흰쥐 횡격막 신경-근 표본에서 호흡 및 대사성 산-염기 변화가 비탈분극성 근 이완제의 효과에 미치는 영향

원광대학교 의과대학 마취과학교실
정 대 관 · 송 윤 강

원광대학교 의과대학 약리학교실
최 봉 규

=Abstract=

Influence of Respiratory and Metabolic Acid-Base Changes on the Effect of Nondepolarizing Muscle Relaxants in the Rat Phrenic-hemidiaphragm

Dae Kwan Chung, M.D., Yoon Kang Song, M.D.

Department of Anesthesiology, Wonkwang University, School of Medicine, Iri, Korea

Bong Kyu Choi, M.D.

Department of Pharmacology, Wonkwang University, School of Medicine, Iri, Korea

The effects and interactions of metabolic and respiratory acid-base changes on electrically-evoked twitch response, train-of-four and tetanic stimulation with pipecuronium (Pip), vecuronium (Vec) and atracurium (Tra) were studied in the isolated rat hemi-diaphragm preparation.

Pip ($3 \times 10^{-7} \sim 4 \times 10^{-6}$ M), Vec ($3 \times 10^{-6} \sim 15 \times 10^{-6}$ M) and Tra ($10^{-6} \sim 3 \times 10^{-5}$ M) decreased the electrically-evoked (phrenic nerve stimulation, 0.1 Hz, 0.2 ms, 10 V) twitch response in a dose related fashion and Pip was more potent than Vec and Tra.

In the alkali state (pH 7.6 or high HCO_3^-), the decrements of twitch response, train-of-four and tetanus ratio induced by Pip (1.5 μM) were potentiated, but the effects of Vec or Tra were markedly intensified by acid medium (pH 7.2 or low HCO_3^-). And also, decreasing pH by increasing PCO_2 or by decreasing HCO_3^- intensified the effects of Vec and Tra, whereas it reversed by Pip. Conversely, increasing pH by decreasing PCO_2 or by increasing HCO_3^- antagonized the effects of Vec and Tra, whereas it potentiated the Pip effect.

On the basis of these finding, the result of the present study suggest that neither PCO_2 nor HCO_3^- has a specific action, but that changes in pH may be responsible for the results. In addition, the differences of the above results by each drugs may not be due to the number of quaternary ammonium of the agents. And also, indicate that the effective site of the influence of the acid-base change upon the neuromuscular blocking effects might be prejunctional nerve terminal.

Key Words : Phrenic-hemidiaphragm, Acid-base change, Pipecuronium, Vecuronium, Atracurium

서 론

비탈분극성 신경-근 차단제의 하나인 d-tubocurarine의 근 이완효과가 탄산가스(CO_2)의 흡입에 의해 강

화되고 0.1 N HCl 주입에 의해 억제된다는 보고¹⁾ 이래 호흡 및 대사성 산-염기 변화가 신경-근 차단제의 효과에 미치는 영향이 널리 연구되어져 왔다. d-Tubocurarine²⁾, pancuronium³⁾, vecuronium⁴⁾ 및

atracurium⁵⁾ 등의 근 이완효과는 산증에서 강화되고 알칼리증에서 억제된다는 보고들이 있는 반면 d-tubocurarine 및 pancuronium의 효과는 대사성 알칼리증에서 강화되고 산증시 억제된다는 보고들^{6,7)}도 있어, 연구자들, 실험대상 동물 및 그 방법에 따라 차이가 있으며 아직 그 결과가 일치하지 않고 더우기 그 기전은 밝혀진 바 없다.

