대한마취과학회지 2006; 51: 94～100
Korean J Anesthesiol Vol. 51, No. 1, July, 2006

□ 실험연구 □

# 흰쥐 횡격막 신경근 표본에서 Ondansetron과 Granisetron이 Rocuronium의 근 이완 작용에 미치는 효과

중앙대학교 의과대학 마취통증의학교실, 울산대학교 의과대학 *강릉아산병원 마취통증의학교실, † 서울아산병원 마취통증의학교실

백종화 · 강 현 · 정용훈 · 박정원 · 정화성* · 이윤경† · 양홍석†

**Effects of Ondansetron and Granisetron on Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade in a Rat Phrenic Nerve-hemidiaphragm Preparation**

**Chong Wha Baek,** M.D., **Hyun Kang,** M.D., **Yong Hun Jung,** M.D., **Jung Won Park,** M.D., **Hwa Sung Jung,** M.D.*, **Yoon Kyung Lee,** M.D.† , and **Hong Seuk Yang,** M.D.†
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul; Department of Anesthesiology and Pain Medicine, *Kangneung Asan Medical Center, Gangneung; † Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

**Background:** Both ondansetron and granisetron exert their antiemetic effects via a blockade of the 5-hydroxytryptamine 3 receptor (5-$HT_3$R). Because the 5-$HT_3$R is a member of a superfamily of ligand-gated ion channels and has structural similarities to the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR), a 5-$HT_3$R antagonist may also inhibit the nAChR. This study examined the effects of 5-$HT_3$R antagonists, ondansetron and granisetron, on rocuronium-induced neuromuscular blockade in vitro.

**Methods:** Rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations were isolated and allocated randomly into seven groups (control, 1, 10, 100μg/ml of ondansetron, 0.1, 1, 10μg/ml of granisetron). Two studies were carried out using single twitch responses. In the cumulative dose-response study, rocuronium 1μg/ml and each doses of ondansetron or granisetron were administered simultaneously, and incremental 0.5μg/ml doses of rocuronium were added to obtain more than 95% neuromuscular twitch inhibition. $ED_5$, $ED_{50}$, $ED_{90}$, and $ED_{95}$ of rocuronium in each group were calculated using a logistic model. In the partial curarization study, the twitch heights were measured after administering ondansetron or granisetron (10 minutes after administering 3μg/ml rocuronium) and were measured 10 minutes later. The 2 twitch heights were then compared.

**Results:** In the cumulative dose-response study, ondansetron 100μg/ml and granisetron 10μg/ml significantly reduced the $ED_{50}$ of rocuronium ($P < 0.05$). There were no intergroup differences in the partial curarization study.

**Conclusions:** High concentration of ondansetron and granisetron enhanced the neuromuscular blockade of rocuronium. Granisetron enhanced the neuromuscular blockade of rocuronium more potently than ondansetron. **(Korean J Anesthesiol 2006; 51: 94～100)**

**Key Words:** drug interaction, granisetron, neuromuscular blockade, ondansetron, rocuronium.

## 서 론

오심과 구토의 예방과 치료를 위해 사용되는 ondansetron과 granisetron은 위장관의 미주 구심신경(vagal afferent nerve)과 뇌간의 화학수용체(chemoreceptor trigger zone), 고립로핵(nucleus tractus solitarius)에서 세로토닌 3형 수용체(serotonin type 3 receptor, 5-hydroxytryptamine type 3 receptor, 5-$HT_3$R)를 차단함으로써 그 효과를 나타내며,[1-3] 다른 항구토제와 달리 진정이나 추체외로 증상과 같은 부작용이 적어 주술기에 사용이 점차 증가하고 있다.

한편 5-$HT_3$R는 니코틴성 ACh 수용체(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)와 함께 활성화 되었을 때 빠른 탈분극 반응을 일으키는 배위자 관문 이온 통로(ligand gated ion channel, LGIC) 가계로 분류되며,[4] 이들 수용체는 구조, 기능적으로 유사하여 각기 수용체에 결합하는 약물들이 교차 상호작용을 일으킬 가능성은 높다.[5,6]

nAChR의 결합물질로 비탈분극성 근 이완제인 d-tubocu-

논문접수일 : 2006년 3월 17일
책임저자 : 양홍석, 서울시 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 마취통증의학과, 우편번호: 138-040
Tel: 02-3010-3865, Fax: 02-470-1363
E-mail: hsyang@amc.seoul.kr
박사학위 논문임.

rarine은 nAChR와 5-$HT_3$R 모두의 강력한 경쟁적 길항제이고,[7] 더욱이 d-tubocurarine의 유사물질들에 대한 수용체 선택성의 변화양상이 두 수용체에서 비슷하여 결합물질 결합부위가 공통적인 구조 형태를 가지고 있을 것임을 시사하고 있다.[8]

