MgSO₄와 동시 투여한 Rocuronium 근이완에서 4-Aminopyridine과 항Cholinesterase의 길항효과

순천향대학교 의과대학 마취과학교실

황경호 · 조명현 · 홍승택 · 박 욱 · 김성열

= Abstract =

The Effect of 4-Aminopyridine with Anticholinesterases on MgSO₄-Rocuronium-Induced Neuromuscular Blockade in Vitro

Kyung Ho Hwang, M.D., Myung Hyun Cho, M.D., Seung Taeg Hong, M.D.
Wook Park, M.D., and Sung Yell Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

Background: The aim of this study was to evaluate the effect of 4-aminopyridine (4-AP) combined with anticholinesterase (antiChE) in antagonizing MgSO₄-rocuronium-induced neuromuscular blockade using a rat hemidiaphragm.

Methods: A hemidiaphragm with phrenic nerve was dissected and was mounted in a bath containing oxygenated Krebs solution. The phrenic nerve was stimulated supramaximally and the twitch response (0.1 Hz) was stabilized for at least 30 minutes. After maximal twitch inhibition by IC₉₅ (concentration of 95% twitch inhibition) of rocuronium and MgSO₄ 20 mg was achieved, antagonistic effects of 1.6, 16 µg/ml of edrophonium, 0.1, 1.0 µg/ml of neostigmine, 0.5, 5.0 µg/ml of pyridostigmine, and 0.8 µg/ml of 4-AP combined with each of the above mentioned antiChEs were investigated.

Results: Whereas antiChE alone at low concentration partially recovered only the twitch response, 4-AP combined with antiChE recovered both the twitch and train-of-four responses significantly.

Conclusions: 4-AP enhances antagonism of a magnesium-rocuronium induced neuromuscular blockade by edrophonium, neostigmine or pyridostigmine in vitro. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 855~862)

Key Words: Antagonist, neuromuscular relaxants: 4-aminopyridine; edrophonium; neostigmine; pyridostigmine. Interaction, drug: magnesium sulfate; rocuronium.

서 론

MgSO₄는 중추신경계의 과민성을 떨어뜨려 경련의

발생을 감소시키는 작용이 있어 임신성 고혈압이나 자간의 치료에 효과적으로 사용되고 있다. 그러나 MgSO₄는 운동신경 말단에서 calcium과 경쟁적으로 작용하여 acetylcholine (Ach) 유리 및 접합후막의 감소와 근육 자체의 흥분성을 억제하기 때문에 전신 마취시 흔히 투여되는 근이완제의 작용을 강화시킨다.¹⁾ Ghoneim과 Long은²⁾ 쥐의 횡격막 신경근 표본에서 MgSO₄가 curare, decamethonium, succinylcholine 등의 용량반응 곡선을 좌측으로 이동시킨다고 보고한 바 있으며, 실험적으로는 calcium의 농도를 증가

논문접수일 : 2000년 3월 29일

책임저자 : 황경호, 서울시 용산구 한남동 657-58

순천향대학병원 마취과, 우편번호: 140-743

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

E-mail: khhwang@hosp.sch.ac.kr

박사학위 논문임

시키면 신경말단에서 magnesium의 작용을 길항시켜 신경근 전도가 회복된다고 한다.³⁾ 그러나 임상적으로는 MgSO₄로 치료받고 있는 환자에서 비탈분극성 근이완제의 투여로 발생된 상호작용시 항cholinesterase (항ChE)나 calcium 등에 의해서 길항이 잘 이루어지지 않기 때문에 근이완의 회복은 매우 지연된다고 한다.⁴⁾

한편 4-aminopyridine은 calcium에 의한 Ach 유리와 직접적인 근 수축을 증가시키는 작용이 있으나, 근이완의 길항작용이 느리고 약하며 혈뇌장벽을 통과하여 중추성 부작용을 발생시키기 때문에 임상에서는 거의 사용되지 않고 있다.⁵⁾ 따라서 이론적으로 magnesium이 접합전막 및 근육 자체에 작용한다는 점을 감안한다면 근이완제와의 상호작용에서 4-aminopyridine의 길항작용은 효과적일 수 있다. 일부에서 신경근 질환의 치료나 근이완제와 항생제와의 상호작용에서 소량의 4-aminopyridine이 neostigmine의 길항작용을 강화시켰다는 임상연구가 보고된 적은 있으나^{6,9)} 대부분의 연구는 동물실험으로 한정되어 있으며 더구나 비탈분극성 근이완제와 MgSO₄에 의한 근이완의 길항효과에 대한 보고는 없었다.

