Original Article

목표체온유지치료 중인 뇌신경계 중환자에서 Cisatracurium과 Vecuronium의 유효성과 안전성 비교

김소희^a, 송영주^a, 정영미^a, 최경숙^a, 이은숙^a, 김은경[†], 한문구^c

분당서울대학교병원 약제부^a, 서울대학교 약학대학^b, 분당서울대학교병원 신경과^c

Effectiveness and Safety of Cisatracurium Versus Vecuronium During Targeted Temperature Management in the Neurocritical Care Patients

So Hee Kim^a, Young Joo Song^a, Young Mi Jeong^a, Kyung Suk Choi^a, Eunsook Lee^a,
Euni Lee[†] and Moon-Ku Han^c

*Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital 82,
Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seoungnam-si, Gyeonggi-do, 13620, Republic of Korea^a
College of Pharmacy & Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University,
1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul, 08826, Republic of Korea^b
Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital 82,
Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seoungnam-si, Gyeonggi-do, 13620, Republic of Korea^c*

Background : Neuromuscular blocking agents are used as the last step for preventing shivering during targeted temperature management (TTM). Cisatracurium has a shorter half-life than vecuronium and does not affect the liver and renal function. The objective of this study was to compare the effectiveness and safety between two neuromuscular blockers in order to determine the benefit of cisatracurium during TTM.

Methods : We reviewed electronic medical records of patients in the neurocritical care unit (NCU) who received cisatracurium or vecuronium during TTM at Seoul National University

투고일자 2021.9.29; 심사완료일자 2021.11.8; 게재확정일자 2021.11.15

†교신저자 김은경 Tel:02-740-8588 E-mail:eunilee@snu.ac.kr

Bundang Hospital from February 2011 to May 2018. The incidence of shivering and the recovery time of motor function were evaluated as effectiveness parameters. The incidence of bradycardia, hypotension duration of antibiotic use, and mortality rate after discontinuation of the neuromuscular blocker were evaluated as safety parameters. Recovery time of motor function was assessed by using motor power and Glasgow Coma Scale (GCS).

Results : A total of 53 patients were included in the cisatracurium group and 50 patients in the vecuronium group. The incidence of shivering was 18.0% and 18.9% ($p=0.910$) in the vecuronium and cisatracurium groups, respectively. The median recovery time of motor function was 7.0 hours [3.7-20.3 hours] and 1.7 hours [1.0-3.3 hours] ($p<0.001$) based on the Motor Power score, and the median recovery time of motor function was 6.5 hours [3.7-23.5 hours] and 1.7 hours [1.0-3.3 hours] ($p<0.001$) based on the motor response score of GCS, respectively.

Conclusion : Recovery time of motor function was significantly shorter in the cisatracurium group than in the vecuronium group and there was no significant difference in safety outcomes. This study identified the benefits of cisatracurium in the NCU under TTM.

[Key words] Targeted temperature management, Cisatracurium, Vecuronium, Neurocritical care, Shivering control

목표체온유지치료는 32-35℃로 심부 체온을 낮추는 치료 과정으로 뇌 대사, 활성 산소의 생성, 신경염증, 뇌부종을 감소시키는 등 신경학적 보호 효과가 밝혀졌으며, 신경학적 손상이 있는 환자 군에서 다양하게 활용된다.^{1),2)} Bernard 등의 연구에서 심 정지 후 신경학적 임상 결과 개선을 위한 목표체온유지치료의 효능은 증명되었고,³⁾ 외상성 뇌손상과 뇌졸중 등의 뇌신경계 질환자들에서도 필요성이 강조되고 있다.⁴⁾⁻⁷⁾ 목표체온유지치료 유지 시 나타날 수 있는 합병증에는 감염 위험 증가, 전해질 불균형, 인슐린 저항성 증가, 응고 병증, 오한 등이 있다.⁸⁾ 오한은 떨어진 체온에 대한 신체 반응으로 발생 시 산소 소비, 대사와 체온이 증가하기 때문에 오한의 통제는 필수적이다.⁶⁾ 2017년 신경집중치료학회 가이드라인에서는 오한을 방지하기 위한 약물치료로 비 진정요법인 acetaminophen과 magnesium을 우선적으로 추천하며 단계적으로 진정제, opioid 계열 진통제 및 신경근 차단제의 사용을 권고했으며,⁹⁾ 목표체온유지치료 시 조절이 되지 않는 오한에 대해 신경근 차단제를 투약한 환자군에서 투약하지 않은 환자군보

