

기니퓰(guinea-pig) 기관평활근에 대한 Propofol과 Ketamine의 이완효과

연세대학교 의과대학 마취과학교실

김기준* · 고신옥 · 김원옥 · 남용택

- Abstract -

The Relaxant Effects of Propofol and Ketamine on Guinea-pig Tracheal Smooth Muscle

Ki Jun Kim, M.D.*, Shin Ok Koh, M.D., Won Oak Kim, M.D. and Yong Taek Nam, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Propofol inhibits postoperative bronchospasm. Ketamine prevents bronchospasm in asthmatic patients. The present study was designed to evaluate the effects and mechanisms of propofol and ketamine on tracheal smooth muscles.

Methods: After isolating guinea-pig tracheal preparations, the maximal tracheal tones were induced by smooth muscle constrictors (2×10^{-7} M carbachol, 10^{-5} M histamine, 30 mM K^+ Krebs solution, 124 mM K^+ Krebs solution). When tracheal tones stabilized, propofol or ketamine was added cumulatively to obtain the concentration-relaxation curves, and calculated the ED_{50} and ED_{95} .

Results: Propofol and ketamine decreased maximal tracheal tones in the concentration-dependent manners. The ED_{50} and ED_{95} of propofol were lowest in the histamine group, highest in the 30 mM K^+ Krebs solution group. The ED_{50} and ED_{95} of ketamine were lowest in the 124 mM K^+ Krebs solution group, highest in the histamine group.

Conclusions: The relaxant effects of propofol and ketamine involve with all receptors in nonspecific way. However, propofol may inhibit more strongly the histamine mediated mechanism of tracheal contraction and ketamine may involve more strongly with Ca^{++} channel. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 185~191)

Key Words: Airway: tracheal tone. Anesthetics, intravenous: ketamine; propofol. Animals: guinea-pig. Muscle: smooth muscle

서 론

천식 등의 만성폐색성 폐질환을 가진 환자의 마취에 있어서 기도평활근에 미치는 마취제의 영향을 평가하는 것은 대단히 중요하다.

Propofol은 수술 환자에서 fentanyl로 유발될 수도 있는 기관지 수축을 예방하는 효과가 있으며¹⁾, 과민성 기도질환을 가진 환자에서 술후 기관지 수축을 억제하는 효과가 있다고 한다²⁾. 또한 기계환기 보조 받는 만성폐색성 폐질환 환자에서 기관지 이완을 일으키며³⁾, 천식 환자에서 마취유도시 thiopental을 사용한 경우보다 천명음의 발생을 현저히 줄인다고 한다⁴⁾. Propofol은 in vitro에서 혈관평활근을 현저히

이완시킨다. 쥐의 간문맥의 자발적인 수축상태에서 propofol의 ED₅₀은 3.65 mM이었으며⁵⁾, 40 mM K⁺에 의해 수축된 쥐의 간문맥과 대동맥에서의 propofol의 ED₅₀은 각각 15 μM, 50 μM 이었다⁶⁾. 이와 같은 사실들로 볼때 propofol의 기도 이완효과는 혈관평활근에서와 비슷하게 기관평활근에 대한 직접적인 작용으로 일어난다고 생각할 수도 있다²⁾. Pedersen 등은 propofol의 기도이완효과는 단순히 기관수축을 일으키는 매개체(mediator)들의 수용체(receptor)에 대한 길항작용에 의한 것이 아니라 이온통로나 effector mechanism들의 발현, 또는 nonspecific pathway를 통해서 일어난다고 주장했다⁷⁾.

Ketamine은 기관지 수축을 억제하는 정맥마취제로⁸⁾, 천식환자에서 기관지 수축을 억제시킨다고 한다⁹⁾. Ketamine의 기도이완의 기전은 교감신경계 항진으로 설명하고 있으며⁸⁾, 사람의 기관평활근에서 ketamine은 histamine 또는 KCl로 수축시킨 경우 거의 비슷한 이완효과를 보였다¹⁰⁾. Cabanas 등은 ketamine이 직접적으로 기관평활근을 이완시킨다고 했다¹¹⁾.

