흰쥐 횡격막 신경근 표본에서 전기적 신경자극의 빈도가 부분 연축억제에 미치는 효과

순천향대학교 의과대학 마취과학교실, ¹성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 마취과

임경임¹ · 황경호 · 정우택 · 이정석 · 박 욱 · 김성열

= Abstract =

The Effect of Frequency of Stimulation on Partial Twitch Depression in a Rat Phrenic Nerve Hemidiaphragm Preparation

Kyung Im Lim, M.D.¹, Kyung Ho Hwang, M.D., Woo Taek Jeong, M.D.
Jeong Seok Lee, M.D., Wook Park, M.D. and Sung Yell Kim, M.D.

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

¹Department of Anesthesiology, Kangbuk Samsung Hospital, College of Medicine, SungKyunKwan University, Seoul, Korea

Background: This study was designed to determine whether presynaptic receptor blockade could be differentiated from postsynaptic receptor blockade by examining the effect of increasing frequencies of indirect stimulation on partial twitch depression in vitro rat phrenic nerve hemidiaphragm preparations.

Methods: After isolating rat phrenic nerve hemidiaphragm preparation, T_{200}/T_1 ratio (twitch height of the 200th stimuli divided by that of the 1st stimuli) at frequencies of 0.2, 0.5, 1.0, and 2.0 Hz using a drug concentration which provided approximately 20% twitch depression at 0.1 Hz was calculated. To compare T_{200}/T_1 ratios with TOF ratios, 2.0 Hz TOF response was measured immediately after 200th stimuli at either frequency of stimulation.

Results: Hexamethonium caused a marked decrease in T_{200}/T_1 ratio at 0.5~2.0 Hz of stimulation, whereas α -bungarotoxin caused no change in T_{200}/T_1 ratios at up to 2.0 Hz of stimulation. The T_{200}/T_1 ratios produced by d-tubocurarine, vecuronium, mivacurium, and rocuronium located intermediate between α -bungarotoxin and hexamethonium, however significant differences among four drugs were found at 2.0 Hz. The propensity for decrease in T_{200}/T_1 ratios at 2.0 Hz might differ from this study: hexamethonium > d-tubocurarine > rocuronium > mivacurium = vecuronium > α -bungarotoxin. T_{200}/T_1 ratios at 2.0 Hz were not different from TOF ratios.

Conclusions: When the observed effects in this study were provided with result of α -bungarotoxin acting predominantly at postsynaptic receptors and hexamethonium acting predominantly at presynaptic receptors, the effects of nondepolarizing muscle relaxants at each binding site could be differentiated by examining the T_{200}/T_1 ratios at 2.0 Hz. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 831~838)

Key Words: Neuromuscular relaxants: α -bungarotoxin; hexamethonium; d-tubocurarine; mivacurium; rocuronium; vecuronium. Neuromuscular transmission; twitch response.

논문접수일 : 1998년 9월 30일

책임저자 : 황경호, 서울시 용산구 한남동 657-58, 순천향대학병원 마취과, 우편번호: 140-743

Tel: 709-9295, 9301, Fax: 793-5090

박사학위논문임.

이 논문은 동승학술재단 연구지원비로 이루어졌음.

서 론

임상마취에 있어서 근이완제는 마취유도를 위한 기관내 삽관시 후두 및 저작근의 이완, 보다 나은 수술시야를 위한 근이완, 그리고 조절호흡 등을 위하여 보편적으로 사용되고 있으나 이들 약제들의 작용시간 및 효과에 영향을 미치는 요인들이 많으며 개인에 따른 반응도 다양하게 나타난다. 따라서 근이완제를 사용할 때에는 신경에 전기적 자극을 가하여 유발되는 근수축 반응을 관찰함으로써 근이완의 정도와 형태를 평가하는 것이 필수적이며 주로 안면신경이나 손목의 척골신경 등을 이용하여 간접적으로 추정하고 있다.

