중증 근무력증 환자에서 Mivacurium의 효과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 마취과학교실

김대영 · 박숙희 · 임태하 · 이은주 · 양홍석

= Abstract =

Effects of Mivacurium in the Patients with Myasthenia Gravis

Dae-Young Kim, M.D., Sook-Hee Park, M.D., Tae-Ha Lim, M.D., Eun-Ju Lee, M.D.
and Hong-Seuk Yang, M.D.

Department of Anesthesiology, Asan Medical Center,
College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Background: Myasthenia gravis is an autoimmune neuromuscular disorder that shows increased sensitivity to nondepolarizing muscle relaxants. Mivacurium chloride is a short acting nondepolarizing neuromuscular blocker and a benzylisoquinolin diester that is hydrolyzed rapidly to inactive metabolites by plasma pseudocholinesterase. The onset and duration of mivacurium in patients undergoing a thymectomy with myasthenia gravis was studied.

Methods: Fifteen patients undergoing a thymectomy for myasthenia gravis and fifteen patients of ASA class I, II without liver, kidney or neuromuscular disease undergoing orthopedic surgical procedures were included in this study. Anesthesia was induced with thiopental 4-5 mg/kg and maintained with inhalation of N₂O : O₂ (1 : 1) and enflurane 1.0-2.0 vol%. Mivacurium 0.2 mg/kg was given as a muscle relaxant and then intubation performed after the twitch response was depressed more than 90%. Neuromuscular relaxation was assessed by TOF (T1) at the adductor pollicis with supramaximal stimulation of the ulnar nerve at 2 Hz every 12 seconds. The onset and duration of 5%, 25%, 50%, 75%, and 95% recovery time of T1 and recovery index were recorded.

Results: Onset of block was shortened but recovery time of 5%, 25%, 50%, 75%, 95% and recovery index were prolonged in patients with myasthenia gravis.

Conclusions: In patients with myasthenia gravis, mivacurium induced rapid onset time and prolonged recovery time of 5%, 25%, 50%, 75%, 95% and recovery index. (*Korean J Anesthesiol* 2001; 40: 716~720)

Key Words: Monitoring: train-of-four. Neuromuscular relaxant: mivacurium. Surgery: thymectomy.

서 론

논문접수일 : 2001년 2월 2일

책임저자 : 양홍석, 서울시 송파구 풍납동 388-1
울산대학교 의과대학 서울중앙병원 마취과학
교실, 우편번호: 138-736
Tel: 02-2224-3868, Fax: 02-470-1363
E-mail: hsyang@amc.seoul.kr

중증 근무력증은 신경근 연결후막의 아세틸콜린 수용체에 대한 자가항체가 생성되어 기능적인 말단 수용체의 수와 신경근 전도의 안전역(safety margin) 감소를 동반하는 자가면역 질환이다.¹⁾ 중증 근무력

증 환자는 탈분극성 근이완제에는 저항성과 phase II block이 쉽게 초래될 수 있으며 비탈분극성 근이완제에는 민감하게 반응하여 지연회복으로 인한 인공 호흡기 사용 등의 문제점이 발생할 수 있다.^{1,2)} 이러한 중증 근무력증 환자들에서 치료 목적으로 흉선 절제술을 시행하거나 다른 질환으로 수술을 받아야 할 경우, 마취 중 근이완제에 의한 지연회복과 수술 후 호흡 부전의 위험성으로 인해 근이완제의 선택과 사용여부에 세심한 주의가 필요하다. 일부에서는 근이완제를 사용하지 않는 마취방법을 시도하였으나 최근에는 치료방법의 개선과 근이완제의 특성이 다양화되어 작용시간이 짧거나 중등도인 비탈분극성 근이완제를 사용한 전신마취 방법이 널리 이용되고 있다.^{3,4)}

최근에 개발된 mivacurium은 작용시간이 짧은 비탈분극성 근이완제로서 pseudocholinesterase에 의해 가수분해되며 anticholinesterase에 의해서 근이완의 회복이 가능하므로 근무력증 환자에서 선호되고 있다.⁵⁻⁷⁾

본 관찰에서는 근이완 감시와 함께 중증 근무력증 환자에서 mivacurium의 효과에 대하여 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

본 관찰은 모든 대상 환자에게 술 전에 구두 설명과 함께 승인을 받은 후 실시하였다.