본 연구에서는 흰쥐 횡격막 신경근 표본을 이용하여 MgSO₄와 동시 투여한 rocuronium 근이완에서 4-aminopyridine의 길항작용을 평가하여 보고자 edrophonium, neostigmine, 그리고 pyridostigmine 등을 4-aminopyridine과 병용 투여하여 단순연축 및 train-of-four ratio (TOF 비)의 회복 정도를 항ChE 단독 투여시와 비교하여 보았다.

대상 및 방법

대상 동물, 신경근 표본 그리고 약제

암수 구분없이 200-300 gm의 흰쥐(제일동물사육소, 서울) 36마리를 대상으로 하여 2.5% thiopental sodium (중외제약) 5-10 ml를 복강 내 주사하여 마취시킨 다음 횡격신경이 부착된 좌, 우 횡격막을 신속하게 절제하였다. 표본은 신경자극을 위한 장치로 고정하고 95% 산소와 5% 이산화탄소로 기포화하는 100 ml Krebs 용액이 채워져 있는 실험조 내에 거치하였다. 전부하는 2 g으로 하였고 온도는 수조를 이용하여 32°C로 유지하였다. Krebs 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.

사용된 약제는 rocuronium bromide (Zemuron[®], Organon, USA), magnesium sulfate(마구내신[®], 대원제약), edrophonium (Antirex[®], 杏林製藥, 일본), neostigmine methylsulfate (Neostigmine M.S.[®], 대한약품), pyridostigmine bromide (Pyrinol[®], 명문제약), 그리고 4-aminopyridine (R.B.I., USA)이었다.

신경자극 및 연축 반응의 측정

신경자극기(Grass S88 stimulator, Grass Inc., USA)를 이용하여 각각의 isolation unit (SIU 5B, Grass Inc., USA)를 통한 0.2 msec. square wave, 0.1 Hz의 극대자극(supramaximal stimuli)을 횡격 신경에 가하여 나타나는 횡격막 근육의 연축 반응을 force-displacement transducer (Grass FT03, USA)로 감지하여 polygraph (Grass model 79, Grass Inc., USA)로 기록하였다.

연축 반응이 적어도 30분간 안정되고 2 Hz train-of-four (TOF) 자극을 가하여 fade가 없음을 확인하고 이를 대조치로 하였다. 초희량으로서 rocuronium 300 µg을 투여한 후 연축 높이가 3개 이상 일정하게 유지될 때마다 rocuronium을 10-20 µg씩 반복 투여하여 누적 용량-반응 곡선을 구한 다음, 연축을 대조치의 95%로 억제하는 용량인 IC₉₅를 산출하였다.

MgSO₄ 20 mg과 rocuronium IC₉₅ 용량을 동시에 투여하고 연축이 최대로 억제되었을 때 edrophonium 1.6, 16 µg/ml, neostigmine 0.1, 1.0 µg/ml, 그리고 pyridostigmine 0.5, 5.0 µg/ml를 투여하였다. 또한 4-aminopyridine과 항ChE의 병용효과를 알아보기 위하여 4-aminopyridine 0.8 µg/ml에 edrophonium 1.6, 3.2 µg/ml, neostigmine 0.1, 0.2 µg/ml, 그리고 pyridostigmine 0.5, 1.0 µg/ml를 각각 혼합하여 투여하였다. 약제를 투여한 후 단순연축과 TOF 비의 최대 회복을 측정하였다.

실험이 종료되면 Krebs 용액으로 반복 세척하여 연축 및 TOF 반응이 대조치로 회복되었을 경우에만 한하여 반복 실험하였고, 하나의 조직에 동일한 약제 및 농도로 노출시켰다.

통계 처리

모든 측정치는 SPSS 통계프로그램(7.5 version)을

사용하여 처리하였고 결과는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 약제와 농도 사이에 있어서 단순연축과 TOF비가 회복되는 정도의 비교는 one way ANOVA를 이용하여 유의있는 차이가 있을 경우 *post hoc* Tukey test로 검정하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우에 통계학적 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

횡격막 신경근 표본 및 연축의 억제

실험이 시작되기 전 연축높이는 일정하게 유지되었으며 TOF fade도 없었다. 누적 용량-반응 곡선에서 rocuronium의 IC_{95} 는 $11 \mu g/ml$ 이었으며 전처치한

$MgSO_4$ 20 mg에 의한 실험조 내 magnesium의 농도는 평균 4.38 mg/dl ($4.2 - 4.6 \text{ mg/dl}$)이었다. 전 예에서 rocuronium IC_{95} 와 $MgSO_4$ 20 mg 투여에 의해 연축은 대조치의 95% 이상 억제되었다(Fig. 1).