비탈분극성 근이완제들의 작용은 주로 신경근 접합부내 접합후막 수용체에 작용하여 신경근 전달기능을 차단함으로써 나타나는 것으로 알려져 있으며¹⁾ 일부 접합전막에도 작용하여 신경말단에서 신경전달물질인 acetylcholine(Ach)의 동원 및 유리를 억제하기도 한다.^{2~4)} 이러한 접합전막 효과는 강직성(tetanic) 또는 사연속(train-of-four, TOF) 자극에 의한 연축높이의 fade로서 평가하고 있다.^{5~7)}

최근 England등은⁸⁾ 0.2 Hz에서 2.0 Hz 사이의 빈도로써 200회의 단순 연축자극을 가하여 나타나는 1회째와 200회째의 연축높이의 백분율(T_{200}/T_1 ratio)로서 소량의 비탈분극성 근이완제들의 접합전막에 대한 상대적 효과를 비교한 결과에 따르면 d-tubocurarine, vecuronium, 그리고 mivacurium에 비하여 rocuronium의 접합전막 효과가 가장 강하였으며 그 정도는 hexamethonium과 비슷하다고 하였다. 그러나 TOF fade로 접합전막 효과를 비교한 다른 보고들에^{9~12)} 의하면 rocuronium의 접합전막 효과는 d-tubocurarine 보다는 약하며 vecuronium과 비슷한 정도를 나타낸다고 한다. 따라서 본 연구에서는 England등의⁸⁾ 결과를 검증하기 위하여 흰쥐 횡격막 신경근표본에서 0.1~2.0 Hz 범위의 단순연축 자극을 가하여 신경근 접합부내에서 선택적으로 접합전막 수용체의 차단 작용이 있는 hexamethonium과 접합후막 수용체를 차단하는 작용을 하는 α -bungarotoxin의 반응을 기준으로 하여 d-tubocurarine, mivacurium, vecuronium, 그리고 rocuronium의 접합전막 효과를 평가하고 이를 기존의 TOF ratio와 비교하여 보았다.

대상 및 방법

암수 구별 없이 체중이 200~300 gm인 흰쥐(Sprague-Dawley rat)를 2.5% thiopental sodium 5~10 ml를 복강내 주사로 마취한 다음 횡격신경이 부착된 횡격막을 절제하여 좌우 두 개의 표본으로 분리하였다. 표본은 신경자극을 위한 장치로 100 ml 용량의 실험조내 고정하고 산소화되는 Krebbs 용액을 채웠다. 조직에 전부하는 7 gm으로 하였고 실험 기간 동안 용액의 pH를 7.4로 유지하기 위하여 5% CO₂와 95% O₂로 기포화시켰으며 온도는 water bath를 이용하여 32°C로 유지시켰다. 사용된 Krebbs 용액의 조성은 NaCl 118 mM, KCl 5.0 mM, CaCl₂ 2.5 mM, NaHCO₃ 30.0 mM, KH₂PO₄ 1.0 mM, MgSO₄ 1.0 mM, 그리고 포도당 11 mM이었다.

전기 자극기로서 Grass S88 stimulator(Grass Inc., USA)를 이용하여 각각의 isolation unit(SIU 5B, Grass Inc., USA)를 통한 0.2 msec의 square wave, 0.1 Hz의 극대자극(supramaximal stimuli)을 횡격신경에 가하여 나타나는 횡격막 근육의 연축반응을 force-displacement transducer(Grass FT03, USA)로 감지하여 Grass 79 polygraph(Grass Inc., USA)로 기록하였다.