대상 환자는 근이완제의 작용에 영향을 줄 수 있는 간, 신장 및 근육격계 질환과 근이완제의 작용에 영향을 줄 수 있는 약물의 투여 경력이 없는 미국 마취과학회 분류 신체등급 1과 2에 해당되는 정형외과 수술을 받는 15명의 환자와 흉선절제술이 예정된 15명의 중증 근무력증 환자들로 하였다.

중증 근무력증 환자는 Osserman classification I와 II에 속하며 수술 전 치료는 환자에 따라 pyridostigmine과 prednisolone을 투여 받았고 혈장만출(plasmapheresis)을 실시하였다. 또한 pyridostigmine은 수술 당일까지 투여하였다.

수술 전 투약은 midazolam 0.03-0.05 mg/kg을 환자 상태에 따라 수술 1시간 전에 근주하였다. 수술실에 도착한 후 환자 감시기(Cardiocap II, Datex, Finland)를 이용하여 혈압과 심박수, 심전도, 산소포화도, 체온과 호기말 이산화탄소 분압을 감시하였

으며 근이완 정도는 신경자극기(Innervator, Fisher & paykel, New Zealand)를 왼쪽 팔목에 거치하여 최대 상자극으로 척골신경을 자극하여 무지내전근(adductor pollicis)의 연축반응을 Myograph 2000 (Biometer, Odense, Denmark)을 이용하여 감시 및 기록하였으며 자극 방법은 TOF (train of four, 2 Hz, 12 sec interval)를 이용하였다. 마취유도는 thiopental 4-5 mg/kg을 정맥투여로 하였으며, enflurane 3.0-4.0 vol%를 100% O₂와 함께 약 2분간 흡입시키면서 근이완을 목적으로 mivacurium 0.2 mg/kg을 투여하여 T₁ 90% 이상 억제된 후에 기관내 삽관을 하였다. 마취유지는 enflurane 1.0-2.0 vol%, N₂O와 O₂를 각각 2 L/min으로 투여하였다.

작용 발현 시간(투여시간부터 T₁이 완전 소실되는 시간)과 최대 효과가 나타난 후부터 T₁이 5%, 25%, 50%, 75%와 95% 회복에 필요한 시간과 회복지수(recovery index, T₁이 25%에서 75% 회복에 필요한 시간)를 측정하였다.

측정값은 평균값 ± 표준편차로 표기하였으며 통계처리는 Student t-test로 하였고, P값이 0.05 미만일 경우에 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

대상 환자의 연령, 체중, 신장에는 대조군과 중증 근무력증군 사이에 차이가 없었다(Table 1). 중증 근무력증 환자에서 acetylcholine receptor antibody는 4.5 ± 3.7 nM로 증가되어 있었다(Table 1).

Table 1. Demographic Data

Variables	Control group (n = 15)	Myasthenia Gravis group (n = 15)
Age (year)	50.3 ± 14.7	39.7 ± 17
Sex (M/F)	5/10	7/8
Weight (kg)	62.1 ± 6.7	62.8 ± 12.2
Height (cm)	158.7 ± 9.3	165 ± 7.5
AchR Ab (nM)	-	4.5 ± 3.7 (분포범위 0.12-11.0)

All values are mean ± SD. AchR Ab: Acetylcholine receptor antibody (normal limits: < 0.15 nM).

Table 2. Onset, Duration and Recovery Index of Mivacurium

	Control group	Myasthenia gravis group
Onset time (min)	2.8 ± 0.8	1.5 ± 0.7*
Recovery time (min)		
5%	10.4 ± 2.1	43.0 ± 23.3*
25%	16.3 ± 3.1	60.2 ± 34.2*
50%	23.0 ± 6.0	77.5 ± 45.6*
75%	28.9 ± 7.5	94.8 ± 57.4*
95%	34.8 ± 9.2	120.4 ± 77.6*
Recovery index (min)	11.9 ± 3.7	34.5 ± 24.1*

All values are mean ± SD. *P < 0.05; compared with control group.

