

# 전박 혈류차단하에서 비탈분극성 근이완제들의 회복에 대한 약동학적 친화력의 비교

순천향대학교 의과대학 마취과학교실

이성근 · 전용섭 · 안준석 · 황경호 · 박 옥 · 김성열

= Abstract =

## Comparison of Pharmacokinetic Affinity of Various Non-depolarizing Neuromuscular Blocking Agents in the Isolated Forearm.

Sung Keun Lee, M.D., Yong Sup Jeon, M.D., Jun Suk Ahn, M.D., Kyung Ho Hwang, M.D., Wook Park, and Sung Yell Kim, M.D.

*Department of Anesthesiology, Soonchunhyang University, School of Medicine, Seoul, Korea*

It is well known that the plasma concentration is important in determining the rate of recovery from neuromuscular block. However, nondepolarizing neuromuscular blockade are retained at the neuromuscular junction and are not readily displaced in response of changes in plasma drug concentration, for instance, the neuromuscular block induced by mivacurium appears to considerably outlast the theoretical plasma half-life of the drug and is continued long after the plasma level has fallen to subparalytic levels due to rapid metabolism by pseudocholinesterase. It has been suggested that although plasma concentration may be the key determinant of recovery from neuromuscular block, recovery will depend upon the dissociation from the affinity of drug in the effect compartment and not upon its plasma concentration.

In an attempt to confirm these evidences, we have investigated the response of changes in neuromuscular block after releasing tourniquet at 50% twitch depression using the isolated forearm experiment with various neuromuscular blocking agents. The results of this study demonstrated the further increase of block after early tourniquet release in the isolated forearm in all agents;  $66 \pm 14\%$  in vecuronium,  $90 \pm 9\%$  in atracurium,  $92 \pm 7\%$  in pancuronium, and  $73 \pm 18\%$  in mivacurium.

Conclusively, the further block continued to increase in spite of the negligible plasma drug concentration after early tourniquet release may be caused by more in affinity of drugs in binding sites than plasma drug concentration. Therefore, it is evident that both the affinity of drug to the receptor and the plasma drug concentration have influenced on the recovery from the neuromuscular block.

**Key Words** : Nondepolarizing neuromuscular blocking agent, Isolated forearm test

### 서 론

근이완제의 혈장농도는 투여 직후 최고에 달하였다가 각 조직에 분포하여 평형을 이루면서 서서히 감소하게 된다. 그러나 혈장으로부터 우세하게 제거

현상이 일어나면서 투여한 근이완제가 접합부에서 수용체 부위로 재분포되는 현상은 더 이상 일어나지 않고 농도차에 의해 역으로 연결간격에서 혈장으로 이동되므로 근이완의 회복은 시작된다<sup>1,2)</sup>. 따라서 근이완으로 부터의 회복율은 그 약제의 혈장농도와 비례하기 때문에 근이완제의 혈장농도는 근이완의 회

복을 가능하는 중요한 척도가 된다<sup>3)</sup>.

그러나 Hood등<sup>4,5)</sup>은 반드시 근이완제의 혈장 농도가 근이완의 회복을 알 수 있는 척도가 되지 않는다는 반론이 있어 이를 규명하고자 여러가지 근이완제들의 혈장농도를 급격히 감소시킴으로써 근이완의 회복이 어떻게 진행되는지 전박혈류 차단법을 이용하여 알아보았다.

### 대상 및 방법

연구대상은 1994년 5월부터 9월까지 순천향대학병원에서 외과적 수술을 받을 환자중 술전 정규검사상 이상이 없고 신경근 전달기능에 영향을 미칠 수 있는 요인이 없으며, 수술중 근이완이 필요치 않은 사지수술을 받기로 예정된 미국마취과학회 환자분류 1 내지 2급에 속하는 27명의 성인남녀를 임의로 선정하였다.

전 예에서 nalbupine 10 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 마취유도 1시간전에 각각 근주하였다. 마취는 propofol 2 mg/kg과 succinylcholine 1 mg/kg를 정주하여 기관내 삽관하여 유도하고, 67% N<sub>2</sub>O, propofol 0.1-0.2 mg/kg/min의 지속적 주입 및 fentanyl 1-2 µg/kg의 간헐적 정맥투여로 유지하였다.