적어도 30분 이상 연축반응이 안정되는 것을 확인한 후 소량의 근이완제를 연축 억제가 유지될 때까지 최대한 기다리면서 반복 투여하여 연축높이를 대조치의 약 80%로 유지되도록 억제시켰다. 이후 신경자극은 0.2, 0.5, 1.0 그리고 2.0 Hz 중 하나의 빈도를 임의로 선택하여 각각의 빈도에서 200회의 자극을 가한 후 2 Hz TOF 자극으로 변화시켜 1 내지 2회 가한 다음 0.1 Hz의 자극으로 되돌아가 연축높이를 80%로 회복시켰다. 이후 임의의 자극빈도로 실험을 계속하였다. 각 자극빈도에서 1회째(T_1)와 200회째(T_{200}) 연축높이의 비율(T_{200}/T_1 ratio)을 측정하여 자극빈도별, 그리고 약제별로 비교하고, 또한 각 자극의 빈도에서의 T_{200}/T_1 ratio와 TOF ratio(%)를 비교하였다. 200회의 자극은 자극의 빈도로써 자극기간을 환산하여 0.2 Hz에서는 16분 40초간, 0.5 Hz에서는 6분 40초간, 1.0 Hz에서는 3분 20초간, 그리고 2.0 Hz에서는 1분 40초간으로 설정하였다. 각 표본은 하나의 약제에 노출시켰고, 1회의 실험이 끝나면 다시 0.1 Hz의 전기자극으로 돌아가 대조치의 연

축높이로 회복되는 경우에 한하여 최소 30분간 안정시킨 후 2~3회 반복하였다.

실험에 사용된 약제는 hexamethonium(Sigma Chemical, USA), α -bungarotoxin(Sigma Chemical, USA), d-tubocurarine(투보쿠라린, 이연, 서울), vecuronium(Norcuron, Organon Technika, USA), mivacurium(Mivacron, GlaxoWellcome, USA), rocuronium(Zemuron, Organon Technika, USA) 등이었다.

연축높이를 대조치의 80% 높이로 억제시키기 위해 사용된 약제의 평균 용량은 hexamethonium 1.28 mg/l, vecuronium 0.49 mg/l, mivacurium 3.7 mg/l, rocuronium 4.1 mg/l, d-tubocurarine 0.54 mg/l, 그리고 α -bungarotoxin 0.21 mg/l이었다.

통계적 분석으로서 T_{200}/T_1 ratio의 약제별, 자극빈도별 비교는 ANOVA 및 Turkey's test로, T_{200}/T_1 ratio와 TOF ratio의 비교는 paired t test로 하여 p치가 0.05 미만인 경우 유의 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) 조직 표본 및 연축 억제높이

27마리의 흰쥐를 대상으로 총 54개의 횡격막 신경근 표본을 얻은 다음 자극빈도를 변화시켜 구해진 모든 측정치 및 조직표본수는 hexamethonium 52 및 10, vecuronium 50 및 8, mivacurium 52 및 8,

rocuronium 46 및 8, d-tubocurarine 48 및 10, 그리고 α -bungarotoxin 46 및 10개였다.

0.1 Hz의 자극 하에서 근이완제 투여 후 평형을 이룬 다음 연축높이(평균±표준편차)는 hexamethonium 80.1±2.1%, vecuronium 81.2±3.4%, mivacurium 79.3±3.6%, rocuronium 78.3±1.6%, d-tubocurarine 79.3±4.6%, 그리고 α -bungarotoxin 78.0±4.1%이었으며 이들 사이에 차이는 없었다.

2) 자극빈도에 따른 T_{200}/T_1 ratio의 변화

(1) α -Bungarotoxin의 경우 자극의 빈도에 관계없이 거의 변화하지 않았으며, hexamethonium의 경우 0.5 Hz에서부터 31.7±8.1%로 유의있게 감소되기 시작하여(p<0.05), 1.0 Hz에서 10.2±4.0%, 2.0 Hz에서 2.5±3.2%로서 가장 심한 감소를 보였다(p<0.001)(Table 1, Fig. 1).

(2) Vecuronium, mivacurium, rocuronium 그리고 d-tubocurarine의 경우 자극의 빈도가 증가함에 따라 감소되었으며(p<0.05), 각 약제들 사이에는 1.0 Hz에서 vecuronium만 70.1±10.0%로서 다른 근이완제에 비하여 유의있게 높았다(p<0.05). 그러나 2.0 Hz에서는 d-tubocurarine이 18.8±7.9%, rocuronium이 26.4±11.6%, mivacurium의 37.4±12.1%, vecuronium의 40.9±13.8%로서 각 약제들 사이에 유의있는 차이를 보였다(p<0.05). 다만 mivacurium과 vecuronium 사이

