

## 고양이에서 Succinylcholine 정주 후 나타난 약물 작용 발현 시기의 접합부 전막 현상(Prejunctional Phenomenon)

연세대학교 원주의과대학 마취통증의학교실, \*아주대학교 의과대학 마취통증의학교실, † 김 안과병원 마취통증의학과

윤경봉 · 최재찬 · 채윤정\* · 한종원\* · 장혜숙 · 김순열

### Prejunctional Phenomenon during Succinylcholine Onset in Cats

Kyung Bong Yoon, M.D., Jae Chan Choi, M.D., Yun Jeong Chae, M.D.\*, Jong Won Han, M.D.†, Hye Sook Chang, M.D., and Soon Yul Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; \*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Aju University College of Medicine, Suwon; and † Department of Anesthesia and Pain Medicine, Kim's Eye Hospital, Seoul, Korea

**Background:** Succinylcholine (Sch) has been generally reported not to produce tetanic stimulation fade on train of four in phase I block, except phase II block. But, the prejunctional phenomenon of Sch during onset is rarely reported these days, and so we investigated whether the prejunctional phenomenon of Sch during onset exists in cats.

**Methods:** We checked train of four ratios (TOF-R) and tetanic fade ratios (TF-R) by using a nerve stimulator before and after 50µg/kg of Sch less than ED95 was administered, and during recovery in anesthetized cats. We analyzed TOF-R and TF-R before drug administration as a control and during onset and recovery time in order to estimate the statistic significance of fade.

**Results:** TOF fade and tetanic stimulation during the onset of Sch appeared like those in the partial block of nondepolarizing neuromuscular blockades. TOF-R and TF-R during Sch onset compared with those in control and recovery time of Sch had statistical significance ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions:** The prejunctional phenomenon appeared only during Sch onset in cats and then disappeared during recovery to the control level. (Korean J Anesthesiol 2004; 47: 238~41)

**Key Words:** succinylcholine, prejunctional phenomenon, tetanic fade, train of four fade.

### 서 론

Succinylcholine (Sch)의 제 1 상 차단시 근이완의 특징은 고빈도 사연속 자극(train of four, TOF)이나 강직성 자극(tetanic stimulation)에 의해 쇠퇴(fade)는 일어나지 않고 다만 연축의 높이만 작아지는 것으로 되어있다.<sup>1)</sup> 한편 비탈분극성 근이완제에 의하여 접합부 수용체가 부분적으로 차단되거나 Sch의 제 2 상 차단시 사연속 혹은 강직성 자극을 가하면 쇠퇴 현상이 나타나는 것으로 되어 있고 이는 접합부

전막 현상(prejunctional phenomenon)이라고도 한다.<sup>2)</sup> 그러나 김성열 등의<sup>1,3)</sup> 연구에 의하면 임상용량이하의 Sch를 투여 후 사연속 자극을 가하면 약물 작용 발현 시기에 비탈분극성 근이완제의 특징인 쇠퇴가 나타나는 것으로 보고하고 이러한 현상은 Sch이 접합부 전막 수용체에 작용하여 나타난다고 설명하고 있다.

본 연구에서는 고양이를 대상으로 ED<sub>95</sub> 이하 용량의 Sch를 정주하여 부분적 근이완을 유발하고 충분한 약물 작용 발현시간을 확보하여, 사연속 자극뿐만 아니라 강직성 자극시 약물 작용 발현시간대에서 Sch의 접합부 전막현상이 나타나는지 관찰하고자 하였다.

논문접수일 : 2004년 3월 16일

책임저자 : 김순열, 강원도 원주시 일산동 162번지  
연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 마취통증의학과  
우편번호: 220-701  
Tel: 033-741-1536, Fax: 033-742-8198  
E-mail: soonyul@wonju.yonsei.ac.kr

### 대상 및 방법

체중 2.2-3.6 kg 내외의 암수 성체 고양이 12마리를 대상으로 하여 ketamine hydrochloride 20 mg/kg을 피하 주사하

