백서의 적출된 폐동맥 평활근에서 Propofol의 이완작용에 관한 연구

대전선병원* 및 충남대학교 의과대학 마취과학교실

박 경 회* · 김 윤 회 · 윤 석 화
이 정 은 · 김 혜 자 · 최 세 진

= Abstract =

Vasodilative Effects of Propofol on Isolated Pulmonary Artery in Rats

Kyung-Hee Park, M.D.*, Yoon-Hee Kim, M.D., Seok-Hwa Yoon, M.D.
Jung-Un Lee, M.D., Hae-Ja Kim, M.D. and Sae-Jin Choi, M.D.

Department of Anesthesia, Taejon Sun Hospital* and Department of Anesthesiology,
Chungnam National University College of Medicine Tae Jeon, Korea

Background: Propofol, 2,6-diisopropyl phenol, is a short-acting, potent intravenous anesthetics agent. In both general anesthetic care and the anesthetic care of patients undergoing cardiovascular surgery, the unique characteristics of propofol might make it a logical part of the anesthetic plan for patients such as pulmonary hypertension. But there are limited experimental and clinical data on the effects of propofol on pulmonary vascular resistance, and they are somewhat contradictory. the purpose of this study was to investigated the effect and mechanism of vasodilation induced by propofol using isolated rat pulmonary artery rings.

Methods: Cumulative dose-response curves for propofol($10^{-6} \sim 10^{-3}M$) were obtained from tension measurements of rings that contracted with phenylephrine($10^{-6}M$) and KCl(40 mM) in the presence and absence of endothelium, and in the pretreatment of L-NAME($3 \times 10^{-4}M$) and substance P($3 \times 10^{-4}M$). Thereafter the effect of propofol($10^{-4}M$) on vascular smooth muscle contraction in response to Ca^{++} mobilization in vascular rings were investigated.

Results: Propofol($10^{-6} \sim 10^{-3}M$) produced dose-dependent relaxation and had no significant effect from endothelium. Pretreatment of L-NAME and substance P failed to have influence on cumulative dose-response curves. Therefore vasodilator effect of propofol was not endothelium-dependent. And $10^{-4}M$ propofol attenuated a contraction in response to $CaCl_2$ in vascular rings depolarized by KCl, and vasoconstriction in response to calcium entry in the presence of phenylephrine was attenuated by $10^{-4}M$ propofol. Ryanodine preteament had not influence on contractile response.

Conclusions: These results suggest that vasodilation produced by propofol is not endothelium-dependent but is probably due to nonspecific intracellular Ca^{++} influx blockade through voltage-operated calcium channels and receptor-operated channels. (Korean J Anesthesiol 1996; 31: 677~690)

Key Words: Anesthetics, Intravenous: propofol. Arteries: pulmonary

서 론

정맥마취제 propofol (2,6-diisopropyl phenol)은 일시적으로 혈압을 하강시키지만 혈액학적으로 비교적 안정적이고, 수술 후 빠른 발판으로 인한 심기능의 안전한 유지와 폐기능 합병증의 감소 등이 다른 정맥마취제 보다 우수한 장점으로 심혈관 수술이나 심질환을 동반된 환자의 수술시 마취제로서 널리 이용되고 있다¹⁻³⁾.

심혈관 수술을 받는 환자에서는 여러 원인으로 폐고혈압이 동반된다⁴⁾. 폐혈관저항은 여러인자에 의하여 좌우되는데 심근수축력, 중추신경계의 조절, 혈액내 순화되는 catecholamine과 폐혈관 평활근의 직접적인 반응 등에 의하여 폐혈관저항이 조절된다. 한편 폐혈관 평활근의 직접적인 반응은 휴지기 상태에서의 기본 혈관장력에 의하여 영향을 받을 수 있고, 또한 혈관의 내피세포 존재여부와 여러 투여 약물에 의하여서도 혈관의 작용이 변할 수 있다⁵⁻⁶⁾. 따라서 폐고혈압 환자의 마취와 술후 관리시 폐혈관저항을 적절히 유지하는 것이 하나의 중요한 요소가 된다. 그러므로 폐혈관저항이 증가된 환자에서 propofol은 폐혈관에 대하여 중요한 역할을 할 수 있다.

Propofol의 폐혈관에 대한 작용은 실험과 임상적 분석을 통한 많은 보고가 있으나 상반된 결과 때문에 아직까지 논란이 되고있다. Claeys등⁷⁾에 의하면 propofol을 이용한 마취 유도시에 일시적으로 폐혈관저항이 36%정도 증가하다가 점차 정상으로 회복되며, 이때 동맥압은 감소시키지만 폐동맥압에는 거의 영향을 미치지 않다고 발표하였다. Naeije등⁸⁾은 개를 이용한 실험에서 propofol은 폐동맥 장력과 저산소성 폐혈관수축(hypoxic pulmonary vasoconstriction)가 밀접한 관련이 없다고 주장하였다. 그렇지만 Rouby등⁹⁾은 인공심장을 갖고있는 환자에서 투여된 propofol은 모든 저항성 혈관을 이완시키며 이로 인하여 폐동맥압이 감소된다. 그러나 폐혈관저항에는 유의있는 변화는 없었다고 발표하였다. 또한 Park등¹⁰⁾은 백서의 폐동맥의 혈관을 적출하여 실험한 결과 propofol은 농도에 비례하여 폐동맥 혈관이완 효과가 있다고 발표하였고, Rich등¹¹⁾은 적출된 백서의 폐를 이용하여 propofol이 폐혈관을 이완시켜 일시적으로 폐혈관저항

을 감소시킨다고 보고하였다. 그리고 Uezono와 Clarke¹²⁾는 토끼를 대상으로 한 실험에서 propofol이 정상 폐혈관저항에서는 영향이 없으나, 폐혈관저항이 증가되어 있는 상태에서는 유의있게 폐혈관저항을 감소시킨다고 보고하고 있다.

