Rocuronium 정주시 온도차이와 성별에 따른 회피반응의 비교

조선대학교 의과대학 *응급의학교실 및 마취통증의학교실

김 성 중* · 이 현 영 · 안 태 훈

Comparison of Withdrawal Responses Associated with Temperature and Gender on the Injection of Rocuronium

Sung Jung Kim, M.D.*, Hyun Young Lee, M.D., and Tae Hun An, M.D.

Departments of *Emergency Medicine and Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Background: Rocuronium produces various withdrawal responses if administered after loss of consciousness. We investigated the incidence of withdrawal response after injecting rocuronium in female and male patients, and also evaluated the effect of injecting rocuronium at room and low temperature (4-5°C).

Methods: We evaluated 240 in-patients undergoing various elective general surgeries. Patients were randomized into two groups of 120 patients in a blinded, prospective study; group I (rocuronium was stored at ambient temperature [20-24°C], n = 120 [60 male patients, 60 female patients]), group II (rocuronium was stored in a refrigerator [4-5°C], n = 120 [60 male patients, 60 female patients]). Ten seconds after the induction of anesthesia with 5 mg/kg of thiopentothal sodium, rocuronium 0.6 mg/kg was injected over 10 seconds using on intravenous cannula. Patient's response on injecting rocuronium was graded using a four-point scale.

Results: The incidence of withdrawal response was 29.2% (female 31.7%, male 26.7%) in group I and 31.7% (female 31.7%, male 31.7%) in group II. Moderate to severe movement was 18.4% (female 20%, male 16.7%) in group I and 14.2% (female 15%, male 13.2%) in group II.

Conclusions: The incidence and the degree of withdrawal response on injecting rocuronium were no different in groups I or II, or between males and females. (Korean J Anesthesiol 2004; 47: 331~5)

Key Words: female, male, rocuronium, temperature, withdrawal response.

서 론

Vecuronium과 구조적으로 유사한 aminosteroid 계열의 비탈분극성 근이완제인 rocuronium은 중간정도의 작용시간을 가지고 있으며 역가가 낮아 작용시간이 매우 빠르다. 그래서 신속한 기관내삽관이 필요한 경우 서맥, 고칼륨혈증, 악성 고혈증 등의 부작용이 있는 succinylcholine의 유용한 대체제로 알려져 있다.^{1,2)} 그러나 rocuronium은 정주할 때 통증과 다양한 정도의 회피반응이 나타나는데 여러 보고에서

rocuronium 정주시 환자의 50-80%에서 통증이 발생한다고 하였고³⁻⁵⁾ 이런 통증은 대부분 참을만 한 것으로 간주되지만 심한 작열통이 발생할 수도 있다. Propofol이나 thiopental sodium으로 마취유도한 뒤에도 rocuronium은 85%의 환자에서 갑작스런 손목, 팔, 또는 전신 움직임 등의 회피반응이 관찰된다고 알려져 있는데^{6,7)} Mencke 등은⁸⁾ thiopental sodium으로 마취유도 후 환자의 22%에서 회피반응이 발생하였고 남성보다는 여성에서 회피반응의 빈도와 정도가 더 높았다고 보고하였다. 이런 움직임에 대해 원인은 아직까지 정확히 규명되지는 못하고 있으나 정맥 주입 시의 통증과 연관관계가 있다고 보고되고 있다. 그리고 rocuronium과 통증 양상이 유사한 propofol의 경우 상온보다는 냉장보관된 propofol이 정주시 통증을 감소시킨다고 보고되고 있다.^{9,10)} 이에 저자들은 thiopental sodium으로 마취유도 후 rocuronium 정주시 회피반응의 빈도와 강도가 얼마나 되는지를 관찰하였고, 또한 남성과 여성간에서 회피반응의 빈도와 강도 차이를 rocuronium의 온도에 따른 회피반응에 차이가 있는지

논문접수일 : 2004년 1월 28일

책임저자 : 안태훈, 광주광역시 동구 서석동 588번지

조선대학교 의과대학 마취통증의학교실

우편번호: 501-717

Tel: 062-220-3223, Fax: 062-223-2333

E-mail: ath620@hanmail.net

본 연구는 2003년 조선대학교 교내연구비 지원에 의해 이루어졌음.