다 나은 예후 및 병원 내 생존율이 관찰되었다.¹⁰⁾

목표체온유지치료에서 사용하는 cisatracurium과 vecuronium은 신경근 접합부에서 아세틸콜린과 경쟁적으로 작용하여 탈분극이 일어나지 않아 신경근 전달을 차단하는 비탈분극성 신경근 차단제이며 중간 작용 시간을 갖는다. 그러나 vecuronium은 aminosteroid계 신경근 차단제로 간과 신장을 통해 대사 및 배설되는 반면, benzyloquinoline계 신경근 차단제인 cisatracurium은 화학적 분해과정인 Hofmann elimination을 통해 혈장에서 대사 되어 환자의 간과 신기능에 영향을 거의 받지 않아 대사기능이 떨어져 있는 환자의 회복 시간에 이득이 있다.^{10),11)} 또한 약 65-80분의 반감기를 갖는 vecuronium에 비해 cisatracurium의 반감기는 약 20분으로 짧은 장점이 있으며 효과 발현시간은 약 1분, 2.5분으로 유사하다.^{12),13)} 목표체온유지치료에서는 체온이 낮아져 약물의 흡수, 분포와 배설을 포함한 대사 과정이 저해된다.⁶⁾ 간에서 cytochrome P450 효소와 p-glycoprotein을 통한 능동수송을 통해 대사 되는 vecuronium은 체온이 낮아졌을 때

약물의 혈장 청소율이 감소했고 회복 시간이 지연되었다.^{14),15)} Cisatracurium의 Hofmann elimination 또한 온도 의존적인 반응으로 보고되었으나,¹⁶⁾ 목표체온유지치료 중인 신경계 질환자에서 cisatracurium과 vecuronium 투약 시 지연된 회복 시간의 비교 연구는 부족하다. 이에 본 연구에서는 목표체온유지치료 중인 뇌신경계 질환자에서 cisatracurium의 약동학적 이점을 실제 임상에서 확인하기 위해 vecuronium과 유효성과 안전성을 비교하고자 하였다.

연구방법

1. 연구 대상

본 연구는 2012년 2월 1일부터 2018년 5월 31일까지 분당서울대학교병원 신경과, 신경외과에서 목표체온유지치료를 받은 중환자실 입원환자 중 cisatracurium과 vecuronium을 투여 받은 20세 이상의 환자를 대상으로 하였다. 전자의무기록을 후향적으로 검토하였으며 신경근 차단제를 정맥 내 지속 점적주입하지 않은 경우, 신경근 차단제의 중단과 투여가 반복된 경우 및 목표체온유지치료의 목표 체온을 변경한 경우는 제외하였다.

2. 자료수집

1) 대상 환자 특성

연구 대상의 중환자실 입실 기간은 사망자를 제외하고 수집했다. Glomerular filtration rate (GFR) 수치 감소는 신경근 차단제 투여 종료 당일 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)로 추정된 GFR 값이 90 mL/min/1.73 m² 미만을 저하된 수치로 정의했으며,¹⁷⁾ 간수치 증가는 신경근 차단제 투여 종료 당일 Alanine Aminotransferase (ALT) 값이 40 IU/L 이상을 증가된 수치로 정의했다.¹⁸⁾ 중등도 목표체온유지치료는 목표 체온이 32~33.9°C인 경우, 경도 목표체온유지치료는 목표 체온이 34~35.9°C인 경우로 정의했다.¹⁾

2) 유효성 평가

신경근 차단제 투약 중단 후 운동기능 회복 시간, 목표체온유지치료 중 오한 발생, 신경근 차단제를 투여 중 오한 발생에 대한 자료를 수집하였다. 운동기능 회복 시간에서는 전체 연구 대상자 중 중환자실 퇴실일까지 운동기능이 회복되지 않은 환자, 단계적 감량을 통해 약물을 중단한 환자, 약물 중단 시점에서 Motor Power 점수가 0점이 아닌 환자와 Glasgow Coma Scale (GCS)의 motor response 점수가 1점이 아닌 환자를 제외하였다.

