각종 근이완제가 혈장 Cholinesterase에 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 마취과학교실 및
충남대학교 의과대학 마취과학교실

김성열 · 이정석 · 유진섭 · 황경호
김선종 · 박 욱 · 김은경¹ · 최세진¹

- Abstract -

Influence of Various Muscle Relaxants on the Plasma Cholinesterase Activity

Sung Yell Kim, M.D., Jeong Seok Lee, M.D., Jin Sup Yoo, M.D.
Kyung Ho Hwang, M.D., Sun Chong Kim, M.D., Wook Park, M.D.
Eun Kyoung Kim, M.D.¹ and Sae Jin Choi, M.D.¹

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Soon Chun Hyang University,
Seoul, Korea, ¹Department of Anesthesiology, College of Medicine,
Chungnam National University, Tae Jeon, Korea

Background: The reduction in the plasma cholinesterase(PChE) level results in slow to hydrolysis of succinylcholine(SCC) and mivacurium(MIV). The factors altering the level of the normal enzyme in human could be considered under the several conditions. We investigated in the present study whether the drugs induced decreases in normal PChE activity after administration of various muscle relaxants during anesthesia are evident and how these results should be influenced to the time course of neuromuscular blockade produced by SCC and MIV.

Methods: Young adult patients of ASA class I or II scheduled for elective surgery requiring muscle relaxation were premedicated and anesthesia was maintained with nitrous oxide in oxygen with increment of thiopentone or fentanyl as required. In the neuromuscular monitoring, surface electrodes were applied on the ulnar nerve at wrist. Supramaximal transcutaneous single twitch stimulation(1 Hz) during onset and 0.1 Hz during recovery of neuromuscular blockade induced by various muscle relaxants delivered by a peripheral nerve stimulator was applied. Twitch response of thumb adductor was measured mechanomyographically using 2 kg Load Cell Strain Gauge with thumb piece modification. Recordings were made on a Gould recorder. PChE levels were measured by the modified Garry method after induction of anesthesia and, at 3, 10, 20 and 30 min following administration of $2 \times ED_{95}$ of pancuronium (PAN), vecuronium(VEC) and atracurium(ATR). Neuromuscular recordings were measured with onset time defined as lag time and manifest time, and recovery time defined as clinical duration, recovery index and total duration.

논문접수일 : 1997년 12월 10일

책임저자 : 이정석, 서울시 용산구 한남동 657, 순천향대학병원 마취과, 우편번호: 140-743, Tel: 709- 9298, Fax: 793-5090

*이 논문은 김은경의 박사학위논문임.

Results: The levels of PChE were significantly reduced after administration of PAN and VEC ($p < 0.05$). Onset times were significantly shortened but recovery time in the group given MIV pretreated by small dose of PAN was significantly prolonged ($p < 0.05$). And there were a evidence to prolong recovery time in the group pretreated by small dose of VEC but not significant.

Conclusions: It is concluded that aminosteroidal derivative neuromuscular blocking agents have presumably evidence induced decreases in PChE activity rather than benzyliisoquinolinium derivative neuromuscular blocking agents. (Korean J Anesthesiol 1998; 34: 770~779)

Key Words: Enzymes: plasma cholinesterase. Neuromuscular relaxants: succinylcholine, mivacurium, pancuronium, vecuronium, atracurium, d-tubocurarine.

서 론

1934년 Henly Dale등¹⁾은 운동신경을 자극하면 acetylcholine이 신경 말단에서 신경근 접합부로 분비되어 근수축이 일어난다고 하였다. 1950년 중반에, 동물 실험에서 신경근 접합부에 가까운 곳에 acetylcholine을 투여함으로써 근섬유 세포막에 활성 전위가 발생하여 근수축이 일어나는 것을 확인하고 acetylcholine은 신경근 전달 과정에서 근수축을 일으키는 화학적 매개체라는 것이 규명되면서 이 학설이 인정받게 되었다.²⁾

이 신경근 전달 매개체인 acetylcholine은 신경 말단에서, 세포외액에서 들어온 choline과 acetylcoenzyme A에서 얻어진 acetate를 재료로 하여 choline-acetyltransferase에 의해서 합성되어 신경말단에 저장된다.³⁾ 이와 같이 신경말단에 저장되어 있는 acetylcholine이 신경 자극에 의해 연접간격으로 분비되어 신경근 접합부 후막에 있는 acetylcholine 수용체에 결합하면 이온 통로가 열리게 되어 이온 이동이 일어나면서 근세포막 내외에 대치하고 있던 전극의 탈분극으로 활성 전위가 발생하여 근수축이 일어나게 된다.⁴⁾ 그러나 acetylcholine은 아무런 신경 자극도 없이 자연적으로 극소량이 분비되는데 아무리 접합후막에 있는 수용체가 민감하다 하더라도 이 용량으로는 근섬유에 활성 전위를 일으키지 못하기 때문에 근수축이 일어나지 않으며 이를 미세 종판 전위(miniature endplate potential, MEPP)라고 한다.⁵⁾ 더욱이 acetylcholine은 acetylcholinesterase에 의해서 신속히 분해되기 때문에 반감기는 1 내지 2 ms에 불과하다.⁶⁾ 이와 같이 acetylcholine의 분비량과 acetylcholineste-

rase에 의해서 분해되는 정도에 따라 신경근 전달에 따르는 근수축의 운명이 좌우되는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이다.

