Succinylcholine이 Mivacurium의 신경근 차단작용에 미치는 영향

*강릉병원 마취과, 건국대학교 의과대학 마취과학교실

김혜경* · 이동철 · 김민정 · 임정애 · 우남식 · 이에철

= Abstract =

The Effects of Succinylcholine on the Neuromuscular Block of Mivacurium

Hae Kyung Kim, M.D.*, Dong Chul Lee, M.D., Min Jung Kim, M.D.
Jung Ae Lim, M.D., Nam Sick Woo, M.D., and Ye Chul Lee, M.D.

*Department of Anesthesiology, Asan Kangnung Hospital, Department of Anesthesiology
Konkuk University Medical School, Seoul, Korea

Background: We studied the interaction between Succinylcholine (SCh) and mivacurium when mivacurium was administered during early and late recovery from SCh block was investigated.

Methods: Eighty patients undergoing elective surgery under general anesthesia were studied. General anesthesia was induced and maintained with propofol under TCI control. Neuromuscular function was measured in response to TOF stimulation of the ulnar nerve using an electromyographic method. The patients were allocated randomly to the following four groups; group 1 (n = 20): a bolus intravenous injection of 0.08 mg/kg mivacurium; group 2 (n = 20): intravenous injection of 0.08 mg/kg mivacurium after 2 minutes of 1 mg/kg SCh injection; group 3 (n = 20): intravenous injection of 0.08 mg/kg mivacurium after 25% recovery of initial twitch height from twitch height depression induced by 1 mg/kg SCh; group 4 (n = 20): intravenous injection of 0.08 mg/kg mivacurium after 75% recovery of initial twitch height from twitch height depression induced by 1 mg/kg SCh. The onset and duration of neuromuscular blockade, recovery rate and TOF ratio at T75% were measured.

Results: The onset of block in groups 3 and 4 were slower than in group 1 (5.2 ± 0.7 and 2.3 ± 0.6 vs 2.5 ± 0.4 min $P < 0.05$). The clinical duration in groups 2 and 3 were longer than in groups 1 and 4 (12.5 ± 2.1 min and 11.3 ± 1.7 min vs 17.0 ± 3.0 min and 18.5 ± 2.6 min, $p < 0.05$). There was no difference in recovery index all groups. The TOF ratio of groups 2, 3 and 4 were smaller than for group 1 (38.2 ± 5.3 , 32.3 ± 5.6 and 31.5 ± 4.2 vs 56.0 ± 7.3 , $P < 0.05$).

Conclusions: The Previous 1 mg/kg SCh injection was affected the time course of action of mivacurium 0.08 mg/kg-induced neuromuscular block. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 971~975)

Key Words: Interaction, drug: mivacurium; neuromuscular relaxants; succinylcholine.

서 론

Succinylcholine (SCh)은 사용시의 다양한 부작용으로 인해 사용을 줄이거나 응급처치 외에는 금기해야 한다는 주장이 대두되고 있다.¹⁾ 그러나 아직도 전신 마취하에 수술을 시행하는 경우에 기관내 삽관을 위해서는 작용발현 시간이 빠른 SCh을 투여 한 후 근 이완을 지속적으로 유지하기 위해서 비탈분극성 근 이완제를 사용하고 있는 것이 일반적인 근이완제의 사용 방법이다. 실제 임상에서는 기관내 삽관이 시행되고 나면 먼저 투여된 SCh에 의한 근 이완의 회복 정도를 측정하지 않은채, 비탈분극성 근이완제를 일상적 방법으로 투여하므로 이 경우 두 약제간에 상호 작용을 일으킬 여지가 항상 있다.

SCh의 전 투여가 비탈분극성 근이완제에 미치는 영향에 대하여서는 논란이 많다. Katz는²⁾ SCh이 pancuronium의 작용을 강화 시킨다고 하였고 정성수 등은³⁾ SCh이 pipecuronium의 작용 능력을 강화시키고 작용기간을 증가시킨다고 하였다. 반면에 Katz 등은⁴⁾ SCh이 doxacurium에 의한 근이완 작용에 대하여 근 이완의 강도나 작용 시간에 영향이 없음을 보고하였다. 이와 같이 비탈분극성 근이완제의 종류에 따라 다양한 보고들이 있으며 특히 비탈분극성 근이완제인 mivacurium은 SCh과 대사 과정이 유사하므로 이들 두 약제의 상호작용에 대한 규명이 필요하다.