또한 5-$HT_3$R 차단제인 ondansetron은 흰쥐 횡격막 신경근 표본에서 근 nAChR를 차단함으로써 rocuronium을 비롯한 비탈분극성 근 이완제의 근 이완 작용을 강화시켰고,[9] ondansetron, granisetron 등의 5-$HT_3$R 차단제가 Xenopus oocytes에서 발현된 근 nAChR를 차단하였다는 연구도 있다.[10] 그러나 ondansetron과 granisetron은 다른 유형의 5-HTR나 5-HTR 이외의 수용체에 관련된 어떤 임상적인 효과도 보이지 않는 비교적 선택적 약물로 알려져 있으며,[11] 임상적으로 ondansetron이 d-tubocurarine과 같은 benzylisoquinolinium계의 근 이완제인 atracurium의 근 이완 작용에 어떠한 영향도 끼치지 않았다고 보고된 바 있어,[12] 구조적 유사성에 의한 5-$HT_3$R 길항제의 nAChR에 대한 교차 작용의 여부는 아직 논란의 여지가 있다.

수술 후 환자에서 오심과 구토를 예방 또는 치료하기 위하여 투여한 5-$HT_3$R 길항제가 근 nAChR에도 작용하여 근 이완의 회복을 지연시킬 가능성이 있다. 수술 중에 사용한 근 이완제로 인해 수술 후에 항 콜린에스테라제로 길항하여 적절한 임상적 역전이 이루어졌다 하더라도 상당수의 환자에서 잔여 근 이완이 남아 있었다고 하며,[13] 이들 약물의 상호작용은 간과할 수 없는 중요한 문제이다.

Rocuronium은 역가가 낮아 빠른 발현시간을 가지면서 심혈관계 영향이 없고 histamine을 분비하지 않는 장점이 있어 최근 많이 사용되고 있는 aminosteroid 계열의 중간시간 작용 비탈분극성 근 이완제이다.[14]

따라서 본 연구는 rocuronium의 근 이완 작용에 5-$HT_3$R 길항제인 ondansetron과 granisetron이 어떠한 영향을 끼치는지, 즉 근 nAChR에 교차 상호작용을 일으키는지 알아보기 위하여 시행되었으며 약동학적 영향을 배제한 상태에서 약역학적 관계를 알아보기 위한 생체외 실험으로 흰쥐의 횡격막 신경근 표본을 이용하여 실험하였다

## 대상 및 방법

본 연구는 본원의 동물실험 윤리위원회의 승인 후 실시되었으며 200-250 g의 수컷 흰쥐(Sprague Dawley rat)를 대상으로 하였다.

흰쥐의 복강내로 thiopental sodium 40 mg/kg를 투여하여 마취하였다. 흉곽을 분리하여 Krebs 용액(NaCl 118, KCl 5.0, $CaCl_2$ 2.5, $NaHCO_3$ 30, $KH_2PO_4$ 1.0, $MgSO_4$ 1.0, glucose 11.4 mM)이 담겨 있는 배양접시에 옮기고 횡격신경이 부착된 횡격막을 절제하였다. 절제된 횡격막 신경근 표본을 신경자극을 위해 고안된 장치로 고정하여 95%의 산소와 5% 이산화 탄소가 공급되는 Krebs 용액 100 ml가 들어있는 수조 내에 거치하였다. 신경자극기(S88, Grass, USA)를 이용하여 각각의 stimulation isolation unit (SIU5, Grass, USA)를 통한 1 msec의 최대상 자극을 10초 간격으로 횡격신경에 가하고 이때 나타나는 횡격막 근육의 단순 연축 반응을 force displacement transducer (FT03, Grass, USA)를 통하여 physiograph (Model 79, Grass, USA)로 기록하였다.

각 군당 10개의 표본씩 대조군과 ondansetron 1, 10, 100 μg/ml군, granisetron 0.1, 1, 10μg/ml군의 일곱군으로 무작위로 나누었다.

단순 연축 반응을 한 시간 이상 조절하여 안정된 후 다음의 실험이 시행되었다.

### 누적 용량-반응 실험

수조 내로 각 군의 용량에 따라 ondansetron과 granisetron을 투여하였고 동시에 1 ml 로 희석한 rocuronium 100μg을 초회 투여하였다. 이 후 3-5개의 안정된 연축 반응이 나타나면 rocuronium 50μg을 95% 근 이완이 나타날 때까지 추가 투여 하였다. 각 rocuronium의 용량에서 단순 연축 반응의 억제 정도를 백분율로 계산하였다. Logistic 모형을 이용하여 용량-반응 곡선을 산출하고 연축 반응을 5%, 50%, 90%, 95% 억제하는 유효용량($ED_5$, $ED_{50}$, $ED_{90}$, $ED_{95}$)을 구하였다.

