

근이완과 그 가역

Neuromuscular Block and Reversal

김 교 상 | 한양의대 마취통증의학과 | Kyo-Sang Kim, MD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Hanyang University College of Medicine

E-mail : kimks@hanyang.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(12): 1072 - 1080

Abstract

The Griffith and Johnson's report of the successful use of curare in 1942 brought a revolution in anesthetic care. The only depolarizing agent still in use is succinylcholine due to its rapid onset of action and rapid recovery. However, its use is limited by serious side effects (hyperkalemia, malignant hyperthermia, arrhythmia, etc). New non-depolarizing neuromuscular blocking agents have been studied to replace succinylcholine, which are still at a preclinical level. Rocuronium is an aminosteroid compound and has an intermediate duration of action, but the onset is shorter. A new method of reversing neuromuscular blockade has been advocated by the introduction of a cyclodextrin, sugammadex (Org 25969), which is still at the investigational stage in humans. It has a high affinity for rocuronium, with which it forms a complex. Sugammadex has a lower affinity for other steroidal neuromuscular blocking agents such as vecuronium and pancuronium, and does not bind benzylisoquinoline-type neuromuscular blocking agents. The ability to produce a rapid return of twitch height even at deep levels of paralysis and the lack of side effects make this compound a promising new agent for anesthesia.

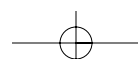
Keywords : Neuromuscular block; Reversal agent; Rocuronium; Sugammadex (Org 25969)

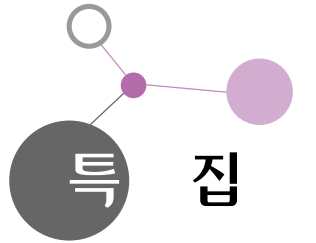
핵심용어 : 근이완; 길항제; 로큐로늄; 슈감마덱스 (Org 25969)

서론

근이완제는 1942년 Griffith와 Johnson이 임상마취에 사용하여 마취수기를 바꾸었으며, 수술의 획기적인 발전에 이바지 하였다(1). 최근에 근이완제는 마취과 의사의 기본 필수품의 하나이다. 작용발현이 빠르고, 작용시간이 짧은 탈분극성 근이완제인 succinylcholine이 1945년에 임상에 소개된 이래로 마취과 의사는 여전히 계속 사용하고 있으나(2), 그 부작용(고칼륨혈증(3), 악성 고열증(4), 부정

맥(5) 등)으로 인해 succinylcholine의 임상적 사용은 점차 줄어들고 있다. Succinylcholine의 대치제로서 신속한 작용발현과 짧은 작용시간을 갖는 비탈분극성 근이완제에 대한 연구는 계속되고 있으며, 작용발현이 빠르고 중간작용시간을 유지하는 rocuronium이 현재 임상에서 많이 사용되는데, rocuronium에 선택적으로 길항하는 획기적인 Org 25969(sugammadex)(6)가 개발되어 근이완제 사용에 커다란 전환점이 되고 있다. 이에 새로운 근이완제와 그 가역의 최신지견에 대해 논하고자 한다.





근이완의 개요

마취과 영역에서 말하는 근이완이란 신경근 접합부 내에서 일어나는 현상으로 근이완제는 신경근 전달과정에서 두 가지 양상으로 차단시키는데, 그 하나는 아세틸콜린의 작용과 같이 접합부 콜린성 수용체에 결합하여 접합후막에 탈분극(depolarization)을 일으키나 용이하게 분해되지 않아 탈분극이 정지된 상태로 지속되어 신경근 전달이 차단됨으로써 탈분극성 근이완(depolarizing muscle relaxation)을 야기하는 것으로 decamethonium 및 succinylcholine이 이에 속한다. 다른 하나는 접합부 콜린성 수용체에 아세틸콜린과 경쟁적으로 작용하여 결합함으로써 이온통로가 열리지 못하고, 따라서 탈분극이 일어나지 않아 신경근 전달이 차단되어 비탈분극성 근이완(non-depolarizing muscle relaxation 또는 competitive blockade)을 야기하는 것으로 aminosteroid 유도체인 pancuronium, vecuronium, rocuronium 및 rapacuronium 등과 benzylisoquinolinium유도체인 atracurium cisatracurium, mivacurium 및 doxacurium 등이 있다(7). 이 중 mivacurium은 succinylcholine보다는 작용시간이 길지만, 비탈분극성 근이완제 중에서는 가장 짧은 작용시간을 가지며(8), atracurium, cisatracurium, vecuronium, rocuronium 및 rapacuronium은 중간작용시간을 갖고(9~13), doxacurium 및 pancuronium은 장시간 근이완 작용을 가지고 있다(14, 15). 현재 임상에서 사용되는 atracurium과 cisatracurium은 대사장기의 기능과는 무관한 Hofmann 분해과정을 거치므로 간 및 신장 기능저하 환자에게 선택적으로 사용할 수 있으나 히스타민을 분비시키며(16, 17), vecuronium은 히스타민을 거의 분비시키지 않아서 심혈관계에 미치는 영향이 아주 적다는 장점이 있고(18), rocuronium은 발현시간이 빠르기 때문에 기관내 삽관을 시도할 때 succinylcholine의 대치약제로 사용할 수 있다(19). Rapacuronium은 소개된 비탈분극성 근이완제 중 발현시간이 가장 빨라서 임상에서 많은 관심을 갖고 있었으나, 소아에서 기관지연축(bronchospasm)을 야기하여 제조사(Organon Co.)에 의해 회수되었다(20).

새로운 근이완제

새로운 근이완제로는 작용발현이 빠르고, 작용시간이 짧으면서, 부작용도 없는 이상적인 비탈분극성 근이완제를 개발하고자 노력중이며, 아래에 현재까지 알려진 근이완제를 소개한다.

