

Desflurane이 심근 소포체로부터의 Ca²⁺ 배출에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실, *아주대학교 의과대학 마취과학교실

배선준 · 이영석* · 심재광 · 김진수* · 문진천 · 남용택

= Abstract =

The Effects of Desflurane on Ca²⁺ Release from the Myocardial Sarcoplasmic Reticulum in Vitro

Sun Joon Bai, M.D., Young Seok Lee, M.D.*, Jae Kwang Shim, M.D.,
Jin Soo Kim, M.D.*, Jin Cheon Moon, M.D., and Yong Taek Nam, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine Seoul;
*Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: The purpose of this study is to examine the effect of Desflurane on myocardial contractility and cellular electrophysiologic behavior in isolated guinea pig and rat right ventricular papillary muscle.

Methods: The isometric force of a guinea pig ventricular papillary muscle was studied in normal and 26 mM Tyrode's solution at various stimulation rates. Experiments using rat papillary muscles under normal Tyrode's solution at resting-state (RS) and using guinea pig papillary muscles under low Na⁺ Tyrode's solution (25 mM) were performed to evaluate the effect on Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum (SR). Normal and slow action potentials (APs) were evaluated by using a conventional micro-electrode technique. Effects of desflurane on SR function in situ were examined by its effect on rapid colling contractures (RCCs). 1 MAC (end-tidal concentration: 6%) and 2 MAC desflurane were applied.

Results: Desflurane equivalent to 6% and 12% depressed guinea pig myocardial contractions in the control to -70% and -40% from RS to 3 Hz stimulation rates. Contractile force after rest in rat and guinea pig myocardium under low Na⁺ Tyrode's solution showed modest depression. In the partially depolarized, β -adrenergically stimulated myocardium, 6% and 12% desflurane caused marked depression of late force (6%: -60%, 12%: -80%) with moderate changes of early peak force (6%: -20%, 12%: -40%). RCCs were abolished at 6% concentration.

Conclusions: The direct myocardial depressant effects of desflurane is slightly greater to those seen with isoflurane. The rapid initial release of Ca²⁺ from the SR by depolarization seems to be modestly depressed, although certain release pathways induced by rapid colling appear to be markedly depressed. (Korean J Anesthesiol 2001; 40: 376~383)

Key Words: Anesthetics, volatile; desflurane. Heart: action potential; calcium current; contractility; rapid colling contracture.

논문접수일 : 2000년 7월 26일

책임저자 : 배선준, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 120-752, 신촌세브란스병원 마취과학교실

Tel: 02-361-5847, Fax: 02-312-7185, E-mail: sjbai1@yumc.yonsei.co.kr

석사학위 논문임.

본 논문은 1997년도 연세대학교 학술연구비로 이루어진 것임.

서 론

대상 및 방법

Desflurane (difluoromethyl-1-fluoro-2,2,2-trifluoroethyl ether)은 미국에서 개발되어 최근 사용되기 시작한 새로운 흡입 마취제로서 현재 임상 마취에서 주된 흡입 마취제로 사용하고 있는 isoflurane의 alpha-ethyl carbon에 결합되어 있는 chlorine을 fluorine으로 대체시켜 합성한 새로운 흡입 마취제이다. Desflurane은 물질 대사과정에서 낮은 대사율을 보이고, 혈액/가스 분배계수는 0.42로서¹⁾ 현재 임상에서 사용되는 여러 가지 흡입마취제중 가장 낮은 마취의 유도 및 각성이 매우 빠르고 또한 생체내 분해가 극히 적어²⁾ 외래환자 마취에 적합한 흡입 마취제로 각광을 받고 있다.

임상에서 Desflurane을 이용한 마취유지시 순환계에 미치는 영향을 보면 흡입농도의 증가에 비례하여 혈압의 감소가 보고되어 있으며,³⁾ 심박출량 및 말초혈관 저항 감소가 보고되고 있다.⁴⁾ 이러한 인체 및 in vivo 동물실험의 결과를 볼 때 desflurane이 순환계에 미치는 영향은 isoflurane과 매우 유사한 것으로 알려져 있다.⁵⁾

