

心臟筋의 反復收縮現象에 關하여

慶北大學校 醫科大學 生理學教室

呂 雄 淵

S.U.N.Y. Downstate Medical School

Chandler McC. Brooks

=Abstract=

After Contraction in Isolated Cardiac Muscle

Ung Yun Ryo

Department of Physiology, School of Medicine, Kyungpook National University

Chandler McC. Brooks

Department of Physiology, Downstate Medical School, S.U.N.Y.

Present paper is attempted to introduce the phenomenon of "after contraction" in isolated cardiac muscle.

Papillary muscles were removed from cat right ventricle and were used as a preparation. The muscle strip was placed in tissue bath which is kept in steady temperature of around 25°C and was perfused by Tyrode solution, saturated with 95% O₂ and 5% CO₂.

Under the condition of high calcium (8.2—10.0 mM/l), low sodium (72.4—70.0 mM/l) perfusion with the administration of epinephrine (1—2 mg/l) into the tissue bath normally triggered muscle contraction was followed by oscillatory, repetitive contractions — after contraction. The phenomenon of after contraction was augmented by decrease in tissue bath temperature and by increase in number of preceding beats and in driving rate.

Authors were able to maintain the phenomenon in prominent and steady state giving proper experimental conditions such as fixed bath temperature (ranged from 22°C to 27°C), suitable driving rate (20 per minute in average) and perfusion of high calcium, low sodium and 1—2 mg/l of epinephrine. In some preparations, the strength of after contraction (second contraction) reached up to 80% of normally triggered contraction and five repetitive contractions were observed as largest number of after contractions.

Intracellular action potential measured in the muscle which was beating regularly showing steady after contraction revealed no oscillating after potential in most parts of the muscle but in few cases oscillating changes of after potentials were detectable. In electrogram of the muscle preparation recorded by means of contact electrode prominent, oscillating after potentials were observable when the recorder was set at highest sensitivity.

It still is not clear that whether after contraction is the phenomenon which corresponds to those changes in action potential, oscillating after potential, of the muscle preparation. Possible mechanism of the phenomenon of after contraction relating with after potential changes was proposed.

Detailed results obtained from further studies on after contraction and concrete discussion on the phenomenon will be reported by authors.

(本 實驗은 State University of New York, Downstate Medical School 의 生理學教室에서 이루어진 것임)

緒 論

反復收縮現象(After contraction, Repetitive contraction)이란 分離心臟筋에서 單一刺戟 또는 正常的인 誘導 衝擊에 對應되는 正常筋收縮에 振動狀의 反復的인 筋收縮이 隨伴되는 現象을 말하며 지금까지 이 反復收縮現象이 生理的인 環境條件下에서는 일어나지 않은 것으로 알려져 있다. 1943年에 Bozler (1943 a, 1943 b)가 分離한 거북의 心臟筋을 calcium 含量이 많은 (50%, isotonic $CaCl_2$) Ringer 氏液으로 灌流하였을 때 振動性 後電位와 振動性 張力變化狀을 觀察, 發表하였으며 그 以後 이 心筋의 反復 또는 振動性收縮現象은 더 追求되지 않았으나 1961年 Reiter (1961)가 다시 豚鼠의 乳頭筋에서 反復收縮現象을 發見하고 “After Contraction”이란 말을 使用하였다. 最近에 이르러 몇사람의 研究者들에 의하여 發表된 反復收縮現象에 對한 業績들을 綜合하여 보면 이 現象은 cardiac glycosides (Braveny, 1966; Kaufmann, 1963; Reiter, 1961), 高濃度の calcium ion (Braveny, 1966; Katzung, 1964; Kaufmann, 1963; Reiter 1961) 및 epinephrine (Reiter, 1965) 등에 依하여 發生될 수 있고 收縮回數와 頻度の 增加 및 環境溫度의 低下(Katzung, 1964; Kaufmann, 1963)에 依하여 이 現象은 增大하는 것으로 알려져 있다. 이러한 지금까지의 反復收縮現象에 對한 觀察은 最低 15° C에서 最高 25° C까지의 溫度範圍에서 되어졌고 또한 이 現象의 觀察 또는 記錄은 반드시 일단 正常刺戟을 中止하여 다음의 正常反應收縮을 防止하므로써만 可能的 것이었다. 著者들은 고양이에서 分離, 摘出した 心臟乳頭筋을 使用한 心筋의 收縮性觀察實驗에서 偶然히 反復收縮現象을 發見하고 一定한 搏動數의 收縮을 維持시키면서 刺戟 또는 收縮을 中止하지 않고 顯著한 反復收縮現象을 觀察할 수 있었고 또한 一定한 條件下에서 이 反復收縮現象을 均一하게 長時間 持續시킬 수 있었으며 이 現象을 더욱 追求하여 본 結果 몇가지 새로운 事實들을 發見하였는 바 著者들이 얻은 觀察結果의 一部와 함께 反復收縮現象을 여기에 紹介하고자 한다.