1. GW280430A

인체에서 ED₉₅ (95% effective dose)는 0.19mg/kg이고, 작용발현은 1.3~2.1분이며, 임상작용시간은 4.7~10.1분이다. ED₉₅의 3배 투여시 히스타민의 분비에 의해 심혈관계 부작용이 나타나서 아직 연구중이다(21).

2. G-1-64

쥐, 토끼, 고양이, 돼지 및 원숭이에서 ED₅₀이 60~800 µg/kg이며, 작용발현은 0.9~2.1분이고, 작용시간은 5~12분으로 atracurium이나 mivacurium보다 발현이 빠르고 작용시간도 짧으나, 심장미주신경 차단에 대한 연구가 더 필요하다(22).

3. TAAC3

쥐, 토끼, 고양이, 개 및 원숭이에서 ED₉₀이 90~425 µg/kg이며, 작용발현은 0.8~1.0분이고, 작용시간은 1.8~3.5분이다. Rocuronium보다 발현이 빠르고 작용시간도 짧으며, 약한 심장미주신경 차단이 있고 추후 임상에서 사용되리라 본다(23).

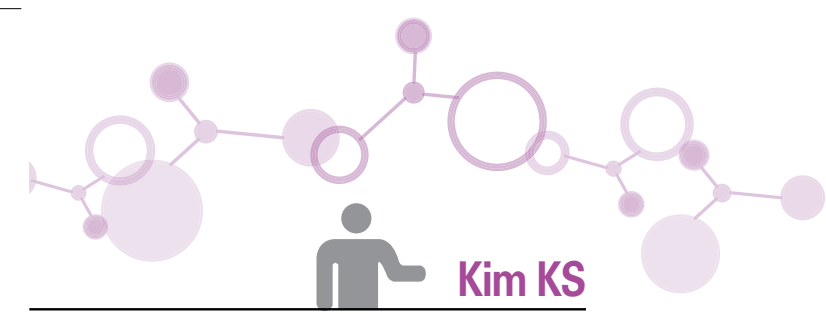
4. SZ1677

Guinea pig에서 ED₉₀이 25 µg/kg인데 비해 rocuronium은 ED₉₀이 100 µg/kg이었고, rocuronium과 유사한 발현시간과 작용시간을 가지며 추후 임상연구가 시도되리라 본다(24).

이상과 같이 새로 연구되는 근이완제는 아직 임상에서 사용하기에는 문제점이 있어서 계속 연구 개발중에 있다.

근이완제에 대한 길항작용

Cisatracurium, atracurium, mivacurium, vecuronium



및 rocuronium에서 약제투여 후 사연속자극비 0.8까지의 자연회복시간은 각각 65(40~78)분, 69(58~79)분, 25(19~30)분, 60(45~117)분 및 50(28~76)분으로 그 회복을 예측하기 어렵고, 잔여근이완의 위험이 높아서, 임상에서는 빠른 회복을 위해 길항제의 사용이 필수적이다(25). 과거에는 사연속자극비 0.7이 근이완 회복의 기준점으로 보았으나, 각성한 환자들이 사연속자극비 0.7에서 시야장애, 무력감 및 불쾌감을 호소하여 최근에는 사연속자극비 0.9를 근이완의 완전한 회복으로 본다(26).

1. 길항작용기전

아세틸콜린은 콜린성 수용체와 결합하여 작용하는데, 그 작용양상에 따라 nicotinic 효과와 muscarinic 효과로 구분한다. 이는 nicotinic 수용체가 자율신경절과 골격근에 주로 분포하나, muscarinic 수용체는 기관지평활근, 타액선 및 동방결절(sinoatrial node) 등에 분포하여 그로 인해 부교감신경의 해로운 증상을 야기한다(27). Nicotinic 수용체는 비탈분극성 근이완제에 의해 차단되고, muscarinic 수용체는 항콜린성 약제에 의해 차단된다(28). 근이완을 길항하는 목표는 nicotinic 수용체를 자극하여 골격근의 수축을 증강시키는 nicotinic 반응을 극대화 시키는 것으로 항콜린에스테라제에 의해 아세틸콜린을 증가시킴으로써 이를 수 있다. 그러나 부수적으로 muscarinic 반응이 함께 나타나므로 항콜린성 약제도 병용하여야만 한다(29).

2. 길항제의 약리

기존 사용되는 항콜린에스테라제에는 edrophonium, neostigmine 및 pyridostigmine이 있는데, 발현 및 작용시간에 따라 분류하면 edrophonium은 빠른 발현에 단시간 작용하며, neostigmine은 중간 발현에 장시간 작용하고, pyridostigmine은 느린 발현에 장시간 작용한다(30, 31). 항콜린성 약제인 atropine은 빠른 발현을 가지므로 항콜린에스테라제와 각각 혼주할 수 있으나, 심박동수를 급격히 증가시키고 혈액뇌장벽을 통과하여 중추신경증상을 보이기도 한다(32). Glycopyrrolate는 neostigmine과 유사한 발현시간을 가지므로 neostigmine이나 pyridostigmine과 혼

주할 수 있으며, 분비억제효과가 월등하고 혈액뇌장벽을 통과하지 않는다(33).

3. 길항제의 문제점

(1) 흡입마취제의 영향

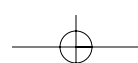
일반적으로 강력한 흡입마취제는 비탈분극성 근이완제의 효과를 증대시키며(34), 근이완의 길항에도 영향을 미치는데, 그 예로 사연속자극의 개수가 같은 상태에서 neostigmine을 투여 후 sevoflurane 마취가 propofol 마취보다 2~3배 근이완 회복이 지연되며, neostigmine을 투여 시에 사연속자극의 개수가 적어도 4개(sevoflurane) 또는 2개(propofol)가 되어야 10분 내에 사연속자극비 0.9에 도달할 수 있다(35).