최근 Biró⁸⁾는 pipecuronium의 신경-근 차단효과가 대사성 알칼리증때 강화되며 산증때 억제됨을 관찰하고 그 기전은 니코틴성 수용체의 이온화와 K⁺ 및 Ca⁺⁺ 등 전해질의 농도 변화가 중요한 이유일 것이라 하였으며, Ono 등⁹⁾은 비탈분극성 근이완제들중 monoquaternary와 bisquaternary 화합물의 산-염기 변화에 따른 근 이완효과의 차이를 관찰하고 monoquaternary 화합물은 산성상태에서 pseudo-bisquaternary 화합물로 변화되어 니코틴성 수용체에 결합력이 강화되어 그 효과가 강화 된다는 가설을 제시한 바 있다.

따라서 본 연구에서는 monoquaternary 화합물인 vecuronium과 bisquaternary 화합물인 pipecuronium 및 atracurium의 횡격막 신경-근 표본에서 전기자극에 의해 일어나는 연속반응에 미치는 영향 및 산-염기 변화가 상기의 비탈분극성 근 이완제의 효과에 미치는 영향을 관찰하여 근 이완효과의 크기 및 산-염기 변화가 이들 효과에 미치는 영향이 약물에 함유된 quaternary ammonium 수에 따라 차이가 있는지를 확인하고 가능한 한 그 기전을 구명하고자 하였다.

실험 재료 및 방법

체중 250-300 gm 흰쥐(Sprague-Dawley)를 암수 구별없이 단두기를 사용하여 치사시킨후 Bülbring¹⁰⁾의 방법을 모방하여, 약 3 cm 길이의 횡격신경이 부착된 횡격막 신경-근 표본(phrenic-hemidiaphragm preparation)을 만들었다.

표본의 늑골부(costal margin)는 stainless steel로 제작한 갈고리에 연결하여 bath 하부에 고정시키고, 건측(tendinous portion)은 실로 묶어 isometric transducer (Grass FT03)에 연결하여 그 반응을

polygraph (Grass 7D)에 기록하였다. 이중벽 구조의 bath 내 용적은 100 ml 이고, 영양액(표 1)은 37°C로 유지시켰으며 O₂와 CO₂를 flow meter를 이용, 그 양을 조절하여 pH가 7.4가 되도록 포화시켰다. Bath 내 영양액은 CO₂ 농도가 평형을 잃지 않도록 플라스틱 뚜껑을 덮었다(Fig. 1). 조직편은 bath에 매단 후 4g의 resting tension 하에서 약 한 시간동안 평형시키면서 장력이 감소되면 기계적 조작으로 4g을 유지시킨 후 단순연축(single twitch) 자극을 하였다. 이때 자극은 전기자극기(Grass S44)를 이용하여 0.1 Hz, 0.2 ms, 10 V의 supramaximal 구형파로 간접자극(phrenic nerve stimulation)을 하였으며, train-of-four(TOF)는 2 Hz, 0.2 ms, 10 V로, 강직성자극(tetanic stimulation)은 50 Hz, 0.2 ms, 20 V로 2초 동안 하였다. Fade 현상을 측정하기 위하여 TOF 비(ratio)를 T₄/T₁×100으로 구하였으며, 강직성 자극시는 자극끝의 반응(T_e)을 자극 시작시의 반응(T_i)으로 나누어 백분율로 나타내었다.

호흡성 산증은 O₂ 농도를 그대로 둔채 CO₂ 농도를 증가시켜 pH 7.2 로 유지시켰으며 호흡성 알칼리증은 CO₂ 농도를 감소시켜 pH를 7.6으로 유지시켰다. 대사성 산증 및 알칼리증은 Ono 등⁹⁾의 계산에 의해 표 1에 따라 영양액의 조성을 변화시켰다.