한편 acetylcholine의 분비는 접합부 전막에서 귀환 기전(feedback mechanism)에 의한 자가조절 효과(autofacilitatory effect)에 의해 조절된다. 즉 acetylcholine의 농도가 낮으면 양성귀환 반응(positive feedback)으로 접합전막 니코틴성 수용체(presynaptic nicotinic receptor)를 자극하여 많은 양의 acetylcholine을 방출시키고 농도가 높으면 음성귀환 반응(negative feedback)으로 접합전막 무스카린성 수용체(presynaptic muscarinic receptor)를 자극하여 acetylcholine의 방출을 억제하게 된다.⁷⁾ 따라서 신경근 전달과정에서 acetylcholine의 분비 억제는 물론 분비된 acetylcholine을 신속히 분해시키는 acetylcholinesterase의 역할도 매우 중요하다.

본 연구에서는 여러 가지 근이완제를 투여하였을 때 혈장 cholinesterase 치가 어떻게 변하며 이 결과가 혈장 cholinesterase에 의해 분해되는 근이완제의 작용에 어떠한 영향을 미치는지 임상실험을 통하여 관찰하여 보았다.

대상 및 방법

1) 연구 대상

병원 윤리 위원회의 인준을 받아 본 임상 연구에 착수하였으며 연구 대상은 계획 수술을 받을 환자로 과거력이나 현재력에서 악성고열증, 알코올 중독증, 신경질환, 심맥질환, 신 및 간장질환, 천식, 내분비계 질환과, 투약으로서 aminoglycoside계 항생제, trimetaphan, quinidine, 48시간내의 국소마취제 사용,

1주간내 항히스타민제나 또는 steroid 등 신경전달과정에 저해되는 요소 및 약제가 투여되지 않으면서 사전에 혈장 cholinesterase 치에 이상이 없는 미국 마취과 학회 환자 분류 기준상 1 내지 2에 속하는 비교적 건강한 성인 남녀를 대상으로 하였다.

2) 연구 방법

(1) 환자 준비: 마취전투약으로 전 예에서 마취유도 1시간 전에 glycopyrrolate 0.2 mg과 midazolam 2 mg을 각각 근육주사하고 환자가 수술실에 도착한 후 Datascope 3000(USA)을 이용하여 비관혈적으로 수축기, 이완기 및 평균 동맥압과 심박수, 체온 그리고 심전도를 연속적으로 자동 측정하여 환자 상태를 감시하였다.

(2) 마취 방법: 마취유도는 propofol 2 mg/kg과 fentanyl 100 μ g 정주로 하였고 propofol 3~12 mg/kg, 66% nitrous oxide 및 산소로 마취를 유지하면서 필요에 따라 fentanyl을 소량 투여하고 근이완제 투여로 오는 호흡억제에 대비하기 위하여 필요에 따라 안면 마스크 혹은 기관내 삽관으로 정상 혈중 이산화탄소 농도를 유지하도록 환기시켰다.

(3) 신경근 전달기능 감시 장치: 마취유도후 환자 상태가 안정하게 유지되고 있다고 판단하였을 때 3 M 회사 제품인 표제 전극(Red Dot, Ag/AgCl)의 양극(+)과 음극(-) 두 개를 손목에 있는 척골신경 표면에 부착하고 말초신경자극기인 Innervator(Fisher & Paykel, New Zealand)를 이용하여 0.2 ms의 사각파장(square wave pulse)으로 근이완제 투여후 근이완 발현시에는 1 Hz, 근이완 회복시는 0.1 Hz 빈도의 극대 단순 연속 자극(supramaximal single twitch stimulation)을 가하였다. 이때 척골신경 자극에 의해 나타나는 adductor pollicis 근 수축 반응인 엄지손가락의 연속 움직임을 2 kg Load Cell Strain Gauge (Model No. 505 H, RS Component, Ltd, UK) 전환기로 감지하였다. 이 감지된 연속 반응을 6600 series Gould TA 240 Easy Thermal Array Recorder(USA)로 시종 기록하였다.

(4) 혈장 cholinesterase 측정법: 환자 전처치 후 안면 마스크를 통하여 폐환기를 시키면서 수액이 주입되고 있지 않은 손목의 정맥로에서 혈액 4~5 ml를 채취하여 대조치로 하고 무작위로 7명씩의 환자를 선택하여 각각 pancuronium 0.1 mg/kg, vecuronium

0.1 mg/kg 그리고 atracurium 0.5 mg/kg을 투여하고 3분, 10분, 20분 그리고 30분 후에 각각 4~5 ml의 혈액을 채취하였다. 혈장 cholinesterase의 활성도는 butyrylthiocholine을 기질로 하여 대사된 thiocholine을 2-nitrobenzoic acid와 반응시켜 나오는 5-mercapto-2-nitrobenzoic acid를 410 nm에서 spectrometer로 측정하는 비색정량법⁸⁾(Automatic analyzer 736-40, Hitachi, Japan)을 이용하여 측정하였으며 정상치는 4250~7250 IU/l이었다.

(5) 혈장 cholinesterase와 근이완작용: 혈장 cholinesterase에 의해 분해 대사되는 succinylcholine과 mivacurium 투여 전에 소량의 각종 근이완제로 전처치함으로써 근이완 작용이 어떻게 일어나는지 관찰하였다.

① Succinylcholine; Succinylcholine 1 mg/kg을 투여하여 나타나는 근이완작용의 전 과정에서 근이완 발현시간 중 약물투여 후 연속억제 반응이 나타날 때까지의 잠정시간(lag time)과 근이완 작용인 연속억제 반응이 나타날 때부터 연속억제가 95% 이상 될 때까지의 시간인 발동시간(manifest time)을 관찰하였으며 이후 서서히 나타나는 근이완 회복시간 중에서 약물 투여 후 연속 높이가 25%까지 회복되는 임상 작용시간(clinical duration), 연속높이가 25%에서 75%까지 회복되는 시간(회복지수, recovery index) 그리고 약물 투여 후 연속높이가 100% 회복될 때까지의 전작용시간(total duration)을 측정하여 대조치로 하였다.