### 부분 근 이완 실험

수조 내에 rocuronium 300μg을 투여하여 부분 근 이완을 유발하고 10분 후에 각 군의 용량에 따라 ondansetron과 granisetron을 각각 투여하였다. Rocuronium을 투여하기 전의 연축 높이에 대한 rocuronium 투여 후 10분 및 20분의 연축 높이, 즉 부분 근 이완이 이뤄진 상태에서 ondansetron과 granisetron을 투여한 후 10분에 연축높이의 변화를 구하였다.

대조군과 ondansetron 및 granisetron 각 용량 군간의 차이를 ANOVA (Analysis of variance)를 사용하여 분석하였고, 다중비교는 Tukey 방법을 사용하였다. 같은 용량에서 ondansetron과 granisetron군의 비교는 Student t-test를 이용하여 분석하였다. 모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였고 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유효하다고 하였다.

## 결 과

### 누적 용량-반응 실험

횡격막 근육의 연축 반응을 50% 억제시키는 rocuronium의

**Table 1.** Effective Dose of Rocuronium (μg/dl) with Different Concentration of Ondansetron and Granisetron in Krebs Solution

| | $ED_5$ | $ED_{50}$ | $ED_{90}$ | $ED_{95}$ |
|---|---|---|---|---|
| Control | 93.2 ± 91.2 | 426.0 ± 89.9 | 674.4 ± 136.4 | 758.8 ± 155.8 |
| Ondansetron | | | | |
| 1μg/ml | 154.7 ± 78.8 | 490.9 ± 74.3 | 734.4 ± 99.3 | 817.2 ± 110.9 |
| 10μg/ml | 103.2 ± 35.4 | 465.2 ± 51.1 | 660.7 ± 70.3 | 727.2 ± 77.3 |
| 100μg/ml | 159.8 ± 24.0 | 273.2 ± 38.4* | 357.9 ± 54.7* | 386.6 ± 60.6* |
| Granisetron | | | | |
| 0.1μg/ml | 79.9 ± 92.3 | 421.6 ± 61.3 | 677.3 ± 104.6 | 764.3 ± 124.5 |
| 1μg/ml | 80.5 ± 106.9 | 441.0 ± 58.0 | 725.0 ± 67.0 | 821.5 ± 79.2 |
| 10μg/ml | 137.6 ± 57.9 | 352.9 ± 48.3*† | 513.6 ± 61.2*† | 568.3 ± 68.2*† |

Values are mean ± SD. $ED_5$, $ED_{50}$, $ED_{90}$, $ED_{95}$: 5, 50, 90, 95% effective dose for twitch depression. *: $P < 0.05$ compared with control and the other concentration groups of each drug, †: $P < 0.05$ compared with equal concentration group of the other drug.

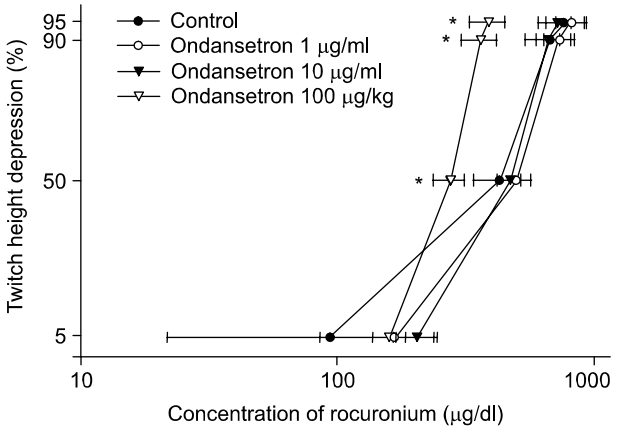


**Fig. 1.** Dose-response curve of rocuronium with different concentration of ondansetron in Krebs solution (1, 10, 100μg/ml). Values are mean ± SD. *: $P < 0.05$ compared with the other groups.

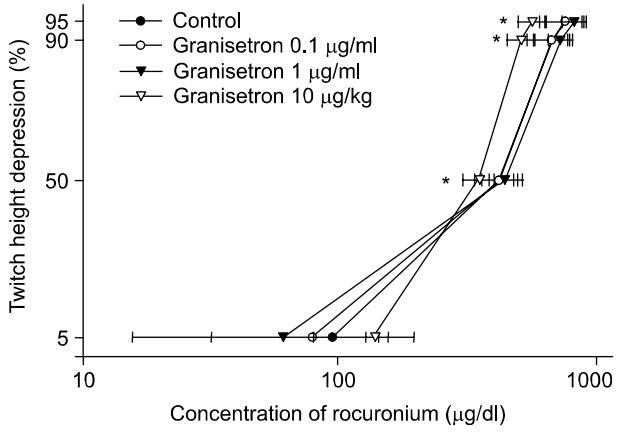


**Fig. 2.** Dose-response curve of rocuronium with different concentration of granisetron in Krebs solution (0.1, 1, 10μg/ml). Values are mean ± SD. *: $P < 0.05$ compared with the other groups.