흡입마취제인 halothane 및 enflurane의 심근 수축 억제효과는 잘 알려져 있으며, 이는 심근 세포막을 통한 Ca²⁺ 유입의 감소 및 근소포체로부터의 Ca²⁺ 배출의 감소가 주된 원인이며^{6,7)} Isoflurane은 심근 세포막을 통한 Ca²⁺ 유입의 감소가 심근 수축 억제의 주된 원인으로 보고되어 있고, 근 소포체로부터의 Ca²⁺방출에는 미미한 효과를 보이거나 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 그간 desflurane의 심근에 대한 효과는 인체 및 in vivo 동물 실험을 통하여 연구된 바 있으나,¹¹⁻¹⁸⁾ 심근 수축 억제 현상에 대한 기전은 거의 밝혀진 바 없으며 특히 심근 수축 억제에 관계하는 중요한 인자인 근소포체 (sarcoplasmic reticulum)로부터의 Ca²⁺ 배출에 대한 효과는 현재 보고된 바 없다.

본 연구에서는 기니픽 및 쥐의 우심실 유두근을 이용한 기계적 및 전기 생리학적인 실험방법을 통해 desflurane에 의한 직접적인 심근 수축억제에 대한 기전을 밝히고자 하며 또한 그 결과를 동일 마취 농도의 isoflurane과 비교하였다.

Pentobarbital (50 mg/kg)을 복강내 주사로 마취후 암컷 기니픽(300-400 gm) 및 쥐(Sprague-Dawley rat, 300-500 gm)의 우심실 유두근을 적출하였다. 적출된 유두근의 기저부를 pin으로 고정시켜 기존의 acrylic bath에 수평으로 놓이게 한 후 유두근의 건삭(chorda tendinae)을 GRASS FTO3 Force Transducer에 연결하였다. 유두근의 길이는 가장 작은 휴식기 장력 (resting tension)을 보이며 또한 최대의 근수축력을 나타내는 지점에 고정하였다. 95% O₂/ 5% Co₂의 혼합가스로 기포화시킨 정상 Tyrode 용액 [mM: Na 143, K 5, Cl 123, MgSO₄ 1.2, Ca 2, HCO₃⁻ 25, Glucose 11, Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 0.1]을 순환 펌프를 이용하여 분당 12 ml의 속도로 순환시켰으며 용액의 온도는 37°C, pH는 7.4 ± 0.5로 유지하였다. GRASS S44 stimulator에 연결되어 있으며, 또한 bath의 벽에 부착되어 있는 스테인리스강으로 만든 전극을 이용하여 2 msec delay, 0.5 msec duration하에 심근을 자극시켰다. 자극 강도는 활동 전위를 유발시키는 최소 강도의 110%를 적용하였다.

정상 Tyrode 용액하의 근수축

기니픽 유두근의 정상 심근 수축의 정도는 최대장력(peak force) 및 최대장력 발생속도(maximum rate of force development, dF/dt-max)의 측정으로 평가하였다. 0.5 Hz 자극하에 40분내지 1시간 정도의 지속적인 자극으로 근수축이 안정되었다고 판단되면 15분간 휴식기를 가진 후 일회자극으로 근수축 [이후 이러한 방식의 근수축을 rest state (RS) contraction이라 일컬음]을 측정하고 이후 0.1, 0.5, 1, 2, 3 Hz의 순서로 근수축을 유발시켜 그 결과를 측정하였다. 대조군, 약물투여, 세척시 동일한 시간대에 장력을 측정했다.

쥐 유두근의 정상 근수축은 2 MAC 투여 후의 변화에 대해 관찰하였다. 쥐의 유두근은 기니픽과는 달리 시간이 지남에 따라 심근 수축이 점차적으로 감소하는 경향을 보이므로 desflurane을 투여하지 않은 상태에서 desflurane 투여 시와 같은 시간 간격으로 따로 실험을 하여 이를 같은 시기의 desflurane

투여군과 비교한다. RS, 0.1, 0.25, 0.5 Hz의 순서로 자극한다.

쥐에서는 휴식기 중 심근 소포체에 Ca^{2+} 이 가장 많이 축적되므로 일정 기간의 휴식기 후 첫번째 자극에 의한 근수축인 RS contraction이 기타 자극 회수에 비해 제일 큰 수축을 나타나게 된다. 여러 종류의 동물의 심방 및 심실근중 쥐의 심실근 수축이 근소포체로부터의 Ca-induced Ca release에 가장 의존적인 것으로 알려져 있다.

26 mM K^+ Tyrode 용액하의 실험

정상 Tyrode 용액하에서 0.5 Hz 자극하에 40분내지 1시간 정도의 지속적인 자극으로 근수축이 안정되었다고 판단되면 26 mM K^+ Tyrode 용액(mM: Na 122, K 26, Cl 121, Ca 2, $MgSO_4$ 1.2, HCO_3^- 25, glucose 11, EDTA 0.1)에 노출시켰다.

