노인에서 Atracurium의 작용 시간

울산대학교 의과대학 마취과학고실

진명호 · 박동호 · 양홍석 · 서병태

= Abstract =

Action Duration of Atracurium in the Elderly Patients

Myung Ho Jin, M.D., Dong Ho Park, M.D., Hong Seuk Yang, M.D.
and Byung Te Suh, M.D.

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

Background: The effects of a muscle relaxant may differ in elderly compared with young adult patients for a variety of the pharmacokinetic and pharmacodynamic reasons. Atracurium is eliminated by nonorgan dependent pathway, Hofmann elimination and ester hydrolysis. So there are some arguments for age-related differences. The purpose of this study was to compare the differences of the onset and duration of atracurium in young and elderly.

Methods: Eighteen young adults(21-54 yr) and 18 elderly(>65 yr) patients anesthetized with nitrous oxide and enflurane. Atracurium(0.5 mg/kg) was given and then intubation was performed after T1 response was blocked more than 80%. Neuromuscular relaxation was measured by the first twitch of train-of-four(T1) response at the adductor pollicis after supramaximal stimulation of ulnar nerve at 2Hz every 12 sec. The onset(disappearance of T1) and duration of 5, 25, 50, 75% recovery time of T1 and recovery index(time for 25-75% recovery of T1) were recorded.

Results: Onset of block was not significantly different between the young and elderly. Recovery time of 5, 25, 50, 75% and recovery index were not prolonged in elderly compared with young adults.

Conclusions: There were no significant differences between young and elderly adults in onset time, recovery time of 5, 25, 50, 75% and recovery index when atracurium is used in a single bolus dose. The results suggest that atracurium in elderly patients has similar onset and action duration compared with younger patients. (Korean J Anesthesiol 1997; 33: 1071~1076)

Key Words: Neuromuscular relaxants: atracurium. Pharmacodynamics: action duration. Age factors: elderly

서 론

의학의 발달과 생활 수준의 향상, 사회 복지 제도의 개선으로 평균 수명이 점차 연장되어서 노인 인

구는 증가하는 추세이다. 노화는 사람과 장기에 따라 다양하게 변화되므로 노화에 따른 생리적 기능을 이해함으로써 수술과 마취의 위험을 줄일 수 있다. 연령의 증가로 발생하는 생리적 변화는 노인환자에게 투여된 약물에 대한 약역동학적 반응에 많은 영향을 미친다^{1,2)}.

노인 환자에서는 투여된 약물에 대한 혈청 단백

질의 결합 능력의 감소, 골격근 부피의 감소와 지방질의 증가, 수분의 감소에 따른 신체구성 성분의 변화로 약물대사와 배설이 길어져서 마취제뿐만 아니라 근이완제의 양을 줄여서 사용한다고 한다.^{1,2)} 근이완에 필요한 탈분극성 근이완제인 succinylcholine의 용량은 혈장 pseudocholinesterase 활동이 정상이라면 연령의 증가와는 관련이 없으나¹⁾ 비탈분극성 근이완제인 pancuronium³⁾, metocurine⁴⁾, vecuronium⁵⁾ 등은 근이완에 필요한 용량이 감소한다고 한다. Atracurium은 Hofmann elimination과 plasma ester hydrolysis으로 대사되는 것은 39%이며 간과 신장으로 대사 배설되는 것은 61%라는 주장이 있다⁶⁾. 그러나 atracurium은 간과 신장 보다는 Hofmann elimination과 plasma ester hydrolysis에 의해서 불활성화가 이루어지기 때문에 그 작용과 배설이 노인과 성인에서 비슷하다고 한다⁷⁾.