Mivacurium의 작용 발현시간은 중증 근무력증군에서 1.5 ± 0.7 분으로 짧았으며(P < 0.05)(Table 2), 5%, 25%, 50%, 75%와 95% 회복시간은 중증 근무력증군에서 43분, 60분, 77분, 94분, 120분으로 대조군에 비하여 지연되었다(P < 0.05)(Table 2). 회복지수도 중증 근무력증군에서 34분으로 대조군에 비하여 지연되었다(P < 0.05)(Table 2).

고 찰

Mivacurium은 임상에서 쓰이고 있는 단시간 작용 비탈분극성 근이완제로서 짧은 수술 또는 외래 수술, 긴 수술이라도 수술 후 빠른 근이완의 회복이 필요한 경우에 적합한 약제이며 succinylcholine에 비하여 약 70-88%의 비율로 pseudocholinesterase에 의하여 대사된다.⁸⁾

정상 성인에서 Mivacurium의 ED₉₅는 0.08 mg/kg으로 기관내 삽관 용량인 0.2-0.25 mg/kg (2-3 × ED₉₅)에서의 작용 지속시간은 succinylcholine의 2배이나 atracurium, vecuronium의 33-50%에 불과하여 최근 근무력증 환자의 마취관리에서 선호되고 있다.⁵⁻⁷⁾

중증 근무력증 환자의 수술 전 치료로는 anticholinesterase, 면역 억제제 투여와 혈장반출 등이 이용된다.^{1,3)} 본 연구의 근무력증 환자들은 수술 전에 혈장반출을 시행받았는데 혈장반출은 혈장내 cholinesterase 감소, 응고 인자의 변화와 투여 약물의 혈중농도 감소를 유발시킬 수 있다.⁹⁾ Prednisolone과 pyridostigmine은 환자상태에 따라 선택되었으며 수술

당일까지 지속적으로 투여되었다. 수술당일까지 pyridostigmine의 투여는 pseudocholinesterase를 억제하여 탈분극성 근이완제의 반응시간을 연장시키며 비탈분극성 근이완제에 대한 민감도를 증가시킨다. 또한 국소마취제 대사와 미주신경 반응에 영향을 줄 수 있어 투여에 신중을 기해야 한다.^{10,11)} 본 관찰에서는 수술 전 투약으로 midazolam 0.03-0.05 mg/kg를 수술 약 1시간 전에 근주하였는데 근무력증 환자에서는 호흡 예비력이 저하되어¹²⁾ 있으므로 감량투여가 바람직하며 수술 당일까지 pyridostigmine을 투여하였으므로 atropine이나 glycopyrrolate의 투여도 고려하여야 할 것으로 추측된다.

중증 근무력증 환자에서 탈분극성 근이완제인 succinylcholine는 아세틸콜린 수용체의 수와 기능의 감소로 저항이 증가되어 ED₉₅는 정상치의 2.5배가 되며 phase II block이 쉽게 발생한다.¹⁰⁾ 반면에 비탈분극성 근이완제는 민감한 반응을 나타내어 근이완제의 가역과 수술 후 호흡기계 관리 등의 문제점을 야기할 수 있다. 중증 근무력증 환자에서 근이완제에 대한 반응의 차이로 근이완제를 사용하지 않고 흡입마취제¹³⁾ 또는 정맥마취제와 흉추 경막외 마취로¹⁴⁾ 마취관리를 하는 방법도 시행되고 있다.