본 실험에서는 propofol의 폐혈관저항에 대한 반응을 관찰하고자 간접적으로 체외에서 백서의 폐동맥 평활근을 적출하여 수축 물질 및 여러 관여 인자를 이용하여 폐혈관을 수축시킨 후 propofol에 의한 혈관의 장력변화를 측정함으로써, propofol의 폐동맥 평활근 장력에 미치는 효과와 그의 기전을 규명하고자 하였다.

실험재료 및 방법

1) 실험동물과 표본제작

한국화학연구소에서 4주령되는 웅성백서(Sprague-Dawley)를 분양받아, 본 실험실의 동물사육실에서 4~5주간 사육하여 체중이 230~250 gm인 백서를 실험대상으로 하였다. 가능한 아드레날린 분비를 억제하기 위하여 두부타격법으로 일시 실신시킨 뒤, 흉곽을 절개한 후 심장과 폐를 동시에 적출하여, 온도가 20°C 정도로 유지되며 100% 산소가 통기되고 있는 tris 완충 Tyrode 용액에 20분 정도를 넣어두었다. 이후 우심실에서 기시하는 부분에서부터 좌우폐문으로 분지하는 폐동맥을 조심스럽게 박리하였다. 이때 동맥평활근에 장력의 영향을 주지 않도록 현미경하에서 혈관 주위의 지방 및 결체조직을 제거한 후 두께가 2~3 mm 정도되게 환형절편 고리를 만들었다. 한편 폐동맥 내피세포를 제거하기 위하여 가는 핀모양의 stainless wire를 이용하여 혈관내경을 5~6회정도 부드럽게 문질러 내피세포의 손상을 주었다. 이 환형절편 고리를 50 ml들이 tris 완충 Tyrode-용액 수조에 넣고 표본의 한쪽은 L-자형 stainless 철사에 고정하고 다른 쪽은 장력측정기(force displacement transducer, Hugo Sachs, 독일)에 연결된 L-자형 철사에 연결하여, 수축시 발생하는 평활근의 장력을 장력변환기 및 다중기록기(Linear, 미국)를 이용하여 기록하였다. 조직 수조의 용액은 100% 산소를 계속 통기 시키면서, 온도는 $35 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ pH 7.35 ± 0.05 로 유지되도록 하였다. 환형 절편고리를 초기 100분간 안정화 시킨 후 점진적으로 장력을 증가시

켜 기초장력 2 g을 유지하도록 하였다.

2) 실험 절차

1) **Propofol의 폐혈관이완 효과**: KCl(40 mM)이나 L-phenylephrine(10^{-6} M) 용액으로 폐동맥 혈관 절편을 최대 수축시킨 후 propofol을 10^{-6} M부터 10^{-3} M까지 점차 누적적으로 투여하여, 용량-이완 반응곡선(cumulative dose-response curve)을 구하였고, 함께 50% 이완농도(RD₅₀, 50% relaxation dose)를 구하여 비교하였다.

2) **Propofol과 혈관이완 인자와의 관련성**: 먼저 혈관내피인자(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)와의 관련을 증명하고자 혈관내피가 정상인 혈관과 혈관내피가 제거된 혈관을 구분하여 KCl 또는 phenylephrine으로 수축시킨 후 propofol을 누적적으로 투여하여 용량-이완 반응곡선을 비교하였다. 이때 절편의 혈관내피의 존재 유무를 확인하기 위하여 수축제로 최대 수축된 후에 혈관 절편에 acetylcholine 10^{-6} M을 투여하여 최대 수축력의 80% 이상 유지하는 것을 내피가 제거된 절편으로 간주하였다. 또한 혈관내피가 정상인 절편을 이용하여 혈관내피인자와 밀접한 관련이 있는 nitric oxide synthase의 활성 억제제인 L-NAME (N-nitro-L-arginine methyl ester) 3×10^{-4} M과 혈관내피인자 촉진작용이 있는 substance P 3×10^{-5} M을 각각 20분 전에 본 실험 전 수조에 투여한 후 phenylephrine으로 수축시켰다. 수축된 혈관절편을 propofol을 누적적으로 투여하여 용량-이완 반응곡선을 비교하였다. 이때 역시 50% 이완농도를 대조군과 비교하였다.

3) **Propofol과 Ca²⁺의 이동과의 관련성**: Propofol의 세포외액의 Ca²⁺의 세포내로의 유입에 미치는 영향을 관찰하고자, 먼저 정상 tyrode용액에서 KCl 40 mM로 최대 수축을 관찰 한후, 절편을 세척한 후 잔류한 Ca²⁺를 제거하기 위한 0.2 mM의 EGTA가 포함된 Ca²⁺ free tyrode용액에서 propofol 10^{-4} M을 넣어 20분간 처치하였다. 그리고 propofol을 투여한 군과 투여하지 않은 대조군을 구분하여 Ca²⁺ free tyrode용액에서 KCl 40 mM를 첨가하여 탈분극을 시킨 10분 후 CaCl₂을 0.125, 0.25, 0.5, 1.25, 2.5, 5.0 mM을 누적적으로 투여하여 수축반응을 관찰하였다. 같은 방법으로 phenylephrine 10^{-6} M로 최대 수축을 관찰한 후 Ca²⁺ free tyrode용액에서 phenylephrine을 투여하

고 CaCl₂을 누적적으로 투여하여 수축 반응을 관찰하였다. 이때 역시 propofol 10^{-4} M을 20분전 수조에 투여한 군과 투여하지 않은 대조군으로 구분하여 비교하였다. 수축반응의 결과는 정상 tyrode용액에서 KCl과 phenylephrine에 의한 최대수축을 100%로 하여 각 Ca²⁺농도에 의한 수축크기를 백분율로 나타내어 propofol을 투여한 군과 대조군을 비교하였다.

