흰쥐 횡격막 표본에서 Dexamethasone이 신경근육 전달에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

구 본 녀

흰쥐 횡격막 표본에서 Dexamethasone이 신경근육 전달에 미치는 영향

지도교수 남 용 택

이 논문을 박사 학위논문으로 제출함

2002년 6월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
구 본 녀

구본녀의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 6월 일

감사의 글

이 논문을 준비하고 진행하며 마무리하도록 모든 과정을 꼼꼼히 챙겨 주셨을 뿐 아니라, 제가 여기에 이르기까지 사랑과 인내로써 헤아려 주신 남용택 교수님과 순천향의대 김성열 명예 교수님께 지면으로나마 그동안 드리지 못했던 감사의 말씀을 올립니다. 또한 많은 조언과 격려를 주신 신양식 교수님과 신경과학 교실의 김승민 부교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 실험 방법의 지도 뿐 아니라, 세심하게 논문의 여러 과정을 지도해 주신 순천향의대 마취과학 교실 이정석 조교수님께도 진심으로 감사 드립니다.

이 연구를 진행하는데 있어 옆에서 관심을 가지고 틈틈이 조언과 격려의 말씀을 주신 홍용우 교수님 이하 마취통증의학 교실원 여러분들께 감사 드립니다.

논문의 세세한 부분까지 저의 부족한 부분을 채워주시고 격려해주신 해부학 교실의 이원택 교수님과 이종은 부교수님께 특별한 감사의 말씀을 드립니다. 또한 조직 슬라이드 제작과 형태 계측 등 생소하기만 했던 과정들을 무리 없이 진행할 수 있도록 도와 주셨던 해부학교실의 안수경 선생님과 신영호 선생님, 그리고 동물 실험이 미숙한 제게 많은 힘이 되어 주셨던 임상의학연구센타의 김명희 선생님, 김형관 선생님, 김병관 선생님, 여러 전기 생리학 연구원 선생님들께도 감사의 말씀을 드립니다.

오늘의 제가 있기까지 사랑과 인내로써 길러주시고, 항상 지혜의 근본이 하나님이심을 잊지 않도록 인도해 주신 부모님과 이모, 이모부님, 시부모님께 못 다했던 감사의 말씀을 드립니다.

마지막으로 바쁜 일과 속에서도 사랑으로 많이 참아 주었고, 힘들어 할 때마다 다독거려 주었던 사랑하는 남편, 엄마의 보살핌 없이도 밝고 건강하게 잘 자라주는 딸 아이, 그리고 부족한 딸과 그의 딸 때문에 항상 고생하시는 부모님께 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문요약

흰쥐 횡격막 표본에서 Dexamethasone이 신경근육 전달에 미치는 영향

1977년 MacFarlane과 Rosenthal에 의해 처음으로 고용량의 steroids 치료로 인한 급성 사지마비 증후군이 보고된 이래 steroids 투여로 인한 부작용에 관한 많은 임상 보고가 뒤따랐다. 동물에서 고용량의 corticosteroids 투여 기간이 길수록 호흡근인 횡격막의 수축력이 감소하며, 조직 소견에서도 전반적인 근위축과 굵은 근육미세섬유(thick filament) 소실 또는 선택적인 IIb형 근섬유 위축 등을 관찰할 수 있다. Corticosteroids는 이러한 근육의 변화를 야기할 뿐 아니라, 신경근육 전달 과정에도 영향을 준다고 알려져 있다.

그러나 corticosteroids를 장기적으로 사용한 경우 근육의 근이완제에 대한 반응은 일관되지 않은 결과들을 보이고 있으며, 그 차이에 대한 이유도 밝혀지지 않고 있어, 아직까지 steroids를 사용했던 환자에서 근이완제 사용에 대한 지침은 정립되어 있지 않다. 근이완제를 많이 사용하는 중환자실과 마취과 영역에서 steroids 사용에 따른 신경근육 전달의 변화와 근이완제에 대한 영향을 규명하는 것은 중요한 일이다.

이에 본 연구는 corticosteroids의 일종인 dexamethasone의 투여 용량과 기간에 따른 횡격막의 근육 변화를 관찰하고, 근이완제의 effective dose, 50% (ED_{50}) 및 effective dose, 95% (ED_{95})를 찾아 민감도(sensitivity)를 비교함으로써 dexamethasone이 투여 기간과 용량에 따라 근위축 정도와 근이완제 민감도에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 따라서 흰쥐에 저용량과 고용량의 dexamethasone을 1

주간과 3 주간 씩 각각 투여하여 횡격막근육의 변화를 조직화학적인 염색을 이용하여 관찰하였다. 또한 흰쥐 횡격막신경근 표본(phrenic nerve-hemidiaphragm preparation)을 이용하여 vecuronium의 ED_{50} 및 ED_{95}를 구해 민감도 차이를 관찰하였다.

그 결과 dexamethasone의 투여량이 많고 투여 기간이 길면 횡격막에서 더 심한 근위축이 관찰되었고 II형 근섬유에 더 심한 위축이 관찰되었다. 또한 vecuronium의 용량-반응 곡선에서 1 주 저용량 dexamethasone 투여시 vecuronium의 ED_{50}와 ED_{95}는 1 주 대조군에 비해 각각 41.5%와 26.8%로 감소하였으나, 3 주 저용량 dexamethasone 투여시엔 3 주 대조군과 차이가 없었다. 1 주 고용량 dexamethasone 투여시엔 1 주 대조군과 차이가 없었으나, 3 후에는 고용량 dexamethasone 투여시 3 주 대조군에 비해 ED_{50} 가 22.2% 증가하였다.

결론적으로 dexamethasone의 고용량에서 그리고 장기간 투여시 횡격막에서의 더 심한 근위축이 초래되었으나, 근위축 정도와 vecuronium의 민감도와는 연관성이 없었다. 저용량 dexamethasone을 단기간 투여했을 때는 vecuronium에 민감해지고 고용량을 장기간 투여했을 경우에는 vecuronium에 대한 저항을 관찰할 수 있었다. 그러므로, vecuronium에 대한 민감도 변화는, 투여 용량과 투여 기간에 따라 dexamethasone이 근위축을 유발하는 것보다는, 신경근육 전달 과정에서 수용체의 양적 변화나 신경근육 이음부 또는 운동신경 말단부 등의 변화를 야기함으로써 유발될 것으로 생각된다.

