

흰쥐 횡격막 표본에서 Dexamethasone이 신경근육 전달에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, *순천향대학교 의과대학 마취통증의학교실

구본녀 · 남용택 · 신양식 · 한정미 · 이정석* · 김성열*

= Abstract =

Effects of Dexamethasone on Neuromuscular Transmission in a Phrenic Nerve-Hemidiaphragm Preparation in the Rat

Bon Nyeo Koo, M.D., Yong Taek Nam, M.D., Yang-Sik Shin, M.D., Jeong Mi Han, M.D.,
Jeong Seok Lee, M.D.*, and Sung Yell Kim, M.D.*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine,
*Sooncheonhyang University, Seoul, Korea

Background: MacFarlane and Rosenthal reported a case of acute quadriplegia after nondepolarizing muscular blocking agents in status asthmaticus patient treated with high doses of corticosteroid. Reports regarding the reactions of glucocorticoid treated muscles to neuromuscular blocking agents are sparse and inconsistent. The aims of this study were to examine the degree of muscle atrophy and its effects on sensitivity to neuromuscular blocking agents in relation to the dose and duration of dexamethasone.

Methods: Sixty Sprague-Dawley rats were divided into six groups. They were treated daily with dexamethasone 0.4 mg/kg and 4 mg/kg daily for 1 week or 3 weeks. The two control groups were treated with normal saline. The day after treatment, the dose-response curves of vecuronium were measured using a phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. To classify muscle fiber, the diaphragm was stained for myofibrillar adenosine triphosphatase after alkaline and acid preincubation, and a morphometric examination was carried out.

Results: The diaphragmatic muscle in rats treated with long term, high dose dexamethasone showed significant atrophy. For the short term, low dose dexamethasone group, the ED50 and ED95 of vecuronium decreased 41.5% and 26.8% compared to those of the control group, respectively ($P < 0.05$). However, the ED50 of vecuronium in the long term, high dose dexamethasone group increased 22.2% compared to that of the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: This study suggests that sensitivity to vecuronium was not modulated by dexamethasone-induced muscle atrophy. Quantitative changes of receptors at the neuromuscular junction or some another process might be responsible for this change. (*Korean J Anesthesiol* 2003; 44: 377~385)

Key Words: Dexamethasone; dose-response curve; phrenic nerve-hemidiaphragm Preparation; vecuronium.

논문접수일 : 2002년 10월 11일

책임저자 : 남용택, 서울시 강남구 도곡동 146-92번지, 영동세브란스병원 마취통증의학교실, 우편번호: 135-720

Tel: 02-3497-3520, Fax: 02-3463-0940, E-mail: ytnam@yumc.yonsei.ac.kr

박사학위 논문임.

본 연구는 2001년도 연세대학교 대학원 우수논문 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

현대 의학에 있어 steroids는 임상적으로 부신이나 뇌하수체의 구조적 혹은 기능적인 장애로 부신피질 홀몬의 분비가 부족할 때 대치요법으로 이용되거나, 알레르기 질환, 결체조직 질환, 관절염, 혈액 질환 등의 치료제로 광범위하게 사용되고 있다.¹⁾

1977년 MacFarlane과 Rosenthal에 의해 처음으로 많은 용량의 steroids 치료로 인한 급성 사지마비 증후군이 보고된²⁾ 이래, 근력 약화와 연관된 임상 보고들에서 다량의 steroids와³⁾ 근이완제를⁴⁾ 투여 받았던 기왕력이 있다. 이 두 약제를 병용했던 경우, 빠르게는 96시간 동안 투여 후에 심한 근력 감소가 나타났으며, 수 주 혹은 수개월간의 회복기가 필요했다고 한다.⁵⁾ 대표적인 예로서 생명을 위협할 만한 천식이나²⁾ 폐 이식 후 거부반응 치료 시⁶⁾ 고용량의 steroids가 사용된다. Steroids의 사용은 많은 부작용을 야기할 수 있는데, 그 중에서도 특히 주로 중환자실에서 사용되는 고용량의 steroids는 근육병증(myopathy)을 일으킨다고 하며 이는 동물실험에서도 입증되었다.^{7,8)}

중환자실에서 기계 호흡을 하는 환자들 중 약 70%에서 전신적 근력 약화를 경험하는데⁹⁾ 이들 중 대부분 환자가 steroids를 투여 받은 기왕력이 있어 이 둘 간의 연관성이 제시되었다. 호흡근을 포함한 전신 근력 약화가 야기되면 중환자실에서 기계 호흡의 이탈을 지연시켜 중환자실 입원기간을 연장시키며 수 주 또는 수개월간의 비싼 재활교육을 필요로 하게 된다.

그러나 steroids를 장기적으로 사용한 경우 근육의 근이완제에 대한 반응은 일관되지 않은 결과들을 보이고 있으며,¹⁰⁻¹⁴⁾ 그 차이에 대한 이유도 명확히 밝혀지지 않고 있다.

