작용시간이 서로 다른 비탈분극성 근이완제간의 상호작용

순천향대학교 의과대학 마취과학교실

강규식 · 송주은 · 이정석 · 황경호 · 김성열

- Abstract -

Effect of Administration of Vecuronium or Rocuronium on Recovery from Pancuronium and Vice Versa in Isolated Forearm

Kyu Sik Kang, M.D., Ju Eun Song, M.D., Jeong Seok Lee, M.D.,
Kyung Ho Hwang, M.D. and Sung Yell Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Background: It is important to consider the sequential administration of long- and short-acting non-depolarizing muscle relaxants. The purpose of this study is to evaluate the interaction between non-depolarizing muscle relaxants under isolated forearm test.

Methods: Ethics committee approval for all the volunteers (n=12) experiments was obtained. Pancuronium, 0.3 mg in 20 mL saline, was injected into one forearm; and vecuronium, 0.3 mg in 20 mL saline, was injected simultaneously into the other forearm in 6 volunteers. Three minutes later both tourniquets were released. Following spontaneous recovery in each forearm to 50% of the control twitch, the tourniquet was reinflated and the dose of drug of the same dilution used in the contralateral forearm was then injected (i. e., vecuronium following pancuronium in one forearm and pancuronium following vecuronium in the other forearm). Tourniquet was again released after 3 minutes and spontaneous recovery was allowed to occur. Interactions between pancuronium (0.3 mg) and rocuronium (2.0 mg) in 6 volunteers were also evaluated in a same method.

Results: Prior administration of pancuronium significantly prolonged the recovery rate from subsequent rocuronium (23.9 vs. 32.1 min, $p<0.05$), and rocuronium significantly shortened the recovery rate of pancuronium (32.4 vs. 25.9 min, $p<0.05$). There was simple additive interaction between pancuronium and vecuronium.

Conclusion: The possible mechanism of these phenomena may be due to interaction of drug with acetylcholine receptors in the neuromuscular junction rather than due to residual plasma drug concentration. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 39~43)

Key Words: Measurement techniques ; isolated forearm test. Neuromuscular relaxants: pancuronium; vecuronium; rocuronium. Pharmacodynamics: drug interaction.

서 론

최근 작용시간이 다양한 비탈분극성 근이완제들이 합성되어 시판됨에 따라 임상마취에서 이들을 자유롭게 선택할 수 있게 되어 수술시간이 불가피하게 변화되었을 때 근이완제의 종류를 바꾸어 사용하는 경우가 종종 있게 된다. 작용시간이 긴 근이완제와 짧은 근이완제를 교대로 사용하게 되는 경우에 나중 투여된 근이완제의 작용시간이 증강되는지, 단순히 부가적인지, 아니면 처음 투여된 근이완제의 작용시간에 따라 변화하는지 저자들에 따라 논란이 많으며 또한 그 기전에 대해서도 확실하게 알려진 바가 없다¹⁾.

이러한 작용시간이 서로 다른 근이완제들을 교차 투여한 경우 나중 투여된 근이완제의 작용시간은 처음 투여된 근이완제의 약동학적 성질에 의해 결정되는 것으로 간주되어 왔으나, Feldman 등²⁾은 비탈분극성 근이완제들의 biophase 결합률에 의해 결정된다는 가설을 제기한 바 있다.

이에 저자는 작용시간이 서로 다른 근이완제들을 서로 교차하여 달리 투여한 후 이들의 작용시간이 어떻게 변화하는지 그 상호작용에 대하여 알아보고자 양측 전박에 isolation forearm test를 동시에 실시함으로써 근이완제들의 약동학적 요인을 배제한 상태에서 본 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

체중이 60~70 kg인 12명의 건강한 성인 남자 자원을 대상으로 근이완제의 작용에 영향을 미칠 수 있는 일체의 요인을 배제하기 위하여 의식이 있는 상태에서 전처치 없이 실험을 시작하였다. 양측 손등에 근이완제 투여를 위한 정맥로를 cannula로 미리 확보한 다음 전박에 구혈대를 장치하였다. 양측 손목의 척골신경 표면에 표면전극(Red Dot, 3M, Ag/AgCl)을 통하여 0.2 Hz, 0.2 msec square wave (Grass S88 2 channel stimulator, USA)의 전기적 자극을 각각의 isolation unit (Grass SIU 5)로 동시에 가하여 나타나는 adductor pollicis 근의 단순연축을 2개의 2 kg Load Cell strain gauge (505H, RS Components Ltd., UK)로 감지하여 2 channel thermal array recorder

(EasyGraf, Gould TA240, USA)로 기록하였다. 전압은 자원자가 통증을 느끼지 않는 한도 내에서 10 V까지 증가시켰다.