실험에 사용한 약물은 pipecuronium bromide (Organon Ltd), atracurium besylate (Tracrium[®], 동아제약) 및 vecuronium bromide (Organon Ltd)

Table 1. Electrolyte compositions of the modified Krebs' solutions (mM)

Electrolyte	Modified Krebs' Solutions		
	[HCO ₃ ⁻]-Decreased	Control	[HCO ₃ ⁻]-Increased
HCO ₃	13.5	25.0	50.0
Na	138.0	138.0	138.0
K	5.9	5.9	5.9
Ca	1.3	1.4	1.65
Mg	0.85	0.9	1.08
Cl	131.8	120.5	96.0
H ₂ PO ₄	1.2	1.2	1.2
SO ₄	0.85	0.9	1.08
Glucose	11.9	11.5	10.4

등이었고, 모든 약물은 투여직전 종류수에 녹여 투여하였다.

약물의 효과는 투여전치를 기준으로 하여 백분율로 나타내었으며, 실험성적의 통계학적 검정은 Student's paired t-test로써 각 군간의 차는 unpaired t-test¹¹⁾로 하였다.

실험 결과

I. Pipecuronium, vecuronium 및 atracurium의 작용

연축반응이 일정하게 된 다음 비탈분극성 신경근 차단제들을 소정의 농도가 되도록 bath 내에 투여하였다. 그림 2에는 이와같은 실험 1예를 보인 것이다. Vecuronium(Vec) 3 μ M 투여는 연축높이의 약간의 감소를, train-of-four(TOF) 및 강직성 자극에서 fade가 나타남을 볼 수 있으며 투여량 증대에 비례한 연축높이의 감소 및 fade가 뚜렷하게 나타남을

관찰할 수 있었다. Pipecuronium(Pip), vecuronium(Vec) 및 atracurium(Tra)의 연축높이에 미치는 효과를 그림 3에 종합하였다. 세 약 모두 투여량 증대에 비례한 연축높이의 감소를 나타내었으며 Pip(inhibitory concentration 50, IC_{50} = 1.70 μ M)의 효과가 Vec(IC_{50} = 7.20 μ M) 및 Tra (IC_{50} = 13.13 μ M)의 효과보다 훨씬 큼을 알 수 있었다.

II. 호흡 및 대사성 산- 및 알칼리증에서의 효과

호흡 및 대사성 산- 및 알칼리증에서 근이완제의 효과를 각 약물의 IC_{50} 근처의 양을 투여량으로 하여 그 효과를 관찰하였다. 그림 4에는 이와같은 실험 1예를 나타낸 것이다. Pip 1.2 μ M은 정상 HCO_3^- 농도하에서는 약 22 %의 연축높이 감소를 나타내었으며 TOF 및 강직성 자극시 fade 현상을 뚜렷하게 나타내었다. 이러한 효과는 HCO_3^- 농도가 낮을때는 그 효과가 더욱 커짐을 볼 수 있었고, HCO_3^- 농도

Fig. 1. Schematic representation of the experimental set up.

Fig. 2. Typical trace of the effects of vecuronium (Vec) on the electrically-evoked twitch response from a rat phrenic-hemidiaphragm preparation. After a stable twitch was obtained, a train-of-four stimulation (2 Hz) followed by a tetanus stimulation (50 Hz) for 2 sec were applied, respectively. Amplitude was reduced to 20 % for the tetanus stimulation. O indicate the bath fluid was exchanged with fresh physiological salt solution. C indicate the control.

Fig. 3. Effects of pipecurium (○), vecuronium (▲) and atracurium (●) on the electrically-evoked twitch response from rat phrenic-hemidiaphragm preparation. Each point denotes mean $\pm$ SEM from 7 to 24 experiments, and some SEMs smaller than the width of the points are not shown. Statistically significant difference are denoted as asterisks (**= $P < 0.01$ and ***= $P < 0.001$).