Propofol과 ketamine의 기도이완 효과는 임상적으로 잘 알려져 있고, 동물실험에서도 확인되었으나, 이완의 양상 및 기전을 동시에 비교한 연구는 많지 않다. 따라서 본 연구에서는 서로 다른 작용기전으로 기관평활근을 수축시키는 촉진제들을 사용하여 기관평활근을 수축시킨 후에 propofol과 ketamine을 누적투여하여 기관평활근의 이완의 정도와 그 양상을 알아보고, propofol과 ketamine의 기관평활근 이완에 대한 기전을 유추해 보고자 하였다.

대상 및 방법

체중 350~450 g의 기니픽 20마리를 에테르로 마취시킨 다음 개흉부술과 경부해부를 시행하였다. 기관을 운상감상막에서 기관분기부까지 분리 절제한 후, 100% O₂ bubbling하 상온에서 주위지방조직과 교원조직을 제거하였다. 기관을 나선형으로 절개하여 열어 펼친 다음, 3개 내지 4개의 연골을 포함하게 몇개의 분절(7 mm×5 mm)로 나누었다.

기관 표본의 상단은 실로 묶어 작은 편에 고정하고 여기에 strain gauge transducer(Grass medical instrument, Quincy, Mass., USA)를 연결시켰다. 기관 분절의 하

단은 실로 연결하여 Krebs solution 25 ml를 포함하는 organ bath에 수직으로 바닥에 고정시켰다. Organ bath는 37°C로 유지하고 95% O₂와 5% CO₂가 포달이 되도록 하였다. Krebs 용액의 조성은 다음과 같았다(mM / liter: NaCl 120.7, KCl 5.9, CaCl₂ 2.5, MgSO₄ 1.2, NaHCO₂ 15.5, NaH₂PO₄ 1.2, glucose 11.5, PH 7.4). 각 표본의 등척성 장력은 force transducer (FT-03)를 통하여 기록하였다. 각 표본은 1.5 g의 휴지기 장력을 걸고 90분간 평형을 이루도록 두었다. 각각 다른 표본에 2×10⁻⁷ M carbamylcholine chloride (carbachol[®], Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, USA), 10⁻⁵ M histamine(Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA), 30 mM K⁺ Krebs solution, 124 mM K⁺ Krebs solution을 투여하여 등척성 장력이 최대가 되게 하였다. 여기에 10⁻⁶ M에서 10⁻³ M까지의 propofol(Diprivan[®], Cremophore EL, ICI-Pharma., Macclesfield, England)과 ketamine(유한양행, 서울)을 누적투여한 후 각 농도에서의 등척성 장력을 기록하였다(Fig. 1). 다음 단계의 실험을 하기 전에 모든 표본들은 Krebs solution으로 세척후 15분간 두었다. 30 mM K⁺ Krebs solution, 124 mM K⁺ Krebs solution은 정상 Krebs solution에 동량의 NaCl을 KCl로 대체하여 만들었다.

Carbachol, histamine, 30 mM K⁺ Krebs solution, 124 mM K⁺ Krebs solution으로 유도된 최대기관장력은 g으로, 이완정도는 유도된 최대기관장력에 대하여 propofol 및 ketamine에 의해 이완된 기관장력의 비인 relaxation percent(%)로 나타냈으며 그 값들은 평균±표준오차(mean±SEM)로 나타내었다(n=관찰대상수). 유도된 최대장력을 50%, 95% 감소시키는 농도인 propofol과 ketamine의 ED₅₀, ED₉₅는 four-parameter logistic equation으로 구하였다¹²⁾. Carbachol, histamine, 30 mM K⁺ Krebs solution, 124 mM K⁺ Krebs solution으로 유도된 propofol 실험군과 ketamine 실험군 사이의 최대기관장력의 비교와, 같은 농도에서의 propofol과 ketamine 사이의 이완효과의 비교, 그리고 propofol과 ketamine의 ED₅₀, ED₉₅의 비교는 Mann-Whitney u test로 검정하였으며, propofol과 ketamine의 농도증가에 따른 이완효과의 증가는 Friedman test로 비교하였다. P 값은 0.05 미만을 유의있는 것으로 보았다.

