Fentanyl이 흰쥐 대동맥 평활근의 이완에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실

김원옥 · 길혜금 · 곽영란 · 이근욱

=Abstract=

Effects of Fentanyl on Relaxation in Smooth Muscle of the Rat Aorta

Won Oak Kim, M.D., Hae Keum Kil, M.D., Young Ran Kwak, M.D. and Keun Wook Lee, M.D.

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

The mechanism of vasodilation induced by fentanyl was investigated using isolated rat thoracic aortic rings. Rings were contracted with norepinephrine(10^{-7} M, NE) and potassium chloride(40 mM, KCl) with and without endothelium. Fentanyl (10^{-9}-10^{-5} M) produced dose-dependent relaxation and had no significant effect from endothelium(intact and denuded rings, test with 3×10^{-4} M LNAME, N^{ω}-nitro-L-arginine methyl ester). Pretreatment of indomethacin(2.5×10^{-5} M, inhibitor of cyclooxygenase) failed to influence of cumulative dose-response curves. RD_{50}(50% relaxation dose) and KCl/NE ratio as potency difference of fentanyl, verapamil(10^{-8}-10^{-5} M, Ca^{2+} channel blocker), nitroglycerin(10^{-10}-10^{-5} M, activator of guanylate cyclase) were not similar.

Fentanyl and control(distilled water) were not demonstrated any different contraction produced by incremental addition of Ca^{2+} to aortic rings exposed to Ca^{2+} free, K^{+}-depolarized(100 mM KCl) solution(extracellular Ca^{2+} influx). But fentanyl had effect on intracellular Ca^{2+} release elicited by caffeine(20 mM) and NE(10^{-7} M) indicated by dose-dependent inhibition of contraction in Ca^{2+} free solution.

We conclude that, in rat aorta, fentanyl-induced relaxation is endothelium-independent but mediated by inhibition of alpha-adrenoceptors operated intracellular Ca^{2+} release (inhibition of contraction by NE) and caffeine-induced Ca^{2+} release from store.

Key Words : Fentanyl, Ca^{2+}, Endothelium, Intracelluar Ca^{2+} store

서 론

Fentanyl은 1962년 Jassen[1]에 의해 합성된 마약으로, morphine과 같은 분자구조를 바탕으로한 다른 합성마약과는 차이가 있다. 화학구조상으로 볼때 morphine 보다는 pethidine (pethidine 유도체는 아니지만)과 연관성이 있다. 따라서 morphine 보다 약효의 발현 시간이 빠르면서 작용시간이 짧다. 또한 morphine에 비하여 50-100배 정도로 약효가 강력하면서 혈역학적으로 안정되어 있다는 점에서 마취분야에서 일반적으로 널리 사용되고 있다. 특히 마취약물의 심혈관에 대한 영향이 중요한 심장수술, 노약자, 심장질환이 있는 환자 등에서 많은 용량의 fentanyl이 투여되어도 비교적 혈역학적인 영향이 적기 때문에 임상적으로 선호되는 약물이다.

그러나 다량의 fentanyl이 투여 되었을 때 Misfeldt 등[2]은 뇌수술이 필요한 환자에서 혈압이 하강하는 것을 보고하였고, Freye[3]와 Lui[4]는 개에서 동맥압과 전신 혈관저항이 감소하는 것을 보고한 바가 있다. Fentanyl은 morphine과 달리 histamine의 분비가 미미하므로 혈압 하강의 기전이 morphine과

* 본 논문은 1994년도 연세대학교 의과대학 개인 교수연구비(일반과제)에 의해 이루어진 것임.

는 다를 것으로 예상 되었다. 그러한 의문에 대하여 Toda 등[5]은 토끼의 대동맥에서, Karasawa 등[6]은 흰쥐의 대동맥에서 실험한 바에 의하면 fentanyl의 혈관 이완작용은 adrenoceptor의 차단때문 인 것으로 밝히고 있다. 그렇지만 fentanyl이 adrenoceptor 외의 다른 기전으로 혈관 이완작용을 유발할 수 있을 가능성에 대한 연구는 부족한 편이다.