운동기능 회복 시간을 확인하기 위해 사용된 Motor Power 점수와 GCS의 motor response 점수는 Table 1의 방법에 따라 측정되어 분당서울대학교 병원 전자의무기록에 약 1시간마다 기록되었다.^{19),20)} Motor Power 점수는 양쪽 상하지에서 점수가 각각 기록되었기 때문에 합산하여 평가하였다. 신경근 차단제 투약을 중단한 시점 이후로 Motor Power 점수가 기본 0점에서 증가한 시점, GCS의 motor response 점수가 기본 1점에서 증가한 시점을 운동기능 회복 시점으로 보았다. 약물 투여 속도는 신경근 차단제 중단 시점의 속도를 의미한다.

오한 발생은 전자의무기록의 간호 기록에 한글로 ‘오한’ 혹은 영어로 ‘shivering’이 명시된 경우로 정의하였다. 목표체온유지치료 기간 동안 신경근 차단제 투여와 관계없이 오한이 발생한 경우와 신경근 차단제 투여 중에도 오한이 발생한 경우를 수집하였다.

3) 안전성 평가

신경근 차단제 투약 중 서맥, 저혈압 발생률과 중환자실 내 항생제 사용기간 및 사망률에 대한 자료를 수집하였으며 전체 연구 대상자 중 중환자실 내 사망자를 제외하였다. 서맥은 분당 맥박 수 60회 미만인 경우, 저혈압은 수축기 혈압 90 mmHg 미만인 경우로 정의했다. 중환자실 내 항생제 사용기간은 목표체온유지치료 시작일부터 중환자실 퇴실일까지의 기간 동안 항생제를 투여한 일 수로 정의했다.

3. 통계학적 분석

통계적 분석 방법에는 표준정규분포를 따르지 않는 운동기능 회복 시간에 대한 자료는 Mann-Whit-

Table 1 Measurement tools for motor function^{19)~20)}

Motor Power		GCS-motor response	
Score	Meaning	Score	Meaning
5	Power normal	6	Obeys commands
4	Movement possible against some resistance	5	Localizes pain
3	Movement against gravity but not resistance	4	Withdraws from pain
2	Movement possible if gravity eliminated	3	Flexion to pain or decorticate
1	Flicker of contraction possible	2	Extension to pain or decelerate
0	Complete paralysis	1	None

ney test를 사용했고 연구 대상의 특성, 오한 발생 억제, 안전성에 대한 자료는 Student's T-test와 chi-square test를 사용하여 분석하였다. 모든 자료는 IBM SPSS statistic ver. 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하였으며 유의 확률 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

4. 피험자보호

본 연구는 분당서울대학교병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB) 승인 하에 시행되었으며, 의무기록 검토를 통한 후향적 연구로 연구 대상자의 동의 거부를 추정할 만한 사유가 없고 동의를 면제하여도 연구 대상자에게 미치는 위험이 극히 낮아 동의서가 면제되었다 (IRB No. B-1808/486-103).

연구결과

1. 대상 환자 특성

2012년 2월 1일부터 2018년 5월 31일까지 분당서울대학교병원 신경과, 신경외과에서 목표체온유지 치료를 받은 중환자실 입원환자 중 본 연구의 기준에 적합한 환자 수는 총 103명이었다. Cisatracurium 투여군은 53명, vecuronium 투여군은 50명이었으며 신경근 차단제 유지 시간은 cisatracuri-

um 투여군의 188.0($\pm$ 109.4)시간이 vecuronium 투여군의 139.0($\pm$ 101.8)시간보다 길었다($p=0.025$). 입실 시 중환자의 질병 중증도와 사망률을 예측할 수 있는 APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II Score의 평균은 cisatracurium 투여군의 30.7($\pm$ 4.2)점이 vecuronium 투여군의 26.8($\pm$ 6.9)점보다 높았다($p=0.001$)(Table 2).

2. 유효성 평가

1) 운동기능 회복 시간

전체 대상자 중 운동기능 회복 시간을 평가한 환자는 cisatracurium 투여군은 22명 vecuronium 투여군은 40명이었다. Motor power 점수 기준으로 운동기능 회복 시간의 중앙값은 cisatracurium 투여군에서 1.7[1.0-3.3]시간, vecuronium 투여군에서 7.0[3.7-20.3]시간으로 cisatracurium 투여군에서 유의하게 짧았다($p<0.001$). GCS의 motor response 기준으로 운동기능 회복 시간의 중앙값은 cisatracurium 투여군에서 1.7[1.0-3.3]시간, vecuronium 투여군에서 6.5[3.7-23.5]시간으로 cisatracurium 투여군에서 유의하게 짧았다($p<0.001$)(Table 3).