$ED_{50}$은 각각 대조군에서 426.0 ± 89.9μg/dl, ondansetron 1μg/ml군에서 490.9 ± 74.3μg/dl, 10μg/ml군에서 465.2 ± 51.1 μg/dl, 100μg/ml군에서 273.2 ± 38.4μg/dl으로, 100μg/ml 군에서 대조군보다 유의하게 감소하였다($P < 0.05$). 또한 granisetron 0.1μg/ml군에서 421.6 ± 61.3μg/dl, 1μg/ml군에서 441.0 ± 58.0μg/dl, 10μg/ml 군에서 352.9 ± 48.3μg/dl으로, 대조군보다 10μg/ml군에서 유의하게 감소하였다($P < 0.05$) (Table 1, Fig. 1, 2).

Granisetron 10μg/ml군에서 rocuronium의 $ED_{50}$은 ondansetron 10μg/ml군에 비해 유의하게 적었다($P < 0.05$).

### 부분 근 이완 실험

Rocuronium을 투여하기 전의 연축 높이에 대한 rocuronium을 투여한 후 10 분의 연축 높이는 각각 대조군에서 89.3 ± 7.35%, ondansetron 1μg/ml군에서 90.5 ± 4.92%, 10μg/ml군에서 81.5 ± 15.95%, 100μg/ml군에서 82.0 ± 10.27%였으며, granisetron 0.1μg/ml군에서 84.7 ± 8.54%, 1μg/ml군에서 82.4 ± 4.69%, 10μg/ml군에서 91.4 ± 6.11%였다.

Rocuronium을 투여한 후 20분, 곧 ondansetron과 granisetron을 투여한 후 10분의 연축 높이는 각각 대조군에서 75.6 ± 9.85%, ondansetron 1μg/ml군에서 83.6 ± 11.50%, 10 μg/ml군에서 77.5 ± 21.33%, 100μg/ml군에서 72.9 ± 26.33% 였으며, granisetron 0.1μg/ml군에서 71.6 ± 12.93%, 1μg/ml군에서 73.2 ± 12.52%, 10μg/ml군에서 77.0 ± 16%이었고, 대조군을 포함하여 모든 군에서 다소 감소하는 경향을 보였으나 군 간의 차이가 없었다(Table 2, Fig. 3, 4).

**Table 2.** Twitch Height Changes (%) in Partial Curarization Study

| | | 10 min | 20 min |
|---|---|---|---|
| Control | | 89.3 ± 7.35 | 75.6 ± 9.85 |
| Ondansetron | 1μg/ml | 90.5 ± 4.92 | 83.6 ± 11.50 |
| | 10μg/ml | 81.5 ± 15.95 | 77.5 ± 21.33 |
| | 100μg/ml | 82.0 ± 10.27 | 72.9 ± 26.33 |
| Granisetron | 0.1μg/ml | 84.7 ± 8.54 | 71.6 ± 12.93 |
| | 1μg/ml | 82.4 ± 4.69 | 73.2 ± 12.52 |
| | 10μg/ml | 91.4 ± 6.11 | 77.0 ± 16.00 |

Values are mean ± SD. There are no intergroup differences.

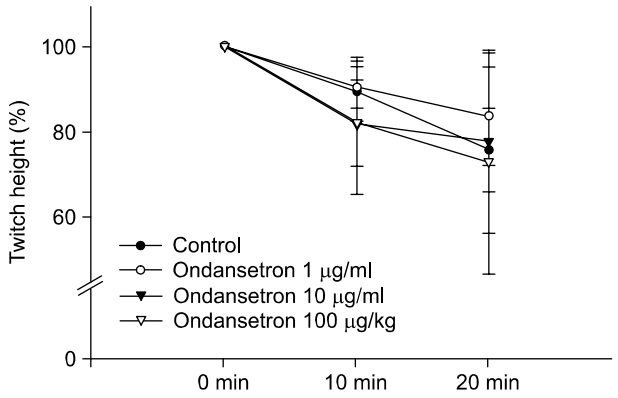


**Fig. 3.** Twitch height changes at 10 and 20 minutes after rocuronium 300μg/dl (at the time when each dose of ondansetron was added and 10 minutes later) in ondansetron groups. Values are mean ± SD. There are no intergroup differences.