신경근 전달기능의 감시는 환자가 말초신경의 전기적 자극으로 인한 통증을 느끼지 않도록 propofol 을 정주하여 의식이 소실된 후부터 시작하였다. 감시 장치로는 ABM(Anesthesia and Brain activity Monitor, Datex, Helsinki, Finland)을 이용하였으며 손목의 척골신경 부위에 표면전극(3M Dot, Ag/AgCl)을 통한 단순연축에 의해 극대자극 (supramaximal stimuli)이 자동교정된 후 20초 간격의 0.1 msec, 2 Hz train-of-four(TOF) 자극에 대한 소지구근 (hypothener muscles)의 근전도 반응을 2 분간 관찰하여 안정되는 것을 확인하고 이를 대조치로 하였다.

기관내 삽관을 위하여 투여된 succinylcholine의 신경근 차단작용이 완전히 대조치로 회복되었음을 TOF 반응으로 확인한 후 본 연구를 시작하였다. 신경근 전달기능을 감시하는 전박을 구혈대를 이용하여 300 mmHg 이상의 압력으로 체혈류를 차단하고

손등의 정맥을 통하여 2×ED<sub>95</sub> 용량의 1/10, 즉 vecuronium 8 µg/kg(n=5), mivacurium 15 µg/kg (n=8), atracurium 40 µg/kg (n=7), 그리고 pancuronium 10 µg/kg(n=7)을 20 ml 생리식염수에 희석하여 각각 주입한 후 TOF 반응의 첫번째 연속높이 (T<sub>1</sub>)가 대조치의 50%에 가깝게 억제되었을때 구혈대를 풀어 혈류를 재개시킨 다음 T<sub>1</sub>의 변화 즉 최대억제, 추가억제율, T<sub>1</sub>이 25%에서 75%로 회복되는 시간인 회복지수, 그리고 추가억제율과 회복지수간의 상관관계등을 조사하였다.

전 연구기간 동안 호기말 이산화탄소 분압(Oscar, Datex, Helsinki, Finland)은 35-40 mmHg로 유지되도록 기계적 환기장치(MCM 801, Dameca, Copenhagen, Denmark)를 통하여 조절호흡하였으며, 식도체온은 36.5±0.5°C로 유지하였다.

통계학적 평가로서 환자분포의 차이는 unpaired Student t-test 및 ANOVA test를, 그리고 연속의 추가억제와 회복지수간의 상관관계는 linear regression test를 이용하였으며 p치가 0.05 미만인 경우에 의의 있는 것으로 판정하였다.

### 성 적

대상환자의 성별, 연령 및 체중분포는 각군간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

T<sub>1</sub>이 50%로 억제되었을 때 구혈대를 푼 후 T<sub>1</sub>의 최대 억제높이는 vecuronium의 경우 16±6.5%, mivacurium의 경우 14±8.1%, atracurium의 경우 5±5.0%, 그리고 pancuronium의 경우 4±3.1%로서 결국 T<sub>1</sub>의 추가억제는 vecuronium 66±14.0%,

Table 1. Demographic Data

Group (n)	Sex (m/f)	Age (years)	Body weight (kg)
Vecuronium (5)	3 / 2	33± 7.4	65± 6.2
Atracurium (7)	4 / 3	43±14.6	63± 3.0
Pancuronium (7)	5 / 2	31±12.9	59±12.0
Mivacurium (8)	5 / 3	34±12.7	63±12.1

Values except sex column are mean±SD.

m : male, f : female

There are no significant differences among the groups.

mivacurium 73±17.9%, atracurium 90±9.0%, 그리고 pancuronium 92±7.1%이었다. 한편 T<sub>1</sub>의 추가억제 후 회복되는 과정에서 회복지수(recovery index, min)는 vecuronium의 경우 8.4±2.7 분, mivacurium의 경우 11.5±2.5 분, atracurium의 경우 13.9±2.2 분, 그리고 pancuronium의 경우 18.1±4.3 분이었다 (Table 2, Fig. 1, 2).

T<sub>1</sub>의 추가억제의 정도와 회복지수 사이의 상관관계는 추가억제가 클수록 회복이 느려지는 경향은 있었으나(p<0.01), 상관계수(r)가 0.225로서 직선적인 관계는 적었다(Fig. 3).