를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

선택수술이 계획된 환자 중 미국마취과학회 신체등급 분류 1, 2에 해당하는 20-65세 사이의 환자 240명을 대상으로 하였으며 본 연구에 대하여 병원 윤리위원회의 허가를 얻어 시행하였으며 모든 환자에게 사전에 연구의 목적과 방법을 충분히 설명하고 동의를 구하였다. 이들 중 수술 당일에 진통제나 진정제를 투여한 환자는 제외하였고 손등에 혈관확보가 어려운 환자, 임신부, 과민성병 환자, 만성 통증 환자는 제외하였다. 모든 환자들을 각 군에 각각 남성과 여성을 60명씩 두 군으로 나누어 수술 당일 병실에서 한쪽의 팔에는 18 게이지 정맥 카테터를, 반대편의 손등에는 rocuronium 정주를 위한 20 게이지 정맥 카테터를 삽입하고 양쪽 모두에 하트만 용액을 연결하였고 마취 전처치는 하지 않았다. 수술실에 도착한 후 기본적인 감시장치인 심전도, 맥박산소포화도, 비침습적 혈압을 측정하였다. 그 후 모든 환자들은 thiopental sodium 5 mg/kg을 18 게이지 정맥 카테터를 삽입된 팔을 통해 정주하고 의식이 소실되고 눈꺼풀의 반사가 사라진 후 반대편의 손등의 20 게이지 정맥 카테터를 통해 I군에서는 상온(20-24°C)에 보관된 rocuronium 0.6 mg/kg을, II군에서는 냉장보관된(4-5°C) rocuronium 0.6 mg/kg을 10초에 걸쳐 정주하였다. 정주 후 두 군 모두에서

20 게이지 정맥 카테터를 통한 더 이상의 약물 정주나 수액 주입은 하지 않았고 수술이 끝난 후 회복실에서 20 게이지 정맥 카테터를 제거하였다. 정주 중과 정주 후에 관찰자가 회피반응의 정도를 평가하였고 회피반응의 정도는 4-point scale을 이용하여 회피반응이 없는 경우는 0점, 손목만 움직이는 경우를 1점, rocuronium을 투여한 쪽의 팔만 움직이는 경우를 2점, 그리고 한팔 이상의 전신움직임이 관찰된 경우를 3점으로 평가하였다(Table 1).⁷⁾

그리고 수술이 끝난 후 회복실에서 환자들에게 rocuronium 정주시 통증을 느꼈는지를 물어보았고 술 후 24시간까지 주사부위의 통증이나 부종, 혈관의 경화, 과민반응 등의 합병증을 관찰하였다. 모든 측정값은 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었으며 각 군간, 그리고 각 군내의 성별에 대한 나이, 몸무게의 비교는 student t-test를 사용하였고 움직임의 정도 비교는 chi-square test와 fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계처리에서 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

각 군간의 나이, 체중에서 차이는 없었고 각 군내의 남성과 여성에서의 체중의 비교는 유의한 차이를 나타내었다($P < 0.05$)(Table 2).

회피반응의 빈도는 I군에서 120명 중 35명(29.2%)에서 회피반응을 보였고 이 중 남성군에서는 60명 중 16명(26.7%), 여성군에서는 60명 중 19명(31.7%), II군에서는 120명 중 38명(31.7%)에서 회피반응을 보였으며 이 중 남성군에서는 60명 중 19명(31.7%), 여성군에서는 60명 중 19명(31.7%)에서 회피반응을 보였다. I군과 II군, 남녀간의 회피반응의 빈도에서 차이는 없었다(Table 3).

회피반응의 강도에서도 팔꿈치 이상을 움직인 경우는 I군에서는 22명(18.4%)이었고 이 중 남성은 10명, 여성은 12명으로 남녀간의 차이는 없었으며 II군에서는 17명(13.2%)이었고 이 중 남성은 8명, 여성은 9명으로 남녀간의 차이가 없었고 I군과 II군에서의 중등도 이상의 회피반응도 차이가

Table 1. Assessment of Withdrawal Responses

Withdrawal score	Degree of withdrawal	Withdrawal response
0	None	No movement
1	Mild	Movement at the wrist only
2	Moderate	Movement/withdrawal involving arm only (elbow/shoulder)
3	Severe	General response

Table 2. Demographic Data

	Group I		Group II	
	Male (n = 60)	Female (n = 60)	Male (n = 60)	Female (n = 60)
Age (year)	42.98 $\pm$ 15.05	44.71 $\pm$ 14.73	40.28 $\pm$ 14.83	43.20 $\pm$ 13.19
Weight (kg)	66.53 $\pm$ 8.34	57.17 $\pm$ 7.99*	68.49 $\pm$ 10.95	59.06 $\pm$ 8.61*

Values are mean $\pm$ SD. Group I: rocuronium at ambient temperature (20-24°C), group II: rocuronium at the refrigerator (4-5°C). *: $P < 0.05$ for compared with male in the each group.