實驗方法

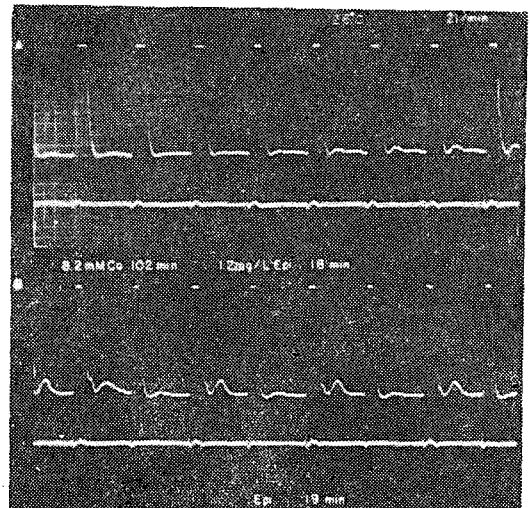
實驗材料로는 고양이의 乳頭筋을 使用하였다. Pentobarbital sodium 을 30 mg/kg 씩 腹腔內로 注入, 麻酔시킨 體重 2 kg 内外의 고양이에 呼吸器로 人工呼吸을 시키면서 開胸하고 心臟을 全 摘出하여 即時 95% O_2 , 5% CO_2 개스로 飽和된 Tyrode 液中에서 이를 切開, 右心室에서 直徑 0.5~1 mm, 길이 5~8 mm의 乳頭筋을 分離 摘出하였다. 分離한 乳頭筋片은 恒溫組織槽(筋肉槽)에

垂直으로 세우고 그 下端은 刺戟用 銀電極이 裝置된 2個의 lucite 片間에 固定하였으며 上端은 chorda tendinae 를 特殊細堅糸로 結紮하여 transducer 에 連結하였다. 組織槽는 持續的으로 95% O_2 와 5% CO_2 로 飽和된 Tyrode 液으로 灌流하였으며 水槽溫度는 23°C에서 27°C의 範圍內에서 每實驗中 一定히 維持하였으나 溫度變化의 影響觀察時는 19°C에서 40°C의 範圍內에서 實驗中 變化시켰다.

本 實驗에서 使用한 Tyrode 液의 組成은, milli mols/liter 다음과 같다. NaCl; 118, KCl; 4.75, $CaCl_2$; 2.54, KH_2PO_4 ; 1.19, $MgSO_4$; 1.19, $NaHCO_3$; 12.50, Dextrose; 10.0, 그리고 高 calcium, 低 sodium 灌流液은 上記 組成中에서 NaCl, $CaCl_2$ 및 dextrose 를 各各 72.4, 8.2 및 85.85 mM/l 또는 70, 10 및 85.85 mM/l 로 바꾼 것이다.

筋肉片의 刺戟은 Grass S-4 stimulator 로 하였으며 衝擊의 期間은 2~5 msec.로 하고 強度는 閾值보다 20% 程度 더 增加시킨 것이었다. 筋收縮記錄은 等張收縮觀察時는 Sanborn twin-viso recorder 와 Sanborn differential transformer transducer 로, 그리고 等容收縮觀察時에는 Grass polygraph 와 Grass FT 10 C force displacement transducer 로 하였다.