Propofol의 세포내의 Ca²⁺의 이동에 미치는 영향을 관찰하고자 정상 tyrode용액에서 KCl 40 mM로서 최대 수축을 관찰한 후, 절편을 완전히 세척한 다음 Ca²⁺ free tyrode용액에서 세포내의 Ca²⁺ 저장고인 근소포체에서의 Ca²⁺ 유리를 차단하는 ryanodine 3×10^{-5} M을 첨가하였다. 이후 propofol 10^{-4} M을 20분간 수조에 첨가하였다. KCl 40 mM를 투여하여 탈분극시킨 후 CaCl₂ 0.5, 1.25, 2.5, 5.0 mM을 첨가시 수축반응을 관찰하였으며 이때 ryanodine을 처리한 군과 처리하지 않은 대조군과 비교하였다.

3) 용액 조성 및 실험약물

실험용액은 tris 완충 Tyrode용액을 이용하였으며 그 조성은 NaCl : 158 mM, KCl : 4 mM, CaCl₂ : 2 mM, MgCl₂ : 1 mM, Tris : 6 mM, Glucose : 6 mM이다. 고농도 KCl 용액은 등장성을 유지하기 위하여 정상 Tyrode용액의 NaCl을 감소하는 대신 KCl을 첨가한 40 mM KCl Tyrode용액을 사용하였다. Ca²⁺ free 용액은 정상 Tyrode용액에서 CaCl₂을 제거하였다.

Propofol은 emulsion형태로 된 Diprivan(ICI Pharm)을 사용하였으며, phenylephrine, ryanodine acetylcholine, substance P, L-NAME 약제들은 Sigma Co(St. Louis, USA)에서 시약으로 구입하여 탈이온화된 증류수에 녹여 사용하였다.

4) 통계처리

혈관의 이완정도의 실험결과는 처음 KCl과 phenylephrine에 의한 최대수축을 100%로 하여 이완정도를 백분율로 나타냈다. Propofol에 의한 누적적 반응곡선은 Sigma Plus Program을 이용하였으며, 50% 이완농도는 Jandel Scientific Tablecurve Program을 이용하여 구하였다. 또한 Ca²⁺ 이동에 대한 실험에서는 처음 KCl과 phenylephrine에 대한 최대수축을 100%로 하여 각각의 농도로 투여된 CaCl₂에 의한 수축을 백

분율로 나타내었다. 측정된 모든 값은 평균 $\pm$ 표준 오차로서 나타냈으며, 각 군간의 비교는 Student's unpaired t-test로 통계처리하여 p값이 0.05 이하를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주 하였다.

결 과

1) Propofol의 폐동맥 혈관 이완효과

10^{-6} M phenylephrine과 40 mM KCl의 농도로 수축을 유발한 후에 propofol (10^{-6} M $\sim 10^{-3}$ M)을 누적적

Fig. 1. The effect of propofol($1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3}$ M) in rat pulmonary artery during the contraction induced by depolarization with 40 mM KCl in the presence of endothelium and contraction induced by 10^{-6} M phenylephrine in the absence of endothelium. Ach; acetylcholine. ED(+); presence of endothelium, ED(-); absence of endothelium

Table 1. Relaxation Response (%) of Propofol in Rat Pulmonary Artery Contractions Induced by KCl 40 mM and Phenylephrine 10^{-6} M with and without Endothelium

Group	Conc. of Propofol (M)					
	3×10^{-6}	10^{-5}	3×10^{-5}	10^{-4}	3×10^{-4}	10^{-3}
KCl						
ED intact(n=6)	1.9 ± 2.6	8.8 ± 2.1	32.5 ± 3.0	50.7 ± 12.0	81.8 ± 8.5	93.8 ± 7.4
ED denude(n=6)	5.7 ± 0.6	10.2 ± 2.8	28.0 ± 3.4	51.2 ± 5.8	77.0 ± 8.4	90.5 ± 10.1
Phenylephrine						
ED intact(n=6)	6.5 ± 2.5	10.6 ± 4.4	29.4 ± 6.4	47.6 ± 7.2	85.6 ± 4.2	95.8 ± 8.8
ED denude(n=6)	6.0 ± 2.5	12.3 ± 2.1	27.6 ± 2.3	55.5 ± 4.7	80.9 ± 4.2	95.6 ± 4.5

Values(%) are mean $\pm$ SEM, n; numbers of sample. ED : endothelium

Fig. 2. The concentration-relaxation relationship for propofol in rat pulmonary artery rings precontracted by KCl 40 mM or phenylephrine in the presence of endothelium. Data points and bars represent mean $\pm$ SEM. Difference between the responses in the KCl and phenylephrine were not statistically significant ($p > 0.05$). KCl: 40 mM KCl, Phenylephrine: 10^{-6} M phenylephrine

Fig. 3. The concentration-relaxation relationship for propofol in rat pulmonary artery rings precontracted by phenylephrine 10^{-6} M in the absence or presence of endothelium. Data points and bars represent mean $\pm$ SEM. Difference between the responses in the presence and absence of endothelium were not statistically significant ($p > 0.05$). ED(+): presence of endothelium, ED(-): absence of endothelium

Table 2. RD₅₀ Values for Propofol after Precontraction of Phenylephrine and KCl in Pulmonary Artery Rings with and without Endothelium