핵심 되는 말 : 용량-반응 곡선, 횡격막신경근 표본, dexamethasone, vecuronium

흰쥐 횡격막 표본에서 Dexamethasone이 신경근육 전달에 미치는 영향

<지도교수 **남용택**>
연세대학교 대학원 의학과
구 본 녀

I. 서 론

현대 의학에 있어 steroids는 많은 질환의 치료제로, 또는 작용 기전은 밝혀지지 않았지만 각종 난치성 질환에 흔히 사용되고 있다. Cortisone이 항염제로서 처음 사용되기 시작한 이후 항 염증효과가 강하고 부작용이 적은 약물이 합성되어 임상에 널리 사용되고 있다. 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 보고된[2] 이래, 근력 약화와 연관된 많은 임상 보고에서 다량의 steroids와[3] 근이완제를[4] 투여 받았던 기왕력이 있다. 이 두 약제를 병용했던 경우, 빠르게는 96 시간동안 투여 후에 심한 근력 감소가 나타났으며, 수 주 혹은 수개월간의 회복기가 필요했다고 한다.[5] 대표적인 예로서 생명을 위협할 만한 천식이나[2] 폐 이식 후 거부반응 치료 시[6] 고용량의 steroids가 사용된다. Steroids의 사용은 많은 부작용을 야기할 수 있는데, 그 중에서도 특히 주로 중환자실에서 사용되는 고용량의 steroids는 근육병증(myopathy)을 일으킨다고 하며 이는 동물실

험에서도 입증되었다.[7,8]

중환자실에서 기계 호흡을 하는 환자들 중 약 70%에서 전신적 근력 약화를 경험하는데[9] 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. 또한 기계 호흡을 원활하게 하기 위해 근이완제를 장기적으로 사용함에 따라 근력 약화가 일어난 환자들 중, 근이완제의 투여를 중단한 후에도 지속적인 근력 약화를 보인다.[5,10] 근이완제는 신경근육 이음부(neuromuscular junction)에서 약리학적 탈신경(denervation)과 같은 변화를 초래하여 nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)의 수를 증가시키고 그에 따라 근이완제의 요구량을 더욱 증가시킨다.[11]

그러나 steroids를 장기적으로 사용한 경우 근육의 근이완제에 대한 반응은 일관되지 않은 결과들을 보이고 있으며,[12-16] 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% (ED_{50})와 effective dose, 95% (ED_{95})를 봄으로써, dexamethasone의 기간과 용량에 따라 근위축 정도와 근이완제 민감도가 어떤 차이를 보이는지를 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 재료

가. 실험 대상

200-250 gm의 7 주령 흰쥐(Sprague-Dawley rat) 수컷 60 마리를 이용하였다.

실험 기간동안 12 시간 낮, 12 시간 밤의 주기와 실내 온도를 25℃로 유지하였으며, 한 우리(cage)에 5 마리씩 사육하였다.

나. 실험군 설정

실험군은 dexamethasone의 투여 용량과 투여 기간에 따라 모두 6 군으로 하여 각 군에 10 마리 씩 배정하였다. 대조군에는 생리 식염수를, 저용량군에는 dexamethasone (유한양행, 서울, 대한민국) 0.4 mg/kg을, 고용량군에는 dexamethasone 4 mg/kg을[7] 매일 복강내 주사하였다. 각각의 실험 약제는 5% 포도당 용액 2 ml에 희석하여 주사하였다. 이 세가지 약물을 1 주간과 3 주간 동안에 걸쳐 주사하였다.

2. 방법

가. 성장률 측정

흰쥐의 성장률은 몸무게를 기준으로 하였다. 몸무게는 아침먹이 주기 전에 주당 3 회 저울[Cas® (2.5A, 서울, 대한민국)]로 측정하였다.

나. 용량-반응 실험

(1) 횡격막신경근 표본

마지막 주사 24 시간 후에 흰쥐를 halothane(일성신약, 서울, 대한민국)으로 마취 유도 후 필요할 때마다 복강 내로 2.5% thiopental sodium(중외제약, 서울, 대한민국) 0.5-2.0 ml를 주사하여 마취시킨 후 앞쪽 흉복부를 절개하고 약 3 cm 길이의 횡격막신경근 표본을 채취하여 Kreb 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 건측 부위(tendinous portion)에 고리(hook)를 이용하여 2 g의 전부하를 가하도록 전환기(Grass FT-03, Grass Inc., Quincy, Mass., USA)에 연결하였다. 한편 이중 벽의 실험조 내에 100 ml의 Kreb 용액의 pH를 7.4로 유지하기 위하여 5% CO_2와 95% O_2로 기포화 시키고 온도는 수조(water bath)를 이용하여 32℃로 유지시켰다.[17]

사용된 Kreb 용액의 조성은 NaCl 118 mM, KCl 5.0 mM, $CaCl_2$ 2.5 mM, $NaHCO_3$ 30.0 mM, KH_2PO_4 1.0 mM, $MgSO_4$ 1.0 mM (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) 그리고 포도당 11 mM (YAKURI PURE CHEMICALS, Osaka, Japan)이었다.

(2) 신경자극 및 근연축 반응

전기 자극기(Grass S88, Grass Inc., Quincy, Mass., USA)와 각각의 isolation unit (SIU 5B, Grass Inc., Quincy, Mass., 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., Quincy, Mass., USA)를 통하여 power Macintosh (Power Lab version 3.6)로 기록하였다. 근이완 반응의 효과는 대조 연축에 대한 백분율로 나타내었다.

(3) 용량-반응 곡선을 통한 ED_{50} 및 ED_{95}

단순자극에 의한 근연축 반응이 한 시간 이상 안정된 후, vecuronium(이연제약, 서울, 대한민국)을 50 μg씩 투여하면서 근연축 높이가 5 회 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, Chicago, Illinois, USA)으로부터 도출하였다. 용량-반응 관계식 [$y = y_0 - (E_{max} \times x^r) / (ED_{50}^r + x^r)$]으로부터 각 군의 ED_{50} 및 ED_{95}를 계산하였다.