본 연구는 dexamethasone의 투여 용량과 기간에 따른 흰쥐 횡격막근육의 병태학적 변화를 관찰하고 그에 따른 횡격막신경근(phrenic nerve-hemidiaphragm) 표본에서 근이완제의 effective dose, 50% (ED₅₀)와 effective dose, 95% (ED₉₅)를 봄으로써, dexamethasone의 기간과 용량에 따라 근위축 정도와 근이완제 민감도가 어떤 차이를 보이는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

200-250 g의 7주령 흰쥐(Sprague-Dawley rat) 수컷 60마리를 이용하였다. 실험 기간동안 12시간 낮, 12시간 밤의 주기와 실내 온도를 25°C로 유지하였으며, 한 우리(cage)에 5마리씩 사육하였다. 실험군은 dexamethasone의 투여 용량과 투여 기간에 따라 모두 6 군으로 하여 각 군에 10마리씩 배정하였다. 대조군에는 생리 식염수를, 저용량군에는 dexamethasone (유한양행, 대한민국) 0.4 mg/kg을, 고용량군에는 dexamethasone 4 mg/kg을⁷⁾ 매일 복강내 주사하였다. 각각의 실험 약제는 5% 포도당 용액 2 ml에 희석하여 주사하였다. 이 세 가지 약물을 1주간과 3주간 동안에 걸쳐 주사하였다.

성장률 측정

흰쥐의 성장률은 몸무게를 기준으로 하였다. 몸무게는 아침먹이 주기 전에 주당 3회 저울로 측정하였다.

용량-반응 실험

횡격막신경근 표본: 마지막 주사 24시간 후에 흰쥐를 halothane (일성신약, 대한민국)으로 마취 유도 후 필요할 때마다 복강 내로 2.5% thiopental sodium (중외제약, 대한민국) 0.5-2.0 ml를 주사하여 마취시킨 후 앞쪽 흉복부를 절개하고 약 3 cm 길이의 횡격막신경근 표본을 채취하여 Krebs 용액이 담겨 있는 페트리 접시(petri dish) 내에서 불필요한 조직을 분리했다. 실험조(bath) 내 고정장치에 표본의 늑골 부위(costal margin)를 고정하고 횡격막신경은 신경자극을 위한 전극에 고정하였다. 표본의 건축 부위(tendinous portion)에 고리(hook)를 이용하여 2 g의 전부하를 가하도록 전환기(Grass FT-03, USA)에 연결하였다. 한편 이중 벽의 실험조 내에 100 ml의 Krebs 용액의 pH를 7.4로 유지하기 위하여 5% CO₂와 95% O₂로 기포화 시키고 온도는 수조(water bath)를 이용하여 32°C로 유지시켰다.¹⁵⁾

사용된 Krebs 용액의 조성은 NaCl 118 mM, KCl 5.0 mM, CaCl₂ 2.5 mM, NaHCO₃ 30.0 mM, KH₂PO₄ 1.0 mM, MgSO₄ 1.0 mM (Sigma Chemical Co., USA) 그리고 포도당 11 mM (YAKURI PURE CHEMICALS, Japan)이었다.

신경자극 및 근연축 반응: 전기 자극기(Grass S88, Grass Inc., Quincy, Mass., USA)와 각각의 isolation unit (SIU 5B, Grass Inc., USA)을 통해 0.2 msec의 사각파장(square wave)으로 0.1 Hz의 극대자극(supramaximal stimuli)을 횡격막신경에 가하여 나타나는 횡격막근육의 연축 반응을 역변환기(Grass FT-03, Grass Inc., USA)를 통하여 power Macintosh (Power Lab version 3.6)로 기록하였다. 근이완 반응의 효과는 대조 연축에 대한 백분율로 나타내었다.

용량-반응 곡선을 통한 ED₅₀ 및 ED₉₅: 단순자극에 의한 근연축 반응이 한시간 이상 안정된 후, vecuronium (이연제약, 대한민국)을 50µg씩 투여하면서 근연축 높이가 5회 이상 변하지 않을 때 추가 용량을 투여하는 방법으로 연축 높이의 반응을 관찰하였다(Fig. 1). S자형 E_{max} 모델(E_{max}; maximum effect)을 이용하여 아래와 같은 용량-반응 관계식을 computer software인 SigmaPlot windows version 5.0 (SPSS Inc, USA)으로부터 도출하였다. 용량-반응 관계식 $y = y_0 - (E_{max} \times x^r)/(ED_{50}^r + x^r)$ 으로부터 각 군의 ED₅₀ 및 ED₉₅를 계산하였다.

횡격막근육의 형태 변화 관찰과 형태계측 검사

각 군 당 3마리씩 횡격막을 적출하여 동결시킨 후

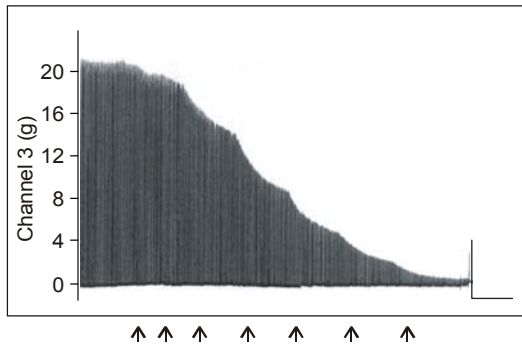


Fig. 1. A typical tracing of mechanomyogram on power Macintosh graphs. The phrenic nerve-hemidiaphragm tissues of the rat were prepared after dexamethasone or normal saline intraperitoneal injection during 1 week and 3 weeks, respectively. The stimulation of a single twitch was square wave of 0.2 msec and 0.1 Hz. The responses were recorded in power Macintosh (Power Lab version 3.6). Arrows (↑) indicate the time when 50µg of vecuronium was administered cumulatively when the twitch responses were stable.