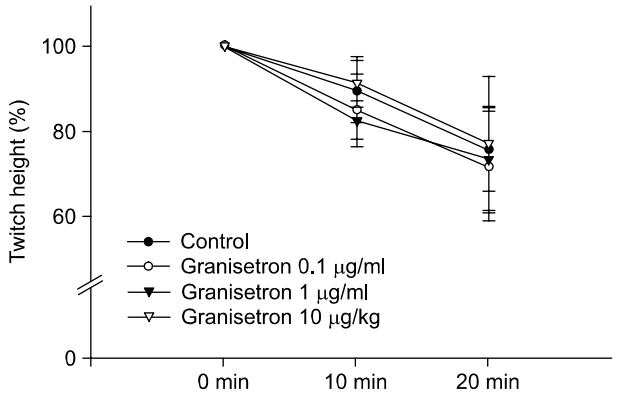


**Fig. 4.** Twitch heights changes at 10 and 20 minutes after rocuronium 300μg/dl (at the time when each dose of granisetron was added and 10 minutes later) in granisetron groups. Values are mean ± SD. There are no intergroup differences.

## 고 찰

5-$HT_3$R, nAChR, γ aminobutyric acid (GABA) R, Glycine R 등의 LGIC 가계의 모든 수용체들은 공통적으로 중앙의 이온 전도 구멍(ion-conducting pore)을 둘러싸고 있는 다섯 소단위의 배열(pentameric arrangement)로 이루어져 있으며, 소단위 각각은 동일한 위상(topology)을 공유한다.[15] 이들 소단위의 유전자와 단백질 배열은 같은 수용체에서 70%, 다른 종류의 수용체에서는 30-40%가 일치한다고 하며 전달물질 결합 영역과 통로 구멍(channel pore)에서 그 보전 정도가 높다.[4] 특히 5-$HT_3$R와 nAChR는 음이온에 선택적인 억제성 신경전달을 하는 $GABA_A$ R, glycine R와 달리 양이온 선택적 흥분성 수용체로 그 유사성이 더욱 클 것으로 생각된다. 그러므로 유전적, 구조적, 기능적으로 유사한 두 수용체에서 5-$HT_3$R 차단제와 근 nAChR 차단제인 근 이완제가 교차 상호작용을 일으킬 가능성은 높다.

한편 근 이완제 중에서도 d-tubocurarine과 같은 benzylisoquinolinium계의 근 이완제가 aminosteroid계의 근 이완제보다 5-$HT_3$R에 대해 친화성이 더 높기 때문에 수술 중 근 이완제의 선택이 수술 후 오심, 구토의 발생에도 영향을 끼칠 수 있다고 한다.[16] 따라서 근 nAChR에서 5-$HT_3$R 길항제의 교차 상호작용이 이들 다른 종류의 근 이완제가 사용되었을 때 서로 차이가 있을 수 있으며 본 연구에서는 aminosteroid계의 근 이완제인 rocuronium을 이용하여 실험하였다. 근 이완을 위해 다른 계열의 근 이완제가 함께 사용되었을 때 그 결합부위와 양상이 다름으로 하여 근 nAChR에서 상승 작용을 보여준다고 하며,[17] 5-$HT_3$R 길항제가 benzylisoquinolinium계의 근 이완제와 유사 정도가 크다면 근 nAChR에서는 rocuronium과 같은 aminosteroid계의 근 이완제와 상호작용이 더욱 크게 나타날 것으로 추정할 수 있다.

본 연구의 결과 누적 용량-반응 실험에서 ondansetron은 100μg/ml군에서 그리고 granisetron은 10μg/ml군에서 rocuronium의 근 이완 작용이 강화되었으며 이는 5-$HT_3$R 차단제가 근 nAChR 에서 교차 상호작용을 하고 있음을 의미한다. 옥 등도[9] 흰쥐 횡격막 신경근 표본을 이용하여 근 nAChR에서 ondansetron의 작용을 연구하여 ondansetron 자체가 신경근 차단 작용이 있고 더불어 1μg/ml의 ondansetron이 rocuronium을 비롯한 비탈분극성 근 이완제의 신경근 차단을 강화시켰다고 한 바 있다. 그러나 본 연구에서 1μg/ml의 ondansetron은 rocuronium의 근 이완 작용을 강화시키지 못하였으며 그 역가에 있어서는 다른 결과를 나타냈다. 옥 등의[9] 연구가 ondansetron을 전처치한데 반해 본 연구에서는 근 이완제와 동시에 투여하였으며 투여한 약제의 희석 정도 등 일부 실험 조건의 차이가 이와 같이 다른 결과를 초래하였다고 생각된다.

