

## 적출심근 및 관상동맥에 대한 Nitroglycerin의 작용

홍장수\* · 서경필\* · 김기환\*\*

- Abstract -

### Effects of Nitroglycerin on Isolated Rabbit Cardiac Muscle and Coronary Strip

Jang Soo Hong, M.D.,\* Kyung Phill Suh, M.D.,\* Ki Whan Kim, M.D.\*\*

With respect to controversial opinions concerning the nitroglycerin effects on cardiac muscle the direct nitroglycerin actions were thoroughly studied in isolated papillary muscles, atrial preparations and coronary strips of rabbits.

Isometric active tension of papillary muscles developed at 35°C upon electric stimulation at a rate of 60/min, was not affected by nitroglycerin upto a concentration of 10mg/l. Higher concentrations of nitroglycerin, however, reduced action tension progressively. This depression of mechanical activity is accompanied by a decrease in oxygen consumption as measured by means of a flow respirometer. Resting oxygen uptake, on the other hand, remained unchanged.

Similarly active tension of spontaneously beating atrial preparations also declined at a nitroglycerin concentration of more than 10 mg/l, whereas the sinus frequency did not change upto 40 mg/l.

In contrast, rabbit coronary strips are much more sensitive to nitroglycerin and relax in a range of 10-100 ug/l of nitroglycerin concentration.

The results indicate that the pharmacologic effects of nitroglycerin in coronary disease are due to vascular actions, because the plasma levels of nitroglycerin attainable in human therapy are not sufficiently high to directly influence the myocardium.

### 서 론

정상적인 심장기능을 유지하기 위해서는 심근에 대한 산소공급과 심근의 산소요구량이 서로 균형이 잡혀야 될 것이나, 어떤 원인으로 이 균형이 깨어져 심근허탈(myocardial ischemia)이 일어나면 심한 통증을 초래하는 협심증(angina pectoris)이 유발된다는 사실은 잘 알려

\* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

\* Department of Thoracic Surgery, College of Medicine, Seoul National University

\*\* 서울대학교 의과대학 생리학교실

\*\* Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

져 있다.

1867년 Brunton<sup>1)</sup>은 amylnitrite를 흡입시키면 협심증의 특징적인 동통이 소실된다는것을 처음으로 보고하였고, nitroglycerin도 협심증에 amylnitrite와 유사한 치료 효과가 있다는 것이 알려진 이후, 협심증 치료에 현재까지 널리 사용되고 있다<sup>2-4)</sup>.

Nitroglycerin의 협심증 치유기전을 밝히기 위해 많은 임상적 연구 혹은 동물실험이 활발히 진행되어 많은 실험사실들이 보고되었는 바, 대체로 두 방향으로 그들을 요약할 수 있다. 즉 nitroglycerin이 주로 관상동맥의 확장을 일으켜 총관상동맥 혈류량이 증가함으로써 심근에 대한 산소공급을 증가시킴으로 협심증을 치료할 수 있다는 설명과<sup>5-8)</sup>, 이와는 달리 관상동맥에 대한 작용보다는 말초혈관 그리고 특히 용량혈관인 전신의 큰정

맥에 혈관확장을 일으켜 우심장으로 돌아오는 정맥 환류량(venous return)이 감소되어 심실용적이 감소되고, 이에 따라 심실벽 장력(wall tension)이 감소됨으로 산소요구량이 감소되어 협심증이 치료된다는 설명이 있다<sup>10-14)</sup>. 그러나 이들 두 방향의 작용기전 설명중 어느 한가지도 nitroglycerin의 심근허혈 개선작용에 대한 충분한 설명이 되지 않으며, 더우기 혈관확장 등의 기초적인 작용기전에 대해서는 아직도 불명확하다.

이에 저자는 nitroglycerin의 협심증 치료효과가 심근에 산소공급을 증가시켜서 나타나는지, 혹은 심근의 산소소모량을 감소시켜서 나타나는지를 검증하기 위해, 첫 단계로 토끼의 적출 유두근, 심방 및 관상동맥의 수축력과 적출 유두근의 산소소모량에 미치는 nitroglycerin의 직접작용을 연구 분석하였다.