동결 절편기(cryostat)를 이용해 10µm 두께로 가로 단면을 만들어 조직 표본을 제작하였다. 일부는 H-E (heamatoxyline and eosin) 염색하여 근육 모양(pattern)과 조직학적 소견을 비교하였고, 다른 하나는 pH 4.3, pH 4.6과 pH 9.4에서 배양한 후 myofibrillar adenosine triphosphatase (ATPase) 염색하였다. 세 가지 근섬유가 가장 잘 분별되는 pH 4.6에서 근섬유를 I (slow twitch)형, IIa (fast twitch oxidative)형, IIb (fast twitch glycolytic)형으로 분류하여,¹⁶⁾ 1, 3주 후의 각 군간의 차이를 비교하였다. 형태계측(morphometry) 검사는 optimas 6.1 컴퓨터 프로그램을 이용한 computerized image analysis system에 연결하여^{17,18)} 각각의 근섬유의 단면적을 계측하였다. 각각의 횡격막에서 적어도 100개 이상의 근섬유를 계측하였다.

통계 처리

본 기초 연구의 결과는 평균 ± 표준오차로 나타내었다. 각 군의 근섬유 종류에 따른 단면적의 비교 및 vecuronium의 ED₅₀ 및 ED₉₅ 비교는 1주간의 세 군 및 3주간의 세 군간에 ANOVA test로 비교하였다. 각 군의 차이는 Duncan's multiple range test를 통하여 평가하였다. P 값이 0.05 미만일 때 유의 있는 것으로 판정하였다. 모든 통계는 SPSS package 프로그램을 이용하여 처리하였다.

결 과

성장률

대조군에서는 실험기간 동안 직선적인 체중 증가

Table 1. Daily Growth Rate of Each Group

Group	Daily growth rate
Control	6.9 ± 0.7
Low dose	1.4 ± 0.7*
High dose	-0.9 ± 0.4* [†]

The values are mean ± SEM, g/rat/day. Control: administered with the same volume of normal saline as dexamethasone groups, Low dose: dexamethasone was injected intraperitoneally 0.4 mg/kg, High dose: dexamethasone was injected intraperitoneally 4 mg/kg into the rat. *: P < 0.05 vs. Control group, [†]: P < 0.05 vs. Low dose group.

를 보였으나, 저용량군에서는 미미한 체중 증가가 일어났다. 고용량군에서는 오히려 체중이 감소하였다. 일일 성장률은 대조군에서는 하루 평균 6.9 g의 체중 증가가, 저용량군에서는 1.4 g의 체중 증가가 있었으나, 고용량군에서는 하루 평균 0.9 g씩 체중이 감소하였다(Table 1).

근이완제의 민감도

신경자극 및 근연축 반응을 이용한 근이완제의 용량-반응 실험에서는 1주 저용량군에 있어 vecuronium의 ED₅₀와 ED₉₅가 1주 대조군에 비해 각각 41.5%와 26.8%로 감소하였으나(P < 0.05), 3주 저용량군은 3주 대조군과 차이가 없었다(Table 2).

반면에 1주 고용량군의 vecuronium ED₅₀와 ED₉₅는 1주 대조군과 차이가 없었으나, 3주 고용량군의 vecuronium ED₅₀는 3주 대조군에 비하여 22.2% 증가하였으며(P < 0.05), 3주 고용량군의 vecuronium ED₉₅는 3주 대조군과 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. ED₅₀ and ED₉₅ of Vecuronium by Dose-Response Curves

Group	ED ₅₀	ED ₉₅
1 week		
Control	263.89 ± 12.81	472.67 ± 16.15
Low dose	154.40 ± 31.78*	346.20 ± 37.26*
High dose	292.78 ± 23.54	541.00 ± 41.56
3 weeks		
Control	259.92 ± 19.08	473.61 ± 22.43
Low dose	294.00 ± 24.06	409.25 ± 47.97
High dose	317.55 ± 20.52	491.36 ± 26.56

Values are mean ± SEM, µg/100 ml. Dexamethasone was injected 0.4 mg/kg in Low dose group and 4 mg/kg in High dose group into the rat peritoneal cavity. The experimental drug was injected for 1 week and 3 weeks, respectively. Control: administered with the same volume of normal saline as dexamethasone groups. ED₅₀ and ED₉₅ were calculated through SigmaPlot windows version 5.0 using dose-response curve. *: P < 0.05 vs. each 1week- and 3 weeks-Control.