한편 Vanner와 Surprenant는[18] 5-$HT_3$R와 nAChR에서 5-$HT_3$R 길항제들인 ICS 205-930, MDL 72222, GR 38032F (ondansetron) 등의 작용을 비교하고, MDL 72222는 두 수용체에 대해 비슷한 효능을 보이는 반면, ICS 205-930과 ondnansetron은 5-$HT_3$R에 각기 300배, 100배 더 선택적으로 작용하여 두 수용체에 대한 친화력이 약물에 따라 다르다고 하였다. Granisetron은 carbazole 유도체인 ondansetron과 달리 indazole 유도체로 약리학적으로 효능이 크고 작용시간이 길며 5-$HT_3$R에 선택적이라고 알려져 있어,[19,20] 근 nAChR에 대한 작용도 두 약물이 다를 것으로 기대되었다. 본 연구의 누적 용량-반응 실험에서 granisetron은 10μg/ml군은, ondansetron 10μg/ml군과 달리 rocuronium의 근 이완 작용을 강화시켰는데 5-$HT_3$R에 선택성이 높다고 알려진 granisetron이 오히려 근 nAChR에서 근 이완을 강화시키는 것으로 나타난 점이 특이하다. 선택성과 관계없이 5-$HT_3$R에서 효능의 순서가 nAChR에서 똑같이 나타난 점은 두 수용체간의 약리학적 상호 관련성을 시사하는 것으로 생각할 수 있다.

반면 오심과 구토를 예방하기 위하여 통상적인 임상 용량의 ondansetron과 granisetron을 투여하였을 때 도달되는 두 약물의 혈중 최고 농도는 대략 100 ng/ml 정도에 불과하며 본 누적 용량-반응 실험에서 두 약물이 rocuronium의 근 이완을 강화시킨 농도와는 큰 차이가 있다. 본 연구는 흰쥐의 횡격막 신경근 표본에서 행해진 약역학적 연구로 약물 약동학적 차이를 반영하지 못한다.

또한 5-$HT_3$R에서 d-tubocurarine의 역가는 인간과 생쥐에서 1,800배의 차이가 있다고 알려져 있으며,[21-23] 약물의 작용이 종과 수용체의 아형에 따라 달라 실제 임상에서의 결과는 다를 수 있다. 그렇다 하더라도 ondansetron과 granisetron이 rocuronium의 근 이완을 강화시킨 농도 100μg/ml, 10μg/ml는 각기 그 1,000배, 100배에 해당되는 높은 농도로 두 약물은 모두 근 이완 강화 작용이 있더라도 그 역가가 낮다. 더욱이 수술 후 잔여 근 이완에 이들 약물이 미치는 영향을 알아보기 위하여 시행한 부분 근 이완 실험에서 $ED_{50}$으로 생각되는 rocuronium 300μg/dl를 투여하여 부분 근 이완을 만든 후에 ondansetron과 granisetron이 근 이완에 미치는 영향을 비교하였는데 이들 약제의 어떠한 농도에서도 차이를 보이지 않았다. 비록 ondansetron과 granisetron을 투여한 후 10분에 연축 높이는 더욱 감소하는 경향을 보여 이후 연축 높이의 변화에 차이가 있을 수도 있겠으나 근 이완 강화작용이 크다면 투여 후 10분에 그 차이가 충분히 반영될 수 있었을 것이다.

5-$HT_3$R와 근 nAChR에서 전달물질 결합 영역에 있는 방향성 아미노산(aromatic amino acid), 곧 tyrosine과 tryptophan이 결합물질의 결합에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있으며,[24-27] 이들 잔기의 위치와 기능이 유사함으로 인해 다시 이들 수용체의 구조적 연관성이 입증되고 있다. 즉 두 수용체와 결합물질의 결합에는 수용체의 방향족 고리(aromatic ring) 표면의 음 정전기 전위와 결합물질의 양전하를 띠는 질소 원자 사이에 형성되는 cation-π 상호작용이 관여한다.[28] 그러나 이들 수용체와 작용제의 결합에서 질소 원자가 5-$HT_3$R에서는 일차 아민(primary amine)이고 근 nAChR에서는 사차 암모늄(quaternary ammonium)이라는 점에서 중요한 차이가 있다. 결합물질과 수용체 결합에 있어 양이온 중추의 치환상태는 중요하며,[28,29] 사차 암모늄이 결합물질의 결합에 요구되는 근 nAChR와 달리 5-$HT_3$R에서 질소 원자의 치환 상태는 고려되지 않는다.[30] 이와 같이 ondansetron, granisetron 등과 같은 5-$HT_3$R 길항제의 질소 원자는 삼차 아민으로써 근 nAChR에 높은 친화성을 보이기는 어렵다.