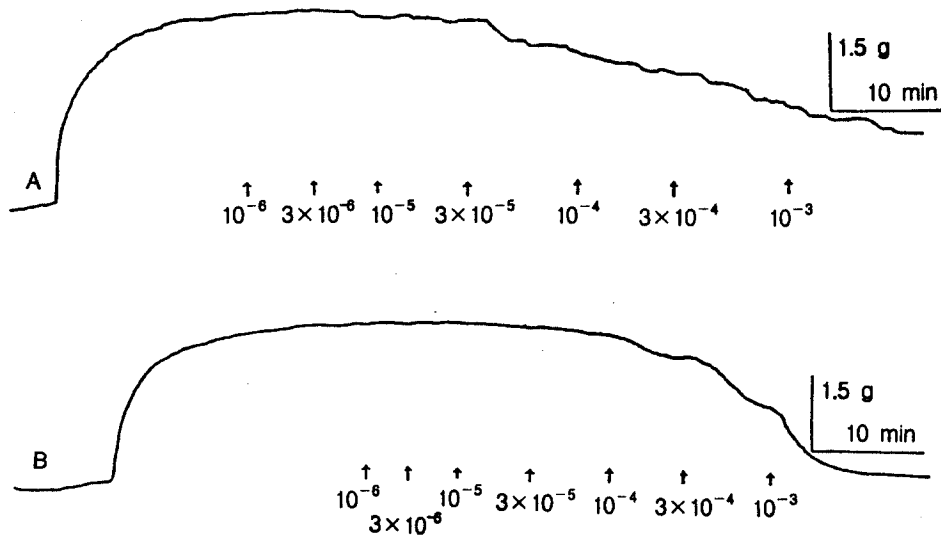


Fig 1. The effects of propofol(A) and ketamine(B) on guinea-pig tracheal tone induced by 2×10^{-7} M carbachol. Note the representative time course of the effects of cumulatively applied propofol and ketamine(10^{-6} – 10^{-3}).

결 과

1) Carbachol에 의해 유도된 기관장력에 대한 propofol과 ketamine의 이완효과

2×10^{-7} M carbachol에 의해 유도된 최대기관장력은 propofol과 ketamine 실험군에 있어서 각각 3.28 ± 0.20 g, 3.19 ± 0.14 g으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Propofol을 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M로 증가시킴에 따라 relaxation %는 2.28 ± 1.34 , 3.96 ± 1.85 , 7.01 ± 2.20 , 11.48 ± 2.26 , 29.67 ± 5.08 , 55.06 ± 3.85 , 83.33 ± 3.59 로 농도의존적(concentration-dependent)으로 증가하였다($p < 0.001$). Ketamine을 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M로 증가시킴에 따라 relaxation %는 0.55 ± 0.37 , 2.84 ± 0.84 , 8.82 ± 1.86 , 19.58 ± 3.45 , 49.54 ± 3.80 , 83.13 ± 4.47 , 95.99 ± 3.68 로 농도의존적으로 증가하였다($p < 0.001$). Propofol은 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M에서 ketamine보다 relaxation %가 의의있게 낮았다(Table 1).

2) Histamine에 의해 유도된 기관장력에 대한 propofol과 ketamine의 이완효과

10^{-5} M histamine에 의해 유도된 최대기관장력은

Table 1. The Effects of Propofol and Ketamine on the Relaxation of Guinea-pig Tracheal Tone Induced by 2×10^{-7} M Carbachol

Concentration(M)	Propofol (n=18)	Ketamine (n=12)
10^{-6}	2.28 ± 1.34	0.55 ± 0.37
3×10^{-6}	3.96 ± 1.85	2.84 ± 0.84
10^{-5}	7.01 ± 2.20	8.82 ± 1.86
3×10^{-5}	11.48 ± 2.26	19.58 ± 3.45
10^{-4}	$29.67 \pm 5.08\ddagger$	49.54 ± 3.80
3×10^{-4}	$55.06 \pm 3.85\ddagger$	83.13 ± 4.47
10^{-3}	$83.33 \pm 3.59\ddagger$	95.99 ± 3.68