15분간의 휴식기를 가진 후 RS contraction을 측정하고 이후 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3 Hz의 순서로 근수축을 유발시켜 그 결과를 측정하였다. 심근 수축의 정도는 최대장력과 전반부 및 후반부 최대장력 발생 속도($dFe/dt-max$, $dIFL/dt-max$)의 측정으로 평가하였다.

이 용액에 노출시키면 심근의 부분적인 탈분극화 현상(partial depolarization, 약 40 mV)으로 인하여 심근막의 Na 통로가 불활성화되게 되고 이에 0.1 μ M isoproterenol을 첨가하게 되면 세포각에서 활성화될 수 있는 Ca 통로의 수가 증가하게 되어 세포내로의 Ca^{2+} 유입이 증가하게 되므로 자극시 slow action potential을 발생시키고 또한 심근 수축이 증가하게 된다. β -교감심경 수용체 항진제를 사용하면 세포내에 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)가 증가되고 또한 근소포체로의 Ca^{2+} 흡수는 증가하게 된다. 0.1 μ M isoproterenol이 첨가된 26 mM K^+ Tyrode 용액에서는 낮은 회수의 자극(RS, 0.1, 0.5, 1 Hz)하에서 특징적인 이상성 근수축(biphasic contraction)현상을 관찰할 수 있었으며, 2 및 3 Hz의 자극하에서는 후반부의 수축현상을 관찰할 수 없고 단지 전반부의 근수축만을 관찰할 수 있었다.

급속냉각 연속법을 이용한 실험

37°C의 normal K^+ Tyrode용액하에서 우심실 유두근을 15분간 휴식시킨후 자극이 없는 상태에서 37°C로 순환시키던 순환펌프를 중단시키면서 동시에 0-

5°C의 냉각 normal K^+ Tyrode용액으로 약 2초간 유두근이 담겨있는 bath를 급속냉각 시켰다. 급속냉각에 의한 장력을 측정후 순환펌프를 다시 작동시켜 37°C의 normal K^+ Tyrode용액으로 재순환시키면서 bath의 온도가 36°C로 증가되면 1 Hz의 자극횟수로 심근을 자극하여 근수축을 유발시켰다. 이 후 2 Hz 자극하에 지속적인 최대장력을 유발시키면서 37°C로 순환시키던 순환 펌프를 다시 중단시키고 급속냉각을 시켜 이때 유발되는 연속의 최대장력을 측정하였다. 대조군의 측정 후 2 MAC의 sevoflurane 및 isoflurane에 15분간 노출시킨 후 급속냉각 연속법을 적용하였으며 20분간의 세척 후 회복의 정도를 측정하였다. 37°C에서 2 Hz의 자극으로 지속적인 근수축을 유발시킨 후 2°C로 급속냉각시 연속발생전에 일시적인 spike activity를 자주 관찰할 수 있었으며 냉각시 이완기의 휴식기장력(diastolic resting tension)은 약간 증가되는 현상을 보였고 증가된 휴식기 장력은 재가온과 아울러 정상으로 복귀하는 것을 관찰할 수 있었다.

유두근의 크기에 따른 최대장력 및 최대장력 발생 속도를 비교하기 위해 각 실험이 끝난 후 유두근의 횡단면 넓이를 근육의 길이, 무게 및 밀도(1.04 gm/ml)를 측정하여 계산하였다. 횡단면 넓이의 평균치는 기니픽의 경우 $0.96 \pm 0.49 \text{ mm}^2$ (mean \pm SD, n = 31), 쥐의 경우는 $1.19 \pm 0.62 \text{ mm}^2$ (mean \pm SD, n = 12)이었다. 각 약물의 농도 및 자극 회수에 따른 차이를 검증하기 위하여 repeated measures of analysis of variance (ANOVA)를 사용하고 각 군간의 유의성을 비교하기 위해 Fisher's PLSD test를 적용하였다. 모든 수치는 mean \pm SEM으로 표시하였으며 P value가 0.05 미만인 경우를 통계학적인 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

정상 Tyrode 용액하의 실험

Fig. 1은 기니픽의 유두근에서 6%와 12% 농도의 Desflurane 투여 시의 각 자극회수에 따른 최대 장력의 변화를 보여주고 있다. 각 자극회수에서 약 30-60% 정도의 최대장력억제 효과를 보였다(Fig. 1A). 그러나 1.15%와 2.3% 농도의 Isoflurane은 약 25-45% 정도의 수축억제 효과를 나타내었다(Fig. 1B).