(2) 신경근차단의 강도

Pancuronium 또는 vecuronium에 의한 깊은 근이완(대조연축의 10% 이하)시에 사연속자극비 0.7에 소요되는 시간은 neostigmine은 평균 6~7분이고, edrophonium은 평균 15~20분이나 표준편차가 8~13분으로 깊은 근이완 시에는 회복시간이 많이 걸리고, 회복시간도 예측하기가 어렵다. 따라서 깊은 근이완 시에는 항콜린에스테라제를 투여하여도 근이완의 회복이 모두 이루어진다고 볼 수 없고(36), 마지막으로 추가 투여한 근이완제와 길항제와의 간격도 중요한 변수가 된다(37).

(3) 잔여근이완(Residual Paralysis)

526명의 환자에게 vecuronium, rocuronium 또는 atracurium의 기관내 삽관용량을 일회 투여하고, 길항제를 주지 않는다면 120분이 지나도 사연속자극비 0.9에 37%나 도달하지 못한다(38). 602명의 환자에게 근이완제로 vecuronium 또는 rocuronium 사용 후 길항제로 pyridostigmine을 수술이 종료될 무렵에 투여한다면 회복실에서 vecuronium은 24.7%, rocuronium은 14.7%에서 사연속자극비 0.7에 도달하지 못하였다(37). 120명의 환자에게 rocuronium을 사용 후 사연속자극이 2개 이상시에 neostigmine을 투여한 경우 기도발관시에 사연속자극비 0.7 이하가 58%, 0.9 이하가 88%나 되었고, 회복실에서는 각각 8% 및 32%이었다(39). 수술중 저체온도 잔여근이완 발생



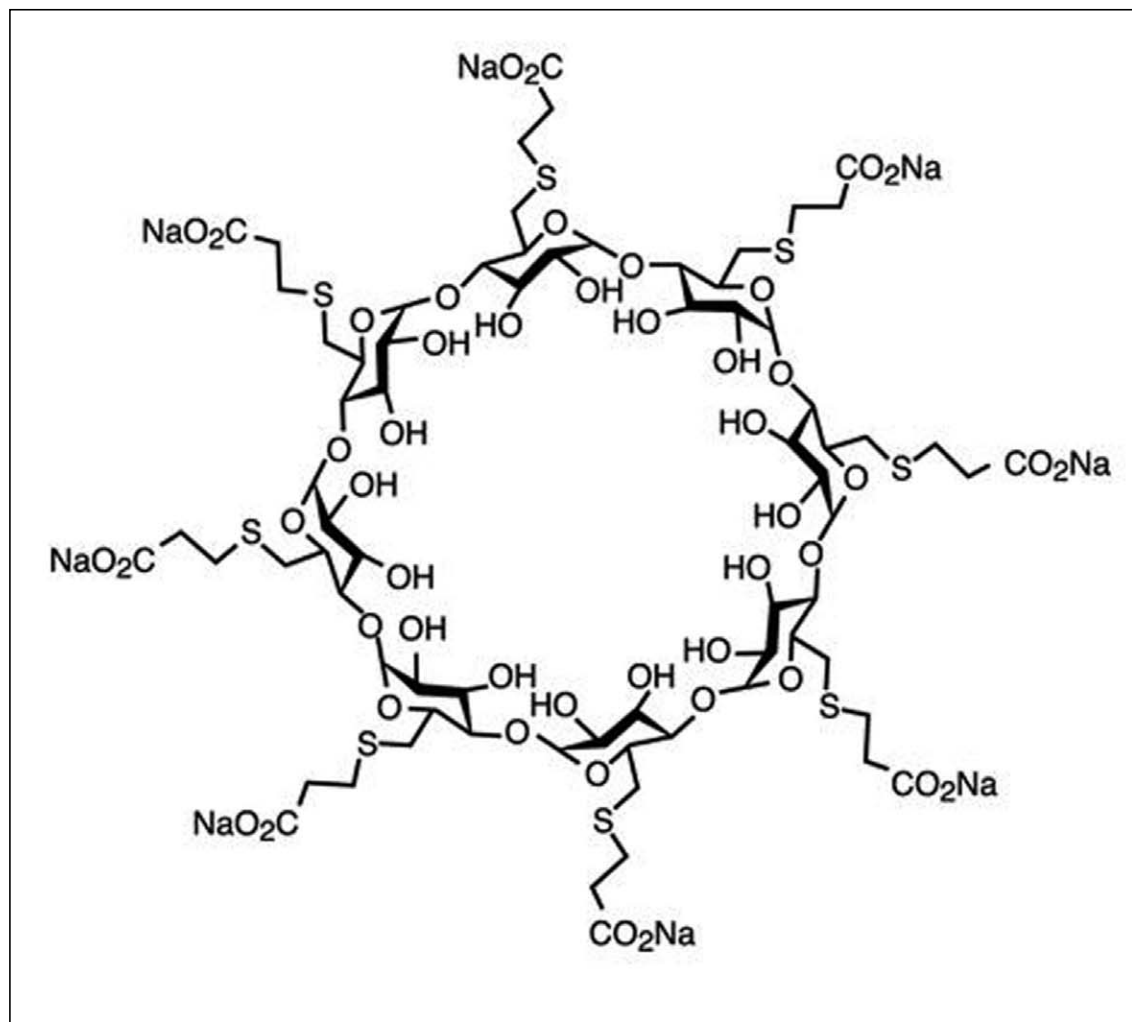


Figure 1. Structure of sugammadex, a synthetic γ -cyclodextrin.

에 밀접한 관계가 있어서 수술중 체온유지는 매우 중요하다(37). 임상적으로 회복실에서 잔여근이완이 이환율(morbidity)과 밀접한 관계가 있으며, 수술 후 무기폐의 발생률(16%)도 높이므로 잔여근이완을 없애는 것이 근이완 회복의 관건이다(40).

(4) 항콜린성 약제의 병용

항콜린에스테라제에 의한 muscarinic 효과인 부교감신경 증상을 차단하기 위해 항콜린성 약제의 혼주가 필수적이며, 그로 인한 부정맥, 입안 건조, 동공산대, 어지럼, 등의 불필요한 부작용이 유발될 수 있다(32, 33).