단순연축 반응이 안정되는 것을 5분간 확인한 후 구혈대로 각각 300 mmHg 이상의 압력을 가하여 양측 전박의 혈류를 차단하고 생리식염수 20 ml에 희석한 ED₉₅의 1/10 용량의 vecuronium (0.3 mg) 및 pancuronium (0.3 mg)을 각각의 정맥로를 통해 동시에 주입한 다음 3 분후 단순연축이 90% 이상 억제되었을 때 구혈대를 풀어 혈류를 재개하여 자연 회복시키고 이를 각각 Vec 1 및 Pan 1이라 하였다. 단순연축이 대조치의 50%로 자연 회복되면 혈류를 재차단하고 처음과 같은 방법으로 같은 용량의 근이완제를 이번에는 서로 교차하여 주입한 3 분 후 혈류를 재개시키고 단순연축의 회복을 관찰하였는데 이를 각각 Vec 2, Pan 2라 하였다. 양측 전박에서 구혈대 해제후부터 연축이 대조치의 25%, 50%로 각각 회복되는 시간을 측정 기록하여 Pan 1과 2, 그리고 Vec 1과 2 사이를 비교하였다.

이상과 같은 방법으로 pancuronium (0.3 mg, Pan 1 및 2)과 rocuronium (2 mg, Roc 1 및 2)의 경우도 서로 비교하여 보았다.

통계학적 검정은 Wilcoxon signed rank test로 하였으며, p치가 0.05 이하일 때 유의 있는 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) Pancuronium과 vecuronium 사이의 상호작용

구혈대 해제 후부터 단순연축이 대조치의 25, 50%로 각각 회복되는데 걸리는 시간은 Pan 1 (17.4 ± 3.14 , 23.3 ± 2.73 min)과 Pan 2 (20.2 ± 4.23 , 25.8 ± 4.62 min), 그리고 Vec 1 (14.8 ± 6.16 , 19.8 ± 7.25 min)과 Vec 2 (14.3 ± 4.49 , 18.8 ± 5.0 min) 사이에 유의 있는 차이가 없었다($P > 0.05$, Table 1). 즉 pancuronium과 vecuronium 사이에는 단순히 부가적인 상호작용을 나타내었다.

2) Pancuronium과 rocuronium 사이의 상호작용

구혈대 해제 후부터 단순연축이 대조치의 50%로 회복되는데 걸리는 시간은 Pan 1 (32.4 ± 2.33 min)에 비하여 Pan 2 (25.9 ± 5.0 min)에서 유의 있게 단축되

Table 1. Recovery from Pancuronium 0.3 mg (Pan 1) and Vecuronium 0.3 mg (Vec 1) Administered Simultaneously in the Isolated Forearm and the Effect on Recovery following Administration after Cross-over of Drugs (Pan 2 and Vec 2)

Duration(min)	Pan 1	Pan 2	Vec 1	Vec 2
Toff - T25	17.4±3.14	20.2±4.23	14.8±6.16	14.3±4.49
T25 - T50	5.9±0.49	5.7±1.17	5.0±2.24	4.5±1.84
Toff - T50	23.3±2.73	25.8±4.62	19.8±7.25	18.8±5.00

All values were expressed as Mean±SD. Toff: tourniquet release. T25, 50: 25, 50% recovery of twitch. There were no significant differences between Pan 1 and 2, and Vec 1 and 2.

Table 2. Recovery from Pancuronium 0.3 mg (Pan 1) and Rocuronium 2 mg (Roc 1) Administered Simultaneously in the Isolated Forearm and the Effect on Recovery following Administration after Cross-over of Drugs (Pan 2 and Roc 2)

Duration(min)	Pan 1	Pan 2	Vec 1	Vec 2
Toff - T25	24.9±2.86	21.9±5.42	18.2±5.29	26.2±7.72*
T25 - T50	7.5±2.18	4.0±0.61	5.7±2.20	5.8±1.44
Toff - T50	32.4±2.33	25.9±5.00+	23.9±4.22	32.1±8.48*

All values were expressed as Mean±SD. Toff: tourniquet release. T25, 50: 25, 50% recovery of twitch. + p<0.05, compared to Pan 1. * p<0.05, compared to Roc 1.

었으나 ($P<0.05$), Roc 2 (32.1 ± 8.48 min)의 경우는 Roc 1 (23.9 ± 4.22 min)에 비하여 유의 있게 연장되었다 ($P<0.05$, Table 2). 즉 rocuronium과 pancuronium 사이에 있어서는 작용시간이 먼저 투여된 약제에 의하여 영향을 받는 것으로 나타났다.