Table 1. T_{200}/T_1 (%) in the Rat Diaphragm after Increasing Frequency of Stimulation at Approximately 20% Depression of Twitch Height at 0.1 Hz

Drug	Frequency of stimulation (Hz)			
	0.2	0.5	1.0	2.0
ABX	95.2±2.82	96.8±3.12	94.1±2.33	93.6±2.72
VEC	94.7±2.67	86.5±6.48	70.1±10.08*	40.9±13.86 [†]
MIV	95.6±1.58	81.8±2.53	56.2±12.35	37.4±12.17
ROC	92.2±2.90	81.5±5.44	58.8±13.12	26.4±11.61
DTC	93.4±3.24	75.0±8.88	59.5±8.95	18.8±7.96
HEX	80.7±6.43	31.7±8.17	10.2±4.05	2.5±3.27

Values are expressed as mean±SD. ABX= α -bungarotoxin; VEC=vecuronium; MIV=mivacurium; ROC=rocuronium; DTC=d-tubocurarine; HEX=hexamethonium.

T_{200}/T_1 ratio decreased at the higher ratio of stimulation in all drugs but ABX.

Except ABX and HEX as a reference drugs, *significantly different from MIV, ROC and DTC; [†]significantly different from DTC and ROC.

Fig. 1. Mean T_{200}/T_1 ratio plotted against frequency of stimulation in the rat diaphragm after administration of ABX(α -bungarotoxin), VEC(vecuronium), MIV(mivacurium), DTC(d-tubocurarine) and HEX(hexamethonium) which gives approximately 20% depression of twitch height at 0.1 Hz.

*Significantly different from MIV, ROC and DTC($p < 0.05$); #significantly different from DTC and ROC($p < 0.05$), between all drugs but ABT and HEX as a reference drugs.

Fig. 2. Comparison of T_{200}/T_1 ratio(□) at 1.0 Hz with train of four ratio(■) during approximately 20% depression of twitch height which was induced by ABX(α -bungarotoxine), VEC(vecuronium), MIV(mivacurium), ROC(rocuronium), DTC(d-tubocurarine) and HEX(hexamethonium). Bar means standard deviation. * $p < 0.05$ compared with train of four ratio.

에 차이는 없었다(Table 1, Fig. 1).

3) T_{200}/T_1 ratio와 TOF ratio의 비교

T_{200}/T_1 ratio는 자극의 빈도를 1.0 Hz로 증가시킬

Fig. 3. Comparison of T_{200}/T_1 ratio(□) at 2.0 Hz with train of four ratio(■) during approximately 20% depression of twitch height which was induced by ABX(α -bungarotoxine), VEC(vecuronium), MIV(mivacurium), ROC(rocuronium), DTC(d-tubocurarine) and HER(hexamethonium). Bar means standard deviation.

There is no significant difference between T_{200}/T_1 ratio and train of four ratio.

때까지 TOF ratio와 통계적으로 유의있는 차이를 보였으나($p < 0.05$), 2.0 Hz에서는 두 ratio 사이에 차이가 없었다(Fig. 2, 3).

고 찰

근이완제에 의한 신경근 차단시 강직성(tetanic) 또는 사연속(TOF) 자극과 같은 고빈도 자극에 의하여 나타나는 근연축 반응의 fade현상은 비탈분극성 근이완제들의 특징 중 하나이며 이러한 현상은 근이완제로부터 신경근 전달기능이 임상적으로 안전영역 내로 회복되었는지 평가할 수 있는 기준이 될 수 있다.¹³⁻¹⁵⁾

Fade가 일어나는 기전은 고전적으로는 신경근 전도의 넓은 안전영역에 의하여 은폐되어 있다가 근이완제의 투여로 이 안전영역이 소실되면 비로소 나타나는 것이라 알려져 왔으나¹⁶⁾ 근래 약리학 및 연구방법의 발달과 함께 비탈분극성 근이완제가 신경근 접합부내 접합후막 니코틴성 수용체 이외의 장소에도 작용함으로써 발생된다는 가설이 대체적으로 받아들여지고 있다.¹⁷⁻²⁰⁾ 즉 연속적인 신경자극시 처음에 비하여 진폭(amplitude)이 감소되는 현상을 tetanic 또는 TOF fade라고 하는데 자극 빈도가 높을수록