여 마취유도한 후 좌전족에 정맥로를 확보하고 0.1% pentobarbital sodium을 3 mg/kg/min로 지속 주입하여 마취를 유지하였다. 그 후 기관 절개를 시행하여 2.5-4.0 mm 내경의 기관내관을 삽입하고 동물 인공호흡기(Ugobasile Co., Comerio-Varese, Italy)를 이용하여 대기 가스로 10 ml/kg의 일회환기량과 분당 20-30회의 호흡수로 조절호흡하여 동맥혈 이산화탄소 분압을 30-40 mmHg로 유지하였다. 지속적인 혈압 관찰, 혈액 채취 및 약물 주입로의 확보를 위하여 좌측 내경동맥과 외경정맥을 각각 도관하였으며 동맥 삽관 직후 동맥혈가스분석을 위한 혈액을 채취하였다. 심전도 피하바늘 전극을 부착하여 부정맥과 심박동수를 감시하였다. 전 실험 과정동안 가온 담요와 전구를 사용하여 직장온도를 36-37°C 가까이 유지하였다. 근이완 정도의 지속적인 관찰을 위해 우측의 좌골신경을 박리하여 근위부를 절찰한 후, 그 원위부에 두 개의 백금전극을 장착하여 말초 신경자극기(Grass, Quincy, Mass, USA)에 연결하고 동측의 전 경골근의 건을 박리하여 그 말단부를 Grass FT-10® force-displacement transducer를 통하여 Polygraph (Gould 5,900, Gould Co, USA)에 연결하고 경골 원위부와 근위부를 고정하여 전 경골근에 30-60 g의 휴지 장력(resting tension)을 부하함으로써 등척성 장력(isometric tension)을 기록하였다. 그 후 1 Hz의 빈도로 0.2 msec 동안 극대자극(supramaximal current)에 의한 대조연축높이를 확보하였다. 신경 자극에 의한 근력 기록 시작 30분 내지 1시간 정도 경과 후 근연축이 안정되면, 먼저 사연속 자극을 주어 각각의 자극에 따른 연축의 변화를 기록하여 대조치를 구하고, Sch ED<sub>95</sub> 이하의 용량인 50µg/kg을 정주한 후 약물 작용 발현시간대와 회복시간대에 사연속 자극을 10초 간격으로 주어 자극에 따른 연축높이의 변화를 기록하여 실험치를 구하였다. 회복시기의 연축의 높이가 다시 정상으로 회복되고 1시간 정도 지난 뒤, 50 Hz 강직성 자극을 5초간 주어 근육연축의 변화를 확인하여 대조치를 구하고, 50µg/kg의 Sch을 정주한 후 약물 작용 발현시간대와 회복시기에 다시 50 Hz의 강직성 자극을 가하여 연축의 변화를 기록한 후 대조치와 비교 분석하였다.

Sch 투여용량은 제 2 상 차단현상을 방지하기 위해 각각의 실험에서 초회량만 투여하였고 초회량에서 적절한 부분적 근이완을 얻지 못하거나 ED<sub>95</sub>를 넘어가는 경우인 4마리는 실험에서 제외 시켰다.

사연속 자극실험에서 사연속 자극비(train of four ratio, TOF-R)는 첫 번째 자극의 연축높이에 대한 네 번째 자극의 연축높이의 비율로 평가하였고 약물 투여 전의 TOF-R을 대조치, 약물 투여 후 연축의 높이가 충분히 감소되었을 때 즉 약물 작용 발현시간대에 나타난 TOF-R, 그리고 회복시간대에서 TOF-R을 측정하여 실험치로 하였다.

강직성 자극 실험은 사연속 자극 실험 후 충분한 시간이

지난 뒤, 1 Hz의 단순연축을 주면서 연축의 높이가 사연속 자극 실험 전과 유사하게 되고 연속적으로 변화가 없을 때 시작하였고 강직성 자극 쇠퇴비(tetanic fade ratio, TF-R)는 5초 동안 50 Hz의 강직성 자극을 주어 자극이 시작되는 시점에서의 연축높이에 대한 5초 후의 연축높이의 비율로 결정하였다.<sup>4)</sup> 약물투여전의 TF-R을 대조치, 약물 투여 후 연축 높이가 감소하게 될 때 즉 약물 작용 발현시간대에서 TF-R, 그리고 회복시간대에서 TF-R을 측정하여 실험치로 하였다.

모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였고 각 군 간의 비교 혹은 각 군 내에서의 비교는 repeated measured ANOVA와 paired t-test를 이용하였으며 P값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

고양이 12마리 중 4마리는 Sch 50µg/kg의 용량에서 ED<sub>95</sub> 이상의 반응이 나타남으로 실험에서 제외시켰고, ED<sub>95</sub> 이하인 8마리에서 실험을 진행하였다.