고 찰

두 가지의 비탈분극성 근이완제를 혼합하여 투여할 경우에 그 상호작용은 각각의 근이완제의 신경근 접합부내 작용부위가 같으면 부가적(additive)으로 되고, 작용부위가 서로 다르면 상승효과(synergistic 또는 super-additive)를 나타낸다^{3,4)}. 비탈분극성 근이완제의 혼합사용은 심혈관계의 부작용을 최소화하기 위하여 시도되었는데⁵⁾ 이러한 부작용이 거의 없는 근이완제가 개발되어 사용할 수 있게 된 현재의 시점에서는 더이상 임상적인 의미가 없는 실정이다. 그러나 근이완제를 수술여건이 변화함에 따라 바뀌어 사용하는 경우는 종종 있는데 이러한 경우에도 근이완제를 혼합하여 사용했을 때의 상호작용과 동

일하게 나타나는지에 대해서는 예상외로 연구가 적고 또 명확하게 알려진 바도 없다. 따라서 본 연구의 목적은 작용시간이 서로 다른 비탈분극성 근이완제를 서로 바꾸어 투여하였을 때 나타나는 상호작용을 알아보는 데 있었다.

Isolation forearm test는 전박의 혈류를 차단한 후 근이완제를 주입하고 일정 기간이 경과한 다음 구혈대를 풀어 혈류를 재개시키면 근이완제의 혈장농도가 체순환에 의해 희석되어 0에 가깝게 낮아지고 신경근 접합부내 근이완 농도만 남아 약제의 약동학적 요인을 배제한 상태에서 순수한 근이완제의 수용체에 대한 친화력 및 해리율을 연구할 수 있는 방법으로 입증된 바 있다⁶⁾.

일반적으로 작용시간이 서로 다른 근이완제를 교대로 사용할 경우 나중에 투여된 약제의 작용시간이 처음 투여된 약제의 작용시간에 따라 변화하여 나타나는 것은 제거반감기 등 약동학적 성질 때문인 것으로 설명하고 있다. 즉 나중에 투여한 근이완제의 약리학적 특성이 나타나기 위해서는 처음 투여된 근이완제의 95%가 제거되는 기간, 다시 말하면 제거반

감기의 3배 정도의 기간이 필요하기 때문이라고 하였다⁷⁾. 그러나 isolation forearm test를 이용하여 약동학적 영향을 배제한 본 실험에서도 처음 투여된 rocuronium에 의해 pancuronium의 작용시간이 짧아지고 이와 반대로 처음 투여된 pancuronium에 의해 rocuronium의 작용시간이 길어지는 것으로 보아 제거반감기에 의해 영향받는 것으로는 생각되지 않는다. 또한 동시에 사용되는 두 가지 근이완제의 상호작용도 생각할 수 있으나 $ED_{95} \times 10^{-1}$ 의 극소량에 의해서는 연구결과에 영향을 미치지 않은 것으로 여러 연구에 의해 확인된 바 있다⁸⁻¹⁰⁾.

Rashkovsky등¹¹⁾ 및 Smith등¹²⁾은 신경근 기능이 어느 정도 회복되었다 하더라도 신경근접합부내 acetylcholine (ACh) 수용체의 상당한 부분 즉 80% 이상이 먼저 투여된 근이완제에 의해 점유되어 있으므로 나중에 투여된 근이완제는 접합부내 미점유 상태로 남아 있는 극히 적은 수의 수용체와 결합할 수밖에 없어 이후의 근이완 작용의 회복은 대부분의 수용체와 결합하고 있는 처음의 근이완제에 의해 결정된다고 하였다. 이러한 주장에 대해 Kay등¹³⁾이나 Middleton등¹⁴⁾도 나중에 투여되는 근이완제를 소량씩 여러번 반복 투여하면 처음 투여된 근이완제에 의한 영향이 점차 없어지는 것을 관찰하고 이를 뒷받침하고 있다.

그러나 최근 Feldman등의 보고²⁾에 의하면 isolation arm test에서 연축반응이 대조치의 50% 회복시 교차 투여하면 처음 투여된 근이완제에 의해 나중 투여된 근이완제의 작용시간이 변화하는 현상이 발생하나 연축반응이 100%로 회복되었을 때 교차 투여하면 이러한 상호작용을 볼 수 없는데, 연축반응이 대조치의 100%로 회복되었다 하더라도 수용체의 약 80% 정도가 근이완제에 의하여 점유되어 있다는 점을 감안하면¹⁵⁾ 이러한 현상은 약제의 약역동학적인 결과나 수용체 점유율에 의한 것이라기 보다는 biophase binding때문이라는 가설을 제기한 바 있다.