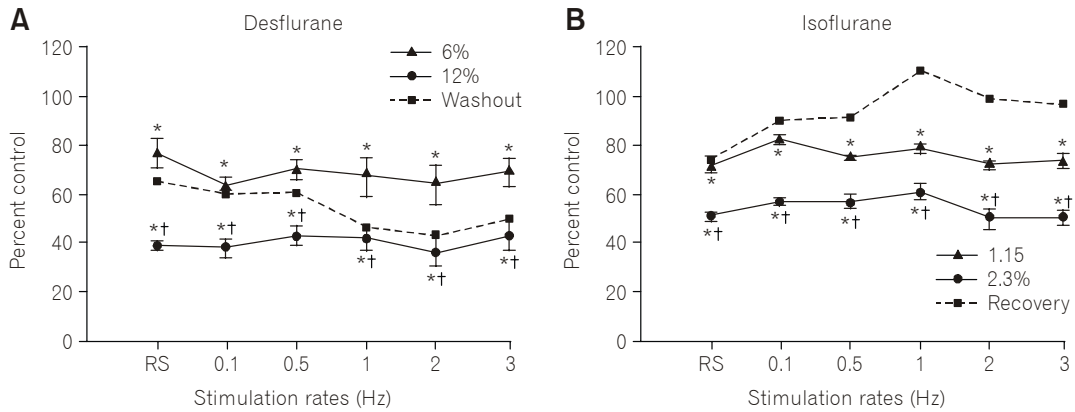


Fig. 1. Actions of desflurane and isoflurane on myocardial force development. (A) Effects of 6% and 12% desflurane on myocardial peak force at various stimulation rates in guinea pig papillary muscle (n = 8). (B) Effects of equivalent concentration of isoflurane (1.15% and 2.3%, respectively) on myocardial peak force at various stimulation rates in guinea pig papillary muscle (n = 6). Dotted lines indicate 20 min washout. Error bars indicate SEM. *†: Differences (P < 0.05) from control and 6% desflurane or 1.15% isoflurane, respectively.

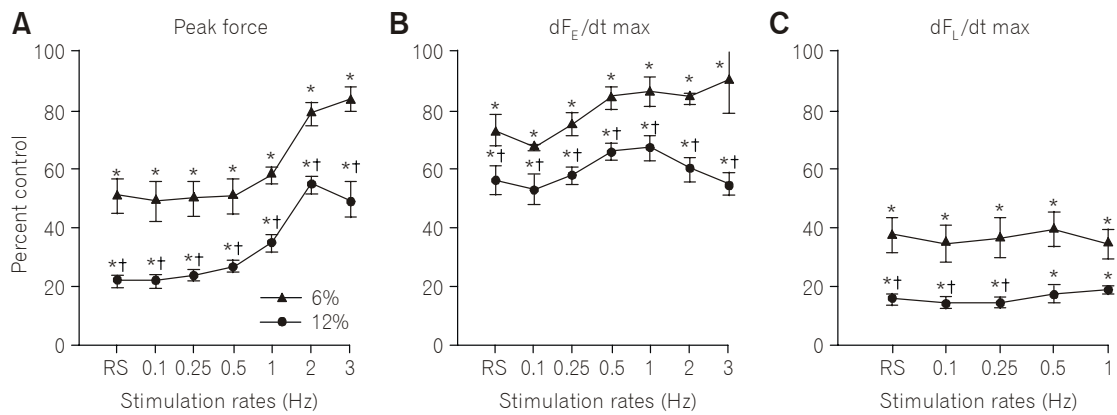


Fig. 2. Actions of desflurane on myocardial force development in 26 mM K⁺ Tyrode's solution with 0.1µM isoproterenol. (A) Effects of 6% and 12% desflurane on average peak force. Effects of 6% and 12% desflurane on maximum rate of early, dF_E/dt-max (B), and late force development, dF_L/dt-max, (C) as a function of stimulation rate. Error bars indicate SEM. *†: Differences (P < 0.05) from control and 6% desflurane.

Desflurane 투여 군에서는 약 20분간의 세척 후 근 수축이 대조치의 50% 정도밖에 회복이 안 되었으나, Isoflurane 투여 군에서는 RS를 제외한 전 자극회수에서 근수축이 대조치로 회복되는 것을 관찰할 수 있었다.