### 고 찰

이론적으로 근이완작용은 투여한 근이완제의 혈장과 신경근 접합부간 농도 차이에 의하여 접합부내 acetylcholine 수용체 부위로 이동하고 재분포됨으로써 혈장과 수용체 부위의 농도평형이 이루어질 때까지 지속된다. 그러나 근이완제가 약역동학적 성질에 따라 혈장에서 서서히 제거되기 시작하여 약의 농도가 차가 역으로 되면서 수용체 부위에서 혈장내로 이동함으로써 근이완의 회복이 이루어지게 된다<sup>6)</sup>. 실제 임상적으로 근이완제의 투여방법을 다르게 하여 혈장농도 차이를 다르게 하였을 때 혈장농도가 가장 낮은 순서대로 회복되었으며<sup>7,8)</sup>, 결국 근이완으로부터의 회복율은 약의 혈장농도에 비례한다는 것을 알 수 있다<sup>3)</sup>. 이와 같이 근이완제의 혈장농도는 근이완의 회복율을 알아 내는데 중요한 척도가 된다. 그러

나 때때로 이 혈장농도와 회복율이 일치하지 않을 때가 있다. 최근 새로운 근이완제라고 소개되고 있는 bis-benzylisoquinolinium 유도체인 mivacurium은 비탈분극성 근이완제이면서도 혈장 cholinesterase에

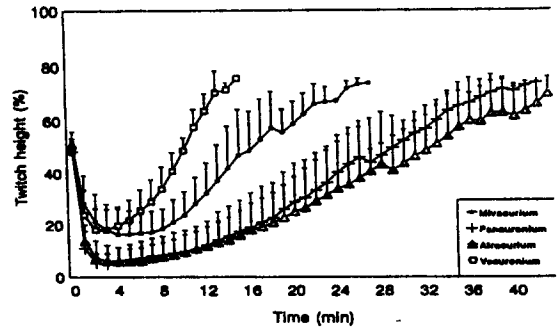


Fig. 1. Changes in twitch height (T<sub>1</sub>) after tourniquet release at 50% T<sub>1</sub> depression. Each symbol and bracket represents the mean ± SD.

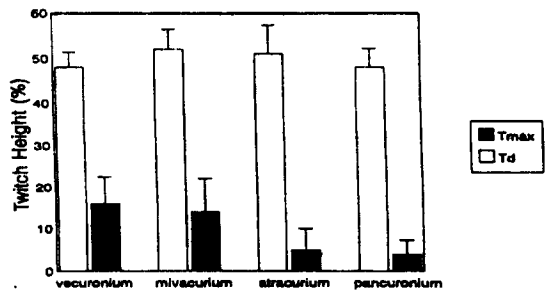


Fig. 2. Comparison of maximal twitch depression after tourniquet deflation (Tmax) with pre-deflation twitch height (Td) in various muscle relaxants. Values are mean ± SD.

**Table 2.** T<sub>1</sub> Changes by Tourniquet Deflation at 50% T<sub>1</sub> Depression after Injection to Isolated Forearm Vein of Vecuronium 8 µg/kg, Mivacurium 15 µg/kg, Atracurium 40 µg/kg, and Pancuronium 10 µg/kg

Group (n)	Td(%)	Tmax(%)	Td-Tmax/Td(%)	R.I.(min)
Vecuronium (5)	48±3.4	16±6.5	66±14.0	8.4±2.7
Mivacurium (8)	52±4.4	14±8.1	73±17.9	11.5±2.5
Atracurium (7)	51±6.3	5±5.0	90±9.0	13.9±2.2
Pancuronium (7)	48±4.2	4±3.1	92±7.1	18.1±4.3

Values are mean ± SD.

T<sub>1</sub>: first twitch height of train-of-four response.

Td: T<sub>1</sub> at deflation of tourniquet.

Tmax: maximal depression of T<sub>1</sub> after deflation of tourniquet.

R.I.: recovery index.

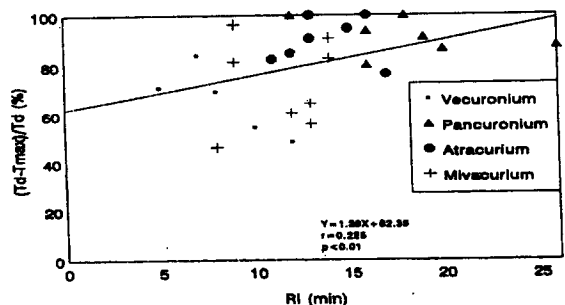


Fig. 3. Relationship between further T<sub>1</sub> depression after tourniquet deflation, (Td-Tmax)/Td, and recovery index, R.I.