### 실험 방법

체중 1.0kg 내외의 가토를 암수 구별없이 실험동물로 사용하였다. 토끼의 흥분으로 초래될 혈중 catecholamine의 농도를 최소한도로 줄이기 위해 후두부를 순간적으로 강타한 후, 즉시 총경동맥을 절단하여 급히 실험시켰다. 개흉하여 심장을 적출한 뒤 실온에서 100% O<sub>2</sub>로 포화된 tris-완충 Tyrode 용액(NaCl, 158mM KCl, 4.0mM; CaCl<sub>2</sub>, 2.0mM; MgCl<sub>2</sub>, 1.0mM; Glucose, 5.5mM; tris, 10mM; pH7.30~7.35)이 들어있는 준비용기내에서 필요한 준비작업을 행하였고, 실제실험은 35°C에서 3%CO<sub>2</sub>-97%O<sub>2</sub>의 혼합기체로 평형을 이룬 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>완충 Tyrode 용액(NaCl, 148mM; KCl, 4.0mM; CaCl<sub>2</sub>, 2.0mM; MgCl<sub>2</sub>, 1.0mM; Glucose, 5.5mM; pH7.30~7.35, NaHCO<sub>3</sub>로 적정) 내에서 시행하였다.

Nitroglycerin은 무수에탄올(absolute ethanol)에 녹여 5%용액을 만들어 사용하였고, 필요한 양은 물로 희석하여 투여하였다.

#### 적출 유두근

실온에서 100%O<sub>2</sub>로 포화된 tris-완충용액이 들어 있는 준비용기내에서 우심실을 절개하여 무게(Wet Weight) 2mg내외, 길이 5mm정도되는 유두근을 채내길이대로 적출, 근육고정기에 고정하고 실온에서 충분한 산소를 공급하면서 1시간가량 방치하여 회복시켰다.

수축력 측정; 충분히 회복시킨 유두근을 35%CO<sub>2</sub>-97%O<sub>2</sub>의 혼합기체로 포함되어 있는 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>완충 Tyrode 용액이 들어있는 용량 100ml의 수직형 실험용기

에 옮겨, 등장성 장력변환기(Collins 제)와 유두근의 한쪽 끝을 연결하여 등장성 수축곡선을 기록하세한 장치 하였고, 동시에 미분기(differentiator)를 통하여 장력 발생 최대속도(dP/dt)를 기록할 수 있도록 한 후 자극기로 60/min의 빈도로 자극하면서 최적길이를 설정한 뒤 이 상태에서 30분이상 회복시키고 실험을 하였다.

산소소모량 측정; 실온에서 충분히 회복시킨 유두근을 직경 2mm, 길이 50mm의 측정용 모세관과 용액 저장실이 있는 flow-respirometer에 옮겨 등장성 장력변환기(isometric tension transducer)와 유두근 한쪽 끝을 연결하여 앞의 방법으로 등장성 수축 곡선을 기록하면서 동시에 관류용액내의 산소농도는 유두근아래 설치된 산소전극(O<sub>2</sub> electrode)을 통하여 30초마다 10초씩 분극하는 polarograph로 측정하였다(그림 1).관류속도와 자극빈도는 산소결핍 상태를 피하기 위해 측정되는 모세관 부위의 산소포화도가 75%이상이 되도록 결정하였는 바, 자극빈도는 60/min이었고 관류속도는 0.008 ml/min이었다. 산소소모율의 측정기간은 동일한 횟수의 수축을 하는 동안으로 대개 300번의 수축을 기준으로 하

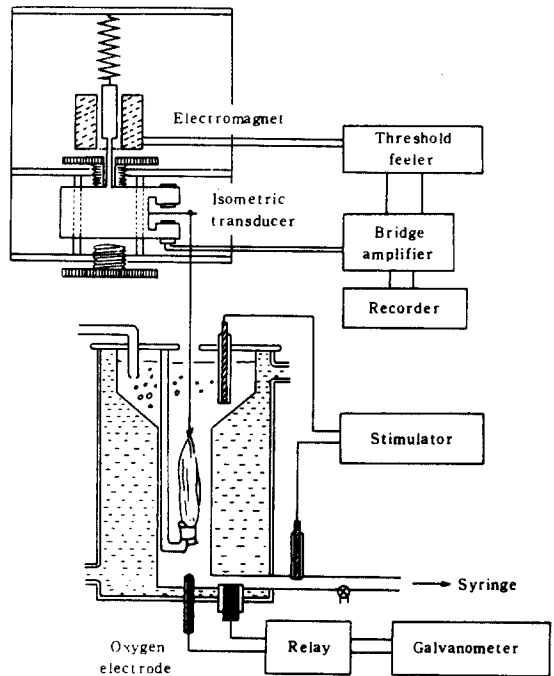


Fig. 1. Scheme of the flow respirometer and tension recording system.

The oxygen consumption of rabbit papillary muscle was recorded with polarograph and isometric contraction was simultaneously recorded.

여 최대등장성 장력을 전부 합하고 그 기간 동안의 산소 소모율과의 관계를 관찰하였는 바, 관류속도가 매우 느리므로 일정기간 수축으로 발생된 산소농도의 변화가 유두근 아래 설치된 산소전극에 처음으로 포착되기까지는 수축의 시작으로 부터 10 분정도 걸렸고, 다시 안정상태의 산소농도로 회복되는데는 다시 10 분정도 필요하였다.