쥐의 유두근은 쥐의 심근수축의 특징적 소견인 자극회수의 증가에 따라 근수축이 점차적으로 감소하는 “negative force-frequency relationship”의 양상을 보이고 있다. 그러나 2 MAC Desflurane의 투여 시 RS

및 0.1 Hz 자극회수에서는 최대장력의 감소를 관찰할 수 없었다.

26 mM K Tyrode 용액하의 실험

0.1 uM isoproterenol을 함유한 26 mM K⁺ Tyrodes 용액하의 실험에서 desflurane은 투여농도에 비례하여 최대장력의 감소를 보여주었다(Fig. 2A).

6%와 12% Desflurane은 전반부 최대장력 발생속도 (dF_E/dt-max)를 약간 감소시켰으며(6%: 80% of con-

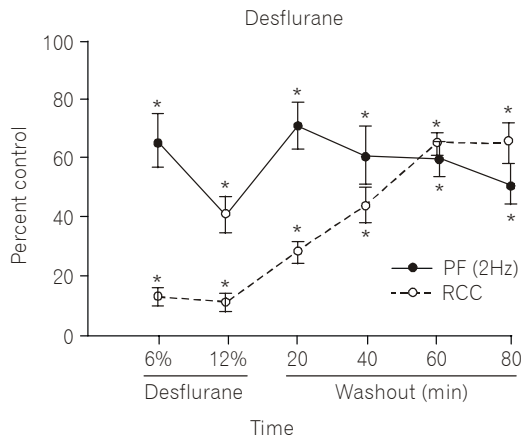


Fig. 3. Effects of 6% and 12% desflurane on the rapid colling contracture (RCCs), steady state contractile force evoked by 2 HZ stimulation followed by immediate colling from 37°C to < 3°C achieved within 1.5s and the recovery of peak force and rapid colling contracture by continuous washout period. Filled circle represents peak force and unfilled circle and dotted line indicate rapid colling contures. Error bars indicate SEM. *: Differences (P < 0.05) from control.

trol, 12%: 60% of control) (Fig. 2B), 후반부 최대장력 발생속도(dF_L/dt-max)를 심하게 감소시켰다(6%: 40% of control, 12%: 80% of control) (Fig. 2C). 15분간의 세척 후 각각의 근수축은 대조군의 약 80%로 회복되었다.

급속냉각 연속법을 이용한 실험

정상대조군에서 15분간의 휴식기후 적용한 급속냉각시 등장성 수축(isometric contraction)을 관찰할 수 없었으나 2 Hz 자극 후 적용한 급속냉각시는 위상성(phasic) 근수축을 관찰할 수 있었다.

2 MAC Desflurane 투여 시 2 Hz 자극하의 근수축은 약 47% 정도 감소하였으나, 급속냉각 시 등장성 수축은 2.99t ± 1.03에서 0.28t ± 0.12 mN/mm² (대조치의 11%)으로 심하게 감소함을 관찰할 수 있었다.

20분 간의 세척 후 2 Hz 자극하의 근수축은 약 47% 정도 감소하였으나, 급속냉각 시 등장성 수축은 대조치의 70%로 회복되었으나, 급속냉각 시 등장성 수축은 대조치의 28%로 매우 낮은 회복을 보였다. 20분을 더 세척한 후의 급속냉각에 의한 등장성 수축은 대조치의 44% 정도로 더딘 회복을 보였다.

이는 2 MAC Isoflurane 투여 시에 비해 등장성 수축은 더욱 많이 감소하였으나(Isoflurane 약 45% 감소) 급속 냉각 시 등장성 수축은 비슷한 경향을 보였고 세척 시 2 MAC Isoflurane 투여 시 2 Hz 자극하의 근수축은 대조치의 53% 정도로 감소하였으나 급속냉각 시 등장성 수축은 대조치의 17%로 심하게 감소함을 관찰할 수 있었다. 20분간의 세척 후 2 Hz 자극 시의 등장성 수축은 대조치의 65% 정도로 회복되었으나 급속냉각에 의한 등장성 수축은 대조치의 19% 정도로 매우 낮은 회복을 보였다. 20분을 더 세척한 후 2 Hz 자극시의 등장성 수축은 대조치의 90% 정도로 거의 회복되었으나 급속 냉각에 의한 등장성 수축은 대조치의 47% 정도로 회복되었다.