4-Aminopyridine과 Edrophonium의 병용에 의한 길항효과

Edrophonium 1.6, $16 \mu g/ml$ 단독 투여로는 단순연축 및 TOF 비 모두 부분적인 회복만을 보였다. 그러나 4-aminopyridine $0.8 \mu g/ml$ 와 edrophonium $1.6 \mu g/ml$ 를 혼합하여 투여한 경우 단순연축은 $128 \pm 14.8\%$, TOF 비는 $46 \pm 9.8\%$ 회복을 보였는데 이는 edrophonium 단독 투여시에 비하여 유의있는 차이가 있었다($P < 0.05$).

4-Aminopyridine과 병용한 edrophonium의 용량을 $3.2 \mu g/ml$ 로 증량한 바, $1.6 \mu g/ml$ 의 경우와 비교하여 단순연축의 회복은 더 이상 차이를 보이지 않았으나 TOF 비의 회복은 $76 \pm 8.1\%$ 로 유의있게 증가되었다($P < 0.05$)(Table 1).

4-Aminopyridine과 Neostigmine의 병용에 의한 길항효과

Neostigmine $0.1 \mu g/ml$ 투여로 단순연축은 $45 \pm 12.3\%$ 로 회복되었으나 TOF 비는 회복되지 않았으며, $1.0 \mu g/ml$ 로 증량시켜도 단순연축 및 TOF 비의 회복은 각각 $63 \pm 4.9\%$ 및 $31 \pm 4.4\%$ 에 불과하였다. 그러나 4-aminopyridine $0.8 \mu g/ml$ 와 neostigmine $0.1 \mu g/ml$ 를 혼합하여 투여한 경우 단순연축은 112

Table 1. Antagonism of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade by Edrophonium (E) with or without 4-Aminopyridine (4-AP) in a $MgSO_4$ -treated Rat Hemidiaphragm

Drug	TH (%)	TR (%)
E $1.6 \mu g/ml$	55 ± 7.9^A	0^A
E $16 \mu g/ml$	60 ± 11.8^A	14 ± 5.1^B
4-AP $0.8 \mu g/ml$ with		
E $1.6 \mu g/ml$	128 ± 14.9^B	46 ± 9.8^C
E $3.2 \mu g/ml$	136 ± 9.2^B	76 ± 8.1^D

Data are expressed as mean $\pm$ SD. TH: 0.1 Hz single twitch height, TR: train-of-four ratio. Means with different capital letters (A, B, C, D) indicate significant difference ($p < 0.05$) at each column.

Fig. 1. Typical neuromuscular tracings after administration of edrophonium (E), neostigmine (N), and pyridostigmine (P) with or without 4-aminopyridine (4-AP) in a $MgSO_4$ -treated rat hemidiaphragm.

Table 2. Antagonism of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade by Neostigmine (N) with or without 4-Aminopyridine (4-AP) in a MgSO₄-treated Rat Hemidiaphragm

Drug	TH (%)	TR (%)
N 0.1 μ g/ml	45 $\pm$ 12.3 ^A	0 ^A
N 1.0 μ g/ml	63 $\pm$ 4.9 ^B	31 $\pm$ 4.4 ^B
4-AP 0.8 μ g/ml with		
N 0.1 μ g/ml	112 $\pm$ 12.2 ^C	43 $\pm$ 6.5 ^C
N 0.2 μ g/ml	128 $\pm$ 8.9 ^D	64 $\pm$ 8.1 ^D

Data are expressed as mean $\pm$ SD. TH: 0.1 Hz single twitch height, TR: train-of-four ratio. Means with different capital letters (A, B, C, D) indicate significant difference ($p < 0.05$) at each column.

$\pm 12.2\%$, TOF 비는 $43 \pm 6.5\%$ 회복을 보였는데 이는 neostigmine 단독 투여시에 비하여 유의있는 차이가 있었다($P < 0.05$).

4-Aminopyridine과 병용한 neostigmine의 용량을 0.2 μ g/ml로 증량하면 단순연축 및 TOF 비는 각각 $128 \pm 8.9\%$ 및 $64 \pm 8.1\%$ 로 회복이 유의있게 증가되었다($P < 0.05$)(Table 2).

4-Aminopyridine과 Pyridostigmine의 병용에 의한 길항효과

Pyridostigmine 0.5 μ g/ml 투여 역시 단순연축은 $32 \pm 4.2\%$ 로 회복되었으나 TOF 비는 회복되지 않았으며, 5.0 μ g/ml로 증량시켜도 단순연축 및 TOF 비의 회복은 각각 $77 \pm 4.8\%$ 및 $30 \pm 11.3\%$ 에 불과하였다. 그러나 4-aminopyridine 0.8 μ g/ml와 pyridostigmine 0.5 μ g/ml를 혼합하여 투여한 경우 단순연축 및 TOF 비는 각각 $116 \pm 12.6\%$ 및 $40 \pm 7.8\%$ 회복을 보였는데 이는 pyridostigmine 단독 투여시에 비하여 유의있는 차이가 있었다($P < 0.05$).