저자들은 atracurium 사용중에 노인에서 작용시간이 연장되는 경우를 경험하여 이를 정확히 알아보고자 간과 신장기능이 정상범위인 65세 이상의 노인환자에서 atracurium 작용의 발현과 회복에 차이가 있는가를 관찰하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

근 골격계질환, 간 및 신기능이상, 대사성 질환, 비만 등 근육이완제의 작용에 영향을 줄 수 있는 질환과 약물의 투여 경력이 없는 미국마취과학회 분류 신체등급 1과 2에 해당하는 환자를 대상으로 하였다. 수혈이 필요하지 않는 하지를 선택 수술하는 정형외과 환자로 36명을 2군으로 나누어 대조군은 21세에서 54세까지 성인 18명과 노인군은 65세 이상의 고령환자 18명으로 하였다(Table 1). 모든 대상 환자는 술전 간 및 신장 기능, 혈액, 전해질 검사를 시행하였다(Table 2).

2) 방 법

대상환자는 술전투약으로 midazolam 0.03~0.05 mg/kg을 환자 상태에 따라서 수술 1시간전에 근주하였다. 수술실에 도착하면 환자 감시기(Cardiacap II, Datex, Helsinki, Finland)를 이용하여 혈압과 심박수, 심전도, 산소포화도(SpO_2), 체온과 호기말 이산

Table 1. Demographic Data(mean $\pm$ SD)

	Group 1	Group 2
Age(yr)	34.1 $\pm$ 7.7 (Range, 21-54)	72.2 $\pm$ 6.9 (Range, 65-88)
Sex(M:F)	9 : 9	4 : 14
Body weight(kg)	66.9 $\pm$ 11.7	57.3 $\pm$ 5.6
Height(cm)	165.9 $\pm$ 9.6	154.1 $\pm$ 6.7

M : F, ratio of Male and female

Table 2. Preoperative Laboratory Data(Mean $\pm$ SD)

	Group 1	Group 2
BUN(mg/dl)	11.8 $\pm$ 4.4	15.5 $\pm$ 5.6
Creatinine(mg/dl)	0.8 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 3.2
Protein(g/dl)	6.7 $\pm$ 0.5	6.5 $\pm$ 0.8
Albumin(g/dl)	4.2 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 0.5
GOT(IU/L)	19.4 $\pm$ 7.9	20.7 $\pm$ 5.2
GPT(IU/L)	17.6 $\pm$ 8.3	16.1 $\pm$ 7.3
Na ⁺ (mEq/L)	138.9 $\pm$ 2.9	139.7 $\pm$ 3.0
K ⁺ (mEq/L)	4.1 $\pm$ 0.2	4.1 $\pm$ 0.3
Cl ⁻ (mEq/L)	106.3 $\pm$ 3.7	106.0 $\pm$ 3.2

There were no significant differences between both group. BUN; blood urea nitrogen, GOT; Glutamine oxaloacetic transaminase, GPT; Glutamine pyruvic transaminase. Na; Sodium, K; Potassium, Cl; Chloride.

화탄소 분압($P_{ET}CO_2$)을 감시하였으며, 근이완 정도는 신경자극기(Innervator, Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand)를 왼쪽 팔목에 거치하여 최대상자극(supramaximal stimulation)으로 척골신경을 자극하여 무지내전근(adductor pollicis muscle)의 수축반응을 Myograph 2000(Biometer, Odense, Denmark)을 이용하여 감시 및 기록하였으며 자극방법은 TOF(train of four, 2 Hz, 0.2 msec duration)를 이용하였다. 수액공급은 Ringer's Lactate 용액으로 하였다. 마취유도는 pentothal sodium 4~5 mg/kg을 정주 하였으며, 100% 산소와 함께 enflurane 3~4 MAC으로 5분정도 흡입투여 한 후 atracurium 0.5 mg/kg 정주하고 T4/T1비가 80% 이상 이완된 후에 기관내 삽관 또는 후두마스크를 삽입하였다. 마취유지는 enflurane 1.0~1.5 vol%와 $N_2O:O_2$ 를 1:1 비율로 각 2 L/min로 투여하였으며, $P_{ET}CO_2$ 는 30~35 mmHg를, 체온은 35.5~37°C로

유지하였다.