Contracting drugs	Endothelium	
	Intact(n=6)	Deduded(n=6)
Phenylephrine 10^{-6} M (n=6)	$1.05 \pm 0.27 \times 10^{-4}$ M	$1.03 \pm 0.29 \times 10^{-4}$ M
KCl 40 mM (n=6)	$1.12 \pm 0.43 \times 10^{-4}$ M	$1.18 \pm 0.46 \times 10^{-4}$ M

RD₅₀ is 50% relaxation dose. Values are mean $\pm$ SEM

으로 투여하였을 때 농도에 비례하여 혈관이 이완되었다(Fig. 1). Propofol 3×10^{-6} M 농도에서 처음 이완되기 시작하였으며, propofol 10^{-3} M 농도에서는 90% 이상 이완되었다(Table 1). 또한 내피세포가 정상인 혈관에서 phenylephrine과 KCl에 수축에 대한 propofol의 50% 이완농도(RD₅₀)는 각각 $1.05 \pm 0.27 \times$

10^{-4} M과 $1.12 \pm 0.43 \times 10^{-4}$ M으로 수축제에 따른 50% 이완농도의 통계적인 차이는 없었다(Table 2). Phenylephrine과 KCl으로 정상 폐혈관을 수축한 후 propofol의 농도에 따른 이완의 정도는 수축제에 따라 약간의 차이는 있으나, 용량-이완반응곡선에서 차이는 없었다(Table 1, Fig. 2).

2) Propofol의 혈관이완인자와의 관련성

Propofol의 농도 증가에 따른 이완정도는 혈관내피의 존재 유무와 관련없이 phenylephrine과 KCl로 수축을 유발한 모든 실험에서 비슷한 이완반응 곡선을 나타내었다(Fig. 3, Fig. 4). 혈관내피를 제거한 절편에서 phenylephrine에 의한 수축 후 propofol의 RD_{50} 은 $1.03 \pm 0.29 \times 10^{-4}M$ 으로 혈관내피가 존재하는 절편에서의 RD_{50} 과 통계적인 차이는 없었고 KCl에 의한 수축 후 propofol의 RD_{50} 은 $1.18 \pm 0.46 \times 10^{-4}M$ 로서 역시 혈관내피가 존재하는 절편에서와 통계적인 차이가 없어, 혈관내피 유무에 따른 propofol의 RD_{50} 은 통계적인 차이를 볼 수 없었다(Table 2). 또한 내피세포가 존재하는 정상혈관에서 L-NAME과 substance P로 전처리한 군에서 propofol 농도에 비례하여 대조군과 비슷한 양상으로 혈관을 이완시켰다(Table 3, Fig. 5). L-NAME을 전처리 한군에서 propofol의 RD_{50} 은 $1.04 \pm 0.38 \times 10^{-4}M$ 으로서 대조군과 통계적인 차이가 없었으며, Substance P를 전처리한 군에서 propofol의 RD_{50} 은 $8.92 \pm 0.48 \times 10^{-5}M$ 로 대조군에 비교하여 감소하였으나 통계적인 차이는 없었다(Table 4). 이완반응 곡선 역시 유사하게 나타났다(Fig. 6).

Fig. 4. The concentration-relaxation relationship for propofol in rat pulmonary artery rings precontracted by KCl 40 mM in the absence or presence of endothelium. Data points and bars represent mean $\pm$ SEM. Difference between the responses in the presence and absence were not statistically significant ($p > 0.05$). ED(-): presence of endothelium, ED(+): absence of endothelium

Fig. 5. The effect of propofol ($1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-3}M$) in rat pulmonary artery during the contraction induced by $10^{-6}M$ phenylephrine in the presence of endothelium with pretreatment of L-NAME ($3 \times 10^{-4}M$) or Substance P ($3 \times 10^{-4}M$). NAME; L-NAME(N-nitro-L-arginine methyl ester), Sub-P; Substance P

Table 3. Relaxation Response (%) of Propofol in Rat Pulmonary Artery Contraction Induced by Phenylephrine 10^{-6} M with Pretreatment L-NAME or Substance-P

Conc. of Propofol (M)	3×10^{-6}	1×10^{-5}	3×10^{-5}	1×10^{-4}	3×10^{-4}	1×10^{-3}
Group						
Control (n=6)	6.5 ± 2.5	10.6 ± 4.4	29.4 ± 6.4	47.6 ± 7.2	85.6 ± 4.2	95.8 ± 8.8
L-NAME (n=6)	5.0 ± 3.3	9.5 ± 5.0	26.4 ± 5.7	58.9 ± 4.0	81.8 ± 8.1	95.7 ± 9.3
Substance P (n=6)	4.3 ± 3.5	15.7 ± 5.5	28.6 ± 11.5	62.6 ± 8.1	86.7 ± 9.8	96.8 ± 10.9

Values(%) are mean ± SEM, n ; numbers of sample, L-NAME : pretreatment L-NAME 3×10^{-4} M, Substance P : pretreatment Substance P 3×10^{-5} M

Table 4. RD₅₀ Values for Propofol after Precontraction of Phenylephrine in the Pulmonary Artery Rings with Pretreatment of L-NAME or Substance P

Group	RD ₅₀ (M)
Control(n=6)	$1.05 \pm 0.27 \times 10^{-4}$
L-NAME(n=6)	$1.04 \pm 0.38 \times 10^{-4}$
Substance P(n=6)	$0.89 \pm 0.48 \times 10^{-4}$

