고양이에서 Magnesium 전처치가 Cis-atracurium의 근이완 작용에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학고실 및
¹분당 제생병원 마취과

심규대 · 최미영¹ · 김진수 · 이종진 · 신양식

= Abstract =

The Effects of Magnesium-Pretreatment on the Neuromuscular Blocking Actions of Cis-atracurium in the Cat

Kyu-Dae Shim, M.D., Mi Young Choi, M.D.¹, Jin Soo Kim, M.D.
Jong Jin Lee, M.D. and Yang-Sik Shin, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
and ¹Department of Anesthesiology, Pundang Jesaeng
General Hospital, Sunnam, Korea

Background: Cis-atracurium is more potent, and less likely to release histamine and has better autonomic and cardiovascular stability, compared to atracurium. It is eliminated mainly by Hofmann reaction and produces less amounts of laudanosine, the first metabolite which has the CNS stimulating property. However, drug interactions with several ions, such as magnesium that is popular in treating eclampsia have not yet to be known.

Methods: Using sciatic nerve-anterior tibialis preparation in the cat, we tried to find out whether cis-atracurium has the cumulation effect by administering four consecutive 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of cis-atracurium. After confirming that the cis-atracurium had no cumulation effect, we proceeded the dose-response study to find out the ED_{50} , ED_{95} and action duration of cis-atracurium in control group(II) and magnesium-pretreated group(III). After cumulative dose-response study, in the half of the group II and III, the infusion rate to maintain 90% twitch depression at least for 20 minutes was obtained, and afterwards, the recovery index was measured after the discontinuation of infusion. In the other half of the group II and III, while maintaining 90% twitch depression at least for 20 minutes through continuous infusion of cis-atracurium, we administered the 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of neostigmine to measure the onset time, action duration and antagonism effect of the drug.

Results: The cis-atracurium did not have the cumulation effect and in group III, ED_{50} and ED_{95} were decreased significantly from $234 \pm 82 \mu\text{g}/\text{kg}$ to $103 \pm 18 \mu\text{g}/\text{kg}$ and from $399 \pm 123 \mu\text{g}/\text{kg}$ to $173 \pm 28 \mu\text{g}/\text{kg}$, respectively, compared with group II. The action duration of cis-atracurium ED_{95} in group III($190 \pm 52 \text{ sec}$) was significantly longer than in group II($143 \pm 29 \text{ sec}$). The infusion rate of cis-atracurium to maintain 90% twitch depression was significantly higher in group II in the spontaneous recovery

논문접수일 : 1998년 5월 22일

책임저자 : 신양식, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 마취과, 우편번호: 135-270, Tel: 3497-3520, Fax: 3463-0940

*석사학위 논문임.

and the neostigmine-induced antagonism(6.63 ± 2.37 and 4.47 ± 1.58 $\mu\text{g/kg/min}$), respectively.

Conclusion: The cis-atracurium do not have the cumulation effect. And, the magnesium potentiates the neuromuscular blocking actions of cis-atracurium. However, it has no effect on the antagonism action of neostigmine. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 215~222)

Key Words: Antagonists, neuromuscular relaxants: neostigmine. Ions: magnesium. Neuromuscular relaxants: cisatracurium. Pharmacology: potency, infusion rate.

서 론

Cis-atracurium은 benzylisoquinolinium계 비탈분극성 근이완제인 atracurium의 10가지 광학 이성체중 R-cis와 R'-cis 형태의 두 가지 이성체만을 분리한 것으로서,¹⁾ atracurium에 비해 역가가 높고 동일 역가의 용량을 투여하였을 때 약력학적 특성에 있어서 atracurium과 큰 차이를 보이지 않으며²⁾ 임상적 용량에서 histamine 분비가 거의 없고 자율신경계 및 심혈관계에 미치는 영향도 훨씬 적다.^{3~6)}

Atracurium은 혈장 pseudocholinesterase의 ester hydrolysis에 의해 약 2/3가 대사되고 일부가 비효소성 화학적 기전인 Hofmann elimination에 의해 대사되는데 비해,⁷⁾ cis-atracurium은 약 77% 정도가 Hofmann reaction에 의해 대사가 이루어지는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 또한 제 1단계 대사 물질로 중추신경 흥분 작용이 있는 laudanosine의 생성이 atracurium에 비해 아주 적기 때문에⁹⁾ 근래에 임상에도 도입된 약제이다.