근이완 정도가 수술에 영향이 적은 수술을 대상으로 하였으므로 수술중에 T1이 75% 이상 회복될 정도까지 추가투여는 하지 않았으며, 초기에 기관내 삽관을 목적으로 atracurium 0.5 mg/kg을 1회 투여 후에 투여전의 T1과 회복기의 T1의 비율로 회복 정도를 판단하였으며, 작용발현(onset time, T1이 소실되는 시간)과 최대 효과가 나타난 후부터 5, 25, 50, 75% 회복에 필요한 시간과 회복지수(recovery index, 25%에서 75% 회복에 필요한 시간)를 측정하였다.

측정값은 평균값±표준편차로 표기하였으며, 통계 처리는 Student's t-test로 하였으며 p값이 0.05 미만에서 유의한 것으로 하였다.

결 과

대상환자의 평균 나이는 대조군인 젊은 성인은 34.1세, 노인은 72.2세였으며, 남녀비는 노인군에서 여자가 14명이었다. 체중과 키는 노인에서 낮았으나 유의성은 없었다(Table 1).

술전 검사에서 BUN, Creatinine, 단백과 알부민, GOT와 GPT 및 혈중 Na^+ , K^+ , Cl^- 값은 두군 모두에서 정상범위였으며 차이도 없었다(Table 2)

작용발현 시간은 대조군에서 3.1 ± 1.1 분, 노인군에서 3.8 ± 3.0 분으로 차이가 없었다(Table 3).

회복시간에서 투여후부터 5%까지 대조군에서 32.3 ± 10.2 분, 노인군에서 33.2 ± 14.0 분, 25% 회복에는 대조군에서 41.2 ± 11.6 분, 노인군에서 46.8 ± 13.2 분, 50%

회복에서는 대조군은 51.3 ± 13.8 분, 노인군에서 56.0 ± 15.5 분, 75% 회복에는 56.7 ± 18.4 분, 노인군에서 65.1 ± 18.4 분으로 차이가 없었다(Table 3)

회복지수는 대조군에서 15.5 ± 8.7 분, 노인군에는 18.9 ± 9.7 분으로 양군간에 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

노인은 성인과는 생리적 및 약리학적으로 다른 특성을 가질 수 있으므로 마취관리에서 유의하여야 할 점들이 많다. 연령이 증가하면서 생리적 변화가 일관성있게 나타나지 않기 때문에 노인을 연령에 따라서 절대적인 정의를 내리기는 어렵다. 그러나 관례상 65세 이상의 연령을 노인 환자라고 분류하고 있으나 노인에서 연대적 나이(chronological age) 보다는 생리적 나이(physiological age)가 더 중요하다. 그러므로 노화 정도는 사람과 장기에 따라 다양한 차이가 있으므로 노화에 따른 생리적 기능과 이상을 이해함으로써 수술과 마취의 위험을 줄일 수 있을 것이다^{1,2)}.

노인 환자에서는 투여된 약물에 대한 혈청 단백질의 결합력이 감소하므로 단백질과 결합력이 큰 약제의 투여는 증가된 임상효과를 나타낼 수 있다. 또한 제지방체중(lean body mass)의 감소와 함께 10% 이상 골격근 부피의 감소, 지방질의 비율이 증가함과 함께 수분 등 신체 구성 성분의 변화로 70세 이후에는 혈액량이 20~30% 감소하므로 노인환자에게 투여된 마취약제들은 기대하는 혈중농도보다 더욱 높게 분포될 것이다⁸⁻¹⁰⁾.

인체는 성장하면서 30세이후부터는 매년 1%씩 심박출량의 감소와 함께 간혈류와 신혈류 및 사구체 여과율은 25세이후부터 매년 1~2% 정도 저하된다. 이와 같은 간기능과 신기능의 감소는 노인환자에서 투여된 약물의 대사와 배설이 저하된다^{1,2)}.

연령의 증가에 따라서 지속적인 근육량의 감소, 신경원과 신경접합부 밀도의 감소, 근이완제에 대한 감수성의 변화와 함께 분포용량의 증가 및 간과 신장을 통한 약물대사와 배설의 저하로 작용기간이 길어질 수 있으므로 근이완제의 투여량을 줄여야 한다고 한다^{4,11,12)}.