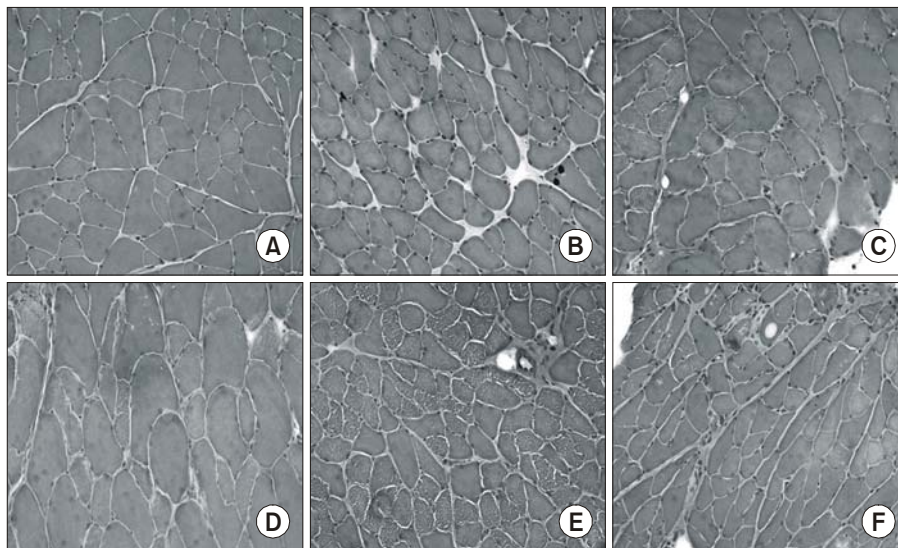


Fig. 2. The muscle pattern of the rat diaphragm observed by H-E stain (× 100). (A) administered with intraperitoneal normal saline for 1 week, (B) administered with intraperitoneal dexamethasone 0.4 mg/kg for 1 week, (C) administered with intraperitoneal dexamethasone 4 mg/kg for 1 week, (D) administered with intraperitoneal normal saline for 3 weeks, (E) administered with intraperitoneal dexamethasone 0.4 mg/kg for 3 weeks, (F) administered with intraperitoneal dexamethasone 4 mg/kg for 3 weeks. As the duration and dose of dexamethasone administration have increased, myogenic changes have increased as well. Although there were much more nuclei and connective tissues between muscle fibers in the 3 weeks-High dose group, the architecture of the muscle fibers were preserved and there was no necrotic muscle fiber.

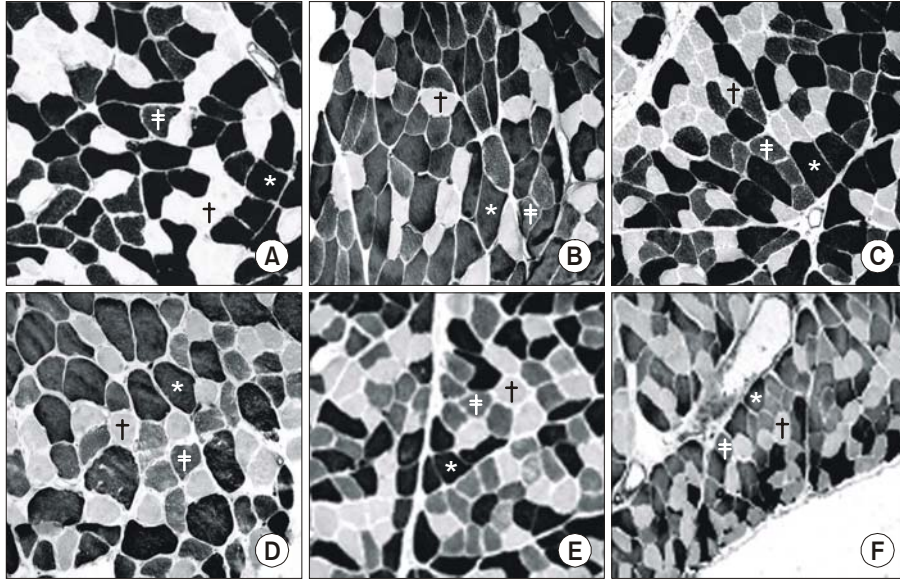


Fig. 3. The muscle typing of the diaphragm by myofibrillar adenosine triphosphatase (ATPase) stain at pH 4.6 ($\times 200$). (A) administered with intraperitoneal normal saline during 1 week daily, (B) administered with intraperitoneal dexamethasone 0.4 mg/kg during 1 week daily, (C) administered with intraperitoneal dexamethasone 4 mg/kg during 1 week daily, (D) administered with intraperitoneal normal saline during 3 weeks daily, (E) administered with intraperitoneal dexamethasone 0.4 mg/kg during 3 weeks daily, (F) administered with intraperitoneal dexamethasone 4 mg/kg during 3 weeks daily. Type I (*), IIa (†), and IIb (‡) fibers are indicated.

횡격막근육의 형태 변화 관찰

Dexamethasone을 많은 용량을 투여하거나, 오랫동안 투여할수록 근육 변화가 나타나 핵의 수가 증가하였으며, 근섬유 사이의 결체조직이 증가하였다. 그러나, 근다발(fascicle)의 모양은 보존되었으며, 피사된 근섬유도 관찰되지 않았다(Fig. 2).

조직화학과 형태계측상의 근섬유 위축 정도

pH 4.3, pH 4.6과 pH 9.4로 배양한 후 ATPase 염색하여, 세가지 근섬유가 가장 잘 구별되는 pH 4.6에서 근섬유를 분류한 결과(Fig. 3), 1주 저용량군과 1주 고용량군 모두에서 IIb형 근섬유의 위축을 관찰할 수 있었다($P < 0.05$, Fig. 4A). 3주 대조군에 비해 3주 저용량군과 3주 고용량군에서 전반적인 근위축을 관찰할 수 있었는데($P < 0.05$), 3주 고용량군에서는 3주 저용량군에서보다 IIa형과 IIb형 근섬유에 더 심한 근위축이 관찰되었다($P < 0.05$, Fig. 4B). 근육의 근섬유 숫자나 근섬유 조성에는 별 차

이가 없었으나, 근섬유 개개 별 위축에 의해 근위축이 일어났다.