운동기능 회복 시간이 2시간 이내였던 환자 수는 cisatracurium 투여군에서 Motor power 점수 기준 12명, GCS motor response 기준 12명으로 cisatracurium 투여군의 50% 이상이었으며

Table 2 Basic characteristics of the study population

	Cisatracurium (n=53)	Vecuronium (n=50)	P-value
Age (years)	64.5±14.1	63.0±14.2	0.590
Female	31 (58.5)	21 (42.0)	0.094
Length of ICU* stay (day)	26.1±22.8	21.9±10.6	0.302
Duration of neuromuscular blocker use (hour)	188±109.4	139±101.8	0.025
APACHE [†] II Score	30.7±4.2	26.8±6.9	0.001
Decreased GFR [‡] value	12 (33.3)	9 (22.5)	0.292
Increased liver function value	25 (69.4)	22 (55.0)	0.196
Causative diseases of hospitalization			
Ischemic stroke	29 (54.7)	29 (58.0)	0.737
Hemorrhagic stroke	4 (7.5)	10 (20.0)	0.065
Subarachnoid hemorrhage	11 (20.8)	5 (10.0)	0.132
Subdural hemorrhage	1 (1.9)	1 (2.0)	0.967
Others	8 (15.1)	5 (10.0)	0.437
Moderate TTM [§]	44 (83.0)	38 (76.0)	0.377
Duration of TTM (hour)	122.5±61.5	104.9±66.6	0.186

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).

*ICU; intensive care unit, [†]APACHE II Score; acute physiology and chronic health evaluation II score, [‡]GFR; Glomerular filtration rate, [§]TTM; targeted temperature management

Table 3 Recovery time of motor function

	Cisatracurium (n=22)	Vecuronium (n=40)	P-value
Motor Power (hour)	1.7 (1.0-3.3)	7.0 (3.7-20.3)	<0.001
GCS*-motor response (hour)	1.7 (1.0-3.3)	6.5 (3.7-23.5)	<0.001

Values are presented as median (interquartile range)

*GCS; glasgow coma scale

vecuronium 투여군에 비해 유의하게 많았다 ($p<0.05$). 반면 운동기능 회복 시간이 6시간 이상 이었던 환자 수는 vecuronium 투여군에서 Motor power 점수 기준 21명, GCS motor response 기준 21명으로 전체 vecuronium 투여군의 50%

이상이었으며 cisatracurium 투여군에 비해 유의하게 많았다($p<0.05$)(Fig. 1).

Cisatracurium 투여군에서 측정된 운동기능 회복 시간이 2시간 미만인 환자군의 평균 약물 투여 속도는 $3.0(\pm 0.7)$ $\mu\text{g/kg/min}$ 으로 운동기능 회복

Fig. 1 Comparison of the number of patients according to the recovery time of motor function. Same in both GCS motor response and motor power score

Table 4 Comparison of the infusion rate of neuromuscular blockers according to recovery time of motor function

	Recovery time of motor function*					
	<2 hours	≥2 hours	p-value	<6 hours	≥6 hours	p-value
Cisatracurium (mg/kg/min)	3.0±0.7	2.2±0.6	0.030	2.8±0.8	2.0±0.0	0.132
Vecuronium (mg/hr)	3.8±1.7	3.8±1.7	0.983	3.3±1.4	4.2±1.8	0.130

Values are presented as mean±standard deviation

*Recovery time of motor function is assessed using Motor Power and GCS motor response standards

Table 5 Number of patients with shivering under TTM

	Cisatracurium (n=53)	Vecuronium (n=50)	P-value
Shivering during neuromuscular blocker administration	10 (18.9)	9 (18.0)	0.910

Values are presented as median (interquartile range)

시간이 2시간 이상인 환자군의 평균 약물 속도는 2.2(±0.6) µg/kg/min에 비해 유의하게 높았다 (p=0.030)(Table 4).