Table 2. Effects of decreasing or increasing pH by changing the CO_2 concentration on twitch tension

Drugs	μM	pH		
		7.2	7.4	7.6
Pipecurium	1.0	79.8 $\pm$ 4.1(4)	87.0 $\pm$ 1.6(4)	83.0 $\pm$ 2.5(8)
	1.5	62.3 $\pm$ 4.3(7)	67.8 $\pm$ 2.0(7)	56.3 $\pm$ 4.7(7)*
Vecuronium	5.0	29.7 $\pm$ 2.8(7)***	60.4 $\pm$ 3.1(13)	63.5 $\pm$ 3.7(4)
Atracurium	8.0	47.2 $\pm$ 5.0(7)***	79.4 $\pm$ 2.2(7)	79.2 $\pm$ 3.1
	10.0	40.4 $\pm$ 15.3(8)	69.7 $\pm$ 15.5(8)	70.6 $\pm$ 15.4

Data are expressed as mean $\pm$ SEM of percent from the control(drug free) responses. (n) indicates the number of experiments. Significant differences from control (pH 7.4) were marked with asterisks (*= $p < 0.05$ and ***= $p < 0.001$).

가 높을 때는 연축높이의 감소가 정상 HCO_3^- 농도 하에서 보다 훨씬 강하게 나타남을 볼 수 있었으며 TOF는 첫 자극만 출현하였고 강직성 자극의 수축은 아주 없어짐을 볼 수 있었다.

이러한 호흡성 산-알칼리 변화에서의 결과를 표 2에 종합하였다. 1 μM 의 Pip는 pH 7.2 나 7.6에서 별다른 변화를 보이지 않았으나 1.5 μM 에서는 pH를 7.6으로 올렸을 때에 연축높이의 감소효과가 더욱 커짐을 관찰할 수 있었으며, Vec 나 Tra의 경우에는 CO_2 를 감소시켜 pH를 7.6으로 올렸을 때에는 연축높이의 감소효과에 영향을 미치지 않았으나 CO_2 를 증가시켜 pH를 7.2로 낮추었을 때는 연축높이의 감소효과가 더욱 커짐을 볼 수 있었다.

대사성 산-알칼리 변화시 근 이완제의 효과에 미치는 영향 (Table 3)에서도 호흡성 변화에서와 거의 비슷한 결과를 나타냄을 알 수 있었다. 즉 Pip는 알칼리증에서 Vec 및 Tra는 산증에서 근 이완 차단효과가 더욱 강화되어 나타남을 볼 수 있다. 표 4에는 TOF(T_4/T_1) 및 tetanus 비에 미치는 호흡성 산-알칼리증의 영향을 종합하였다. 여기에서도 1.2 μM Pip는 알칼리 상태에서 fade 현상이 뚜렷하게 나타남을 볼 수 있었으며 Vec 및 Tra는 산성 상태에서 fade가 더욱 강화되며 peak tetanic tension도 감소 경향을 보였다. 한편 대사성 산 및 알칼리 변화시에도 그 결과는 비슷함을 알 수 있었다.

다음에는 Pip, Vec 및 Tra의 효과가 약간 상반되므로 그 영향을 확실히 알기 위해서 호흡성 변화는 pH 7.2에서 약물의 효과를 7.6으로 변화시키면서, 또 역으로 pH 7.6에서 약물을 투여하여 pH 7.2로 변화시키며 그 효과를 관찰하였다. 또한 대사성 산-알칼리 변화시 약물의 효과는 낮은 HCO_3^- 농도에서 약

물을 투여하여 높은 HCO_3^- 농도로 변화시키고, 역으로 높은 HCO_3^- 농도에서 약물을 투여하여 낮은 HCO_3^- 농도로 영양액을 바꿔주면서 그 효과를 관찰하였다. 약물을 투여하지 않더라도 호흡 및 대사성 산증 상태에서 알칼리 상태로 변화시키면 약간의 연속 반응의 강화가 일어나며 역으로 알칼리 상태에서 산성 상태로의 변화시 연속높이의 감소가 일어남을 알 수 있었다(Fig. 5, 6). 그림 5A에서는 호흡성 변화 즉 pH 7.2에서 약물을 투여하여 그 효과가 충분히 나타난 다음 pH를 7.6으로 변화시켰으며 B에서