이러한 현상은 현저해진다.^{21,22)} 정상상태에서는 신경 impulse에 의하여 유리되는 Ach의 양이 근육 종판(end plate)을 탈분극시키는데 충분한 양보다 훨씬 많지만 자극기간이 길어지면 궁극적으로 Ach의 방출 속도는 떨어지게 되며²³⁾ 높은 자극빈도에 대한 Ach 유리를 유지하기 위하여 신경말단에서는 전도 물질을 신속하게 동원할 수 있도록 하는 것을 신경 말단내 접합전막 수용체에 의한 양성 귀환 역할(positive feedback mechanism)이라고 한다.³⁾ 비탈분극성 근이완제는 접합후막 수용체를 차단하여 근수축을 억제할 뿐만 아니라 접합전막 수용체에도 작용하여 양성 귀환 역할을 억제시킴으로서 반복자극시 fade가 나타나는데 이는 신경말단에서의 Ach 동원의 저하^{3,24)} 또는 접합후막의 이온통로 차단²⁵⁾ 의하여 나타난다고 한다. 따라서 TOF 또는 tetanic fade를 측정하여 비탈분극성 근이완제들이 접합전막 수용체에 결합하는 정도를 비교할 수 있다.

TOF 자극은 비탈분극성 신경근 차단 정도를 평가하는데 널리 사용되고 있으며 각 약제에 따른 TOF fade는 임상적인 작용의 평가와 상관관계가 확립되어 보다 예민한 감시방법으로 인정되고 있다.²⁶⁻²⁹⁾ 그러나 TOF fade를 오직 접합전막의 효과만이라고 판정하는 데에는 설명되지 못하는 부분이 많아 아직 더 연구가 필요하다고 한다.³⁰⁾

Quantum 이론에 의하면 신경 자극에 의해 유리되는 Ach의 양은 즉시 방출 가능한(immediately available store) Ach 양의 극히 일부일 뿐만 아니라 근육의 탈분극을 일으킬 수 있는 양의 20~30배에 달한다고 하는데³¹⁾ 근이완제에 의한 접합전막의 부분 차단으로 TOF 자극 중 첫 번째 자극 0.5초후인 두 번째 자극에서부터 근반응의 fade가 일어날 만큼 충분히 Ach 유리가 감소된다는 것은 설명하기 곤란하다. 실제로 Ach 방출을 측정한 실험에서 d-tubocurarine에 의한 부분적 근이완시 신경자극이 10~15회 이상 가해져야만 신경말단에서의 Ach 유리가 감소되는 것이 증명된 바 있다.³²⁾ 따라서 근이완제에 의해 접합전막 수용체가 차단되어 Ach 유리가 감소되는 것은 신경자극이 10회 이상 되어야 작동이 시작되는 반면에, TOF 자극에 의해서는 두 번째 자극에서부터 억제되는 것이기 때문에 TOF fade를 단순히 근이완제의 접합전막 효과에만 기인한다고 할 수 없으며 이는 보다 복합적인 현상이라고 하였다.^{30,32)}

Hexamethonium은 접합후막 니코틴성 수용체에 대하여 길항작용이 약하지만 peak tetanic tension이나 단순연축의 억제 없이도 완전한 tetanic fade를 일으키며³³⁾ 쥐의 횡격막 신경근 표본에서 심한 tetanic fade를 일으킨다고 하여 접합전막에 주로 작용하는 약물로 간주되고 있다.^{34,35)}

한편 α -bungarotoxin은 접합후막내 니코틴성 수용체의 α -subunit에 특이적으로 결합하여 자극의 전달을 비가역적으로 차단하며 접합전막 수용체에 대해서는 아무 작용이 없다고 한다.^{36,37)} 또한 Blount등³⁸⁾ 의하면 α -bungarotoxin은 vecuronium과 비교하여 단순연축 또는 50 Hz 강직성 자극에 의한 같은 정도의 peak amplitude 억제시 tetanic 또는 TOF fade의 발현은 없었다고 하였다. 따라서 본 연구에서는 비탈분극성 근이완제들의 접합전막 효과를 상대적으로 평가하기 위한 기준 시약으로 hexamethonium과 α -bungarotoxin을 사용하였다.