그런데 cis-atracurium은 아직까지 다른 약제 또는 이온과의 상호 작용, 특히 임신중 발생한 전자간증의 치료제로 사용되는 magnesium에 의한 근이완 증강 혹은 길항 효과에 대해서는 구체적으로 알려진 바가 없다.

한편 magnesium은 자간증 또는 전자간증 환자에서 경련 치료 혹은 이를 예방하는 데에 가장 효과적인 약제로, 임상에서 자주 사용되고 있으며 태아나 산모에게 있어서 그 안정성을 인정받음으로써 적응이 되는 경우, 임신 말기 특히 출산직전 혹은 제왕절개술 전에 사용되고 있다.^{10~12)}

Magnesium은 신경근 접합부에서 아세틸콜린 분비를 감소시키고 후접합부에서 아세틸콜린의 탈분극 작용을 저해하며 근섬유막의 흥분도를 감소시킴으로써, 혹은 혈중 농도 증가시 단독으로 골격근 이완

효과를 나타낸다. 술전에 magnesium을 투여한 자간증 또는 전자간증 환자의 마취시 일반적인 탈분극성 및 비탈분극성 근이완제의 작용이 증강됨이 실험동물에서나 임상에서 입증된 바 있다.^{12~14)}

이에 본인은 고양이를 대상으로하여 magnesium에 의한 cis-atracurium의 근이완 작용에 대한 영향을 규명하고자 전경골근-좌골신경 표본을 통한 누적 용량-반응 실험을 시행하여 magnesium 전 처치 유무에 따른 역가의 변화 정도를 얻고, 작용 지속 시간, 주입 속도 및 회복 지수 등의 약력학적 특성의 변화와 neostigmine에 의한 최대 가역 효과를 관찰하였다.

대상 및 방법

암수 구별없이 체중 2.0~4.0 kg의 성체 한국산 고양이 30마리를 대상으로 하여 각각 10마리씩 3군으로 무작위로 나누었다. I군은 cis-atracurium의 축적 효과 유무를 관찰하였다. 제 II 및 III군은 cis-atracurium의 누적 용량-반응 실험으로 10% 연속 높이를 유지하기 위한 적정 주입 속도를 찾고 그 각각의 반수 실험 동물에서는 주입을 중단하여 자연 회복을 보고, 반수는 계속 점적 주입하의 neostigmine에 의한 최대 가역 효과를 보았다. 제 III군은 magnesium을 전처치하였으며 II군은 동량의 생리식염수를 전투여하고 동일 실험을 시행하였다.

각 군 공히 ketamine hydrochloride 20 mg/kg을 피하 주사하여 마취 유도한 후 기관절개하고 좌전족의 한 정맥에 20G Angiocath[®]로 정맥로를 확보하여 실험과정동안 0.9% 생리식염수를 4~6 ml/kg/hr의 주입속도로 수액 공급하면서, 0.1% pentobarbital sodium을 3 mg/kg 일회 정주하고, 혈압과 심박수에 따라 증감하되 2~3 $\mu\text{g/kg/min}$ 내외의 점적 속도로 지속 주입함으로써 마취를 유지하였다.

기관을 절개하여 2.5~4.0 mm 내경의 기관 내관

을 삽입한 후 Ugobasile[®] animal ventilator(Ugobasile[®], Comerio-Varese, Italy)를 이용하여 대기 가스로 10 ml/kg의 일회 환기량과 분당 20~30회의 호흡수로 조절 호흡시킴으로써 동맥혈 이산화탄소 분압이 30~40 mmHg로 유지되도록 하였다. 지속적 혈압 관찰, 혈액 채취 및 약물 주입로의 확보를 위하여 좌측 내경동맥과 외경정맥을 각각 도관하였다. 부정맥과 심박동수를 감시하기 위하여 심전도 standard lead II의 피하침 전극을 부착하였다. 혈압은 압력 변환기를 통해 polygraph(Grass[®] Model 79E, Quincy, Mass, U.S.A.)에 지속적으로 기록하였다.