한편 succinylcholine 1 mg/kg을 투여하기 4분전에 pancuronium, vecuronium, atracurium 및 d-tubocurarine을 임상용량의 10분의 1($ED_{95} \times 2/10$)을 투여함으로써 나타나는 근이완작용에서 발현시간 중 잠정시간과 발동시간, 그리고 회복시간 중 임상작용시간, 회복지수 및 전작용시간을 측정하여 대조군과 비교 관찰하였다.

② Mivacurium; Mivacurium 0.16 mg/kg을 투여하여 나타나는 근이완 발현시간(잠정시간 및 발동시간)과 근이완 회복시간(임상 작용시간, 회복지수 및 전작용시간)을 측정하여 대조치로 하였다(Fig. 1 참조).

한편 mivacurium 0.16 mg/kg을 투여하기 4분전에 pancuronium, vecuronium, atracurium 및 d-tubocurarine을 임상용량의 10분의 1($ED_{95} \times 2/10$)을 투여함으로써 나타나는 근이완작용에서 근이완 발현시간의 잠정시간과 발동시간을 측정하고 근이완 회복기간중 임

상작용시간, 회복지수 및 전작용시간을 측정하여 대조군과 비교 관찰하였다.

(6) 연구 결과에 대한 통계처리: 연구 결과에서 얻어지는 모든 데이터(data)의 통계처리는 computer package(SPSS)를 이용하였다. 연구 결과는 Wilcoxon rank sum test를 하여 p 값이 0.05 미만일 때 유의 있는 것으로 판정하고 본 연구 결과의 성적은 평균±표준편차로 나타내었으며 혈장 cholinesterase 측정치에서는 수치의 한계가 너무 크기 때문에 성적을 평균±표준오차로 표시하였다.

결 과

1) 각종 근이완제 투여 후 혈장 cholinesterase 치의 변화

(1) 연구 대상에 대한 신상 분석: 대상 환자는 pancuronium 투여군, vecuronium 투여군 및 atracurium 투여군에서 각각 7명이었으며 각군간의 연령 및 체중에는 통계학적으로 유의 있는 차이는 없었다.

(2) 혈장 cholinesterase 치의 변화: Pancuronium, vecuronium 및 atracurium 투여 전 혈장 cholinesterase 치는 군간에 통계학적 차이는 없었다(Fig. 1).

그러나 pancuronium 투여군은 투여 전 혈장 cholinesterase가 5072 ± 321 IU/l인 것이 투여 후 3분때 4764 ± 270 IU/l로 유의있게 감소되었으며($p < 0.05$) 그후 10분, 20분 및 30분 때는 3분때와 같은 수준의 감소 현상을 보였다. Vecuronium 투여군도 투여 전에 5232 ± 312 IU/l인 것이 투여 후 3분때 5004 ± 341 IU/l로 유의있는 감소를 보였으며($p < 0.05$) 그후 10분, 20분 및 30분때는 3분때와 같은 수준의 감소 현상을 보였다. 한편 atracurium 투여군에서는 투여 전에 비해 투여후 3분, 10분, 20분 및 30분때 유의 있는 변화는 볼 수 없었다(Fig. 1).

2) 소량의 근이완제 전처치가 혈장 cholinesterase에 의한 근이완 작용에 미치는 영향

(1) 소량의 근이완제 전처치에 대한 succinylcholine의 근이완 반응: Succinylcholine 1 mg/kg 투여 4분전 pancuronium, vecuronium, atracurium 및 d-tubocurarine의 임상용량의 10분의 1($ED_{95} \times 2/10$)로 전처치하고 succinylcholine에 의한 근이완 반응을 관찰하여 보았다.

① 연구대상에 대한 신상 분석: Succinylcholine 단독 투여군(대조군) 8명, pancuronium, vecuronium, atracurium 및 d-tubocurarine으로 전처치후 succinylcholine을 투여한 군 각각 8명을 연구 대상으로 하였으며 각군간의 연령, 체중 및 신장에는 통계학적으로 유의 있는 차이는 없었다.

② Succinylcholine의 근이완 작용: 1) 근이완 발현시간, 잠정시간 및 발동시간 모두에서 succinylcholine을 단독 투여하였을 때와 pancuronium, vecuronium, atracurium 및 d-tubocurarine으로 전처치하였을 때 통계학적으로 유의성 있는 변화를 관찰할 수 없었다(Table 1).

2) 근이완 회복시간: 임상작용시간, 회복지수 및 전작용시간에서 succinylcholine 단독 투여군과 pancuronium, vecuronium, atracurium 및 d-tubocurarine으로 전처치 후 succinylcholine을 투여한 군 사이에는 통계학적 의의가 없었다. 그러나 d-tubocurarine으로 전처치하였을 때 succinylcholine의 임상작용시간만이 유의 있게 짧아졌다(Table 1).

(2) 소량의 근이완제 전처치에 대한 mivacurium의 근이완 반응: Mivacurium 0.16 mg/kg 투여전 4분때 pancuronium, vecuronium, atracurium 및 d-tubocurarine

Fig. 1. The changes of percentage of plasma cholinesterase levels (mean $\pm$ SEM) at 3, 10, 20 and 30 min after various muscle relaxants given. This enzyme levels are significantly decreased at 3 min after administration of pancuronium and vecuronium comparing with control level before drug given and this decreased levels are sustained until 30 min, while these are not changed after atracurium given. * $p < 0.05$ compared with control values.