혈관내피(endothelium)와 근소포체(sarcoplasmic reticulum, SR)는 혈관의 이완과 수축에 있어서 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려지고 있다. 특히 근래에 Furgott 등[7]에 의해 혈관이완 인자(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)가 혈관의 평활근에 미치는 영향이 보고되면서 혈관내피에 대한 관심이 높아지고 있다. 또한 근소포체는 세포내 Ca^{2+} 저장소로 그 역할이 막중하여 혈관의 수축과 이완에 있어서 연구의 초점이 되고 있다. 그러나 아직까지 fentanyl을 포함한 합성마약제에 의한 혈관 이완작용에 있어서 혈관이완 인자와 근소포체의 역할에 대한 구체적인 연구는 거의 없는 실정 이다. 그러므로 합성마약제를 대표하는 fentanyl을 이용하여 흰쥐의 대동맥에서 혈관절편을 이용한 실험을 통하여 fentanyl이 혈관이완 인자와 근소포체의 Ca^{2+}의 이동에 미치는 영향을 규명하는 것은 임상적으로 fentanyl의 다량사용에 있어서 중요한 의미를 지닌다고 할 수 있다. 따라서 본 연구는 fentanyl의 혈관이완 기전을 보다 구체적으로 밝히고자 하여 이에 대한 실험을 하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 실험동물과 표본 제작

실험동물은 흰쥐(Sprague-Dawley rat, male, 250-300 g)를 대상으로 하였다. 먼저 ether로 마취를 한 후에 복부를 절개하고 복부대동맥을 절단하여 사혈이 되도록 하였다. 그리고 빠른 시간내에 흉부대동맥을 얻어서 modified Krebs용액에 넣었다. 이때 용액은 100% 산소가스에 의해 포말이 생기도록 하였다. 대동맥 표면에 있는 지방과 결체조직을 조심스럽게 제거하고, 정돈된(trimmed) 혈관은 2-3 mm 넓이로 절단하여 동그란 원(intact vascular ring)모양의 절편 형태로 실험하였다. 혈관절편에서 필요에 따라 혈관내피의 기능을 없애야 하는 경우에는 혈관내벽을 가느다란 나무막대로 부드럽게 문질렀다. 그런 후에 혈관내피의 기능적인 실재성을 알아보기 위하여 acetylcholine (ACh 10^{-5}M)으로 검증(endothelium test using ACh)하였다. 혈관내피가 건재한 것은 장력이 30 % 이상 이완될 때 혈관내피의 기능이 정상이라고 간주 하고 실험을 계속하였다.

2) 용액의 조성

Krebs용액의 조성(mM)은 121 NaCl, 1.2 $MgSO_4$, 2.4 KCl, 1.2 KH_2PO_4, 11 glucose, 24.8 $NaHCO_3$, 2.5 $CaCl_2$, 0.03 Na_2EDTA이며 *p*H 7.4, 37°C, 95% O_2 와 5% CO_2(혼합가스)가 지속적으로 용액에 주입되도록 하였다. Ca^{2+} free 용액(2 mM EGTA 함유)은 $CaCl_2$ 대신에 $MgCl_2$로 대치 하며, Ca^{2+} free isotonic depolarizing 용액(KCl 100 mM, NaCl 23.4 mM)은 Krebs 용액의 NaCl 대신에 KCl로 대치 하고 2 mM EGTA를 함유 하지 않았다.

3) 실험절차

대동맥 혈관 절편을 혼합가스가 포화된 Krebs 용액에서 10 ml muscle chamber내에 고정한 후에 안정 기초장력(resting tension)을 2.0 g으로 하여 1 시간 동안 안정이 되도록 하였다. 장력의 측정은 혈관절편의 한쪽은 조직수조(tissue chamber) 바닥에 고정된 「ㄱ」자 모양 stainless 고리에 걸고, 다른 쪽은 장력측정기(force transducer, FT 03C, Grass, Quincy, USA)에 매달아 동척성 장력을 측정하고 기록(polygraph, Grass model 79E, Quincy, USA)하였다.