전 실험과정 동안 직장에 전기 체온 소자를 삽입하여 YSI[®]-Telethermometer(Yellow Springs[®], Yellow Springs, Ohio, U.S.A.)에 연결하고 가온 담요와 전구를 사용하여 체온을 38~39°C로 유지토록 하였다.

적정 환기 및 산-염기 상태를 관찰하기 위하여 각 처치 전·후 동맥혈 가스 분석을 시행하고 혈장 주양이온 전해질치를 감시하였으며 정상 범위내로 유지하였다(Table 1).

근이완 정도의 지속적 관찰을 위해 우측 좌골 신경을 박리하여 근위부를 절찰하고 절찰 부위에서 1~2 cm 원위부의 총비골신경에 두 개의 백금 전극을 장착하여 신경자극기(Grass S44[®], Quincy, Mass, U.S.A.)에 연결한 후 0.1 Hz의 frequency와 0.2 msec의

duration으로 supramaximal square wave의 자극을 가하였다. 한편, 연축 반응을 보기 위해 동축의 전경골근의 건을 박리하여 그 말단부에 force-transducer (Grass FT-10[®], Quincy, Mass, U.S.A.)를 통하여 polygraph에 연결하고 경골 원위부를 고정하여 전경골근에 30~60 g의 휴식 장력(resting tension)을 부하함으로써 등척성 장력(isometric tension)을 기록하였다.

신경 자극에 의한 근력 기록을 시작한 뒤 30분 내지 1시간 정도 경과하여 근연축이 안정되면, cis-atracurium (GlaxoWellcome[®], London, U.K.) 100 µg/kg를 정주한 후 근수축력이 기본선으로 회복될 때까지 시간 간격을 측정하였고 동일 용량을 4회에 걸쳐 연속 반복 정주하여(Fig. 1) 각 시간 간격의 차를 얻었다. 이를 비교함으로써 cis-atracurium의 축적 효과와 유무를 관찰하였다.

Cis-atracurium을 초기량 25 µg/kg을 부하한 후 추가량 10 µg/kg를 근수축력이 95% 내외로 억제될 때까지 반복 정주하되, 각 용량 투여 후 세개의 같은 높이의 연축 반응이 얻어지면 다음 용량을 투여하여 cis-atracurium의 누적 용량-반응 곡선을 얻어 역가를 찾았다. 근연축이 최대로 억제된 후 연축이 10% 내외로 회복을 보일 때, 생리적 식염수에 cis-atracurium을 10 µg/cc 농도로 만든 후 syringe infusion pump(Terumo[®], Tokyo, Japan)를 통하여 근연축이 10% 내외로 일정하게 20분정도 유지되는 주입속도를 찾았다. 그 다음 무작위로 실험동물의 반수에서 자연 회복을 유도하여 근연축이 25%에서 75% 회복을 보일 때까지의 회복 지수를 산정하고, 나머지 반에서는 적정 주입 속도를 계속 유지하면서 neostigmine(Asia[®], 서울)을 10 µg/kg를 투여한 후 연축의 높이가 3회 이상 같아지면서 고원부(plateau)를

Table 1. Arterial Blood Gas Analysis prior to Cis-atracurium with Controlled Ventilation (in room air)

Parameters	Group		
	I	II	III
pH	7.34 ± 0.02	7.33 ± 0.07	7.36 ± 0.04
PaCO ₂ (mmHg)	30.9 ± 1.6	31.6 ± 4.4	31.9 ± 4.5
PaO ₂ (mmHg)	95.4 ± 5.9	100.1 ± 11.2	92.5 ± 6.0
Na ⁺ (mmol/L)	152.3 ± 4.6	151.0 ± 9.7	155.2 ± 2.1
K ⁺ (mmol/L)	3.2 ± 0.3	3.0 ± 0.4	3.5 ± 0.1
Ca ⁺⁺ (mg%)	4.7 ± 0.3	4.5 ± 0.7	4.8 ± 0.3

All values are expressed as mean ± SD.

Group I: cumulation effect study only for cis-atracurium.

Group II & III: cumulative dose-response study, infusion rate and antagonism of cis-atracurium without and with magnesium-pretreatment, respectively.