Table 1. The Time Courses of Neuromuscular Blocking Responses of Succinylcholine after Pretreated by Small Doses of Pancuronium, Vecuronium and Atracurium

Drug (n)	Onset time (sec)		CD (min)	RI (min)	TD (min)
	Lag time	Manifest time			
SCC alone (8)	15.6±2.9	13.4±2.1	9.3±2.2	2.4±0.6	14.4±2.5
PAN + SCC (8)	16.5±3.9	11.0±3.0	12.7±3.6	2.8±1.4	15.7±3.9
VEC + SCC (8)	14.8±2.8	12.8±3.8	9.0±3.9	2.8±1.3	14.5±4.5
ATR + SCC (8)	15.0±4.1	11.5±3.3	7.7±1.2	2.4±1.0	12.9±2.3
TUB + SCC (8)	16.4±3.1	14.0±4.0	6.7±2.3*	1.7±0.4	11.5±3.4

(mean±SD), SCC=Succinylcholine, PAN=Pancuronium, VEC=Vecuronium, ATR=Atracurium, TUB=d-Tubocurarine, CD=Clinical duration, RI=Recovery index, TD=Total duration, *p<0.05 compared with control value.

Table 2. The time Courses of Neuromuscular Blocking Response of Mivacurium after Pretreated by Small Doses of Pancuronium, Vecuronium and Atracurium.

Drug (n)	Onset time (sec)		CD (min)	RI (min)	TD (min)
	Lag time	Manifest time			
MIV alone (8)	30.5±10.5	51.8±20.9	20.4±3.5	7.9±1.6	35.1±5.9
PAN + MIV (9)	18.6±2.2*	33.0±5.2*	31.0±5.8*	11.0±3.6*	51.2±12.9*
VEC + MIV (8)	22.7±8.3*	36.8±10.7*	22.8±6.1	8.8±1.2	40.6±7.1
ATR + MIV (8)	21.0±3.4*	9.7±15.3*	24.1±3.2	6.9±2.5	37.4±5.7
TUB + MIV (8)	22.1±7.5*	35.5±11.9*	27.3±3.4*	10.1±2.7	48.3±6.0*

(mean±SD), *p<0.05 compared with control values, MIV=Mivacurium, PAN=Pancuronium, VEC=Vecuronium, ATR=Atracurium, TUB=d-Tubocurarine, CD=Clinical duration, RI=Recovery index, TD=Total duration

의 임상용량의 10분의 1($ED_{95} \times 2/10$)로 전처치하고 mivacurium에 의한 근이완 작용을 관찰하여 보았다.

① 연구 대상에 대한 신상분석; Mivacurium 단독 투여군(대조군) 8명, pancuronium, vecuronium, atracurium 및 d-tubocurarine으로 전처치 후 mivacurium을 투여한 군 각각 9명, 8명, 8명 및 8명을 연구 대상으로 하였으며 각군간의 연령, 체중 및 신장에는 통계학적으로 유의 있는 차이는 없었다.

② Mivacurium의 근이완 작용

ㄱ) 근이완 발현시간; Mivacurium을 단독 투여한 군에서는 잠정시간이 30.5±10.5초인데 비해 pancuronium 전처치 군에서는 18.6±2.2초, vecuronium 전처치 군에서는 22.7±8.3초, atracurium 전처치 군에서는 21.0±3.4초 그리고 d-tubocurarine 전처치군에서

는 22.1±7.5초로 통계학적으로 유의있게 단축되었다(p<0.05, Table 2). 발동시간은 mivacurium 단독 투여군인 대조군에서는 51.8±20에 비해 pancuronium 전처치 군에서는 33.0±5.2초, vecuronium 전처치 군에서는 36.8±10.7초, atracurium 전처치 군에서는 39.7±15.3초 그리고 d-tubocurarine 전처치군에서는 35.5±11.9초로서 역시 유의있게 단축되었다(p<0.05, Table 2).

ㄴ) 근이완 회복시간; 임상작용시간은 mivacurium 단독 투여군에서 20.4±3.5분인데 비해 pancuronium 전처치 군에서는 31.0±5.8분 그리고 d-tubocurarine 전처치군에서는 27.3±3.4분으로 유의있게 연장되었으나(p<0.05, Table 2) vecuronium 전처치 군과 atracurium 전처치 군에서는 유의있는 차이는 없었다

(Table 2).

회복지수에서는 mivacurium 단독 투여군이 7.9 ± 1.6 분인데 비해 pancuronium 전처치 군에서는 11.0 ± 3.6 분으로 유의있게 연장되었다($p < 0.05$, Table 2). 그러나 vecuronium 전처치 군과 atracurium 전처치 군 그리고 d-tubocurarine 전처치 군은 유의있는 차이가 없었다(Table 2).

전작용시간은 mivacurium 단독 투여군(대조군)이 35.1 ± 5.9 분이었으며 pancuronium 전처치 군에서는 51.2 ± 12.9 분 그리고 d-tubocurarine 전처치 군에서는 48.3 ± 6.0 분으로 유의있게 연장되었으나($p < 0.05$) vecuronium 전처치 군과 atracurium 전처치 군에서는 유의 있는 차이가 없었다(Table 2).