(1) 수축 대동맥에 대한 약물농도와 반응곡선의 비교(Concentration-response curves on the precontracted aorta) [8]

a) Norepinephrine(NE) 또는 KCl로 (예비실험에서 10^{-7}M NE 또는 40 mM KCl의 농도는 최대장력의 50-70 %로 나타남, 즉 submaximal 수축) 혈관이 수축되도록 하였다.

b) ACh test후, 용액을 몇 번 바꾼 후에 안정 기초장력이 다시 2 g이 되도록 재조정하여 다시 1 시간 동안 안정 되도록 하였다.

c) 혈관내피가 있는 혈관에서 NE 또는 KCl로 각각 수축시킨 후에 fentanyl (10^{-9}-10^{-5} M), verapamil (10^{-8}-10^{-5} M), nitroglycerin (10^{-10}-10^{-5} M), 증류수를 누적적으로 투여하여 농도에 따른 혈관의 이완정도를 관찰하였다 (cumulative dose-response experiment). 50% 이완농도(RD_{50}, 50% relaxation dose)를 구하여 각 약물간에 이완농도를 비교하였다.

(2) 혈관내피 의존성 이완(Endothelium-dependent vasodilation: examination of NO or prostacyclin)에 대한 실험

a) 혈관내피가 건재한 절편에서 LNAME(N^{ω}-nitro-L-arginine methyl ester, 3×10^{-4} M), indomethacin (2.5×10^{-5} M), 동량의 증류수(equal volume of distilled water)를 각각 20분동안 전처치를 하였다.

b) NE으로 submax.수축시킨 후에 fentanyl을 누적적으로 투여 하였다. 그리고 전처치를 하지 않았을 때와 비교하였다.

(3) 혈관내피 독립적 이완(Endothelium-independent vasodilation: extracellular vs intracellular)의 검증 실험- $Ca2^{+}$ 통로차단제로의 기능여부($Ca2^{+}$ induced contraction block)에 대한 실험

최대의 탈분극에 대한 반응을 보기 위하여 절편을 정상 Krebs 용액에 각각의 농도에 따른 10^{-5} M fentanyl 또는 동량의 증류수를 넣고 30분 동안 기다린 후에, 2 mM EGTA가 포함된 Ca^{2+} free Krebs 용액으로 바꾸고 fentanyl 또는 동량의 증류수를 넣어 20분 동안 처치 하였다. 그리고 Ca^{2+} free Krebs 용액(100 mM KCl , 정상 Krebs 용액과 등장액)과 fentanyl 또는 동량의 증류수로 교체하였다. 10분 후에 $Ca^{2+}(CaCl_2)$을 누적적으로 처치하여 농도가 0.5, 2.5, 5.0, 10.0 mM이 되도록 하여서 Ca^{2+} 농도에 따른 수축 반응의 정도를 보았다(fentnayl과 동량의 증류수를 각각 처치하였을 때 Ca^{2+}의 농도 변화에 따른 fentanyl의 Ca^{2+} 차단여부를 실험 함)[9]

(4) 근소포체의 Ca^{2+} 방출(Vasodilation involved intracellular Ca^{2+} release from store, SR)에 대한 실험

a)내피가 없는 혈관절편을 Ca^{2+} free 용액(2 mM EGTA 포함)에서 반복적으로 caffeine(20 mM)을 투여하여 세포내 근소포체에 저장 된 Ca^{2+}를 고갈 시켰다.

b)그리고 나서 정상 Krebs 용액에 20분 동안 잠기게 하여 세포내 근소포체에 Ca^{2+}이 충분히 축적되도록 하였다. 15분 동안 Ca^{2+} free 용액에 노출 시킨 후에 NE을 투여하여 수축을 관찰 하였고, 다시 Ca^{2+} free 용액으로 3-4 차례 세척하고 30분 후에 20 mM caffeine을 투여 하여 수축 높이를 관찰 하였다 (대조군)[10].

c)한편 위와 똑같은 과정에서 10^{-5}, 10^{-6}, 5×10^{-7} M 농도의 fentanyl이 Ca^{2+} free 용액에 들어있는 상태에서 실시하여 fentanyl을 투여하지 않았을 때(대조군)와 비교 관찰하였다.

(5) 시약

NaCl, $MgSO_4$, KCl, KH_2PO_4: 이화화학(Tokyo, Japan). Glucose, $NaHCO_3$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $MgCl_2$: 화성사(Tokyo, Japan). Fentanyl: 명문제약(서울, 한국).

Indomethacin, verapamil, LNAME, Na_2EDTA, EGTA, norepinephrine, acetylcholine, caffeine, nitroglycerin: Sigma(St. Louis, USA).