고찰

본 연구 결과 dexamethasone의 고용량에서, 투여기간이 길 때 근육의 변화가 일어나 핵의 수가 증가하며, 근섬유 사이의 결체조직이 증가한 반면에 근섬유 숫자나 근섬유 type 조성에는 별다른 차이가 없었다. 저용량이든 고용량이든 1주간 dexamethasone을 투여한 경우 IIb형 근섬유의 위축이 관찰되었다. Dexamethasone 투여 3주 후에는 전반적인 근위축을 관찰할 수 있었으며, 특히 고용량에서는 IIa형과 IIb형 근섬유에서 더 심한 근위축이 관찰되었다. 또한 흰쥐의 체중도 생리식염수만 투여한 경우와 비교하여 dexamethasone의 고용량과 장기 투여했을 때, 성장의 둔화를 뚜렷하게 보였다. 이는 steroids가 근육의 근섬유 숫자나 근섬유 조성에는 영향을 미치지 않으나, 근섬유 개개 별 위축에 의해 근육의 용적을

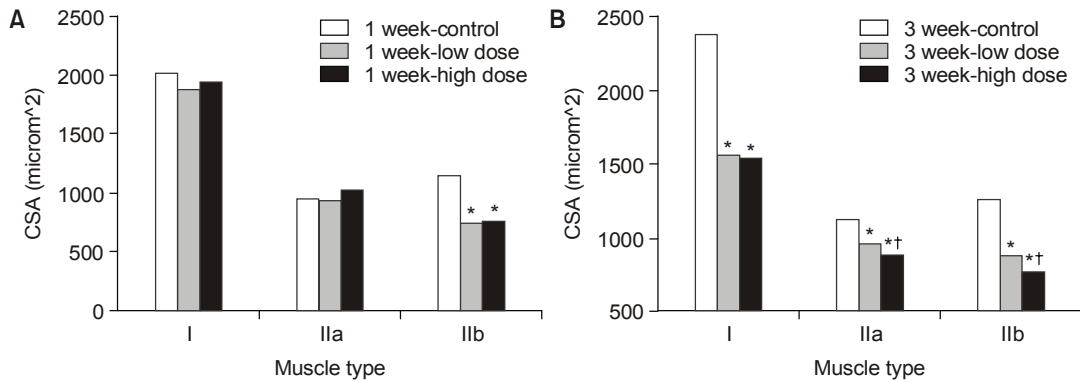


Fig. 4. The cross sectional area (CSA) of the muscle fiber in each muscle type. All muscle fibers were identified under myofibrillar adenosine triphosphatase stain at pH 4.6. The cross sectional areas were measured by computerized image analysis system using optimas 6.1. (A) The CSAs of the muscle fibers in each muscle type were measured after dexamethasone or normal saline injection during 1 week and (B) 3 weeks, respectively. □ Control: administered with normal saline, ▒ Low dose: administered with dexamethasone 0.4 mg/kg, ■ High Dose: administered with dexamethasone 4 mg/kg. *: P < 0.05 vs. each 1week- and 3weeks-Control. †: P < 0.05 vs. 3weeks-Low dose.

감소시키며, 투여 용량과 투여 기간이 길수록 더 심한 근위축이 유발된다는 이전의 보고들과^{7,8,17,19} 일치하였다.

그러나 신경자극 및 근연축 반응을 이용한 vecuronium의 용량-반응 실험에서는 1주간 저용량의 dexamethasone을 투여했을 때 vecuronium의 ED₅₀와 ED₉₅가 생리식염수만을 투여한 경우에 비해 각각 41.5%와 26.8%로 감소한 반면, 3주간 고용량의 dexamethasone을 투여했을 때만 ED₅₀가 22.2% 증가하여 근위축의 정도와 직접적인 연관성이 없었다.

Ferguson 등은²⁰ 토끼에 3주간 prednisolone을 투여한 결과, 횡격막 이외의 호흡근육과 골격근에서 IIb형 근섬유의 위축을 관찰하였다고 하나, steroids의 종류에 따라서는 차이가 있어 triamcinolone과 같은 fluorinated steroids와 prednisolone과 같은 nonfluorinated steroids는 쥐의 횡격막의 수축 성상(contractile property)과 형태(morphology)에 서로 다른 영향을 미치며, triamcinolone과 같은 fluorinated steroids에서 선택적인 IIb형 근섬유 위축으로 인한 더 심한 근위축을 관찰할 수 있었다고 한다.⁸ 본 실험에 사용한 dexamethasone은 대표적인 fluorinated steroids로서 1주간 투여했을 때는 주로 IIb형 근섬유의 위축이 나타났다. 투여 기간을 3주까지 연장했을 때는 전반적인 근위축이 나타났으며, 3주간 고용량의 dexame-

thasone을 투여했을 때는 IIa형과 IIb형 근섬유가 더 위축됨을 관찰할 수 있었다. 이와 같이 steroids를 투여하여 호흡근의 부피가 감소하면, 호흡근 근력도 감소하게 되며, 호흡근 근력이 정상의 30% 이하로 감소되면, 그로 인해 호흡 부전이 야기될 수 있다.²¹