는 역으로 pH 7.6에서 약물을 투여한 다음 일정시간 후에 pH를 7.2로 낮추어 보았다. 여기에서 알 수 있듯이 Pip는 pH 7.2에서 7.6으로 변화시킬 때 연속높이의 감소효과가 더욱 강화되었지만 Vec 나 Tra에서는 pH를 높혔을 때 연속높이의 감소가 회복되는 것을 볼 수 있었다. 반대로 pH 7.6에서의 Pip의 효과는 7.2로 낮출 때 그 효과가 회복되는 것을 볼 수 있으며 Vec 나 Tra에서는 그 반대로 효과가 나타남을 볼 수 있었다. 그림 6A, B에서는 대사성 산-알칼리 변화 시의 근 이완제의 변화를 관찰한 것으로

Fig. 4. A typical trace of the influence of pH changes caused by changing the HCO_3^- concentration (N=normal, L=low and H=high) upon the pipecurium (Pip) effects. Other legends are the same as in Fig. 2.

Fig. 5. Effects of pH changes caused by PCO_2 with and without pipecurium (Pip), vecuronium (Vec) and atracurium (Tra). Other legends are the same as in previous figures.

여기에서도 Pip는 산중에서의 효과가 알칼리중으로의 변화시 연축운동의 감소효과가 증가되었으며 반대로 알칼리 상태에서의 효과는 산성상태로 변화시 그 효과가 회복되는 것을 볼 수 있었으며 Vec 나 Tra에서는 그 효과가 Pip에서와 반대로 나타남을 볼 수 있었다.

고 찰

본 연구에서 Pip, Vec 및 Tra는 투여 약 용량에 비례한 간접자극(phrenic nerve stimulation)에 의해 유발되는 근 연축높이의 감소를 보였으며 bis-quaternary 화합물인 Pip의 효과가 또 다른 bisquaternary 화합물인 Tra 나 monoquaternary 화합물인 Vec의 효과보다 훨씬 크게 나타남을 볼 수 있었다. 즉 근 이완 효과에 미치는 영향에 있어서 약제들이 함유하고 있는 4가 암모니움의 수에는 영향을 받지 않음을 알 수 있었다.

산-염기 변화가 이들 약물의 근 연축반응에 미치

는 영향에 있어서 Pip는 알칼리 상태에서 연축높이의 감소를 강화시켰으나 산성상태에서는 정상 pH에서와 별다른 차이를 보이지 않았으며, Vec와 Tra는 산성 상태에서 근 연축반응을 크게 감약시켰으며 알칼리 상태에서는 정상 pH에서와 별다른 차이를 나타내지 않았다. 이러한 반응양상은 호흡성 변화나 대사성 변화시에 차이를 나타내지는 않았다. 이러한 결과는 여러 연구자들의 비탈분극성 근 이완제들의

Table 3. Effects of decreasing or increasing pH by changing the HCO_3^- concentration on twitch tension

Drugs	μM	HCO_3^- Conc.		
		13.5 mM pH 7.17 $\pm$ 0.01(19)	25 mM 7.40 $\pm$ 0.00(19)	50 mM 7.72 $\pm$ 0.02(19)
Pipcuronium	1.0	81.2 $\pm$ 2.8(4)	84.6 $\pm$ 1.3(20)	87.2 $\pm$ 2.3(8)
	1.5	51.3 $\pm$ 5.0(8)	56.6 $\pm$ 5.5(7)	25.8 $\pm$ 8.7(4)*
Vecuronium	5.0	52.9 $\pm$ 5.3(7)	58.4 $\pm$ 3.1(12)	70.7 $\pm$ 5.5(7)
Atracurium	8.0	35.6 $\pm$ 4.1(8)***	82.8 $\pm$ 2.3(20)	87.9 $\pm$ 1.7(8)

Legends are the same as in Table 2.

Fig. 6. Effects of pH changes caused by HCO_3^- concentration. Legends are the same as in previous figures.