The values are mean \pm SEM. † : $p < 0.01$ propofol versus ketamine group. ‡ : $p < 0.001$ propofol versus ketamine group

propofol과 ketamine 실험군에 있어서 각각 2.93 ± 0.20 g, 2.58 ± 0.08 g으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Propofol을 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M로 증가시킴에 따라 relaxation %는 2.14

Table 2. The Effects of Propofol and Ketamine on the Relaxation of Guinea-pig Tracheal Tone Induced by 10^{-5} M Histamine

Concentration(M)	Propofol (n=12)	Ketamine (n=8)
10^{-6}	2.14 ± 1.13	0
3×10^{-6}	8.86 ± 1.75*	4.43 ± 0.57
10^{-5}	12.29 ± 2.19*	7.39 ± 0.98
3×10^{-5}	22.91 ± 3.15*	12.34 ± 1.11
10^{-4}	45.83 ± 3.97‡	24.29 ± 2.70
3×10^{-4}	71.98 ± 3.93*	52.63 ± 6.84
10^{-3}	85.48 ± 2.85‡	66.81 ± 3.16

The values are mean ± SEM. * : p<0.05 propofol versus ketamine group. ‡ : p<0.001 propofol versus ketamine group

±1.13, 8.86 ± 1.75, 12.29 ± 2.19, 22.91 ± 3.15, 45.83 ± 3.97, 71.98 ± 3.93, 85.48 ± 2.85%로 농도의존적으로 증가하였다(p<0.001). Ketamine을 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M로 증가시킴에 따라 relaxation %는 0, 4.43 ± 0.57, 7.39 ± 0.98, 12.34 ± 1.11, 24.29 ± 2.70, 52.63 ± 6.84, 66.81 ± 3.16%로 농도의존적으로 증가하였다(p<0.001). Propofol은 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M에서 ketamine보다 relaxation %가 유의있게 높았다(Table 2).

3) 30 mM K⁺ Krebs solution에 의해 유도된 기관장력에 대한 propofol과 ketamine의 이완효과

30 mM K⁺ Krebs solution에 의해 유도된 최대기관장력은 propofol과 ketamine 실험군에 있어서 각각 3.0 ± 0.29 g, 2.52 ± 0.34 g으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Propofol을 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M로 증가시킴에 따라 relaxation %는 3.31 ± 1.54, 8.13 ± 3.04, 14.51 ± 5.28, 23.75 ± 6.46, 36.53 ± 7.33, 50.01 ± 7.91, 55.13 ± 6.73%로 농도의존적으로 증가하였다(p<0.001). Ketamine을 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M로 증가시킴에 따라 relaxation %는 1.40 ± 0.73, 5.79 ± 0.78, 13.55 ± 2.58,

Table 3. The Effects of Propofol and Ketamine on the Relaxation of Guinea-pig Tracheal Tone Induced by 30 mM K⁺ Krebs Solution

Concentration(M)	Propofol (n=12)	Ketamine (n=8)
10^{-6}	3.31 ± 1.54	1.40 ± 0.73
3×10^{-6}	8.13 ± 3.04	5.79 ± 0.78
10^{-5}	14.51 ± 5.28	13.55 ± 2.58
3×10^{-5}	23.75 ± 6.46	20.98 ± 3.44
10^{-4}	36.53 ± 7.33†	68.63 ± 6.80
3×10^{-4}	50.01 ± 7.91‡	93.38 ± 4.69
10^{-3}	55.13 ± 6.73†	96.83 ± 2.44

The values are mean ± SEM. † : p<0.01 propofol versus ketamine group. ‡ : p<0.001 propofol versus ketamine group

20.98 ± 3.44, 68.63 ± 6.80, 93.38 ± 4.69, 96.83 ± 2.44%로 농도의존적으로 증가하였다(p<0.001). Propofol은 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M에서 ketamine보다 relaxation %가 유의있게 낮았다(Table 3).