Fig. 1. A typical tracing of the study confirming the cumulation effect of cis-atracurium with four consecutive same doses(100 µg/kg). There is no significant difference in time interval from the end of injection to 100% twitch height recovered between sequential four doses. D1, 2, 3 & 4: 1st, 2nd, 3rd & 4th same doses of cis-atracurium.

보일 때를 최대 연축 반응으로 하고, 그 때까지를 발현 시간으로 하였으며 이때부터 연축이 neostigmine 투여 직전치로 돌아올 때까지를 작용 지속 시간으로 하였다. 연축 억제에 대한 최대 가역 효과의 산출은 neostigmine 투여 직전의 억제에 대한 백분율로 산정하였다.¹⁵⁾ 즉, neostigmine 투여 직전 연축 억제를 X라 하고, neostigmine 투여 후 40%의 최대 연축 반응을 보였다면 최대 가역 효과는 $(40 - (100 - X)) \times 100 / X$ 로 산정하였다.

Giesecke 등의¹⁰⁾ 고양이에서의 magnesium 용량-반응 실험에 근거하여 magnesium sulphate(대원®, 서울)의 초기량 35 mg/kg와 추가량 15 mg/kg를 95%의 근연축 억제를 보일 때까지 반복 정주하되 각 용량 투여 후 연축 세개의 같은 높이의 연축 반응이 얻어지면 다음 용량을 투여하였다. Magnesium으로 인한 근연축의 억제가 완전히 회복되면 II군에서와 같은 방법으로 cis-atracurium에 대한 용량-반응 실험 후 지속적 주입을 하였으며, 자연 회복 지수와 neostigmine의 연축 억제에 대한 최대 가역 효과를 판정하였다.

모든 값은 평균±표준편차로 표시하였다. 제 II 및 III군간의 회복 지수와 neostigmine의 최대 가역 효과는 unpaired t-test를 적용하고 동일 군내의 시간대별 비교 모수는 ANOVA 후 다중 비교하였다. 모든 결과 비교는 $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

Cis-atracurium 100 µg/kg을 4회에 걸쳐 반복 정주한 후 근연축이 100% 회복될 때까지의 각각의 시간 간격 차를 얻어 비교한 결과, 각각의 시간 간격이 15~16분 정도로 거의 차이가 없었다(Fig. 1, Table 2).

각 실험동물에서 누적 용량으로 95% 이상의 연축 억제를 보일 때까지 투여한 magnesium의 전체 용량은 85 ± 20 mg/kg였다. Magnesium에 의한 근연축 억제로부터 완전히 회복된 후, cis-atracurium의 누적 용량-반응 실험을 통하여 얻은 $ED_{50}(p < 0.001)$ 및 $ED_{95}(p < 0.0001)$ 는 전처치하지 않았을 때보다 44% 및 43%로 유의하게 감소하였다. 즉, cis-atracurium의 역가가 상승하였다. 작용 지속 시간 또한 유의하게 연장되었다($p < 0.05$)(Table 3).

10% 내외의 일정한 근 연축이 20분 정도 유지되

는데 필요한 적정 주입 속도는 magnesium 전처치하였을 때 통계적으로 유의하게 감소하였고($p < 0.05$), 회복 지수(근연축 회복이 25%에서 75% 될때까지의 시간) 역시 magnesium을 전처치 하였을 때 증가하는 소견을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

10% 내외의 근연축을 유지하는, 즉 90% 정도의 연축 억제가 이루어지는 cis-atracurium의 적정 주입 속도를 유지하면서 neostigmine을 투여하였을 때, neostigmine의 작용 발현 시간은 magnesium 전처치 유무와 상관없었고, 작용 지속 시간 및 최대 가역 효과는 magnesium 전처치하였을 때 증가하는 소견을 보이나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 5).

Table 2. Durations with the Sequential Equal Doses of the Cis-atracurium

Events	Duration (min)
D1	15.18 ± 4.87
D2	15.17 ± 3.86
D3	15.33 ± 4.48
D4	16.92 ± 4.38

All values are expressed as mean±SD.

Duration : from the end of injection to 100% twitch-height recovered. D1, 2, 3 or 4 : the duration for 1st, 2nd, 3rd or 4th dose, respectively.