### 적출 심방근

표본은 준비용기 내에서 좌우심방이 붙은 채로 (whole atria) 동시에 적출하여 실온에서 근육고정기에 이완된 상태로 좌우심방 끝을 매어 고정한 후 1 시간 정도 회복시켰다. 이 표본을 35 °C에서 3% CO<sub>2</sub> - 97% O<sub>2</sub> 로 포화된 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - 완충 Tyrode 용액이 들어있는 수직형 실험용기 (용량 100ml)에 옮기고 등장성 장력변환기에 연결시킨 후 수축력 및 박동수에 관한 실험을 실시하였다. 자발적 심장박동수를 동시에 기록하기 위해 Lectromed ratemeter를 연결 장치하였다.

### 적출 관상동맥 절편

준비용기 내에서 관상동맥을 혈관주위 조직으로부터 깨끗이 박리 적출한 후, 혈관 절제용 유리끝에 한쪽 끝을 고정시키고 돌리면서 45 °방향으로 잘라 나선형의 절편 (helical strip)을 만들었다. 무게 2 mg 내외, 길이 5 mm, 나비 2mm 정도의 나선형 절편을 근육고정기에 양쪽 끝을 이완된 상태로 고정한 후 1 시간 정도 실온에서 회복시켰다. 이 절편을 35 °C에서 3% CO<sub>2</sub> - 97% O<sub>2</sub> 로 포화된 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - 완충 Tyrode 용액이 들어있는 수직형 실험용기 (용량 100ml)에 옮겨 등장성 장력변환기에 연결시키고 실험을 실시하였다. 최적길이에서 기초장력은 300mg ~ 500mg 이었으며 매 2 분마다 5 초씩 전장자극 (alternating square wave, 10HZ, 10V/cm)을 가하여 위상성 수축곡선 (phasic contraction curve)을 기록하였다.

## 실험 성적

### Nitroglycerin의 유두근에 대한 영향

본 실험에서 nitroglycerin의 용매로 무수 에타놀을 사용하였으므로 에타놀 및 nitroglycerin 투여시의 유두근의 등장성 수축과 장력발생 속도를 비교 기록하였다. 최대 장력발생 속도는 에타놀 및 nitroglycerin에 의하여 수축기와 이완기에 모두 대칭적으로 감소하였고, 등장성

수축도 마찬가지로 감소하였다. 그러나 nitroglycerin 투여시에 에타놀 투여시보다 현격히 감소한다는 것을 알 수 있었다 (그림 2).

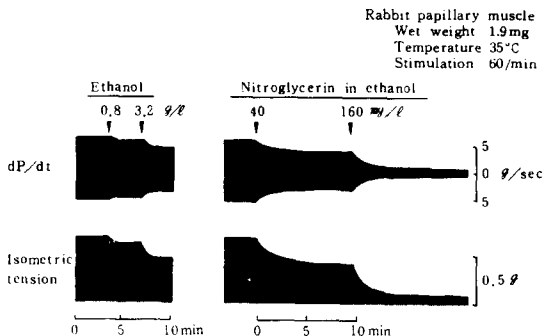


Fig. 2. The effect of ethanol and nitroglycerin dissolved in same amount of ethanol on isometric contraction and dP/dt of an isolated rabbit papillary muscle.

Nitroglycerin 및 에타놀의 유두근 등장성 수축력 억제효과를 용량 - 반응 곡선 (dose-response curve) 으로 표시하여 보았다. 에타놀 농도 0.8g/l 그리고 nitroglycerin 농도 10mg/l에서 억제효과가 나타나기 시작하여, 에타놀농도 0.8g/l, 3.2g/l일 때, 등장성 수축력이 각각 8%, 30% 정도 감소하였는데 비하여, 동량의 에타놀에 녹인 nitroglycerin 농도 40mg/l, 160mg/l에서는, 각각 35%, 85% 정도 감소하였다. 에타놀의 수축력 억제효과를 감안할 때, nitroglycerin의 50% 유효용량 (ED<sub>50</sub>)

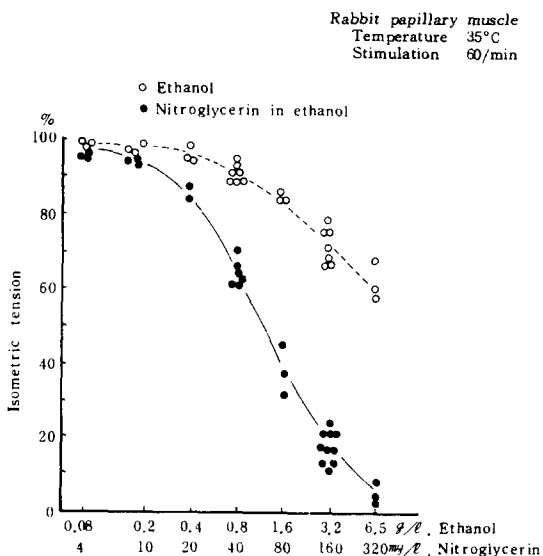


Fig. 3. Dose-response curve of nitroglycerin and ethanol in rabbit papillary muscles.

