혈류차단방법에 의한 Succinylcholine, Mivacurium 및 Vecuronium의 시간경과에 따른 근이완반응

순천향대학교 의과대학 마취과학고실

김순임 · 허후만 · 도석주 · 이정석 · 김선종 · 김성열

- Abstract -

The Neuromuscular Effects of Succinylcholine, Mivacurium and Vecuronium Corresponding to the Blood Flow Occlusion of Time in the Isolated Forearm

Soon Im Kim, M.D., Hoo Man Heo, M.D., Suk Joo Doh, M.D.
Jeong Seok Lee, M.D., Sun Chong Kim, M.D. and Sung Yell Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Background: The magnitude of neuromuscular blockade is related to plasma concentration of muscle relaxants. This study was designed to compare the maximal depression of twitch height by blood flow occlusion using a tourniquet at various time interval after intravenous administration of muscle relaxants.

Method: We studied 127 healthy male adult patients who underwent elective surgery under the general anesthesia with propofol infusion and 50% nitrous oxide. The single supramaximal twitch stimulation applied to the ulnar nerve at the wrist at 1 Hz. The twitch response of adductor pollicis muscles were measured by a 2 kg Load Cell strain gauge with a thumb piece modification and recorded by a Gould TA 240 recorder. After occlusion of blood flow by the tourniquet in the upper arm, in which the neuromuscular monitoring was applied on the wrist, we administered the equipotent dose (ED_{95}) of succinylcholine (S group), mivacurium (M group), and vecuronium (V group) intravenously on the contralateral arm respectively. We measured the maximal depression (%) of twitch height after the releasing tourniquet at 30, 60, 90, 120, 150, and 240 second intervals after the injection of each drug.

Results: The depression of twitch height was not found from 90 seconds of tourniquet time in the M group, and 120 seconds of tourniquet time in the S group. However, in the V group, the depression of twitch height was maintained to 240 seconds of tourniquet time.

Conclusions: It is suggested that the plasma concentration of mivacurium declined faster than that of succinylcholine, and that of vecuronium decreased slowest among the groups after intravenous administration of equipotent dose (ED_{95}). (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 679~683)

Key Words: Neuromuscular relaxants: succinylcholine; mivacurium; vecuronium. Pharmacokinetics: neuromuscular blockade. Neuromuscular transmission: twitch response.

논문접수일 : 1998년 4월 20일

책임저자 : 김순임, 서울시 용산구 한남동 657-58, 순천향대학교 부속병원 마취과학고실, 우편번호: 140-743
Tel: 709-9294

서 론

근이완제의 약리학적 효과는 신경근접합부내의 약물농도와 수용체간의 상호작용에 의하여 농도에 의존적이다. 그러나 이곳의 약물농도와 수용체의 점유를 측정하는 것은 거의 불가능한 일이므로 임상적으로는 작용부위의 약물농도는 혈장농도를, 수용체 점유는 신경근차단 정도를 측정함으로써 간접적으로 판단하며, 신경근차단 정도는 혈장농도에 의존하는 밀접한 관계가 있다.¹⁾

최근 소개된 mivacurium은 단기간 작용하는 새로운 비탈분극성 근이완제로서 다른 비탈분극성 근이완제들에 비해 발현시간이나 회복이 빠른 편이나 succinylcholine에 비하면 느리고, 근이완 작용은 succinylcholine과 마찬가지로 혈장 cholinesterase에 의해 분해되어 끝나게 된다.²⁻⁵⁾

Succinylcholine은 투여 직후부터 혈장 내에서 신속히 분해되어 일부는 수용체 부위에 도달하기도 전에 분해되며,⁶⁻⁷⁾ mivacurium은 혈장 cholinesterase에 의한 분해 속도가 succinylcholine의 70 내지 88%에 달하므로 이들의 정맥내 투여 후 시간에 따르는 혈장 농도의 변화를 정확히 측정하는 것은 쉽지 않다.²⁻⁵⁾

따라서 본 연구에서는 mivacurium, succinylcholine 및 vecuronium을 각각 투여 후 시간경과에 따른 혈장농도 감소를 알아보기 위한 간접적인 방법으로, 구혈대를 이용하여 주어진 시간만큼 혈류를 차단시킨 다음, 각각의 근이완제가 일차 분포된 후 체순환에 남아 있는 혈장농도가 구혈대를 풀어 혈류를 재개함으로써 나타내는 근이완 반응을 관찰하여 보았다.