따라서 본 연구에서는 기관내 삽관을 위하여 투여된 SCh이 연이어 투여되는 비탈분극성 근이완제인 mivacurium의 작용에 어떠한 영향을 미치는가 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 수술 예정인 환자 중 수술 승낙서를 받을 때에 실험에 대한 설명을 하여 허락한 환자를 대상으로 하였다. 신경근, 신장, 간장 질환이 없고 가족력에 근이완제에 대한 이상 증상이 없으며, 신경근 전달기능에 저해되는 약제를 투여 받지 않은 미국마취과학회 신체 분류상 1, 2등급에 해당하는 환자 80명을 대상으로 하였다. 대상환자의 분포는 Table 1과 같았고 성별, 나이 그리고 체중에서 각군 간에 차이는 없었다.

모든 환자에게 마취 전처치로 마취유도 1시간 전에 glycopyrrolate 0.2 mg을 근육주사하였다. 마취유도는 환자의 혈압과 심박수가 안정됨을 확인한 뒤 fentanyl 50 μ g을 정주한 후 목표농도조절주입(target controlled infusion: TCI) 장치(MASTER TCI, Le Grand Chemio, France)를 사용하여 propofol 투여를 실시하였다. TCI 장치에 나이, 몸무게 및 성별을 입력하고 마취유도는 1분 30초로 조정하였으며 혈중 유지농도는 초기에 5 μ g/ml, 10분 후에 4 μ g/ml로 조작하여 유지하였다. 안검반사가 소실되면 마스크로 O₂ 6 L/min를 투여하면서 보조호흡 또는 조절호흡을 실시하였고 이 동안에 Relaxograph (Datax Corp., Helsinki)를 작동하여 극대자극(supramaximal stimulus)을 가하여 근연축의 대조치(100% 근연축 높이)를 얻었다. 이후 대상환자 80명을 다음과 같이 무작위로 분류하여 실험을 실시하였다. SCh 투여 없이 mivacurium 0.08 mg/kg만을 투여한 후 기관내삽관을 시도한 20명을 1군으로 하여 대조군으로 삼고 SCh 1.0 mg/kg을 투여한 후 2분에 mivacurium 0.08 mg/kg를 투여한 20명을 2군으로 하였으며, SCh 1.0 mg/kg을 사용 후 TOF 반응의 첫 번째 연축높이(T1)가 대조치의 25%와 75%로 회복되었을 때 mivacurium 0.08 mg/kg를 투여한 각각의 20명을 3군과 4군으로 나누어 근이완 정도를 관찰하였다.

기관내 삽관은 mivacurium 투여 후 T1이 대조치의 5% 이내거나 최대로 억제되었을 때 시행하였으며 마취유지는 O₂-N₂O 1.5 L/3 L와 propofol로 유지하였다. 호기말 이산화탄소 분압은 multigas monitor (MGM

Table 1. Demographic Data

Group	n	Sex (m/f)	Age (yr)	Weight (kg)
1	20	7/13	36.4 $\pm$ 6.2	55.7 $\pm$ 4.7
2	20	9/11	39.2 $\pm$ 8.8	52.1 $\pm$ 3.1
3	20	9/11	41.5 $\pm$ 6.7	53.3 $\pm$ 2.4
4	20	12/8	38.7 $\pm$ 3.1	57.8 $\pm$ 2.6

Values are mean $\pm$ SD. Group 1: administered mivacurium 0.08 mg/kg only, Group 2: administered mivacurium 0.08 mg/kg at 2 minutes after SCh 0.1 mg/kg injection, Group 3 and 4: administered mivacurium 0.08 mg/kg at 25% and 75% recovery of first twitch following administration SCh 0.1 mg/kg injection.

Table 2. Neuromuscular Block Effects of Mivacurium 0.08 mg/kg with or without Prior SCh 1 mg/kg

Group	T _{min}	CD	RI	TR (%)
1	5.2 ± 0.7	12.5 ± 2.1	4.6 ± 1.1	56.0 ± 7.3
2	—	17.0 ± 3.0*	5.1 ± 1.4	38.2 ± 5.3*
3	2.3 ± 0.6*	18.5 ± 2.6*	5.2 ± 0.8	32.3 ± 5.6*
4	2.5 ± 0.4*	11.3 ± 1.7 ^{††}	4.5 ± 0.9	31.5 ± 4.2*