England등은⁸⁾ 흰쥐의 횡격막 조직실험에서 단순연축 자극의 빈도를 증가시킴으로서 비탈분극성 근이완제들의 접합전막 효과를 상대적으로 비교할 수 있었다고 하는데 본 연구에서도 같은 방법으로 각 근이완제들의 작용을 평가하여 보았으며 나타난 결과를 기존의 TOF ratio와 비교하여 보았다. 사용된 비탈분극성 근이완제는 benzylisoquinolinium 제제로서 d-tubocurarine, 그리고 aminosteroid 제제로서 vecuronium을 최근에 임상에 도입된 mivacurium 및 rocuronium과 비교하였다. 본 연구결과 1회제 연축에 대한 200회제 연축높이의 백분율인 T_{200}/T_1 ratio는 α -bungarotoxin의 경우에 거의 변화하지 않는 반면 hexamethonium의 경우에는 매우 심하게 감소되어 주로 α -bungarotoxin은 접합후막에 그리고 hexamethonium은 접합전막에 선택적으로 작용하는 약제라는 것을 재확인할 수 있었다. 또한 α -bungarotoxin과 hexamethonium을 제외한 나머지 근이완제들 사이의 T_{200}/T_1 ratio의 비교는 2.0 Hz에서 d-tubocurarine, rocuronium, mivacurium, 그리고 vecuronium 순으로 낮았다. 이는 접합전막에 대한 친화도가 hexamethonium > d-tubocurarine > vecuronium > pancuronium 순이라는 임상 및 동물실험 결과와 일치하였다.³⁹⁻⁴¹⁾ 그러나 England등은⁸⁾ rocuronium이 hexamethonium과 비슷하게 접합전막 효과가 가장 강하고 vecuronium, mivacurium, d-tubocurarine 사이에는 차이

가 없이 비슷하였다고 하여 본 연구결과와 다르게 나타났다.

Rocuronium의 접합전막 효과는 여러 임상 및 동물실험 연구에서⁹⁻¹²⁾ vecuronium과 비슷하고 d-tubocurarine보다 약하며, rocuronium의 접합전막 및 후막에 대한 상대적인 작용성도 비슷한 정도라고 한다. Kim등은⁴²⁾ 약동학(pharmacokinetics)이 배제된 isolated forearm에서 근이완의 회복시 TOF fade의 정도는 약제의 강도(potency)와 관련이 있어 강도가 약한 rocuronium에서 fade가 가장 적게 나타난다고 하였다. 이는 연구방법상 비록 소량을 사용하나 혈류가 차단된 전박에 국한되어 작용하고 연축이 대조치의 95% 이상 억제되었던 것으로 보아 접합후막 작용에 의한 억제효과를 완전히 배제할 수 없을 것으로 사료된다.

그러나 쥐의 횡격막 신경근 표본에서 6% 정도의 단순연축 억제 시에 rocuronium의 상대적인 접합전 및 후막의 효과는 vecuronium의 그것과 대체적으로 비슷하여 접합전막 효과가 더 우세함으로써 발생되는 임상적인 작용이 vecuronium과 비교하여 차이가 없으나 rocuronium에서 fade를 더 크게 일으키는 경향이 있다고 한 Tian등의¹²⁾ 연구결과로 보아 본 연구에서 rocuronium의 T_{200}/T_1 ratio가 vecuronium에 비하여 의의 있게 낮았던 것이 설명될 수 있겠다. 또한 연축높이를 대조치의 80%로 유지하기 위한 근이완제의 투여방법과 용량의 차이도 배제할 수 없는 데 본 연구에서는 대조치인 0.1 Hz에서의 연축높이를 일정하게 80%로 유지시키기 위하여 연축반응을 충분한 기간 동안 관찰하면서 가능한 한 소량씩 투여하였으므로 실제로 투여된 약제의 용량은 기술되어 있지 않아 비교할 수 없으나 England등의⁸⁾ 연구에서와 차이가 있을 것으로 추정된다.