4) 통계처리

실험결과는 NE 또는 KCl에 의한 수축을 100%로 하여 변화 된 정도를 %로 표시하였다. 각군간에 자료 비교는 두군 사이인 경우에는 unpaired t-test, 세군 이상의 비교에는 one-way ANOVA 후에 Newman-Keuls *post hoc* test로 차이를 결정하였다. 그리고 비교 결과에서 $p<0.05$를 의의 있는 것으로 간주하였다. RD_{50}은 Pharmacologic Calculation System Program으로 구하였다[11].

결 과

1) 혈관내피의 유무에 따른 이완작용

(1) 10^{-7}M NE과 40 mM KCl의 농도로 수축을 유발 한후에 fentanyl을 누적적으로 투여 하였을 때 농도에 비례하여 수축이 이완 되었다. 이러한 이완작용은 혈관내피의 유무와는 상관 없이 비슷한 양상으로 통계적인 차이가 없었다(Fig. 1과 Table 1).

(2) 혈관내피가 있는 절편에서 fentanyl에 의한 이완작용은 NE과 KCl간에 농도에 따라 유의한 차이가 있었지만 일관된 차이는 없었다(Fig. 2와 Table 1).

(3) NE과 KCl에 대한 fentanyl의 RD_{50}은 Table 1에 나타나 있는 바와 같이 혈관내피 유무에 따른 통계적인 차이를 볼 수 없었다.

(4) Table 2는 fentanyl의 RD_{50}과 verapamil, niroglycerin의 RD_{50}과 비교한 것이다.

역가(potency)상으로 볼때 fentanyl은 calcium 통

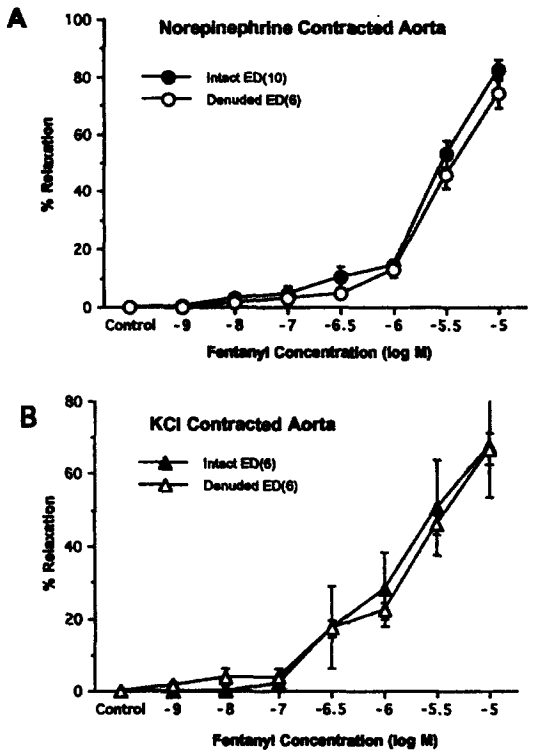

Fig. 1. Cumulative log concentration-relaxation curves for fentanyl in aortic rings precontracted with 10^{-7}M norepinephrine(A) and 40 mM KCl(B) with and without endothelium(ED). Parentheses indicate the number of preparations studied. Data are expressed as mean±/seN.

Table 1. RD_{50} Values for Fentanyl after Precontraction of Norepinephrine and Potassium Chloride in Aortic Rings with and without Endothelium

Contracting Drugs	Endothelium(M)	
	Intact	Denuded
NE	$3.72\pm0.64\times10^{-6}$	$4.23\pm0.52\times10^{-6}$
KCl	$4.24\pm0.27\times10^{-6}$	$4.96\pm0.86\times10^{-6}$

RD_{50} is 50% relaxation dose. Mean±SEM.

Table 2. Comparison of RD_{50} Values for Fentanyl, Verapamil and Nitroglycerin after Precontraction of Norepinephrine and Potassium Chloride in Aortic Rings with Endothelium

Used Drugs	Contracting Agent(M)		Potency difference (Ratio of RD_{50}, KCl/NE)
	NE	KCl	
Fentanyl	$3.72\pm0.64\times10^{-6}$	$4.24\pm0.27\times10^{-6}$	1.13
Verapamil	$9.24\pm0.72\times10^{-6}$	$6.92\pm0.72\times10^{-7}$*	0.07
Nitroglycerin	$6.22\pm0.21\times10^{-8}$	$5.28\pm0.33\times10^{-7}$*	8.49

RD_{50} is 50% relaxation dose. Mean±SEM.
* $p<0.05$ when compared to NE-contracted aortic rings.