Sugammadex (Org 25969)

1. 화학구조

Sugammadex는 현재 미국 및 유럽에서 인체에 3상 임상 실험중이며(41), γ -cyclodextrin으로 도넛츠 모양으로 가운데는 비어있고, 반경이 7.5 ~ 8.3 Å이며, 구조식은 $C_{72}H_{104}Na_8O_{48}S_8$ 으로(Figure 1)(41), 내부에 8개의 음전기를 띠는 고리가 있어서 외부로 4개의 양전기를 띠는 rocuronium과 결합하여, 주객 결합체(guest-host complex)를 형성하여 rocuronium의 근이완 효과를 무력화 시

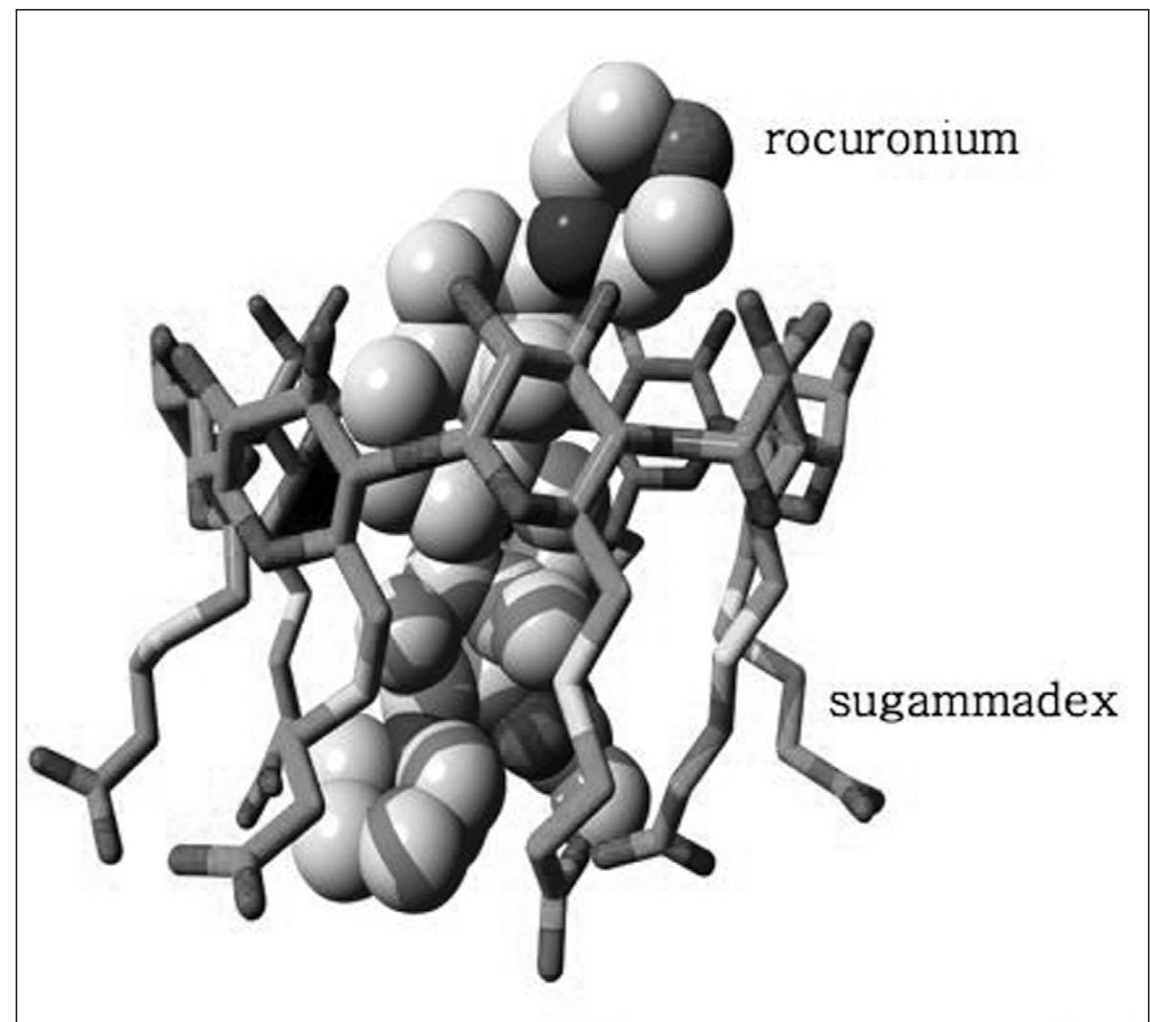


Figure 2. Complex formation of sugammadex and rocuronium as obtained by X-ray diffraction.

킨다(Figure 2)(6, 42).

2. 작용기전

Sugammadex는 steroid성 비탈분극성 근이완제와 1:1로 결합체를 형성하는데 rocuronium > vecuronium >> pancuronium 순서로 결합이 잘 되며(6, 42), 주객 결합체의 결합상수는 매우 높고, 해리상수는 매우 낮아서 단단한 결합을 이룬다(42).

Rocuronium을 사용중에 sugammadex를 정주하면 혈액 내에 rocuronium 분자와 주객 결합체를 형성하여 rocuronium을 빨리 제거하므로, 신경근 수용체와 혈액 사이에 rocuronium의 농도 차이가 발생하게 되고, 그로 인해 rocuronium이 혈액으로 빠져 나와 신경근 수용체에서 근이완이 회복되며(43), sugammadex는 조직 내에도 들어가서 rocuronium과의 결합체를 형성하므로 rocuronium은 더욱 빠르게 신경근 접합부에서 제거된다(44). 그러나 sugammadex와 결합한 것과 안한 것이 모두 혈액으로 모여 rocuronium의 혈액내 농도가 일시적으로 증가한다(43). Sugammadex는 결합 약제이므로 아세틸콜린에스테라제나 수용체에 영향을 주지 않으며, 항콜린성 약제도 피하게 된다(42~44).

