

# 흡입마취제인 Sevoflurane의 심근수축 억제기전에 대한 기계적 및 전기생리학적 연구: Isoflurane과의 비교

연세대학교 의과대학 마취과학교실

박 윤 곤

인하대학교 의과대학 생리학교실

서 창 국

= Abstract =

## Myocardial Depressant Effects of Sevoflurane: A Comparative Study with Isoflurane on Mechanical and Electrophysiologic Effects In Vitro

Wyun Kon Park, M.D. and Chang Kook Suh, Ph.D.\*

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

*\*Department of Physiology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea*

Dose-related depression of left ventricular function or cardiac output has been reported in humans and in vivo animal studies with sevoflurane (SEVO) anesthesia and myocardial depressant effect of SEVO appeared to be comparable to that produced by isoflurane (ISO). This study was designed to determine the mechanical and electrophysiologic mechanism of the direct negative inotropic effects of SEVO. The effects of SEVO were compared to those produced by equipotent concentration of ISO in the same isolated myocardial preparations. Isometric force of isolated guinea pig ventricular papillary muscle was studied in normal and 26 mM K<sup>+</sup> Tyrode's solution. Rat papillary muscle was also used to evaluate the effect on Ca<sup>2+</sup> release from the sarcoplasmic reticulum (SR) at low stimulation rates. Muscles were bathed at 36-37°C in normal K<sup>+</sup> Tyrode's solution bubbled with 95% O<sub>2</sub>/ 5% CO<sub>2</sub> (pH 7.4) and were electrically stimulated following rest and at rates up to 3 Hz. Normal and slow action potentials were evaluated by using conventional microelectrodes. Muscles were also subjected to rapid cooling (from 37°C to 2°C) in order to elicit a transient rapid cooling contracture (RCC) known to be activated by Ca<sup>2+</sup> content released from the SR. RCCs were elicited after 2 Hz stimulation, which produced an RCC tension similar to that of the preceding contraction in control. SEVO and ISO were administered by dial setting in each vaporizer at 1.7 (1 MAC) and 3.4% (2 MAC), and 1.15 (1 MAC) and 2.3% (2 MAC), respectively. ~20% and 40% depression of contractility was shown at 1.7 and 3.4% concentration of SEVO and the extent of depression was similar to equipotent concentration of ISO from rested state up to 3Hz stimulation rates. 1 and 2 MAC concentrations of SEVO (1.7 and 3.4%) or ISO (1.15% and 2.3%) in normal K<sup>+</sup> Tyrode's solution caused dose-related depression of peak force at low stimulation rates (RS, 0.1, and 0.5 Hz). Although the normal action potential (AP) amplitude or V<sub>max</sub> were not changed, APD<sub>50</sub> and APD<sub>90</sub> were prolonged characteristically at 2 MAC of both anesthetics. Whereas no contractile depression was shown at RS and 0.1 Hz stimulation rates in rat

\* 이 논문은 연세대학교 의과대학 1994년도 학술연구비에 의하여 이루어 졌음

papillary muscles, significant depression was noted from 0.5 to 3 Hz in 3.4% SEVO or 2.3% ISO. In the partially depolarized (26 mM K<sup>+</sup> Tyrode's solution)  $\beta$ -adrenergically stimulated myocardium, 2 MAC concentration of both anesthetics caused selective depression of late peak in the biphasic contraction without changing early peak. In slow AP, 3.4% SEVO or 2.3% ISO did not cause any change in AP amplitude and Vmax whereas APD<sub>50</sub> and APD<sub>90</sub> were prolonged as in Normal APs. Rapid cooling preceded by 15 min rest showed little contractile force and marked prolongation of the time to peak contracture with almost complete absence of contracture after 2Hz stimulation rates following 3.4% SEVO or 2.3% ISO. Although complete recovery of peak force could be observed, little restoration of RCC was shown after washout for 15 minutes at 2 MAC concentration of both anesthetics characteristically. The effect of SEVO on isolated myocardial contraction was similar to that of ISO. While neither anesthetic depressed the rapid initial Ca<sup>+</sup> release from the SR, the depression of RCC and late tension suggest an alteration in some SR pathway. The direct myocardial depressant effects of SEVO and ISO are likely to be related to depressed Ca<sup>2+</sup> influx through the cardiac membrane, while AP prolongation may be due to actions on K<sup>+</sup> currents.

**Key Words :** Guinea pig, Rat, Contractility, Action potential, Rapid cooling contracture, Sevoflurane, Isoflurane

## 서 론

새로운 halogenated 계통의 흡입마취제인 sevoflurane은 낮은 혈액-가스 용해도(blood-gas solubility),  $0.686 \pm 0.0074$ (평균 $\pm$ 표준편차)<sup>1,2)</sup>를 보이며 isoflurane이나 기타 현재 임상에서 사용되고 있는 흡입 마취 약제에 비해 마취 유도 및 각성이 빠름을 특징으로 하고 있다<sup>3,4)</sup>. 임상에서 sevoflurane을 이용한 마취유지시 혈압의 경미한 감소가 보고<sup>5,6)</sup>되어 있으며 또한 인체<sup>6)</sup> 및 in vivo 동물실험<sup>4,7,8,9)</sup>에서 투여용량에 비례하여 좌심실 기능 또는 심박출량이 감소하는 것으로 보고되어 있다. Sevoflurane의 심근수축 억제정도는 isoflurane과 비슷한 것으로 보고되었다<sup>4,9)</sup>. In vivo 동물실험에서 sevoflurane은 사용한 동물의 종류에 따라 전신혈관저항(systemic vascular resistance)을 감소<sup>7,9,10)</sup>시키거나 변화를 일으키지 않는 것<sup>4,11)</sup>으로 보고되었다. 최근 Hatakeyama등<sup>12)</sup>은 개의 심실절편을 이용한 연구에서 sevoflurane이 심근 세포막의 Ca<sup>2+</sup> 통로를 통한 Ca<sup>2+</sup> 이온의 세포내로의 유입을 억제시키며 이것이 sevoflurane에 의한 심근수축 억제제의 한 원인으로 생각된다고 하였다. 현재 sevoflurane에 의한 심근 수축억제 현상에 대한 기전은 거의 밝혀진 바 없으며 특히 심근 수축억제에 관여하는 중

요한 인자인 근소포체(sarcoplasmic reticulum)로부터의 Ca<sup>2+</sup> 방출에 대한 효과는 검증된 바 없다. 기니픽 및 쥐의 우심실 유두근을 이용한 기계적 및 전기생리학적인 실험 방법을 통해 sevoflurane에 의한 직접적인 심근 수축억제에 대한 기전을 밝히고자 하며 또한 그 결과를 동일 마취 농도의 isoflurane과 비교하였다.

## 실험대상 및 방법

### 1) Normal K<sup>+</sup> Tyrode 용액하의 실험

Pentobarbital sodium(50 mg/kg)을 복강내 주사로 마취후 암컷 기니픽(300-400 gm) 및 쥐(Sprague-Dawley rat, 300-400 gm)의 우심실 유두근을 적출하였다. 적출된 유두근의 기저부를 아크릴 bath에 수평으로 고정시킨후 유두근(chordae tendineae)의 말단부를 GRASS FT03 Force Transducer에 연결하였다. 유두근의 길이는 가장 작은 휴식기 장력(resting tension)을 보이며 또한 최대의 근수축력을 나타내는 지점에 고정하였다. 95% O<sub>2</sub>/ 5% CO<sub>2</sub>의 혼합가스로 기포화시킨 normal K<sup>+</sup> Tyrode 용액[mM: Na 143, K 5, Cl 123, MgSO<sub>4</sub> 1.2, Ca 2, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25, Glucose 11, Ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA) 0.1]을 순환펌프를 이용하여 분당 8 ml의 속도로 순환시켰

으며 온도는 37°C, pH는 7.4±0.5로 유지하였다. GRASS S44 Stimulator에 연결되어 있으며 또한 bath의 벽에 부착되어 있는 스테인리스강으로 만든 전극을 이용하여 0.5 msec duration하에 심근을 자극시켰다.

막전압(membrane potential, Vm)은 WPI VF-1 amplifier에 연결되어 있는 3M-KCl-filled glass microelectrode (10-20 MΩ)를 유두근의 기저부에 삽입시킨후 측정하였다. 최대장력, 막전압 및 탈분극 최대속도(maximum rate of rise of depolarization, dV/dt max 또는 Vmax)를 Digital Storage Oscilloscope 및 GRASS Model 79E Plygraph를 통해 관찰, 기록하였다. 전 실험기간 동안 microelectrode가 한 세포에 유지되도록 하였으며 microelectrode가 동일한 세포로부터 빠진 경우는 결과에서 제외하였다. 활동전위에 대한 실험에서 2내지 3 Hz의 자극시 microelectrode가 세포로부터 자주 빠지는 관계로 이에 대한 실험은 1 Hz이하의 자극회수에서 시행하였다. 자극강도는 활동전위를 유발시키는 최소 강도의 110%에서 유지하였으며 각 자극회수에서의 측정시 latent period (stimulus-action potential interval, 대개 5-10 ms)를 자극 강도의 조절에 의해 동일하게 유지하였다. 활동전위의 높이(action potential amplitude), 탈분극 최대속도, 활동전위의 높이 50 및 90%에서의 활동전위 기간(APD<sub>50</sub>, APD<sub>90</sub>) 및 탈분극화정도를 관찰하였다.