4) 124 mM K⁺ Krebs solution에 의해 유도된 기관장력에 대한 propofol과 ketamine의 이완효과

124 mM K⁺ Krebs solution에 의해 유도된 최대기관장력은 propofol과 ketamine 실험군에 있어서 각각 3.0 ± 0.20 g, 2.69 ± 0.17 g으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Propofol을 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M로 증가시킴에 따라 relaxation %는 0.48 ± 0.48, 2.81 ± 0.77, 11.34 ± 3.13, 17.68 ± 4.31, 34.90 ± 4.37, 57.0 ± 7.14, 72.40 ± 5.37%로 농도의존적으로 증가하였다(p<0.001). Ketamine을 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} , 10^{-3} M로 증가시킴에 따라 relaxation %는 7.20 ± 0.40, 19.93 ± 2.24, 39.72 ± 3.35, 61.84 ± 3.27, 87.28 ± 1.47, 99.44 ± 0.56, 100 ± 0%로 농도의존적으로 증가하였다(p<0.001). Propofol은 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} M에서 ketamine보다 relaxation %가 유의있게 낮았다(Table 4).

Table 4. The Effects of Propofol and Ketamine on the Relaxation of Guinea-pig Tracheal Tone Induced by 124 mM K⁺ Krebs Solution

Concentration(M)	Propofol (n=9)	Ketamine (n=11)
	Relaxation(%)	
10 ⁻⁶	0.48 ± 0.48 ‡	7.20 ± 0.40
3 × 10 ⁻⁶	2.81 ± 0.77 ‡	19.93 ± 2.24
10 ⁻⁵	11.34 ± 3.13 ‡	39.72 ± 3.35
3 × 10 ⁻⁵	17.68 ± 4.31 ‡	61.84 ± 3.27
10 ⁻⁴	34.90 ± 4.37 ‡	87.28 ± 1.47
3 × 10 ⁻⁴	57.00 ± 7.14 ‡	99.44 ± 0.56
10 ⁻³	72.40 ± 5.37	100.00

The values are mean ± SEM. ‡ : p<0.001 propofol versus ketamine group

5) Propofol과 ketamine의 ED50, ED95

Propofol의 ED₅₀는 histamine(0.11 ± 0.02 mM), 124 mM K⁺ Krebs solution(0.23 ± 0.08 mM), carbachol(0.24 ± 0.05 mM), 30 mM K⁺ Krebs solution(0.42 ± 0.11 mM)으로 유도된 기관장력 순으로 낮았으며, ED₉₅는 histamine(1.59 ± 0.11 mM), carbachol(1.65 ± 0.22 mM), 124 mM K⁺ Krebs solution(8.79 ± 2.23 mM), 30 mM K⁺ Krebs solution(17.39 ± 6.02 mM)으로 유도된 기관장력 순으로 낮았다.

Ketamine의 ED₅₀는 124 mM K⁺ Krebs solution(0.01 ± 0.01 mM), 30 mM K⁺ Krebs solution(0.05 ± 0.01 mM), carbachol(0.09 ± 0.01 mM), histamine(0.23 ± 0.03 mM)으로 유도된 기관장력 순으로 낮았으며, ED₉₅는 124 mM K⁺ Krebs solution(0.20 ± 0.03 mM), 30 mM K⁺ Krebs solution(0.77 ± 0.25 mM), carbachol(0.81 ± 0.14 mM), histamine(10.97 ± 4.14 mM)으로 유도된 기관장력 순으로 낮았다(Table 5).

Carbachol, 30 mM K⁺ Krebs solution, 124 mM K⁺ Krebs solution 유도군에서 propofol의 ED₅₀, ED₉₅는 ketamine보다 유의있게 높았으나, histamine 유도군에서는 유의있게 낮았다(p<0.05)(Table 5).