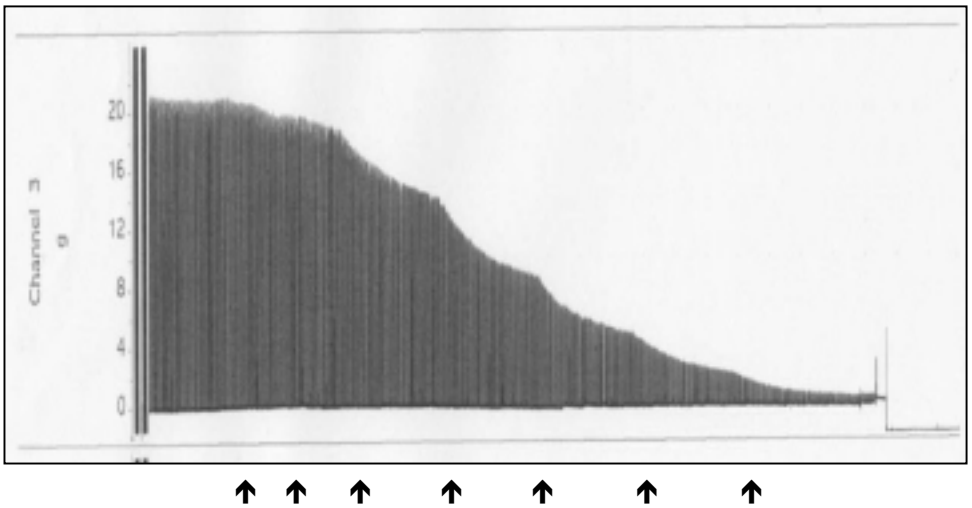

Fig. 1. A typical tracing of mechanomyogram on power Macintosh graphs. The phrenic nerve-hemidiaphragm tissues of the rat were prepared after dexamethasone or normal saline intraperitoneal injection during 1 week and 3 weeks, respectively. The stimulation of a single twitch was square wave of 0.2 msec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

다. 횡격막근육의 형태 변화 관찰과 형태계측 검사

각 군 당 3 마리씩 횡격막을 적출하여 동결시킨 후 동결 절편기(cryostat)를 이용해 10 ㎛ 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 9.4 에서 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,[18] 1, 3 주 후의 각 군간의 차이를 비교하였다. 형태계측(morphometry) 검사는 optimas 6.1 컴퓨터 프로그램을 이용한 computerized image analysis system에 연결하여[19,20] 각각의 근섬유의 단면적을 계측하였다. 각각의 횡격막에서 적어도 100개 이상의 근섬유를 계측하였으며, 계측된 자료를 SPSS package 프로그램을 이용하여 통계 처리하였다.

라. 통계 처리

본 기초 연구의 결과는 평균 ± 표준오차(Mean ± SEM)로 나타내었다. 각 군의 근섬유 종류에 따른 단면적의 비교 및 vecuronium의 ED_{50} 및 ED_{95} 비교는 A군내 3 군 및 B군내 3 군간에 ANOVA test로 비교하였다. 각 군의 차이는 Duncan's multiple range test를 통하여 평가하였다. P 값이 0.05 미만일 때 의의 있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 성장률

대조군에서는 실험기간 동안 직선적인 체중 증가를 보였으나, 저용량군에서는 미미한 체중 증가가 일어났다. 고용량군에서는 오히려 체중이 감소하였다(Fig. 2). 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).

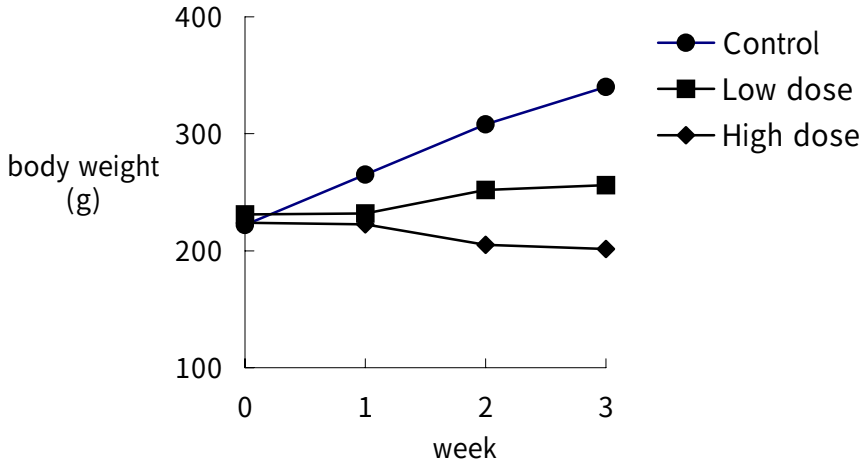

Fig. 2. The changes in the body weights of the rats during the experiment. The body weight of the rats in Control group has increased continuously, whereas the body weight of the rats in high dose dexamethasone (4 mg/kg) group has decreased.

Table 1. Daily growth rate of each group

Group	Daily growth rate [1]
Control[2]	6.9 ± 0.7
Low dose[3]	1.4 ± 0.7
High dose[3]	-0.9 ± 0.4

[1] Body weight was measured 3 times weekly during the period of experiment, and then daily growth rate of each group was calculated. The values are mean ± SEM, g/rat/day.
[2] administered with the same volume of normal saline as dexamethasone groups
[3] Dexamethasone was injected intraperitoneally 0.4 mg/kg in Low dose group and 4 mg/kg in High dose group into the rat.

2. 근이완제의 민감도

신경자극 및 근연축 반응을 이용한 근이완제의 용량-반응 실험에서는 1 주 저용량군에 있어 vecuronium의 ED_{50}와 ED_{95}가 1 주 대조군에 비해 각각 41.5%와 26.8%로 감소하였으나(Table 2, Fig. 3 A), 3 주 저용량군은 3 주 대조군과 차이가 없었다(Table 2, Fig. 3 B).

반면에 1 주 고용량군의 vecuronium ED_{50}와 ED_{95}는 1 주 대조군과 차이가 없었으나(Table 2, Fig. 3 A), 3 주 고용량군의 vecuronium ED_{50}는 3 주 대조군에 비하여 22.2% 증가하였으며, 3 주 고용량군의 vecuronium ED_{95}는 3 주 대조군과 차이가 없었다(Table 2, Fig. 3 B).

Table 2. ED_{50} and ED_{95} of vecuronium by dose-response curves

Group[1]		ED_{50}	ED_{95}
1week	Control[2]	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
3weeks	Control[2]	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

[1] 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.

[2] administered with the same volume of normal saline as dexamethasone groups

ED_{50} and ED_{95} were calculated through SigmaPlot windows version 5.0 using dose-response curve.

Values are mean ± SEM, ㎍/100 ㎖.