고 찰

Acetylcholine은 신경근 전달 매개체로서 신경말단에서 합성 저장되어 있다가 신경 자극에 의한 임펄스(impulse)에 의해 연접간격으로 방출되어 신경근 접합부에 고농도로 존재하게 되면 신경근 접합후막의 이온 투과성을 변화시켜 이온 이동에 의한 막전위 변화를 야기시킨다.⁹⁾

이와 같은 변화는 acetylcholine이 고분자량이며 중합체 단백질로 되어 있는 acetylcholinesterase에 의해 신속히 분해되기 때문이다. 따라서 신경근 전달 매개체인 acetylcholine의 운명은 이 효소의 역할에 따라 좌우된다.¹⁰⁾ 이 효소는 접합후막의 신경하간극(subneural cleft)에 농축되어 있으며 그 외 신경 조직이나 적혈구 속에도 함유되어 있다.¹¹⁾ 이와 같은 효소가 혈장내에도 함유되어 있는데 이것은 혈장 cholinesterase 혹은 pseudocholinesterase라고 명명하여 구별하고 있다.¹¹⁾

혈장 cholinesterase는 마취 중 사용하고 있는 일부 근이완제 대사에 밀접한 관계가 있다. 즉 탈분극성 근이완제이며 acetylcholine 두 분자가 결합된 형태의 구조식을 가진 succinylcholine은 간장에서 만들어지는 효소인 혈장 cholinesterase에 의해 succinylmonocholeine과 choline으로 신속히 분해되며 2차 단계로 succinylmonocholine은 서서히 succinate와 choline으로 분해되어 근이완 효과가 약해진다.¹²⁾ 따라서 succinylcholine 분해의 최대율은 약 $100 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ 이기 때문에 만일 succinylcholine의 반감기가 약 3분 이하면

단일 투여한 succinylcholine 100 mg의 약 70%가 1분 이내에 대사될 정도로 빨리 진행된다. 한편 비탈분극성 근이완제이며 benzylisoquinoline 구조를 가진 mivacurium은 succinylcholine에 비해 88%에 해당하는 부분이 혈장 cholinesterase에 의해서 대사 분해되는데 quaternary amino alcohol(compound I)과 quaternary monoester(compound II)로 분해되기 때문에 근이완 작용이 succinylcholine보다는 느리나 타 근이완제에 비해 신속히 진행된다.¹³⁾ 이와 같이 succinylcholine과 mivacurium은 다른 근이완제와 달리 혈장 cholinesterase의 영향을 받기 때문에 혈장내 이 효소의 농도가 근이완 과정을 결정하는 매우 중요한 위치에 있다. 따라서 이 효소의 혈장 농도를 저하시키는 요소는 succinylcholine과 mivacurium 분해를 지연시켜 이 두 근이완제의 작용 시간이 연장되는 것은 주지의 사실이다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 마취 중에 혈장 cholinesterase의 역할이 매우 큼에도 불구하고 이 효소의 혈장 농도를 저하시키는 경우가 많다. 혈장 cholinesterase 저하는 benzoylcholine¹⁷⁾과 propionic acid 또는 butyric acid의 thiocholine ester¹⁸⁾에 대한 분해율로서 알 수 있으나 선천적으로 유전 관계나 후천성으로 혈장 효소치가 저하되어 있거나 혈장 효소치는 정상이나 의인성으로 낮아지는 경우가 많다.¹⁹⁾

유전학적인 전지에서 저혈장 cholinesterase는 비정상적인 유전 인자에 의한 것이며^{14,15)} 후천적인 경우를 보면 혈장 cholinesterase의 활성도가 여자보다 남자에서 더 크며¹⁹⁾ 특히 임신 중에는 20 내지 30% 감소되며 만삭때는 더 떨어지게 된다.²⁰⁾ 따라서 산후 기간 중에 succinylcholine을 투여하면 근이완 효과가 더 연장되는 것을 볼 수 있다.²⁰⁾ 또한 신생아에서 생후 6개월까지는 효소치가 정상보다 떨어져 있다.²¹⁾ 한편 혈장 cholinesterase는 간장에서 합성되며 혈청 albumin 치와 그 농도가 병행한다. 이 단백질들의 감소는 만성 간질환과 영양실조가 간접적인 원인이 되며 간기능 저하가 혈장 cholinesterase 치를 저하시킨다.¹¹⁾ 그러나 혈장 cholinesterase 치가 정상인 상태에서 의인성 원인으로 수술중이나 마취 중에 감소함으로서 야기되는 문제가 마취과 의사들을 당혹하게 하는 경우가 있다.

개심수술(open heart surgery)시 인공심폐기를 작동하는 경우나²²⁾ plasmapheresis²³⁾로 인해 정상 효소치가 감소하는 경우도 있으나 특이한 것은 약물 투여

로 오는 정상 효소치 감소이다. 즉, atropine, morphine, meperidine 및 chlorpromazine은 물론 ester계 국소마취제 그리고 amide계 국소마취제인 dibucaine 및 bupivacaine도 모두 효소 억제 작용이 있다. 그 외에도 항 cholinesterase²⁴⁾는 물론 항 choline성 약물,²⁵⁾ propranolol,²⁶⁾ cytotoxic제²⁷⁾ 및 trimetaphan²⁸⁾ 등 여러 약제들이 있다. 특히 마취과 분야에서 흥미로운 것은 마취전에는 정상이던 혈장 cholinesterase 치가 마취 도중에 사용한 약제로 인해 감소되는 경우인데 마취제인 ketamine²⁹⁾과 propanidid³⁰⁾는 혈장 효소 억제 효과가 있으며 흡입마취제인 halothane과 enflurane의 대사 산물인 무기 불소 이온(inorganic fluoride ion)이 혈장 cholinesterase의 활성을 감소시킨다.^{31,32)} 그러나 본 연구에서는 마취 중 사용한 근이완제가 혈장 cholinesterase 농도에 어떤 영향을 미치며 혈장 cholinesterase에 의해 분해 대사되는 succinylcholine과 mivacurium의 근이완작용에 대한 연구 결과가 보고된 바 없어 각종 근이완제 투여 후 혈장 효소의 변화와 효소에 의해 분해되는 근이완제의 작용기간이 어떻게 변하는지를 관찰하여 보았다.