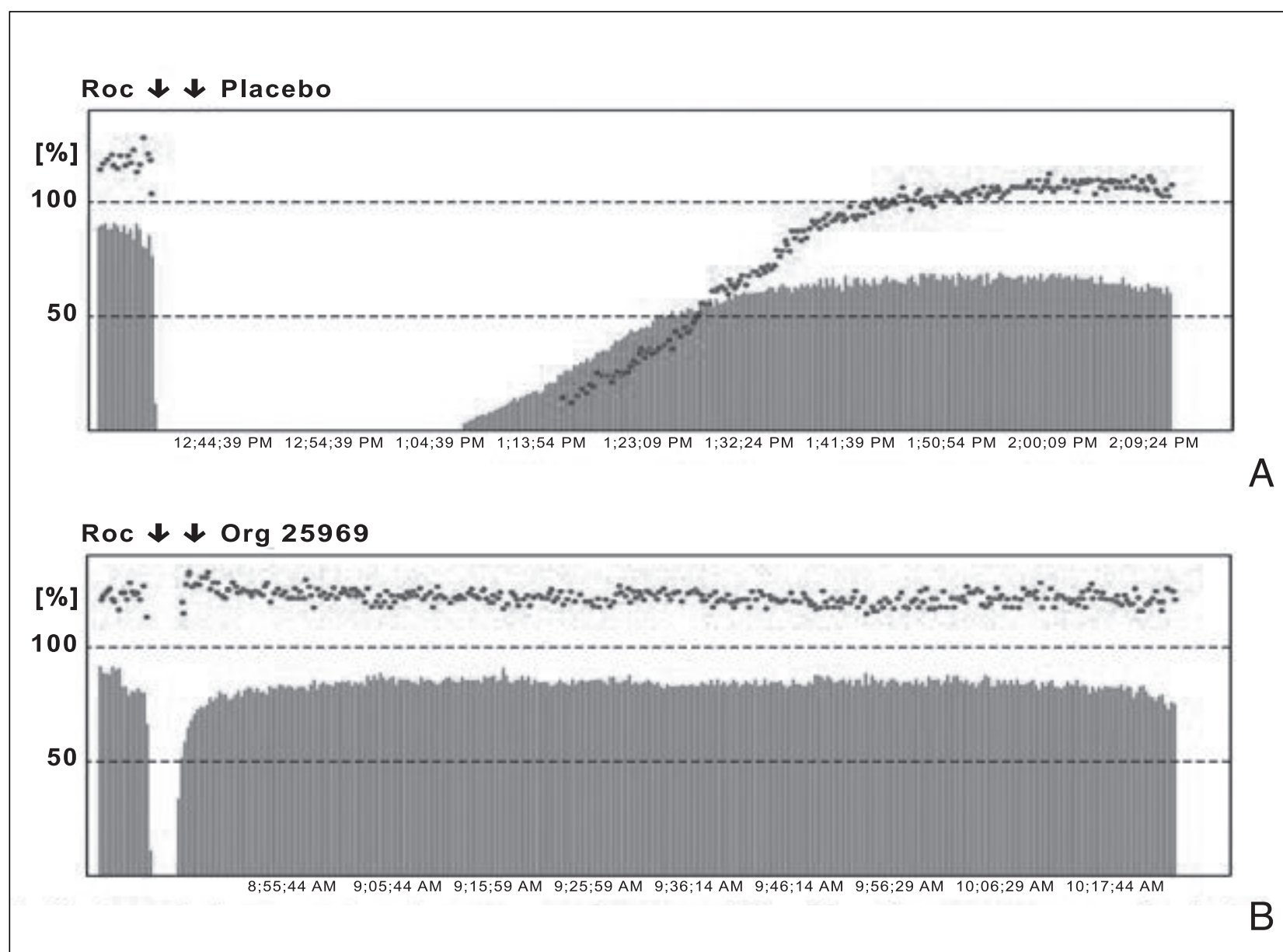
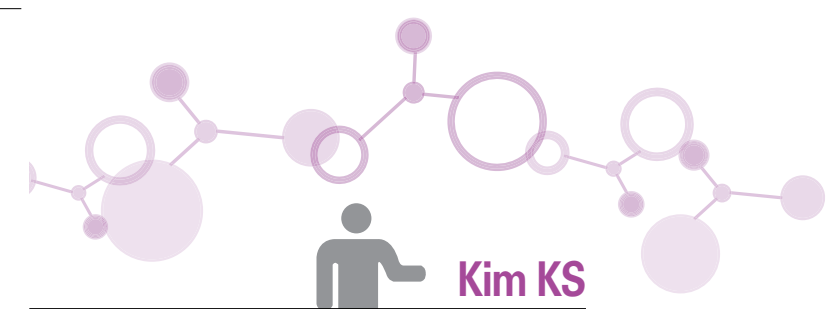


Figure 3. Train-of-four tracing from one volunteer. The blue line represents the height of the twitch, and the dashed red line is the value of the train-of-four ratio. The volunteer received 0.6 mg/kg rocuronium (Roc) followed by placebo at 3 min (A) in one treatment period, followed by 8 mg/kg Org 25969 in another treatment period (B). No recurarization was observed in the 90 min.

3. 다른 약제와의 관계

Sugammadex는 succinylcholine 및 benzyliisoquinolinium 유도체에는 효과가 없는데, 이는 결합체를 형성하지 못하기 때문이다(44). 마취된 guinea pig에서 rocuronium을 투여하고 sugammadex로 완전히 가역한 후에 cisatracurium을 투여하면 cisatracurium의 작용발현도 빠르고, 더 강한 근이완을 유지한다(45). 이는 수용체의 70% 이상 차단되어야 근이완 효과가 나타나는 안전성을 고려할 때(46), rocuronium에 의한 수용체의 차단이 70% 이하이면 겉으로는 완전한 회복으로 보이나, 실제로는 어느 정도 수용체가 차단되어 있는 상태이므로 cisatracurium의 효과가 더 크게 나타난 것이다(45). Sugammadex는 다른 steroid성 약제(cortisone, atropine, verapamil 등)와 혼합체를 형성하나, rocuronium보다 120 ~ 700배 더 약해서 임상적인 의미는 없다(41). Rocuronium을 투여하고 sugammadex로 완전히 가역한 후에 임상적인 필요가 갑자기 발

생하여 근이완제를 투여하여야 한다면, rocuronium을 비롯한 aminosteroid 유도체는 피하고 그 효과를 예측할 수 있는 benzyliisoquinolinium 유도체를 사용하는 것이 바람직하다(41).