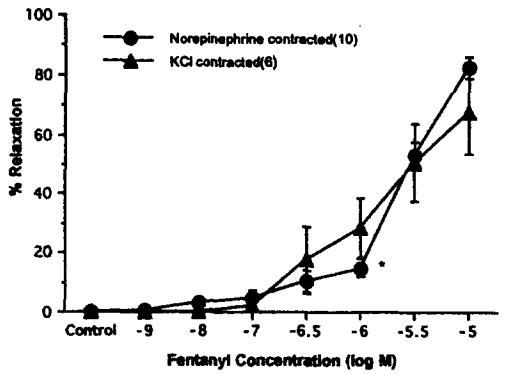

Fig. 2. Comparison of cumulative log concentration-relaxation curves for fentanyl in aortic rings precontracted with 10^{-7}M norepinephrine to those with 40 mM KCl. Comparison was made in aortic rings with and endothelium. Parentheses indicate the number of preparations studied. Data are expressed as mean± SEM. * $P<0.05$ when compared to KCl-contracted rings.

로 차단제인 verapamil과 cGMP의 증가로 이완작용이 있는 niroglycerin과 다르게 나타났다.

(5) LNAME과 indomethacin이 있는 상태에서 fentanyl의 혈관이완 작용은 Fig. 3에 나타난 바와 같다. 가장 높은 fentanyl 농도에서 통계적 차이가 있었지만 그외에서는 LNAME과 indomethacin의 유무에 상관없이 비슷한 양상의 이완작용이 나타났다.

2) 세포바깥과 안쪽의 calcium 농도에 따른 변화 (calcium 의존성에 대한 실험 관찰)

(1) Fig. 4는 Ca^{2+} free 용액에서 KCl로 탈분극화한 상태로 Ca^{2+}을 누적적으로 투여하여 수축을 관찰하였는데 10^{-5} M의 fentanyl이 있을 때와 없을 때에 유의한 차이는 없었다.

(2) 근소포체로 부터 Ca^{2+}의 유리에 대한 fentanyl의 작용을 보기위한 실험으로 caffeine과 NE으로 자극을 해 본 결과는 Fig. 5와 Fig. 6과 같이 나타났다. Fentanyl의 농도가 높아짐에 따라 caffeine과 NE에 의한 자극에 대하여 근소포체로 부터 유리되는 Ca^{2+}에 의한 수축작용이 억제 되는 것을 Table 3에 나타난 것과 같이 볼 수 있었다.

고 찰

본 실험상에 나타난 주요 결과는 fentanyl은 흰쥐의 흉부대동맥 절편에서 혈관내피의 유무에 상관없이 근소포체의 Ca^{2+} 유리를 억제하여 혈관이완작용을 한다는 것이다. 물론 이러한 결과 이전에 fentanyl은 α-adrenoceptor 차단작용이 있다는 것이 알려져 있다[5,6]. Toda 등[5]은 토끼의 대동맥 절편 실험에서 10^{-6}에서 10^{-5}M의 fentanyl은 NE에 대하여 α-adrenoceptor 차단작용이 있으며, phentolamine과 같이 phenoxybenzamine에 의해 점유된 수용체에 경쟁적으로 작용한다고 하였다(역가는 약 1/30에 해당). 또한 Karasawa 등[6]도 fentanyl은 α-adrenoceptor 차단작용이 있음을 확인 하였고, 이러한 작용은 naloxone에 의해 예방이나 복원(reverse)이 되지 않는다고 하였다. 이들에 의하면 fentanyl의 혈관 이완

Table 3. Inhibition of Contractile Responses to Caffeine and Norepinephrine in Ca^{2+} Free Solution (%)

Dosage(M)	Contracting Agents	
	Caffeine(20 mM)	NE(10^{-7} M)
Control	0	0
$10^{-7}\times5$	22.4±4.0	24.6±3.4
10^{-6}	45.8±8.7	23.2±4.7
10^{-5}	57.9±6.0	70.3±2.9
Recovery	6.9±4.7	8.9±5.1

Mean±SEM.