대상 및 방법

1) 연구대상

병원 윤리 위원회의 승인을 받아 본원에서 계획 수술을 시행 받은, 미국마취과학회 신체등급 I, II에 속하는, 성인 남자 환자 128명을 대상으로 하였다.

2) 마취 방법

마취전투약으로 glycopyrrolate 0.2 mg와 midazolam 3~4 mg를 수술 1시간 전에 근육주사하였고, 수술실에서 혈압, 맥박, 체온, 심전도 등 전신마취에 필요한

기본적인 환자 감시장치 하에, fentanyl 2~3 $\mu\text{g/kg}$ 와 propofol 2.5 mg/kg를 정주 하여 의식 소실을 유도한 후 laryngeal mask airway(Intavent Co. UK)를 이용하여 기도를 확보하였고, 50% N_2O 투여와 propofol 10 mg/kg/hr의 지속적인 정주로 마취를 유지하였다.

3) 근이완 감시 및 측정

마취유도 후 환자상태가 안정하게 유지되고 있다고 판단하였을 때 손목부위의 척골신경을 말초신경 자극기인 Innervator(Fisher & Paykel, New Zealand)를 이용하여 70 mA, 0.2 ms, 1 Hz의 극대 단순연축자극을 가하였다. 이때 척골신경 자극에 의해 나타나는 무지개전근(thumb adductors)의 연축반응은 thumb piece modification인 2 kg Load Cell Strain Gauge(Model No. 505H, RS Component, Ltd., UK)로 측정하여 Gould TA 240 Recorder(Gould Instrument, USA)로 기록하였다.

4) 연구방법

환자들은 무작위로 투여 받은 근이완제의 종류에 따라 succinylcholine을 투여 받는 S군(n=56), mivacurium을 투여 받는 M군(n=45), vecuronium을 투여 받는 V군(n=26)으로 군 분류를 하였다. 단순연축자극이 안정된 후 각 근이완제의 ED₉₅ 용량인^{4,8)} succinylcholine 0.2 mg/kg, mivacurium 0.08 mg/kg, vecuronium 0.04 mg/kg를 정주하여 나타나는 최대 연축 억제력을 측정하여 각 군의 대조치(control)로 하였다. 또한 각 군의 실험군은 약물투여 직전에 구혈대를 이용, 일측 상박을 체순환으로부터 차단시킨 후 동량의 근이완제를 반대측 손등 정맥로를 통해 정주한 다음, S 및 M군에서는 30, 60, 90, 120 및 150초 후에 그리고 V군은 150 및 240초 후에 구혈대를 풀어 혈장내 남아있는 근이완제가 나타내는 최대로 억제된 연축높이를 측정하였다.

5) 연구 결과에 대한 통계처리

연구 결과에서 얻어진 모든 측정치의 성적은 computer package인 SPSS를 이용하여 통계처리 하였고, 여기에서 나온 모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였다. 각 군내에서 대조군과 실험군간의 비교는 Kruskal-Wallis test상 의미있는 차이가 있는 경우 Mann-whitney test를 하였고, 동일 시간대에서의 두 군간의 비교는 Mann-whitney test를 세 군간의 비교