산-염기 변화에 따라 근 이완효과가 변화된다는 보고(서론에서의 참고문헌)들을 확인하는 것이었으며 특히 Pip의 신경-근 차단 기간이 대사성 알칼리증일 때 훨씬 길어지며⁸⁾, Vec⁴⁾ 및 Tra⁵⁾의 효과는 산성상태에서 강화된다는 보고들과 일치함을 알 수 있었다.

Roos와 Boron¹²⁾은 산-염기 변화가 근 이완제의 효과에 미치는 영향은 CO₂ 나 HCO₃ 자체의 농도 변화에 의한 pH 변화보다는 세포내 pH 변화에 의존적일 것이라 하였다. 본 연구에서도 CO₂ 변화시보다 HCO₃ 변화시에 근 연축반응의 변화가 서서히 나타남은(Fig 5. 6) 이들의 주장을 뒷받침 할 수 있는 것이며, 최근 Bowman 등¹³⁾과 Marshall¹⁴⁾의 비탈분극성 근 이완제의 작용점은 신경전 접합부 말단에서 ACh 유리 억제에 기인한다는 보고 및 이를 확인한 본 교실에서의 결과¹⁵⁾와 아울러 고찰하여 볼때 본 연구에서 개체차가 크기 때문에 통계학적인 유의성은 없었지만 Pip는 알칼리성 상태에서, Vec 및 Tra는 산성상태에서 fade 현상이 더욱 심해짐은 이들 약물들의 작용점이 신경-근 전접합부 신경말단이었음을 뒷받침하며 아울러 산-염기 변형시의 작용점도 전연접부 말단이라 추론할 수 있다.

Hughes¹⁶⁾ 및 Crul-Sluijter과 Crul³⁾은 신경-근 차단제의 존재없이 단지 호흡성 산증만으로도 근 연축반응이 억제될 수 있다고 보고한 바 있어, 산-염

기 변동시의 연축반응의 변화에 있어 약물 효과보다 산-염기 변동 그 자체의 영향을 배제할 수는 없다. 그러나 본 연구에서도 산성상태에서는 약간의 연축운동의 감소를 알칼리 상태에서는 연축운동의 증가를 보였으나(Fig 5. 6. Blank), 그 크기는 약물투여 시에 비해 극히 미약하기 때문에 본 연구에서의 실험결과는 약물효과라 단정지을 수 있다.

비탈분극성 근 이완제의 작용에 미치는 산-염기 변동에 관하여 Ono 등⁹⁾은 monoquaternary 화합물인 d-tubocurarine과 Vec의 효과가 bisquaternary 화합물인 metocurine과 pancuronium의 효과와 다른점을 관찰하고 이러한 차이는 monoquaternary 화합물이 산성상태에서 수소이온과 결합하여 pseudo-bisquaternary 화합물을 만들어내어 ACh 수용체의 anionic 장소에 친화력을 나타내기 때문일 것이라 주장한 바 있다. 그러나 본 연구에서는 monoquaternary 화합물인 Vec는 Ono 등의 결과와 정반대의 결과를 나타내고 같은 bisquaternary 화합물인 Pip와 Tra가 연축반응에 미치는 효과의 크기도 무척 차이가 있을뿐 아니라 Pip는 알칼리 상태에서 Tra는 산성상태에서 연축반응의 감약효과가 더욱 증대되기 때문에 산-염기 변동이 근 이완제의 효과에 미치는 영향에 있어 약제가 함유하고 있는 4가 암모니움의 수에 어떠한 차이가 있는것은 아니라고 생각된다.