Values are mean ± SD. Group 1: administered mivacurium 0.08 mg/kg only, Group 2: administered mivacurium 0.08 mg/kg at 2 minutes after SCh 0.1 mg/kg injection, Group 3 and 4: administered mivacurium 0.08 mg/kg at 25% and 75% recovery of first twitch respectively following administration SCh 0.1 mg/kg injection, T_{min}: time to minimal twitch height after injection of mivacurium, CD (clinical duration): time from injection of mivacurium to 75% recovery of first twitch, RI (recovery index): time from 25% recovery of first twitch to 75% recovery of first twitch after mivacurium injection, TR (%): T1/T4 ratio at 75% recovery of first twitch after mivacurium injection, *: significant difference compared to group 1 (P < 0.05), [†]: significant difference compared to group 2 (P < 0.05), ^{††}: significant difference compared to group 3 (P < 0.05).

590, Dameca, Copenhagen-Denmark)로 감시하여 30-40 mmHg를 유지하도록 호흡빈도와 일회호흡량을 조절하였다.

근이완의 측정은 극대자극으로 자동 교정한 후 10 초 간격으로 0.2 msec, 자극빈도 2 Hz로 매 회마다 4회 연속자극(train-of-four stimulus)을 가하여 근이완 정도를 정량화 하였고 각각의 근이완제를 사용하면서 근이완 정도를 계속적으로 관찰하였다. 근이완제의 효과를 비교하기 위한 측정항목으로는 각 군마다 mivacurium 투여 후 T1이 0%가 되는 시점 또는 T1이 최저가 되는 시점까지를 측정하여 효과발현 시간(T_{min})으로 하였고, T1이 75%로 자연 회복될 때까지 걸리는 시간을 임상작용 시간(clinical duration: CD), T1이 25%에서 75%까지 자연 회복되는데 걸리는 시간을 회복지수(recovery index: RI)로 하였으며, T1이 75%로 회복되었을 때의 TOF ratio를 관찰하였다.

측정된 조사항치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 각 군에서의 측정된 근이완 정도를 평가하기 위하여 군간의 수치들의 비교는 일원 변량 분산 분석법(one way ANOVA)을 이용하였고 유의한 차이가 있을 때 Sheffe 검정법으로 비교하여 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

효과발현 시간(T_{min})은 mivacurium만을 사용한 1군이 5.2 ± 0.7분에 비교하여 SCh을 선행 투여한 3군

과 4군에서는 2.3 ± 0.6분과 2.5 ± 0.4분으로 의의 있게 감소되었다(Table 2).

임상작용 시간(clinical duration: CD)은 1군과 4군이 12.5 ± 2.1분과 11.3 ± 1.7분에 비하여 2군과 3군에서는 17.0 ± 3.0분과 18.5 ± 2.6분으로 의의있는 임상작용 시간의 연장을 보여주었다(Table 2).

회복지수(recovery index: RI)는 군 간의 차이를 볼 수 없었다.

Mivacurium으로부터 회복되기 시작하여 T1이 75% 회복시에 측정한 TOF ratio는 1군이 56.0 ± 7.3에 비하여 2, 3, 4군에서 38.2 ± 5.3, 32.3 ± 5.6, 31.5 ± 4.2으로 의의있게 감소하였다(Table 2).

고 찰

탈분극성 근이완제인 SCh을 사용한 후 비탈분극성 근이완제를 투여하는 경우에, 앞서 투여한 SCh이 비탈분극성 근이완제의 근이완 효과에 미치는 영향에 대한 연구 결과는 다양한데 크게 세가지 경우로 나누어 볼 수 있다. 첫 번째는 SCh과 비탈분극성 근이완제 사이에 서로 영향이 없다는 주장이다. Brown 등은⁵⁾ 소아에서 SCh 1 mg/kg을 사용한 후 alcuronium 0.3 mg/kg를 사용하는 경우에 근이완 정도나 작용 시간 그리고 회복에 영향을 미치지 않는다고 하였고, Walts와 Rusin은⁶⁾ SCh이 pancuronium의 작용에 영향을 미치지 않는다고 하였으며, 이정순 등은⁷⁾ 기관내 삽관 목적으로 투여된 SCh 1.0 mg/kg은 나중