*: $P < 0.05$ vs. each 1week- and 3weeks-Control

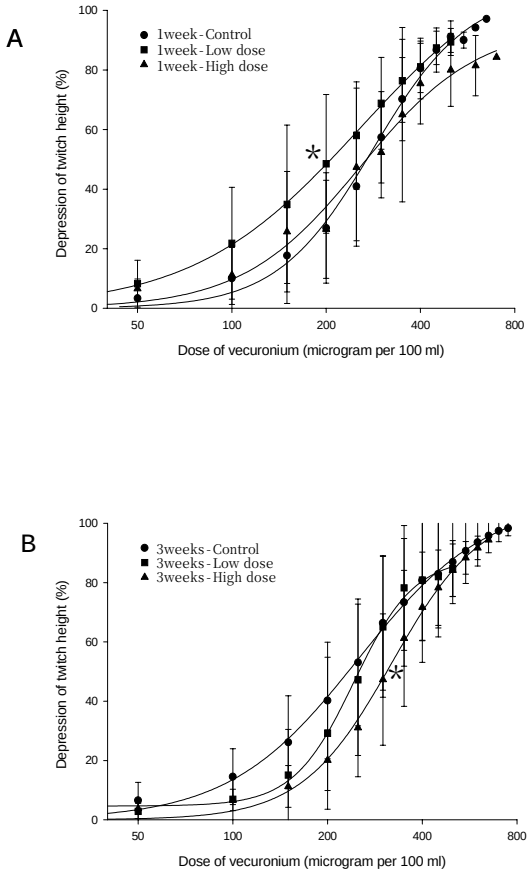

Fig. 3. The dose-response curves of vecuronium after dexamethasone or normal saline injection. Vecuronium 50 μg was administered cumulatively into 100 ml bath of the phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. The dose-response relationship was deduced by sigmoid E_{max} model through SigmaPlot windows version 5.0. <A> The phrenic nerve-hemidiaphragm was prepared after dexamethasone or normal saline injection during 1 week and <B> 3 weeks daily, 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 1 week- and 3 weeks-Control

3. 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, 괴사된 근섬유도 관찰되지 않았다(Fig. 4).

4. 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. 5), 1 주 저용량군과 1 주 고용량군 모두에서 IIb형 근섬유의 위축을 관찰할 수 있었다(Table 3, Fig. 6 A). 3 주 대조군에 비해 3 주 저용량군과 3 주 고용량군에서 전반적인 근위축을 관찰할 수 있었는데, 3 주 고용량군에서는 3 주 저용량군에서보다 IIa형과 IIb형 근섬유에 더 심한 근위축이 관찰되었다(Table 3, Fig. 6 B). 근육의 근섬유 숫자나 근섬유 조성에는 별 차이가 없었으나, 근섬유 개개 별 위축에 의해 근위축이 일어났다.

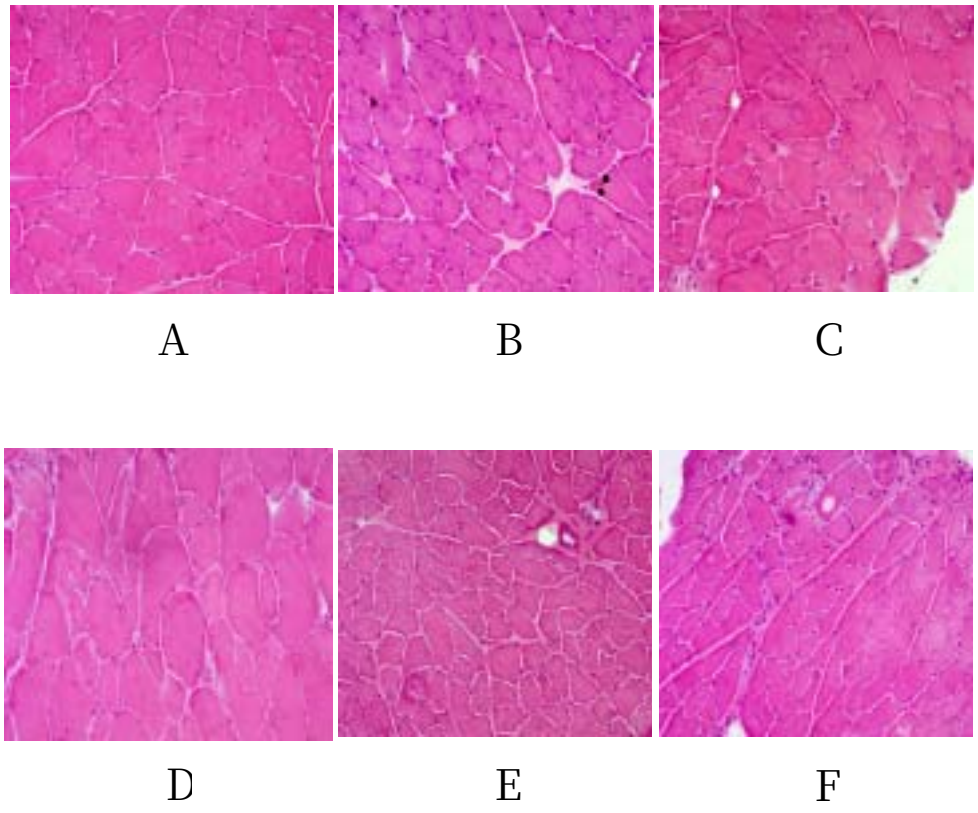

Fig. 4. The muscle pattern of the rat diaphragm observed by H-E stain (× 100). <A> administered with intraperitoneal normal saline for 1 week, <B> administered with intraperitoneal dexamethasone 0.4 mg/kg for 1 week, <C> administered with intraperitoneal dexamethasone 4 mg/kg for 1 week, <D> administered 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 3weeks-High dose group, the architecture of the muscle fibers were preserved and there was no necrotic muscle fiber.