Table 3. Incidence and Severity of Withdrawal Response on Injection of Rocuronium

		Withdrawal score			
		0 none	1 mild	2 moderate	3 severe
Group I	M (n = 60)	44 (73.3%)	6 (10.0%)	9 (15.0%)	1 (1.7%)
	F (n = 60)	41 (68.3%)	7 (11.6%)	11 (18.3%)	1 (1.7%)
	Total (n = 120)	85 (70.8%)	13 (10.8%)	20 (16.8%)	2 (1.7%)
Group II	M (n = 60)	41 (68.3%)	11 (18.3%)	7 (11.6%)	1 (1.7%)
	F (n = 60)	41 (68.3%)	10 (16.7%)	8 (13.3%)	1 (1.7%)
	Total (n = 120)	82 (68.3%)	21 (17.5%)	15 (12.5%)	2 (1.7%)

Group I: rocuronium at ambient temperature (20-24°C), group II: rocuronium at the refrigerator (4-5°C).

없었다(Table 3).

모든 환자들은 수술이 끝난 후 rocuronium 정주할 때의 통증이나 회피반응의 유무에 대해 기억하지 못하였고 술 후 24시간 동안 주사부위의 통증이나 부종, 혈관의 경화, 과민반응 등의 합병증은 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구는 환자가 의식이 소실된 후 성별, rocuronium 온도 차이에 따른 rocuronium 정주 후의 회피반응의 빈도와 강도차이를 알아보고자 실험을 하였으며 그 결과는 rocuronium 정주 후 남녀간, rocuronium 온도 차이에 대한 회피반응에 차이가 없었다.

Rocuronium은 aminosteroid 계열의 신경근 차단제로 빠른 근이완 발현 시간으로 신속한 기도 확보가 필요한 상황에서 succinylcholine의 대체제로 유용하게 사용할 수 있는 장점이 있으나 정주시 통증이나 회피반응이 흔히 발생하고 회피반응이 심할 경우 약물의 주입 자체도 어려울 수 있다. Shevchencho 등에⁷⁾ 따르면 전신마취 유도 후 rocuronium 정주 시 회피반응은 통증과 관련이 있다고 하였다. Borgeat 등에^{6,11)} 의하면 rocuronium 정주는 10-20초 동안 지속되는 매우 심한 작열통이 나타나며 대부분의 경우에 rocuronium 정주동안 팔꿈치와 손목의 굽힘이 관찰되었고 첫 번째 약물을 주입한 후 다시 주입할 때는 통증이 감소한다고 보고하였다. Steegers와 Robertson은³⁾ 반마비 용량(subparalyzing dose)을 정주하였을 때 이 중 47%에서 통증을 호소하였으며 12%에서는 심한 통증을 호소하였다고 하였고 이 때문에 rocuronium은 의식이 있는 환자에서 애벌용량(priming dose)이나 succinylcholine으로 인한 속상수축의 제거를 목적으로 사용하는 것은 적합하지 않다고 하였다. 또한 이들은 정주시의 통증과 정맥 주사의 위치나 성별과는 관련이 없다고 하였다. 그러나 Mencke 등은⁸⁾ rocuronium 정주시 나타나는