筋肉片의 機械的 收縮을 記錄함과 同時에 接觸面直徑



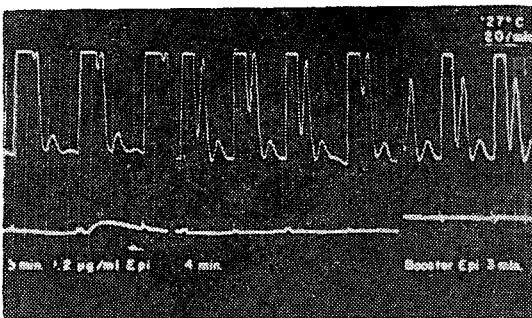
第1圖 高 calcium, 低 sodium 灌流下에서 epinephrine 에 依한 反復收縮現象의 發生. 8.2 mM/l Ca^{++} , 72.4 mM/l Na^+ 溶液 灌流 10 分 間 1.2 mg/l epinephrine 을 組織槽에 加했을 때 著者들이 처음 觀察한 反復收縮現象. 첫째 曲線: 筋의 機械的收縮—等張收縮—主收縮高는 高 感度에서 記錄上限을 超過하였다. 둘째 曲線: Electrogram. 26°C, 1分間 21回의 刺戟頻度.

이 0.2 mm 의 白金—鋼鐵合金電極으로 만든 接觸電極으로 electrogram 을 前記 recorder 들로 記錄, 觀察하였다.

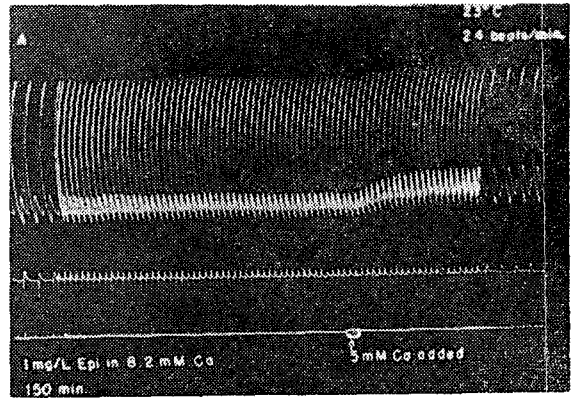
細胞內 活動電位는, 組織槽內에서 比較的 짧은 筋片으로 刺戟과 記錄이 容易한 Kavalier 方法(Kavalier, 1959) 대로 筋片을 固定하고 筋肉表面層의 各處에서 push-pull 方法으로 測定(Kavalier, 1959; 1966), 一般的인 cathode follower 와 oscilloscope 의 裝置를 利用하여 觀察, 記錄하였다.

實驗成績

高濃度 calcium, 低濃度 sodium 液으로 灌流하면서 乳

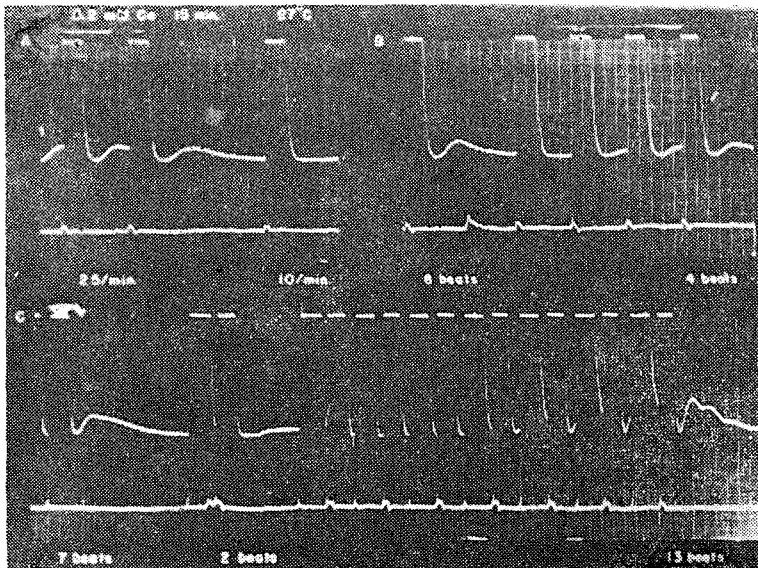


第 2 圖 特異樣相의 反復收縮現象.
10 mM/l 의 Ca^{++} , 70.0 mM/l 의 Na^+ 灌流下에서 1.2 mg/l 의 epinephrine 에 依하여 發生. 筋의 機械的收縮—等容收縮—과 Electrogram.