의해 신속히 분해되기 때문에 현재로서는 succinylcholine을 제외한 모든 근이완제보다 그 회복시간이 가장 빠르다<sup>9)</sup>. 그러나 mivacurium의 혈장농도가 근이완을 일으킬 수 없는 이하로 감소되어도 근이완은 오래 지속되며 따라서 이의 회복은 급격히 하강되는 혈장농도와 병행하지 않는다<sup>10)</sup>. 이와 같은 현상은 근이완제가 신경근 접합부에 남아서 수용체와 결합하여 혈장농도의 변화에 대한 반응에 쉽게 대처하지 못한다는 것을 의미한다<sup>11)</sup>. 이러한 사실을 감안할 때 비록 혈장농도가 근이완제 투여후 근이완으로부터 자연회복을 알아내는 척도가 된다 하더라도 혈장농도가 갑자기 감소된다면 그 회복은 근이완제가 수용체 결합으로부터 떨어져 나오는 해리율에 의하는 것이며 혈장농도에 의하는 것은 아니다. 따라서 Feldman등<sup>12)</sup>은 근이완의 회복을 좌우하는 근본적인 기전은 근이완제와 수용체가 결합하고 있는 복합체로부터 근이완제의 해리작용이라 하였으며 이를 전박혈류 차단법을 이용하여 규명하였다. 이 연구방법은 상박 혹은 전박에 구혈대를 이용하여 동맥압 보다 높은 압력으로 혈류를 차단하고 극소량의 근이완제를 혈류차단 원심부에서 정주하여 근이완 작용이 일어나면 구혈대를 풀고 근이완 상태를 관찰하는 방법이다<sup>7,13)</sup>. 이러한 연구방법의 목적은 유리관 내에서 백색 횡격막 신경조직 표본으로 부터 얻어지는 결과와 거의 같은 성적을 사람에서 관찰할 수 있으며 물리화학적 성질에 관계되는 여러 요소를 함유하고 있는 혈장농도의 효과를 배제하고 순수한 신경근 접합부에서의 근이완제와 수용체간의 상호작용과 이로 부터의 해리율을 연구함에 있다<sup>7,12)</sup>.

Stanski등<sup>14)</sup>과 Hull<sup>15)</sup>은 같은 혈류차단법에서 구혈대를 풀고 혈류를 재개하였을 때 근이완제의 혈장농도로도 근이완을 충분히 일으킬 수 있다고 하였지만 이에 대하여 Hood등<sup>4)</sup>은 같은 방법에서 구혈대를 풀어 혈류를 재개시킨 다음 근이완의 회복과정에서 처음 사용했던 근이완제의 초회 극소량을 체순환으로 주입하여도 근이완의 회복에 영향을 미치지 않았다고 하였다<sup>4)</sup>. 따라서 혈류차단법에서 근이완을 일으키고 구혈대를 풀었을 때는 체순환의 혈장농도는 0에 가깝게 감소되므로 이 농도가 근이완 회복에 영

향을 미치지 않기 때문에 결국 근이완 회복은 수용체와의 결합에서 떨어져 나오는 근이완제의 해리율에 기인한다는 보고들<sup>7,12,16)</sup>과 일치한다. 또한 Feldman등<sup>7)</sup>은 한 환자에게 tubocurarine의 ED<sub>95</sub> 용량을 투여한 후 같은 혈장농도하에서 0.2 Hz 단순연축 전기자극을 가한 팔에서 근이완의 회복이 더 빨랐는데 이는 수용체에 결합되어 있는 tubocurarine 분자가 강직성 전기자극인 물리적 충격에 의해 acetylcholine과 치환됨으로써 근이완의 회복이 촉진된 것이며 혈장농도와는 무관한 것으로 결론내렸다.