4-Aminopyridine과 병용한 pyridostigmine의 용량을 1.0 μ g/ml로 증량하면 단순연축 및 TOF 비는 각각 $135 \pm 8.8\%$ 및 $67 \pm 9.6\%$ 로 회복이 유의있게 증가되었다($P < 0.05$)(Table 3).

4-Aminopyridine과 병용한 항ChE에 따른 길항효과의 비교

4-Aminopyridine과 병용한 항ChE 약제들 간에 있

Table 3. Antagonism of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade by Pyridostigmine (P) with or without 4-Aminopyridine (4-AP) in a MgSO₄-treated Rat Hemidiaphragm

Drug	TH (%)	TR (%)
P 0.5 μ g/ml	32 $\pm$ 4.2 ^A	0 ^A
P 5.0 μ g/ml	77 $\pm$ 4.8 ^B	30 $\pm$ 11.3 ^B
4-AP 0.8 μ g/ml with		
P 0.5 μ g/ml	116 $\pm$ 12.6 ^C	40 $\pm$ 7.8 ^C
P 1.0 μ g/ml	135 $\pm$ 8.8 ^D	67 $\pm$ 9.6 ^D

Data are expressed as mean $\pm$ SD. TH: 0.1 Hz single twitch height, TR: train-of-four ratio. Means with different capital letters (A, B, C, D) indicate significant difference ($p < 0.05$) at each column.

어서 단순연축 및 TOF 비의 회복은 차이를 보이지 않았다. 항ChE를 2배로 증량시킨 경우 단순연축 및 TOF 비의 회복은 유의있게 증가되었으나($P < 0.05$), 항ChE의 종류에 따르는 차이는 역시 보이지 않았다.

고 찰

Magnesium은 신경근 접합부내의 여러 부위에서 복합적으로 작용하여 신경근 전달 기능을 억제한다. 즉, 접합전막의 신경말단에서 Ach 유리를 감소시키고 접합후막의 근육 종판의 감수성을 저하시키며 근육 섬유의 흥분성을 억제한다. 따라서 MgSO₄가 비탈분극성 근이완제의 작용을 강화시키며 작용시간도 연장시킨다는 동물 및 임상 연구가 많은데¹⁰⁻¹⁴ 임상적으로 근이완제와 MgSO₄의 상호작용은 예측이 가능하므로 근이완제의 용량을 줄이거나 신경근 기능의 감시로써 대비할 수 있겠으나 보다 중요한 문제는 항ChE에 의한 근이완의 길항이 부분적으로 밖에 일어나지 않는다는 것이다.

Fuchs-Buder 등은¹⁵ MgSO₄ 60 mg/kg가 전처치된 경우 vecuronium에 의한 근이완 작용의 길항에 있어서 neostigmine의 효과는 매우 약화된다고 하였는데, 연축높이가 대조치의 10% 회복되었을 때 neostigmine 0.02 mg/kg 투여 10분 후 연축은 $59 \pm 7\%$, TOF 비는 $38 \pm 11\%$ 회복만을 보였다고 보고하였다. Sinatra 등도¹⁶ MgSO₄로 치료중인 임신부에서 vecuronium 0.05 mg/kg 투여 후 근이완 작용의 회복

이 지연된 경우를 보고하면서 neostigmine 4 mg 투여로 TOF 자극에 의하여 2-3개의 연속반응만이 나타났으며, neostigmine 1 mg을 추가로 투여하여도 기관내 튜브를 발관할 수 없었다고 하였다. 본 연구에서도 항ChE를 저농도로 단독 투여하였을 때 단순연축의 부분적인 회복만이 있었을 뿐 TOF 비는 전혀 회복되지 않았고, 용량을 10 배로 증량시켜도 단순연축은 어느 정도 회복되는 양상을 보였으나 TOF 비는 평균 30% 정도로서 회복의 정도는 불완전하였다.

