Control group	Rocuronium group
Age(yr)	2.9 ± 1.5	2.9 ± 1.9
Weight(kg)	14.5 ± 3.4	14.9 ± 4.0

Expressed by mean $\pm$ standard deviation

Table 2. The Changes of Systolic Blood Pressure(SBP,mmHg), Diastolic Blood Pressure (DBP,mmHg), Mean Blood Pressure(MBP,mmHg), Heart Rates(HR,bpm) after Injection of Rocuronium in Control(C) and Rocuronium(R) group. There were No Differences in Time within Group and between Groups

Time(min)		Control*	1	2	3	4	5	6
SBP	C	102.7 ± 10.9	99.1 ± 12.4	97.9 ± 10.9	97.0 ± 8.5	96.7 ± 10.5	99.9 ± 15.3	99.9 ± 14.5
	R	104.9 ± 18.7	97.5 ± 15.4	99.0 ± 11.1	99.7 ± 8.4	98.7 ± 10.2	98.4 ± 11.0	97.9 ± 10.8
DBP	C	59.3 ± 10.3	56.7 ± 16.4	57.8 ± 15.1	54.5 ± 8.9	56.9 ± 12.6	51.7 ± 14.9	54.1 ± 16.2
	R	51.3 ± 10.4	49.5 ± 11.6	48.5 ± 11.4	46.7 ± 9.8	45.1 ± 14.1	45.3 ± 12.1	46.4 ± 13.7
MBP	C	73.7 ± 13.0	70.4 ± 13.0	71.3 ± 12.6	67.9 ± 8.0	69.9 ± 10.9	74.7 ± 14.7	73.1 ± 14.7
	R	72.5 ± 15.2	68.3 ± 9.7	69.2 ± 11.4	67.8 ± 11.1	66.1 ± 13.2	67.9 ± 12.3	66.8 ± 13.7
HR	C	110.9 ± 21.1	107.6 ± 21.0	128.4 ± 92.0	107.7 ± 18.2	109.4 ± 21.3	111.9 ± 22.4	114.1 ± 22.1
	R	99.1 ± 12.2	97.3 ± 15.0	103.0 ± 12.4	104.6 ± 12.8	105.9 ± 17.3	103.0 ± 15.9	104.7 ± 18.7

* Control: checked two minutes later after injection of propofol and just before injection of rocuronium

Rocuronium의 작용발현시간에 대한 기존의 연구들을 살펴보면 그 결과에 있어서 짧게는 64초에서 길게는 204초까지 보고자에 따라 차이를 보이고 있다.^{1,5,6,8~11)} 근이완제의 작용발현시간에 영향을 주는 인자는 다음과 같이 여러가지가 있다. 첫째는 근육이완제의 투여량이다. 이는 근육이완제의 역가와도 관련이 있는데 역가가 낮을수록 투여량이 많아지게 되며 투여량이 많을수록 초기 수용체의 점유율이 많아지므로 작용발현이 빨라진다. 보통 단순연축을 95% 억제시키는 용량인 ED₉₅를 단위로 사용하여 그것의 1배 또는 2배를 사용하게 된다. 임상에서는 작용발현시간을 빠르게 하기 위하여 기관내삽관시 주로 ED₉₅의 2배를 사용하기 때문에 본 연구에서는 소아에서 ED₉₅의 두배인 0.8 mg/kg를 투여하였다¹²⁾. 둘째, 함께 사용한 마취제의 종류이다. 정맥마취제와 달리^{13~14)} halothane, enflurane, isoflurane 등의 흡입마취제는 근이완제의 근이완 작용을 상승시키므로^{2,11,13,15)} 작용발현시간에 영향을 미친다. 그러므로 새로운 근육이완제에 대한 임상적 평가라면 정맥마취제를 사용하는 것이 좋겠다. 본 연구에 사용한 propofol은 근이완작용에 영향이 없다고 알려져 있다^{13~14)}. 셋째, 근이완정도를 평가하는 방법의 차이이다. 예를 들어 단순 연축의 크기 변화를 관찰한 것인가 아니면 TOF를 시행하여 T4/T1비(TR)를 측정하는 것인가에 따라 작용발현시간이 다르다. 신경-근 접합부에서 전접합부와 후접합부 차단 정도¹⁶⁾가 근이완제별로 다르기 때문이다. 단순 연축 크기와 TR은 서로 관련성이 있긴 하지만 TR이 '0'이라고 단순 연축도 '0'이 아니며 근이완제의 종류별로 단순 연축과 TR의 상관정도가 달라진다¹⁷⁾. TOF의 경우 최소한 12초 이상의 간격을 두고 시행하여야 하기 때문에 작용발현이 빠른 근이완제의 경우에는 적당하지 않고 기존의 근이완제에 대한 연구가 대부분 단순연축의 크기를 비교한 것이 때문에 본 연구에서는 단순연축을 이용하였다. 넷째, 근육이완의 최대 억제 정도이다. 이것은 투여용량과도 관련이 있는데 투여량이 많을수록 단순 연축이 많이 억제된다. 대부분의 기존연구에서 보면 근이완제의 작용발현시간을 정주 직후부터 T1크기가 '0'이거나 최대 억제가 일어난 시간까지로 정하였다. 그러나 엄밀히 말하면 T1의 크기가 '0'이 된 때와 최대 억제가 일어난 때