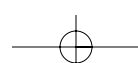
4. 임상실험

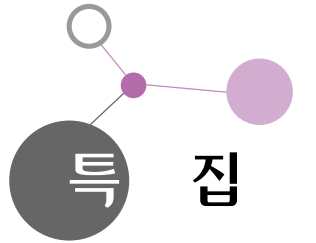
Rocuronium 0.6mg/kg 정주 후 3분에 sugammadex 8mg/kg을 정주하니 사연속자극비 0.9에 1.2분만에 도달하였으며, 90분간 관찰하였으나 근이완 재현은 볼 수 없었고, rocuronium 0.6mg/kg 정주 후 자연회복을 시키면 58분이나 걸린다(Figure 3)(43). Rocuronium 0.6mg/kg 정주 후 사

연속자극시 연속이 2개 나올 때 sugammadex 4mg/kg을 정주하니 회복시간이 21분에서 1.1분으로 급격히 줄어들었다(47). Rocuronium 1.2mg/kg 정주 후 3분에 sugammadex 16mg/kg을 정주하니 사연속자극비 0.9에 도달하는데 4분 47초 걸렸으나, succinylcholine 1mg/kg을 투여하고 자연회복시 첫 연속이 90% 회복되는 데 걸린 시간은 9분 23초이므로, 오히려 빠른연속마취유도(rapid-sequence induction)를 위해 sugammadex만 있다면 과량의 rocuronium을 투여하는 것이 더 근이완을 조절하기가 용이하다(41, 48).

5. 부작용

86명을 대상으로 시행한 1, 2상 임상실험에서는 안전하였고, 특히 각성상태에서 sugammadex를 투여하여 그 반응을 관찰하였는데, 한 두 사람이 약한 기침, 입안 건조 및 감각이상, 등을 호소한 적이 있으나 임상적으로 의미는 없었고(43), rocuronium 1.2mg/kg 정주 후 의사의 실수로





sugammadex 40mg/kg을 대량 정주하였으나 부작용이 없었다(49).

6. 임상응용

수술자는 충분한 근이완 상태에서 수술을 마칠 수 있고, 마취과 의사는 수술이 종료된 후의 잔여근이완에 대해 더 이상 걱정할 필요가 없으며(41), 근이완 길항을 위해 항콜린 에스테라제나 항콜린성 약제가 필요 없으므로 심혈관계에 미치는 영향도 피할 수 있고(50), 그로 인한 수술 후 오심 및 구토를 피할 수 있다(51). 개발비용을 고려한 sugammadex의 가격이 임상에서 항콜린에스테라제의 대치 여부에 영향을 주리라 생각되며(52), 근이완 감시는 앞으로도 계속 필요한데, 이는 rocuronium 뿐만 아니라 sugammadex의 용량을 정하는 데도 중요하기 때문이다(41). 임상에서 succinylcholine을 대신해 과량의 rocuronium을 사용하는 빠른연속마취유도가 가능하며, rocuronium 투여 후 기도 유지가 안될 때 응급 구조용 길항제로서 사용이 가능하나(53), 일단 sugammadex로 길항한 환자에서는 추가 근이완제 사용시 benzyloquinolinium 유도체를 사용하는 것이 바람직하다(45, 52, 54).

결론

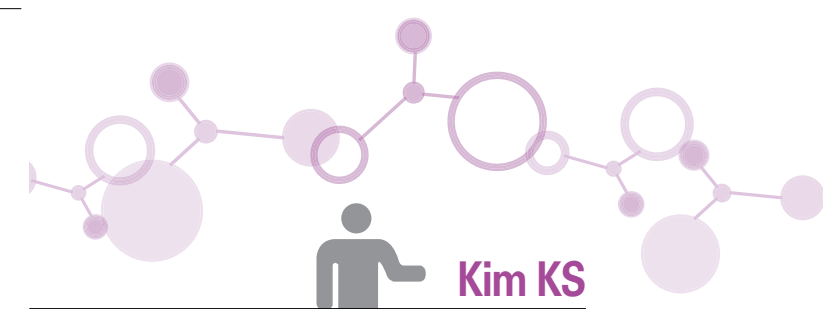
새로운 근이완제는 작용발현이 빠르고, 작용시간이 짧으면서, 부작용도 없는 이상적인 비탈분극성 근이완제를 개발 중이나 아직 임상에서 사용하기에는 부족한 점이 있으며, 현재 임상에서 많이 사용되는 rocuronium의 선택적 길항제로 최근에 개발된 sugammadex는 기존의 길항제인 항콜린에스테라제의 결점을 피할 수 있다. Sugammadex의 사용은 수술자가 충분한 근이완 상태에서 수술을 마칠 수 있게 하고, 마취과 의사는 수술이 종료된 후의 잔여근이완에 대해 걱정을 할 필요가 없으며, 빠른 연속마취유도가 가능하여 환자의 안전 및 마취에 획기적인 발전이 기대된다.

참고문헌

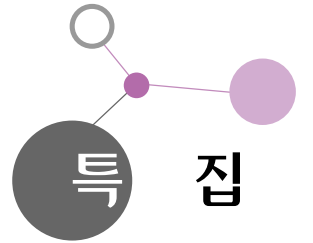
1. Griffith HR, Johnston GE. The use of curare in general anes-

thesia. Anesthesiology 1942; 3: 418-420.