심근 수축의 정도는 최대장력(peak force) 및 최대장력 발생속도(maximum rate of rise of force development, dF/dt max)의 측정으로 평가하였다. 0.5 Hz 자극하에 40분내지 1시간 정도의 지속적인 자극으로 근수축이 안정되었다고 판단되면 15분간 휴식기를 가진후 일회자극(single stimulus)으로 근수축을 측정하고 [이후부터는 이러한 자극에 대한 근수축을 RS(rested state) contraction이라 일컬음] 이후 0.1, 0.5, 1, 2, 3 Hz 순서로 근수축을 유발시켜 그 결과를 측정하였다.

대조군에 대한 실험이 끝난후 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> 혼합 가스를 분당 1L의 유량으로 sevoflurane(Sevotec 3, Ohmeda, West Yorkshire, U.K.) 및 isoflurane

(Isotec 3, Ohmeda, West Yorkshire, U.K.) 기화기(vaporizer)에 통과시킨후 200 ml의 normal K<sup>+</sup> Tyrode 용액이 담겨있는 reservoir에 용해시킨후 순환 펌프를 통해 15분간 유두근에 노출시킨후 측정하였으며 이후 15분간의 세척을 통해 근수축 및 활동전위의 회복 정도를 측정하였다. 투여 농도는 기화기의 출구부위에 각각의 가스농도를 측정할 수 있는 CAPNOMAC(ULTIMA, Datex, Finland)을 부착하여 측정하였다. 근 수축 및 활동전위에 대한 실험은 sevoflurane 1 (1.7%) 및 2 MAC (3.4%)<sup>13)</sup>, isoflurane 1 (1.15%) 및 2 MAC (2.3%)<sup>14)</sup> 투여 상태에서 각각 시행하였다. 쥐 유두근에 대한 실험은 normal K<sup>+</sup> Tyrode용액하에서만 시행하였으며 RS, 0.1, 0.5, 1, 2, 3 Hz의 자극회수에서 근수축을 측정하였다. 시행하였던 실험의 종류는 Table 1에 열거되어 있다.

Table 1. Experiments Performed

- 
- I. Force-frequency studies, rested state up to 3 Hz
- A. Guinea pig papillary muscle experiments
1. In 5 mM K<sup>+</sup> Tyrode's solution
    - a. Sevoflurane dose response (control, 1 MAC, 2 MAC, washout)
    - b. Isoflurane dose response (control, 1 MAC, 2 MAC, washout)
  2. In 26 mM K<sup>+</sup> Tyrode's solution with 0.1 μM isoproterenol
    - a. Sevoflurane (control, 2 MAC, washout)
    - b. Isoflurane (control, 2 MAC, washout)
- B. Rat papillary muscle experiments
- In 5 mM K<sup>+</sup> Tyrode's solution
- a. Sevoflurane (control, 2 MAC, washout)
  - b. Isoflurane (control, 2 MAC, washout)
- II. Action potential studies, 0.1-1 Hz
- A. Normal AP in 5 mM K<sup>+</sup> Tyrode's solution
- a. Sevoflurane (control, 2 MAC, washout)
  - b. Isoflurane (control, 2 MAC, washout)
- B. Slow AP in 26 mM K<sup>+</sup> Tyrode's solution
- a. Sevoflurane (control, 2 MAC, washout)
  - b. Isoflurane (control, 2 MAC, washout)
- III. Rapid cooling contracture studies
- a. Sevoflurane (control, 2 MAC, washout)
  - b. Isoflurane (control, 2 MAC, washout)
-

## 2) 26 mM K<sup>+</sup> Tyrode 용액하의 실험

근수축 및 활동전위에 대한 실험을 26 mM K<sup>+</sup> Tyrode 용액(mM: Na 122, K 26, Cl 121, Ca 2, MgSO<sub>4</sub> 1.2, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25, glucose 11, EDTA 0.1)하에서 시행하였다. 이 용액에 노출시키면 심근의 부분적인 탈분극화 현상(partial depolarization, 약 40 mV)으로 인하여 심근막의 Na통로가 불활성화되게 되고 이에 0.1 μM isoproterenol을 첨가하게 되면 세포막에서 활성화될 수 있는 Ca<sup>2+</sup> 통로의 수가 증가하게 되어 세포내로의 Ca<sup>2+</sup> 유입이 증가하게 되므로 자극시 slow action potential을 발생시키고 또한 심근 수축이 증가하게 된다<sup>15)</sup>. β-교감신경 수용체 항진제를 사용하면 세포내에 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)가 증가<sup>16)</sup>되고 또한 근소포체의 Ca<sup>2+</sup> 흡수(uptake)는 증가하게 된다<sup>17)</sup>. 0.1 μM isoproterenol이 첨가된 26 mM K<sup>+</sup> Tyrode 용액에서는 낮은 회수의 자극(RS, 0.1, 0.5, 1 Hz)하에서 특징적인 이상성(二相性) 근수축(biphasic contraction)현상을 관찰<sup>18)</sup>할 수 있으며 Lynch<sup>19,20)</sup>는 근수축 초반부의 근장력 발생속도를 dF<sub>E</sub>/dt max, 후반부의 장력 발생속도를 dF<sub>I</sub>/dt max로 기술하였다. 2 및 3 Hz의 자극하에서는 후반부의 수축현상을 관찰할 수 없고 단지 전반부의 근수축만을 관찰할 수 있다. 활동전위에 대한 실험으로서는 normal K<sup>+</sup> Tyrode용액에서의 경우와 같이 활동전위의 높이, 탈분극 최대속도, 활동전위의 높이가 50 및 90%에서의 활동전위 기간 및 탈분극화 정도를 관찰하였다.

## 3) 급속냉각 연속법<sup>21)</sup>을 이용한 실험

37°C의 normal K<sup>+</sup> Tyrode용액하에서 우심실 유두근을 15분간 휴식시킨후 자극이 없는 상태에서 37°C로 순환시키던 순환펌프를 중단시키면서 동시에 0-5°C의 냉각 normal K<sup>+</sup> Tyrode용액으로 약 2초간 유두근이 담겨있는 bath를 급속 냉각시켰다. 급속냉각에 의한 장력을 측정후 순환펌프를 다시 작동시켜 37°C의 normal K<sup>+</sup> Tyrode용액으로 재순환시키면서 bath의 온도가 35°C로 증가되면 1 Hz의 자극회수로 심근을 자극하였다. 온도가 37°C로 증가하면 2 Hz 자극하에 지속적인 최대장력을 유발시키면서 37°C로

순환시키던 순환 펌프를 다시 중단시키고 급속냉각을 시켜 이때 유발되는 연속(contracture)의 최대장력을 측정하였다.

대조군의 측정후 2 MAC의 sevoflurane 및 isoflurane에 15분간 노출시킨후 급속냉각 연속법을 적용하였으며 15분간의 세척후 회복의 정도를 측정하였다. 37°C에서 2 Hz의 자극으로 지속적인 근수축을 유발시킨후 2°C로 급속냉각시 연속발생전에 일시적인 spike activity를 자주 관찰할 수 있었으며 냉각시 이완기의 휴식기장력(diastolic resting tension)은 약간 증가되는 현상을 보였고 증가된 휴식기장력은 재가온과 아울러 정상으로 복귀하는 것을 관찰할 수 있었다.

유두근의 크기에 따른 최대장력 및 최대장력 발생속도를 비교하기 위해 각 실험이 끝난후 유두근의 횡단면 넓이(cross sectional area)를 근육의 길이, 무게 및 밀도(1.04 gm/ml)를 측정하여 계산하였다. 횡단면 넓이의 평균치는 기니픽의 경우 0.96±0.49 mm<sup>2</sup>(mean±SD, n=31), 쥐의 경우는 1.19±0.62 mm<sup>2</sup>(mean±SD, n=12) 이었다. 각 약물의 농도 및 자극회수에 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±SEM으로 표시하였으며 p value가 0.05 미만인 경우를 통계학적인 의의가 있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1) Normal K<sup>+</sup> Tyrode용액하의 실험

Figure 1은 기니픽에서 1.7%와 3.4% 농도의 sevoflurane과 1.15 및 2.3% 농도의 isoflurane투여시의 각 자극회수에 따른 최대장력의 변화를 나타내어 주고 있다. 3.4%의 sevoflurane과 2.3%의 isoflurane은 각 자극회수에서 균일하게 약 40%정도의 최대장력 억제 효과를 보였다(Figure 1C, D). 1.7% sevoflurane은 저 자극회수(RS, 0.1, 0.5 Hz)에서 약 20%정도의 근수축 억제 효과를 보이는 반면 1.15% 농도의 isoflurane은 1 Hz의 자극 빈도를 제외한 전 자극회수에서 약 20%정도의 수축억제 효과를 나타내었다