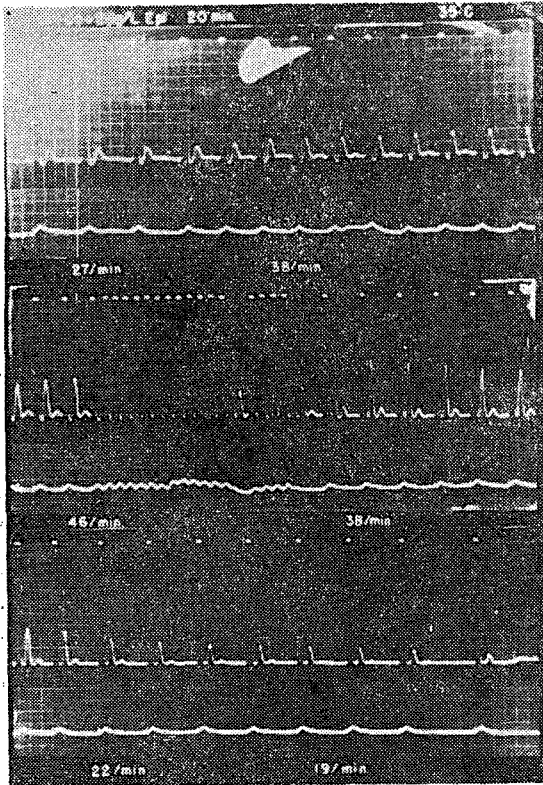


第 3 圖 反復收縮現象의 均一性 維持.
8.2 mM/l Ca^{++} , 72.4 mM Na^+ 灌流 150 分, 1mg/l epinephrine 의 灌流液內添加로 一定하게 持續된 反復收縮現象.
5 mM/l Ca^{++} 의 組織槽內追加添加로 反復收縮現象이 增大함을 記錄.
위 曲線: 筋의 等容收縮,
밑 曲線: Electrogram.

頭筋槽에 epinephrine 1~1.5 mg/l 을 加한 實驗의 全例(24)에서 反復收縮現象을 볼 수 있었으며 正常刺戟에 對應되는 主收縮 後에 連續되어 일어나는 反復收縮의 收縮高 또는 張力의 크기 와 그 度數는 同一 實驗條件下에 있어서도 試料筋에 따라 相異하였다(第 1 圖). 이러한 筋片의 反復收縮이 旺盛할 때나 擴大鏡을 使用할 때는 筋의 反復收縮을 肉眼으로 觀察할 수 있었다. 大部分 反復收縮現象에서 第 2 的 收縮은 主收縮이 끝난 後 即



第 4 圖 收縮回數와 反復收縮 現象의 強度.
8.2 mM Ca^{++} , 72.4 mM Na^+ 灌流 15 分後 epinephrine 의 添加없이 發生된 反復收縮現象.
위 曲線: 筋의 機械的 收縮—等張收縮. 밑 曲線: Electrogram.