는 같은 상태가 아니다. 근이완제에 대한 최대 억제 정도는 대상에 따라 많은 차이가 있기 때문에 연구 대상 대부분에서 단순 연축이 '0'으로 억제되었다 하더라도 '0'으로 억제되지 않은 몇몇에서는 최대 억제까지의 시간이 매우 길기 때문에 작용발현시간에 상당한 영향을 미치게 된다. 본 연구에서도 단순 연축이 0%까지 억제된 환자에서는 작용발현시간이 모두 100초와 200초사이였지만 3%까지만 억제되었던 환자는 320초였으므로 평균 작용발현시간이 146.2초로 증가되었다. 그러므로 근이완제의 작용발현시간에 대해 정확하게 연구하려면 전 대상에서 나타난 최대효과가 비슷하도록 해야 한다. 예를 들어 ED₉₅의 용량을 투여했다면 최대효과가 나타났을 때의 T1크기가 비교치의 5% 전후가 되도록 하고 0%는 제외하는 것이 좋겠다. 또한 근이완제끼리 작용발현시간을 비교할 때에는 단순히 T1크기가 같은 시간끼리 비교하지 말고 최대효과시 T1크기에 대한 현재 T1크기의 비가 같을 때의 시간(time to fraction of final block)을 서로 비교하는 것이 바람직하다¹⁾. 다섯째로 근육과 대상의 개별적 차이를 들 수 있다. 본 연구결과를 기존의 연구 결과들과 비교해 보면 투여용량이 많음에도 불구하고 작용발현이 더 늦게 나타났는데, 다른 연구와 달리 연구대상이 어린이였다는 것이 하나의 변수로 작용했을 수 있다. 어린이는 성인과 비교하여 체중에 대한 상대적인 혈장량이 많아서 같은 양을 주입하여도 성인보다 초기 혈중농도가 낮아질 수 있기 때문이다.