고 찰

본 실험에서 desflurane이 기니픽 심근절편의 수축력을 동일 마취 농도의 isoflurane보다 약간 더 억제하는 결과를 볼 수 있었다. 이런 desflurane의 심근 억제 효과는 동물 실험과^{11-13,15} 임상^{3,4,19} 그리고 분리된 심근 절편에서^{17,20,21} 이미 보고되었다. 그러나 대부분의 생체내 동물실험과^{12,14,15} 인체 실험에서는³ 동일 마취 농도의 desflurane과 isoflurane이 유사한 정도의 심근 억제를 보였으며, 다른 생체내 동물실험들에서는 isoflurane보다 많은 또는 적은 억제를 보였다.^{13,16} 한편 Bovan 등은¹⁷ Langendorff preparation을 이용한 기니픽 심장 실험에서 isoflurane보다 약간 더 억제하는 결과를 보였으며 쥐와²⁰ Hamster의²² 심근에서는 isoflurane이 수축력을 더 억제하는 결과들이 보고되었다. 본 실험에서는 6%와 12% desflurane 농도에서 수축력이 30% 억제되었으며 6% desflurane 농도에서는 모든 자극 빈도에서 이러한 결과를 보였으며 이 결과들은 Pagel (28% by 7.2%) 등의¹⁵ 약리적으로 자율신경계를 차단한 개실험 결과와 Bovan (40% by 11.8%) 등의¹⁷ 결과와 유사하였다. 본 실험 결과에서 흥미로운 점은 1시간 동안 desflurane을 세척했음에도 불구하고 대조치로의 부분적인 회복만이 이루어졌다는 점이다. 반면에 동일 마취 농도에서 isoflurane에 의한 수축 억제 효과는 20분간의 세척 후에 완전히 회복되었다.

분리된 쥐 심근의 근소포체는 휴식기 동안에 Ca²⁺이 소실되지 않으므로 RS contraction은 근소포체로

부터의 Ca^{2+} 유리에 의한 장력 발생임을 반영한다.

본 실험이 손상이나 저산소증 등에 의해 영향을 받았을 수도 있으나 12% desflurane이 저 빈도의 자극에서 휴식기후 장력 발생에 거의 영향을 미치지 않은 점은 근소포체에서의 Ca^{2+} 유리에 미미한 정도의 영향만을 주는 것을 반영하며 이것은 Gueugniaud의 분리된 쥐 심근에서의 결과와 유사하다.²⁰⁾ Isoflurane과²²⁾ sevoflurane이^{23,24)} desflurane과 유사한 효과를 보이는 반면에 halothane과 혹은 enflurane의 경우 근소포체의 Ca^{2+} 유리 통로를 활성화하여 저장을 소실시킴으로서 초기 장력 발생의 보다 현저한 감소를 일으킨다.^{25,26)} 종간의 차이를 배제하기 위하여 낮은 Na^+ 환경에서의 기니픽 유두근의 수축력도 검사되었다. 세포막 내외의 Na^+ 농도차를 줄임으로서 Na-Ca 교환의 원동력이 감소하게되어 근소포체의 Ca^{2+} 저장량이 줄어들지 않고 휴식기에 충만함을 얻을 수 있다. 그러므로 12% desflurane에서 0.1 Hz 자극의 RS contraction시 최대장력과 장력 발생에 대한 미미한 억제 효과는 desflurane이 저장되어 있는 Ca^{2+} 유리에 적은 영향을 미치는 것을 강하게 반영한다.

휴식기가 지속되는 경우 분리된 심근의 세포내에 저장되었던 Ca^{2+} 이 소실되면서 RS contraction의 활성은 근섬유막을 통한 Ca^{2+} 유입에 의존하게 된다. RS contraction시 보이는 후반부 장력 발생 억제는 아마도 부분적으로는 Ca^{2+} 유입의 억제와 유입된 Ca^{2+} 의 근소포체로의 일시적인 저장을 나타내는 근소포체로부터의 Ca^{2+} 유리의 감소에 의한 것으로 생각된다. 이런 RS contraction의 억제는 쥐와 낮은 Na^+ 환경에서의 기니픽 실험에서 보인 근소포체로부터의 Ca^{2+} 유리에 대한 미미한 효과와 기니픽 심근 세포 voltage-clamp 실험에서 얻어진 desflurane의 근섬유막을 통한 Ca^{2+} 유입(ICa, L) 감소의 직접적인 증거로 비추어 볼 때 세포내로의 Ca^{2+} 유입(ICa, L)의 억제에 의한 것이라고 말할 수 있다.