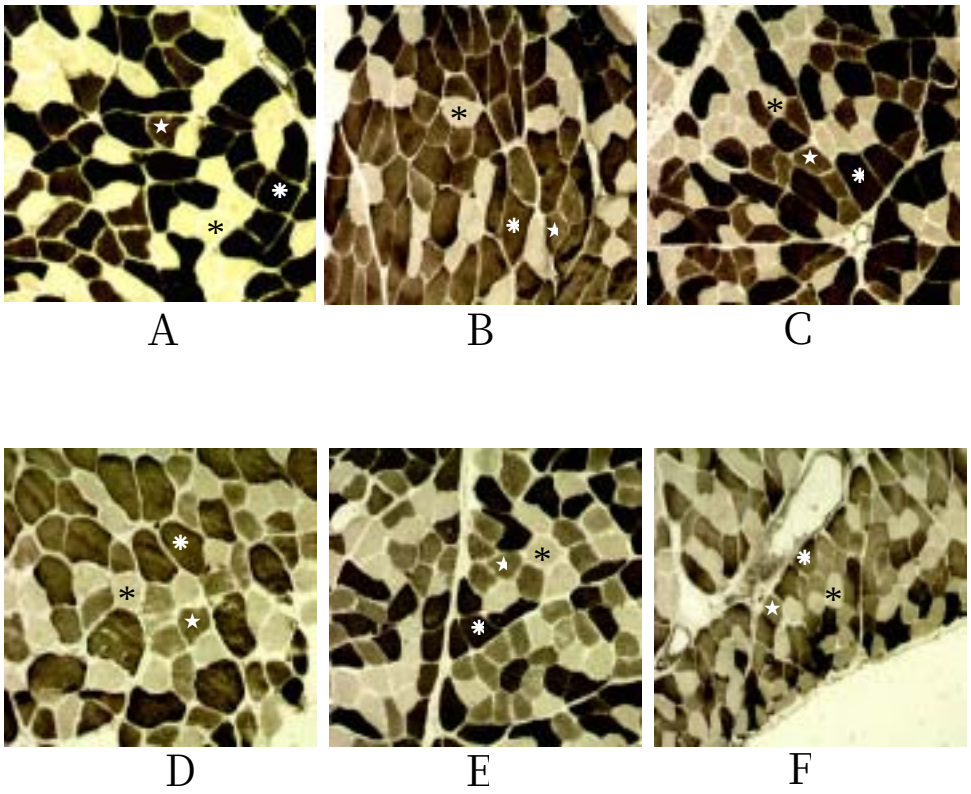

Fig. 5. The muscle typing of the diaphragm by myofibrillar adenosine triphosphatase (ATPase) stain at pH 4. 6 (× 200). <A> administered with intraperitoneal normal saline during 1 week daily, <B> administered with intraperitoneal dexamethasone 0.4 mg/kg during 1 week daily, <C> administered with intraperitoneal 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 week daily. Type I (✱), IIa (∗), and IIb (★) fibers are indicated.

Table 3. The cross sectional area of the muscle fiber in each muscle type

Group[1]		Muscle type[3]		
		Type I	Type IIa	Type IIb
1week	Control[2]	2005.34 ± 81.68	943.47 ± 20.27	1143.59 ± 21.59
	Low dose	1817.17 ± 48.73	936.94 ± 12.46	756.37 ± 18.58*
	High dose	1940.40 ± 50.03	1024.42 ± 16.30	770.61 ± 13.54*
3week	Control[2]	2371.65 ± 75.56	1125.14 ± 17.53	1270.20 ± 21.71
	Low dose	1554.96 ± 34.55*	958.13 ± 18.71*	881.95 ± 17.41*
	High dose	1531.21 ± 41.39*	885.38 ± 20.69*†	773.98 ± 15.63*†

[1] 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 daily for 1 week or 3 weeks.
[2]administered with the same volume of normal saline as dexamethasone groups
[3]Muscle typing of diaphragm was identified under myofibrillar adenosine triphosphatase stain at pH 4. 6
Values are mean ± SEM, μm^2.
*: P < 0.05 vs. each 1week- and 3weeks-Control
†: P < 0.05 vs. 3weeks-Low dose

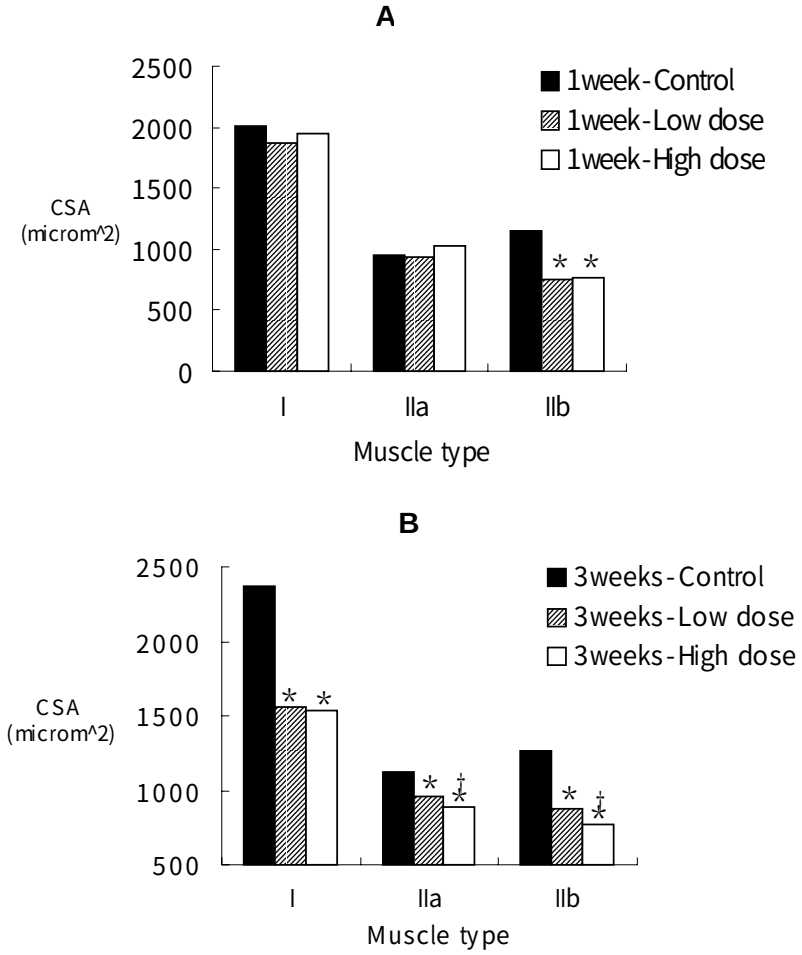

Fig. 6. The cross sectional area (CSA) of the muscle fiber in each muscle type. All muscle fibers were identified under myofibrillar adenosine triphosphatase stain at pH 4. 6. The cross sectional areas were measured by computerized image analysis system using optimas 6.1. <A> The CSAs of the muscle fibers 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

Ⅳ. 고 찰

본 연구 결과 dexamethasone의 고용량에서, 투여 기간이 길 때 근육의 변화가 일어나 핵의 수가 증가하며, 근섬유 사이의 결체조직이 증가한 반면에 근섬유 숫자나 근섬유 type 조성에는 별다른 차이가 없었다. 저용량이든 고용량이든 1 주간 dexamethasone을 투여한 경우 IIb형 근섬유의 위축이 관찰되었다. Dexamethasone 투여 3 주 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 감소시키며, 투여 용량과 투여 기간이 길수록 더 심한 근위축이 유발된다는 이전의 보고들과[7,8,19, 21] 일치하였다.

그러나 신경자극 및 근연축 반응을 이용한 vecuronium의 용량-반응 실험에서는 1 주간 저용량의 dexamethasone을 투여했을 때 vecuronium의 ED_{50}와 ED_{95}가 생리식염수만을 투여한 경우에 비해 각각 41.5%와 26.8%로 감소한 반면, 3 주간 고용량의 dexamethasone을 투여했을 때만 ED_{50}가 22.2% 증가하여 근위축의 정도와 연관성이 없었다.