심혈관계에 대한 rocuronium의 영향을 연구한 기존의 연구결과를 보면 Levy등⁷⁾은 아산화질소/산소-sufentanyl로 마취한 성인에서 ED₉₅의 2배 용량을 투여한 결과 심박수와 평균혈압의 변화가 나타나지 않았으며 histamine분비도 없다고 보고하였다. 그 반면 Mellinghoff등⁸⁾은 아산화질소/산소-fentanyl-midazolam을 사용했을 때 rocuronium의 투여용량이 증가함에 따라 심박수가 증가하였음을 관찰하였다. 김등⁵⁾의 연구결과에 의하면 성인에서 propofol-fentanyl-isoflurane으로 마취시 rocuronium의 심혈관계에 미치는 영향은 없다고 보고하였다. 이렇듯 연구 결과가 서로 다른 원인을 살펴보면 fentanyl은 심박수를 감소시키는 작용이 있는데 비해 midazolam은 혈압을 떨어뜨리고 심박수를 증가시키므로 함께 사용한 마취제의 영향

으로 서로 다른 결과가 나온 것으로 생각된다. 본 연구에서는 propofol마취하에서 rocuronium투여 전과 후의 혈압과 심박수변화를 관찰한 결과 대조군과 rocuronium군 모두에서 변화가 없음을 관찰하였다.

참 고 문 헌

1. Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S, Lessin J, Marr A: Rocuronium onset of action : A comparison with atracurium and vecuronium. *Anesth Analg* 1993; 77: 574-8.
2. Kopman AF: Pancuronium, gallamine, and d-tubocurarine compared: Is speed of onset inversely related to drug potency?. *Anesthesiology* 1989; 70: 915-20.
3. Min JC, Bekavac I, Glavinovic MI, Donati F, Bevan DR: Iontophoretic study of speed of action of various muscle relaxants. *Anesthesiology* 1992; 77: 351-6.
4. Patel N, Smith CE, Pinchak AC: Emergency surgery and rapid sequence intubation: rocuronium vs succinylcholine. *Anesthesiology* 1995; 83: A914.
5. 김성열, 이정석, 이주철, 김순임, 황경호, 김선종 등. Propofol, fentanyl, N₂O/O₂, isoflurane 마취하에서 rocuronium bromide의 근이완 효과 및 심혈관계에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 29: 501-5.
6. Mellinghoff H, Diefenbach C, Buzello W: Neuromuscular and cardiovascular properties of ORG 9426. *Anesthesiology* 1991; 75: A807.
7. Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szlam F: Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium(ORG 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂-sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 318-21.
8. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Peter K: Onset and recovery of rocuronium(ORG 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 511-2.
9. Wright PMC, Caldwell JE, Miller RD: Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1994; 81: 1110-5.
10. Wierda JMKH, Wit APM, Kuizenga K, Agoston S: Clinical observations on the neuromuscular blocking action of ORG 9426, a new steroidal non-depolarizing agent. *Br J Anaesth* 1990; 64: 521-3.
11. Noldge-Schomburg GFE, Blumrich W, Gitzinger K, Kopp KH, Geiger KK: Potency and pharmacodynamic profile of rocuronium during halothane, enflurane, isoflurane and total intravenous anesthesia in geriatric patients. *Anesthesiology* 1995; 83: A913.
12. Motsch J, Leuwer M, Bottiger BW, Bach A, Bohrer H, Martin E: Dose-response relationship of rocuronium in infants and children. *Anesthesiology* 1995; 83: A1129.
13. Olkkola KT, Tammisto T: Quantifying the interaction of rocuronium(ORG 9426) with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopental, and isoflurane using closed-loop feedback control of rocuronium infusion. *Anesth Analg* 1994; 78: 691-6.
14. McCarthy GJ, Mirakhor RK, Pandit SK: Lack of interaction between propofol and vecuronium. *Anesth Analg* 1992; 75: 536-8.
15. Oris B, Crul JF, Vandermeersch E, Aken HV, Egmond JV, Sabbe MB: Muscle paralysis by rocuronium during halothane, enflurane, isoflurane, and total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 570-3.
16. Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980; 59: 935-43.
17. Brady MM, Clarke RSJ, Gibson FM, Mirakhor RK: Train-of-four during onset of neuromuscular block with atracurium, vecuronium, pancuronium and tubocurarine. *Br J Pharmacol* 1986; 89: 472p.
18. Stoelting RK: Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd edition. Philadelphia, J.B. Lippincott co. 1991, pp 144.