Sch 50µg/kg 정주 전의 TOF-R에 비하여 정주 후의 약물 작용 발현시간대에서 TOF-R이 감소하는 양상(Fig. 1A)을 보이며, 또한 5초 동안 50 Hz의 강직성 자극에서는 약물의 정주 전인 대조치에 비해 정주 후 약물 작용 발현시간대에서 TF-R이 더욱 현저한 감소가 나타나는 것(Fig. 1B)을 관찰할 수가 있었다. 이에 반하여 Sch 주입 전과 회복시기에 있어서 사연속 자극이나 강직성 자극에 의한 쇠퇴비는 유사한 양상을 나타내었다(Fig. 1A, 1B). Sch 투여 후 약물 작용 발현시간대에서 TOF-R는 82.6 ± 5.0 (%)이고, TF-R는 25.0 ± 11.1 (%)로 약물주입 전의 대조치와, 회복시기의 실험치

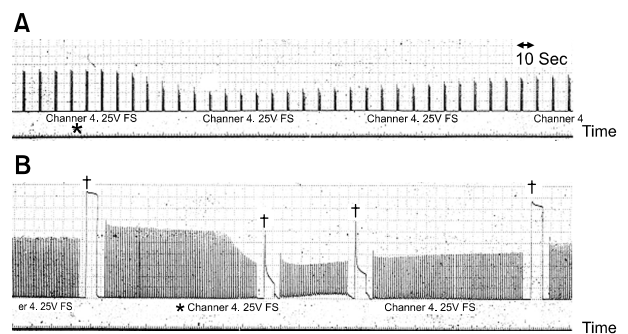


Fig. 1. Train of four fade during onset of succinylcholine is more increased than those during control and recovery time (A). Tetanic fade during onset succinylcholine is more significant than those of control and recovery time, and tetanic fades during control and recovery time look similar each other (B). \*: Sch Injection (50µg/kg), † : 50 Hz Tetanic stimulation.

**Table 1.** Train of Four Ratio and Tetanic Fade Ratio during Control, Onset and Recovery Time in Succinylcholine

Group (n=8)	TOF-R (%)	TF-R (%)
Control	98.8 ± 1.7	96.0 ± 1.75
Onset	82.6 ± 5.0*	25.0 ± 11.1*
Recovery	97.2 ± 2.8	93.9 ± 2.1

All values are expressed as mean ± SD. Control represents the time before succinylcholine injection, onset and recovery represent the onset and recovery time after succinylcholine injection. TOF-R: Dividing the amplitude of the fourth response by the amplitude of the first response in train of four. TF-R: Dividing the amplitude of the end response by the amplitude of the beginning response in 50 Hz tetanic stimulation for 5 seconds. \*: P < 0.001 vs control and recovery groups.

에 비해 통계학적으로 의미(P < 0.05)있는 감소를 보였다 (Table 1).

고찰

Sch의 근이완의 기전을 살펴보면 접합부 후막에서 탈분극을 일으키고 혈장 cholinesterase에 의해 분해 될 때까지 탈분극상태를 지속시켜 근이완을 야기시킨다. 이와 같이 Sch의 근이완 작용은 효소에 의존하기 때문에 정상 혈장 cholinesterase의 활성도를 가지고 있는 사람에서는 제 1 상 차단을 일으키며 만일 Sch의 분해효소에 이상이 있거나 Sch을 과량 혹은 지속해서 투여할 경우에는 비탈분극성 근이완제와 유사한 근이완 작용을 가진 제 2 상 차단현상이 발생하게 되는 양면성을 가지고 있다.<sup>1,5,6</sup> Lee의<sup>7,8</sup> 보고들에 의하면 1-3 mg/kg의 Sch 투여 시 제 1 상 차단이 나타났고 3-5 mg/kg 투여 시 제 2 상 차단을 관찰할 수 있었으며 이행하는 부위는 2 mg/kg 근처였다고 한다. 또한 제 2 상 차단에서는 분명한 반응 급강 현상(tachyphylaxis)이 나타나고 자체길항이 반응 급강 현상의 중요한 원인이라고 하였다. 본 실험에서는 이러한 제 2 상 차단을 피하기 위해 Sch 초회량으로만 실험하였고 반복 투여는 하지 않았다.

Vanlinthout 등은<sup>9</sup> Sch의 용량 반응 실험에서 ED<sub>90</sub>은 316 µg/kg 정도가 된다고 보고하였는데 이 용량을 기준으로 우리가 흔히 임상에서 기관 삽관을 위해 사용하는 용량(1.0-1.5 mg/kg)을 계산하면 ED<sub>90</sub>의 3-5배 정도가 된다. 삽관용량의 Sch을 정주 시 짧은 작용 발현시간으로 인하여 그 시간대에서는 근이완 특징을 관찰하기는 어려운 상황임으로 본 연구에서는 ED<sub>95</sub> 이하의 적은 용량을 고양이에게 주입하여 충분한 작용 발현시간과 짧은 작용지속시간 및 회복기를 얻어 각각의 시기에 사연속 자극 및 강직성 자극을 주어

Sch의 자극에 대한 연속의 변화를 관찰할 수가 있었다.