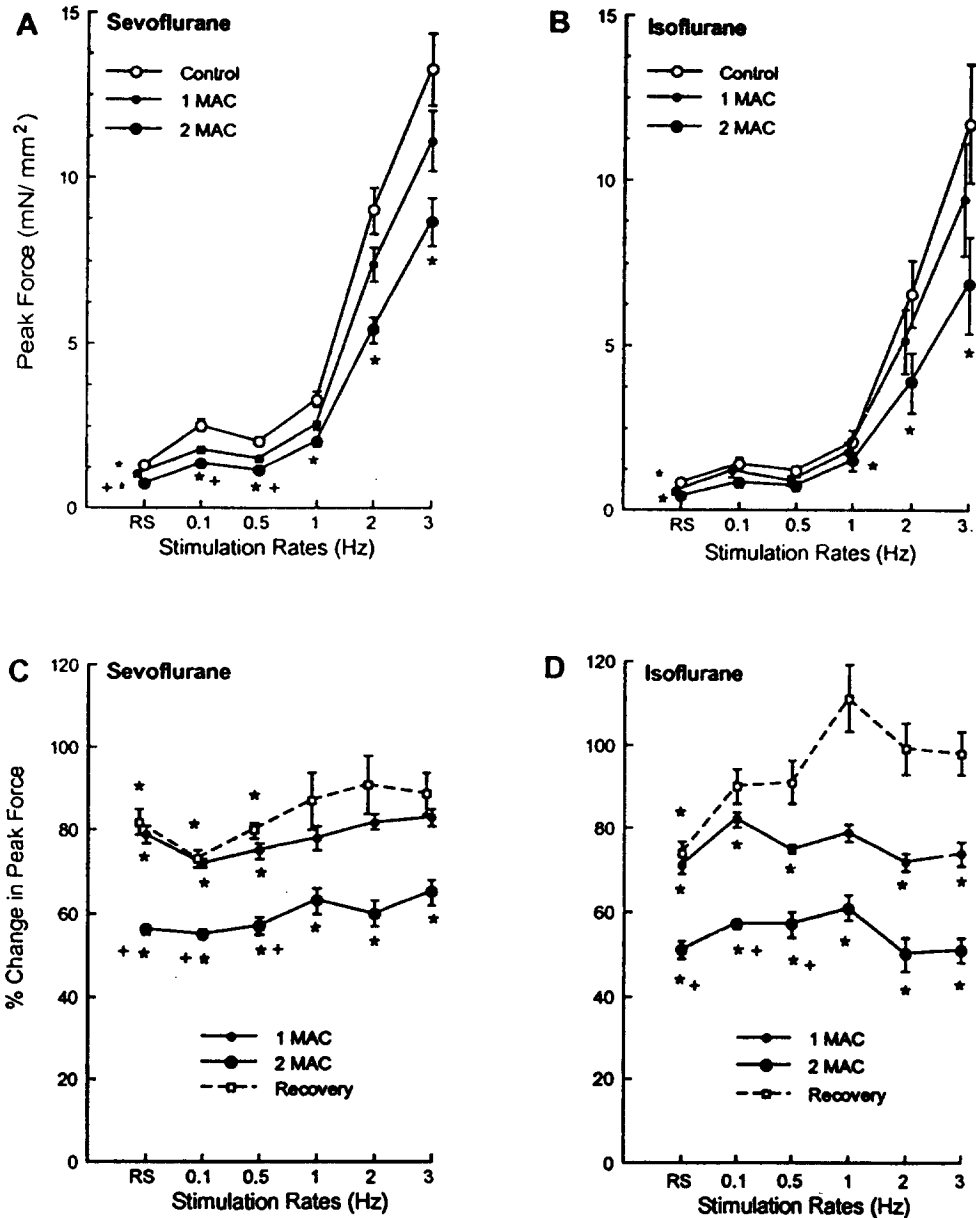


Fig. 1. Effects of sevoflurane and isoflurane on myocardial contractions in normal  $K^+$  Tyrode's solution at various stimulation rates in guinea pig papillary muscle. Results are plotted as mean ( $\pm$  SEM) peak force and percent of control. Upper panels show actions on peak force and lower panels show percentile depression of contractile force(%). \* and + indicates differences ( $p < 0.05$ ) from control and 1 MAC respectively in sevoflurane or isoflurane. A. Effects of 1.7%(1 MAC) or 3.4%(2 MAC) sevoflurane on peak force (n=6). Peak force was divided by cross-sectional area of each muscle, B. Effects of 1.15%(1 MAC) and 2.3%(2 MAC) isoflurane (n=5), C. Effects of increasing concentrations of sevoflurane on percentile depression of control. D. Effects of increasing concentrations of isoflurane on percentile depression of control. Dotted lines represents percentile depression of control following 15 min washout.

(Figure 1C, D). Sevoflurane 투여군에서는 15분간의 세척(washout)후 1, 2, 3 Hz의 자극 회수에서 근수축이 대조치로 회복되는 것을 관찰할 수 있었으며, isoflurane 투여군에서는 RS를 제외한 전 자극회수에서 근수축이 대조치로 회복되는 것을 관찰할 수 있었다(Figure 1C, D).

Figure 2는 2 MAC sevoflurane과 isoflurane이 쥐의 유두근의 최대장력에 미치는 효과를 보여주고 있다. 대조군의 실험에서는 쥐의 심근 수축의 특징으로서 자극회수의 증가에 따라 근수축이 점차적으로 감소하는 "negative staircase"의 양상을 보이고 있다(Figure 3). RS 및 0.1 Hz의 자극회수에서는 2 MAC sevoflurane 및 isoflurane 투여에 의한 심근 수축억제 효과를 관찰할 수 없었으나 0.5에서 3 Hz의 자극 범위에서는 최대장력의 감소효과를 관찰할 수 있었다.

다. 15분간의 세척후 2 MAC의 sevoflurane 투여군에서 RS 및 0.1 Hz 자극회수에서의 근수축은 대조치와 동일하게 회복되었으나 0.5에서 3 Hz의 자극 범위에서는 대조치로 회복되지 않았다. 2 MAC isoflurane 투여군에서는 1, 2, 3 Hz의 자극범위에서 대조치로의 회복을 관찰할 수 있었다(Figure 2A, B).

정상 활동전위 실험에서 3.4% sevoflurane은 활동전위의 높이 및 탈분극 최대속도의 변화를 보이지 않았으나 50 및 90%에서의 활동전위 기간은 0.1 Hz 자극회수에서 대조치에 비해 각각 120 및 115%가 연장됨을 관찰할 수 있었다(Table 2., Figure 5A). 2.3% isoflurane은 활동전위의 높이 및 탈분극 최대속도의 변화를 보이지 않았으나 50 및 90%에서의 활동전위 기간은 0.5 Hz 자극회수에서 대조치에 비해 각각 115 및 112%가 연장됨을 관찰할 수 있었다.

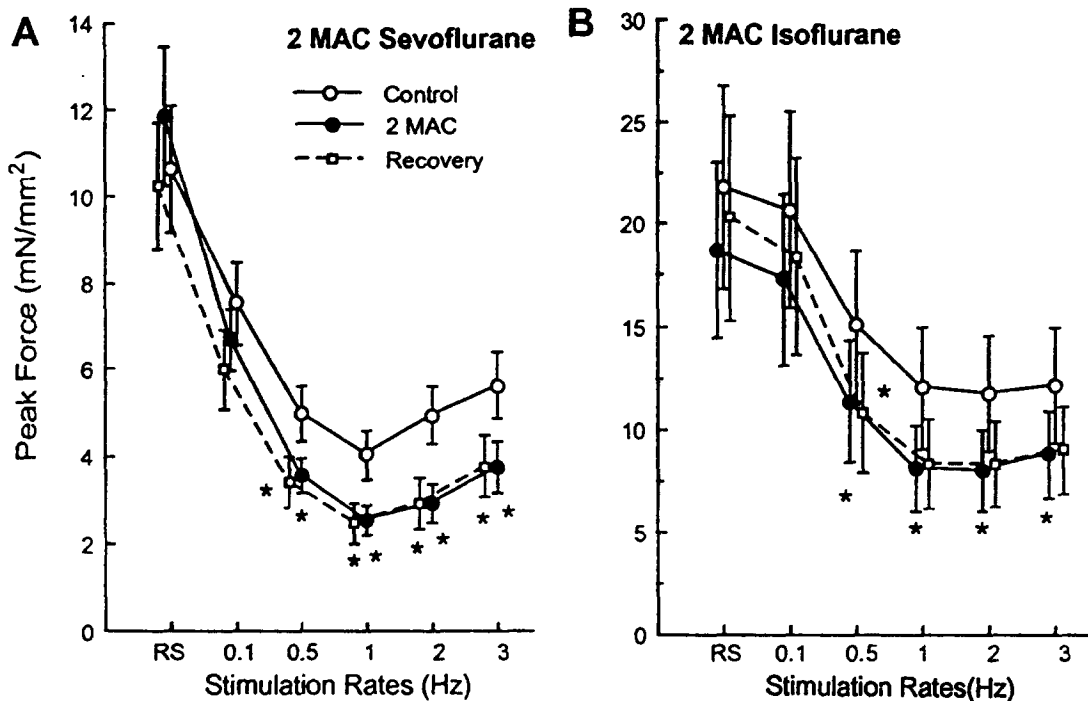


Fig. 2. Effects of sevoflurane and isoflurane on contractile force in normal K<sup>+</sup> Tyrode's solution at various stimulation rates in rat papillary muscle. Results are plotted as mean(±SEM) peak force divided by cross-sectional area(CSA) of each muscle. \* indicates difference (p<0.05) from control. Dotted lines represent recovery following washout for 15 min. A. Effects of 3.4% sevoflurane on myocardial contractility(n=5), B. Effects of 2.3% isoflurane on contractile force(n=7).

(Table 2). 휴식기의 막전압 (resting membrane potential)은 각각의 흡입마취제 투여시 변동을 보이지 않았다.