Ferguson 등은[22] 토끼에 3 주간 prednisolone을 투여한 결과, 횡격막 이외의 호흡근육과 골격근에서 IIb형 근섬유의 위축을 관찰하였으며, 횡격막에는 I형 근섬유의 위축을 관찰하였다. 이는 횡격막의 근력(strength)에는

변화 없이 횡격막근육 내구력(endurance)이 감소하는 기능적인 면과 일치한다. Steroids의 종류에 따라서도 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 1 주간 투여했을 때는 주로 IIb형 근섬유의 위축이 나타났다. 투여 기간을 3 주까지 연장했을 때는 전반적인 근위축이 나타났으나, 3 주간 고용량의 dexamethasone을 투여했을 때는 IIa형과 IIb형 근섬유가 더 위축됨을 관찰할 수 있었다. 또한 횡격막근육의 근섬유 숫자나 근섬유 조성에는 변화가 없었으며 괴사성 근섬유 등도 관찰되지 않았다. Steroids를 투여하여 호흡근의 부피가 감소하면, 호흡근 근력도 감소하게 되며, 호흡근 근력이 정상의 30% 이하로 감소되면, 그로 인해 호흡 부전이 야기될 수 있다.[23]

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.[12-16] 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.[15] 반면에 주 3 회씩 hydrocortisone 2 mg/kg을 30 일간 근육 주사한 고양이에서 전경골근(anterior tibialis muscle) 또는

가자미근(soleus muscle)에서의 pancuronium에 대한 용량-반응 곡선에 변화가 없었다.[16]

In vitro 실험에서 steroids는 신경근육 전달에 있어 연접전소통 효과(presynaptic facilitatory effect)와 연접후 억제 효과(postsynaptic inhibitory effect)를 둘 다 갖으며, 전자는 더 적은 용량에서, 후자는 고용량 사용시 뚜렷이 나타난다.[24-8] 연접전 효과는 운동신경 말단내로 choline의 섭취(uptake)가 증가하여 acetylcholine(ACh)의 생성과 분비가 증가함으로써 근육의 근력 생성 증가와 근이완제에 대한 저항을 나타낸다. 즉, 소량의 steroids를 사용하면 연접 간격에서 ACh의 대사 산물인 choline을 운동신경 말단 안으로 이동시키고[29] ACh의 합성 촉매 효소인 choline-O-acetyl transferase를 촉진시켜 ACh의 생성이 많아지고 ACh 저장 장소인 연접 낭포가 커지게 된다.[30] 따라서 잉여 ACh이 많아 휴식상태에서도 많은 ACh이 연접 간격으로 자연 분비되어 연접후막에서 미소종판 전위(miniature endplate potential)가 증가하게 된다. 이러한 일련의 과정을 통해, 일회 사용된 steroids에 의해 비탈분극성 근이완제의 작용을 길항시키는 효과가 나타난다.[27,31] 그러나 in vivo로 쥐에게 1 주간 prednisolone을 근육 주사했던 경우에는, 저용량에서 오히려 nAChR의 발현이 감소하였고[32] 이로 인해 d-tubocurarine의 ED_{50}도 감소하는 결과를 보였다. 이는 전술한 대로 steroids로 인해 유발된 연접전막에서 유리되는 ACh의 증가된 농도에 연접후막이 계속해서 노출되었기 때문에 저용량의 steroids 사용군의 수용체 수가 하향조절(down regulation)된 것으로 생각된다.[33]

본 연구에서 저용량의 dexamethasone을 1 주간 투여하였을 때는 vecuronium의 ED_{50}가 감소하여, 이전의 연구 결과와[32] 일치하였다. 그러나

같은 저용량을 3 주간 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 억제되고[27] 이로 인해 nAChR가 상향조절(up regulation)되나,[33] 지속적으로 연접전막에서의 ACh 유리가 증가되어 수용체를 하향조절할 것으로 생각된다. 이렇게 상충되는 효과로 인해 수용체 수의 변화가 상쇄되고 근위축으로 인해 3 주 후 저용량의 dexamethasone 투여군에서는 vecuronium의 ED_{50}가 변화 없었던 것으로 생각된다.

이와는 반대로 고용량의 steroids 사용시 연접후 억제 효과는 근육 마비에는 기여한다고 생각되나, 본 연구에서 관찰되었던 근이완제에 대한 저항은 아직까지 명확히 설명되지 않고 있다.

한편, steroids는 신경근육 전달 과정에도 영향을 미친다.[34,35] Bouzat과 Barrantes에 의하면[34] 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 vecuronium은 신경근육 전달에 있어 부가적인 억제 관계에 있음이 밝혀졌다.[35]

Dodson등에 의하면[11] 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.[36-8] 이외에도 화상, 부동 상태(immobility) 등과 같은 다양한 상황에서, 탈신경에 따른 골격근에서의 변화와 유사한 변화가 유발될 수 있다.[33,39-41] 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.[11] 동물 실험에 의하면 근이완제에 의하여 약리학적으로 탈신경된 근육은 steroids에 더욱 취약하게 된다.[42,43] 쥐에서 수술조작에 의한 탈신경과 함께 고용량의 dexamethasone을 투여하여, 각각의 처치를 따로 했을 때보다 더욱 심한 근위축을 관찰할 수 있었다.[42]

한편, 쥐 태아의 척수 운동 신경원에 이식하여 배양시킨 사람의 근육 monolayer를 이용한 in vitro 실험에서는 3 주간 투여된 hydrocortisone에 의해 용량과 시간 의존적으로 이음부 nAChR가 증가하였다.[44] 이렇게 상향조절된 nAChR 이온통로는 이온 전도도(ionic conductance)나 개방 및 폐쇄 분포 면에서 고유의 이온통로와 다르지 않다.[45] 골격근에 있어 nAChR의 상향조절은 근이완제에 대한 저항을 초래한다.

즉, 본 실험에서 고용량의 dexamethasone을 3 주간 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.