은 80mg/l의 농도이었다(그림 3).

이는 nitroglycerin이 고농도이기는 하지만 유두근 등 장성 수축력에 직접적인 음성 변력성 효과(negative inotropic effect)를 미친다는 사실을 보여주는 결과이다.

Nitroglycerin의 유두근 등장성 수축력 억제효과가 쉽게 회복될 수 있는 성질의 변화인지를 알아보기 위해 세포외에  $Ca^{++}$  및 adrenalin을 투여한 후의 변화를 알아 보았다. 160mg/l의 nitroglycerin에 의하여 감소되었던 등장성 수축력이 5mM  $Ca^{++}$  및 2mg/l의 adrenalin 투여로 완전히 회복되었다(그림 4). 이러한 결과는 nitroglycerin의 유두근 수축력 억제효과가 아마도 세포막을 통한  $Ca^{++}$  유입(transmembrane  $Ca^{++}$ -influx)을 차단하기 때문에 일어날 것이라는 가능성을 보여주며, nitroglycerin 영향하에서도 유두근내 수축기구(contractile machinery)는 건재하다는 것을 시사하는 것으로 사료된다.

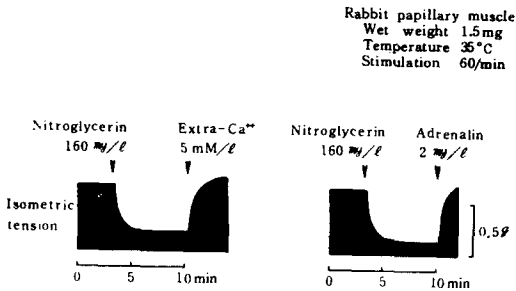


Fig. 4. Rapid recovery from the nitroglycerin-induced depression of contractility of a rabbit papillary muscle by extra- $Ca^{++}$  or adrenaline.

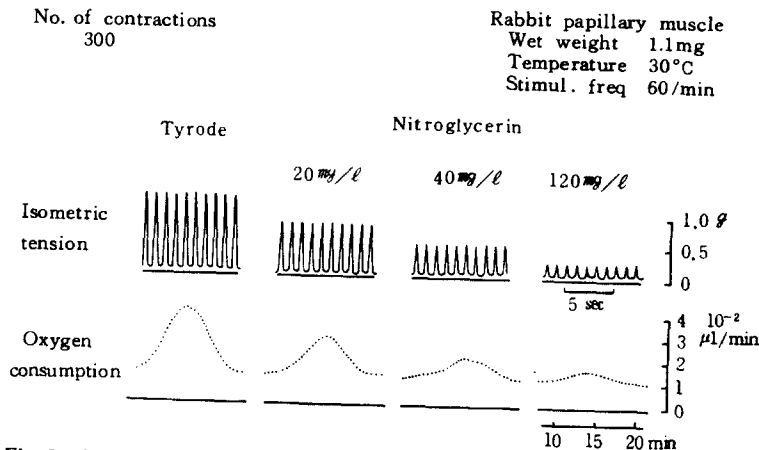


Fig. 5. The effect of nitroglycerin on oxygen consumption in an isolated papillary muscle.

이와 같은 가능성을 보강할 목적으로 nitroglycerin의 심근대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 nitroglycerin의 각 농도하에서 유두근의 산소소모량을 flow-respirometer를 사용하여 측정하면서 동시에 등장성 수축력 변화를 함께 알아보았다. Nitroglycerin의 농도가 높아지면서 등장성 수축력도 감소되고 산소소모량도 감소되나 안정상태의 기초 산소소모량은 변화되지 않았다(그림 5).

이와 같은 사실을 보다 정량적으로 표시한 결과, 유두근 수축으로 증가된 산소소모량과 그 기간동안의 등장성 수축력들의 총누계 사이에는 명확한 직선관계가 있음을 알 수 있었다(그림 6).