2) 26 mM K<sup>+</sup> Tyrode 용액하의 실험

0.1 μM의 isoproterenol이 첨가된 26 mM K<sup>+</sup> Tyrode 용액하의 심근 수축에서 대조치는 RS부터 1 Hz까지의 자극범위에서 이상성 근수축을 보였으며 특히 후반부 근수축이 전반부 근수축에 비해 특징적으로 큰 양상을 보였다(Figure 5B). 3.4% sevoflurane 투여군에서의 최대장력은 2-3 Hz를 제외한 전 자극회수에서 최대장력을 감소시켰다 (Figure 4A). 3.4% sevoflurane투여군의 경우 RS에서 1 Hz의 자극범위에서 후반부 근수축 최대장력 발생속도(dF<sub>1</sub>/dt max)

는 약 70% 정도로 심하게 저하된 반면, 전반부 근수축 최대장력 발생속도(dF<sub>2</sub>/dt max)는 대조치와 비교하여 별다른 변화를 보이지 않았다(Figure 4A). 2.3% isoflurane 투여군에서 최대장력은 전 자극회수에서 감소하였으며 RS에서 1 Hz의 자극범위에서 후반부 근수축 최대장력 발생속도는 약 50% 정도로 심하게 저하된 반면 전반부 근수축 최대장력 발생속도는 대조치와 비교하여 별다른 변화를 나타내지 않았다(Figure 4B). 15분간의 세척후 후반부 근수축 최대장력 발생속도는 대조치의 80%로 회복되었으나 2.3%의 isoflurane투여군에서는 대조치로 완전히 회복됨을 관찰할 수 있었다(Figure 4A,B의 명확성을 위해 표시하지 않았음).

2 MAC의 sevoflurane 및 isoflurane은 slow AP에서 활동전위의 크기 및 최대 활동전위 발생속도에 영향을 미치지 않았으나 50 및 90%에서의 활동전위 기간의 의미있는 연장을 보였다. 2 MAC sevoflurane 투여군에서 0.5 Hz 자극하에서 APD<sub>50</sub>는 대조치 154 ± 2 에서 194 ± 2 ms (회복치: 157 ± 2 ms), APD<sub>90</sub>는 대조치 174 ± 2에서 219 ± 4 ms (회복치: 178 ± 2 ms)로 연장(Table 3, Figure 5B)되었으며, 2 MAC isoflurane 투여군에서는 0.5 Hz 자극하에서 APD<sub>50</sub>는 대조치 150 ± 2 에서 178 ± 2 ms(회복치: 156 ± 1 ms),

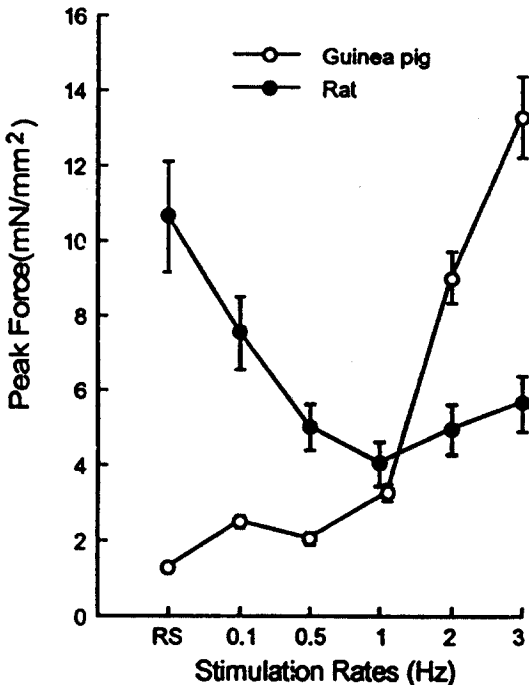


Fig. 3. Force-frequency relationship in guinea pig and rat papillary muscle in normal K<sup>+</sup> Tyrode's solution. Peak force was divided by cross-sectional area(CSA). Guinea pig force tracings(n=6) demonstrate the positive force frequency relationship typical of most mammalian species. Rat force tracings(n=7) show the "negative staircase" characteristic in rat.

Table 2. Effects of 2 MAC Sevoflurane and Isoflurane on Normal Action Potential Characteristics at 0.1 Hz

	Amplitude (mV)	Vmax (V/s)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)
Sevoflurane				
Control	128 ± 1	136 ± 4	167 ± 6	197 ± 6
2 MAC	129 ± 2	131 ± 3	200 ± 7*	227 ± 7*
Washout	129 ± 2	127 ± 2	182 ± 7	212 ± 7
Isoflurane				
Control	136 ± 2	138 ± 5	157 ± 2	188 ± 2
2 MAC	141 ± 1	138 ± 5	181 ± 1*	211 ± 1*
Washout	141 ± 2	135 ± 5	165 ± 4	198 ± 3

Values represent mean ± SEM for 10 experiments.

Repeated measures of analysis of variance followed by Fisher PLSD multiple range test was used to test for differences among groups.

\* P<0.05 differed from control and washout values.

APD<sub>90</sub>는 대조치 171±2에서 200±3 ms(회복치: 180 ±2 ms)로 연장(Table 3)되었다.

### 3) 급속냉각 연속법을 이용한 실험

정상 대조군에서 15분간의 휴식기후 적용한 급속 냉각시 등장성 수축(等長性 收縮, isometric contraction)을 관찰할 수 없었으나 2 Hz의 자극후 적용한 급속 냉각시는 3-8초후 위상성(位相性, phasic) 근수축을 관찰할 수 있었다(Figure 6A, B). 대조군에서 2 Hz 자극시의 급속냉각으로 인한 연속의 크기는 때때로 급속냉각전 2 Hz자극시의 등장성 수축의 크기를 상회하였으나 일반적으로 본 실험에서의 급속냉각으로 인한 연속의 크기와 급속냉각전 2 Hz 자극시의 등장성수축의 비율은 2 MAC sevoflurane에서 0.98, 2 MAC isoflurane에서 0.85를 나타내었다(Table 4). 15분간의 휴식기후 적용한 급속냉각시 등장성 수축은 대조군에서와 마찬가지로 양군 모두에서 관찰할 수

없었다. 2 MAC sevoflurane투여시 2 Hz 자극하의

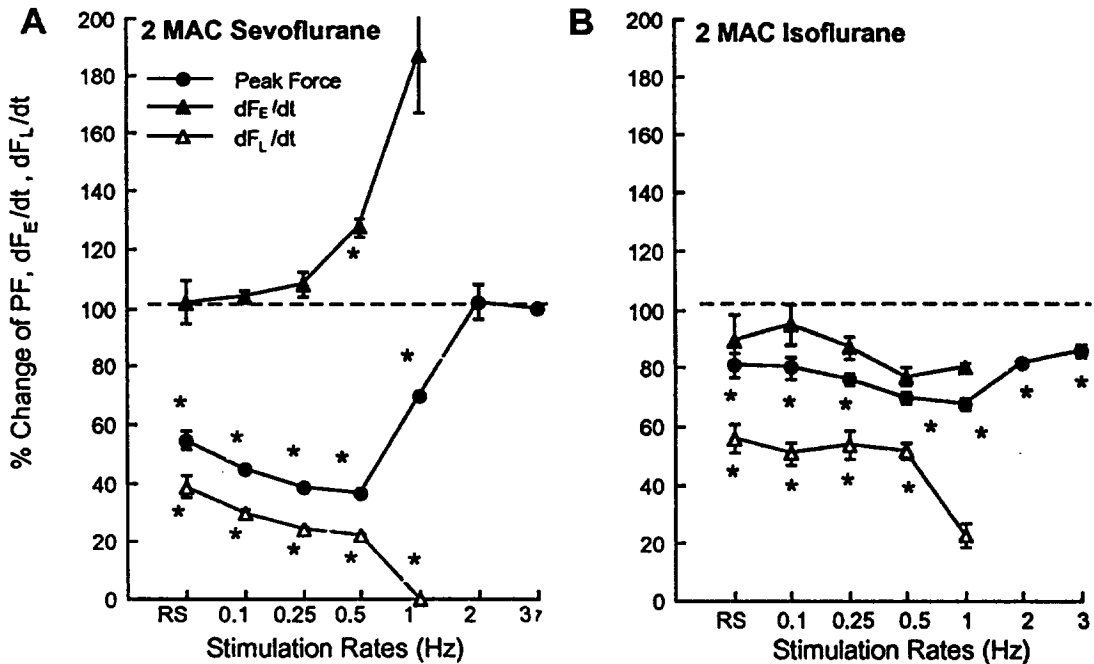
**Table 3.** Effects of 2 MAC Sevoflurane and Isoflurane on Slow Action Potential Characteristics at 0.5 Hz

	Amplitude (mV)	Vmax (V/s)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)
<b>Sevoflurane</b>				
Control	94±1	17±1	154±2	174±2
2 MAC	95±3	16±1	194±3*	219±4*
Washout	91±0	16±1	157±2	178±2
<b>Isoflurane</b>				
Control	92±7	16±0	150±2	171±2
2 MAC	95±8	17±0	178±2*	200±3*
Washout	90±1	17±0	156±1	180±2

Values represent mean±SEM for 10 experiments.

Repeated measures of analysis of variance followed by Fisher PLSD multiple range test was used to test for differences among groups.

\* P<0.05 differed from control and washout values.