약동학적 요인을 배제할 수 있는 isolation forearm test를 이용한 본 연구결과, pancuronium과 vecuronium 사이의 상호작용은 단순히 부가적이었으나 pancuronium과 rocuronium을 비교하여 보았을 때 처음 투여된 약제가 나중 투여된 약제의 작용시간에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 비탈분극성 근이완의 회복에 일차적인 결정요인이 ACh. 수용

Table 3. Time Constants and Dissociation Constants

Drug	Ton (s)	Toff (s)	KD (μ M)
Vecuronium	2.60 $\pm$ 0.31	5.36 $\pm$ 0.31	0.23 $\pm$ 0.02
Pancuronium	3.01 $\pm$ 0.35	5.99 $\pm$ 0.38	0.18 $\pm$ 0.03
Rocuronium	0.91 $\pm$ 0.16	1.85 $\pm$ 0.25	0.71 $\pm$ 0.09

Ton & Toff: time constant of onset and recovery. KD: equilibrium dissociation constant (From Law Min JC, et al.¹⁶⁾ Anesthesiology 1992; 77: 351-6)

체에 대한 근이완제의 해리상수(dissociation constants, KD)임을 고려할 때¹⁶⁾ pancuronium이나 vecuronium은 서로 비슷한 반면 rocuronium은 pancuronium에 비해 그 차이가 현저하였기 때문인 것으로 추측되나 (Table 3), 이에 대한 연구는 더 필요할 것으로 사료된다.

이상을 요약하면 작용시간이 서로 다른 비탈분극성 근이완제를 교대로 사용하면 나중에 투여된 근이완제의 작용시간은 처음 투여된 근이완제에 의하여 영향을 받을 수 있으며 이와 같은 현상은 KD의 차이가 클수록 더 현저하게 나타나는 것을 볼 수 있었다. 이러한 현상을 설명할 수 있는 기전이 접합부내 ACh. 수용체의 점유율 때문인지 아니면 biophase binding 때문인지 본 연구에서는 알 수 없으나 먼저 투여된 근이완제의 약동학적 성질에 따른 잔류 혈장 농도에 의하는 것은 아니고 신경근 접합부내에서 ACh. 수용체와 근이완제 사이의 해리율에 따르는 상호작용인 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

1. Agoston S, Bowman WC: Monographs in anaesthesiology; Muscle relaxants. 2nd ed, Amsterdam, Elsevier, 1990, p238.
2. Feldman SA, Fauvel NJ, Hood JR: Recovery from pancuronium and vecuronium administered simultaneously in the isolated forearm and the effect on recovery following administration after cross-over of drugs. Anesth Analg 1993; 76: 92-5.
3. Pandit SK, Ferres CJ, Gibson FM, Mirakhor RK: Time course of action of combination of vecuronium and pancuronium. Anaesthesia 1986; 41: 151-4.
4. Lebowitz PW, Ramsey FM, Savarese JJ, Ali HH: Potentiation of neuromuscular blockade in man pro-

- duced by combinations of pancuronium and metocurine or pancuronium and d-tubocurarine. *Anesth Analg* 1980; 59: 604-9.
5. Lebowitz PW, Ramsey FM, Savarese JJ, Ali HH, deBros FM: Combination of pancuronium and metocurine: Neuromuscular and hemodynamic advantages over pancuronium alone. *Anesth Analg* 1981; 60: 12-7.
6. 김성열, 황경호, 옥시영, 김순임, 안기량, 김선종 등 : 두 가지 근이완상태를 동시에 비교평가하기 위한 양측 상지혈류차단법의 유익성. *대한마취과학회지* 1994; 27: 246-50.
7. Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell JE : The pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In *Anesthesia*, ed Miller RD, 4th ed, New York, Churchill Livingstone, 1994, p466
8. Feldman SA, Paton W, Scurr C : Mechanisms of drugs in anaesthesia. 2nd ed, London, Edward Arnold, 1993, pp336-56.
9. Brown JC, Charlton JE, White DJK: A regional technique for the study of sensitivity to curare in human muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 18-26.
10. 김성열, 김순임, 황경호: 근이완상태를 평가하기 위한 'isolation arm test.' *대한마취과학회지* 1989; 22: 238-42.
11. Rashkovsky OM, Agoston S, Ket JM: Interaction between pancuronium bromide and vecuronium bromide. *Br J Anaesth* 1985; 57: 1063-6.
12. Smith I, White PF: Pipecuronium-induced prolongation of vecuronium neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1993; 70: 446-8.
13. Kay B, Chestnut RJ, Sum Ping JST, Healy TEJ: Economy in the use of muscle relaxants. *Anaesthesia* 1987; 42: 277-80.
14. Middleton CM, Pollard BJ, Healy TEJ, Kay B: Use of atracurium or vecuronium to prolong the action of tubocurarine. *Br J Anaesth* 1989; 62: 659-63.
15. Paton WDM, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967; 191: 59-90.
16. Law 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.