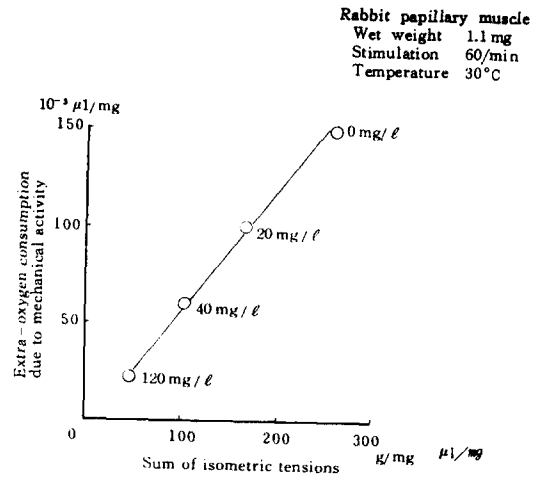


Fig. 6. Linear relationship between mechanical activity and oxygen consumption under the influence of nitroglycerin.

이는 유두근의 능동적 산소소모량은 발생한 수축력에 의하여 결정되며, nitroglycerin이 유두근내에서 에너지를 생산 혹은 소모하는 과정에 영향을 미치는 대사 억제인자(metabolic inhibitor)로서는 작용하지 않고있다는 것을 의미한다.

### Nitroglycerin의 심방근에 대한 영향

생체실험 결과에 의하면 nitroglycerin이 심장박동수에도 영향을 미친다<sup>11)</sup>. 이러한 심장박동수의 변화는 심근 산소요구량을 결정하는 중요인자들중 하나이므로 nitroglycerin이 동방결절의 자발적 활동에 직접적 영향이 있는지를 확인하기 위해 동방결절에 의한 박동수 및 심방근의 등장성 수축력에 대한 nitroglycerin의 효과를 알아보았다. 에타놀만 함유한 대조실험의 경우, 0.8g/l에서 6.5g/l로 농도증가를 함에 따라 현저한 박동수의 증가를 볼 수 있는 데 반하여 동량의 에타놀에 녹인 nitroglycerin의 농도를 40mg/l에서 320mg/l로 증가시켰을 때, 심장박동수는 140/min에서 100/min로 크게 감소하였다(그림 7).

이와 같은 효과를 용량-반응 곡선으로 표시하여 보았다. Nitroglycerin 농도가 40mg/l가 될 때 까지는 심장박동수에 큰 영향을 미치지 않지만 그 이상의 농도에서는 에타놀의 심장박동수 촉진에도 불구하고 감소하기 시작하여 320mg/l에서는 정상 Tyrode 용액에서의 박동수의 70%에 머물렀다(그림 8). 이와 같은 결과로부터 nitroglycerin의 심장박동수 억제효과(negative chronotropic effect)는 동방결절에 직접 작용하여 나타나는 것으로 해석된다.

심방근 등장성 수축력에 대한 nitroglycerin의 억제효과를 용량-반응곡선으로 표시해 본 결과, 대체적으로 유두근과 심방근 사이에 큰 차이는 없었다(그림 9).

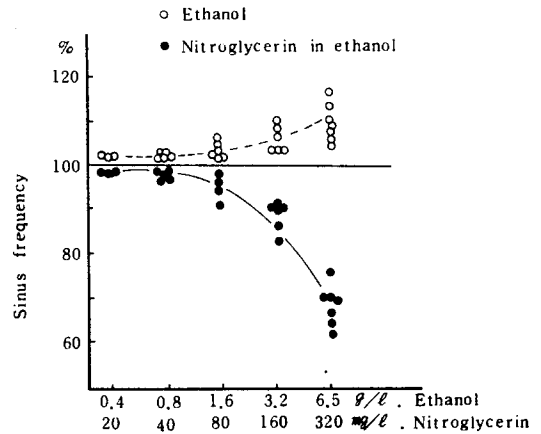


Fig. 8. Dose-response curve of ethanol and nitroglycerin in sinus frequency of rabbit atria.

### Nitroglycerin의 관상동맥 절편에 대한 영향

심근들에 대한 위와 같은 작용과 관상동맥 평활근에 대한 효과를 비교 관찰하기 위해 동일한 동물의 관상동맥을 분리 적출하여 비슷한 일련의 실험을 하였다. 관상동맥(직경 0.6mm 정도)의 나선형 절편을 매 2분마다 5초동안 전장자극을 가하여 유발시킨 위상성 수축에 대한 nitroglycerin의 효과를 알아 보았다. 0.1mg/l의 낮은 농도에서도 nitroglycerin은 관상동맥의 능동적 등장성 수축력을 감소시키고 기초장력도 감소시켰으며, 농도가 높아질수록 더욱 현저한 효과를 나타내었다. 그러나 능동적 수축력 억제효과는 곧 없어지면서 회복되었다(그림 10).