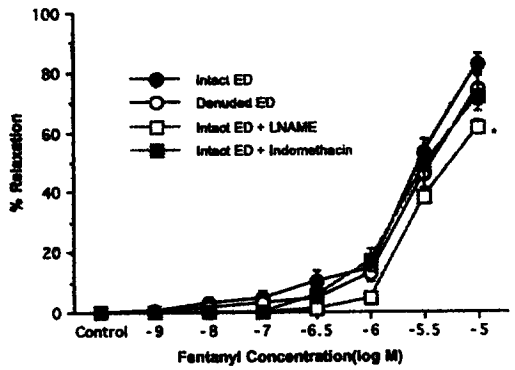

Fig. 3. Cumulative log concentration-relaxation curves for fentanyl in aortic rings with and without endothelium(ED), rings with intact ED in the presence of LNAME, indomethacin. Parentheses indicate the number of preparations studied. Data are expressed as mean±SEM. * $P<0.05$ when compared to intact ED rings without treatment.

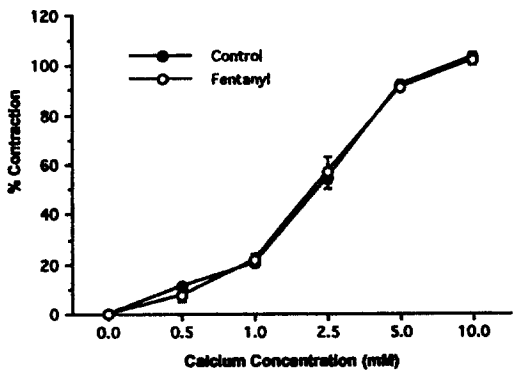

Fig. 4. Effect of extracellular Ca^{2+} inducing contractile response in aortic rings depolarized with KCl in a Ca^{2+} free solution. Contractile responses are expressed as the percentage of maximal contraction evoked by Ca^{2+} in the absence of fentanyl(control). Data are expressed as mean±SEM.

작용은 α-adrenoceptor 차단작용에 의한 것이고 혈관내피와는 무관하다는 결론을 내리고 있다. 이점에 있어서 본 실험에서도 혈관 내피와 무관하게 이완이 유발되는 것은 혈관내피가 있는 절편과 없는 절편에서 fentanyl의 농도에 비례하여 이완이 생기는 현상으로 확인 할 수 있었다(Fig. 1). 또한 fentanyl은 table 1에서 볼 수 있는 바와 같이 RD_{50}으로 비교하면 혈관내피의 유무에 따른 이완정도가 통계적인 차이로 나타나지 않았다. 그외에도 혈관이완 인자로 알려진 NO(nitirc oxide)의 합성효소 억제제로 알려진 LNAME의 사용에도 불구하고 차이점이 없는 것으로 보아 혈관내피는 fentanyl의 이완작용에 거의 무관하다고 말 할 수 있다. 그 외에도 혈관내피에서 분비되는 이완 물질인 prostacyclin의 대사에서 cyclo-oxygenase 억제제인 indomethacin을 사용 해 보았지만 이완을 억제하는 별다른 효과를 볼 수 없었다(Fig. 3).

그래서 세포바깥에서 안으로 유입되는 Ca^{2+}통로를 자극하는 수축제로 수용체에 작용(receptor-operated channel, ROC)하는 NE과 voltage 작용(voltage-operated channel, VOC)에 의한 Ca^{2+}유입(influx)을 하는 KCl의 수축에 있어서 fentanyl의 이완정도를 관찰 해 보았지만 fentanyl의 농도에 따라 차이가 있었지만 일관된 차이를 보여 주지 못하였으며, RD_{50}에 있어서 약간의 차이가 있었지만 fentanyl의 α-adrenoceptor 차단작용을 선명하게 보여 주지는 못하였다(Fig. 2와 Table 1).