에 투여되는 vecuronium 1.0 mg/kg에 의한 근이완 작용에 영향을 미치지 않는다고 하였다. 두 번째는 먼저 투여한 SCh이 후에 투여된 비탈분극성 근이완제의 효과를 억제하는 경우인데 탈분극성 근이완제인 SCh과 비탈분극성 근이완제의 작용 기전은 이론적으로 길항작용을 하며 따라서 SCh이 비탈분극성 근이완제의 작용을 억제할 수 있다는 이론이다. Waud 등은⁸⁾ 정지막전위(resting membrane potential)을 문턱막전위(threshold membrane potential)에 근접시키는 부분적 탈분극에 의해 SCh이 d-tubocurarine의 작용을 약화시킨다고 보고하였다. 세 번째로는 먼저 투여한 SCh이 후에 투여된 비탈분극성 근이완제의 효과를 강화하는 경우인데 Krieg 등은⁹⁾ SCh이 vecuronium의 근이완 작용을 강화시킨다고 하였다. 이렇게 SCh과 비탈분극성 근이완제 사이의 상호 작용에 대한 각 연구들의 결과가 서로 다르게 나타나는 이유 중에 하나는 연구에 사용된 비탈분극성 근이완제의 용량에 차이가 있기 때문이다. 즉 비탈분극성 근이완제를 기관내 삽관용량인 ED₉₅의 2-2.5배나 근이완 유지 용량인 ED₉₅의 1.5-2배의 다량으로 사용하는 경우에는 작용시간이 짧은 SCh의 작용은 은폐되고 비탈분극성 근이완제와의 상호 작용이 없는 것 같은 결과가 나타날 수 있는 것이다. 본 연구에서는 이런 요소를 제거하기 위하여 mivacurium의 ED₉₅인 0.08 mg/kg를 사용하였다.

SCh은 탈분극성 근이완제 중 임상에서 사용되는 유일한 근이완제로서 일반적인 기관내 삽관에 필요한 양은 1 mg/kg이고 작용시간은 수분에서 10분 정도 지속된다. SCh 투여 후 1분 이내에 거의 100%의 신경차단을 볼 수 있으며 이후 1분 이내에 기관내 삽관이 이루어지고 비탈분극성 근이완제를 이어서 투여하는 것이 일반적이어서 본 실험의 2군에서는 SCh 투여 2분 후에 mivacurium을 투여하였다.

SCh은 pseudocholinesterase에 의해 분해되며, Mivacurium도 비탈분극성 근이완제임에도 pseudo cholinesterase에 의해 분해되므로 SCh이 먼저 사용되고 이어서 mivacurium을 사용하는 경우 SCh에 의해 mivacurium의 작용이 연장되리라고 추측할 수 있다. Erkola 등에¹⁰⁾ 의하면 성인에서 propofol과 alfentanil로 마취를 유지하면서 시행한 관찰에서 SCh 투여 후 근이완이 회복되는 초기에 mivacurium을 투여했던 군에서 SCh를 사용하지 않은 군에 비해 효과발현 시

간에서는 차이가 없었으나 작용 시간은 통계적으로 유의있게 감소를 보였고 회복지수에서는 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. Jalkanen 등은¹¹⁾ 12세 이하의 소아에서 mivacurium 0.2 mg/kg을 단독으로 투여한 군과 SCh 1.5 mg/kg을 사용하고 첫 EMG 반응이 5% 회복한 후 mivacurium 0.2 mg/kg을 사용한 군 사이의 T₂₅에서 T₇₅까지 회복되는 시간은 3.6분과 4.0분으로 유의있는 차이가 없었으며 TR ratio가 0.7로 회복되는 시간도 13.2분과 13.6분으로 차이가 없음을 보고하면서 pseudocholinesterase가 정상적인 경우에서 SCh은 mivacurium의 근이완효과에 영향을 미치지 않는다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 SCh을 먼저 투여한 3군과 4군에서 SCh을 사용하지 않은 1군에 비해 근이완의 발현 시간이 유의있게 짧았는데 이는 Erkola 등이나⁹⁾ Jalkanen 등¹¹⁾ mivacurium을 ED₉₅의 약 2-2.5배인 0.15-0.2 mg/kg를 사용한 것에 비해 본 연구에서는 ED₉₅인 0.08 mg/kg을 사용하였기 때문에 SCh의 약효가 mivacurium에 의해 영향 받지 않았기 때문으로 생각된다. 약효의 강도에 있어서 1군에서는 mivacurium 투여 후 T1이 5% 이하에 도달하지 못한 예가 20예중 13예에 비해 3군에서 4예, 4군에서는 2예인 것을 볼 때 두 약제 사이에 상승작용이 있음을 추측해 볼 수 있다.