Desflurane은 isoflurane이나⁸⁾ enflurane²⁷⁾ 또는 sevoflurane과^{23,24)} 마찬가지로 0.1 μ M isoproterenol이 함유된 26 mM K^+ Tyrode 용액에서 수축 시 후반부 장력 발생을 현저히 억제하는데 이는 활동전압 초기에 세포내로 유입되어 근소포체내에 저장된 후 활동전압 후기에 유리되는 Ca^{2+} 에 의한 것으로 알려져 있다.²⁸⁾ 여러 중에서 다양한 조건에서 유발된 이상성 수축의 전반부는 먼저 탈분극시 축적되었다가 빠

른 탈분극시 바로 유리되는 Ca^{2+} 에 의해 활성화되는 것으로 알려져 있다. 후반부 수축의 억제는 RS contraction시와 마찬가지로 Ca^{2+} 의 유입과 유입된 Ca^{2+} 의 근소포체로의 일시적인 저장을 반영하는 근소포체로부터의 유리의 감소로 인한 것이라 할 수 있다. 본 실험에서 보인 후반부 수축의 현저한 억제는 desflurane에 의한 세포내로의 Ca^{2+} 유입의 감소때문으로 생각된다. 전반부 장력발생의 중간 정도의 억제는 세포내로의 Ca^{2+} 유입 감소에 따른 근소포체의 Ca^{2+} 저장의 이차적인 감소에 의한 것으로 생각된다.

Desflurane은 급속냉각에 의해 유도되는 근소포체로부터의 Ca^{2+} 유리를 현저히 억제하는 것으로 보인다. 급속냉각 연속은 근소포체로부터 유리 가능한 Ca^{2+} 의 유효성을 나타내는 지표로 생각되어져 왔다.²⁹⁾ 6% desflurane이 급속냉각 연속 시 장력을 현저히 억제하는 반면에 기니픽 유두근 수축은 중간 정도의 억제만을 일으킨 점은 근소포체내에 탈분극 시 수축을 일으킬 수 있는 총분량의 Ca^{2+} 이 있음을 반영하며 이것의 급속냉각에 의한 유리가 억제된 것임을 알 수 있다. 여기서 고려할 점은 급속냉각에 의해 활성화되는 근소포체로부터의 Ca^{2+} 유리 경로는 다른 통로라는 것이다.³⁰⁾ 급속냉각연속때와 전기적으로 유발된 수축일 때 모두 근소포체내의 Ca^{2+} 저장소는 동일한 것으로 생각되나³¹⁾ 본 실험에서의 결과는 전기적으로 유발된 수축과 급속냉각 연속 시 ryanodine에 감수성이 있거나 또는 없는 근소포체로부터의 서로 다른 Ca^{2+} 유리 경로에 의존하며 desflurane이 급속냉각연속시의 경로만 선택적으로 차단한다는 관점과 일치한다. Desflurane 외에도 isofluran,³²⁾ enflurane (Lynch, unpublished results), sevoflurane^{23,24)} 모두 급속냉각 연속을 현저히 억제하며 이것의 임상적인 연관성은 아직 불투명하다.