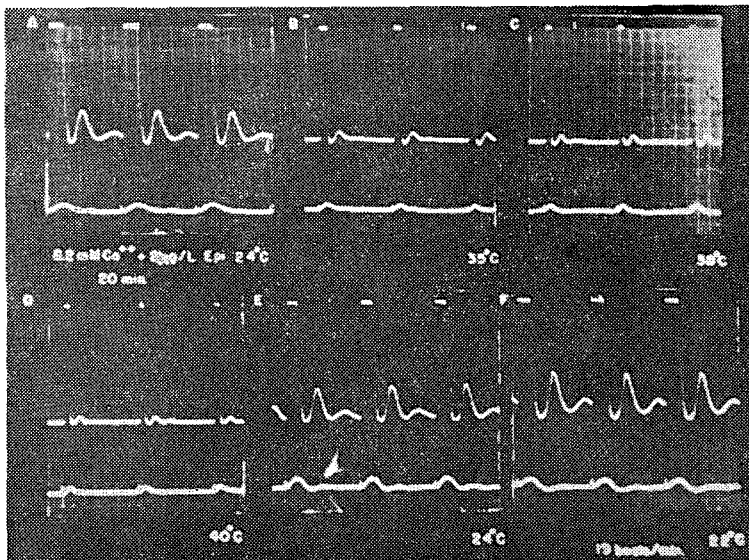
第 5 圖 刺戟頻度와 反復收縮現象의 強度.
8.2 mM/l Ca⁺⁺, 72.4 mM/l Na⁺ 및 2 mg/l epinephrine 灌流 20 分.
위 曲線 : 筋의 等張收縮.
밑 曲線 : Electrogram.

첫 收縮의 弛緩期 以後에 일어나는 것이었으나 數例에서 는 特異하게 主收縮의 弛緩이 끝나기 前에 第 2 의 收縮 이 始作되었다(第 2 圖).

固定된 組織槽의 溫度에서 適當한 搏動數로 筋肉을 刺戟하면서 灌流液의 高 calcium, 低 sodium 濃度を 一定히 維持하고 1~1.5 mg/l 의 epinephrine 含量을 均一 하게 持續시켰을 때 反復收縮現象을 安定狀態로 維持할 수가 있었으며 따라서 一定한 反復收縮現象의 對照狀態 에서 ion 또는 藥物들의 影響觀察을 容易하게 할 수 있었다(第 3 圖).

圖 4 는 收縮의 回數增加에 따른 反復收縮現象의 變化를 記錄한 것이며 2 回 收縮 後에 겨우 認定될 수 있는 反復收縮의 強度가 13 回 收縮後에는 顯著하게 增大되었을 뿐 아니라 反復收縮의 波高(度數)가 3 個로 되었음을 볼 수 있다. 筋肉의 刺戟頻度增加에 따른 反復收縮 現象變化는 圖 5 에서 보는 바와 같다. 即 1 分間 搏動數가 27 回에서 부터 38 回까지 漸次 增加함에 따라 反復收縮의 強度가 近 3 倍로 까지 增大되었을 뿐 아니라 度數가 2 回로 增加되었다. 1 分間 46 回의 刺戟에서는 筋肉의 興奮性增加에 依하여 實際收縮이 1 分間 75 回로 되어 不整搏動으로 誘導되어 反復收縮 現象은 觀察되지 않는다. 搏動數를 다시 減少시켰을 때 反復收縮 現象은 다시 低下되어짐을 알 수 있다.

筋肉槽의 溫度를 24°C 에서 부터 持續적으로 漸次 上昇시키에 따라 反復收縮現象이 顯著히 低下됨은 第 6 圖에서 보는 바와 같다. 即 溫度가 24°C 에서 漸次 上昇, 38°C~40°C 로 되어짐에 따라 筋肉의 收縮期間이 甚히

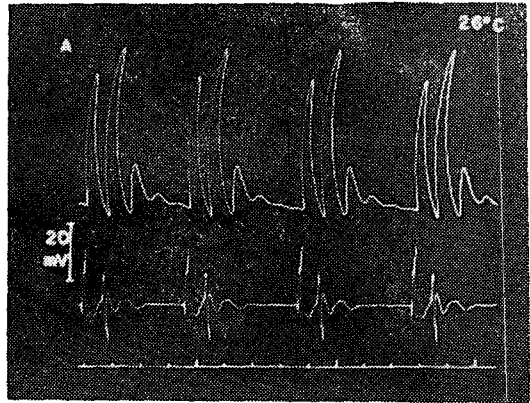


第 6 圖 溫度變化에 따른 反復收縮現象의 變化.
8.2 mM/l Ca⁺⁺, 72.4 mM/l Na⁺ 및 2 mg/l epinephrine 灌流 20 分.
위 曲線 : 筋의 等張收縮, 밑 曲線 : Electrogram.