RD₅₀ is 50% Relaxation Dose. Values are mean ± SEM
n; Numbers of sample

3) Propofol의 Ca²⁺ 이동과의 관련성

Ca²⁺ free tyrode 용액에서 KCl로 탈분극화한 상태로 Ca²⁺을 누적적으로 투여하여 수축을 측정하고 Ca²⁺의 농도가 증가함에 따라 수축 크기가 증가되었고 10^{-4} M propofol에 의하여 이러한 수축의 크기가 감소하였다(Fig. 7). Ca²⁺의 농도가 1.25 mM이하에서는 수축 크기의 감소가 나타나지 않다가 Ca²⁺의 농도가 2.5와 5.0 mM에서 통계적으로 유의하게 크기가 감소되었다(Table 5, Fig. 10). Phenylephrine에 의한 수축 유발 방법에서도 Ca²⁺의 농도가 증가함에 따라 수축 크기가 증가되었고 10^{-4} M propofol에 의하여 이러한 수축 크기가 감소하였다(Fig. 8). Ca²⁺의 농도가 0.25 mM 이하에서는 수축 크기의 감소가 나타나지 않다가 Ca²⁺의 농도가 0.5 mM이상에서 통계적으로 유의하게 수축의 크기가 감소되었다(Table 6, Fig. 11). 이러한 수축 크기의 감소는 KCl에 의한 탈

Fig. 6. The concentration-relaxation relationship for propofol in rat pulmonary artery rings precontracted by phenylephrine 10^{-6} M with pretreatment of L-NAME or substance P. Data points and bars represent mean ± SEM. Difference between the responses in the control and L-NAME and Sub-P were not statistically significant ($p > 0.05$). Sub-P: pretreatment of 3×10^{-5} M substance P, NAME: pretreatment of 3×10^{-4} M L-NAME

분극에서 보다 크게 나타났다. 또한 세포내에 존재하는 근소체로부터 Ca²⁺의 유리에 대한 propofol의 작용을 보기 위한 실험에서 propofol에 의하여 수축 크기의 정도는 감소되었으나, 세포내의 Ca²⁺ 유리를

Table 5. Tonic Contractile Responses(%) of Rat Pulmonary Artery to CaCl_2 in Ca^{++} -free Solution in the Presence of KCl 40 mM

Conc. of CaCl_2 (mM)	0.125	0.25	0.5	1.25	2.5	5.0
Group						
Control (n=6)	4.6 ± 2.7	9.4 ± 4.5	12.5 ± 8.5	34.4 ± 9.5	89.7 ± 8.5	101.6 ± 8.3
Propofol (n=6)	5.3 ± 3.0	10.5 ± 5.1	13.4 ± 8.0	30.8 ± 4.3	$61.5 \pm 9.6^*$	$69.2 \pm 10.8^*$

Values(%) are mean $\pm$ SEM, n ; Numbers of sample. Propofol 1×10^{-4} M Pretreatment. *; Compared to Control Group, $p < 0.05$

Table 6. Tonic Contractile Responses(%) of Rat Pulmonary Artery to CaCl_2 in Ca^{++} -free Solution in the Presence of Phenylephrine 10^{-6} M

Conc. of CaCl_2 (mM)	0.125	0.25	0.5	1.25	2.5	5.0
Group						
Control (n=6)	6.7 ± 5.3	10.4 ± 5.8	33.1 ± 8.1	80.3 ± 5.0	95.8 ± 5.8	119.0 ± 10.8
Propofol (n=6)	9.0 ± 3.3	14.3 ± 7.2	$19.0 \pm 8.5^*$	$23.8 \pm 10.5^*$	$38.1 \pm 7.5^*$	$47.6 \pm 11.3^*$

Values(%) are mean $\pm$ SEM, n ; Numbers of sample. Propofol 1×10^{-4} M Pretreatment. *; Compared to Control Group, $p < 0.05$

Fig. 7. Effect of 1×10^{-4} M Propofol on the increases tension induced by cumulative application of extracellular CaCl_2 (0.125-5.0 mM) during K^+ depolarization.

Fig. 8. Effect of $1 \times 10^{-4}\text{M}$ Propofol on the increases tension induced by cumulative application of extracellular CaCl_2 (0.125-5.0 mM) in the presence of 10^{-6}M phenylephrine.

Fig. 9. Effect of $1 \times 10^{-4}\text{M}$ Propofol on the increases tension induced by cumulative application of extracellular CaCl_2 (0.125-5.0 mM) in the presence of KCl 40 mM with pretreatment of $3 \times 10^{-5}\text{M}$ ryanodine.

Table 7. Tonic Contractile Responses(%) to Applications of Ryanodine with Propofol 10^{-4} M to CaCl_2 in Ca^{++} -free Solution in the Presence of KCl 40 mM

Conc. of CaCl_2 (mM)	0.5	1.25	2.5	5.0
Group				
Control (n=6)	21.5 ± 7.0	40.1 ± 10.5	65.8 ± 8.0	79.3 ± 4.2
Ryanodine (n=6)	20.7 ± 4.3	40.3 ± 7.4	60.5 ± 10.2	75.8 ± 9.8

Values(%) are mean $\pm$ SEM, n ; Numbers of sample. Ryanodine 3×10^{-5} M Pretreatment. *, Compared to Control Groups, $p < 0.05$

Fig. 10. Tonic Contractile Response(%) of Rat Pulmonary Artery to Pretreatment with Propofol 10^{-4} M to CaCl_2 in Ca^{++} -free Solution in the Presence of KCl 40 mM. **Fig. 12.** Tonic Contractile Response(%) to Application of Ryanodine with Propofol 10^{-4} M in Ca^{++} -free Solution in the presence of KCl 40 mM **Fig. 11.** Tonic Contractile Response(%) of Rat Pulmonary Artery to Pretreatment with Propofol 10^{-4} M to CaCl_2 in Ca^{++} -free Solution in the Phenylephrine 10^{-6} M.