**Fig. 4.** Effects of sevoflurane and isoflurane on myocardial contraction in 26 mM K<sup>+</sup> Tyrode's solution with 0.1 μM isoproterenol at various stimulation rates. Results are plotted as mean (±SEM) percent of control. \* indicates difference (p<0.05) from control. A. Effects of 3.4% sevoflurane. Peak force (filled circles) and the maximum rate of early (dF<sub>E</sub>/dt max, filled triangle) or late (dF<sub>L</sub>/dt max, unfilled triangle) force development were plotted simultaneously (n=9). B. Effects of 2.3% isoflurane (n=4).



근수축은 약 30% 정도 감소하였으나, 급속냉각시 등장성 수축은  $8.69 \pm 1.38$  에서  $0.03 \pm 0.02$   $\text{mN/mm}^2$  (대조치의 4%)로 심하게 감소함을 관찰할 수 있었다. 15분간의 세척후 2 Hz 자극시의 등장성수축은 대조치로 완전히 회복되었으나 급속냉각에 의한 등장성 수축은 전혀 회복되지 않는 양상을 나타내었다(대조치의 5%)(Table 4, Figure 6A, Figure 7A). 15분을 더 세척한 후의 급속냉각에 의한 등장성 수축은 대조치의 21%정도로 매우 늦은 회복을 보였다(Table 4). 2 MAC isoflurane 투여시 2 Hz 자극하의 근수축은 약 40%정도로 감소하였으나 급속냉각시 등장성 수축은  $3.25 \pm 0.59$ 에서  $0.2 \pm 0.06$   $\text{mN/mm}^2$  (대조치의 6%)로 심하게 감소함을 관찰할 수 있었다. 15분간의

세척후 2 Hz 자극시의 등장성수축은 대조치로 완전하게 회복되었으나 급속냉각에 의한 등장성 수축은  $0.2 \pm 0.06$ 에서  $0.33 \pm 0.06$   $\text{mN/mm}^2$ 으로 매우 늦은 회복을 보였다(대조치의 약 10%)(Table 4, Figure 7B). 15분을 더 세척한 후의 급속냉각에 의한 등장성 수축은 대조치의 14%정도로 2 MAC sevoflurane의 경우와 같이 매우 늦은 회복을 나타내었다(Table 4). 2 MAC sevoflurane 투여군의 대조치에서 급속냉각 시작후 급속냉각에 의한 연속 발생전 순간적인 spiking activity를 4레중 2레에서 관찰할 수 있었으며 2 MAC sevoflurane 투여후 감소되었다가 세척후 대조치로 회복됨을 관찰할 수 있었다 (Fig 6A). 2 MAC isoflurane 투여군에서는 spiking

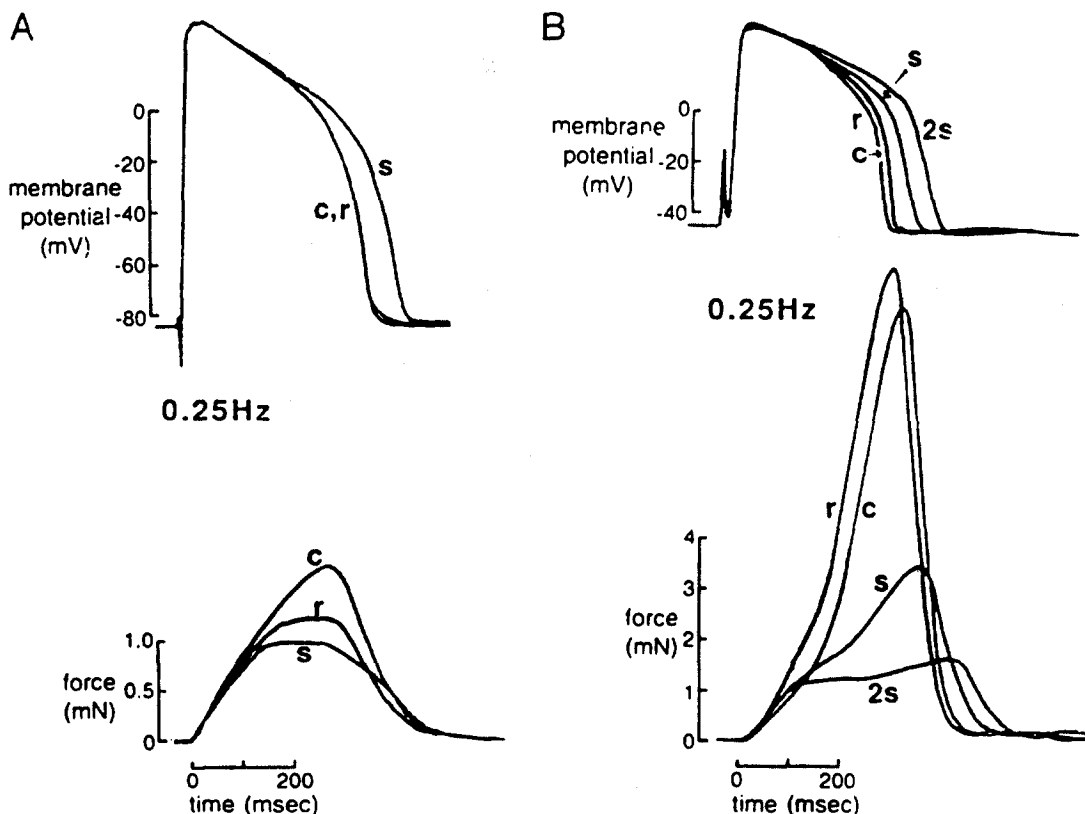


Fig. 5. Effects of sevoflurane on cardiac action potentials (APs). A. Effects of 3.4% sevoflurane on normal APs (upper panel,  $n=5$ ) and myocardial contractions in normal  $\text{K}^+$  Tyrode's solution (lower panel). B. Effects of 3.4% sevoflurane on slow APs (upper panel) and dose-dependent depression of papillary muscle contractions elicited in  $26\text{mM}$   $\text{K}^+$  Tyrode's solution with  $0.1 \mu\text{M}$  isoproterenol (lower panel). Normal and slow APs were recorded at 0.25 Hz respectively. c, s, 2s, r represent control, 1 MAC sevoflurane, 2 MAC sevoflurane, and recovery, respectively.

activity를 4레중 3레에서 관찰할 수 있었으며 2 MAC sevoflurane투여후 감소되었다가 세척후 대조 치료 회복됨을 또한 관찰할 수 있었다(Figure 6B).

### 고 찰

기니피 유두근의 실험 결과에서 sevoflurane과 isoflurane은 1 MAC에서 약 20%, 2 MAC에서 약 40%로 유사한 정도의 심근수축 억제 현상을 나타내었다. Hatakeyama등<sup>12)</sup>은 개의 심실근을 이용한 연구

에서 1.7% 및 3.4%의 sevoflurane 투여시 저자들의 연구 결과와 유사한 정도의 근수축 억제를 보인다고 하였으나 동일 마취농도(equianesthetic concentration)의 isoflurane투여시 sevoflurane의 경우보다 심근수축 억제효과가 더 큼을 관찰할 수 있다고 하였으며, 0.5에서 4% 농도의 sevoflurane 투여시 투여 용량에 비례하여 심근 수축이 억제되는 결과를 보고하였다. 적출된 심실조직을 이용한 연구에서 isoflurane 투여시 투여 용량에 비례하여 심근 수축이 억제됨이 또한 보고되었다<sup>19,22-24)</sup>. 본 실험에서 1 및 2 MAC의 isoflurane