Table 3. Potency and Duration of Cis-atracurium with or without Magnesium

	Group		(III/II)% [§]
	II	III	
$ED_{50}(\mu g/kg)$	$234 \pm 82^*$	103 ± 18	44
$ED_{95}(\mu g/kg)$	$399 \pm 123^†$	173 ± 28	43
Duration , $ED_{95}(sec)$	$143 \pm 29^†$	190 ± 52	43

Groupings are same as shown in Table 1.

Values are expressed as mean±SD.

* $p < 0.001$, $^†p < 0.0001$ and $^‡p < 0.05$ vs Group III.

The slopes in the dose-response curves between Group II and III are not significantly different.

[§](III/II)%: percent as the mean dose (III/II) ratio.

^{||}Duration, ED_{95} : from the maximal depression of cumulative ED_{95} to 10% TH-recovered

Table 4. Infusion Rate & Recovery Index of Cis-atracurium

Parameters	Group	
	II	III
Infusion rate ($\mu\text{g/kg/min}$)	$6.63 \pm 2.37^*$	4.47 ± 1.58
Recovery index (min)	6.6 ± 2.1	9.1 ± 6.5

Groupings are same as shown in Table 1.

All values are expressed as mean $\pm$ SD.

* $p < 0.05$ vs Group III.

Table 5. Antagonism Effect of Neostigmine during the Infusion of Cis-atracurium

Parameters	Group	
	II	III
Infusion rate [†] ($\mu\text{g/kg/min}$)	$7.88 \pm 1.14^*$	4.72 ± 1.49
Onset _{Neo} [†]	9.2 ± 3.9	9.1 ± 2.2
Duration _{Neo} [‡]	50.3 ± 24.4	88.9 ± 30.3
Antagonism effect [§]	25.8 ± 18.8	42.6 ± 13.7

Groupings are same as shown in Result(I).1

Values are expressed as mean $\pm$ SD. * $p < 0.05$ vs Group III.

[†] Infusion rate: the infusion rate of cis-atracurium to maintain steady twitch-height 10% at least for 20 min

[†] Onset_{Neo}: from the injection of neostigmine (10 $\mu\text{g/kg}$) to the time of 3 or more steady twitch-heights.

[‡] Duration_{Neo}: from the onset of neostigmine to the return of twitch-height before neostigmine.

[§] Antagonism effect: Percent-depression of twitch-height after comparing that before the neostigmine.

고 찰

본 연구는 고양이를 대상으로 cis-atracurium이 축적 효과가 없음을 관찰하였고, magnesium을 전처치한 후 시행한 누적 용량-반응 실험에서 cis-atracurium의 역가 및 작용 지속 시간의 변화와 일정한 근연축 억제제를 유지하기 위한 주입 속도 및 회복 지수 등의 약력학적 특성, 그리고 neostigmine에 의한 최대 가역효과에 미치는 영향을 관찰하였던 바, cis-atracurium은 magnesium 전처치로 인하여 cis-atracurium의 ED₅₀ 및 ED₉₅가 약 45% 내외 정도 감소하는

소견을 보였고 작용지속시간 역시 약 43%정도 증가함을 보여 주었다. 뿐만 아니라 90% 내외의 근연축 억제제를 일정하게 유지하기 위한 주입 속도는 유의하게 감소하였고 회복 지수 역시 증가하는 소견을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. Neostigmine에 의한 가역 효과에 있어서는 magnesium 전처치와 관계없이 발현 시간, 작용 지속 시간 및 최대 가역 효과에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

Magnesium을 전처치한 경우 cis-atracurium의 ED₅₀은 234 $\mu\text{g/kg}$ 에서 103 $\mu\text{g/kg}$ 로 약 44%정도 감소하는 소견을 보였고 ED₉₅ 역시 399 $\mu\text{g/kg}$ 에서 173 $\mu\text{g/kg}$ 로 약 43%정도 감소하는 소견을 보였으며, 누적 용량으로 ED₉₅를 투여한 후 근연축이 최대로 억제된 때부터 10%로 회복될 때까지를 작용지속시간이라 할 때 작용지속 시간 역시 143초에서 190초로 약 43% 정도 증가하는 소견을 보였다. 즉, magnesium은 cis-atracurium의 역가를 증가시키며 작용 지속 시간 또한 연장시키는 것으로 미루어 보아, cis-atracurium의 근이완 작용이 magnesium에 의해 증강되는 것을 의미한다.