Table 4. Effects of pH changes by change the CO₂ concentration on twitch response, T₄/T₁, tetanus ratio and peak tetanic tension

Drugs	μM	n	pH	T.R.(%)	T ₄ /T ₁ (%)	T. ratio(%)	PTT(g)
Control		4	7.2	94.8±0.2	100.4±1.1	123.0±3.0	40.6±0.4
		4	7.4	102.5±2.7	102.0±1.4	120.9±3.1	39.1±1.0
		4	7.6	102.1±1.5	102.0±1.0	115.2±2.3	41.3±0.5
Pipcuronium	1.2	5	7.2	72.5±3.2	50.2± 6.1	11.3± 4.2	18.6±1.9
		5	7.4	70.8±5.3	47.4± 7.1	10.6± 3.5	18.5±2.3
		5	7.6	70.3±4.9	37.4± 7.1	2.2± 1.4	15.3±1.8
Vecuronium	3.0	4	7.2	70.8±5.3	53.0± 9.6	21.3± 4.9	17.5±2.7
		4	7.4	80.3±5.3	57.7±11.1	36.1±10.4	20.6±3.4
		4	7.6	83.5±7.2	58.6±11.7	31.4± 3.7	26.4±7.3
Atracurium	5.0	5	7.2	76.9±6.2	61.1±11.3	23.5±11.5	20.4±3.4
		5	7.4	88.8±6.8	71.0±13.7	35.1±15.4	24.4±4.3
		5	7.6	87.3±4.1	75.0±10.6	31.7± 9.4	22.1±2.9

Legends are the same as in Table 2.

한편, 산-염기 변동이 근 이완제의 효과에 미치는 기전에 관하여 Biró⁸⁾는 고양이 전경골근에서 Pip의 산-염기 변화에 의한 효과를 관찰하여 대사성 알칼리증일때의 Pip의 근 이완의 강화효과는 Pip의 수용체에 대한 친화성 또는 K^+ 및 Ca^{++} 등의 전해질의 변화때문이라 하였다. 그러나 생체실험에서 산-염기 변화는 세포외액에서 수소이온과 Ca^{++} 이온의 단백질결합에 대한 상경작용때문에 Ca^{++} 의 농도 변화와 아울러 HCO_3^- 농도의 변화가 있을 수 있고^{17,18)} Mg^{++} 이온 농도의 변화를 초래할 수도 있다. 그러나 본 연구에서는 생체의 실험이기 때문에 CO_2 변화에 의해 Ca^{++} 와 Mg^{++} 이온의 변화는 일어날 수 없으며 HCO_3^- 농도 변화에 의한 Ca^{++} 이온의 변화는 영양액 조성에서 조절되었기 때문에 (Table 1) 적어도 산-염기 변화에 따른 전해질 변화에 의한 영향은 배제할 수 있을 것으로 사료된다.

결론적으로 본 실험의 결과, Pip, Vec 및 Tra의 연속높이 감소에 대한 그 효과의 차이 및 산-염기 변동에 따른 그 작용 효과의 변동은 각 약제의 특성에 따른 것이고 함유한 4가 암모니움의 갯수에 따른 차이에 의하지는 않는 것은 확실하며 그 작용점은 전연접부 신경 말단이라 추론되나 보다 정확한 기전은 앞으로 더욱 추구하여야 할 과제라 생각된다.

결 론

적출 흰쥐 횡격막 신경-근 표본에서 전기자극에 의한 근 연속운동, train-of-four 비 및 강제성 자극비에 미치는 비탈분극성 근 이완제인 Pip, Vec 및 Tra의 효과와 이들 효과에 미치는 호흡성 및 대사성 산-염기 변화에 따른 영향을 관찰하였다.

Pip(3×10^{-7} – 4×10^{-6} M), Vec(3×10^{-6} – 15×10^{-6} M) 및 Tra (10^{-6} – 3×10^{-5} M)는 투여량에 비례한 연속운동의 감소를 나타내었으며 연속반응에 미치는 효과는 Pip가 Vec 나 Tra 보다 훨씬 강하였다.