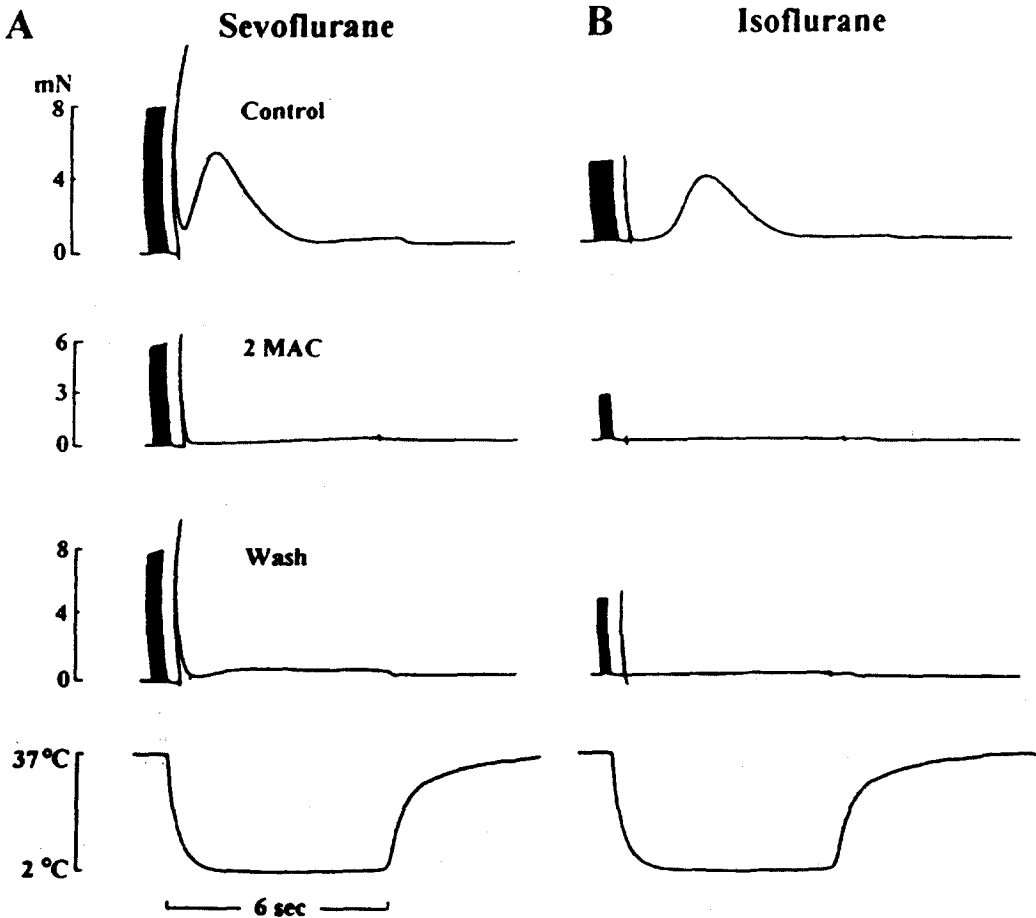


Fig. 6. Effects of sevoflurane and isoflurane on the isometric force of rapid cooling contractures. A,B. Steady state contractile force with 2Hz stimulation and the post 2Hz RCC in which cessation of stimulation was followed by immediate cooling in 3.4% sevoflurane(A, n=4) or 2.3% isoflurane(B, n=4). Upper pannels show control, upper middle panels show disappearance of cooling contractures in both anesthetics following 15 min administration of 2 MAC sevoflurane or isoflurane, lower middle panels show recovery following 15 min washout and lower panels show changes of temperature in RCC.

은 RS에서 3 Hz까지의 전 자극회수에 걸쳐 동일한 수축억제 정도를 보였으나 다른 연구결과<sup>19,25,26)</sup>에서는 수축억제의 정도가 저자극회수에서 더욱 현저하다고 하였다.

기니픽의 심근 절편은 쥐의 심근절편과는 달리 자극을 가하지 않은 휴식기상태에서는 시간이 경과함에 따라 근소포체에 있던  $Ca^{2+}$ 이 점차적으로 고갈되는 특성이 있으므로 15분간의 휴식기후 일회 자극(RS)을 가하게 되면 이때의 심근 수축은 주로 세포막의  $Ca^{2+}$  통로를 통한  $Ca^{2+}$  유입에 의존하게 되며 이러한 사실은  $Ca^{2+}$  통로 억제제의 투여에 의해 이때의 심근 수축이 심하게 저하되는 현상을 관찰함에 의해 입증되었다<sup>27-29)</sup>. 본 실험 결과에서 sevoflurane 및 isoflurane 투여에 의해 RS contraction이 투여 용량에 비례하여 감소되었던 점으로 미루어 보아 간접적이거나 이 두 흡입마취제는 심근 세포막의  $Ca^{2+}$  통로를 통한  $Ca^{2+}$ 의 유입을 억제시키는 효과가 있음을 시사하고 있다.

성숙한 쥐의 심실근은 자극회수가 증가함에 따라 최대 장력이 저하되는 소위 "negative staircase" 현상<sup>30,31)</sup>을 보이며 또한 다른 포유 동물과는 달리 휴식기후 첫자극에서 제일 강한 근수축 현상을 나타내고, 높은 회수의 자극시 낮은 회수의 자극시보다 더 큰

근수축 현상(rest potentiation)을 보인다<sup>32,33)</sup>. 쥐의 심실근은 자극을 가하지 않는 휴식기에 기니픽의 심실근과는 달리 근소포체로  $Ca^{2+}$ 을 축적시키며 자극회수의 증가에 의해 세포<sup>34)</sup> 및 근소포체<sup>35)</sup>로 부터 점차적으로  $Ca^{2+}$ 을 고갈시키는 것으로 알려져 있다. 쥐의 심실근은 세포막의  $Ca^{2+}$  통로를 통한  $Ca^{2+}$ 에 의한 근

Table 4. Effects of 2 MAC Sevoflurane and Isoflurane on Rapid Cooling Contracture

	N	Peak Force (PF) (mN/mm <sup>2</sup> )	RCC (mN/mm <sup>2</sup> )	RCC/PF
Sevoflurane	4			
Control		9.13±1.45	8.69±1.38	0.98±0.05
2 MAC		6.41±1.22*	0.03±0.02*	0.00±0.00*
Washout(15 min)		8.96±1.35	0.44±0.11*	0.05±0.01*
Washout(30 min)		7.16±2.02	1.62±0.44*	0.26±0.02*
Isoflurane	4			
Control		4.40±0.81	3.25±0.59	0.85±0.07
2 MAC		2.61±0.51*	9.29±0.06*	0.20±0.06*
Washout(15 min)		4.06±0.85	0.33±0.06*	0.21±0.05*
Washout(30 min)		5.46±1.22	0.44±0.07*	0.22±0.03*

Values represent mean±SEM for 10 experiments. Repeated measures of analysis of variance followed by Fisher PLSD multiple range test was used to test for differences among groups.

\* P<0.05 differed from control and washout values.

Fig. 7. Mean effects of 3.4% sevoflurane(A, n=4) or 2.3% isoflurane(B, n=4) on 2 Hz contractions, and on post 2 Hz RCC. \* indicates difference (P<0.05) from control.

수축 유발보다는 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  방출에 의해 주로 근수축이 유발되는 것으로 알려져 있다<sup>32)</sup>. 쥐의 유두근을 이용한 본 실험결과에서 2 MAC의 sevoflurane 및 isoflurane의 투여시 RS 및 0.1Hz의 자극에서 최대장력의 감소를 관찰할 수 없었던 점으로 미루어 보아 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  방출은 이 두 흡입마취제에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 알 수 있다. 쥐의 우심실 유두근을 이용한 실험에서 Lynch와 Martha<sup>36)</sup>는 1.3% 농도의 isoflurane에 노출시 RS contraction의 변화를 관찰할 수 없었던 반면, 0.75% halothane 및 1.7% enflurane 투여군에서는 RS contraction이 감소하였음을 보고하여 본 실험이 이들의 결과와 일치함을 알 수 있었다. Komai와 Rusy<sup>23)</sup>는 isoflurane 투여에 의한 심근수축 억제현상이  $\beta$ -교감신경 수용체 항진제인 isoproterenol의 투여에 의해 완전하게 회복되는 점으로 미루어 보아 isoflurane은  $Ca^{2+}$  통로를 통한  $Ca^{2+}$ 의 유입을 억제시키나 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  방출에는 미미한 효과를 보인다고 하였으며, Detralgia 등<sup>25)</sup>은 토끼의 심실조직을 이용한 potentiated-state contraction에서 1.4-2.3% 농도의 isoflurane은 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  방출에 별다른 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 또한 Su와 Bell<sup>37)</sup>은 토끼의 무막심근 섬유(無膜心筋纖維, skinned myocardial fiber)를 이용한 연구에서 isoflurane이 caffeine에 의한 tension transient에 거의 영향을 미치지 않는 점으로 보아 isoflurane은 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  방출에 별다른 영향을 미치지 않는다고 또한 보고하였다.

26 mM  $K^+$  Tyrode용액을 이용한 본 실험결과서 2 MAC의 sevoflurane과 isoflurane 투여시 이상성 근수축에서 전반부 근수축에는 영향을 미치지 않는 반면 후반부 근수축에 선택적이고도 심한 근수축감소를 보이고 있다. 이상성 근수축에서 후반부 근수축은 활동전위에 의해  $Ca^{2+}$  통로를 통해 세포내로 유입된  $Ca^{2+}$ 이 근소포체내로 흡수된 후 활동전위의 후반부에 근소포체로 부터 방출됨에 의해 발생하는 것으로 생각되어 지고 있다<sup>20,28,38-40)</sup>. 이러한 후반부 근수축은  $Ca^{2+}$  통로 차단제인 nifedipine<sup>28)</sup>이나  $Mn^{39)}$ 에 의해 선택적으로 저하되는 점으로 보아  $Ca^{2+}$  통로를 통해 세포내로 유입된  $Ca^{2+}$ 에 의해 유발되는 것으로 생각

되어지고 있다. 반면 저농도의 ryanodine은 전반부 근수축을 선택적으로 저하<sup>20)</sup>시키는데 이는 ryanodine이 근소포체에 존재하고 있는  $Ca^{2+}$  방출통로를 낮은 전도도(low conductance)상태로 만들어 근소포체의  $Ca^{2+}$ 을 고갈시키기 때문인 것으로 생각되어지고 있다<sup>41,42)</sup>. 현재 전반부 근수축은 전의 활동전위에 의해 세포내로 유입된  $Ca^{2+}$ 이 근소포체내에 축적되어 있다가 새로운 활동전위의 발생에 의해 근소포체로 부터 방출되는 것으로 알려져 있다<sup>20,28)</sup>. 본 실험 결과에서 sevoflurane 및 isoflurane에 의한 선택적인 후반부 근수축 억제 현상의 원인으로서는 다음의 2가지 가능성을 생각해 볼 수 있다. 첫째, 이 두 흡입마취제에 의해  $Ca^{2+}$  통로를 통한 세포내로의  $Ca^{2+}$  유입이 억제되고 이로 말미암아 이차적으로 근소포체내의  $Ca^{2+}$ 량이 감소되어 근소포체로 부터 방출되는  $Ca^{2+}$ 의 양이 적음으로 인해 후반부 근수축이 억제되거나 둘째,  $Ca^{2+}$  통로를 통한 세포내로의  $Ca^{2+}$  유입이 억제되지는 않으나 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  방출을 억제함으로 인해 후반부 근수축이 저하될 수 있는 가능성이 있겠다. 본 실험 결과에서 쥐의 경우 RS 및 0.1 Hz의 자극회수에서 심근수축이 저하되지 않는 점, 즉 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  방출이 영향을 받지 않는다는 점, normal  $K^+$  Tyrode용액하의 실험에서 RS contraction이 저하된 점, 26 mM  $K^+$  Tyrode용액하의 slow AP 실험에서 세포내로의  $Ca^{2+}$  유입의 감소가 의심되는 점(다음 단에서 설명) 및 Hatakeyama 등의 보고<sup>12)</sup>에서  $Ca^{2+}$  유입이 감소되었던 점등으로 미루어 볼 때 이상성 근수축에서 sevoflurane 및 isoflurane 투여에 의한 후반부 근수축의 감소는 심근세포막의  $Ca^{2+}$  통로를 통한 세포내로의  $Ca^{2+}$  유입의 감소에 의한 것으로 생각되어진다.