2) 오한 발생

목표체온유지치료 중 신경근 차단제를 투여받은 기간에서 오한이 발생한 환자는 cisatracurium 투여군에서 10명, vecuronium 투여군에서 9명

이었으며 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 5).

3. 안전성

신경근 차단제 투약 중 서맥, 저혈압 발생률과 중환자실 내 항생제 사용 기간, 중환자실 내 사망률은 cisatracurium 투여군에서 각각 83.3%(n=30),

Table 6 Safety profiles of neuromuscular blockers

	Cisatracurium (n=53)	Vecuronium (n=50)	P-value
Bradycardia	30 (83.3)	34 (85.0)	0.842
Hypotension	22 (61.1)	23 (57.5)	0.749
Duration of antibiotic use in ICU [†] (day)	14.5±10.4	14.6±9.8	0.971
Mortality in ICU	17 (32.1)	10 (20.0)	0.164

Values are presented as mean±standard deviation or n (%)

[†] ICU; Intensive care unit

61.1%(n=22), 14.5일(±10.4), 32.1%(n=17) 이었고, vecuronium 투여군에서 각각 85%(n=34), 57.5%(n=23), 14.6일(±9.8), 20%(n=10) 이었다. 모든 항목에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 6).

고찰 및 결론

분당서울대학교병원 뇌신경계 중환자실에서는 목표체온유지치료 중 오한 조절을 위해 vecuronium을 사용해 왔으나 2015년부터 뇌신경계 중환자실 전담약사의 증제로 cisatracurium 사용이 시작되었다. 본 연구에서는 실제 임상에서 cisatracurium의 약동학적 장점을 확인하기 위해 목표체온유지치료 중인 뇌신경계 중환자에서 cisatracurium과 vecuronium의 유효성과 안전성을 비교하였으며 결과적으로 운동기능 회복 시간에서 두 군간 유의한 차이가 있었다. 오한 발생 여부, 서맥, 저혈압 발생률과 중환자실 내 항생제 사용 기간, 중환자실 내 사망률은 두 군간 유의한 차이가 없었다.

Cisatracurium과 vecuronium의 운동기능 회복 시간은 cisatracurium 투여군이 vecuronium 투여군보다 우위를 보였다. 여러 연구 및 가이드라인에서 신경근 차단제를 사용할 때 근 이완의 회복 정도 및 잔류 근 이완 여부를 확인하기 위해 TOF (train-of-four) ratio를 사용할 것을 추천하고 있다.^{10), 21), 22)} 그러나 TOF ratio는 운동기능 회복 정도를 정량적으로 평가한다는 이점이 있으나 실제 중환자실에서는 상시 활용 가능한 장비의 보급이 부족하며 관

련 수가가 형성되지 않아 정기적인 모니터링으로 활용하기에는 어려움이 있다.²³⁾ 또한 2016년 발행된 성인 중환자에서의 근이완제 지속 투여 임상지침에서는 TOF와 같은 말초 신경 자극 도구의 단독 사용보다는 치료적 저체온요법 중인 환자에서 근 이완 정도를 평가하기 위해 오한의 제거와 같은 다른 임상적인 parameter를 함께 사용할 것을 추천하고 있다.¹⁰⁾ 따라서 본 연구에서는 본원 중환자실에서 1시간마다 주기적으로 운동 반응을 평가하는 motor power와 GCS의 motor response 항목 점수를 사용하여 근 이완 상태에서부터 회복 정도를 판단 하였다.²⁴⁾ Vecuronium과 비교했을 때 cisatracurium의 20분 가량의 짧은 반감기와 혈장 분해되는 대사 과정 및 비활성 대사체가 갖는 장점으로 인한 짧은 회복 시간을 확인하였다.^{12), 13)} Motor Power와 GCS의 motor response 점수 기준으로 측정한 운동기능 회복 시간은 cisatracurium 투여군이 vecuronium 투여군에 비해 약 4배 짧았고 cisatracurium 투여군의 50% 이상이 운동기능 회복 시간 2시간 이내였으나, vecuronium 투여군에서는 50% 이상의 운동기능 회복 시간이 6시간 이상인 것으로 나타났다. 본 연구에서는 신장과 간기능 이상 환자 대상의 자료가 부족하여 cisatracurium이 vecuronium과 달리 화학적 분해과정인 Hofmann elimination을 통해 혈장에서 대사 되어 환자의 간과 신기능에 영향을 거의 받지 않는 장점이 있다는 사실을 뒷받침하기 어렵다는 한계점이 있다. 그러나 cisatracurium과 vecuronium 투여군에서 신기능을 예측할 수 있는 GFR 수치가 저하된 환자와 간수치가 증가된 환자의