임상작용 시간에서 1군에 비해 2군과 3군에서 유의있는 증가를 보이는 점으로 보아 SCh이 mivacurium의 작용 시간에 영향을 주었다고 생각된다. 그러나 1군과 4군이 차이가 없는 것은 4군에서 이미 SCh에 의한 회복이 어느 정도 이루어진 후이므로 SCh에 의한 영향이 거의 없었던 것이 원인으로 추측된다. 2군과 3군에 비해 4군에서 임상작용 시간이 더 짧았던 결과로 보아 SCh으로부터 회복이 되기 시작한 후에는 mivacurium의 투여시기가 근이완 작용에 영향을 준다고 생각되어지나 그 시점과 영향의 강도에 대해서는 더 연구해 보아야 할 과제로 생각된다.

회복지수에서 각군 사이에 차이가 없었으며 이는 이미 T1이 25% 정도 회복되면 SCh에 의한 근이완이 신경종판에서 회복되기 시작하여 T1에는 영향을 미치지 않기 때문으로 생각된다. TR ratio가 1군에 비해 2군, 3군과 4군에서 유의있게 낮게 나타났는데 이것은 먼저 투여된 SCh의 효과가 T1이 75% 회복된 경우에도 TOF에 영향을 주는 것으로 생각된다.

Propofol의 일반적인 마취유도 용량인 2 mg/kg에서 blood concentration은 4-6 μ g/ml 정도 유지되는데 이런 농도에서는 근이완제에 영향을 주지 않는다고 한다.¹²⁾ 그러므로 본 실험에서 propofol을 혈장농도 4 μ g/ml를 유지하도록 TCI 방법을 사용하였다.

결론적으로 비탈분극성 근이완제인 mivacurium 0.08 mg/kg만을 사용한 경우와 탈분극성 근이완제인 SCh 1 mg/kg을 투여한 후 근이완으로부터 회복되는 시간 경과에 따라 비탈분극성 근이완제인 mivacurium 0.08 mg/kg을 사용한 경우에서 근 이완과 회복을 관찰한 바, 효과발현시간은 mivacurium을 단독으로 사용한 군에 비해서 SCh 사용 후 T1이 25% 회복된 후 투여한 군과 T1이 75% 회복된 후 투여한 군에서 의의 있게 단축 되었으며, 임상작용시간은 mivacurium을 단독으로 사용한 군에 비해서 SCh 사용 후 mivacurium을 사용한 군에서 의의 있게 연장되었고 TR ratio는 mivacurium을 단독으로 사용한 군에 비해 SCh 사용 후 mivacurium을 사용한 군에서 의의있게 낮게 나타난 점으로 보아 먼저 사용된 SCh는 이어서 사용되는 mivacurium의 작용에 영향을 준다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Naguib M, Magboul MM: Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists. *Middle East J Anesthesiol* 1998; 14: 341-73.
2. Katz RL: Modification of the action of pancuronium by succinylcholine and halothane. *Anesthesiology* 1971; 35: 602-6.
3. 정성수, 윤명하, 임용모, 김태석: Succinylcholine이

- pipecuronium의 작용에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 28: 669-76.
4. Katz JA, Fragen RJ, Shanks CA, Dunn K, McNulty B, Rudd GD: The effects of succinylcholine on doxacurium induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1988; 69: 604-7.
5. Brown TC, Meretoja OA, Clare D, Bell B: Does suxamethonium influence the subsequent dose requirements of alcuronium and its reversibility in children? *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 479-82.
6. Walts LF, Rusin WD: The influence of succinylcholine on the duration of pancuronium neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 1977; 59: 22-5.
7. 이정순, 진희철, 이정석, 김순임, 황경호, 김성렬: 기관내 삽관목적으로 사용된 succinylcholine이 vecuronium에 의한 근이완의 회복에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1997; 32: 936-9.
8. Waud BE, Waud DR: The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1971; 35: 456-64.
9. Krieg N, Hendrickx HHL, Crul JF: Influence of suxamethonium on the potency of ORG NC 45 in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 1981; 53: 259-62.
10. Erkola O, Rautoma P, Meretoja OA: Interaction between mivacurium and succinylcholine. *Anesth Analg* 1995; 80: 534-7.
11. Jalkanen L, Meretoja OA, Taivainen T: Effect of succinylcholine on subsequently administered mivacurium in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 1024-7.
12. Lebeda MD, Wegrzynowicz ES, Wachtel RE: Propofol potentiates both pre-and postsynaptic effects of vecuronium in the rat hemidiaphragm. *Br J Anaesth* 1992; 68: 282-5.