차단하는 ryanodine을 처리한 군과 대조군 사이에 CaCl_2 의 농도 증가에 따른 수축크기의 차이는 없었으며(Fig. 9), 수축물의 통계적인 차이가 없었다(Table 7, Fig. 9).

고 찰

Propofol 투여시 혈압이 하강되는데 혈압하강의 원인은 일부에 의하면 심박출량의 감소^{13,14)} 직접적인 심근억제^{15,16)} 달리 정맥혈관의 이완에 의한 전부하의 감소¹⁷⁾, 혈관의 근육성 반응의 억제¹⁸⁾, 그리고 혈관주위의 신경말단에서의 신경전달물질의 분비 억제¹⁹⁾ 등으로 설명하고 있으나 대체적으로 혈관이완에 의한 전신혈관저항 감소에 의한 것으로 여기고 있다^{20,21)}. 임상적인 적용 뿐만 아니라 실제 동물 실험을 통한 대동맥, 폐동맥, 관상동맥, 문정맥 등 대부분 혈관에서 이완작용이 증명되었다. 본 실험 결과 propofol은 농도에 비례하여 백서의 폐동맥을 이완시켰다. Propofol의 50% 이완농도는 대략 10^{-4} M 이었다. 따라서 실험 결과의 이완농도는 임상에서 혈중농도보다 높은 농도에서 폐동맥 혈관이 이완되

는 결과가 나타났다. 임상에서 마취유도시 투여되는 2 mg/kg은 주입후 2분 후에 대략 5×10^{-5} M의 혈중 농도에 도달한다. 따라서 propofol의 임상농도는 1~10 μ g/ml이고, 아산화질소를 같이 투여시 propofol의 EC₅₀는 1.66 ~ 2.5 μ g/ml이고, EC₉₅는 3.39 ~ 5.92 μ g/ml 정도이다^{22,23}). 그러나 propofol은 체내의 혈중에서 97%에서 98% 단백질과 결합한다. 이점을 고려하면 체외 실험 수조(organ chamber)에서 propofol의 10^{-6} M(0.18 μ g/ml)의 농도가 생체내에서 혈중농도 5~9 μ g/ml과 유사하다. 본 실험에서 폐동맥의 혈관이완이 나타나기 시작하는 농도는 3×10^{-6} M이었다. 이러한 농도는 대동맥 또는 폐동맥을 이용한 다른 동물 실험의 결과와 유사한 농도이다.

혈관 평활근의 장력은 신경성 전달물질, 내피세포 인자, 대사산물, 혈액성 물질 등 여러 인자에 의하여 조절되고 있으나, 일반적으로 평활근의 장력조절은 내피세포와 교감신경계에 의하여 주로 이루어진다. 내피세포에 의한 여러 혈관에 작용하는 물질을 분비하거나, 또는 신경말단에서 분비되는 물질에 의한 상호작용으로 평활근을 조절한다²⁴). 폐동맥 내피세포는 다른부위의 혈관의 내피세포와 마찬가지로 내인성 혈관확장제 즉 endothelium-derived relaxing factor(EDRF)와 cyclooxygenase 대사산물을 합성한다. EDRF는 현재 nitric oxide(NO)로 간주되고 있고, 혈관의 내피에서 NO synthase에 의하여 L-arginine으로부터 합성되며, 혈관의 평활근내에서 3',5'-cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 농도를 증가시켜 혈관의 장력을 조절한다^{25,26}). 최근에 이러한 NO는 혈관 뿐만 아니라 중추신경계를 포함한 여러 기관에서 세포내의 전달분자로서 여기고 있다²⁷). Propofol의 내피세포와의 관련성에 대하여는 아직까지 논란이 되고있다. 본 실험을 통하여 내피제거 혈관과 정상혈관의 propofol의 이완정도는 차이가 없었으며, 또한 NO synthase의 억제제인 L-NAME을 전처치한 군과 NO synthase의 활성인자로서 혈관이완작용인 있는 substance P를 먼저 투여한 군 모두에서 대조치와 큰 차이가 없는 것으로 보아 propofol의 이완작용은 EDRF와 관련은 없는 것으로 보인다. 그러나 Park등¹⁰)은 백서의 대동맥과 폐동맥의 혈관을 적출하여 실험한 결과 propofol의 혈관이완은 내피세포 이완인자(EDRF)와 밀접한 관계가 있다고 보고하였으며, Petros등²⁸)은 배양한 porcine의 대동맥 내피세

포에서 propofol은 EDRF/nitric acid의 분비를 촉진시킨다고 보고하였고, Rich등¹¹)도 정상적인 내피에서는 propofol에 의하여 혈관이완이 일어나는 반면 손상된 내피에서는 오히려 혈관수축이 일어나는 것으로 보아 propofol은 내피세포 의존에 의하여 혈관이완이 일어난다고 주장하였다. 그러나 Miyawaki등²⁹)은 흰쥐의 흉부대동맥을 이용하여 실험한 결과 propofol은 혈관의 내피세포 의존에 의한 이완을 오히려 억제하고, 이것은 아마도 propofol이 NO의 억제에 의한 것으로 추정하고 있다.