탈분극성 근이완제인 succinylcholine의 용량은 혈장 pseudocholinesterase활동이 정상적이라면 연령의

Table 3. Onset, Duration and Recovery Time of Atracurium in minute(mean±SD)

	Group 1	Group 2
Onset Time(min.)	3.1 ± 1.1	3.8 ± 3.0
Recovery Time(min.)		
5%	32.3 ± 10.2	33.2 ± 14.0
25%	41.2 ± 11.6	46.8 ± 13.2
50%	51.3 ± 13.8	56.0 ± 15.5
75%	56.7 ± 17.7	65.1 ± 18.4
Recovery Index	15.5 ± 8.7	18.9 ± 9.7

There were not significant differences between both groups.

증가와는 상관성이 없으나^{1,2)} 비탈분극성 근이완제는 간과 신장의 기능과 나이에 따른 분포 용량, 배설과 대사, 신경근 접합부의 감수성의 차이에 따라서 작용시간에 차이가 있다고 한다^{4,11,12)}.

약물동력학적 측면에서는 나이가 증가함에 따라서 기본적으로 변화가 없다. 예를 들면 pancuronium¹¹⁾, vecuronium⁵⁾, atracurium¹³⁾의 용량 반응곡선(혈중 농도반응곡선)은 변화되지 않는다고 한다. 약물동태학적 측면에서는 나이에 따라서 그 정도에는 차이가 있으나 d-tubocurarine⁴⁾, metocurine⁴⁾, pancuronium^{11,14)}, vecuronium^{12,15)} 또는 doxacurium¹⁶⁾보다는 적은 영향을 받으나 atracurium¹⁷⁻¹⁹⁾도 배설이 지연된다고 한다. 사람에게 따라서 차이는 있지만 30세 이후 연간 1%씩 감소하여 70~80세 노인에서 효과적인 신혈류량이 30~50% 감소함에도 불구하고 pancuronium⁸⁾과 pipecuronium²⁰⁾의 배설에는 차이가 없으나 주요 배설기관인 간과 신장 기능과 질환의 상태가 배설을 지연시키고 작용기간을 연장시킬 수 있다고 한다. 또한 심박출량의 감소와 순환시간의 증가는 근이완제를 포함한 약제의 작용발현을 지연시키며, 간과 신장기능의 저하는 근이완제의 배설을 저하시키게 되어 작용을 연장시키게 되고 탈수와 신체 구성비의 변화는 근이완제에 대한 감수성을 증가시키고 한다^{11,14,15,18)}. 노인에서 신경근 차단 발현이 지연되는 것은 30세 이후 년 1%씩 감소되는 심박출량의 영향일 것이다. 회복도 지연 되지만 일반적으로 현저하지는 않다고 한다²¹⁾. 그러나 회복 지연으로 neostigmine과 같은 길항제가 많은 양이 필요하는 것은 노인에서 비탈분극성 근이완제의 작용에서 자연 회복이 지연된다는 것을 증명하는 것이다²²⁾.

이와 같이 노인에서 차이를 유발하는 연령에 따른 생리적 및 약리적인 차이 외에 영향을 줄 수 있는 인자들을 첫째, 마취방법의 차이. 둘째, 대상환자의 상태, 나이에 따른 분포용량, 근육의 량, 총 수분량과 혈액량의 차이 등. 셋째, 대상환자의 건강상태. 넷째, 수술중의 혈액 손실량에 따른 차이가 연구 결과에 영향을 줄것이라고 한다^{8,12)}. 본실험에서는 모든 대상환자에게 마취는 enflurane-nitrous oxide를 주 마취제로 사용하였으며, 간과 신장기능 및 전해질과 혈장 단백질의 농도가 정상범위이며 수혈이 필요없는 하지를 선택수술하는 경우만을 선택하였다.