Magnesium은 항경련 효과와 혈관 이완에 의한 항고혈압 작용으로 임상에서 중증의 임신 중독증에 널리 쓰이고 있는데, 근이완 작용 기전은 운동신경 말단부에서의 아세틸콜린 분비 감소, 후접막에서의 아세틸콜린의 탈분극 작용의 약화 및 근 섬유막의 흥분도 감소에 기인한 것으로 잘 알려져 있다.¹⁶⁾ 이미 James 등은 magnesium의 curare 작용과 유사한 작용에 대하여 보고한 바 있고,¹⁷⁾ magnesium은 비탈분극성 근이완제 뿐만 아니라 탈분극성 근이완제의 효과를 증가시키는데, succinylcholine과 d-tubocurarine의 근이완 작용을 상가적으로 증가시키며, 역가는 d-tubocurarine의 1/1,000배 정도인 것으로 보고한 바 있다.^{10,18)} 또한 고양이에서 magnesium 자체의 근이완 작용이 vecuronium 역가의 약 1/1,000로서 상당한 근이완 효과가 있음을 보고하였으며,¹⁹⁾ 본 연구에서는 각 실험동물에서 누적 용량으로 ED₉₅ 내외가 되도록 magnesium을 투여 하였으며 총 투여량이 $85 \pm 20 \text{ mg/kg}$ 로 개체별 차가 컸을 뿐 아니라 정현정 등에 의해 밝혀진 magnesium의 ED₉₅ $42.3 \pm 8.8 \text{ mg/kg}$ 보다는 많은 용량이었다.¹⁹⁾ 정현정 등의 연구에서는 신부전을 야기하였으므로 magnesium이 신장을 통하여 배설되는 데에 지장을 초래하였을 것으로 생각

된다. 즉, 본 실험에서는 magnesium의 신장을 통한 배설에는 문제가 없었을 것이다.

고양이에서 pancuronium의 ED_{50} 이 혈중 magnesium 농도 증가에 따라 반비례적으로 감소함을 보고하였는데,²⁰⁾ 본 실험에서는 magnesium 투여 후 혈중 농도를 측정하지 않아서 농도 증가에 따른 변화는 관찰할 수 없었으나, 이들이 제시한 정도의 용량의 magnesium 전처치로 인하여 cis-atracurium의 ED_{50} 이 $234 \pm 82 \mu\text{g/kg}$ 에서 $103 \pm 18 \mu\text{g/kg}$ 로 약 44% 정도로 감소함으로써 이와 일치하는 소견을 보여 주었다. 고양이에서 magnesium 전처치로 인하여 vecuronium의 역가가 3배 증가한 것과는¹⁹⁾ 달리, 본 실험에서는 magnesium 자체의 역가를 측정하지 않아서 정확한 비를 비교하기는 어렵지만 cis-atracurium에서 2배 정도의 역가 상승을 볼 수 있었으며, magnesium의 전처치가 cis-atracurium의 근이완 작용을 연장시켰다. 이는 vecuronium이나 mivacurium에서 밝혔듯이 magnesium의 전 처치가 근이완제의 작용을 강화시킬 뿐 아니라 연장시킨다는 보고와 일치한다.¹⁹⁾ 이들의 연구에서 magnesium의 배설은 신장 기능에 의존하고 근이완제인 vecuronium은 간장으로 주로 배설되므로 근이완제가 배설되는 주 장기의 이상이 없어도 근이완 작용이 증강 혹은 지속 시간이 연장됨을 보여주고 있고, 본 연구에서는 magnesium의 배설에 지장이 없고 근이완제인 cis-atracurium이 장기에 의존성이 없는 대사경로를 취하는데도 근이완 효과가 증강되고 작용 지속 시간이 연장됨을 보이고 있다.