근위축 및 근력 약화와 근이완제에 대한 반응의 변화 등은 steroids를 많은 용량으로 장기간 사용할 경우 나타날 수 있는 부작용이며, 이에 관한 임상 증례와 동물 실험을 통한 보고들이 있다.¹⁰⁻¹⁴ 그러나 이에 따른 근이완제에 대한 근육의 반응은 연구들간에 상충된 결과들을 보였으며, 그 차이에 대한 이유는 명확치 않다. 한 임상 증례에서 다양한 steroids를 장기간 투여 받았으며 수술 전에 250 mg hydrocortisone과 500 mg aminophylline을 일회 정맥 주사하였던 천식 환자에서 신경근 차단을 위한 pancuronium의 요구량이 증가하였다.¹³ 반면에 주 3회씩 hydrocortisone 2 mg/kg을 30일간 근육 주사한 고양이에서 전경골근(anterior tibialis muscle) 또는 가자미근(soleus muscle)에서의 pancuronium에 대한 용량-반응 곡선에 변화가 없었다.¹⁴

In vitro 실험에서 steroids는 신경근육 전달에 있어 연접전 소통 효과(presynaptic facilitatory effect)와 연접후 억제 효과(postsynaptic inhibitory effect)를 둘 다 갖으며, 전자는 더 적은 용량에서, 후자는 고용량 사

용시 뚜렷이 나타난다.²²⁻²⁶⁾ 소량의 steroids를 사용하면 운동신경 말단내로 choline의 섭취(uptake)가 증가하여²⁷⁾ ACh의 합성 촉매 효소인 choline-O-acetyltransferase를 촉진시켜 ACh의 생성이 많아지고 ACh 저장 장소인 연접 낭포가 커지게 되어²⁸⁾ acetylcholine(ACh)의 생성과 분비가 증가함으로써 근육의 근력 생성 증가와 근이완제에 대한 저항을 나타낸다. 따라서 잉여 ACh이 많아 휴식상태에서도 많은 ACh이 연접 간격으로 자연 분비되어 연접후막에서 미소중판 전위(miniature endplate potential)가 증가하게 된다. 이러한 일련의 과정을 통해, 일회 사용된 steroids에 의해 비탈분극성 근이완제의 작용을 길항시키는 효과가 나타난다.^{25,29)} 그러나 in vivo로 쥐에게 1주간 prednisolone을 근육 주사했던 경우에는, 저용량에서 오히려 nAChR의 발현이 감소하였고³⁰⁾ 이로 인해 d-tubocurarine의 ED₅₀도 감소하는 결과를 보였다. 이는 전술한 대로 steroids로 인해 유발된 연접 전막에서 유리되는 ACh의 증가된 농도에 연접후막이 계속해서 노출되었기 때문에 저용량의 steroids 사용군의 수용체 수가 하향조절(down regulation)된 것으로 생각된다.³¹⁾

본 연구에서 저용량의 dexamethasone을 1주간 투여하였을 때는 vecuronium의 ED₅₀가 감소하여, 이전의 연구 결과와³⁰⁾ 일치하였다. 그러나 같은 저용량을 3주간 투여하자 근이완제에 대한 반응성에 차이가 없어졌다. 이는 아마도 steroids가 연접전과 연접후에 미치는 효과가 서로 상반되기 때문으로 생각된다. 즉 지속적인 steroids 투여로 인해 신경근 전달 과정이 지속적으로 억제되고²⁵⁾ 이로 인해 nAChR가 상향조절(up regulation)되나,³¹⁾ 지속적으로 연접전막에서의 ACh 유리가 증가되어 수용체를 하향조절할 것으로 생각된다. 이렇게 상충되는 효과로 인해 수용체 수의 변화가 상쇄되고 근위축으로 인해 3주 후 저용량의 dexamethasone 투여군에서는 vecuronium의 ED₅₀가 변화 없었던 것으로 생각된다.

한편, steroids는 신경근육 전달 과정에도 영향을 미친다.^{32,33)} Bouzat과 Barrantes에 의하면³²⁾ hydrocortisone에 의해 nAChR의 개방 상태 기간이 50% 감소하며, 근이완제가 작용하는 부위와는 상이한 부위에 작용하여 allosteric하게 매개되는 통로 차단(channel blockade) 역할을 한다. Two electrode voltage clamp를 이용한 실험상 nAChR에서 corticosteroids와 vecuro-

nium은 신경근육 전달에 있어 부가적인 억제 관계에 있음이 밝혀졌다.³³⁾

Dodson 등에³⁴⁾ 의하면 nAChR의 약리학적 탈신경이 중환자실 환자들의 근력 약화에 중요한 역할을 하며, 신경근육 이음부에서 nAChR에 강력한 약리적 억제작용에 의해 기능적 탈신경이 야기될 수 있다. 이러한 탈신경은 연접후막에 장기간 지속되는 기능적인 변화를 일으킬 수 있다. 탈신경에서는 fetal subtype의 nAChR가 근섬유 전 표면을 따라 발현되며 종말판에 인접한 extrajunctional region에 가장 많다.³⁵⁻³⁷⁾ 이외에도 화상, 부동 상태(immobility) 등과 같은 다양한 상황에서, 탈신경에 따른 골격근에서의 변화와 유사한 변화가 유발될 수 있다.^{31,38-40)} 또한 nAChR가 많이 증가했던 환자들을 추적 조사한 결과, 대부분 많은 양의 근이완제를 사용했을 뿐만 아니라, 다량의 steroids를 사용했던 것으로 보아 이 두 약물간에 nAChR의 수를 변화시키는 데에 있어 상승작용을 하는 것으로 보인다.³⁴⁾ 동물 실험에 의하면 근이완제에 의하여 약리학적으로 탈신경된 근육은 steroids에 더욱 취약하게 된다.^{41,42)} 쥐에서 수술조작에 의한 탈신경과 함께 고용량의 dexamethasone을 투여하여, 각각의 처치를 따로 했을 때보다 더욱 심한 근위축을 관찰할 수 있었다.⁴¹⁾