Atracurium은 간과 신장기능과는 관계없이 생리적

인 범위내의 pH와 체온에서는 Hofmann elimination과 ester hydrolysis로 불활성화가 이루어지므로 나이에 따른 작용과 배설에 차이가 없다고 한다⁶⁾. 사람에서 atracurium의 대사와 배설은 신장기능에는 영향이 없다고 하며 방사선 동위원소를 이용한 동물실험에서 투여 후 2시간에 담즙으로는 9.9%, 소변으로는 6.9% 배설된다고 하며, 간과 신장 등 주요장기의 기능이 저하되는 노인에서는 atracurium의 배설반감기가 길어질 수 있다고 한다^{23,24)}.

D'Hollander등¹⁹⁾은 90% 이상의 근이완을 유지하기 위하여 atracurium을 지속적으로 투여하는 경우 나이에 따른 차이는 없다고 한다. 근이완제의 투여량이 체중을 기준으로 한다면 분포용량도 체중에 비례하므로 안정된 상태에서 체중을 기준으로 하면 투여량이 증가된다고 한다^{25,26)}. 그러나 McLeod등¹⁴⁾은 안정 상태에서 계산된 분포용량은 체중의 영향을 받지 않는다고 한다. Parker등²⁵⁾은 atracurium을 체중을 기준으로 투여하였을 경우 무거운 환자에서 가벼운 환자보다 혈중 농도가 높았으며 효과도 강하게 나타났다²⁵⁾고 한다. 분포용량은 환자의 체중 뿐만 아니라 약제의 용해도와 환자의 비만정도 등과도 관련이 있으므로 아직 확실한 것은 아니라고 한다. 본 실험에서는 체중을 기준으로 atracurium을 0.5 mg/kg 투여에 따른 회복시간은 약 8~10분 연장되었으나 통계적인 유의성은 없었다.

Atracurium은 대사산물인 laudanosine은 중추신경계를 자극하며, 주로 간을 통하여 배설되며 일부는 신장으로 배설된다고 한다²⁷⁻²⁹⁾. 그러므로 노인에서 분포용량은 차이가 없으나 laudanosine의 배설반감기, 청소율이 저하될 수 있으므로 중환자실 등에서 장기간 투여하는 경우 높은 혈중 농도를 유발할 수 있다고 한다²⁰⁾. Atracurium의 histamine 분비에 대한 자극정도는 d-tubocurarine보다는 미약하지만 예민한 환자에서 기관지 수축 및 혈압 저하를 일으키는 경우가 있다고 한다¹⁾. 본 관찰에서는 laudanosine에 대한 관찰은 하지 않았으나 독성을 의심할 증상은 관찰되지 않았다. 또한 혈압 저하 등 histamine의 분비와 관련된 증상도 없었다. 이는 atracurium을 기관내 삽관에 필요한 용량 0.5 mg/kg만을 서서히(5초 이상) 일회투여하였기 때문일 것으로 사료된다.