한편 우리는 fentanyl이 Ca^{2+}통로 차단제로 작용하여 혈관이완을 유발하는가를 점검해 보기로 하여 verapamil과 이완되는 양상을 비교하여 보았지만 그 양상에 있어서 다르게 나타났으며, 또한 guanylate cyclase 촉진제인 nitroglycerin에도 혈관이완 양상의 유사성을 찾아낼 수 없었다(Table 2). 이에 따라 좀 더 구체적으로 세포바깥에는 Ca^{2+}가 없는 상태를 만든후에 고농도의 KCl 로 세포를 탈분극화 시키고 세포바깥으로부터 Ca^{2+}의 농도를 누적적으로 높여 가면서 수축하는 정도를 보았다. 그러나 fentanyl (10^{-5}M)의 높은 농도에도 이러한 단계적인 수축의 모양은 별다른 차이를 보여 주지 못하는것으로 보아 fentanyl은 외부 Ca^{2+}의 세포내 통로차단제(Ca^{2+} channel blocker)의 역할은 하지 않는 것으로 나타났다.

세포내 Ca^{2+} 유입은 ROC, VOC외에도 nonselective cation channel(NSCC), reversed Na^{+}/Ca^{2+} exchange에 의해 가능하다[12]. NSCC(histamine, serotonin)의 자극에 대한 fentanyl의 작용은 Toda 등에 의하면 무관하다고 하였다[5]. Reversed Na^{+}/Ca^{2+} exchange의 차단에 의한 fentanyl의 이완 가능성은 본 실험에서는 하지 못하였다. 그러나 ROC에 의한 Ca^{2+}-induced Ca^{2+} release(CICR)를 점검해 보았다. 근소포체로 부터 Ca^{2+} 를 유리하도록 하는 caffeine과 CICR 기전으로 IP_3 pathway를 통한 세포내 Ca^{2+}유리를 촉발하는 NE으로 세포외에 Ca^{2+}이 없는 조건을 만들고 fentanyl이 있을 때와 없을 때에 따라 fentanyl이 농도에 따라 세포내 Ca^{2+}유리에 의한 수축을 본 결과 Fig. 5와 Fig. 6과 같이 fentanyl의 농도에 따라 수축이 현저하게 억제되고 있는 것을 볼 수 있었다.

따라서 결론적으로 볼때 fentanyl은 흰쥐의 흉부대동맥 절편에서 혈관내피의 유무와는 상관없이 α-adrenoceptor 차단작용에 의해 CICR이 억제되고 그 외에도 또다른 기전으로 근소포체로 부터 Ca^{2+}의 유리가 억제되어 혈관이완작용이 나타나는 것을 보여주고 있다고 할 수 있다.

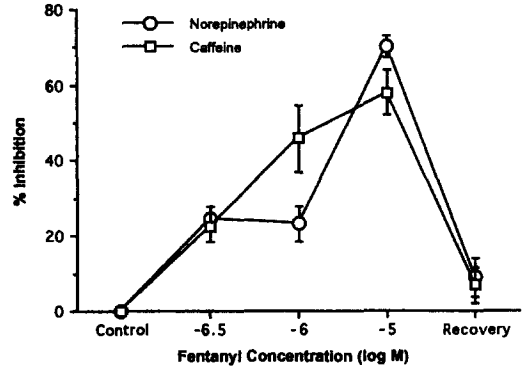

Fig. 5. Effect of inhibition of intracellular Ca^{2+} release. Inhibition of contratcion in the presence of incremental concentration of fentanyl were expressed as the percentage of maximal contraction without fentanyl (control). Intracellular Ca^{2+} release were evoked by 20 mM caffeine or 10^{-7}M norepinephrine in Ca^{2+} free solution.

요 약

Fentanyl의 혈관이완 기전을 규명하고자 흰쥐의 흉부대동맥 절편으로 실험을 하였다.

(1) 10^{-7}M NE과 40 mM KCl의 농도로 수축을 유발 한후에 fentanyl을 누적적으로 투여 하였을 때 농도에 비례하여 수축이 이완 되었다. 이러한 이완작용은 혈관내피의 유무와는 상관 없이 비슷한 양상으로 통계적인 차이가 없었다.

(2) 혈관내피가 있는 절편에서 fentanyl에 의한 이완작용은 NE과 KCl간에 농도에 따라 유의한 차이가 있었지만 일관된 차이는 없었다.

(3) NE과 KCl에 대한 fentanyl의 RD_{50}(50% relaxation dose)는 혈관내피 유무에 따른 통계적인 차이를 볼 수 없었다.

(4) Fentanyl의 RD_{50}과 verapamil, niroglycerin의 RD_{50}과 비교한 결과는 역가(potency)상으로 볼때 fentanyl은 calcium 통로 차단제인 verapamil과 cGMP의 증가로 이완작용이 있는 niroglycerin과 다르게 나타났다.