본 실험 전 고양이에서의 Sch ED<sub>95</sub> 용량을 임의적으로 결정하기 위하여 3마리의 고양이에서 Sch을 정주한 결과 대략적으로 Sch 70-80µg/kg에서 연속의 높이가 95% 정도 감소하는 것으로 관찰되어 본 실험에서는 ED<sub>95</sub> 이하인 50µg/kg의 용량을 사용하였다. 본 실험은 Sch의 ED<sub>95</sub>의 정확한 용량을 측정하기 보다는 ED<sub>95</sub> 이하의 불완전한 신경근 차단을 유발하여 보다 충분한 약물 작용 발현시간대를 확보하고 짧은 지속시간과 신속한 회복이 더 중요함으로 ED<sub>50-75</sub> 정도의 Sch 용량으로 50µg/kg 정도로 결정하게 되었다.

Bowman은<sup>10</sup> 신경근 접합부 접합 전막에 니코틴 성 자가 수용체와 무스카린 성 자가 수용체가 있어 acetylcholine (Ach)의 분비를 조절하는 되먹임(feedback) 조절작용에 대한 보고를 하였다. 즉, 접합부 전막의 니코틴 성 자가수용체에 Ach이 부착하게 되면 Ach의 분비를 증가시키는 작용을 하게 되는 양성 되먹임 조절을 하게 되고 무스카린 성 자가 조절 수용체에 Ach이 부착하면 Ach의 분비를 억제하는 음성 되먹임 조절을 한다는 신경근 접합부에서의 접합부 전막의 수용체에 의한 되먹임 조절에 관한 이론이다. 이 이론은 요즘에는 사실상 정설로 받아들여지고 있으며 비탈분극성 근이완제의 부분적 차단에 의해 발생하는 고빈도 자극에 대한 쇠퇴 현상은 접합부 전막의 수용체 차단에 의해 양성 되먹임 조절의 차단과 이온 통로의 차단으로 신경말단에서의 Ach의 분비기전에 이상이 오게 되면 발생할 수가 있는데<sup>11</sup> 이것은 접합부 전막의 수용체 차단으로 발생되어지는 것이므로 접합부 전막현상이라고도 한다.<sup>11</sup> 그러므로 접합부 후막에 있는 수용체에만 작용하는 근이완제에서는 이러한 고빈도 자극에 대한 쇠퇴 현상은 당연히 나타나지 않게 된다.

Sch의 신경근 접합부에서의 수용체에 대한 반응은 사실상 정확하게 이해되지 못하고 있는 실정이며,<sup>12</sup> Sch의 일반적인 근이완의 특징은 속상연축이 일어나고, 고빈도 자극에서 쇠퇴 현상이 일어나지 않고, 연속반응의 높이가 같은 높이로 유지(sustained response)되며, 강직후 근수축 촉진(posttetanic facilitation, PTF)도 없고, anticholinesterase에 의해 보강되며, 미리 투여한 비탈분극성 근이완제에 의해 길항된다고 한다. 이에 반하여 비탈분극성 근이완제의 일반적인 근이완의 특징은 속상연축이 일어나지 않고, 고빈도 자극에서 쇠퇴 현상이 나타나고, 강직후 근수축 촉진현상을 보이며, 강직 후 연속 반응수(Post-tetanic count)로 근이완 진행과정을 알 수 있고, 다른 탈분극성 근이완제에 의하여 강화되고, 탈분극성 근이완제에 의하여 길항되며, anticholinesterase에 의해 길항된다고 한다. 이중 고빈도 자극에서 쇠퇴 현상이 나타나고 강직 후 근수축 촉진현상이 나타나는 것은 근이완제가 접합부 전막의 수용체를 차단한 결과로 나타나는 것으로

알려져 있다.<sup>5,6)</sup>

또한 비탈분극성 근이완제의 종류에 따라 고빈도 자극에서 쇠퇴의 정도가 달라지고 같은 근이완제라도 약물 작용 발현시기와 회복시기에 따라 쇠퇴 정도가 달라지는 것으로 보고되고 있으며 이러한 현상은 약물의 종류와 시기에 따라 접합부 전막의 수용체에 대한 반응의 정도가 달라지기 때문이다.<sup>13,14)</sup>

김성열 등의<sup>1,3)</sup> 연구에 의하면 Sch은 Ach의 두분자 구조식을 가지고 있기 때문에 Ach양 효과를 나타낼 수 있으므로 접합부 전막에도 영향을 미칠 수 있음에 착안하여 접합부 전막현상인 사연속 자극시 쇠퇴현상이 Sch의 약물 작용 발현시기에 통계학적으로 의미있게 나타난다고 보고하였다.