산-염기 변동 실험에서 Pip는 알칼리에서 Vec 및 Tra는 산성상태에서 연속운동의 감소 및 TOF 및 tetanus 비의 감소를 뚜렷하게 나타내었으며 산성상태에서 Pip의 연속높이 감소효과는 알칼리 상태에서

더욱 강화되었으며 알칼리 상태에서의 Pip의 효과는 산중으로 변동시 회복되는 것을 볼 수 있었다. 산성 상태에서의 Vec와 Tra의 연속높이 감소효과는 알칼리 상태로 변화시킬때 그 감소효과가 회복되었으며 알칼리 상태에서의 감소는 산중으로 변화시 더욱 강화됨을 볼 수 있었으며 이상의 효과는 호흡 및 대사성 산-염기 변화에 의한 차이는 없었다.

이상의 실험결과로 적출 흰쥐 횡격막 신경-근 표본에서 Pip, Vec 및 Tra의 연속반응 억제효과 및 산-염기 변동이 이러한 효과에 미치는 영향에 있어서 각 약제의 함유한 4가 암모니움의 수에 연관성이 없고 이러한 차이는 약물의 화학적 특성에 의한 것이며 아울러 산-염기 변동시의 작용점은 전연접부 신경 말단에서 ACh 유리에 미치는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Payne JP. The influence of changes in blood pH on the neuromuscular blocking properties of tubocurarine and dimethyltubocurarine in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1960; 4: 83-90.
2. MacLagan J. Competitive neuromuscular blocking drugs in: *Neuromuscular Junction*, ed. E. Zaimis (Springer-Verlag, Berlin) 1976; 462.
3. Crul-Sluijter EJ, Crul JF. Acidosis and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 1974; 18: 224-36.
4. Funk DI, Crul JF, Pol FMVD. Effects of changes in acid-base balance on neuromuscular blockade produced by ORG-NC45. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 119-24.
5. Hughes R, Chapple DJ. The pharmacology of atracurium: a new competitive neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth* 1981; 53: 31-44.
6. Miller RD, Van Nyhuis LS, Eger EI, Way WL. The effect of acid-base balance on neostigmine antagonism of d-tubocurarine-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1975; 42: 377-83.
7. Miller RD, Roderick LL. Acid-base balance and neostigmine antagonism of pancuronium neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1978; 50: 317-23.
8. Biró K. Effects of respiratory and metabolic alkalosis and acidosis on pipercuronium neuromuscular block. *Eur J Pharmacol* 1988; 154: 329-33.
9. Ono K, Nagano O, Ohta Y, Kosaka F.

- Neuromuscular effects of respiratory and metabolic acid-base changes in vitro with and without nondepolarizing muscle relaxants. Anesthesiology* 1990; 73: 710-16.
10. Büllbring E. Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Br J Pharmacol* 1946; 1: 38-61.
11. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical methods*. 6th ed, Iowa, 1973
12. Roos A, Boron WF. Intracellular pH. *Physiol Rev* 1981; 61: 296-434.
13. Bowman WC, Marshall IG, Gibb AJ. Feedback control of transmitter release at the neuromuscular junction. *TIPS* 1988; 9: 16-20.
14. Marshall IG. Prejunctional aspects of neuromuscular transmission physiology, biochemistry and pharmacology. *Curr Opin Anesth* 1991; 4: 577-82.
15. 박종관, 송윤강, 김태요, 최봉규. Pancuronium 및 Vecuronium의 신경-근 차단작용에 미치는 Diltiazem의 영향. *대한마취과학회지* 1993; 26: 36-45.
16. Hughes R. The influence of changes in acid-base balance on neuromuscular blockade in cats. *Br J Anaesth* 1970; 42: 658-68.
17. Greenwald I. The dissociation of calcium and magnesium carbonates and bicarbonates. *J Biol Chem* 1941; 141: 789-96.
18. Schaer H. Decrease in ionized calcium by bicarbonate in physiological solutions. *Pflüger Arch* 1974; 347: 249-54.
-