근이완제 중 pancuronium은 동물 실험에서 purified bovine erythrocyte acetylcholinesterase(Sigma Chem. Corp. St Louis)와 horse serum cholinesterase(Schuchardt, GmbH, München)를 똑같이 억제하였다는 보고가 있으며 그 억제율(K_i)은 erythrocyte acetylcholinesterase에 대해서는 약하고 혈장 cholinesterase에 대해서는 비교적 강하다고 한다.³³⁾ 따라서 임상용량(0.04~0.10 mg/kg)의 pancuronium은 erythrocyte acetylcholinesterase를 억제시키지 못하나 혈장 cholinesterase는 억제시킬 수 있다고 하였다.³³⁾ 그 외에도 Ferguson등,³⁴⁾ Schuh등,³⁵⁾ Stovner³⁶⁾ 및 Whittaker등³⁷⁾도 다소 차이는 있으나 항혈장 cholinesterase 효과가 있다고 하였다. 한편 pancuronium은 태반을 통과하여 태아의 혈장 cholinesterase 치를 억제한다는 보고³⁸⁾도 있으나 pancuronium을 사용하지 않은 산모에서 태어난 신생아에서도 혈장 cholinesterase 치가 감소되어 있는 것을 보아 원인 규명에 혼선을 가지고 온다. 그 외에 다른 여러 근이완제에 의한 혈장 cholinesterase 치의 변화에 대한 연구보고는 아직 없기 때문에 근이완제와 혈장 cholinesterase와의 관계를 단정 짓기는 매우 어렵다. Katz³⁹⁾는 succinylcholine에 의한 속상수축을 예방하기 위해 전처치한 소량의 pancuronium이

succinylcholine에 의한 무호흡을 연장시키지 않았다고 하였다. 그러나 이는 pancuronium의 양이 적었고 (0.02~0.04 mg/kg) pancuronium 투여 후 20 내지 60 분이 지난 후에 succinylcholine을 투여함으로써 pancuronium에 의한 혈장 cholinesterase 억제 효과가 많이 사라진 후이기 때문인 것으로 보인다. Cullen⁴⁰⁾도 전처치한 소량의 비탈분극성 근이완제가 succinylcholine에 의한 무호흡을 연장시키지 않았다고 하였다. Stovner등³⁶⁾은 0.02 mg/kg의 pancuronium 투여시 10~15%의 혈장 cholinesterase의 억제가 나타났으나 이 정도는 succinylcholine의 작용을 연장시키기는 어렵다고 하였다. Stoelting⁴¹⁾도 pancuronium 0.1 mg/kg 투여시 10분간 효소 활성의 의미 있는 감소는 없었다고 하였다. 그러나 본 연구에서 pancuronium 투여 군에서 투여 3분 후 평균 6%의 혈장 cholinesterase의 감소가 나타났으며 투여 30분 후까지 비슷하게 유지되었다. 이는 Mirakhur등⁴²⁾이 pancuronium 0.1 mg/kg을 투여한 후 9~10%의 혈장 cholinesterase 감소가 있었다는 결과와 유사하다. 그러나 Stovner등³⁶⁾의 연구에서는 pancuronium 0.1 mg/kg 투여 3분 후에 60%정도 혈장 cholinesterase가 감소하였으며 이후 조금씩 회복되기는 하였으나 pancuronium 투여 45분 후까지도 40%정도 억제된 상태가 지속되었는데 이 정도의 억제는 succinylcholine의 작용 시간을 연장시킬 수도 있으며 이는 pancuronium의 대사 산물 때문이라고 하였다. Bennett등⁴³⁾은 succinylcholine 1.5 mg/kg 투여 전에 전처치한 pancuronium 0.02 mg/kg에 의해 10명의 환자 중 7명에서 succinylcholine의 반응이 연장되었다고 하였는데 이 기전은 확실치 않으나 pancuronium이 혈장내에서 혈장 cholinesterase와 반응하여 pancuronium-enzyme 복합체를 형성함으로써 succinylcholine의 가수분해를 방해하기 때문일 것으로 생각된다 하였다. 그러나 본 연구에서는 succinylcholine 1.0 mg/kg 투여 전 pancuronium 전처치가 succinylcholine의 근이완 작용에 영향을 미치지 않는 것으로 mivacurium 0.16 mg/kg 투여 전 전처치에서는 근이완 발현시간의 현저한 단축을 일으켰으며 근이완 회복시에는 임상작용시간, 회복지수 및 전작용시간 모두가 mivacurium을 단독 투여하였을 때보다 분명히 연장된 것을 관찰할 수 있었다.