회피반응이 남성보다는 여성에서 높다고 하였고 회피반응의 빈도는 22%로 다른 연구들에 비해 낮았다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 rocuronium 정주 후 남녀간의 회피반응의 빈도 차이는 나타나지 않았고 상온에서의 rocuronium 정주시 회피반응의 빈도는 29.2%였다. 이처럼 연구자에 따라 회피반응의 빈도차와 성별에 따른 차이가 다른 것은 현재까지 정확한 이유는 알려진 바 없지만 연구자에 따라 연구대상의 수, 나이, 마취 유도 약물, 체지방 지수 또는 혈관의 직경 차이가 변수가 될 가능성이 있다고 생각된다. 본 연구에서는 체지방 지수와 혈관의 직경은 측정하지 못하였다. 마취 유도와 유지 중 주입된 약물이나 수액에 의해서도 회피반응이나 통증이 발생할 수 있기 때문에 이런 변수를 피하기 위하여 본 연구에서는 Mencke 등의⁸⁾ 연구와 마찬가지로 rocuronium 정주만을 위한 정맥로를 확보한 후 rocuronium 정주 후 모든 약물과 수액 주입을 하지 않았고 회복실에서 정맥 카테터를 제거하였다. Rocuronium 정주 시 통증은 즉각적인 반응을 보이므로 rocuronium의 직접적인 자극에 의한 것으로 생각되나 정확한 통증 발생기전은 아직까지 알려져 있지 않다. 일반적으로 말초 정맥에 약물을 주입한 후 발생하는 통증은 정맥벽에 있는 다형성 침해 수용체(polymodal nociceptors)를 통해 매개되며¹²⁾ 이러한 침해 수용체들은 오스몰 농도가 1.0 Osm/kg 이상, pH가 4 이하이거나 11 이상의 용액을 혈관 주입 시 또는 bradykinin과 같은 내인성 매개체의 생성에 반응하여 통증을 일으키고 pH가 낮아질수록 통증도 증가한다고 하였으나 통증을 일으키는 정확한 기전은 불확실하다.^{13,14)} Rocuronium은 pH가 4인 등장성 용액으로 오스몰 농도는 260-320 mOsm/kg이다.¹⁵⁾ Rocuronium 정주 시 통증은 상대적으로 낮은 pH가 원인일 수 있다. 그러나 Borgeat와 Kwiatkowski의⁶⁾ 보고에 의하면 pH를 4로 교정한 생리식염수를 투여한 환자에서는 통증을 야기하지 않았고 산성용액을 주입한 후 발생하는 정맥 주위의 부종이나 혈전 정맥염의 발생은 rocuronium