관상동맥 절편의 등장성 수축력에 미치는 nitroglycerin

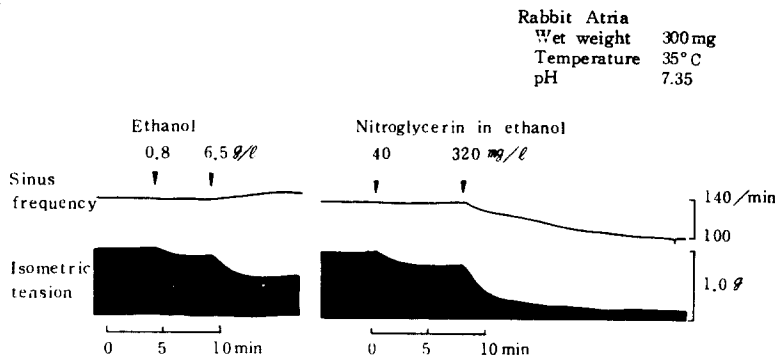


Fig. 7. The effects of ethanol and nitroglycerin on spontaneous sinus frequency and contractility of isolated rabbit atria.

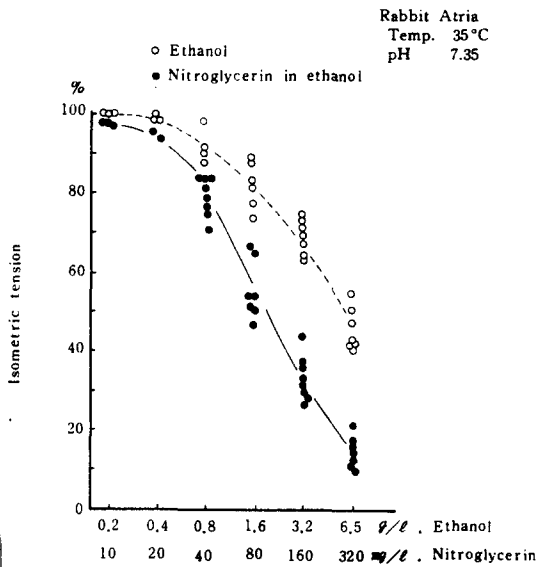


Fig. 9. Dose-response curve of ethanol and nitroglycerin in isometric contraction of rabbit atria.

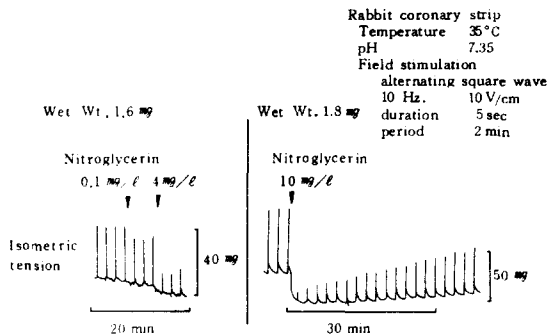


Fig. 10. Rapid and short action of nitroglycerin on the mechanical activity of isolated rabbit coronary strips.

의 효과를 용량-반응 곡선으로 표시하였다. 4mg/l 에  
서 별다른 영향이 없었던 심근들에 비해 관상동맥은 0.01  
mg/l에서 벌써 효과가 나타나기 시작하여 ED<sub>50</sub>가 4  
mg/l이고, 10mg/l에서 거의 끝까지 억제됨을 관찰하  
였다 (그림 11).

심근들 및 관상동맥 절편에 대한 nitroglycerin의 등  
장성 수축력 억제효과를 비교 관찰하기 위해 용량-  
반응 곡선을 함께 모아 표시하였다. 유두근의 ED<sub>50</sub>는  
80mg/l이고 관상동맥 절편은 4mg/l이었다. 즉 양자  
사이에 ED<sub>50</sub>는 20배가량의 차이가 있었다 (그림 12).  
이러한 결과로부터 nitroglycerin의 임상적 효과는 일  
차적으로는 관상동맥의 확장에 의한 것이며, 치료용량  
범위내에서는 심근에 대한 직접적인 작용은 별로 중요

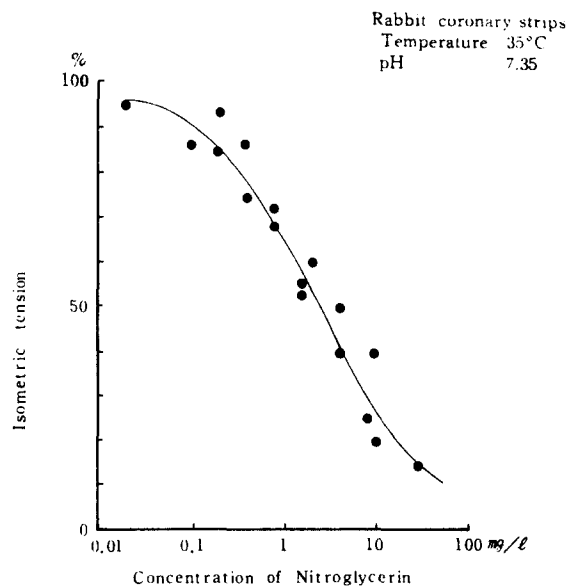


Fig. 11. Dose-response curve of nitroglycerin in isometric contraction of coronary strips.