본 실험에서는 접합부 전막현상인 고빈도 자극에서의 쇠퇴현상이 사연속 자극에서 보다 강직성 자극에서 더욱더 확실하게 나타날 수 있을 것이라 생각하고 50 Hz의 강직성 자극을 8마리의 고양이에게 가하여, Sch 정주 전의 TF-R을 대조치로, 정주 후 근이완 발현시기와 회복기의 TF-R을 실험치로 하여 비교 분석하였다.

Sch의 약물 작용 발현시기에 TOF-R는 김성열 등의 연구와 마찬가지로 대조치에 비해 통계학적으로 의미있는 차이를 보였으며, TF-R은 예상한 바와 같이 더욱 현저한 차이를 나타내었다(P < 0.05)(Table 1)(Fig. 1A, 1B). 이러한 현상은 접합부 전막에서 수용체와 결합함으로써 나타나는 것으로서 주로 비탈분극성 근이완제에서 나타나고 탈분극성 근이완제에서는 나타나지 않는 것으로 알려져 왔지만 Sch도 약물 작용 발현시간대에 접합부 전막 현상을 일시적이거나 일으킨다는 것을 강직성 자극실험으로 더욱더 확신하게 되었다.

결론적으로 Sch은 작용발현시기에 일시적으로 접합부 전막 수용체의 양성 되먹임 조절 기능을 차단하여 비탈분극성 근이완제의 특징인 고빈도 자극에서의 쇠퇴 현상을 나타내고 회복기에는 어떤 이유든 간에 Sch의 접합부 전막 차단효과가 사라져 고빈도 자극에서의 쇠퇴 현상이 사라진다고 해석할 수 있다. 또한 임상에서 사용되는 고용량의 Sch으로는 약물 작용 발현시간대에서 근이완의 특징을 관찰하기는 사실 불가능하므로 관찰이 용이한 회복기의 근이완의 특징이 Sch의 일반적인 근이완 특징으로 알려져 온 것으로 생각된다.

그러나 신경근 전도는 매우 복잡하고 복합적이어서 하나

의 특별한 작용부위나 기전에 의해 쇠퇴가 발생된다고는 할 수 없어 앞으로 보다 더 연구되어야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Kim SY: Neuromuscular pharmacology in clinical anesthesia. Seoul, Yomoongag Publishing Inc. 2000, pp 225-40.
2. Kim SY: Neuromuscular pharmacology in clinical anesthesia. Seoul, Yomoongag Publishing Inc. 2000, pp 57-8.
3. Kim SY, Lee JS, Kim SC, Park W: Twitch augmentation and train-of-four during onset of neuromuscular block after subclinical doses of suxamethonium. Br J Anaesth 1997; 79: 379-81.
4. Stanec A, Heyduk J, Stanec G, Orkin LR: Tetanic fade and post-tetanic tension in the absence of neuromuscular blocking agents in anesthetized man. Anesth Analg 1978; 57:102-7.
5. The Korean Society of Anesthesiologists and Text Publication Committee: Anesthesia. 3rd ed. Seoul, Yomoongag Publishing Inc. 1994, pp 143-78.
6. Miller RD: Anesthesia. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 1345-61.
7. Lee C: Dose relationships of phase II, tachyphylaxis and train-of-four fade in suxamethonium-induced dual neuromuscular block in man. Br J Anaesth 1975; 47: 841-5.
8. Lee C: Self-antagonism; a possible mechanism of tachyphylaxis in suxamethonium-induced neuromuscular block in man. Br J Anaesth 1976; 48: 1097-102.
9. Vanlinthout LEH, Van Egmond J, De Boo T, Lerou JGC, Wevers RA, Booij LH: Factors affecting magnitude and time course of neuromuscular blocking produced by suxamethonium. Br J Anaesth 1992; 69: 29-35.
10. Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. Anesth Analg 1980; 59: 935-45.
11. Standaert FG: Release of transmitter at the neuromuscular junction. Br J Anaesth 1982; 54: 131-45.
12. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: Clinical anesthesia. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1996, pp 385-412.
13. Williams NE, Webb SN, Calvey TN: Differential effects of myoneural blocking drugs on neuromuscular transmission. Br J Anaesth 1980; 52: 1111-5.
14. McCoy EP, Connolly FM, Mirakhor RK, Loan PB, Paxton LD: Nondepolarizing neuromuscular blocking drugs and train-of-four fade. Can J Anaesth 1995; 42: 213-6.