중환자실에서 발생한 근육병증은 현재까지 약 100 예에 가까운 문헌상 보고가 있었으며, 이들 중 대부분 환자가 steroids와 근이완제를 투여 받은

기왕력이 있어 아마도 steroids와 근이완제가 모두 사지마비의 발병기전에 영향을 끼친 것으로 생각된다.[10,11,46] 이러한 근육병증은 완전한 회복을 하기 위해 적어도 2-3 주가 요구되며, 많은 환자들에서 3-6 개월 후까지도 근력 약화가 계속 되기도 한다. 처음에는 매우 드물며 임상적으로 제한적인 중요성을 갖는다고 여겨졌으나, 최근의 여러 연구들을 통해 중환자의 약 70%가 전신적인 근력 약화를 경험한다고 하며, 천식지속상태와 전신 근력 약화가 있는 환자의 절반에서 장기간의 입원과 재활 치료를 요하는 심한 근 기능의 장애를 보인다.[47-49] 이러한 현상이 pancuronium과 같은 장시간 작용형(long-acting) 근이완제를 투여받은 환자들에서 보고되었으나, vecuronium과 atracurium 같은 중간 작용형(intermediate-acting) 근이완제 사용 후에도 그 발생률이 감소되지 않았다.[47] 이는 현대 중환자의학에 있어 위중한 합병증임에도 불구하고, 또한 비탈분극성 근이완제의 광범위한 사용에도 불구하고 그 중요성이 제대로 인식되지 않았으며 더욱이 그 기전에 관하여서도 명확히 알려지지 않았다. 일차적으로 신경병증과 신경근육 전달 장애, 근육병증이 제안되고 있으나, 아마도 일차적인 근육병증이 가장 중요한 요소일 것으로 여겨지고 있다.[48-50] 실제로 급성 사지마비 증후군 환자들의 골격근의 생검을 통해 전사율(transcription rate)의 변화를 통한 굵은 근육미세섬유 단백질의 특이한 감소가 있음이 밝혀졌다. 굵은 근육미세섬유 단백질의 특이적 감소 외에도 근육원섬유(myofibrillar) 단백질 양에 있어 전반적인 감소가 관찰되었는데, 이는 아마도 단백질 합성의 전사후 조정(posttranscriptional modulation)이나 증가된 분해에 의한 것으로 생각된다.[10,51] 급성 사지마비 증후군에 있어 굵은 근육미세섬유 단백질의 특이한 감소는 steroids가 가장 크게 기여한다고 보며 근이완제에 의해 더욱 강화

된다. 이는 steroids에 의한 단백질의 이화작용 증가와 단백질 합성의 감소에 기인한다.[51] Steroids 외에도 부동 상태, 병발된 패혈증 등도 한 원인으로 생각된다.[52]

고용량의 steroids를 쓰고 있던 환자에서 근이완제를 동시 투여함으로써 근력 약화가 더욱 초래될 수 있고 그로 인한 고비용의 중환자실의 입원기간 증가 및 재활교육 등이 필요하게 된다. Fisher와 Baer가[53] 강조했듯이 이러한 근육병증에 관해 더 알려질 때까지는 중환자실에 있는 환자에 있어 장기간의 근력 약화의 위험성을 최소화하기 위해 조심스러운 조치가 필요하다. 기계호흡을 용이하게 하기 위해 근이완제를 사용할 때는 엄격한 적응증에 의해 사용되어야 하며, 그에 앞서 진통제와 진정제가 일차적으로 사용되어야 한다. 또한 steroids의 사용시에는 기간을 48 시간 이내로 최소화하도록 해야 한다. 최근 미국 중환자의학회(Critical Care Medicine Society)에서는[54] 적정 기간 동안 근이완제를 사용하기 위해 사연속 자극(train of four)으로 감시하여 환자 상태를 평가할 것을 권장하고 있다. 또한 steroids의 사용도 가능한 최소한으로 제한하여야겠다.

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 횡격막

에서의 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.

V. 결 론

Dexamethasone 투여 용량과 기간에 따른 호흡근의 하나인 횡격막의 근육 변화를 관찰하고, 근이완제의 ED_{50} 및 ED_{95}를 찾아 민감도를 비교함으로써 dexamethasone이 투여 기간과 용량에 따라 근위축 정도와 근이완제 민감도에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 흰쥐에 저용량과 고용량의 dexamethasone을 1 주간과 3 주간 씩 각각 투여하여 횡격막근육의 변화를 조직화학적인 염색을 이용하여 관찰하고, 흰쥐 횡격막신경근 표본을 이용하여 근이완제인 vecuronium의 ED_{50} 및 ED_{95}를 구해 민감도 차이를 관찰하였다.

1. Dexamethasone 저용량 투여시에는 체중 증가가 미미하였으며, 고용량 투여시에는 체중감소를 보였다.
2. Dexamethasone 1 주간 투여시 저용량과 고용량 모두에서 IIb 형 근섬유의 위축이 관찰되었으며, 3 주간 투여시 저용량과 고용량에서 모두 전반적인 근위축과, 3 주간 고용량 투여한 경우 IIa 형과 IIb 형 근섬유에서 더 심한 근위축이 관찰되었다.
3. Dexamethasone 저용량 1 주간 투여시 vecuronium 의 ED_{50}와 ED_{95}가 각각 41.5%와 26.8%로 감소되었으나, 동일 용량 3 주 투여시에는 ED_{50}와 ED_{95}가 대조군과 차이가 없었다. 한편, 1 주간 고용량 투여시에는 ED_{50}와 ED_{95}가 대조군과 차이가 없었으나, 동일 용량 3 주간 투여시 vecuronium 의 ED_{50}가 22.2% 증가하였다.

이상의 결과로 dexamethasone의 고용량에서 그리고 장기간 투여시 횡격막에서의 더 심한 근위축이 초래되었으며, 저용량을 단기간 투여했을 때는 근이완제에 민감해지고 고용량을 장기간 투여했을 경

우에는 근이완제에 대한 저항을 관찰할 수 있었다. 그러므로, vecuronium의 민감도는 dexamethasone이 투여 용량과 투여 기간에 따라 근위축을 유발하는 것과는 상관이 없고, 신경근육 전달 과정에서 수용체의 양적 변화나 신경근육 이음부 또는 운동신경 말단부 등의 변화를 야기함으로써 유발될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill company; 2001. p. 1649-77.
2. MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. Lancet 1977; 2: 615.
3. 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.
4. Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G, Cox J, Chevrolet 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.
5. Hirano M, Ott BR, Raps EC, Minetti C, Lennihan L, Libbey NP, Bonilla E, Hays AP. Acute quadriplegic myopathy: a complication treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. Neurology 1992; 42: 2082-7.
6. Trulock EP. Management of lung transplant rejection. Chest 1993; 103: 1566-76.
7. 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.
8. 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.
9. Larsson L, Li X, Edstrom L, Eriksson LI, Zackrisson H, Argentini C, Schiaffino S. 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.
10. Barohn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, Ridings LW, McVey AL. Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. Muscle Nerve 1994; 17: 647-54.
11. 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.
12. Van Marle W, Woods KL. Acute hydrocortisone myopathy. Br Med J 1980; 281: 271-2.
13. 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.
14. Arts WF, Oosterhuis HJ. Long-term effect of glucocorticosteroids