短縮되어 지면서 反復收縮現象이 顯著히 低下되어지나 40°C에 이르러서도 反復收縮現象은 明確히 觀察되며 溫度를 다시 24°C로 降下시킴에 따라 反復收縮現象은 原狀의 強度로 되고 다시 22°C로 溫度가 低下될 때 더욱 增大되었다.

緒論에서 言及한 바와 같이 收縮의 回數와 頻度の 增加 및 溫度의 低下가 反復收縮現象을 增大시킨다는 事實은 Kaufmann等(1963)과 Katzung(1964)에 依하여 發表된 바와 같으나 組織槽의 溫度가 生理的인 範圍即 37~38°C에서 또는 本實驗에서와 같이 40°C에서 까지 反復收縮現象의 觀察이 報告된 例는 아직 없다.

反復收縮現象이 電氣的인 興奮에 對應되는 것인지 또는 細胞膜電位の 變化없이 이루어지는 筋纖維의 特異收縮過程인지를 觀察하여 보기 爲하여 試料筋에서 細胞內電位變化를 測定해 본 結果는 第7圖와 같다. 여기서는



第8圖 反復收縮現象과 electrogram의 後電位變化.

첫曲線: 筋의 等容收縮.

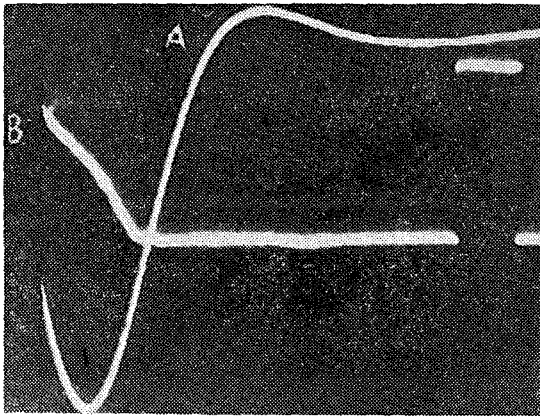
中間曲線: Electrogram.

밑曲線: 時間, 秒.

8.2 mM/l Ca⁺⁺, 72.4 mM/l Na⁺ 및 2 mg/l epinephrine 灌流.

첫收縮은 正常刺戟(頻度, 1分間 20)에 對應되는 收縮

둘째 收縮은 筋의 自動收縮—이 自動的인 收縮과 다음의 正常反應收縮始作까지 期間中에 3個의 反復收縮現象과 이에 相應되는 듯한 後電位를 볼 수 있다.



第7圖 反復收縮現象과 細胞內活動電位.

A: 筋의 等容收縮, 主收縮의 弛緩期 後에 反復收縮을 보인다.

B: 細胞內活動電位後部分, calibration(1): 期間 200 msec. 높이 100 mV.

灌流液: Ca⁺⁺; 1.8 mM/l, Na⁺; 118 mM/l,

1 mg/l epinephrine 添加.

筋搏動數: 1分間 15回, 溫度: 26°C

試料筋片의 長이를 1 mm 內外로 짧게 固定시키고 收縮運動이 活潑할 때는 細胞內에 微細電極의 位置를 安定시키기가 어려워 反復收縮現象의 強度를 他例에서와 같이 顯著한 것으로 誘導하지 않고 明瞭하게 觀察되는 程度에서 安定시켰으며 細胞內電位變化의 記錄은 筋收縮의 後部分 即 第2의 收縮이 일어나는 部位에 中心點을 둔 것이다. 여기서 알 수 있는 바와 같이 筋의 機械的收縮에서는 顯著한 反復收縮現象을 볼 수 있으며 細胞內活動電位에서는 振動狀變化나 後電位를 볼 수 없었으나 測定部位에 따라 어떤 例에서는 振動狀 後電位가 觀察되기도 하였다. 한편 表面接觸電極으로서 高感度로 記錄한 electrogram에서는 顯著하지는 않으나 活動電位 後部分에서 振動狀의 後電位가 觀察되었다(第8圖).