Mirakhur등⁴²⁾은 vecuronium이 pancuronium보다 혈장 cholinesterase를 억제시키는 정도가 적다고 하였

으며 vecuronium의 용량에 따라 억제 정도가 심해진다고 하였다. 또한 Whittaker³⁷⁾과 Bowman⁴⁰⁾도 vecuronium이 pancuronium에 비해 효소 활성도의 억제 정도가 적다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 vecuronium 투여군에서 투여 3분 후에 혈장 cholinesterase가 현저하게 감소되었으며 그 감소 현상이 30분까지 지속되었다. 그리고 그 정도는 pancuronium 투여군보다 억제가 적었지만 두 군간에 통계적 차이는 없었다. 그러나 본 실험에서 succinylcholine 1.0 mg/kg 투여 전 vecuronium 전처치가 근이완 효과에 영향을 미치지 않았으며 mivacurium 0.16 mg/kg 투여 전 전처치 때는 근이완 발현시간을 단축시켰으며 근이완 회복시 임상작용시간, 회복지수 및 전작용시간을 다소 연장시켰으나 통계학적 의의는 없었다. 한편 pancuronium과 vecuronium은 같은 steroid 구조를 가지고 있는데 pancuronium은 2개의 4가 ammonium group을 가지고 있는데 반해 vecuronium은 1개만 가지고 있으며 이 차이가 혈장 cholinesterase의 억제 정도와 연관이 있는 것으로 생각이 된다. Savage⁴⁵⁾은 pancuronium 분자가 유연성이 적고 2개의 acetylcholine 유사 부분이 있어서 진성 acetylcholinesterase를 억제하는 것과 연관된다고 하였는데 혈장 cholinesterase에서도 적용할 수 있을 지는 의문이다. Pancuronium은 정상적인 phenotype의 혈장 cholinesterase를 억제하는 반면 vecuronium은 비정상적인 효소를 더 억제한다고 한다.³⁷⁾ 따라서 vecuronium은 임상적으로 succinylcholine 및 mivacurium의 작용을 연장시키는 정도가 pancuronium보다 적은 것으로 생각된다. Foedde⁴⁶⁾은 acetylcholinesterase의 음이온 부위가 결합 특이성을 결정하는 반면 실제 대사 작용은 ester 부위에서 일어난다고 하였는데 혈장 cholinesterase도 이와 비슷한 구조로 되어 있다고 본다면 비정상적인 혈장 cholinesterase에서 존재하는 ester 부위의 구조적 차이가 pancuronium 또는 vecuronium에 대한 친화성과 연관된 것으로 보인다.³⁷⁾

d-Tubocurarine은 succinylcholine의 부작용을 효과적으로 감소시키고 작용 시간에 영향을 미치지 않기 때문에 전처치제로 사용하기에 가장 좋은 약제이다.⁴⁷⁾라는 보고는 있으나 이것이 혈장 cholinesterase 치의 변화와 무관하기 때문인 것으로 본다. 따라서 d-tubocurarine은 atracurium과 같은 benzylisoquinolium 계통의 근이완제이므로 본 연구에서 atracurium이 혈장

cholinesterase 치를 감소시키지 못한 것으로 추측되며 d-tubocurarine 및 atracurium 전처치가 mivacurium의 근이완 발현시간을 단축시킨 것은 priming principle에 의한 것이며 근이완 회복지수에는 거의 영향을 미치지 않은 것으로 미루어 보아 아직 광범위한 연구 결과는 없으나 이 계통의 근이완제는 혈장 cholinesterase 치에 영향을 주지 않는 것으로 생각된다.

이상을 총괄하여 보전대 본 연구 결과에서 aminosteroid 계통의 근이완제인 pancuronium과 vecuronium은 분명히 혈장 cholinesterase 치를 감소시켰으며 mivacurium의 대사를 지연시켜 회복시간을 연장시키는 것을 관찰할 수 있었으며 pancuronium, vecuronium, atracurium 및 d-tubocurarine의 소량 전처치가 mivacurium의 근이완 발현시간을 단축시켰다. 그러나 succinylcholine은 혈장 cholinesterase에 의해 분해되는데도 불구하고 본 연구에서 pancuronium과 vecuronium 투여 후 근이완 발현시간의 단축도 회복시간의 지연도 관찰할 수 없었다. 이 결과는 사용한 pancuronium 및 vecuronium의 용량이 적었거나 succinylcholine의 작용이 빨리 진행됨으로서 관찰하지 못한 것인지 확인할 바 없어 추후 이에 대한 연구가 더 필요하다고 생각된다. 결론적으로 benzylisoquinolium계 근이완제인 atracurium은 혈장 cholinesterase 치의 감소에 영향이 없었으나 aminosteroid계 근이완제인 pancuronium과 vecuronium은 혈장 cholinesterase 치를 감소시키는 경향이 있으며 따라서 이 효소의 활성도 저하로 mivacurium의 대사과정을 지연시켰다. 그러나 succinylcholine의 대사과정에서는 영향이 없었다는 것은 추후 연구해 볼 과제라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Dale H: Chemical transmission of the effects of nerve impulses. *Br Med J* 1934; i: 835-40.
2. Jenerick HP, Gerrard RW: Membrane potential and threshold of single muscle fiber. *J Cell Comp Physiol* 1953; 35: 546-9.
3. Bowman WC: The neuromuscular junction: Recent development. *Eur J Anaesthesiol* 1985; 2: 59-93.
4. Martin AR: Quantal nature of synaptic transmission. *Physiol Rev* 1966; 46: 51-66.