한편, 쥐 태아의 척수 운동 신경원에 이식하여 배양시킨 사람의 근육 monolayer를 이용한 in vitro 실험에서는 3주간 투여된 hydrocortisone에 의해 용량과 시간 의존적으로 이음부 nAChR가 증가하였다.⁴³⁾ 이렇게 상향조절된 nAChR 이온통로는 이온 전도도(ionic conductance)나 개방 및 폐쇄 분포 면에서 고유의 이온통로와 다르지 않다.⁴⁴⁾ 이러한 골격근에 있어 nAChR의 상향조절은 근이완제에 대한 저항을 초래한다.

본 실험에서 고용량의 dexamethasone을 3주간 투여한 후에 발생한 근이완제에 대한 저항은, 첫째로 steroids 약물 자체로 인한 nAChR의 상향조절의 가능성과, 둘째로 지속적으로 고용량의 steroids를 투여함에 따라 신경근육 이음부의 nAChR에 강력한 약리적 억제에 의해 기능적 탈신경과 같은 효과를 유발하여 nAChR이 상향조절되었을 가능성이 있다.

이상의 결과로 dexamethasone 투여 용량과 기간에 따른 근육 및 신경근육 전달의 변화에는 차이가 있음을 알 수 있었다. 저용량의 dexamethasone을 짧은

기간 사용했을 경우, 신경근육 이음부의 연접전소통 효과에 의해 nAChR의 하향조절이 일어나 근이완제에 더욱 민감해졌다. 반면에 고용량의 dexamethasone을 장기간 사용했을 경우에는 심한 근위축에도 불구하고 근이완제에 대한 저항을 관찰할 수 있었는데, 이는 연접후 억제 효과로 nAChR이 상향조절되었기 때문으로 생각된다.

결론적으로 dexamethasone의 용량이 크고 투여 기간이 길수록 횡격막에서의 더 심한 근위축이 초래되었으나, 근위축 정도와 근이완제의 민감도와는 직접적인 상관관계가 없었다. 즉, 저용량을 단기간 투여했을 때는 근이완제에 민감해지고, 고용량을 장기간 투여했을 경우에는 근이완제에 대한 저항을 관찰할 수 있었는데, 이는 dexamethasone의 투여 용량과 투여 기간에 따라 신경근육 전달 과정에서 수용체의 양적 변화나 신경근육 이음부 또는 운동신경 말단부 등의 변화를 야기함으로써 유발될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Schimmer BP, Parker KL: Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. Edited by Hardman JG, Limbird LE: New York, McGraw-Hill company. 2001, pp 1649-77.
- MacFarlane IA, Rosenthal FD: Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977; 2: 615.
- Williams TJ, OHehir RE, Czarny D, Horne M, Bowes G: Acute myopathy in severe asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 460-3.
- Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G, Cox J, Chevolet JC: Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide: occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiologic and histologic examination. *Chest* 1994; 106: 210-20.
- Hirano M, Ott BR, Raps EC, Minetti C, Lennihan L, Libbey NP, et al: Acute quadriplegic myopathy: a complication treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. *Neurology* 1992; 42: 2082-7.
- Trulock EP: Management of lung transplant rejection. *Chest* 1993; 103: 1566-76.
- Sasson L, Tarasiuk A, Heimer D, Bark H: Effect of dexamethasone on diaphragmatic and soleus muscle morphology and fatigability. *Respir Physiol* 1991; 85: 15-28.
- Dekhuijzen PNR, Gayan-Ramirez G, Bock V, Dom R, Decramer M: Triamcinolone and prednisolone affect contractile properties and histology of rat diaphragm differently. *J Clin Invest* 1993; 92: 1534-42.
- Larsson L, Li X, Edstrom L, Eriksson LI, Zackrisson H, Argentini C, et al: Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med* 2000; 28: 34-45.
- Van Marle W, Woods KL: Acute hydrocortisone myopathy. *BMJ* 1980; 281: 271-2.
- Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne L, Grossman JE: Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 1992; 102: 510-4.
- Arts WF, Oosterhuis HJ: Long-term effect of glucocorticosteroids on neuromuscular blocking in mice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 675-7.
- Azar I, Kumar D, Betcher AM: Resistance to pancuronium in an asthmatic patient treated with aminophylline and steroids. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 280-2.
- Durant NN, Briscoe JR, Katz RL: The effects of acute and chronic hydrocortisone treatment on neuromuscular blockade in the anesthetized cat. *Anesthesiology* 1984; 61: 144-50.
- Blbring E: Observations in the isolated phrenic nerve-hemidiaphragm preparation of the rat. *Br J Pharmacol* 1946; 1: 1-38.
- Dubowitz V: Muscle biopsy: a practical approach. 2ed. London, Balliere Tindall. 1985, pp 37-38, 63-64, 74.
- Nava S, Gayan-Ramirez G, Rollier H, Bisschop A, Dom R, Bock V, et al: Effects of acute steroid administration on ventilatory and peripheral muscles in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1888-96.
- 이종은, 강유선, 김용욱, 이원택, 박경아: 신경의 교차연결 후 흰쥐 골격근섬유에 대한 연구: II. 전자현미경을 이용한 미세구조의 계측. *대한해부학회지* 1992; 25: 407-17.
- Ferguson GT, Irvin CG, Cherniack RM: Effect of corticosteroids on respiratory muscle histopathology. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1047-52.
- Ferguson GT, Irvin CG, Cherniack RM: Effect of corticosteroids on diaphragm function and bioche-