考 察

心臟筋의 反復收縮現象은 1961年 以來 數名의 研究者들에 依하여 알려지게 되었으나 顯著한 反復收縮을 一定한 程度로 持續, 維持시킬 수 있는 例는 없다.

著者들은 25°C 前後의 組織槽溫度에서 1~1.5mg/l의 epinephrine을 添加한 高 calcium, 低 sodium 液으로 筋片을 灌流하였을 때 反復收縮現象을 顯著한 強度에서 一定한 程度로 維持시킬 수 있었으며 每1個의 刺戟에 對應하여 最多 5回까지의 反復收縮을 觀察하였고 第2收縮의 收縮高가 最高 첫(主)收縮의 80%強度까지 이를 수 있음을 보았다. 이러한 反復收縮現象이 지금까지 많은 心臟筋研究者들에 依하여 發見되지 않은 理由로서 다음의 몇가지를 生覺할 수가 있다. 첫째 反復收縮現象은 通常 正常刺戟에 對應되는 主收縮의 弛緩期 以後에 일어나는 것이며 弛緩期에서 다음 收縮의 始作까지 期間이 짧을 때는 反復收縮現象이 일어났다 하여도 連續되는 다음의 主收縮에 隱蔽되어 볼 수 없게 된다. 換言하면 搏動頻도가 클면 反復收縮이 觀察 또는 記錄되지 못하는 것이며 本實驗에서 反復收縮現象을 觀察할 수 있었던 最高頻도가 1分間 50이었고 平均 25°C溫度下에서 適當頻도가 1分間 20回內外였다. 둘째로 反復收縮現象은 高 calcium, 低 sodium 環境 또는 高濃度의 epinephrine 등의 影響下에서 일어나는 現象이며 大部分研

究者들의 實驗過程에서 주어지는 條件이 아닐 것이다. 세계 豚鼠나 (Braveny, 1966; Katzung, 1964; Kaufmann, 1963; Reiter, 1961) 고양이의 心筋에서 볼 수 있는 이 反復收縮現象은 15°C (Katzung, 1964)~25°C 前後의 低溫에서 잘 일어나는 것이며 38°C 前後의 生理的인 溫度範圍에서는 發見되기가 어려운 것이다. 네제 特定環境條件下에서는 前述한 바와 같이 第2收縮高가 主收縮의 80%強度에 까지 이를 수도 있지만 大體로 反復收縮의 張力變化強度는 弱한 것이어서 記錄裝置의 感도가 낮을 때는 發見되기가 어려운 것이다.

反復收縮現象이 筋肉의 電氣의變化에 對應되는 것인지 또는 電氣의인 興奮없이 이루어지는 現象인지는 쉽게 結論지을 수가 없다. Reiter 등 (1961, 1965) 및 Katzung(1964)은 反復收縮現象이 全然 對應되는 膜電位の變化없이 일어나는 것이라고 報告하였으며 Kaufmann 등(1963)은 細胞內活動電位測定에서 反復收縮에 相應되는 振動狀後電位(oscillatory after potential)를 볼 수 있었다고 發表하고 있다. 著者들의 實驗過程에서는 反復收縮에 對應하는 細胞內電位の變化 또는 後電位가 認定되지 않았으나 어떤 例에서는 不規則하나 振動狀의 後電位가 記錄되기도 하여 筋片의 全纖維에서 細胞內活動電位 變化狀이 完全히 均一하지는 않았다. 表面接觸電極으로 記錄한 electrogram 에는서 高感度에서 振動狀의 後電位를 觀察할 수 있었으며 이러한 electrogram 에서의 振動性後電位는 일찍이 Bozler(1943a)에 의하여 發表된 일이 있다. 反復收縮現象이 電氣의인變化에 對應되는 것인지 또는 獨立的으로 일어나는 現象인지는 本實驗에서도 結論짓기 어려운 것이나 electrogram 에서의 後電位나 或例에서의 細胞內電位에서 振動性後電位觀察이 어떤 實驗過程에서의 人工의 因子에 의한 것이 아니고 實際的인 電氣의變化가 記錄된 것이 라면 試料筋片에서 一部筋纖維의 過度興奮性增加(Innes, 1965)로 部分筋細胞의 反復收縮이 反復收縮現象을 일으키게 되는 것으로 生覺할 수 있다. 이 反復收縮現象의 可能的 機轉 및 各種 ion 또는 藥物들의 作用等に 關한 더 仔細한 報告가 著者들에 의하여 發表될 것이다.