5. Fatt P, Katz B: Spontaneous subthreshold activity at motor nerve-endings. *J Physiol* 1952; 117: 109-28.
6. Feldman SA: Neuromuscular block. Oxford, Butterworth-Heinemann. 1996, pp 22-34.
7. Vizi ES, Somogyi GT: Prejunctional modulation of acetylcholine release from the skeletal neuromuscular junction: link between positive(nicotinic)- and negative(muscarinic)-feedback modulation. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 65-70.
8. Bauer JD: Clinical laboratory methods. 9th ed. St. Louis, Mosby Company. 1982, pp 602.
9. Bowman WC, Webb SN: Tetanic fade during partial transmission failure produced by non-depolarizing neuromuscular blocking drugs in the cat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1976; 3: 545-55.
10. Desmedt JE: Presynaptic mechanisms in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 209-46.
11. Foldes FF: Enzymes in anesthesiology. New York. Springer-Verlag. 1978.
12. Litwiller RW: Succinylcholine hydrolysis: A review. *Anesthesiology* 1969; 31: 356-60.
13. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RP, Sunder N, et al: The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride(BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988; 68: 723-32.
14. Viby-Mogensen J: Succinylcholine neuromuscular blockade in subjects homozygous for atypical pseudocholinesterase. *Anesthesiology* 1982; 55: 429-34.
15. Viby-Mogensen J: Succinylcholine neuromuscular blockade in subjects heterozygous for abnormal pseudocholinesterase. *Anesthesiology* 1984; 55: 231-35.
16. Bush GH: Prolonged apnoea due to suxamethonium. *Br J Anaesthesia* 1961; 33: 454-62.
17. Kalow W, Lindsay HA: A comparison of optical and manometric methods for the assay of human serum cholinesterase. *Can J Biochem Physiol* 1955; 33: 568-74.
18. Wakid NW, Tubbeu R, Baraka A: Assay of serum cholinesterase with succinylcholine and propionylthiocholine as substrates. *Anesthesiology* 1985; 62: 509-12.
19. Whittaker M: Pseudocholinesterase variants and the anaesthetist. *Anaesthesia* 1980; 35: 174-97.
20. Leighton BL, Cheek TG, Gross JB, Apfelbaum JL, Shantz BB, Gutsche BB, et al: Succinylcholine pharmacodynamic peripartum patients. *Anesthesiology* 1986; 64: 202-5.
21. Cook DR, Ficher LG: Neuromuscular blocking effects of succinylcholine in infants and children. *Anesthesiology* 1975; 42: 662-5.
22. Jackson SH, Bailey GWH, Stevens G: Reduced pseudocholinesterase following hemodilutionary cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1982; 37: 319-20.
23. Wvad GJ, Hall GM: Plasmapheresis and pseudocholinesterase. *Br J Anaesth* 1978; 50: 945-7.
24. Baraka A, Wakid N, Mansour R, Haddad W: Effects of neostigmine and pyridostigmine on the pseudocholinesterase activity. *Br J Anaesth* 1981; 53: 849-51.
25. Zsigmond EK, Winnie AP, Barabas E, Wang XY: The inhibitory effect of glycopyrrolate on human pseudocholinesterase. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 20-2.
26. Whittaker M, Brittess JJ, Wicks RT: Inhibition of pseudocholinesterase variants by propranolol. *Br J Anaesth* 1981; 53: 511-6.
27. Gurman GM: Prolonged apnoea after succinylcholine in a case treated with cytotoxins for cancer. *Anesth Analg* 1972; 51: 761-5.
28. Poulton TJ, James FM, Lockridge O: Prolonged apnea following trimethaphan and succinylcholine. *Anesthesiology* 1979; 50: 54-6.
29. Schuh FT: Influence of ketamine on human pseudocholinesterase. *Br J Anaesth* 1975; 47: 1315-9.
30. Taussig PE, Stojak H, Bennett NR: In vitro interaction of propanidid and suxamethonium with pooled human pseudocholinesterase. *Br J Anaesth* 1979; 51: 181-6.
31. Kiniaris P, Fassoulaki A, Liarmakopoulou K: Serum cholinesterase activity following enflurane anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1978; 25: 506-8.
32. Wright DJ: Serum cholinesterase activity following anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1979; 25: 517-8.
33. Barzu T, Cuparencu B, Cardan E: The anticholinesterase activity of pancuronium bromide(Pavulon). *Biochem Pharmacology* 1974; 23: 166-8.
34. Ferguson A, Bevan DR: Mixed neuromuscular block: the effect of precurarization. *Anesthesia* 1981; 36: 661-6.
35. Schul FT: Serum cholinesterase: Effect on the action of suxamethonium following administration to a patient with cholinesterase deficiency. *Br J Anaesth* 1977; 49: 269-72.
36. Stovner J, Oftedal N, Holmboe J: The inhibition of cholinesterase by pancuronium. *Br J Anaesth* 1975; 47: 949-54.
37. Whittaker M, Britten JJ: Inhibition of the plasma cholinesterase variants by pancuronium bromide and some of its analogues. *Clin Chim Acta* 1980; 108: 89-94.

38. Spiers I, Sims AW: The placental transfer of pancuronium bromide. *Br J Anaesth* 1972; 44: 370.
39. Katz RL: Modification of action of pancuronium by succinylcholine and halothane. *Anesthesiology* 1971; 35: 602-6.
40. Cullen DJ: The pretreatment with non-depolarizing relaxants on the neuromuscular blocking action of succinylcholine. *Anesthesiology* 1971; 35: 572-8.
41. Stoelting RK: Serum cholinesterase activity following pancuronium and antagonism with neostigmine or pyridostigmine. *Anesthesiology* 1976; 45: 674-8.
42. Mirakhur RK, Ferres CJ, Lavery TD: Plasma cholinesterase levels following pancuronium and vecuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 451-3.
43. Bennett EJ, Montgomery SJ, Dalal FY, Raj PP: Pancuronium and the fasciculations of succinylcholine. *Anesth Analg* 1973; 52: 892-6.
44. Bowman WC: Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1982; 54: 147-60.
45. Savage DS, Cameron AF, Ferguson G, Hannaway C, Mackay IR: Molecular structure of pancuronium bromide(3 α , 17 β -diacetoxy-2 β , 16 β dipiperidino-5 α -androstane dimethobromide) a neuromuscular blocking agent. *J Chem Soc(B)* 1971; 410-5.
46. Froedde HC, Wilson IB: *Acetylcholinesterase in the enzymes, 5, hydrolysis, hydration*. 3rd ed. New York, Academic press. 1971, pp 87-114.
47. 이진승, 이장원, 옥시영, 김유재, 박옥, 김성열: Succinylcholine 투여전 소량의 비탈분극성 근이완제의 전처치가 삼관 조건에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1993; 26: 50-5.