비록 TOF fade가 접합전막 효과를 충분히 반영한다고는 할 수 없지만 이를 부정할 수 있는 과학적 증거 또한 없고 임상적으로 TOF fade로 접합전막 효과를 판단하고 있어 T_{200}/T_1 ratio의 신뢰도를 TOF ratio와의 연관성으로 비교하여 보았는데 2.0 Hz에서의 T_{200}/T_1 ratio가 TOF ratio와 차이를 보이지 않았다. 따라서 T_{200}/T_1 ratio가 근이완제들의 접합전막에 대한 작용을 평가할 수 있는 또 다른 방법으로서의 가치가 있을 것으로 사료된다.

이상을 종합하면 소량의 d-tubocurarine, rocuronium, mivacurium, 그리고 vecuronium에 의한 연축의

부분 억제가 지속적인 단순자극의 빈도가 증가함에 따라 연축이 의의 있게 점차 감소되었다. 이러한 현상은 2.0 Hz에서 근이완제에 따른 T_{200}/T_1 ratio가 TOF ratio와 유의한 차이 없이 접합전막 및 후막에 선택적으로 작용하는 α -bungarotoxin 및 hexamethonium에 의한 반응을 기준으로 하는 범위내에 분포하면서 d-tubocurarine, rocuronium, mivacurium, vecuronium 순으로 작게 나타났으며 약제간에 의의있는 차이를 보여 접합전막 효과에 대한 상대적인 비교가 가능하였다. 따라서 2.0 Hz에서의 T_{200}/T_1 ratio를 측정하는 것은 비탈분극성 근이완제들의 접합전막 효과를 평가할 수 있는 또 다른 방법으로서 임상적인 가치가 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bevan DR, Bevan JC, Donati F: Muscle relaxants in clinical anesthesia. 1st ed. Chicago, Year Book Med Pub, INC. 1988, p37.
2. Galindo A: Prejunctional effect of curare: its relative importance. J Neurophysiol 1971; 34: 289-301.
3. Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuro-muscular junction. Anesth Analg 1980; 59: 935-43.
4. Hartman GS, Fiamengo SA, Riker WF: Succinylcholine: Mechanism of fasciculation and their prevention by d-tubocurarine or diphenylhydantoin. Anesthesiology 1986; 65: 405-13.
5. Blaber LC: The prejunctional actions of some non-depolarizing blocking drugs. Br J Pharmacol 1973; 47: 109-16.
6. 한찬수, 황경호, 박 욱, 김성열: 각 비탈분극성 근이완제에 의한 train-of-four fade의 비교. 대한마취과학회지 1990; 23: 430-4.
7. Stanec A, Baker T: Prejunctional and postjunctional effects of tubocurarine and pancuronium in man. Br J Anaesth 1984; 56: 607-11.
8. England AJ, Richards KM, Feldman SA: The effect of rate of stimulation on force of contraction in a partially paralyzed rat phrenic nerve hemidiaphragm preparation. Anesth Analg 1997; 84: 882-5.
9. Shiraish H, Suzuki H, Suzuki T, Katsumata N, Ogawa S: Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. Can J Anaesth 1992; 39: 1099-104.
10. Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg

- WD, Agoston S: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new nondepolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38: 430-5.
11. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Schiller WS, Mason MM: The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anaesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75: 191-6.
12. Tian L, Mehta MP, Prior C, Marshall IG: Relative pre- and postjunctional effects of a new vecuronium analogue, Org 9426, at the rat neuromuscular junction. *Br J Anaesth* 1992; 69: 284-7.
13. Ali HH, Savarese JJ, Lebowitz PW, Ramsey FM: Twitch, tetanus and train-of-four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981; 54: 294-7.
14. Viby-Mogensen J: Clinical assessment of neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 1982; 54: 209-23.
15. Jones RM: Neuromuscular transmission and its blockade. *Anaesthesia* 1985; 40: 964-76.
16. Ali HH, Savarese JJ: Mechanism of the neuromuscular junction. *Anesthesiology* 1976; 45: 216-49.
17. Hubbard JJ, Wilson DF, Miyamoto M: Reduction of transmitter release by d-tubocurarine. *Nature* 1969; 223: 531-3.
18. Galindo A: The role of prejunctional effects in myoneural transmission. *Anesthesiology* 1972; 36: 598-608.
19. Glavinovic MI: Presynaptic action of curare. *J Physiol* 1979; 290: 499-506.
20. Colquhoun D, Dreyer F, Sheridan RE: The actions of tubocurarine at the frog neuromuscular junction. *J Physiol* 1979; 293: 247-84.
21. Lilleheil G, Naess K: A presynaptic effect of d-tubocurarine in the neuromuscular junction. *Acta Physiol Scand* 1961; 52: 120-36.
22. Standaert FG: The action of d-tubocurarine on the motor nerve terminal. *J Pharmacol Exp Ther* 1964; 143: 181-6.
23. Paton WDM, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission. 1967; 191: 59-90.
24. Standaert FG: Release of transmitter at the neuromuscular junction. *Br J Anaesth* 1982; 54: 131-45.
25. Dreyer F: Acetylcholine receptor. *Br J Anaesth* 1982; 54: 115-30.
26. Lee C: Train-of-four quantification of competitive neuromuscular block. *Anesth Analg* 1975; 54: 649-53.
27. d'Hollander AA, Duvaldestin P, Delcroix C, Nevelsteen M, Desmonts JM: Evolution of single twitch and train of four responses and of tetanic fade in relation to plasma concentrations of fazadinium in man. *Anesth Analg* 1982; 61: 225-30.
28. Ali HH, Utting JE, Gray TC: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. I. *Br J Anaesth* 1971; 43: 473-7.
29. Waud BE, Waud DR: The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1972; 37: 413-6.
30. Feldman SA: Second thoughts on the train of four. *Anaesthesia* 1993; 48: 1-2.
31. Glavinovic MI, Narahashi T: Depression, recovery and facilitation of neuromuscular transmission during prolonged tetanic stimulation. *Neuroscience* 1988; 25: 271-81.
32. Wessler I: Presynaptic neuromuscular block. *Anaesth Pharmacol Rev* 1993; 1: 69-76.
33. 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.
34. Gibb AJ, Marshall IG: Nicotinic antagonists produce differing amounts of tetanic fade in the isolated diaphragm of the rat. *Br J Pharmacol* 1986; 89: 619-24.
35. Gwee MC, Cheah LS: In vitro time course studies on train-of-four fade induced by hexamethonium, pancuronium and decamethonium in the rat hemidiaphragm. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989; 16: 897-903.
36. Lee C, Chen D, Katz RL: Characteristics of non-depolarizing neuromuscular block: (1) Post-junctional block by alpha-bungarotoxin. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 212-9.
37. Cheah LS, Gwee MCE: Train-of-four fade during neuromuscular blockade by tubocurarine, succinylcholine or alpha-bungarotoxin in the rat isolated hemidiaphragm. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1988; 15: 937-43.
38. Blount K, Johnson A, Prior C, Marshall IG: Alpha-conotoxin GI produces tetanic fade at the rat neuromuscular junction. *Toxicon* 1992; 30: 835-42.
39. Williams NE, Webb SN, Calvey TN: Differential effects of myoneural blocking drugs on neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 1980; 52: 1111-5.
40. Gibson FM, Mirakhur RK: Train of four fade during onset of neuromuscular block with nondepolarizing

neuromuscular blocking agents.. Acta Anaesthesiol Scand 1989; 33: 204-6

41. Vizi ES, Somogyi GF, Nagashima H, Duncalf D, Chaudhry IA, Kobayashi O, et al: Tubocurarine and pancuronium inhibit evoked release of acetylcholine from the mouse hemidiaphragm preparation. Br J

Anaesth 1987; 59: 226-31.

42. Kim SY, Lee JS: Train of four fade related to potency during recovery from neuromuscular block in the isolated forearm. Eur J Anaesthesiol 1997; 14(suppl. 16): 27.
-