on neuromuscular blocking in mice. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977; 40: 675-7.
15. 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.
16. 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.
17. B□bring E. Observations in the isolated phrenic nerve-hemidiaphragm preparation of the rat. Br J Pharmacol 1946; 1: 1-38.
18. Dubowitz V. Muscle biopsy: a practical approach. 2ed. London: Balliere Tindall; 1985.
19. 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.
20. 이종은, 강유선, 김용욱, 이원택, 박경아. 신경의 교차연결 후 흰쥐 골격근섬유에 대한 연구: II. 전자현미경을 이용한 미세구조의 계측. 대한해부학회지 1992; 25: 407-17.
21. Ferguson GT, Irvin CG, Cherniack RM. Effect of corticosteroids on respiratory muscle histopathology. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 1047-52.
22. Ferguson GT, Irvin CG, Cherniack RM. Effect of corticosteroids on diaphragm function and biochemistry in the rabbit. Am Rev Respir Dis

1990; 141: 156-63.

23. Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. Thorax 1983; 38: 616-23.

24. 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.

25. 김성열, 김정순, 배상철, 유희. Corticosteroid가 근이완제 회복지수에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1992; 25: 669-83.

26. Veldsema-Currie RD, Wolters E, Leeuwin 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.

27. Leeuwin 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.

28. Van Wilgenberg H. The effect of prednisolone on neuromuscular transmission in the rat diaphragm. Eur J Pharmacol 1979; 55: 355-61.

29. Leeuwin RS, Veldsema-Currie RD. Direct effect of glucocorticoids at the neuromuscular junction. Br J Pharmacol 1980; 68: 144-5.

30. Wilson RW, Ward MD, Johns TR. Corticosteroids: a direct effect at the neuromuscular junction. Neurology 1974; 24: 1091.

31. Parr SM, Robinson BJ, Rees D, Galletly DC. Interaction between betamethasone and vecuronium. Br J Anaesth 1991; 67: 447-51.

32. Shin YS, Fink H, Khiroya 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Schuetze SM, Role LW. Developmental regulation of nicotinic acetylcholine receptors. Annu Rev Neurosci 1987; 10: 403-57.

39. Witzemann V, Brenner HR, Sakmann B. Neural factors regulate AChR subunit mRNAs at rat neuromuscular synapses. J Cell Biol 1991; 114: 125-41.
40. 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.
41. Pestronk A, Drachman DB, Griffin JW. Effect of muscle disuse on acetylcholine receptors. Nature 1976; 260: 352-3.
42. Rouleau G, Karpati 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.
43. DuBois DC, Almon RR. A possible role for glucocorticoids in denervation atrophy. Muscle Nerve 1981; 4: 370-3.
44. 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.
45. Maestrone E, Lagostena L, Henning RH, Hertog AD, Nobile M. Functional aspects of dexamethasone upregulated nicotinic acetylcholine receptors in C2C12 myotubes. Pharmacol Res 1995; 32: 305-8.
46. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S. Acute necrotizing myopathy of intense care: electrophysiologic studies.

Muscle Nerve 1994; 17: 285-92.
47. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 153: 1686-90.
48. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Raps EC. Neuromuscular blockade in the intensive care unit: more than we bargained for. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 234-6.
49. Waclawik AJ, Sufit RL, Beinlich BR, Schutta HS. Acute myopathy with selective degeneration of myosin filaments following status asthmaticus treated with methylprednisolone and vecuronium. Neuromuscul Disord 1992; 2: 19-26.
50. Danon MJ, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. Muscle Nerve 1991 ; 14: 1131-9.
51. Goldberg AL, Tischler M, DeMartino G, Griffin G. Hormonal regulation of protein degradation and synthesis in skeletal muscle. Fed Proc 1980; 39: 31-6.
52. Tiao G, Fagan JM, Samuels N, James JH, Hudson K, Lieberman M, Fischer JE, Hasselgren PO. Sepsis stimulates nonlysosomal, energy-dependent proteolysis and increases ubiquitin mRNA levels in rat skeletal muscle. J Clin Invest 1994; 94: 2255-64.
53. Fischer JR, Baer RK. Acute myopathy associated with combined use of corticosteroids and neuromuscular blocking agents. Ann Pharmacother 1996 ; 30: 1437-45.

54. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, Spevetz A, Stone JR. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 1995; 23: 1596-600.

Abstract

Effects of dexamethasone on neuromuscular transmission in the phrenic nerve-hemidiaphragm preparation of rat

Bon Nyeo Koo

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Yong Taek Nam)

In 1977, MacFarlane and Rosenthal reported a case of acute quadriplegia after nondepolarizing muscular blocking agents in status asthmaticus patient treated with high doses of corticosteroid. Scientific and clinical interest in this critical condition has increased recently. Although muscle atrophy and altered response to competitive neuromuscular blocking agents were found to be some of the side effects of chronic administration of large doses of glucocorticoids in humans and animals, the reports regarding the reactions of glucocorticoids treated muscles to neuromuscular blocking agents were sparse and inconsistent.

To examine the degree of the muscle atrophy and their effects on the sensitivity to neuromuscular blocking agents in relation to the dose and duration of dexamethasone, the histochemistric changes of diaphragmatic muscle and ED_{50} , ED_{95} of vecuronium were evaluated. Sixty Sprague-Dawley rats were divided into six groups. They were treated daily with dexamethasone 0.4 mg/kg and 4 mg/kg daily during 1

week or 3 weeks according to the group. The two control groups were treated with normal saline. The diaphragmatic muscle in rats treated with long term, high dose dexamethasone showed significant atrophy. For the short term, low dose dexamethasone group, the ED_{50} and ED_{95} of vecuronium have decreased 41.5% and 26.8% compared to those of contrl group, respectively. However ED_{50} of vecuronium in long term, high dose dexamethasone group has increased 22.2% compared to that of control group.

In conclusion, the duration and dose of dexamethasone treatment rises in proportion to a rise in severity of diaphragmatic muscle atrophy. Although the sensitivity to vecuronium was induced after 1week of 0.4 mg/kg dexamethasone injection, the resistance developed after 3weeks of 4mg/kg dexamethasone injection. This suggests that the sensitivity of vecuronium was not modulated by dexamethasone-induced muscle atrophy. The quantitative change of the receptors on the neuromuscular junction or another process must be responsible for the change.

……

Key Words : dexamethasone, dose-response curve, phrenic nerve hemidiaphragm preparation, vecuronium