Table 5. The Values of ED₅₀ and ED₉₅ for Guinea-pig Tracheal Tone Relaxation of Propofol and Ketamine

	ED50(mM)	ED95(mM)	n
<i>Carbachol^a</i>			
Propofol	0.24 ± 0.05 ‡	1.65 ± 0.22*	18
Ketamine	0.09 ± 0.01	0.81 ± 0.14	12
<i>Histamine^b</i>			
Propofol	0.11 ± 0.02*	1.59 ± 0.11 ‡	12
Ketamine	0.23 ± 0.03	10.97 ± 4.14	8
<i>30 mM K⁺^c</i>			
Propofol	0.42 ± 0.11 ‡	17.39 ± 6.02 ‡	12
Ketamine	0.05 ± 0.01	0.77 ± 0.25	8
<i>124 mM K⁺^d</i>			
Propofol	0.23 ± 0.08 ‡	8.79 ± 2.23 ‡	9
Ketamine	0.01 ± 0.01	0.20 ± 0.03	11

The values are mean ± SEM. * : p<0.05 propofol versus ketamine group. ‡ : p<0.001 propofol versus ketamine group. a, b, c, d : refer to guinea-pig tracheal tones which were induced by 2 × 10⁻⁷ M carbachol, 10⁻⁵ M histamine, 30 mM K⁺ Krebs solution, 124 mM K⁺ Krebs solution respectively. ED₅₀ and ED₉₅ refer to the concentrations of propofol and ketamine that decreased tone to 50 and 95% of the maximal response induced by 2 × 10⁻⁷ M carbachol, 10⁻⁵ M histamine, 30 mM K⁺ Krebs solution, 124 mM K⁺ Krebs solution respectively.

고 찰

기도이완의 기전으로는 반사궁의 차단¹³⁾, 화학 매개체 유리의 억제¹⁴⁾, 기관평활근의 직접적인 이완¹⁵⁾ 등이 있고, 직접적인 이완의 대표적인 기전으로는 칼슘통로봉쇄가 알려져 있다¹⁵⁾. 또한 최근에는 포타슘통로개방도 하나의 기전으로 밝혀졌다¹⁶⁾.

기관평활근을 이완시키는 대표적인 약물들의 작용양상에 대한 여러가지 연구가 있다. 칼슘통로봉쇄제는 KCl로 유도된 기관평활근의 수축을 carbachol, histamine으로 유도된 기관수축보다 더욱 강하게 억제시킨다^{17,18)}. 포타슘통로개방제는 세포로부터 K⁺을 유출시켜 세포를 과분극시킴으로써 기관평활근 이완효과를 얻는데, 20-30 mM K⁺으로 유도된 경우에는 80 mM 이상의 K⁺, histamine, TEA로 유도된

경우보다 상대적으로 이완효과가 더 크다^{16,19}. Verapamil은 carbachol에 의한 기도근육 장력을 감소시키며 lidocaine에 의한 이완효과를 증가시킨다²⁰. Theophylline과 β_2 수용체봉쇄제는 KCl로 유도된 기관수축보다 carbachol로 유도된 기관수축을 더욱 더 억제시킨다¹⁸.

본 연구에서 propofol은 carbachol, histamine, 30 mM K⁺ Krebs solution 혹은 124 mM K⁺ Krebs solution 등에 의해 수축된 기니픽의 기관평활근을 농도의존적으로 이완시켰다. 따라서 propofol의 기관평활근 이완효과는 단순히 기관수축을 매개하는 특정한 수용체를 봉쇄함으로써 생기는 것이 아니라, 수용체 이하 단계 또는 이온통로에 작용하거나, 비선택적으로 모든 수용체에 작용하는 것으로 생각할 수 있다. 또한 histamine으로 수축시킨 경우에 propofol의 ED₅₀, ED₉₅가 가장 낮았으며 30 mM K⁺ Krebs solution으로 수축시킨 경우에 가장 높았다. 따라서 propofol은 histamine이 관련된 기전에 보다 선택적으로 강하게 작용하는 것으로 유추할 수 있다. 본 실험의 propofol ED₅₀ 순서를 살펴보면 ED₉₅에서와 다르게 124 mM K⁺ Krebs solution으로 수축을 유도한 경우에 carbachol로 유도한 경우보다 낮았다. 그러나 두 군 값 사이에 유의하는 차이가 없고, 또한 표준오차도 크기때문에 이 순서가 유의하는 것으로 보기는 어렵다. Pedersen 등의 기니픽 기관평활근 실험에서는 자발적 수축을 한 경우에 histamine으로 유도한 경우보다 ED₅₀가 낮았다⁷. 본 실험에서는 자발적으로 수축을 유도하여 실험을 하지 않았고, 또한 기관표본의 준비방법, 사용한 수축제 및 propofol의 농도 등이 이와 다르므로 직접적인 비교는 어렵다고 하겠다.