비탈분극성 근이완제는 근이완작용의 발현을 위하여 약 75% 이상의 아세틸콜린 수용체와 결합하여야 하는데 중증 근무력증에서 이런 빠른 작용 발현시간과 연장된 지속시간은 아세틸콜린 수용체의 수적인 감소와 항체에 의한 기능적 차단으로 근전도 안전역의 감소가 동반되기 때문이며,¹⁵⁾ 그 외에도 흡입마취제, 항생제, pseudocholinesterase 활성도에 영향을 미치는 여러 가지 질환과 약물, 수술 전의 치료 등이 관련될 수 있다. Caldwell 등에¹⁶⁾ 의하면 enflurane은 0.9-1.2%의 농도에서 mivacurium의 ED₉₅를 0.05 mg/kg로 감소시킨다고 하였다. Pseudocholinesterase 활성도의 차이도 mivacurium의 작용에 영향을 끼친다.¹⁷⁾ 신장과 간기능이 저하되는 질환이 있거나, 임신부에서는 여러 가지 약물과의 상호작용에 의해 pseudocholinesterase 활성도와 수치가 저하되어 mivacurium 대사가 지연될 수 있다.¹⁸⁾ 또한 이형접합이나 동형접합성 pseudocholinesterase 결핍이 된 환자에서는 mivacurium의 근이완이 2-6시간 이상으로 연장되는 경우를 볼 수 있다.¹⁹⁾ 본 관찰에서 투여한 mivacurium 0.2 mg/kg은 정상 환자의 기관내 삽관 용

량으로 정상인과 비교해서 근무력증 환자에서 mivacurium의 효과를 보기 위하여 투여한 것으로 수술 중에 추가 용량이 필요하지 않았던 점과 관련이 있다고 생각된다. 그러므로 중증 근무력증 환자에서 비탈분극성 근이완제의 투여량은 민감도를 판단할 수 있는 curare test를 시행하여 결정하거나²⁰⁾ 정상 성인의 1-10%로 시작하여 용량을 증가시키는 방법이 안전하다고 한다.²¹⁾ 수술 후에 지연된 회복으로 기계적 보조 호흡이 필요한 환자는 없었으나 다른 연구 결과와⁵⁻⁷⁾ 같이 본 관찰에서 중증 근무력증 환자에서 mivacurium의 작용 발현시간이 짧았고 회복 시간과 회복지수가 연장되었으므로 중증 근무력증 환자의 마취 유도에서 mivacurium도 다른 비탈분극성 근이완제와^{3,4)} 같이 수술시간과 종류에 따라서 용량의 적절한 조절이 필요하다고 생각된다. 또한 수술당일까지 anticholinesterase, steroid의 사용, 수술 전 투약으로 midazolam의 사용, 마취시 흡입마취제 사용이 근무력증 환자에서 mivacurium의 작용 발현시간의 단축과 지속시간의 연장에 영향이 있었을 것으로 추측된다.

중증 근무력증 환자에서 수술 후 호흡부전의 위험이 있으므로 기관내 튜브의 발관은 신중하여야 한다. 중증 근무력증 환자에서는 기도를 방어할 수 있는 능력과 수술절개 방법, 호흡기 질환의 유무, 신경 손상 유무, 전해질 변화, 산소 소모의 증가, 심혈관계 이상과 비만증 등이 기관내 튜브 발관에서 고려하여야 할 사항들이다.²²⁾ 본 관찰에서는 근이완 감시와 함께 수술 종료 후 자발호흡의 회복을 확인하면서 pyridostigmine을 투여한 후 T₁이 대조치의 80% 이상 회복되었음을 확인함과 함께 의식을 회복하고 눈을 뜨고, 주먹을 쥘 수 있으며, 5초 이상 두부거상 등을 할 수 있을 때 기관내 튜브의 발관을 시행하였다. 수술 후 근이완제 효과를 anticholinesterase로 회복시키는 것은 근이완 재현을 방지하는데 이용할 수 있으나 수술 전부터 환자는 anticholinesterase를 계속 복용하여 왔으므로 anticholinesterase의 과용량으로 나타나는 탈분극성 차단과 mivacurium 대사장애로 회복이 지연될 수 있으므로 사용에 유의하여야 한다.^{23,24)} Baraka 등은¹⁾ 6년 이상의 유병기간은 12점, 만성 폐질환의 과거력은 10점, pyridostigmine을 하루에 750 mg 이상 투여하였거나 폐활량이 2.9 L 이하는 각각 8점으로 하여 10점 이상이면 50% 이상에서

수술 후 기계적 조절호흡이 필요하다고 하였다. 본 관찰에서 근무력증 환자의 유병기간은 7-30개월이었으며 pyridostigmine의 치료용량은 180-480 mg/day이었으며 폐활량이 2.9 L 이하는 없는 비교적 잘 조절된 환자로 수술 후 호흡과 순환계 부전 등으로 기관내 삽관이 필요한 경우는 없었다.