결론적으로 65세 이상의 노인환자에서 간과 신장기능 등 신체상태가 정상이라면 atracurium의 투여량

은 체중을 기준으로 나이에 따른 차이가 없으며¹³⁾, 작용시간도 차이가 없었으며, 회복 시간은 8~10분 정도 지연되었으나 임상적으로 안전하게 사용할 수 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 대한마취과학회 교과서 편찬위원회: 마취과학. 개정 3판. 서울, 여문각 1994. pp 289-299.
- Kirby RR, Gravenstein N: Clinical anesthesia practice. Philadelphia, WB Saunders Company. 1994; pp 1067-81.
- Marsh RHK, Chmielewski AT, Goat VA: Recovery from parcuronium. a comparison between old and young patients. *Anaesthesia* 1980; 35: 1193-96.
- Matteo RS, Backus WW, McDaniel DD, Brotherton WP, Abraham R, Diaz J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine and metocurine in the elderly. *Anesth Analg* 1985; 64: 23-9.
- Rupp SM, Fisher DM, Miller RD, Castagnoli K: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the elderly. *Anesthesiology* 1983; 59: A270.
- Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR, Rosen JI, Rupp SM, Sheiner LB, Miller RD: Elimination of atracurium in human: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* 1986; 65: 6-12.
- Parker CJR, Hunter JM, Snowdon SL: Effect of age, sex and anesthetic technique on the pharmacokinetics of atracurium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 439-43.
- Rupp SM, Castagnoli KP, Fisher DM, Miller RD: Pancuronium and vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in younger and elderly adults. *Anesthesiology* 1987; 67: 45-9.
- Tregaskis BF, Stevenson IH: Pharmacokinetics in old age. *Br Med Bull* 1990; 46: 9-21.
- Ouslander JG: Drug therapy in the elderly. *Ann Intern Med* 1981; 95: 711-22.
- Duvaldestein P, Saada J, Berger JL, D'Hollander A, Desmonts JM: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationship of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology* 1982; 56: 36-40.
- D'Hollander A, Massaux F, Nevelsteen M, Agoston S: Age-dependent dose-response relationship of ORG NC45 in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 1982; 54: 653-7.
- Bell PF, Mirakhur RK, Clarke RJS: Dose-response studies of atracurium, vecuronium, and pancuronium in the elderly. *Anaesthesia* 1989; 44: 925-7.
- McLeod K, Hull CJ, Watson MJ: Effects of aging on the pharmacokinetics of pancuronium. *Br J Anaesth* 1979; 51: 435-8.
- Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Diaz J: Distribution, elimination, and action of vecuronium in the elderly. *Anesth Analg* 1991; 73: 39-42.
- Dresner DL, Basta SJ, Ali HH, Schwartz AF, Embree PB, Wargin WA, Lai AA, Brady KA, Savarese JJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxatracurium in young and elderly patient during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 71: 498-502.
- Kitts JB, Fisher DM, Canfell PC, Heier T, Fahey MR, Miller RD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in the elderly. *Anesthesiology* 1990; 72: 272-5.
- Kent AP, Parker CJR, Hunter JM: Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in the elderly. *Br J Anaesth* 1989; 63: 661-6.
- D'Hollander AA, Luyckx C, barvais L, De Ville A: Clinical evaluation of atracurium besylate requirement for a stable muscle relaxation during surgery: lack of age-related effects. *Anesthesiology* 1983; 59: 237-40.
- O'Hara DA, Fragen RJ, Shanks CA: The effects of age on the dose-response curves for vecuronium in adults. *Anesthesiology* 1985; 63: 542-4.
- Bevan DR, Donati F, Kopman AF: Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992; 77: 785-805.
- Silverman DG: Neuromuscular block in perioperative and intensive care. Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1994; pp123-142.
- Fahey MR, Rupp SM, Fisher DM, Miller RD, Sharma M, Canfell C, et al: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure. *Anesthesiology* 1984; 61: 699-702.
- Neil EAM, Chapple DJ: Metabolic studies in the cat with atracurium: A neuromuscular blocking agent designed for nonenzymatic inactivation at physiological pH. *Xenobiotica* 1982; 12: 203-10.
- Parker CJR, Hunter JM: Relationship between volume of distribution of atracurium and body weight. *Br J Anaesth* 1993; 70: 443-5.
- Beemer GH, Bjorksten AR, Crankshaw DP: Pharmacokinetics of atracurium during continuous infusion. *Br J Anaesth* 1990; 65: 668-74.
- Hennis PJ, Fahey MR, Miller RD, Canfell C, Shi WZ:

- Pharmacology of laudanoline in dogs. *Anesthesiology* 1984 61: A305.
28. Vine P, Boheimer N, Ward S, Weatherley BC, Buick A, Smith I: Laudanosine pharmacokinetics after bolus atracurium in patients with hepato-biliary dysfunction. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1327.
29. Ward S, Boheimer N, Weatherley BC, Simmonds RJ, Dopson TA: Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites in patients with normal renal function, and in patients in renal failure. *Br J Anaesth* 1987; 59: 697-707.
-