본 실험의 전기생리학적 결과에서 가장 특징적인 것은 2 MAC sevoflurane 및 isoflurane 투여시 활동전위의 기간이 길어진다는 것이다. 심근에서 탈분극에 의한 활동전위의 형성으로 인해 세포내의  $Ca^{2+}$  농도가 증가하게 되면  $K^+$  전도도가 증가되고 이러한  $K^+$  전도도의 증가는 재분극(repolarization)이 일어나는데 기여하게 된다<sup>43,44)</sup>. 따라서 어떠한 원인에 의해 세포내로의  $Ca^{2+}$  유입이 감소하게 되면 활동전위의 기간이 길어지게 되는 현상이 일어나게 되

며, 또한 어떤 약물에 의해  $K^+$  전도도가 직접적으로 억제되게 되면 역시 활동전위의 기간이 길어지는 현상이 일어날 수 있다. Slow AP에서 탈분극 최대속도는 slow AP의 형성 및 소멸에 관계하는 각각의 전류의 총합이므로 이때 관계되는 내향 전류인  $Ca^{2+}$  전류의 감소와 외향전류인  $K^+$  전류의 동시적인 감소는 2 MAC의 sevoflurane 및 isoflurane 투여시의 본 실험 결과에서와 같이 탈분극 최대속도치에 변화를 초래하지 않을 수 있을 것이다. 본 실험에서 isoflurane에 의한 활동전위기간의 연장은 심실 유도근을 이용한 Lynch<sup>31)</sup>의 실험 결과와 일치하나 이에 반해 Luk 등<sup>45)</sup>은 개의 Purkinje fiber를 이용한 실험에서, Ozaki 등<sup>46)</sup>은 기니피크의 유도근을 이용한 실험에서 투여 용량에 비례하여 활동전위 기간이 감소되는 상반된 결과를 보고하였다. 기니피크의 유도근을 이용한 slow AP 실험에서 Lynch<sup>19)</sup>는 isoflurane이  $Ca^{2+}$  통로를 통한 세포내로의  $Ca^{2+}$  유입을 감소시키기는 하나 그 정도가 미약함을 보고하였으며, 기니피크 또는 개의 심실근 단일 세포(single ventricular myocytes)를 이용한 전압고정법(電壓固定法, voltage clamp) 연구<sup>47,48)</sup>에서 isoflurane 투여 용량에 따른  $Ca^{2+}$  내향전류의 감소가 또한 보고되었다. 이러한 연구결과들을 참조하여 볼 때 isoflurane 투여시의 본 slow AP 실험 결과에서 탈분극 최대속도의 변화가 없었던 것은 아마도 isoflurane이  $K^+$  외향전류를 직접 감소시키거나 혹은  $Ca^{2+}$  내향전류의 감소에 의해 간접적으로 감소되기 때문인 것으로 생각된다. 본 slow AP 실험 결과에서 3.4% sevoflurane의 경우 탈분극 최대속도의 변화가 없기는 하였으나 isoflurane의 경우에서와 같이  $Ca^{2+}$  통로를 통한 세포내로의  $Ca^{2+}$  유입 억제의 가능성을 배제할 수 없다. Hatakeyama 등<sup>12)</sup>은 개의 심실조직을 이용한 slow AP 실험에서 30%에서의 활동전위기간(APD<sub>30</sub>)이 고농도(2, 3, 4%)의 sevoflurane 투여에 의해 감소되는 점을 들어 세포막을 통한  $Ca^{2+}$  유입이 감소됨을 시사하였으며 또한 아직 그 결과를 공식적으로 발표하지는 않았으나 개의 심실근세포를 이용한 patch clamp 실험에서  $Ca^{2+}$  내향전류가 감소함을 관찰할 수 있었다고 하였다.

급속냉각법은 심근의 근소포체내에 있는  $Ca^{2+}$  량을 간접적으로 추정할 수 있는 방법으로 생각되어 지고

있다<sup>21,49)</sup>. 기니피크의 심실근을 자극이 없는 상태에서 5분이상 휴식기상태로 놓으면 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  고갈이 있게되므로<sup>50)</sup> 15분간의 휴식기후 급속냉각을 시행하게 되면 이때 연속현상은 관찰할 수 없게 된다. 본 실험에서 2 MAC의 sevoflurane 및 isoflurane 투여의 경우 휴식기후의 연속현상은 관찰할 수 없었다. 2 MAC의 sevoflurane 및 isoflurane 투여시 2 Hz의 자극에 의한 최대장력은 감소되는 현상을 보였으나 급속냉각시는 놀라움게도 연속현상을 전혀 관찰할 수 없었다. 15분간의 세척후 최대장력은 대조치로 완전하게 회복되었으나 급속냉각에 의한 연속의 회복은 극히 미미한 정도를 나타내었다. 이러한 흡입마취제의 투여시 급속냉각에 의한 연속이 발생하지 않았다는 것은 근소포체로 부터 방출될 수 있는  $Ca^{2+}$ 이 근소포체내에 없다는 것을 추정할 수 있으나, 이외에 근소포체내에 충분한  $Ca^{2+}$ 이 있으나 급속냉각에 의한 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  방출이 심하게 억제되었다는 것을 의심할 수도 있고 또는 근소포체로 부터  $Ca^{2+}$ 이 급속냉각에 의해 방출되기는 하나 심근의 근미사(筋微絲, myofilament)의 예민도(sensitivity)가 흡입 마취제 투여에 의해 극히 감소되어 있는 경우를 생각해 볼 수 있을 것이다. 쥐의 실험결과에서 2 MAC의 sevoflurane 및 isoflurane 투여시 근소포체로 부터의  $Ca^{2+}$  방출에 이 두 약제가 거의 영향을 미치지 않는다는 점과 기니피크를 이용한 slow AP 실험에서 전반부 근수축이 거의 영향을 받지 않은 점 또한 세척시 최대장력은 정상 대조치로 회복되었으나 급속냉각에 의한 연속은 거의 회복되지 않은 점으로 미루어 볼 때 근소포체내에  $Ca^{2+}$ 이 없다는 가정은 받아들이기 곤란하다. Komai와 Rusy<sup>51)</sup>는 isoflurane과 halothane을 이용한 급속냉각 연속실험에서 isoflurane 투여시 연속의 크기가 극히 작음을 보고하였으며 급속냉각후 재가온시 첫 번째 자극에서 isoflurane 투여군에서는 비교적 장력의 크기가 큰데 비해 halothane 투여군에서는 장력 발생을 관찰할 수 없었던 점으로 보아, 즉 재가온후의 첫 번째 자극에 의한 장력발생은 근소포체내에 있는  $Ca^{2+}$ 의 방출에 의해 유발된다는 점으로 보아, isoflurane은 급속냉각에 의한  $Ca^{2+}$  방출을 억제하는 것으로 생각된다고 하였다. Kurihara와 Sakai<sup>49)</sup>는 기

니픽의 심실근을 이용한 급속냉각 실험에서 탈분극에 의한 근소포체로부터의  $Ca^{2+}$  방출과 급속냉각에 의한 근소포체로부터의  $Ca^{2+}$  방출이 서로 다르게 존재함을 보고하였다. 그간의 보고들<sup>32,33</sup>에서 halothane, enflurane 및 isoflurane에 의한 심근 수축억제에 이 흡입마취제들에 의한  $Ca^{2+}$ 의 근미사에 대한 예민도는 심근 수축억제에 큰 영향을 미치지 않는다는 사실을 참조하여 볼 때 본 실험에서 급속냉각시 연속이 발생하지 않았던 것은 급속냉각에 의한 근소포체로부터의  $Ca^{2+}$  방출이 sevoflurane 및 isoflurane에 의해 심하게 억제된 때문이라고 생각할 수 있을 것이다.

본 실험에서의 특징적인 결과로서 15분 및 30분의 세척후 최대장력은 대조치로 완전 회복되었으나 급속냉각에 의한 연속은 거의 회복되지 않은 점으로 미루어 보아 아마도 탈분극에 의한  $Ca^{2+}$  방출부위와 급속냉각에 의한  $Ca^{2+}$  방출부위가 근소포체막에 다르게 존재함을 의심할 수 있다. 근소포체내의  $Ca^{2+}$  pool에 대해 Bers<sup>33</sup>는 급속냉각에 의해 방출되는  $Ca^{2+}$ 이 나 탈분극에 의해 방출되는  $Ca^{2+}$ 이 근소포체내에서 모두 동일한 pool에 위치하고 있음을 시사하였다. 아마도 급속냉각에 의한  $Ca^{2+}$  방출부위에 sevoflurane이나 isoflurane이 강하게 결합되고 이 결합은 세척에 의해 쉽게 분리되지 않는 것으로 생각되어 진다.