Ketamine은 carbachol, histamine, 30 mM K⁺ Krebs solution, 124 mM K⁺ Krebs solution 등에 의해 수축된 기니픽의 기관평활근을 농도의존적으로 이완시켰다. 따라서 propofol에서와 마찬가지로 ketamine의 기관평활근 이완효과도 단순히 기관수축을 매개하는 특정한 수용체를 봉쇄함으로써 생기는 것이 아니라, 수용체 이하 단계 또는 이온통로에 작용하거나, 비선택적으로 모든 수용체에 작용하는 것으로 생각할 수 있다. Ketamine의 ED₅₀, ED₉₅는 124 mM K⁺ Krebs solution으로 수축시킨 경우에 가장 낮았

으며 histamine으로 수축시킨 경우에 가장 높았다. 이는 칼슘통로봉쇄제의 작용양상과 유사하다. 따라서 ketamine의 기관평활근 이완은 칼슘통로봉쇄와 보다 더 관련이 있을 것으로 유추된다. Ketamine의 기도이완 기전은 교감신경계 항진으로 설명하고 있으나⁸, Lundy 등은 ketamine이 기니픽 기관평활근에서 직접적인 이완효과를 나타냄을 밝혀내었고²¹, 기니픽 기관평활근에서 carbachol과 histamine으로 유도된 수축을 직접적으로 길항한다는 보고도 있다²². 또한 사람의 기관평활근에서 ketamine은 histamine 또는 KCl로 수축시킨 경우 거의 비슷한 이완효과를 보였다는 보고도 있고¹⁰, 기니픽 기관평활근을 무스카린성 효현제로 수축을 유도한 경우에 이완효과가 가장 크다는 연구도 있다⁷.

사람에서 마취유도시 propofol 및 ketamine의 유효용량은 2 mg/kg i.v. 이며, 수술 동안의 propofol의 혈청농도는 25~50 μ M이고²³, ketamine의 혈청농도는 2.5~5.0 μ M이다²⁴. 본 연구에서 밝혀진 ED₅₀는 이 농도보다 훨씬 높다. 따라서 사람의 마취중 사용하는 농도에서 propofol과 ketamine이 어느 정도의 기관평활근 이완효과가 있는지는 앞으로 더 연구할 과제라 하겠다. 기관상피는 장벽기능, 수축 및 이완 인자의 분비, 펩타이드 분해 등을 통해서 기도직경의 크기조절에 관여함이 알려져 있으나²⁵, 본 연구에서는 기관상피를 제거하지 않은 상태에서 기관평활근의 수축 및 이완 정도를 측정하였으므로 추후 propofol 및 ketamine이 기관상피를 매개하여 기관지 수축 및 이완에 미치는 작용에 대하여 관찰해 볼 필요성이 있다고 여겨진다. 본 연구에서는 표본 1개당 2회까지의 실험만 실시하였는데 이는 기관평활근이 수축제에 의해 최대수축후 fatigue, exhaustion되어 자발적으로 이완될 수도 있는 가능성을 최대한 줄이고자 함이었다.

결론적으로 propofol과 ketamine은 기니픽의 기관평활근을 농도의존적으로 이완시키며, propofol과 ketamine의 기관평활근 이완효과는 단순히 기관수축을 매개하는 특정한 수용체를 봉쇄함으로써 생기는 것이 아니라, 수용체 이하 단계 또는 이온통로에 작용하거나, 비선택적으로 모든 수용체에 작용하는 것으로 생각할 수 있으며, propofol은 histamine이 관련된 기전에 보다 선택적으로 강하게 작용하며, ketamine

은 칼슘통로에 보다 관련이 있음을 유추할 수 있다.