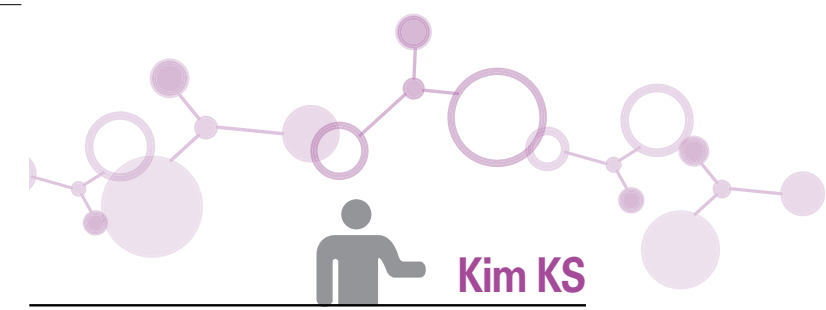
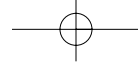
- Mayrhofer OK. Self-experiments with succinylcholine chloride; a new ultra-short-acting muscle relaxant. Br Med J 1952; 21; 1332-1334.
- Gronert GA, Theye RA. Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. Anesthesiology 1975; 43: 89-99.
- Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. Can Anaesth Soc J 1970; 17: 293-315.
- List WF. Succinylcholine-induced cardiac arrhythmias. Anesth Analg 1971; 50: 361-367.
- Adam JM, Bennett DJ, Bom A, Clark JK, Feilden H, Hutchinson EJ, Palin R, Prosser A, Rees DC, Rosair GM, Stevenson D, Tarver GJ, Zhang MQ. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. J Med Chem 2002; 45: 1806-1816.
- Kim SY. Neuromuscular pharmacology in clinical anesthesia. 1st ed. Seoul: Ryo Moon Gak, 2000: 85-121.
- Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RP, Sunder N, Weakly JN, Wastila WB, el-Sayad HA. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BWB-1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. Anesthesiology 1988; 68: 723-732.
- Basta SJ, Ali HH, Savarese JJ, Sunder N, Gionfriddo M, Cloutier G, Lineberry C, Cato AE. Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW 33A): a new non-depolarizing muscle relaxant. Anesth Analg 1982; 61: 723-729.
- Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Eppich L, Savarese JJ. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology 1995; 82: 1139-1145.
- Savage DS, Sleigh T, Carlyle I. The emergence of ORG NC 45, 1-[2 beta,3 alpha,5 alpha,16 beta,17 beta)-3, 17-bis (acetyloxy)-2-(1-piperidiny)-androstan-16-yl]-1-methylpiperidinium bromide, from the pancuronium series. Br J Anaesth 1980; 52: 3S-9S.
- Wierda JM, de Wit AP, Kuizenga K, Agoston S. Clinical observations on the neuromuscular blocking action of Org 9426, a new steroidal non-depolarizing agent. Br J Anaesth 1990; 64: 521-523.
- Kahwaji R, Bevan DR, Bikhazi G, Shanks CA, Fragen RJ, Dyck JB, Angst MS, Matteo R. Dose-ranging study in younger adult and elderly patients of ORG 9487, a new, rapid-onset, short-duration muscle relaxant. Anesth Analg 1997; 84: 1011-1018.
- Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Embree PB, Schwartz AF, Rudd GD, Wastila WB. Clinical pharmacology of doxacurium chloride. A new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. Anesthesiology 1988; 69: 478-486.



15. McDowell SA, Clarke RS. A clinical comparison of pancuronium with d-tubocurarine. *Anaesthesia* 1969; 24: 581-590.
16. Ward S, Neill EA. Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure). *Br J Anaesth* 1983; 55: 1169-1172.
17. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, Kerls S, Cook DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996; 76: 624-628.
18. Agoston S, Salt P, Newton D, Bencini A, Boomsma P, Erdmann W. The neuromuscular blocking action of ORG NC 45, a new pancuronium derivative, in anaesthetized patients. A pilot study. *Br J Anaesth* 1980; 52: 53S-59S.
19. 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: 463-468.
20. Kron SS. Severe bronchospasm and desaturation in a child associated with rapacuronium. *Anesthesiology* 2001; 94: 923-924.
21. Belmont MR, Lien CA, Tjan J, Bradley E, Stein B, Patel SS, Savarese JJ. Clinical pharmacology of GW280430A in humans. *Anesthesiology* 2004; 100: 768-773.
22. Gyermek L, Lee C, Nguyen N. Pharmacology of G-1-64, a new nondepolarizing neuromuscular blocking agent with rapid onset and short duration of action. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 651-657.
23. Gyermek L, Lee C, Cho YM, Nguyen N, Tsai SK. Neuromuscular pharmacology of TAAC3, a new nondepolarizing muscle relaxant with rapid onset and ultrashort duration of action. *Anesth Analg* 2002; 94: 879-885.
24. Michalek-Sauberer A, Nicolakis EM, Vizi ES, Gilly H. Effects of SZ1677, a new non-depolarizing steroidal neuromuscular blocking drug, and rocuronium on two laryngeal muscles and the anterior tibial muscle in guinea pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 481-487.
25. Carroll MT, Mirakhur RK, Lowry DW, McCourt KC, Kerr C. Neuromuscular blocking effects and train-of-four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarising relaxants. *Anaesthesia* 1998; 53: 1169-1173.
26. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-1048.
27. Bradley PB, Dhawan BN, Wolstencroft JH. Pharmacological properties of cholinceptive neurones in the medulla and pons of the cat. *J Physiol* 1966; 183: 658-674.
28. Stone TW. Cholinergic mechanisms in the rat somatosensory cerebral cortex. *J Physiol* 1972; 225: 485-499.
29. Bradley PB, Elkes J. The effect of atropine, hyoscyamine, physostigmine and neostigmine on the electrical activity of the brain of the conscious cat. *J Physiol* 1953; 120: 14P-15P.
30. Katz RL. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology* 1967; 28: 327-336.
31. McNall PG, Wolfson B, Tuazon JG, Siker ES. Use of pyridostigmine for the reversal of neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 1969; 48: 1026-1032.
32. Mandel ID, Katz R, Zengo A, Kutscher AH, Greenberg RA, Katz S, Scharf R, Pintoff A. The effect of pharmacologic agents on salivary secretion and composition in man. I. Pilocarpine, atropine and anticholinesterases. *J Oral Ther Pharmacol* 1967; 4: 192-199.
33. Klingenmaier CH, Bullard R, Thompson D, Watson R. Reversal of neuromuscular blockade with a mixture of neostigmine and glycopyrrolate. *Anesth Analg* 1972; 51: 468-472.
34. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998; 45: 526-532.
35. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, Lee JM. Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99: 1080-1085.
36. Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992; 77: 785-805.
37. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95: 1656-1660.
38. Rupp SM, McChristian JW, Miller RD, Taboada JA, Cronnelly R. Neostigmine and edrophonium antagonism of varying intensity neuromuscular blockade induced by atracurium, pancuronium, or vecuronium. *Anesthesiology* 1986; 64: 711-717.
39. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005; 100: 1840-1845.
40. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1095-1103.
41. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104: 575-581.
42. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, Muir AW, Palin R, Rees DC, Zhang MQ. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclo-



- dextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002; 41: 266-270.
43. Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103: 695-703.
 44. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH. Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey. *Br J Anaesth* 2006; 96: 473-479.
 45. Bom A, Hope F. Neuromuscular block induced by rocuronium and reversed by the encapsulating agent Org 25969 can be re-established using the non-steroidal neuromuscular blockers succinylcholine and cis-atracurium. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22 (S34): A457.
 46. Paton WD, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967; 191: 59-90.
 47. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006; 104: 667-674.
 48. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007; 107: 239-244.
 49. Molina AL, de Boer HD, Klimek M, Heeringa M, Klein J. Reversal of rocuronium-induced (1.2mg/kg-1) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40mg kg-1). *Br J Anaesth* 2007; 98: 624-627.
 50. Suresh D, Carter JA, Whitehead JP, Goldhill DR, Flynn PJ. Cardiovascular changes at antagonism of atracurium. Effects of different doses of premixed neostigmine and glycopyrronium in a ratio of 5:1. *Anaesthesia* 1991; 46: 877-880.
 51. King MJ, Milazkiewicz R, Carli F, Deacock AR. Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1988; 61: 403-406.
 52. Kopman AF. Sugammadex: a revolutionary approach to neuromuscular antagonism. *Anesthesiology* 2006; 104: 631-633.
 53. Lenz A, Hill G, White PF. Emergency use of sugammadex after failure of standard reversal drugs. *Anesth Analg* 2007; 104: 585-586.
 54. Hayes AH, Breslin DS, Mirakhur RK, Reid JE, O'Hare RA. Frequency of haemoglobin desaturation with the use of succinylcholine during rapid sequence induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 746-749.



Peer Reviewer Commentary

신 양 식 (연세의대 마취통증의학과)

마취과 영역에서 근이완제는 마취 성립의 주 요소 네가지 중 하나인 근력 제압을 목적으로 도입되었다. 그러나 술후 근이완의 회복이 당연히 호흡근의 회복을 보장하게 되어야 하며 또한 필수적인 과정이다. 근이완을 가역하기 위해 현재까지의 신경과 근육 사이에서 근이완제와 상쟁적 작용을 하는 정상 아세틸콜린의 분자 수를 올려 주는 간접적인 방법으로 아세틸콜린 파괴 효소를 억제하는 항콜린에스테라제인 네오스티그민 등이 도입되었으며 이로 인한 부작용 또한 적지 않았다. 그 부작용을 막기 위한 임상적 노력이 수 없이 이루어졌으나 완전 정복하기에는 미흡한 상태에 있다. 그런데 최근 직접적인 해독제로 sugammadex가 개발되어 마취 영역에서는 새로운 시대가 열리는 획기적인 일로 인정되고 있다. 이제 유럽에서는 제3상의 임상 연구가 진행되어 연구실을 나와 임상에 적용되어 폭발적인 인기를 얻고 있고 미국 FDA 공인을 얻는 과정에 있다. 이러한 시점에서 그 약리학적 배경과 임상 효과를 많은 문헌적인 고찰을 통하여 검토하여 알리고 임상 적용에 대한 지식을 전달함은 물론, 또 향후 연구 방향 등을 제시함으로써 독자에게 신선한 정보를 제공하리라 여겨진다. 끝으로 방대한 문헌 검색과 많은 임상 경험을 통한 약리학적 지식을 일반화된 가역 원리와 전반적인 약리학 이론에서 sugammadex의 구체적인 약리 원리, 임상 적용 등에 이르기까지 일목요연하게 기록함으로써 필자의 의도가 독자에게 확실히 전달되도록 잘 정리한 종설로 평가된다.

이 수 일 (동아의대 마취통증의학과)

마취통증의학과에서 전신마취에 거의 항상 사용하는 신경근차단제를 알기 쉽게 잘 요약한 논문이며 개발중인 근이완제도 소개한 점은 적절하다. 항콜린에스테라제와 항콜린 제제를 사용한 근이완의 길항에서 발생하는 부작용을 일으키지 않는 sugammedex의 출현은 전신마취 및 삽관에 따르는 위험을 상당히 줄여 줄 것이다. 아쉬운 점은 sugammadex가 rocuronium에 선택적으로 결합력이 제일 강하다는 것이다. 근수축 감시기 상으로 단순수축이 100% 회복이 되어도 여전히 신경근접합부의 아세틸콜린수용체가 많으면 70%까지 폐쇄되어 있어 근이완효과를 보이는 다른 약제를 병용하면 재근이완이 일어나 심각한 합병증을 일으킬 수 있다.