결론적으로 중증 근무력증 환자에서 mivacurium에 민감하게 반응하여 정상인보다 근이완의 작용 발현시간이 단축되고, 작용 지속시간이 연장되는 것으로 관찰되었다. 그러므로 중증 근무력증 환자의 마취관리에서 근이완이 필요할 경우, mivacurium을 사용할 때에도 적절한 감시와 투여량을 정확하게 조절하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Baraka A: Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1992; 39: 476-86.
2. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, Papatestas AE, Hubbard M: Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: A dose response study. *Anesthesiology* 1988; 69: 760-3.
3. 임정애, 오은주, 최인철, 조명원, 양홍석: 중증 근무력증 환자에서 Atracurium의 효과. *대한마취과학회지* 1998; 35: 467-72.
4. Buzello W, Noeldge G, Krieg N, Brobmann GF: Vecuronium for muscle relaxation in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1986; 64: 507-9.
5. Paterson IG, Hood JR, Russell SH, Weston MD, Hirsch NP: Mivacurium in the myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1994; 73: 494-8.
6. Seigne RD, Scott RP: Mivacurium chloride and myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 1994; 72: 468-9.
7. 최인철, 석은하, 양홍석, 심지연, 조명원: 근무력증 환자의 마취관리에서 Mivacurium의 사용 경험. *대한마취과학회지* 1999; 36: 1075-80.
8. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RP, Sunder N, et al: The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988; 68: 723-32.
9. Telford RJ, Hollway TE: The myasthenic syndrome: anaesthesia in a patient treated with 3, 4 diaminopyridine. *Br J Anaesth* 1990; 64: 363-6.
10. Katt J, Benumof J, Kadis LB: *Anesthesia and uncommon disease*. 2nd ed. Philadelphia. WB Saunders Company, 1981. pp 530-61.

11. 이상헌, 이승목, 조성두, 송남원, 이진화: 흉선절제술을 시행한 중증 근무력증 환자의 마취관리. 대한마취과학회지 1991; 24: 179-85.
 12. Stout R, Hines R: A 1990's look at myasthenia gravis: *Advances in Anesthesia*, vol 13, St Louis, Mosby-Year Book Inc. 1996. pp 217-38.
 13. Kiran U, Choudhury M, Saxena N, Kapoor P: Sevoflurane as a sole anaesthetic for thymectomy in myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 351-3.
 14. Burgess FW, Wilcosky B Jr: Thoracic epidural anesthesia for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Anesth Analg* 1989; 69: 529-31.
 15. Baraka A: Onset of neuromuscular block in myasthenic patients. *Br J Anaesth* 1992; 69: 227-8.
 16. Caldwell JE, Kitts JB, Heier T, Fahey MR, Lynam DP, Miller RD: The dose-response relationship of mivacurium chloride in humans during nitrous oxide-fentanyl or nitrous oxide-enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70: 31-5.
 17. Østergaard D, Jensen FS, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Influence of plasma cholinesterase activity on recovery from mivacurium-induced neuromuscular blockade in phenotypically normal patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 702-6.
 18. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, Aggarwal S, et al: Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992; 69: 580-5.
 19. Fox MH, Hunt PC: Prolonged neuromuscular block associated with mivacurium. *Br J Anaesth* 1995; 74: 237-8.
 20. Brown JC, Charlton JE: A study of sensitivity to curare in myasthenia disorders using a regional technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 27-33.
 21. Silverman DG: Neuromuscular block in perioperative and intensive care. Philadelphia, Lippincott Company. 1994, pp 324-6.
 22. Eisenkraft JB, Papatestas AE, Kahn CH, Mora CT, Fagerstrom R, Jenkins G: Predicting the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1986; 65: 79-82.
 23. Kim JM, Mangold J: Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1989; 63: 497-500.
 24. Mirakhur RK, McCarthy GJ: Basic pharmacology of reversal agents. *Anesthesiol Clin North America* 1993; 11: 237-50.
-