結 論

고양이의 心臟에서 分離, 摘出した 乳頭筋을 組織槽에서 灌流하면서 灌流液의 calcium ion 濃도를 8.2~10 mM/l 로 높이고 sodium 濃도를 70~72.4 mM/l 로 低下시켰을 때 組織槽에 加한 1~1.5 mg/l 의 epinephrine 은 顯著的한 反復收縮現象을 일으켰으며 上記와 같은 灌流液의 組成下에서 溫도와 刺戟頻도를 調節하므로써 持續的으로 一定한 反復收縮現象을 維持할 수 있었다.

筋片의 收縮回數와 刺戟頻도의 增加 및 組織槽內 溫

度低下는 反復收縮現象을 增大시켰으며 著者들의 觀察에서 第2收縮의 收縮高가 最高 第1(主)收縮高의 80% 까지 그리고 反復收縮의 度數가 最多 5회까지 이음을 보았다.

機械的인 反復收縮現象을 一定하게 維持하면서 測定한 細胞內活動電位에서 大部分 反復收縮에 對應될 電位變動 또는 後電位가 觀察되지 않았으며 어떤 部位에서는 或時 振動狀 後電位가 記錄되었고 表面接觸電極으로 記錄한 electrogram 에서는 反復收縮에 對應되는 것으로 보이는 後電位를 볼 수 있었다.

著者들이 觀察한 反復收縮現象을 여기에 紹介하였으며 이에 對한 더욱 具體的인 報告는 追後 發表될 것이다.

(本實驗에 많은 忠言과 助力을 아끼지 않으신 New York, Downstate Medical School의 藥理 學 李光수 교수와 生理 Kavalier 助교수에게 感謝드린다)

REFERENCES

- Bozler, E.: *The Initiation of Impulses in Cardiac Muscle*. *Am. J. Physiol.* 138:273, 1943a.
- Bozler, E.: *Tonus Changes in Cardiac Muscle and their Significance for the Initiation of Impulses*. *Am. J. Physiol.* 139:477, 1943b.
- Braveny, P., Sumner, P., and Kruta, V.: *After-contractions and Retention of Contractility in the Isolated Guinea-pig Auricles*. *Archives Int. Physiol. Biochem.* 74:1, 1966.
- Innes, I.R., Krass, M.E.: *Sensitization of Papillary Muscle to Adrenaline by a Single Electrically Induced Contraction*. *Can. J. of Physiol. & Pharmacol.* 43:843, 1965.
- Katzung, B.: *Diastolic Oscillation in Muscle Tension and Length*. *J. Cell. Comp. Physiol.* 64:103, 1964.
- Kaufmann, R., Fleckenstein, A., und Antoni, H.: *Ursachen und Auslösungsbedingungen von Myokard-kontraktionen ohne Reguläres Aktionspotential*, *Pflügers Archiv.* 278:435, 1963.
- Kavalier, F.: *Membrane Depolarization as Cause of Tension Development in Mammalian Ventricular Muscle*. *Am. J. Physiol.* 197: 968, 1959.
- Kavalier, F.: *Paradoxical Effects of Epinephrine on Excitation-Contraction Coupling in Cardiac Muscle*, *Circulation Research.* 18:492, 1966.
- Reiter, M.: "After Contractions" under the Action of Cardiac-Glycosides and Calcium, *First International Pharmacological Meeting. Vol. 3, New Aspect of Cardiac Glycosides, August 22, 1961.*
- Reiter, M., und Schöber, H.G.: *Oscillatorische Kontraktionsphänomene des Herzmuskels*. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 250:21, 1965.