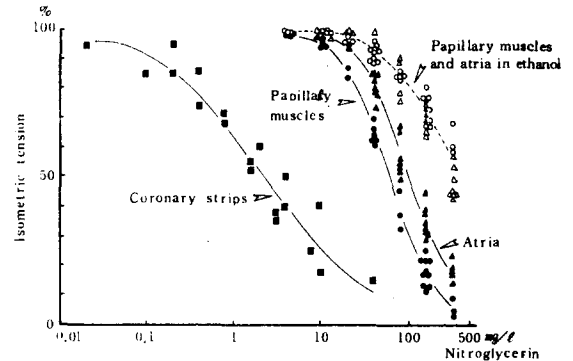


Fig. 12. Difference in the contractile responses to nitroglycerin between cardiac muscles and coronary strips of rabbits.

하지 않을 것으로 사료된다.

## 고 찰

심근의 장력발생과 에너지소모량 (산소소모량)사이의  
상호관계는 심장기능의 가장 기본적인 중요 과정중의  
하나로서 이 둘사이의 상호관계를 정량적으로 표시하기  
위해서는 등장성 수축에서 에너지 필요량을 결정짓는 몇  
가지 인자들을 생각할 수 있다. 첫째는 수축의 크기 (am-  
ount of active tension)를, 둘째는 장력발생속도(dP/  
dt)를, 그리고 셋째는 수축주기중 지속시간을 고려할  
수 있다. 이 세가지 인자들중 산소소모량이 어느것과 직  
접적으로 가장 밀접한 관계를 가지고 있는지가 중요한

문제가 된다.  $dP/dt$ 가 등장성 수축을 하는 심근의 산소소모량을 결정짓는 중요한 자라는 보고가 있었으나<sup>18)</sup>, polarograph를 이용하여 토끼 유두근에서, 산소소모량을 측정할 실험결과에 의하면 세인자중  $dP/dt$ 와 지속시간은 직접관계가 없고 등장성 수축의 크기가 산소소모량의 지표가 될 수 있다고 보고하였다<sup>19)</sup>. 본 실험에서도 정상시의 산소소모량과 nitroglycerin에 의한 수축력 감소시에 산소소모량을 측정할 결과는 안정시 기초 산소소모량은 정상시나 nitroglycerin 투여시에 일정 하였으나, 능동적 수축량과 산소소모량 사이에 직접관계를 보이고 있다. 이러한 결과는 nitroglycerin의 수축력을 줄이고 산소소모량을 줄이는 작용이 둘사이의 coupling기전에는 아무런 영향을 주지않는 즉 대사 억제인자(metabolic inhibitor)로서는 작용하지 않음을 암시한다고 해석된다. 그러나 몇가지 nitroglycerin의 생화학적 실험결과는 위의 해석을 뒷받침할 수 없는 결과들이 있으나 이는 더 연구해 보아야 될 것이다. 즉 nitroglycerin이 쥐 대동맥의 ATPase activity를 억제시키고<sup>20)</sup>, 대량을 사용할 경우 간장 mitochondria에서 oxidative phosphorylation의 uncoupling이 일어남을 관찰하였으며<sup>21,22)</sup>, 쥐 심장에서는 nitroglycerin이 monoamine oxidase (MAO)의 억제작용이 있음을 보고하였다<sup>23)</sup>.

심근에 대한 수축력 억제작용은 관상동맥에 대한 농도보다 매우 높은 농도에서만 일어났다. 그러나 이와 같은 높은 농도의 nitroglycerin을 순수하게 얻을 수 없기 때문에 무수 에탄올(absolute ethanol)을 용매로 사용하였다. 따라서 필연적으로 에탄올 자체에 의한 효과를 고려하여 그 차이를 구해야만 되겠으나 순수한 nitroglycerin과 ethanol이 함께 존재하여 상승적으로 심근 수축력 억제작용을 보일 가능성은 있지만 현재로서는 두 작용의 완전분리가 불가능하므로 독립적으로 작용한다는 가정하에 분석하였다. 유두근의 등장성 수축은 에탄올에 의하여 일부 억제되었고 nitroglycerin의 첨가로 더욱 심하게 억제되었다. 이와 같은 nitroglycerin의 억제효과는 5mM  $Ca^{++}$ 이나, 2mg/l adrenalin 투여에 의하여 즉시 완전히 회복되는 것으로 보아서,  $Ca^{++}$ 의 세포막을 통한 유입을 억제하는 것 같다. 이러한 실험결과는 여러 연구자들의 실험결과와 잘 일치된다<sup>24-26)</sup>.