Table 1. Demographic Data

Group	Tourniquet Time(sec)	Age(years old)	Weight(Kg)	Height(cm)
S Group(n=56)	Control(n=10)	32.2 ± 10.2	69.0 ± 4.8	176.0 ± 5.4
	30(n=10)	31.0 ± 13.1	77.0 ± 8.8	173.0 ± 4.7
	60(n=9)	30.8 ± 12.4	63.7 ± 10.0	172.1 ± 6.3
	90(n=10)	39.9 ± 13.0	66.4 ± 8.3	171.3 ± 6.0
	120(n=9)	36.4 ± 10.2	63.9 ± 6.3	168.8 ± 6.6
	150(n=8)	34.8 ± 12.6	69.1 ± 9.6	171.4 ± 6.9
M Group(n=45)	Control(n=7)	32.4 ± 11.2	68.1 ± 6.7	169.6 ± 4.0
	30(n=8)	32.0 ± 11.0	69.8 ± 4.8	169.0 ± 7.5
	60(n=10)	32.9 ± 13.6	65.5 ± 5.3	179.7 ± 3.5
	90(n=8)	29.5 ± 9.7	71.5 ± 9.0	173.6 ± 3.5
	120(n=7)	34.2 ± 8.5	62.3 ± 6.6	170.5 ± 3.4
	150(n=5)	33.0 ± 7.4	68.2 ± 10.4	171.8 ± 4.1
V Group(n=26)	Control(n=8)	29.1 ± 12.0	67.3 ± 10.0	175.3 ± 2.9
	150(n=9)	32.2 ± 6.7	68.4 ± 7.2	172.1 ± 4.8
	240(n=9)	33.6 ± 14.3	68.1 ± 7.3	170.6 ± 5.6

Values expressed as mean ± SD. Control was defined as maximal depression(%) of twitch height after each drug given without occlusion of the blood flow. S group received succinylcholine 0.2 mg/kg IV, M group received mivacurium 0.08 mg/kg IV, and V group received vecuronium 0.04 mg/kg IV.

Table 2. Maximal Depression(%) of Twitch Height of Succinylcholine, Mivacurium and Vecuronium after Deflation of Tourniquet of Various Durations

Group	S group(n=56)	M group(n=45)	V group(n=26)
Tourniquet time(sec)			
Control	100.0 ± 0.6	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
30	90.0 ± 9.0	99.0 ± 2.8	—
60	87.1 ± 15.6	66.4 ± 45.9*	—
90	31.7 ± 33.1*	0.0 ± 0.0*	—
120	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*	—
150	0.0 ± 0.0* [†]	0.0 ± 0.0* [†]	100.0 ± 0.0
240	—	—	99.1 ± 1.8

*P < 0.05 vs control, [†]P < 0.05 vs V group. Control was defined as maximal depression(%) of twitch height after each drug given without occlusion of the blood flow. S group received succinylcholine 0.2 mg/kg IV, M group received mivacurium 0.08 mg/kg IV, and V group received vecuronium 0.04 mg/kg IV.

는 Kruskal-Wallis test를 하여 P값이 0.05 미만인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

대상환자의 연령, 신장 및 체중분포는 각 군내에서

그리고 세 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 1).

구혈대로 일정시간 혈류차단 후 혈류재개로 나타나는 최대 연속 억제가 S군과 M군에서 시간 경과에 따라 급속히 감소하였으며 M군이 S군보다 더 빠른 감소를 보였다(Table 2).

S군에서는 혈류차단시간 0(control), 30, 60, 90, 그리고 120초에 최대연축높이 억제가 각각 100.0 ± 0.6 , 90.0 ± 9.0 , 87.1 ± 15.6 , 31.7 ± 33.1 , 그리고 $0 \pm 0.0\%$ 로서 90초부터 근이완 반응이 의의있게 감소하였고 120초 후에는 $0 \pm 0.0\%$ 로서 근이완 반응이 전혀 일어나지 않았다($P < 0.05$, Table 2). M군에서는 혈류차단시간 0(control), 30, 60, 90, 그리고 120초에 최대연축높이 억제가 각각 100.0 ± 0.0 , 99.0 ± 2.8 , 66.4 ± 45.9 , 0 ± 0.0 , 그리고 $0 \pm 0.0\%$ 로서 혈류차단 60초부터 근이완 반응이 의의있게 감소하였고 90초 후부터는 근이완 반응이 전혀 일어나지 않았다($P < 0.05$, Table 2). 그러나 V군에서는 혈류차단시간 0(control), 150, 그리고 240초에 최대연축높이 억제가 각각 100.0 ± 0.0 , 100 ± 0.0 , 그리고 $99.1 \pm 1.8\%$ 로서 240초까지도 근이완 반응이 그대로 유지되었다($P > 0.05$, Table 2).