그러나 한 수용체의 결합물질이 다른 종류의 수용체에서 교차 상호작용을 나타내기 위해 반드시 그 수용체의 결합물질과 같은 부위에 결합하여 경쟁적으로 작용해야 하는 것은 아니다. Sun 등은[31] 칼슘 통로 길항제인 3,4,5-trimethoxybenzoic acid 8-octyl ester가 5-$HT_3$R에서는 경쟁적인 길항제로 작용하는 반면 근과 신경 nAChR에서는 비경쟁적 억제제로 작용한다고 하였으며, chloropromazine과 lidocaine 유도체인 QX-222도 5-$HT_3$R에서는 경쟁적 길항제이나 nAChR에서는 통로 차단제(channel blockrs)이다.[32] 이는 두 수용체가 구조적으로 유사하나 미묘하면서도 중요한 차이가 있음을 의미하며, 근 이완제에 비해 그 크기가 작은 ondansetron과 granisetron도 5-$HT_3$R에서의 결합 영역과 구조적으로 유사한 근 nAChR내의 어느 부위에 결합하여 비경쟁적 억제제로서 교차 상호작용을 할 수 있다.

또한 Ondansetron은 $Na^+$ 통로를 차단함으로써 국소 마취제의 성질을 가진다.[33] 대부분의 국소 마취제는 신경근 전달에 있어 운동 신경 말단이나 전접합부, 후접합부, 근막 등의 다양한 부위에 작용하여 근 이완을 항진시키므로,[34,35] 이들 5-$HT_3$R 길항제가 근 nAChR에 결합하지 않더라도, 이러한 이유로 rocuronium에 의한 근 이완에 영향을 끼쳤을 수 있다.

이와 같이 ondansetron과 granisetron이 근 nAChR에서 교차작용을 할 가능성은 많으며, 본 연구에서도 이들은 높은 농도에서는 rocuronium의 근 이완을 강화시키는 효과가 있었다.

비록 그 효능은 약하다 하더라도 수술 후 환자에서 오심과 구토를 예방 또는 치료하기 위하여 투여한 5-$HT_3$R 길항제가 근 이완을 심화시킬 가능성은 남아 있으며, 이로 인한 회복의 지연이나 호흡 기능의 저하로 인해 심각한 문제가 야기될 수 있다. 따라서 특히 근 이완의 회복이 지연되는 환자에서 이들 약물의 투여 시에는 그 가능성을 염두에 두고 주의를 기울여야 할 것이다.