평활근 수축과 이완의 궁극적인 조절기전은 평활근 세포내의 ionized Ca²⁺의 농도의 변화에 따라 이루어지며, Ca²⁺의 근원은 근세포막을 통한 세포 밖의 Ca²⁺의 유입이나, 또는 sarcoplasmic reticulum(SR)에서의 Ca²⁺ 유리에 의한다²⁴). 이때 세포밖에서의 Ca²⁺의 유입은 주로 전위-작동통로(voltage-operated channel), 수용체-작동통로(receptor-operated channel), nonselective cation channel(NSCC) 그리고 reverse Na⁺/Ca²⁺ exchange 등에 의하여 좌우된다. KCl에 의해 탈분극으로 수축된 평활근 절편이 이완되는 것은 전위-작동통로를 통한 Ca²⁺의 유입의 차단을 의미하며, 반면에 norepinephrine 또는 phenylephrine과 수용체 agonist에 의한 수축된 평활근 절편의 이완은 수용체 작동통로를 통한 Ca²⁺ 유입의 차단을 의미한다^{30,31}). 본 실험에서는 KCl과 phenylephrine에 의해 수축된 폐혈관 절편은 propofol에 의한 이완 정도를 비교하였으며, 다음으로 Ca²⁺의 이동에 propofol의 관여를 연구하였다. 본 실험에서는 propofol의 이완 정도는 KCl과 phenylephrine 수축제에 의한 차이는 없었다. 이는 propofol이 전위-작동통로와 수용체-작동통로에 모두 관여하여 세포외에서의 Ca²⁺유입을 차단함으로써 이루어지는 것으로 여겨진다. Chang과 David³²)는 대동맥 혈관을 이용한 실험을 통하여 propofol은 내피세포와 관련없이 세포외의 Ca²⁺의 전위-작동통로 유입 차단에 의하여 대동맥 혈관을 이완시킨다고 주장하였으며, Yamanoue등³³)은 돼지의 관상동맥을 이용한 실험을 통하여 propofol의 혈관이완작용은 내피세포인자와 관련이 없이 Ca²⁺의 세포내 이동을 차단함으로써 이루어진다고 보고하였다. 그러나 그들은 KCl과 norepinephrine에서 수축된 혈관에서 모두 propofol에 의해 이완되지만 norepinephrine 수축에서 더욱 크게 이완작용이 나타나며,

또한 Ca^{++} 이동 실험에서도 norepinephrine에 의한 수축시 수축억제 정도가 크게 나타나는 것으로 보아 propofol은 비특이적으로 Ca^{++} 의 세포내 유입을 차단하지만 주로 수용체-작동통로의 차단으로 propofol의 혈관 이완기전으로 설명하였다. 일반적으로 평활근 세포가 안정 상태에서 세포내의 Ca^{++} 농도가 $0.1 \mu M$ 에서 $1 \sim 10 \mu M$ 로 증가될 때 수축이 일어난다. 따라서 이러한 Ca^{++} 의 세포내로의 이동에 미치는 영향을 연구하기 위하여 Ca^{++} 이 제거된 상태에서 고농도의 KCL로 세포를 탈분극시키거나 norepinephrine을 투여 한 후 calcium 농도를 증가시켜 혈관의 수축을 관찰함으로써 전위-작동통로 및 수용체-작동통로에 의한 Ca^{++} 의 세포내 이동을 증명할 수 있다. 이때 norepinephrine에 의한 혈관 수축은 전위-작동통로의 개방에 의한 수도 있으므로, 전위-작동통로 차단제인 nifedipine을 먼저 투여하여야 순수한 수용체 작동통로의 작용을 증명할 수 있다고 주장하기도 한다³⁴⁾. 본 실험에서는 propofol에 의해 KCl에 의한 탈분극 후 Ca^{++} 농도가 $2.5 mM$ 이상에서 수축 정도가 유의있게 감소되었다. Propofol의 농도 증가에 따라 수축 크기의 감소를 평가하는 것이 정확하나 본 실험에서는 propofol $10^{-4} M$ 한 농도에서의 반응을 측정하였다. 이는 임상적 농도보다 높지만 본 실험의 대략적인 50% 혈관이완 농도이며, 다른 실험에서 Ca^{++} 유입 차단효과가 증명된 농도이기에 이러한 농도를 선택하여 실험하였다. 또한 본 실험에서는 phenylephrine으로 수축을 유발함으로써 수용체-작동통로에 의한 calcium의 유입으로 평활근을 수축시킨 결과 propofol의하여 수축 크기가 감소하였다. 이러한 수축억제 정도는 전위-작동수용체의 차단에 의한 것보다 그 크기가 더욱 컸으며, 또한 낮은 Ca^{++} 의 농도($0.5 mM$)에 차단효과가 나타났다. 따라서 이러한 결과는 phenylephrine은 전위-작동통로를 개방에는 관여되지 않고 순수한 수용체 작동통로 활성화에 국한된 것으로 추측되어진다. 결과적으로 본 실험을 통하여 propofol의 Ca^{++} 유입 억제는 전위-작동통로와 수용체-작동통로에 모두 관여하나 수용체-작동통로에 주로 관여하는 것으로 추측된다. 세포내의 Ca^{++} 이동에 대한 연구는 일반적으로 caffeine으로 평활근을 수축시켜 SR내의 저장된 Ca^{++} 을 고갈시킨 후 Ca^{++} -free 용액에서 Ca^{++} 을 첨가하는 방법을 이용하나 본 실험에서는 SR에서의 저장된 Ca^{++} 의 유리

를 차단하는 ryanodine을 처리한 후 세포외에서 Ca^{++} 을 투여하여 혈관을 수축시키는 방법으로 propofol의 세포내에서 Ca^{++} 의 유리와 관련성을 실험하였다. 실험 결과 대조군과 차이가 없어 propofol의 이완작용은 세포내의 Ca^{++} 이동과 관련이 없는 것으로 추측된다. 그러나 Yamaoue등³³⁾은 고농도 propofol $10^{-4} M$ 에서만 caffeine의 수축이 약간 감소되는 것을 관찰하여 고농도의 propofol에서는 세포내의 Ca^{++} 이동에도 관여하는 것으로 보고하였다. 세포내에서 Ca^{++} 의 작용부위에서의 직접적인 억제에 의하여서도 평활근이 이완될 수 있다. 따라서 propofol의 Ca^{++} 의 작용부위와의 관련성도 연구되어야 한다.