고 찰

근이완제의 약리작용은 수용체구역의 약물농도와 수용체에 대한 약물친화력에 의해 결정되고 수용체 구역의 약물농도는 혈장농도와 직결되므로 혈장농도가 근이완 정도의 중요한 역할을 하게 된다.^{1,9,10} 근이완제를 정맥 투여하면 순간적으로 최고 혈중농도에 도달한 후 혈관이 풍부한 조직으로 빠르게 분포되면서 급속히 혈중농도가 감소하게 된다.^{1,9} Succinylcholine은 혈장 cholinesterase에 의해 신속히 분해되어 정맥 투여시 수용체에 도달하기 전에 상당 부분이 분해될 뿐만 아니라 채취된 혈액 내에서도 분해가 진행되므로 정확한 혈중농도를 측정하는 것이 매우 힘든 일이므로, 임상적으로는 신경자극에 의한 근반응으로 판단하는 간접적인 방법을 많이 사용하게 된다.²⁻⁶

본 연구에서는 탈분극성 근이완제인 succinylcholine, 비탈분극성 근이완제 중 benzylisoquinolone형의 mivacurium과 aminosteroid형의 vecuronium을 ED₉₅ 용량인 0.2 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.04 mg/kg를 각각 정제한 후 시간 경과에 따른 혈장농도의 변화를 알아보기 위하여 구혈대를 이용한 간접적인 방법을 선택하였다. 즉 일측 상박의 혈류를 구혈대로 체순환과 차단하고 다른 쪽 손등 정맥을 통하여 근이완제를 체순환으로 투여한 후, 30초 간격으로 주어진 시간 만큼 지난 다음 구혈대를 풀면 조직으로 일차분포하

고 혈장내 남아있는 근이완제를 함유한 혈류가 재개될 것이며, 이 때의 혈장농도가 일으키는 근이완 반응들을 측정하면 각 근이완제들의 시간 경과에 따른 혈장농도 변화를 추산할 수 있다.

본 연구결과, succinylcholine을 투여한 S군은 120초부터, mivacurium을 투여한 M군은 90초부터 연속 억제가 나타나지 않았지만 vecuronium을 투여한 V군에서는 240초까지도 연속 억제 반응이 지속되는 것으로 나타났다.

Succinylcholine은 혈장 cholinesterase에 의해 신속히 대사되어 70%가 신경근 연결부위에 도달하기도 전에 가수분해되어 작용이 끝나며,¹¹ mivacurium은 세 종류 이성체의 혼합물로서 높은 혈장청소율($53 \sim 92$ ml/min/kg),¹¹ 짧은 소실반감기($2 \sim 10$ min)와⁴ 혈장 cholinesterase에 의한 높은 대사율 때문에 작용시간이 succinylcholine 보다는 길지만 다른 비탈분극성 근이완제에 비해서는 짧다.²⁻⁵ 이에 반해 vecuronium은 주로 조직으로 분포되어 혈장농도가 감소되며 특히 간 섭취(hepatic uptake)에 의한 혈장농도의 감소가 주류를 이루고,¹²⁻¹⁴ mivacurium에 비해 혈장청소율(4.6 ml/kg/min)은 낮고 소실반감기(62 min)가 더 길다.¹⁵ 따라서 succinylcholine과 mivacurium에 비해 vecuronium에서 근이완반응이 오래 지속된 것은 succinylcholine과 mivacurium은 혈장 cholinesterase에 의해 신속하게 대사되지만, vecuronium은 낮은 혈장청소율과 긴 제거 반감기가 혈장농도를 오래 지속시키기 때문인 것으로 생각되며 이 결과는 미리 예견했던 일이다.