## 참 고 문 헌


1. Karim F, Roerig SC, Saphier D: Role of 5-hydroxytryptamine3 (5-HT3) antagonists in the prevention of emesis caused by anticancer therapy. Biochem Pharmacol 1996; 52: 685-92.
2. Markham A, Sorkin EM: Ondansetron. An update of its therapeutic use in chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. Drugs 1993; 45: 931-52.
3. Taylor AM, Rosen M, Diemunsch PA, Thorin D, Houweling PL: A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-ranging, multicenter study of intravenous granisetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing surgery with general anesthesia. J Clin Anesth 1997; 9: 658-63.
4. Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, Myers RM, Julius D: Primary structure and functional expression of the 5HT3 receptor, a serotonin-gated ion channel. Science 1991; 254: 432-7.
5. Cross KM, Foreman RC, Chad JE: Enhancement by 5-hydroxytryptamine and analogues of desensitization of neuronal and muscle nicotinic receptors expressed in Xenopus oocytes. Br J Pharmacol 1995; 114: 1636-40.
6. Rothlin CV, Lioudyno MI, Silbering AF, Plazas PV, Casati ME, Katz E, et al: Direct interaction of serotonin type 3 receptor ligands with recombinant and native alpha 9 alpha 10-containing nicotinic cholinergic receptors. Mol Pharmacol 2003; 63: 1067-74.
7. Higashi H, Nishi S: 5-Hydroxytryptamine receptors of visceral primary afferent neurones on rabbit nodose ganglia. J Physiol 1982; 323: 543-67.
8. Yan D, Pedersen SE, White MM: Interaction of D-tubocurarine analogs with the 5HT3 receptor. Neuropharmacology 1998; 37: 251-7.
9. Ok SY, Kim SC, Kim SI, Lee JS, Jung JY, Hwang KH, et al: Effects of ondansetron on the neuromuscular block of vecuronium, rocuronium or atracurium in a rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. Korean J Anesthesiol 2003; 45: 650-5.
10. Paul M, Callahan R, Au J, Kindler CH, Yost CS: Antiemetics of the 5-hydroxytryptamine 3A antagonist class inhibit muscle nicotinic acetylcholine receptors. Anesth Analg 2005; 101: 715-21.
11. Butler A, Hill JM, Ireland SJ, Jordan CC, Tyers MB: Pharmacological properties of GR38032F, a novel antagonist at 5-HT3 receptors. Br J Pharmacol 1988; 94: 397-412.
12. Lien CA, Gadalla F, Kudlak TT, Embree PB, Sharp GJ, Savarese JJ: The effect of ondansetron on atracurium-induced neuromuscular blockade. J Clin Anesth 1993; 5: 399-403.
13. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA: Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. Anesth Analg 2002; 95: 1656-60.
14. Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Anesthesia. 5th ed. Edited by Miller RD: New York, Churchill Livingstone. 2000, pp 412-90.
15. Absalom NL, Lewis TM, Schofield PR: Mechanisms of channel gating of the ligand-gated ion channel superfamily inferred from protein structure. Exp Phsiol 2004; 89: 145-53.
16. Min KT, Wu CL, Yang J: Nondepolarizing neuromuscular blockers inhibit the serotonin-type 3A receptor expressed in Xenopus oocytes. Anesth Analg 2000; 90: 476-81.
17. Van Der Spek AF, Zupan JT, Pollard BJ, Schork MA: Interactions of vecuronium and atracurium in an in vitro nerve-muscle preparation. Anesth Analg 1988; 67: 240-6.
18. Vanner S, Surprenant A: Effects of 5-HT3 receptor antagonists on 5-HT and nicotinic depolarizations in guinea-pig submucosal neurones. Br J Pharmacol 1990; 99: 840-4.
19. Andrews PL, Bhandari P, Davey PT, Bingham S, Marr HE, Blower PR: Are all 5-HT3 receptor antagonists the same? Eur J Cancer 1992; 28A: S2-6.
20. van Wijngaarden I, Tulp MT, Soudijn W: The concept of selectivity in 5-HT receptor research. Eur J Pharmacol 1990; 188: 301-12.
21. Miyake A, Mochizuki S, Takemoto Y, Akuzawa S: Molecular cloning of human 5-hydroxytryptamine3 receptor: Heterogeneity in distribution and function among species. Mol Pharmacol 1995; 48: 407-16.
22. Belelli D, Balcarek JM, Hope AG, Peters JA, Lambert JJ, Blackburn TP: Cloning and functional expression of a human 5-hydroxytryptamine type 3AS receptor subunit. Mol Pharmacol 1995; 48: 1054-62.
23. Hope AG, Belelli D, Mair ID, Lambert JJ, Peters JA: Molecular determinants of (+)-tubocurarine binding at recombinant 5-hydroxytryptamine3A receptor subunits. Mol Pharmacol 1999; 55: 1037-43.
24. Price KL, Lummis SC: The role of tyrosine residues in the extracellular domain of the 5-hydroxytryptamine3 receptor. J Biol Chem 2004; 279: 23294-301.
25. Beene DL, Price KL, Lester HA, Dougherty DA, Lummis SC: Tyrosine residues that control binding and gating in the 5-hydroxytryptamine3 receptor revealed by unnatural amino acid muatgenesis. J Neurosci 2004; 24: 9097-104.
26. Reeves DC, Sayed MF, Chau PL, Price KL, Lummis SC: Prediction of 5-HT3 receptor agonist-binding residues using homology modeling. J Biophy 2003; 84: 2338-44.
27. Spier AD, Lummis SC: The role of tryptophan residues in the 5-hydroxytryptamine3 receptor ligand binding domain. J Biol Chem 2000; 275: 5620-5.
28. Beene DL, Brandt GS, Zhong W, Zacharias NM, Lester HA, Dougherty DA: Cation-π interactions in ligand recognition by serotonergic (5-HT3A) and nicotinic acetylcholine receptors: the anomalous binding properties of nicotine. Biochemistry 2002; 41: 10262-9.
29. Wallis DI, Nash HL: The action of methylated derivatives of 5-hydroxytryptamine at ganglionic receptors. Neuropharmacology 1980; 19: 465-72.
30. Schmidt AW, Peroutka SJ: Three-dimensional steric molecular modeling of the 5-hydroxytryptamine3 receptor pharmacophore. Mol Pharmacol 1989; 36: 505-11.

31. Sun H, McCardy EA, Machu TK, Blanton MP: Characterization of interaction of 3,4,5-trimethoxybenzoic acid 8-(diethylamino) octyl ester with Torpedo californica nicotinic acetylcholine receptor and 5-hydroxytryptamine3 receptor. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290: 129-35.
32. Sepulveda MI, Baker J, Lummis SC: Chloropromazine and QX222 block 5-HT3 receptors in N1E-115 neuroblastoma cells. Neuropharmacology 1994; 33: 493-9
33. Ye JH, Mui WC, Ren J, Hunt TE, Wu WH, Zbuzek VK: Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. Anesth Analg 1997; 85: 1116-21.
34. Telivuo L, Katz RL: The effects of modern intravenous local anesthetics on respiration during partial neuromuscular block in man. Anaesthesia 1970; 25: 30-5
35. Matsuo S, Rao DBS, Chaudry I, Foldes FF: Interaction of muscle relaxants and local anesthetics at the neuromuscular junction. Anesth Analg 1978; 57: 580-7.