Atracurium은 같은 intermediate-acting 비탈분극 근이완제인 vecuronium보다 축적 효과는 적다고 알려져 있으나,²¹⁻²³⁾ 본 연구에서는 cis-atracurium의 축적 효과 유무를 알아보기 위해 누적 용량-반응 실험을 시행하였다. 즉, 동일 용량을 연속적으로 투여할 때 각 용량에 대한 작용지속 시간의 차이가 없기 때문에 앞서 투여된 용량이 다음 용량의 지속시간을 연장시키지 않음을 알 수 있었다.

본 연구의 누적 용량-반응 실험에서 누적된 cis-atracurium의 ED_{95} 내외의 용량에 대한 지속 시간의 연장은 magnesium에 의해 뚜렷하게 나타났다. 인체에서 cis-atracurium의 ED_{95} 가 0.05 mg/kg 정도인데 비해 본 실험의 고양이에서 0.4 mg/kg 인 것과 90~95% 연축 억제제를 유지하기 위한 점적 주입 속도가

인체에서²⁾ $1.5 \mu\text{g/kg/min}$ 인데 비해 고양이에서 $6.6 \mu\text{g/kg/min}$ 인 것으로 미루어 볼 때, cis-atracurium에 대하여 고양이가 인체보다 5~10배 더 resistant 하다고 짐작된다.

본 연구에서 90% 내외의 연축 억제를 도모하는 점적 주입 속도가 magnesium에 의해 현저히 감소하였으나 자연 회복을 유도하였을 때 회복 지수는 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이것은 cis-atracurium의 대사가 주로 Hofmann 제거에 의존하므로 magnesium이나 다른 장기에 대한 의존도가 낮기 때문이다.^{8,24)} 이런 점에서 mivacurium도 같은 결과를 보였다고²⁵⁾ 보고한 것과 일치하고 있다.

90% 내외의 연축 억제를 유발하는 cis-atracurium의 점적 주입 속도를 유지하면서 투여한 neostigmine의 가역효과는 neostigmine의 발현 시간, 작용 지속 시간 및 최대 가역 효과에서 magnesium 전처치 유무와 무관하였다. 물론 neostigmine의 최대 가역 시간이 magnesium 전처치군에서 조금 큰 경향을 보였는데, 이것은 cis-atracurium의 점적 주입 속도차와의 관계에서 비롯된 것으로 생각된다.

본 연구에서 magnesium을 95% 연축 억제가 유발될 때까지 누적 용량을 투여하였는데, 그 용량은 정현정등이 동일 방법으로 얻어낸 혈중 농도가 전자간증 환자의 치료역역인 혈중농도 $4 \sim 7 \text{ mEq/L}$ 범위 내인 5.9 mEq/L 내외였던 것을 참작하여, 같은 용량으로 magnesium을 투여하고 그로 인한 근이완이 회복된 후 거의 동일 시점에서 실험을 진행하였다.¹⁹⁾

본 연구에서 cis-atracurium의 역가와 지속 시간이 magnesium 전처치에 의해 증강되고, 90% 내외의 일정한 연축 억제를 위한 점적 주입 속도가 작아지는 것은 전투여한 magnesium에 의한 연축 억제가 완전히 소멸된 후에 비탈분극성 근이완제들의 작용이 강화된 것과 일치하고 있으나, neostigmine의 길항 효과는 별 영향을 받지 않았다.

결론적으로, 성체 암수 고양이 30마리를 대상으로 좌골신경-경골근 preparation을 통하여 cis-atracurium의 축적 효과 유·무와 magnesium 전처치 유·무에 따른 누적 용량-반응 실험을 행하여 그 역가의 차이를 관찰하고 점적 주입 후 neostigmine의 가역 효과를 비교하였던 바, magnesium에 의한 근연축 억제가 완전히 회복된 후 잔존 효과에 따른 cis-atracurium의 근연축 억제 효과의 증강은 역가의 항진과 지속 시간

의 연장을 보였으나, neostigmine에 의한 길항 효과와는 무관하였고, cis-atracurium은 축적 효과가 없었다.