한편 succinylcholine의 대사율이 mivacurium에 비해 빠르는데도 불구하고 본 연구 결과에서 mivacurium의 근이완 반응이 더 빨리 진행된 것은 예상 밖의 결과라고 생각된다. 따라서 이 결과에 대한 기전을 설명하기는 어려우나, 굳이 결과의 정당성을 주장한다면 근이완 회복이 사용한 용량에 따르는 혈장농도에 의해 결정된다는¹⁶ 가설을 인용할 때, succinylcholine의 대사율이 좀 더 빠르다 하여도 사용된 succinylcholine의 ED₉₅ 용량이 mivacurium에 비해 2.5배나 더 많아 succinylcholine의 혈중농도를 더 높고 오래 유지시킨 것이라고 추측할 수 있다. 그러나 이에 대한 원인규명은 추후 좀 더 연구해 볼만한 과제라고 생각된다.

결론적으로 혈류차단법에 의한 ED₉₅ 용량의 근이

완제 투여 후 시간경과에 따른 최대연축높이 억제
는, vecuronium이 가장 늦게까지 지속되었으나, 의외
로 mivacurium이 succinylcholine보다 빠르게 진행되
었다.

참 고 문 헌

1. Bevan DR, Bevan JC, Donati F: Muscle relaxants in clinical anesthesia. Chicago, Year Book Medical Publisher. 1988, pp 71-132.
2. Brandom BW, Woelfel SK, Cook DR, Weber S, Powers DM, Weakly JN: Comparison of mivacurium and suxamethonium administered by bolus and infusion. Br J Anaesth 1989; 62: 488-93.
3. Ali HH, Saravese JJ, Embree PB, Basta SJ, Sout RG, Bottros LH, et al: Clinical pharmacology of mivacurium chloride(BW B1090U) infusion; Comparison with vecuronium and atracurium. Br J Anaesth 1988; 61: 541-6.
4. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RP, Sunder N, et al: The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride(BW B1009U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. Anesthesiology 1988; 68: 723-32.
5. Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, Chakravorti S, Brandom BW, Welch RM: In vitro metabolism of mivacurium chloride(BW B1090U) and succinylcholine. Anesth Analg 1989; 68: 452-6.
6. Cook DR, Wingard LB, Tayler FH: Pharmacokinetics of succinylcholine in infants, children, and adults. Clin Pharmacol Thera 1976; 20: 493-7.
7. 김성열, 윤석준, 김천숙, 차영덕, 김용익, 강규식: 혈류차단에 의한 succinylcholine의 약동학적 반응. 대한마취과학회지 1994; 27: 15-8.
8. Shanks CA: Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. Anesthesiology 1986; 64: 72-86.
9. Collins VJ: Principles of anesthesiology. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 1966, pp 594-626.
10. White DA, Reitan JA: Effect of blood flow in the pharmacokinetics of nondepolarizing muscle relaxants using isolated limb model. Anesthesiology 1984; 61: A286.
11. Lien CA, Smith VD, Wargin WA, Kudlak TT, Savarese JJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium stereoisomers during a two-step infusion. Anesthesiology 1992; 77/3A: A910.
12. Bencinin AF, Houwertjes MC, Agoston S: Effects of hepatic uptake of vecuronium bromide and its putative metabolites on their neuromuscular blocking actions in the cat. Br J Anesth 1985; 57: 789-95.
13. Miller RD, Rupp SM, Fisher DM, Fahey MR, Sohn YJ, Cronnelly R: Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. Anesthesiology 1984; 61: 444-53.
14. Booij LHDJ, Jones RM, Aitkenhead AR: Neuromuscular transmission. London, BMJ publishing. 1996, pp 124-59.
15. Gibaldi M, Perrier D: Nonlinear pharmacokinetics, Pharmacokinetics. New York, Marcel Dekker Inc. 1982, pp 271-318.
16. Kim SY, Hwang KH, Ok SY, Kim SI, Kim SC, Park W: Discrepancy of recovery times related to potency between atracurium and mivacurium simultaneously administrated in isolated forearms. Anaesthesia 1995; 50: 507-9.