## 결 론

Sevoflurane 과 isoflurane은 분리된 심근결편에서 직접적으로 근수축억제를 일으키며 동일 마취농도에서 억제 정도는 유사한 것으로 생각된다. 이 두 흡입마취제는 활동전위 기간의 연장을 일으키며 이는  $Ca^{2+}$  내향전류 및/또는  $K^+$  외향전류의 억제에 의한 것으로 생각된다. 탈분극에 의한 근소포체로부터의  $Ca^{2+}$  방출에는 큰 영향을 미치지 않으나 급속냉각에 의한  $Ca^{2+}$  방출 부위는 심하게 억제하는 것으로 생각된다. Sevoflurane과 isoflurane에 의한 심근 수축억제의 기전은 심근 세포막의  $Ca^{2+}$  통로를 통한  $Ca^{2+}$  유입의 억제가 주된 원인으로 생각되어진다.

## 참 고 문 헌

1. Strum DP, Eger EI II. Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 1987; 66: 654-6.
2. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975; 54: 758-66.
3. Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in health human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54: 100-6.
4. Manohar M, Parks C. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231: 640-8.
5. Frink Jr EJ, Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown Jr BR. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg* 1992; 74: 241-5.
6. Kasuda H, Akazawa S, Shimizu R. The echocardiographic assessment of left ventricular performance during sevoflurane and halothane anesthesia. *J Anesth* 1990; 4: 295-302.
7. Kazema T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects and induction time of sevoflurane with isoflurane and halothane in dogs. *Anesthesiology* 1985; 63: 3A.
8. Frink Jr EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown Jr BR. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation on chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 1992; 76: 85-90.
9. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72: 659-62.
10. Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, Frink EJ, Peter K, Messmer K. Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 1992; 74: 79-88.
11. Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ. Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1992; 75: 1000-6.
12. Hatakeyama N, Ito Y, Momose Y. Effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on mechanical

- and electrophysiologic properties of canine myocardium. *Anesth Analg* 1993; 76: 1327-32.
13. Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration(MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1987; 66: 301-3.
  14. Stevens WC, Dolan WM, Gibbon RT, White A, Eger EI, Miller RD, et al. Minimum alveolar concentrations(MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various age. *Anesthesiology* 1975; 42: 197-200.
  15. Reuter HS H. The regulation of the calcium conductance of cardiac muscle by adrenaline. *J Physiol (Lond)* 1977; 264: 49-62.
  16. Repke DI, Katz AH. The stimulation of calcium transport in cardiac sarcoplasmic reticulum by adenosine 3':5'-monophosphate-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 1974; 249: 6174-80.
  17. Fabiato A, Fabiato J. Relaxing and inotropic effects of cyclic AMP on skinned cardiac cells. *Nature* 1975; 253: 556-8.
  18. Seibel K, Karema E, Takeya K, Reiter M. Effects of noradrenaline on early and late component of the myocardial contraction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1978; 305: 65-74.
  19. Lynch C III. Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 1986; 64: 620-31.
  20. Lynch C III. Pharmacological evidence for two types of myocardial sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  release. *Am J Physiol* 1991; 260: H785-95.
  21. Bridge JHB. Relationship between sarcoplasmic reticulum and sarcolemmal calcium transport revealed by rapidly cooling rabbit ventricular muscle. *J Gen Physiol* 1986; 88: 437-73.
  22. Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S. Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 1973; 39: 470-7.
  23. Komai H, Rusy BF. Negative inotropic effects of halothane and isoflurane in rabbit papillary muscle. *Anesth Analg* 1986; 66: 29-33.
  24. Housmans PR, Murat I. Comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane at equipotent anesthetic concentrations on isolated ventricular myocardium of the ferret: I. Contractility. *Anesthesiology* 1988; 69: 451-63.
  25. Detralgia MC, Komai H, Rusy BF. Differential effects of inhalation anesthetics on myocardial potentiated-state contraction in vitro. *Anesthesiology* 1988; 68: 534-40.
  26. Wolf WJ, Neal MB, Mathew BP, Bee DE. Comparison of the in vitro myocardial depressant effects of isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 660-6.
  27. Bass O. The decay of the potentiated state in sheep and calf ventricular myocardial fibers. *Circ Res* 1976; 39: 396-9.
  28. Reiter M, Vierling W, Seibel K. Excitation-contraction coupling in rested-state contractions of guinea-pig ventricular myocardium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1984; 325: 159-69.
  29. Lewartowski B, Prokopezuk A, Pytkowski B. Effect of inhibitors of slow calcium current on rested state contractions of papillary muscles and post rest contractions of atrial muscle of the cat and rabbit hearts. *Pfluegers Arch* 1978; 377: 167-75.
  30. Forester GV, Mainwood GW. Interval dependent inotropic effects in the rat myocardium and the effect of calcium. *Pfluegers Arch* 1974; 352: 189-196.
  31. Kelly JJ, Hoffman BF. Mechanical activity of rat papillary muscle. *Am J Physiol* 1960; 199: 157-62.
  32. Bers DM. Ca influx and SR Ca release in cardiac muscle activation during postrest recovery. *Am J Physiol* 1985; 248: H366-81.
  33. Bers DM. SR Ca loading in cardiac muscle preparations based on rapid cooling contractures. *Am J Physiol* 1989; 256: C109-20.
  34. Shattock MJ, Bers DM. Rat vs. rabbit ventricle: Ca influx and intracellular Na assessed by ion-selective microelectrodes. *Am J Physiol* 1989; 256: C813-22.
  35. Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol* 1983; 245: C1-14.
  36. 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.
  37. Su JY, Bell JG. Intracellular mechanism of action of isoflurane and halothane on striated muscle of the rabbit. *Anesth Analg* 1986; 65: 457-62.
  38. Bogdanov KY, Zakharov SI, Rosenshtaukh LV. The origin of two components in contraction of guinea pig papillary muscle in the presence of adrenaline. *Can J Physiol Pharmacol* 1979; 57: 866-72.
  39. King BW, Bose D. Mechanism of biphasic contractions

- in strontium-treated ventricular muscle. 1983; *Circ Res* 52: 65-75.
40. Malecot CO, Bers DM, Katzung BG. Biphasic contractions induced by milrinone at low temperature in ferret ventricular muscle: role of the sarcoplasmic reticulum and transmembrane calcium influx. *Circ Res* 1986; 59: 151-62.
41. 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.
42. Rousseau E, Smith JS, Meissener G. Ryanodine modifies conductance and gating behaviors of single  $Ca^{2+}$  release channel. *Am J Physiol* 1987; 253: C364-68.
43. Isenberg G. Cardiac Purkinje fibers. Resting, action, and pacemaker potential under the influence of  $[Ca^{2+}]_i$  as modified by intracellular injection techniques. *Pfluegers Arch* 1977; 371: 351-9.
44. Isenberg G. Cardiac Purkinje fibers.  $[Ca^{2+}]_i$  controls the potassium permeability via the conductance components  $gK_1$  and  $gK_2$ . *Pfluegers Arch* 1977; 371: 377-85.
45. Luk HN, Lin CI, Chang CL, Lee AR. Differential inotropic effects of halothane and isoflurane in dog ventricular tissue. *Eur J Pharmacol* 1987; 136: 409-13.
46. Ozaki S, Nakaya H, Gotoh Y, Azuma M, Kemmotsu O, Kanno A. Effects of isoflurane on conduction velocity and maximum rate of rise of action potential upstroke in guinea pig papillary muscle. *Anesth Analg* 1990; 70: 618-23.
47. Terrar DA, Victory JGG. Isoflurane depresses membrane currents associated with contraction in myocytes isolated from guinea pig ventricle. *Anesthesiology* 1988; 69: 742-49.
48. Bosnjak ZJ, Supan FD, Rusch NJ. The effects of halothane, enflurane, and isoflurane on calcium current in isolated canine ventricular cells. *Anesthesiology* 1991; 74: 340-5.
49. Kurihara S, Sakai T. Effects of rapid cooling on mechanical and electrical responses in ventricular muscle of guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 1985; 361: 361-78.
50. Edman KAP, Johannsson M. The contractile state of rabbit papillary muscle in relation to stimulation frequency. *J Physiol(Lond)* 1976; 254: 565-81.
51. 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.
52. Housmans PR. Negative inotropy of halogenated anesthetics in ferret ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1990; 259: H827-34.
53. Murat I, Ventura-Clapier R, Vassort G. Halothane, enflurane, and isoflurane decrease calcium sensitivity and maximal force in detergent-treated rat cardiac fibers. *Anesthesiology* 1988; 68: 892-9.

#### 감사의 말씀

본 실험이 가능할 수 있도록 장비, 시간 및 정신적인 도움을 주신 본 교실의 김종래 과장님, sevoflurane 기화기 및 약제를 제공하여 주신 일성신약 및 전기적 장치에 대한 기술적 지원을 아끼지 않으신 럭키전자의 박태곤 차장님께 감사를 드립니다.