한편, 본 연구에서의 magnesium에 의한 cis-atracurium의 근이완 작용 증강은 임신 중독증 치료로 쓰이는 magnesium 혈중 농도 범위내에서 이루어졌기는 하나, 실제 임상에서의 효과를 평가하는 연구가 뒤따라야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Wastila WB, Maehr RB: The pharmacological profile of 51w89, the R cis-R'cis isomer of atracurium in cats. *Anesthesiology* 1993; 79: A946.
2. Mellinshoff H, Radbruch L, Diefembach C, Buzello W: A comparison of cis-atracurium and atracurium: onset of neuromuscular block after bolus injection and recovery after subsequent infusion. *Anesth Analg* 1996; 83: 1072-5.
3. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia MM: The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 1131-8.
4. Lepage J, Malinovsky J, Malinge M, Lechevalier T, Dupuch C, Cozian A, Pinaud M, Souron R: Pharmacodynamic dose-response and safety study of cis-atracurium(51W89) in adult surgical patients during N₂O/O₂/opioid anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 823-9.
5. Wastila WB, Maehr RB, Turner GL, Hill DA, Savarese JJ: Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium and five isomers in cats. *Anesthesiology* 1996; 85: 169-77.
6. Bryson HM, Faulds D: Cisatracurium besilate. A review of its pharmacology and clinical potential in anesthetic practice. *Drugs* 1997; 53: 848-66.
7. Stiller RL, Cook DR, Chakravorti S: In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br J Anaesth* 1985; 57: 1085-8.
8. Kisor DF, Schmith Vd, Wargin WA, Lien CY, Ornstein E, Cook DR: Importance of the organ-independent elimination of cis-atracurium. *Anesth Analg* 1996; 83: 1065-71.
9. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM: Pharmacokinetics of 1R-cis 1'R-cis atracurium besylate and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 75: 431-5.
10. Giesecke AH, Morris RE, Dalton MD, Stephen CR: Of magnesium, muscle relaxants, toxic patients, and cats. *Anesth Analg* 1968; 47: 689-95.
11. Roger SF, Flowers CE, Alexander JA: Aggressive toxemia management(preeclampsia and eclampsia). *Obstet Gynecol* 1969; 33: 724-8.
12. Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, Ostheimer GW: Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulfate. *Anesth Analg* 1985; 64: 1220-2.
13. Kambam JR, Mouton S, Entman S, Sastry BRV, Smith BE: Effect of pre-eclampsia on plasma cholinesterase activity. *Can J Anaesth* 1987; 34: 509-11.
14. Ahn EK, Bae SJ, Cho BJ, Shin Y-S: The infusion rate of mivacurium and its spontaneous neuromuscular recovery in magnesium-treated parturients. *Anesth Analg* 1998; 86: 523-6.
15. Magorian TT, Lynam DP, Caldwell JE, Miller RD: Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990; 73: 410-4.
16. del Castillo J, Engbaek L: The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol (London)* 1954; 124: 370-84.
17. James MFM, Cork RC, Dennett JE: Succinylcholine pretreatment with magnesium sulfate. *Anesth Analg* 1986; 65: 373-6.
18. Ghonheim MM, Long JP: The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1970; 32: 23-7.
19. 정현정, 이훈수, 신양식, 윤일영: 고양이에서 급성신부전시 Magnesium 전처치가 Vecuronium의 근이완 작용에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1045-52.
20. Lee C, Nyuyen NB, Tran BK, Katz R: Quantification of magnesium and pancuronium interaction in the diaphragm and the tibialis anterior. *Anesthesiology* 1982; 52: A392.
21. Ali HH, Savarese JJ, Basta SJ, Sunder N, Gionfriddo M: Evaluation of cumulative properties of three new non-depolarizing neuromuscular blocking drugs BW A444U, atracurium, and vecuronium. *Br J Anaesth* 1983; 55: 107S-11S.
22. Ward S, Weatherley BC: Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites. *Br J Anaesth* 1986; 58: 6S-10S.
23. Scott RPF, Savarese JJ, Basta SJ, Embree P, Ali HH, Sunder N, Hoaglin DC: Clinical pharmacology of

atracurium given in high dose. Br J Anaesth 1986; 58: 834-9.

24. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, Hunter JM: Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cis-atracurium or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ven-

tilation in an intensive therapy unit. Br J Anaesth 1996; 76: 382-8.

25. 이현숙, 최미영, 방은치, 유은숙, 신양식: 고양이에서 Gentamicin 이나 Magnesium 이 Mivacurium의 근육완 작용과 그 가역에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1995; 28: 194-202.
-