결론적으로 desflurane의 직접적인 심근억제 효과는 isoflurane보다 약간 더 큰 것으로 나타났다. 탈분극에 의한 근소포체로부터의 초기의 빠른 Ca^{2+} 유리는 미미하게 억제되는 것으로 보여지며 급속냉각에 의해 활성화되는 특정한 유리경로들은 현저히 억제되는 것으로 생각된다. 세포막을 통한 Ca^{2+} 유입의 억제는 심근수축력 저하에 일부 기여하는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Eger EI II: Partition coefficients of I-653 in human blood, saline and olive oil. *Anesth Analg* 1987; 66: 971-3.
2. Koblin DD, Weiskopf RB, Holmes MA, Konopka K, Rampil IJ, Eger EI II, et al: Metabolism of I-653 and isoflurane in swine. *Anesth Analg* 1989; 68: 147-9.
3. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI II, Yasuda N, Rampil IJ, Ionescu P, et al: Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73: 143-56.
4. Bartowski RR, Asad SS, Witkowski TA, Seltzer JL, Marr A, Lessin RN: Hemodynamic responses to desflurane anesthesia: a comparison with isoflurane. *Anesth Analg* 1991; 72: S13.
5. Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, Eger EI II, Shakespeare TF, Bahlman SH: The cardiovascular effects of a new inhalational anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 1970; 32: 396-409.
6. Lynch C III, Vogel S, Sperelakis N: Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology* 1981; 55: 360-8.
7. Lynch C III, Vogel S, Pratala, Sperelakis N: Enflurane depression of myocardial slow action potentials. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 222: 405-9.
8. Lynch C III: Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 1986; 64: 620-31.
9. Terrar DA, Victory JGG: Effects of halothane on membrane currents associated with contraction in single myocytes isolated from guinea pig ventricle. *Br J Pharmacol* 1988; 94: 500-8.
10. Terrar DA, Victory JGG: Isoflurane depresses membrane currents associated with contraction in myocytes isolated from guinea pig ventricle. *Anesthesiology* 1988; 69: 742-9.
11. Lutz L, Milde JH, Milde LN: The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990; 73: 125-31.
12. Weiskopf RB, Holmes MA, Eger EI II, Johnson BH, Rampil IJ, Brown JG: Cardiovascular effects of I-653 in swine. *Anesthesiology* 1988; 69: 303-9.
13. Weiskopf RB, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson BH, Yasuda N, Targ AG, et al: Cardiovascular safety and actions of high concentrations of I-653 and isoflurane in swine. *Anesthesiology* 1989; 70: 793-8.
14. Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, Cohen M, Chelly JE: Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular hemodynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; 74: 568-74.
15. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Wartier DC: Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; 74: 539-51.
16. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Wartier DC: Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 1991; 74: 900-7.
17. Boban M, Stowe DF, Buljubasic N, Kampine JP, Bosnjak ZJ: Direct comparative effects of isoflurane and desflurane in isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology* 1992; 76: 775-80.
18. Milde LN, Mide JH: The cerebral and systemic hemodynamic and metabolic effects of desflurane-induced hypotension in dogs. *Anesthesiology* 1991; 74: 568-74.
19. Cahalan MK, Weiskopf RB, Eger EI II, Yasuda N, Ionescu P, Rampil IJ, et al: Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73: 157-64.
20. Gueugniaud PY, Hanouz JL, Vivien B, Lecarpentier Y, Coriat P, Riou B: Effect of desflurane in rat myocardium: comparison with isoflurane and halothane. *Anesthesiology* 1997; 87: 599-609.
21. Vivien B, Hanouz JL, Gueugniaud PY, Lecarpentier Y, Coriat P, Riou B: Myocardial effects of desflurane in hamsters with hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology* 1998; 89: 1191-8.
22. Lynch C III, Frazer MJ: Depressant effects of volatile anesthetics upon rat and amphibian ventricular myocardium: insights into anesthetic mechanisms of action. *Anesthesiology* 1989; 70: 511-22.
23. 박윤근, 서창국: 흡입마취제인 sevoflurane의 심근 수축 억제 기전에 대한 기계적 및 전기 생리학적인 연구. *대한마취과학회지* 1995; 28: 345-60.
24. Park WK, Pancrazio JJ, Suh CK, Lynch C III: Myocardial depressant effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1996; 84: 1166-76.
25. Frazer MJ, Lynch C III: Halothane and isoflurane effects on Ca^{2+} fluxes of isolated myocardial sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology* 1992; 77: 316-23.
26. Connelly TJ, Coronado R: Activation of the Ca^{2+} release channel of cardiac sarcoplasmic reticulum by vo-

- latile anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 81: 459-69.
27. Lynch C III: Differential depression of myocardial contractility by volatile anesthetics in vitro: comparison with uncouplers of excitation-contraction coupling. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 655-65.
28. Lynch C III: Pharmacological evidence for two types of myocardial sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release. *Am J Physiol* 1991; 260: H785-95.
29. Bridge JHB: Relationship between the sarcoplasmic reticulum and sarcolemmal calcium transport revealed by rapid cooling rabbit ventricular muscle. *J Gen Physiol* 1986; 88: 437-73.
30. Fehr JJ, Rebecka IM: Cooling and pH jump-induced calcium release from isolated cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol* 1994; 267: H962-9.
31. Bers DM: Ca influx and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release in cardiac muscle activation during postrest recovery. *Am J Physiol* 1985; 248: H366-81.
32. Komai H, Redon D, Rusy BF: Effects of isoflurane and halothane on rapid cooling contractures in myocardial tissue. *Am J Physiol* 1989; 257: H1804-11.
-