비탈분극성 근이완제의 작용을 길항시킬 목적으로 투여되는 항ChE의 주된 작용기전은 신경근 접합부 내에서 근이완제를 콜린성 수용체로부터 치환시키는 것이 아니라 Ach을 분해하는 acetylcholinesterase를 억제함으로써 풍부해진 Ach이 수용체와 결합할 기회를 증가시켜 신경근 차단을 은폐시키는 것이다. 따라서 magnesium에 의하여 Ach 유리가 억제되고 Ach에 대한 근육 종판의 감수성이 저하된 상태에서 항ChE에 의한 근이완의 길항은 불완전해진다.⁴⁾ 항ChE는 acetylcholinesterase의 분자 구조내 활성부위에 결합함으로써 Ach의 가수분해를 억제하는데 neostigmine이나 pyridostigmine은 carbamate 결합을 하여 작용시간이 긴 반면 edrophonium은 불안정한 정전기적 결합과 수소이온 결합을 하여 보다 쉽게 분해됨으로써 작용시간이 짧다.¹⁷⁾ 이들 약제들은 신경근 접합부내 acetylcholinesterase의 억제뿐만 아니라 근육 종판에도 직접 작용하여 탈분극을 일으키고 신경말단에서 Ach 유리를 촉진시키며 운동신경에서 반복발사(repetitive firing)를 유발시키는 등 복합적인 작용에 의해 신경근 기능을 회복시킨다.¹⁸⁻²⁰⁾ Edrophonium은 항ChE 약제 중에서 강도가 가장 약해 neostigmine의 12-20배 정도 더 많이 필요하나 다른 항ChE에 비해 acetylcholinesterase의 억제보다는 주로 접합전막에서 Ach 유리를 증가시키고 수용체 통로의 구조를 변화시키는 작용으로 근이완을 길항시킨다고 한다. 따라서 edrophonium에 의한 근이완의 길항시 Ach의 use-dependent rundown으로 나타나는 fade의 정도는 가장 적다고 한다.²¹⁻²⁴⁾ 또한 김성열 등²⁵⁾ vecuronium의 길항시 edrophonium이 neostigmine에 비해 연속 및 TOF 비를 투여 후 5분까지 빠르게 회복시켰으나 그후부터는 회복의 지연이 나타났음을 보고하면서 이는 약제의 약동학적 차이로 인하여 작용시간이 짧기 때문이라고 하였다. 본 연구

에서 같은 역가의 neostigmine이나 pyridostigmine의 단독 투여에 비하여 edrophonium 1.6 $\mu g/ml$ 투여시 단순연축의 회복은 $55 \pm 7.9\%$ 로 유의있게 증가되었으나 16 $\mu g/ml$ 투여시 다른 항ChE에 비하여 단순연축의 회복에는 차이가 없이 TOF 비의 회복 정도는 유의있게 낮았다. 이는 생체에서와 달리 실험조내 약제가 대사되지 않고 지속적으로 작용하는 실험상의 차이를 고려한다면 항ChE 작용이 약하기 때문으로 보이며 또한 상대적으로 우세한 접합전막 효과도 $MgSO_4$ 에 의한 차단효과를 극복할 정도로 강하지 못한 것으로 추측된다.

항ChE와 달리 4-aminopyridine은 신경의 축삭형질(axoplasm)에서 K^+ 전도를 감소시켜 재분극이 지연되게 함으로써 활동 전위(action potential)를 오래 지속시키기 때문에 calcium의 유입이 증가되고 결국 Ach의 유리가 증가된다. 더구나 4-aminopyridine이 신경말단에서 voltage-sensitive calcium channel에 직접 작용하여 calcium 유입을 촉진하여 Ach 유리를 더욱 더 증가시킨다고 한다.^{26,27)} 또한 근 수축을 위한 흥분수축연결(excitation contraction coupling) 과정에 필요한 calcium의 양도 증가시키기 때문에 근수축력을 증가시킨다.^{28,29)} 이와 같이 신경말단에서 Ach 유리를 증가시키거나 근형질내세망(sarcoplasmic reticulum)내 calcium 통로에 작용하여 직접적으로 근수축력을 강화시키는 작용 등으로 인하여 비탈분극성 근이완의 길항에 이용될 수 있으나 신경근 전달을 회복시키는 능력에는 한계가 있는 것으로 알려져 왔다. 그러나 Booij 등은³⁰⁾ 쥐의 좌골신경-전경골근(sciatic nerve-anterior tibialis) 표본을 이용한 생체 실험에서 근이완의 길항 시 4-aminopyridine은 neostigmine이나 pyridostigmine과 같이 효과적이며 병용할 경우 상승효과를 나타낸다고 하였고, 김용익 등은³¹⁾ 흰쥐 횡격막 신경근 표본을 이용한 in vitro 실험에서 단순연축 및 TOF 비를 회복시키는데 있어서 neostigmine이나 pyridostigmine과 차이를 보이지 않아 임상에서 근이완의 길항에 효과적일 수 있음을 시사하였다. 또한 Miller 등과⁷⁾ Wirtavuori 등은⁸⁾ 임상연구에서 pancuronium에 의한 근이완 작용의 길항시 neostigmine 또는 pyridostigmine을 4-aminopyridine과 병용 투여함으로써 그 효과가 강화되었다고 하였다. 따라서 근이완의 길항이 효과적으로 이루어지기 위한 4-aminopyridine의 용량에서는 중추신경계의 부작용이 발생하