- mistry in the rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 156-63.
21. Braun NM, Arora NS, Rochester DF: Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983; 38: 616-23.
 22. Dreyer F, Peper K, Sterz R, Bradley RJ, Muller KD: Drug-receptor interaction at the frog neuromuscular junction. *Prog Brain Res* 1979; 49: 213-23.
 23. 김성열, 김정순, 배상철, 유 희: Corticosteroid가 근이완제 회복지수에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1992; 25: 669-83.
 24. Veldsema-Currie RD, Wolters E, Leeuwijn RS: The effect of corticosteroids and hemicholinium-3 on choline uptake and incorporation into acetylcholine in rat diaphragm. *Eur J Pharmacol* 1976; 35: 399-402.
 25. Leeuwijn RS, Veldsema-Currie RD, van Wilgenburg H, Ottenhof M: Effects of corticosteroids on neuromuscular blocking actions of d-tubocurarine. *Eur J Pharmacol* 1981; 69: 165-73.
 26. Van Wilgenburg H: The effect of prednisolone on neuromuscular transmission in the rat diaphragm. *Eur J Pharmacol* 1979; 55: 355-61.
 27. Leeuwijn RS, Veldsema-Currie RD: Direct effect of glucocorticoids at the neuromuscular junction. *Br J Pharmacol* 1980; 68: 144-5.
 28. Wilson RW, Ward MD, Johns TR: Corticosteroids: a direct effect at the neuromuscular junction. *Neurology* 1974; 24: 1091.
 29. Parr SM, Robinson BJ, Rees D, Galletly DC: Interaction between betamethasone and vecuronium. *Br J Anaesth* 1991; 67: 447-51.
 30. Shin YS, Fink H, Khirroya R, Ibebunjo C, Martyn J: Prednisolone-induced muscle dysfunction is caused more by atrophy than by altered acetylcholine receptor expression. *Anesth Analg* 2000; 91: 322-8.
 31. Martyn JA, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM: Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1992; 76: 822-43.
 32. Bouzat C, Barrantes FJ: Modulation of muscle nicotinic acetylcholine receptors by the glucocorticoid hydrocortisone: possible allosteric mechanism of channel blockade. *J Biol Chem* 1996; 271: 25835-41.
 33. Kindler CH, Verotta D, Gray AT, Gropper MA, Yost CS: Additive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by corticosteroids and the neuromuscular blocking drug vecuronium. *Anesthesiology* 2000; 92: 821-32.
 34. Dodson BA, Kelly BJ, Braswell LM, Cohen NH: Changes in acetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: an investigation of the molecular mechanism of prolonged paralysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 815-21.
 35. Hogue CW Jr, Itani MS, Martyn JA: Resistance to d-tubocurarine in lower motor neuron injury is related to increased acetylcholine receptors at the neuromuscular junction. *Anesthesiology* 1990; 73: 703-9.
 36. Salpeter MM, Marchaterre M, Harris R: Distribution of extrajunctional acetylcholine receptors on a vertebrate muscle: evaluated by using a scanning electron microscope autoradiographic procedure. *J Cell Biol* 1988; 106: 2087-93.
 37. Schuetze SM, Role LW: Developmental regulation of nicotinic acetylcholine receptors. *Ann Rev Neurosci* 1987; 10: 403-57.
 38. Witzemann V, Brenner HR, Sakmann B: Neural factors regulate AChR subunit mRNAs at rat neuromuscular synapses. *J Cell Biol* 1991; 114: 125-41.
 39. Berg DK, Hall ZW: Increased extrajunctional acetylcholine sensitivity produced by chronic acetylcholine sensitivity produced by chronic post-synaptic neuromuscular blockade. *J Physiol* 1975; 244: 659-76.
 40. Pestronk A, Drachman DB, Griffin JW: Effect of muscle disuse on acetylcholine receptors. *Nature* 1976; 260: 352-3.
 41. Rouleau G, Karpatis G, Carpenter S, Soza M, Prescott S, Holland P: Glucocorticoid excess induces preferential depletion of myosin in denervated skeletal muscle fibers. *Muscle Nerve* 1987; 10: 428-38.
 42. DuBois DC, Almon RR: A possible role for glucocorticoids in denervation atrophy. *Muscle Nerve* 1981; 4: 370-3.
 43. Braun S, Askanas V, Engel WK, Ibrahim EN: Long-term treatment with glucocorticoids increases synthesis and stability of junctional acetylcholine receptors on innervated cultured human muscle. *J Neurochem* 1993; 60: 1929-35.
 44. Maestroni E, Lagostena L, Henning RH, Hertog AD, Nobile M: Functional aspects of dexamethasone up-regulated nicotinic acetylcholine receptors in C2C12 myotubes. *Pharmacol Res* 1995; 32: 305-8.