분포가 통계적으로 유의한 차이가 없는 점을 미루어 유사한 신장, 간기능을 갖고 있을 때 cisatracurium이 vecuronium보다 운동기능 회복 시간이 짧은 것을 확인하였다. 18세 이상 중환자실 입원환자 대상인 선행 연구에 따르면 약물 투약 중단 후 TOF ratio가 0.7 이상 관찰되는 시점이 cisatracurium 투여군의 경우 평균 68분, 중앙값 58분이었으며, vecuronium 투여군의 경우 평균 387분, 중앙값 178분이었다.²⁵⁾ Motor Power와 GCS의 motor response 점수는 평가자의 주관적인 판단에 근거하며 환자의 의식 상태가 점수에 영향을 미칠 수 있고 한 시간 간격으로 평가된다는 한계점이 있으나 본 연구에서 도출된 두 군의 운동기능 회복 시간의 차이는 선행 연구의 결과와 비슷한 경향을 보였다.²⁶⁾⁻²⁸⁾ 또한 선행연구와 운동기능 회복 시간의 중앙값을 비교했을 때 본 연구에서 측정된 운동기능의 회복 시간이 cisatracurium과 vecuronium에서 모두 길었다. 선행 연구에서 운동기능 회복 시간의 평가 방법이 본 연구와 다르므로 TOF ratio 이용한 체온에 따른 운동기능 회복 시간을 측정이 필요할 수 있으나, 본 연구를 통해 저체온 시 cisatracurium과 vecuronium의 체내 약물 효과 지속시간이 기존에 보고된 약동학적 지표보다 연장될 수 있음을 확인하였기 때문에 목표체온유지치료 시 두 약물의 약동학적, 약역학적 변화가 있을 수 있음을 가정할 수 있으며, 저하된 대사 과정이 약물 소실 반감기 연장과 혈중 농도에 영향이 미칠 수 있음을 추론할 수 있다. 이를 확인하기 위해 신경근 차단제의 TTM 시 체온에 따른 혈중 농도 및 약물 소실 반감기 변화를 확인할 수 있는 추가 연구가 필요하다. 본 연구는 앞서 명시했던 한계점에도 불구하고 중환자실에서 주기적으로 평가하는 도구인 Motor Power 점수와 GCS의 motor response 점수를 통해 목표체온유지치료 시 cisatracurium과 vecuronium 투여군의 운동기능 회복 시간 차이를 확인했다는 것에 의의가 있다.

근 이완 정도는 신경근 차단제의 투여량에 영향을 받으나 본 연구에서는 후향적 연구의 한계로 연구 대상자에서 약물의 투여 속도를 제한하지 않아 동일한 회복 속도를 기대하기 어렵다는 한계점이 있다.²⁹⁾ 다만 cisatracurium 투여군에서 운동기능 회복 시간이 2시간 이내인 환자군이 2시간 이상인 환자군보다

신경근 차단제의 평균 투여 속도가 통계적으로 유의하게 높았으며 운동기능 회복 시간을 6시간 미만과 6시간 이상인 환자군으로 나누어 신경근 차단제의 평균 투여 속도를 비교해 보았을 때 cisatracurium 투여군과 vecuronium 투여군 각각 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 따라서 신경근 차단제의 투여량이 2시간 이내로 회복한 환자에서 유의하게 많았던 결과를 통해 투여량이 근 이완에 미치는 영향을 상쇄할 수 있다.

운동기능 회복이 늦어지면 폐 환기가 감소되어 기계 환기의 기간이 길어지며 폐내 흡인 가능성이 커진다. 또한 수술환자의 경우 수술 후 폐 합병증인 무기 폐와 폐렴의 위험이 증가하며 움직임 저하로 인한 혈전 위험성 증가 등 치료 기간의 연장과 사망률 증가에 영향을 미칠 수 있다.³⁰⁾⁻³²⁾ 따라서 신기능과 간기능의 영향이 적고 반감기가 짧아 빠른 운동기능 회복 시간을 보이는 cisatracurium의 사용은 vecuronium의 투여보다 목표체온유지치료 중인 뇌신경계 중환자에서 이득이 있을 것으로 사료된다.