(5) LNAME과 indomethacin이 있는 상태에서 fentanyl의 혈관이완 작용은 가장 높은 fentanyl 농도(10^{-5} M)에서 통계적 차이가 있었지만, 그외에서는 LNAME과 indomethacin의 유무에 상관없이 비슷한 양상의 이완작용이 나타났다.

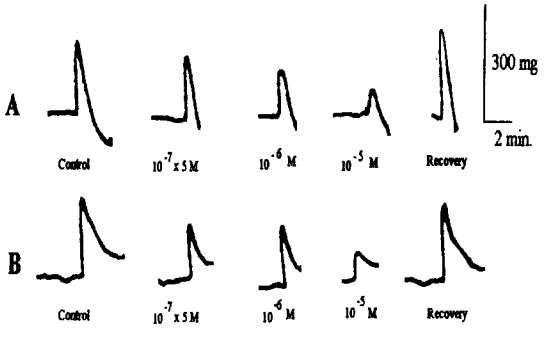

Fig. 6. Typical tracing of contractile resonses to 20 mM caffeine(A) and 10^{-5}M norepinephrine(B) in Ca^{2+} free solution. Responses were obtained after incubation of incremental concentration of fentanyl for 15 mins. After washing several times final recovery result were checked.

(6) Ca^{2+} free 용액에서 KCl(100 mM)로 탈분극화한 상태로 Ca^{2+}을 누적적으로 투여하여 수축을 관찰하였는데 10^{-5} M의 fentanyl이 있을 때와 없을 때에 유의한 차이는 없었다.

(7) 근소포체로 부터 Ca^{2+}의 유리에 대한 fentanyl의 작용을 보기위한 실험으로 caffeine과 NE으로 자극을 해 본 결과 fentanyl의 농도가 높아짐에 따라 caffeine과 NE에 의한 자극에 대하여 근소포체로 부터 유리되는 Ca^{2+}에 의한 수축작용이 억제 되는 것을 볼 수 있었다.

결론적으로 fentanyl은 흰쥐의 흉부대동맥 절편에서 혈관내피의 유무와는 상관없이 α-adrenoceptor 차단작용과 그외에도 다른 기전에 의해 근소포체로 부터 Ca^{2+}의 유리가 억제되어 혈관이완작용이 나타나는 것을 보여주고 있다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Jassen PAJ. *A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. Br J Anaesth 1962; 34: 260-8.*
2. Misfeldt BB, Jorgensen PB, Spotoft H. *The effects of droperidol and fentanyl on intracranial pressure in neurosurgical patients. Can Anaesth Soc J 1976; 22: 502-8.*
3. Freye E. *Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine, and naloxone in dogs. Anesth Analg 1974; 53: 40-7.*
4. Lui W, Bidwai AV, Stanley TH, Istern-Amaral J. *Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl and fentanyl plus N_2O in the dog. Anesth Analg 1976; 55:168-72.*
5. Toda N, Hatano Y. *Alpha-adrenergic blocking action of fentanyl on isolated aorta of the rabbit. Anesthesiology 1979; 46: 411-6.*
6. Karasawa F, Iwanov V, Moulds FW. *Effects of fentanyl on the rat aorta are mediated by alpha-adrenoceptors rather than by the endothelium. Br J Anaesth 1993; 71: 877-80.*
7. Furgott RF, Zawadzki JV. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-6.*
8. Chang KSK, Feng MG, Davis RF. *Midazolam produces vasodilation by mixed endothelium-dependent andindependent mechanisms. Anesth Analg 1994; 78: 710-7.*
9. Godfraind T, Kaba A. *Blockade or reversal of the contraction induced by calcium and adrenaline in*

depolarized arterial smooth muscle. Br J Pharmacol 1969; 36: 549-60.

10. Kanmura Y, Yoshitake J, Casteels R. *Ketamine-induced relaxation in intact and skinned smooth muscles of the rabbit ear artery. 1989; 97: 591-7*
11. Tallarida RJ, Murray RB. *Manual of pharmacologic calculations with computer programs. 2nd ed. NY:Springer-Verlag. 1986.*
12. Bosnjak ZJ. *Ion channels in vascular smooth muscle. Anesthesiology 1993;79:1392-1401.*