본 실험 결과 propofol은 임상적인 농도에서 폐동맥혈관을 이완시키지 못하나, 농도가 증가함에 따라 비례적으로 폐혈관을 이완시킨다. 이러한 propofol의 폐혈관이완 기전은 내피세포에 비의존적이며, 세포외의 Ca^{++} 이동을 비특이적으로 Ca^{++} 작동통로를 차단하여 나타나며 주로 수용체-작동 통로에 의한 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

1. Higgins TI: Pro: early endotracheal extubation is preferable to late extubation in patients following coronary artery surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1992; 6: 494-498.
2. Chong JL, Grebenik C, Sinclair M: The effect of a cardiac surgical recovery area on the timing of extubation. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1992; 7: 137-141.
3. Chong JL, Pillai R, Fisher A: Cardiac surgery: moving away from intensive care. *Br Heart J* 1992; 72: 956-963.
4. Rider LG, Clarke WR, Rutledge J: Pulmonary hypertension in a seventeen-year-old boy. *J Pediatr* 1992; 120: 149-159.
5. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS: Endothelium derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 1987; 61: 866-879.
6. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH: Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990; 347: 768-770.
7. Claeys MA, Gepts E, Camu F: Haemodynamic

- changes during anesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anesth* 1988; 60: 3-9.
8. Naeije R, Lejeune P, Leeman M, Melot C, Deloof T: Effects of propofol on pulmonary and systemic arterial pressure-flow relationships in hyperoxic and hypoxic dogs. *Br J Anaesth* 1989; 62: 532-539.
 9. Rouby J-J, andreew A, Leger P, Arthaud M, Landault C, Vicaud E, et al: Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 75: 32-42.
 10. Park WK, Lynch III C, Johns RA: Effects of propofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery. *Anesthesiology* 1992; 77: 956-963.
 11. Rich GF, Roos CM, Anderson SM: Direct effects of intraenous anesthetics on pulmonary vascular resistance in the isolated rat lung. *Anesth Analg* 1994; 78: 961-966.
 12. Uezono S, Clarke WR: The effect of propofol on normal and increased pulmonary vascular resistance in isolated perfused rabbit lung. *Anesth Analg* 1995; 80: 577-582.
 13. Van Aken H, Meninshausen E, Prien T, Brussel T, Heinecke A, Lawin P: The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. *Anesthesiology* 1988; 68: 157-163.
 14. Coastes DP, Monk CR, Prys-Robers C, Turtle M: Hemodynamic effects on infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 64-70.
 15. Profeta JP, Guffin A, Mikula S, Dolman J, Kaplan JA: The hemodynamic effects of propofol and thiamyl sodium for induction in coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1987; 66: S142.
 16. Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E: Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anesth Analg* 1991; 72: 28-35.
 17. Lepage J-Y M, Pinaud ML, Helias JH, Cozian AY, Le Normand Y, Souron RJ: Left ventricular performance during propofol or methohexital anesthesia: isotopic and invasive cardiac monitoring. *Anesth Analg* 1991; 73: 3-9.
 18. MacPherson RD, Rasiah RL, McLeod LJ: Propofol attenuates the myogenic response of vascular smooth muscle. *Anesth Analg* 1993; 76: 822-829.
 19. Biddle NL, Gelb AW, Hamilton JT: Propofol differentially attenuates the responses to exogenous and endogenous norepinephrine in the isolated rat femoral artery in vitro. *Anesth Analg* 1995; 80: 793-799.
 20. Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen IA, Beeckman CP, Hanegreefs GH: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary by-pass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1115-1120.
 21. Pensado A, Molins N, Alvarez J: Effects of propofol on mean arterial pressure and systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 498-501.
 22. Cockscott ID: Propofol(Diprivan) Pharmacokinetics and metabolism-an overview. *Postgrad Med J* 1985; 61: 45-50.
 23. Herregods L, Golly G, Versichelen L, Rossel MT: Propofol combined with nitrous oxide-oxygen for induction and maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia* 1987; 42: 360-365.
 24. 한석주, 구본업: Thiopental, Propofol, Etomidate가 흰쥐의 적출대동맥과 폐동맥에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1524-1531.
 25. Furchgott RF, Zawadzki JV, Cherry PD: Role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu Rev Pharmacol* 1984; 24: 175-197.
 26. Palmer PMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
 27. Terasako K, Nakamura K, Miyawaki I, Toda H: Inhibitory effects of anesthetics on cyclic guanosine monophosphate(cGMP) accumulation in rat cerebellar slices. *Anesth Analg* 1994; 79: 921-926.
 28. Petros AJ, Bogle RG, Pearson JD: Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1993; 109: 6-7.
 29. Miyawaki I, Nakamura K, Terasako K: Modification of endothelium-dependent relaxation by propofol, ketamine, and midazolam. *Anesth Analg* 1995; 81: 474-479.
 30. Bohr DH: Vascular smooth muscle: Dual effects of calcium. *Science* 1963; 139: 597-599.
 31. Hudgins PM, Weiss GB: Differential effects of calcium removal upon vascular smooth muscle contraction induced by norepinephrine, histamine and potassium. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159: 91-99.
 32. Chang KSK, Lacy MO, Davis RF: Propofol produces vasodilation by a calcium by a calcium channel antagonist action. *Anesthesiology* 1991; 75: A553.

33. Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG: Vasodilation and mechanism of action of propofol in porcine coronary artery. *Anesthesiology* 1994; 81: 443-451.
34. Nelson MT, Standen NB, Brayden JE, Worley JF: Noradrenaline contracts arteries by activating voltage dependent calcium channels. *Nature* 1988; 336: 382-385.
-