다는 단점이 있으나 muscarine성 부작용이 없기 때문에 항ChE와 혼합 투여하는 것이 투여 용량도 줄이고 중추신경계 및 심혈관계 부작용을 최소화 할 수 있는 방법이 될 수 있겠다. 본 연구에서도 항ChE와 4-aminopyridine을 병용함으로써 연속과 TOF 비의 회복이 항ChE 단독투여에 비하여 유의하게 증가됨을 관찰할 수 있었다. 이는 항ChE에 의한 Ach 분해 억제작용과 4-aminopyridine의 현저한 접합전막 효과에 의한 Ach 동원 및 유리의 촉진작용이 상승효과를 나타낸 것으로 볼 수 있다.

비탈분극성 근이완제는 접합후막 수용체에 작용하여 신경근 전도를 차단함으로써 근이완 작용을 일으키지만 신경말단 내에 있는 synapsin I을 통하여 Ach 동원, 유리를 증가시켜 주는 positive feedback mechanism을 억제시키기 때문에 반복 자극시 신경말단에서의 Ach 유리가 저하되어 진폭이 점차 감소되는 현상인 fade가 나타나는데,³²⁾ 이는 TOF 자극에 의한 반응 중 첫 번째 연속 높이에 대한 네 번째 연속 높이의 백분율로 나타내는 TOF 비로서 정량화 시켜 접합전막 효과를 평가할 수 있다.³³⁻³⁷⁾

본 연구에서 사용한 길항제의 농도는 neostigmine의 임상적 길항농도 (0.1–1.0 $\mu\text{g/ml}$)를 기준으로 하고³⁸⁾ Okamoto 등의³⁹⁾ 연구에서 사용한 약제들의 동일한 역할을 근거하여 계산한 결과 edrophonium의 경우 1.6–16 $\mu\text{g/ml}$, pyridostigmine은 0.5–5.0 $\mu\text{g/ml}$, 그리고 4-aminopyridine의 경우 1.6–16 $\mu\text{g/ml}$ 였다. 4-Aminopyridine을 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 설정한 것은 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 에서도 충분한 길항 효과를 보여 항ChE의 최저 치료농도와 병용하였을 때 최소한의 용량으로 길항효과를 평가하기 위해서였으며 향후 이를 기초로 하여 항ChE와 4-aminopyridine을 병용할 경우의 용량-반응 연구에 참고가 될 것으로 사료된다.

4-Aminopyridine에 의한 근이완의 길항시 Okamoto 등은³⁹⁾ 횡격막 신경근표본에서 연속을 대조치의 150%까지 회복시켰다고 하였고, Agoston 등은⁴⁰⁾ 연속 장력이 대조치의 170–190%로 증가된다고 하였다. 이는 acetylcholinesterase가 근 섬유의 불응기(refractory period) 동안 어떠한 과량의 Ach도 충분히 불활성화 시킬 수 있기 때문에 신경말단에서의 Ach 유리가 증가되어서 나타나는 것은 아니고, 개개의 근 섬유에서 복합활동전위(compound action potential)의 기간이 연장되고 각각의 반응의 동기화(synchro-

nization)가 이루어져 활동전위의 진폭이 증가되므로써 결국 연속 반응이 대조치의 100% 이상 회복되는 현상이라고 하였다. 본 연구에서도 연속높이는 대조치 이상으로 회복되어 최대 130% 이상 회복되었으며 4-aminopyridine 투여 후 1시간 동안 지속적으로 회복되는 양상을 보였다.

임신중독 환자에서 MgSO_4 의 투여로 인하여 혈장 calcium 농도가 상당히 감소되는 것으로 보고되고 있는데, 신경근 전달기능의 이상과 $[\text{Mg}^{2+}]/[\text{Ca}^{2+}]$ ratio 사이에는 높은 상관관계가 있다고 한다.^{41,42)} 즉 혈장에서 magnesium 농도가 증가되고 calcium의 농도가 감소되면 신경근 차단 정도가 커진다는 것이다. Gramstad와 Hysing도⁴³⁾ 고양이에서 calcium 농도가 증가하면 근이완제의 ED_{50} 이 증가되고 반대로 감소하면 근이완제의 작용이 강화된다고 하였다. Calcium은 신경말단에서 Ach이 유리되는데 필수적이며 magnesium은 경쟁적으로 calcium의 유입을 차단한다. 또한 신경근 표본에서 calcium이 neomycin에 의한 Ach 유리 억제를 길항시키며,⁴⁴⁾ magnesium으로 인한 근이완의 증가는 calcium의 투여에 의하여 길항된다고 한다.⁴⁵⁾ 따라서 magnesium과 근이완제의 상호작용시 neostigmine으로 길항이 부적절할 때 calcium의 사용이 효과적일 수 있겠으나 실제 임상에서는 효과적이지 못하다고 한다.²⁾ 본 연구에서는 실험조내 calcium의 농도를 측정하지 않았으나 100 ml 실험조내에 MgSO_4 20 mg을 투여하였을 때 magnesium의 농도가 평균 4.38 mg/dl로 나타나는 것으로 보아 Krebs 용액과 화학적 결합에 의하여 calcium의 농도는 변화되었을 것으로 추측되며 이로 인한 영향은 배제하지 못하였다.