참 고 문 헌

- Gigarini I, Bonnet F, Lorino AM, Harf A, Desmots JM: Comparison of the effects of fentanyl on respiratory mechanics under propofol or thiopental anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 253-6.
- Pedersen CM: The effect of sedation with propofol on postoperative bronchoconstriction in patients with hyperreactive airway disease. *Intensive Care Med* 1992; 18: 45-6.
- Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, De Blasi RA, Pelaia P, Antonelli M, Bufi M, Rosa G, Gasparetto A: Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 105-9.
- Pizov R, Brown RH, Weiss YS, Baranov D, Hennes H, Baker S, Hirshman CA: Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. *Anesthesiology* 1995; 82: 1111-6.
- Bunting P, Ramsay TM, Pleuvry BJ: An in-vitro study of the interaction between intravenous induction agents and the calcium antagonists verapamil and nifedipine. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41: 840-3.
- Bentley GN, Gent JP, Goodschild CS: Vascular effects of propofol; smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41: 797-8.
- Pedersen CM, Thirstrup S, Nielsen-Kudsk JE: Smooth muscle relaxant effects of propofol and ketamine in isolated guinea-pig trachea. *Eur J Pharmacol* 1993; 238: 75-80.
- Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 259-64.
- Corssen G, Gutierrez J, Reves JG, Huber FC: Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. *Anesth Analg* 1972; 51: 588-94.
- Gateau O, Bourgain JL, Gaudy JH, Benveniste J: Effects of ketamine on isolated human bronchial preparations. *Br J Anaesth* 1989; 63: 692-5.
- Cabanas A, Souhrada JF, Aldrete JA: Effects of ketamine and halothane on normal and asthmatic smooth muscle of the airway in guinea pigs. *Can Anaesth Soc J* 1980; 27: 47-51.
- De Lean A, Munson PJ, Rodbard D: Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves; Application to bioassay, radioligand assay and physiological dose-response curves. *Am J Physiol* 1978; 235: E97-E102.
- Downes H, Gerber N, Hirshman CA: IV Lignocaine in reflex and allergic bronchoconstriction. *Br J Anaesth* 1980; 52: 873-8.
- Weiss EB, Hargraves WA, Viswanath SG: The inhibitory action of lidocaine on anaphylaxis guinea pig trachealis muscle. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 859-69.
- Weiss EB, Anderson WH, O'Brien KP: The effect of local anesthetic, lidocaine on guinea pig trachealis muscle in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 393-400.
- Nielsen-Kudsk JE, Bang L: Effects of pinacidil and other cyanoguanidine derivatives on guinea-pig isolated trachea, aorta and pulmonary artery. *Eur J Pharmacol* 1991; 201: 97-102.
- Advenier C, Cerrina J, Duroux P, Floch A, Renier A: Effects of five different organic calcium antagonists on guinea-pig isolated trachea. *Br J Pharmacol* 1984; 82: 727-33.
- Nielsen-Kudsk JE, Karlsson JA, Persson CG: Relaxant effects of xanthines, a β_2 -receptor agonist and Ca^{2+} antagonists in guinea-pig tracheal preparations contracted by potassium or carbachol. *Eur J Pharmacol* 1986; 128: 33-40.
- Allen SL, Boyle JP, Coetjio J, Foster RW, Morgan GP, Small RC: Electrical and mechanical effects of BRL3491 in guinea-pig isolated trachealis. *Br J Pharmacol* 1986; 89: 395-405.
- 고신욱, 김원옥, 길혜금, 김종래: 기니픽 기관평활근 장력에 대한 lidocaine 효과. *대한마취과학회지* 1996; 30: 414-8.
- Lundy PM, Cowdey CW, Colhoun EH: Tracheal smooth muscle relaxant effect of ketamine. *Br J Anaesth* 1976; 46: 333-6.
- Wanna HT, Gergis SD: Procaine, lidocaine, and ketamine inhibit histamine-induced contracture of guinea pig tracheal muscle in vitro. *Anesth Analg* 1978; 57: 25-7.
- Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Ninno WS: Pharmacokinetics of propofol(Diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 146-50.
- Reich DL, Silvey G: Ketamine: An update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989; 36: 186-97.
- Hirshman CA, Bergman NA: Factors influencing intrapulmonary airway calibre during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 65: 30-42.