목표체온유지치료에서 신경근 차단제 투여 중 오한이 발생한 환자 수는 cisatracurium 투여군과 vecuronium 투여군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 신경근 차단제의 오한의 억제 여부에 대한 시간적 상관관계는 본 연구를 통해 확인할 수 없으나, 신경근 차단제를 투여 중에도 오한이 발생한 환자에 대한 정보를 수집하여 오한 억제 여부에 대해 역으로 추론하였다. 후향적 연구의 한계로 신경근 차단제 투여 중 오한이 발생한 환자군에서 신경근 차단제가 충분히 투여되었는지 확인되지 않았다는 한계점이 있으며 실제로 오한이 발생했을 때 신경근 차단제의 투여 속도를 높여 오한이 멈춘 사례가 있었다.

Cisatracurium과 vecuronium 모두 미주신경 자극으로 유도되는 서맥에 대한 영향은 적으나 cisatracurium과 달리 vecuronium은 histamine N-methyltransferase의 억제를 통해 histamine의 이화작용을 감소시켜 혈압을 낮출 수 있다고 알려졌다.^{11),33)} 그러나 선행 연구 및 본 연구에서 cisatracurium과 vecuronium의 저혈압과 서맥 발생률은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.^{34),35)} 다만, 모든 연구 대상자들에서 진정제 및 고혈압 약제 등 서맥이나 저혈압 발생에 영향을 끼칠 수 있는 약제

들이 통제되지 않았기 때문에 신경근 차단제와의 유의한 상관관계를 파악하기 어렵다.

목표체온유지치료 시 감염 위험이 증가하며 Lascarrou 등의 연구에서 early-onset pneumonia는 신경근 차단제를 사용했을 때가 사용하지 않았을 때에 비해 발생률이 약 2배 높았고 통계적으로 유의미한 수치는 아니지만 병원성 균혈증, 요로 감염과 인공호흡기 관련 폐렴 발생률 역시 신경근 차단제를 사용했을 때 높았다.³⁶⁾ 본 연구에서는 각각의 감염 발생률을 구분하지 않았으나 중환자실 내 항생제 평균 사용 기간은 cisatracurium 투약군에서 14.5일, vecuronium 투약군에서 14.6일로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

중환자실 내 사망률은 두 신경근 차단제 투약군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, cisatracurium 투약군은 32%(n=17), vecuronium 투약군은 20%(n=10)으로 cisatracurium 투약군에서 높은 사망률을 보였다. 그러나 중환자실에서 질환 중증도를 평가하는 평균 APACHEII 점수가 cisatracurium 투약군에서 30.7점으로 vecuronium 투약군보다 통계적으로 유의미하게 높은 점수를 보였기 때문에 중증 환자로 인한 사망률 증가를 배제할 수 없다.

뇌신경계 중환자에서는 신경학적 보호 효과를 위해 장시간의 목표체온유지치료를 진행하는 경우가 빈번하다. 따라서 오향 조절을 위해 마지막으로 사용하는 신경근 차단제의 지속 점적 주입시간과 양도 늘어날 수 있다. 본 연구를 통해 목표체온유지치료 중인 뇌신경계 중환자에서 cisatracurium 투약군은 vecuronium대비 오향 발생률에는 유의미한 차이가 없어 유사한 약효를 보였으나, 유의하게 짧은 운동기능 회복 시간을 보였음을 확인하였다. 이를 통해 목표체온유지치료 중인 뇌신경계 중환자에서 cisatracurium의 유익성을 확인하였으며, cisatracurium의 사용을 고려해 볼 수 있다.

참고문헌

- 1) Polderman, Kees H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. Critical care

medicine. 2009;37(7):S186-202.