임신으로 인한 전자간이나 자간에 있어서 magnesium의 혈장 내 치료 농도는 4–8 mg/dl (3.3–6.6 mEq/L)로서 10 mg/dl 이상이 되면 심부 전반사가 소실되고 신경근 차단이 일어나며 12–15 mg/dl에서 호흡이 정지된다.^{46,47)} 본 연구에서 100 ml Krebs 용액 내 MgSO_4 20 mg 투여에 의한 magnesium의 농도는 평균 4.38 mg/dl로서 임상적 치료농도 범위 내에 있었다.

이상을 요약하면 흰쥐 횡격막 신경근 표본을 이용하여 MgSO_4 와 동시 투여한 rocuronium 근이완에서 4-aminopyridine과 항ChE를 병용하여 단순연속 및 TOF 비의 회복 정도를 측정함으로써 그 길항 효과를 평

가하여 본 결과, 항ChE 단독으로는 길항이 불완전하게 이루어지며 임상적 길항농도 (1.6~16 µg/ml) 이하에서의 4-aminopyridine을 소량의 항ChE와 병용하면 상승효과를 일으켜 단순연축 및 TOF 비의 회복을 유의있게 증가시킨다는 것을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- Norris MC: *Obstetric anesthesia*. 1st ed. Philadelphia, JB Lippincott Co. 1993, pp 521.
- Ghoneim MM, Long JP: The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1970; 32: 23-7.
- Smith NT, Corbascio AN: *Drug interactions in anesthesia*. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 1986, pp 431.
- Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill-Livingstone. 1994, pp 464.
- Bevan DR, Donati F, Kopman AF: Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992; 77: 785-805.
- Booij LHDJ, Miller RD, Crul JF: Neostigmine and 4-aminopyridine antagonism of lincomycin-pancuronium neuromuscular blockade in man. *Anesth Analg* 1978; 57: 316-21.
- Miller RD, Booij LHDJ, Agoston S, Crul JF: 4-Aminopyridine potentiates neostigmine and pyridostigmine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 416-20.
- Wirtavuori K, Salmenperä M, Tammisto T: Antagonism of d-tubocurarine-induced neuromuscular blockade with a mixture of 4-aminopyridine and neostigmine in man. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 624-30.
- Agoston S, van Weerden T, Westra P, Broekerg A: Effects of 4-aminopyridine in Eaton-Lambert syndrome. *Br J Anaesth* 1978; 50: 383-5.
- Baraka A, Yazigi A: Neuromuscular interaction of magnesium with succinylcholine-vecuronium sequence in the eclamptic parturient. *Anesthesiology* 1987; 67: 806-8.
- Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E: Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74: 405-9.
- Lee C, Zhang X, Kwan WF: Electromyographic and mechanomyographic characteristics of neuromuscular block by magnesium sulphate in the pig. *Br J Anaesth* 1996; 76: 278-83.
- Hino H, Kaneko I, Miyazawa A, Aoki T, Ishizuka B, Kosugi K, et al: Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in patient with triple pregnancy treated with magnesium sulfate. *Masui* 1997; 46: 266-70.
- Ahn EK, Bai SJ, Cho BJ, Shin YS: The infusion rate of mivacurium and its spontaneous neuromuscular recovery in magnesium-treated parturients. *Anesth Analg* 1998; 86: 523-6.
- Fuchs-Buder T, Ziegenfuß T, Lysakowski K, Tassonyi E: Antagonism of vecuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with magnesium sulphate: dose-effect relationship of neostigmine. *Br J Anaesth* 1999; 82: 61-5.
- 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.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical anesthesia*. 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott Co. 1992, pp 345.
- Blaber LC, Bowman WC: Studies on the repetitive discharges evoked in motor nerve and skeletal muscle after injection of anticholinesterase drugs. *Br J Pharmacol* 1963; 20: 326-44.
- Takahashi S, Takahashi K: Effects of neostigmine and edrophonium on denervated skeletal muscle. *Masui* 1988; 37: 197-202.
- Riker WF, Okamoto M: Pharmacology of motor nerve terminals. *Ann Rev Pharmacol* 1969; 9: 173-208.
- Wachtel RE: Comparison of anticholinesterases and their effects on acetylcholine-activated ion channels. *Anesthesiology* 1990; 72: 496-503.
- Blaber LC: The mechanism of the facilitatory action of edrophonium in cat skeletal muscle. *Br J Pharmacol* 1972; 46: 498-507.
- Donati F, Ferguson A, Bevan DR: Twitch depression and train-of-four ratio after antagonism of pancuronium with edrophonium, neostigmine, or pyridostigmine. *Anesth Analg* 1983; 62: 314-6.
- Bevan DR: Reversal of pancuronium with edrophonium. *Anaesthesia* 1979; 34: 614-9.
- 김성열, 김순임, 황경호: Vecuronium 길항에 대한 edrophonium과 neostigmine 효과의 비교. *대한마취과학회지* 1988; 21: 314-6.
- Illes P, Thesleff S: 4-Aminopyridine and evoked transmitter release from motor nerve endings. *Br J Pharmacol* 1978; 64: 623-9.
- Lundh H, Thesleff S: The mode of action of 4-aminopyridine and guanidine on transmitter release