본 연구에 있어서도 전박에서 구혈대로 혈류를 차단하고 근이완제의 극소량을 정주하여 전기자극에 의한 연축반응의 높이가 50%로 억압되었을 때 구혈대를 풀고 연축높이의 변화를 관찰하였던 바 구혈대를 풀 후 곧바로 연축높이가 회복되지 않고 근이완제들에 따라 66%에서 90% 이상의 억압이 더 일어났다. 이 연구의 결과를 앞에서 논의한 여러가지 사실을 토대로 종합하여 볼 때 구혈대를 풀 후 근이완제의 혈장농도가 거의 0에 가까운데도 근이완작용이 더 진행했다는 것은 이미 신경근 접합부의 연결간격에 존재하고 있는 근이완제의 농도가 혈장농도보다 높은 상태임에도 불구하고 혈장내로 이동하지 않고 근이완제들의 수용체와의 친화력에 의해서 이루어진 것으로 생각된다.

## 결 론

미국마취과학회 환자분류 1 내지 2급에 속하는 건강한 성인 남녀 27명을 대상으로 하여 전박혈류 차단하에서 여러가지 비탈분극성 근이완제들의 극소량을 투여한 후 TOF 반응의 T<sub>1</sub>이 50%로 억압되었을 때 구혈대를 풀어 혈류를 재개시킨 다음 T<sub>1</sub>의 변화를 관찰하였다.

구혈대를 풀었을 때 재개되는 체순환내 근이완제의 혈장농도가 0에 가까운 정도임에도 vecuronium의 경우 66±14%, mivacurium의 경우 73±18%, atracurium의 경우 90±9%, 그리고 pancuronium의 경우 92±7%의 연축억제가 더 일어났으며, 이 억압율은 회복지수와 비례적으로 나타나는 경향이 있었다. 따라서

근이완의 회복을 가능하는 척도는 근이완제의 혈장 농도이겠으나 이에 앞서 근이완제의 수용체에 대한 친화력과 해리율이 원천적이라는 것을 재확인할 수 있었다.

### 참 고 문 헌

1. Silverman DG, Bartkowski RR. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nondepolarizing relaxants: maintenance and recovery*. In: Silverman DG, ed. *Neuromuscular Block in perioperative and intensive care*. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1994: 95-103.
2. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. *Clinical pharmacokinetics*. *N Engl J Med* 1975; 293: 702-5.
3. Shanks CA, Somogyi AA, Triggs EJ. *Dose-response and plasma concentration-response relationships of pancuronium in man*. *Anesthesiology* 1979; 51: 111-8.
4. Hood JR, Campkin V, Feldman SA. *Influence of circulation on recovery of neuromuscular block in the isolated forearm*. *Br J Anaesth* 1992; 69: 535(abstract).
5. Hood JR, Campkin N, Feldman SA. *Comparison of the onset of depolarizing vs nondepolarizing block after early tourniquet release in the isolated forearm*. *Br J Anaesth* 1993; 70: 480(abstract).
6. Hennis PJ, Stanski DR. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that govern the clinical use of muscle relaxants*. *Semin Anesth* 1985; 4: 21-30.
7. Feldman SA, Tyrrell MF. *A new theory of the termination of action of the muscle relaxants*. *Proc Roy Soc Med* 1970; 63: 692-5.
8. Agoston S, Feldman SA, Miller RD. *Plasma concentration of pancuronium and neuromuscular blockade after injection into the isolated arm, bolus injection and continuous infusion*. *Anesthesiology* 1979; 51: 119-22.
9. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RPF, 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.
10. Feldman SA. *Neuromuscular blocking agents*. In: Feldman SA, Paton W, Scurr C, eds. *Mechanism of drugs in anaesthesia*. 2nd ed, London, 1993: 336-56.
11. Campkin NTA, Hood JR. *The isolated arm*. *Anaesthetic Pharmacology Review* 1993; 1: 77-80.
12. Feldman SA. *Affinity concept and the action of the muscle relaxants*. *Acta Anaesth Belg* 1976; 27: 89-96.
13. 金晟烈, 金樸任, 黃京虎, 金善鍾, 朴 漢. 筋弛緩狀態를 評價하기 爲한 Isolated Arm Test. *大韓麻酔科學會誌* 1989; 22: 238-42.
14. Stanski DR, Sheiner LB. *In reply*. *Anesthesiology* 1980; 52: 456-7.
15. Hull CJ. *Pharmacodynamics of nondepolarizing neuromuscular blocking agents*. *Br J Anaesth* 1982; 54: 169-82.
16. Feldman SA. *Partition coefficient vs. dissociation rate constant as determinant of duration of neuromuscular blockade*. *Anesthesiology* 1981; 54: 350-1