정주 후에 보고되지 않았다고 하였다. Rocuronium이 통증을 야기하는 또 다른 원인으로 propofol 주입시 통증과 연관된 kininogen cascade와 같은 매개체와 관련이 있다고 추정하는 보고들도 있다.^{6,16)} 냉장 보관된 propofol은 정주통이 감소된다는 보고들이 있다.^{9,10)} 이것은 kininogen cascade의 활성화 정도가 온도에 의해 영향을 받기 때문이다. 이것에 근거해 저자들은 상온과 냉장에 보관된 rocuronium의 정주통을 비교하였으나 차이는 없었다. 본 연구에서 온도에 따른 정주통의 변화가 없는 것은 정주통의 원인이 효소계와는 상관 관계가 없는 것으로 생각된다. 또한 Blunk 등도¹⁷⁾ rocuronium의 정주통은 bradykinin과 같은 국소매개체의 방출 사이에는 상관 관계가 없었고 C-침해수용체의 직접적인 활성화에 기인한다고 추측하였다. 여러 보고에서 rocuronium 정주 시 환자의 50-80%에서 통증이 발생한다고 하였고³⁻⁵⁾ 정주통의 빈도와 강도를 줄이기 위한 다양한 방법들이 연구되고 있다.^{7,11,18-21)} Shevchencho 등은⁷⁾ 5-18세 환자를 대상으로 1% lidocaine 0.1 mg/kg를 정주했을 때 대조군에 비해 46%로 통증이 감소한다고 했으며 Reddy 등은²⁰⁾ ondansetron 4 mg과 lidocaine 50 mg을 전처치했을 때 두 군 모두에서 정주통이 감소하였고 lidocaine의 효과가 더 우수하다고 하였다. Memis 등도¹⁸⁾ ondansetron 4 mg, lidocaine 30 mg, trmadol 50 mg, 그리고 fentanyl 100µg을 정주한 후 rocuronium 0.6 mg/kg를 정주했을 때 모든 약물에서 정주통은 감소하였지만 완전히 예방하지는 못했고 그 중 lidocaine이 가장 효과적이라고 하였다. 정순호 등은²¹⁾ 소아 환자에서 ketamine 0.5-1 mg/kg의 전 투여가 rocuronium 정주시 통증을 억제하는데 효과적이라고 하였다. Bogeat 등은¹¹⁾ 마취 유도 전의 fentanyl 2µg/kg 전처치 한 후에 rocuronium 투여에 따른 회피반응의 빈도를 의미있게 줄일 수 있었다고 하였다. Cheong과 Wong은¹⁹⁾ lidocaine 10 mg의 투여보다는 30 mg을 투여할 때가 통증이 유의하게 감소되었다고 하였으며 통증의 완화 정도는 lidocaine 용량에 비례한다고 하였다. Rocuronium 정주통의 예방에 있어 현재까지 이런 약물들이 완전하게 통증을 예방한다는 보고는 없다.^{7,11,18-21)} 본 연구에서는 냉장보관된 rocuronium과 생리식염수의 비교는 하지 못하였다. 본 연구에서의 회피반응에 대한 성별에 대한 차이는 없었고 또한 rocuronium의 온도차이에 대한 회피반응의 연관성도 볼 수 없었다. 본 연구에서의 회피반응의 빈도는 총 240명 중 73명으로 30.4%의 회피반응을 보였고 중등도 이상의 반응을 보인 경우는 39명으로 16.3%의 빈도를 보였다. 이것은 Bogeat 등이^{6,11)} 보고한 것보다 훨씬 낮은 수치이다. 또한 환자들은 수술이 끝난 후 통증이나 회피반응을 기억하지 못하였으며 따라서 전신마취 유도 후 rocuronium을 정주하는 것이 환자들을 위해서 바람직하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Huizinga AC, Vandenbrom RH, Wierda JM, Hommes FD, Hennis PJ: Intubating conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium (Org 9426); a comparison with suxamethonium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 463-8.
- Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Peter K: Onset and recovery of rocuronium (Org9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 511-2.
- Steegeers MAH, Robertson EN: Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1996; 83: 203.
- Lockey D, Coleman P: Pain during injection of rocuronium bromide. *Anaesthesia* 1995; 50: 474.
- Moorthy SS, Dierdorf SF: Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1995; 80: 1067.
- Borgeat A, Kwiatkowski D: Spontaneous movements associated with rocuronium: is pain on injection the cause? *Br J Anaesth* 1997; 79: 382-3.
- Shevchencho Y, Jocson JC, McRae VA, Stayer SA, Schwartz RE, Rehman M, et al: The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg* 1998; 88: 746-8.
- Mencke T, Beerhalter U, Fuchs-Buder T: Spontaneous movements, local reactions and pain on injection of rocuronium: a comparison between female and male patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1002-5.
- McCrirrick A, Hunter S: Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 1990; 45: 443-4.
- Barker P, Langton JA, Murphy P, Rowbotham DJ: Effect of prior administration of cold saline on pain during propofol injection. A comparison with cold propofol and propofol with lignocaine. *Anaesthesia* 1991; 46: 1069-70.
- Borgeat A, Kwiatkowski D, Ruetsch YA: Spontaneous movements associated with rocuronium injection: the effects of prior administration of fentanyl. *J Clin Anesth* 1997; 9: 650-2.
- Arndt JO, Klement W: Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans. *J Physiol* 1991; 440: 467-78.
- Klement W, Arndt JO: Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991; 66: 189-95.
- Kindgen-Milles D, Klement W, Arndt JO: The nociceptive systems of skin, paravascular tissue and hand veins of humans and their sensitivity to bradykinin. *Neurosci Lett* 1994; 181: 39-42.
- Anonymous. ZEMURONTM (rocuronium bromide, ORGANON, Inc, West Orange, NJ). Package insert.
- Scott RPF, Saunders DA, Norman J: Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1998; 43: 492-4.
- Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, Reeh PW, Koppert W: Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 245-53.
- Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z: The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron,

- lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg* 2002; 94: 1517-20.
19. Cheong KF, Wong WH: Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* 2000; 84: 106-7.
20. Reddy MS, Chen FG, Ng HP: Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001; 56: 902-5.
21. Cheong SH, Kim SY, Lee KM, Choe YK, Kim YJ, Park JW, et al: The effect of pretreatment with ketamine on vascular pain due to an intravenous rocuronium injection in pediatric patients. *Korean J Anesthesiol* 2003; 45: 447-50.