- 2) LIU, Liping; YENARI, Midori A. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. Front Biosci. 2007;12(12):816-25.
- 3) HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. New England Journal of Medicine. 2002;346(8):549-56.
- 4) Polderman, Kees H. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. Intensive care medicine. 2004;30(4):556-75.
- 5) Adams Jr HP, Del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. Stroke. 2007;38(5):1655-711.
- 6) Madden LK, Hill M, May TL et al. The implementation of targeted temperature management: an evidence-based guideline from the Neurocritical Care Society. Neurocritical care. 2017;27(3):468-87.
- 7) Kollmar R, Staykov D, Dorfler A et al. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. Stroke 2010;41(8):1684-9.
- 8) Polderman, Kees H. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Intensive care medicine. 2004;30(5):757-69.
- 9) Choi HA, Ko S-B, Presciutti M et al. Prevention of shivering during therapeutic temperature modulation: the Columbia anti-shivering protocol. Neurocritical care. 2011;14(3):389-94.
- 10) Murray MJ, Deblock H, Erstad B et al. Clinical practice guidelines for sus-

- tained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Critical Care Medicine*. 2016;44(11):2079-103.
- 11) Murray MJ, Cowen J, Deblock H et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Critical Care Medicine*. 2002;30(1):142-56.
 - 12) Product Information: cisatracurium besylate intravenous injection. Sandoz Inc. Princeton, NJ, 2012.
 - 13) Fahey M, Morris R, Miller R et al. Pharmacokinetics of Org NC45 (Norcuron) in patients with and without renal failure. *British Journal of Anaesthesia*. 1981; 53(10):1049-53.
 - 14) Caldwell JE, Heier T, Wright PM et al. Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology*. 2000;92(1):84-93.
 - 15) Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Critical Care Medicine*. 2007; 35(9):2196-204.
 - 16) Cammu G, Coddens J, Hendrickx J et al. Dose requirements of infusions of cisatracurium or rocuronium during hypothermic cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 84(5):587-90.
 - 17) KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2012;3(1):1-150.
 - 18) Levey AS, Coresh J, Bolton K et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39(2 SUPPL 1).
 - 19) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(7):e147-95.
 - 20) Kleyweg RP, Van Der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1991;14 (11):1103-9.
 - 21) Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet*. 1974;304 (7872):81-4.
 - 22) Green MS, Venkatesh AG, Venkataramani R. Management of residual neuromuscular blockade recovery: age-old problem with a new solution. *Case reports in anesthesiology*. 2017;2017: 8197035.
 - 23) Xiaobo F, Jianjuan K, Yanlin W et al. Comparison of the variability of the onset and recovery from neuromuscular blockade with cisatracurium versus rocuronium in elderly patients under total intravenous anesthesia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2012;45(7):676-80.
 - 24) Hough CL, Lieu BK, Caldwell E. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver

- agreement. *Critical Care Medicine*. 2011;15(1):R43.
- 25) Anesthesia SLJ, Medicine P. What anesthesiologists ask to know and should know about the neuromuscular monitoring: an updated review. *Anesthesia and Pain Medicine*. 2017;12(1):1-8.
- 26) Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesthesia & Analgesia*. 1995;81(1):3-12.
- 27) Riker RR, Fugate JE. Clinical monitoring scales in acute brain injury: assessment of coma, pain, agitation, and delirium. *Neurocritical Care*. 2014;21(2):27-37.
- 28) Middleton, Paul M. Practical use of the Glasgow Coma Scale: a comprehensive narrative review of GCS methodology. *Australasian Emergency Nursing Journal*. 2012;15(3):170-83.
- 29) Florence JM, Pandya S, King WM et al. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in Duchenne's muscular dystrophy. *Physical Therapy*. 1992;72(2):115-22.
- 30) Kim JH, Lee YC, Lee SI et al. Effective doses of cisatracurium in the adult and the elderly. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2016;69(5):453-9.
- 31) De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *Jama*. 2002;288(22):2859-67.
- 32) Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J et al. 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 Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(9):1095-103.
- 33) Debaene B, Plaud B, Dilly MP et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2003;98(5):1042-8.
- 34) Searle NR, Thomson I, Dupont C et al. A two-center study evaluating the hemodynamic and pharmacodynamic effects of cisatracurium and vecuronium in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1999;13(1):20-5.
- 35) Reich DL, Mulier J, Viby-Mogensen J et al. Comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium and vecuronium in patients with coronary artery disease. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1998;45(8):794.
- 36) Lascarrou JB, Le Gouge A, Dimet J et al. Neuromuscular blockade during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: observational study of neurological and infectious outcomes. *Resuscitation*. 2014;85(9):1257-62.