- from motor nerve terminals. *Eur J Pharmacol* 1977; 42: 411-2.
28. Katz RL: Muscle relaxants. 1st ed. Orlando, Grune and Stratton. 1985, pp 285-93.
 29. Bowman WC: Pharmacology of neuromuscular function. 2nd ed. London, Wright. 1990, pp79-83.
 30. Booi LHDJ, van der Pol F, Crul JF, Miller RD: Antagonism of Org NC 45 neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and 4-aminopyridine. *Anesth Analg* 1980; 59: 31-4.
 31. 김용익, 송주은, 강규식, 황경호, 양홍석, 김성열: 흰쥐 횡격막 신경근표본에서 mivacurium chloride의 근이완 작용에 대한 pseudocholinesterase, 항cholinesterase, 그리고 4-aminopyridine의 효과. *대한마취과학회지* 1997; 32: 865-73.
 32. Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980; 59: 935-43.
 33. Gibson FM, Mirakhor RK: Train-of-four fade during onset of neuromuscular block with nondepolarising neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 204-6.
 34. Stanec A, Baker T: Prejunctional and postjunctional effects of tubocurarine and pancuronium in man. *Br J Anaesth* 1984; 56: 607-11.
 35. Power SJ, Pearce AC, Jones RM: Fade profiles during spontaneous offset of neuromuscular blockade; vecuronium and gallamine compared. *Br J Anaesth* 1988; 60: 486-90.
 36. Fletcher JE, Sebel PS, Mick SA, Van Duys J, Ryan K: Comparison of the train-of-four fade profiles produced by vecuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1992; 68: 207-8.
 37. 한찬수, 황경호, 박 욱, 김성열: 각 비탈분극성 근이완제에 의한 train-of-four fade의 비교. *대한마취과학회지* 1990; 23: 430-4.
 38. Yang HS, Goudsouzian N, Martyn JA: Pseudocholinesterase-mediated hydrolysis is superior to neostigmine for reversal of mivacurium-induced paralysis in vitro. *Anesthesiology* 1996; 84: 936-44.
 39. Okamoto T, Aoki T, Fukushima K, Yoneda I, Satoh T, Nagashima H: Neuromuscular blocking effect of Org9426, a new non-depolarizing muscle relaxant, and its recovery with various antagonists in vitro. *Masui* 1992; 41: 1467-73.
 40. Agoston S, Bowman WC, Houwertjes MC, Rodger IW, Savage AO: Direct action of 4-aminopyridine on the contractility of a fast-contracting muscle in the cat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1982; 9: 21-34.
 41. Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynolds WA, William GA, Hargis GK: Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. I. Maternal and fetal responses. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 243-9.
 42. Cholest IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP: The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984; 310: 1221-5.
 43. Gramstad L, Hysing ES: Effect of ionized calcium on the neuromuscular blocking actions of atracurium and vecuronium in the cat. *Br J Anaesth* 1990; 64: 199-206.
 44. Chaudhry IA, Nitahara K, Nagashima H, Vizi ES: Neurochemical evidence that $[Ca^{2+}]_o$ antagonizes the effect of neomycin on acetylcholine release from mouse hemidiaphragm preparation: An attempt to assess the margin of safety. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 494-7.
 45. 김종술, 류태간, 공명훈, 이미경, 윤석민: 흰쥐 횡격막 신경근표본에서 magnesium이 pipecuronium의 근이완 작용과 그 가역에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1996; 31: 150-5.
 46. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York, McGraw-Hill. 1996, pp746.
 47. De Vore JS, Asrani R: Magnesium sulfate prevents succinylcholine-induced fasciculations in toxemic parturients. *Anesthesiology* 1980; 52: 76-7.