동방결절이 붙어있는 좌우심방의 등장성 수축력 및 빈도수에 대한 nitroglycerin의 영향을 보면 수축력은 유두근에서와 비슷한 양상으로 억제되었으나, 흥미로운 것은 심장박동수에 대한 영향이었다. 즉 에탄올 자

체는 심장박동수를 증가시켰으나 nitroglycerin 자체는 심장박동수를 실험결과보다 더욱 억제시킬 것으로 생각된다. 이러한 결과는 환자나 실험동물에서 nitroglycerin을 전신적으로 투여하였을 때 나타나는 약간의 tachycardia<sup>27)</sup>와는 상반된 결과이다. 그러나 전신 투여시에 나타나는 tachycardia는 심장에 대한 직접적 영향이라기 보다는 전신혈관 특히 큰 정맥의 확장으로 인하여 정맥환류량이 감소되고 혈압이 떨어지면 나타나는 이차적인 반사기전으로 나타나는 현상으로 해석된다. 심장박동수 억제는 심근 수축력 감소에서와 같이 동방결절의 활동전압 및 pacemaker potential에 주된 역할을 하고 있는  $Ca^{++}$ 이 nitroglycerin에 의하여 유입이 억제되어  $Ca^{++}$ 전류가 감소됨으로서 박동수가 감소된 것으로 해석된다<sup>28,29)</sup>.

관상동맥 절편에 대한 nitroglycerin의 투여는 매우 예민하게 수축력감소 현상을 나타냈다. 많은 실험보고에 의하면 구경이 큰 관상동맥 부분에만 nitroglycerin의 확장효과가 나타나고 작은 혈관에서는 비교적 효과가 없고, 안정상태에서는 이의 투여효과가 잘 나타나지 않고  $K^+$ 을 높이거나 tetraethylammonium(TEA)을 투여하여 수축을 일으킨 경우에만 확장효과가 나타난다고 하였다<sup>30-32)</sup>.

본 실험에 사용한 관상동맥은 토끼 심장에서는 큰 관상동맥에 속하는 것으로서 nitroglycerin 0.1mg/l에서부터 능동적 수축의 크기와 기초장력을 약간 감소시켰으며 4~10mg/l에서는 현저한 감소효과를 나타내었다. 시간이 지속되면 능동적 수축은 어느정도 회복되나 기초 장력은 낮아진채로 회복되지 않았다. Nitroglycerin의 효과는 dose-dependent하게 나타났고  $ED_{50}$ 는 4 mg/l 정도였다. 이러한 농도는 실제로 치료농도를 정확하게 파악하기 어려운 in vivo 상태의 농도와는 직접적으로 비교하기는 곤란한 것 같다. 개의 관상동맥·절편에서 전기생리학적 방법으로 nitroglycerin의 평활근 이완기전을 밝힌 실험보고에 의하면 직경이 1mm 이상되는 큰 관상동맥 평활근의 활동전압에만 영향을 미쳐  $Ca^{++}$ 전류를 감소시켜 혈관확장을 일으킨다고 보고하고 있다<sup>33,34)</sup>.

결론적으로 nitroglycerin은 높은 농도에서는 심근의 수축을 억제하고 산소소모량을 감소시키며, 심장박동수를 줄이나 이와 같은 심장에 대한 직접작용은 치료용량 범위내에서는 거의 효과를 나타내지 못하고 관상동맥의 확장이 주된 작용일 것으로 사료된다.

## 결 론

협심증 치료제로 널리 쓰이는 nitroglycerin의 치료효과가 관상동맥 확장을 통한 산소공급량의 증가에 의한 것인지 혹은 심근의 산소요구량을 감소시켜서 나타나는 것인지에 대해서는 아직도 일치된 견해가 없다. 이를 규명하기 위하여 심장조직중 유두근과 심방근을 적출하여 전기자극을 하거나 자발적으로 수축케하고 nitroglycerin 투여 전후의 수축력과 산소소모량을 측정하였고, 그 결과를 관상동맥 나선형 절편에서 얻은 값과 비교분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 유두근의 등장성 수축력은 nitroglycerin 농도가 10 mg/l 이하일 때에는 변화가 없었으나, 그 이상의 농도에서는 농도증가에 따라 감소되었고, ED<sub>50</sub>는 80mg/l이었다.

2. Nitroglycerin에 의한 유두근 수축력 억제 효과는 Ca<sup>++</sup>이나 adrenalin 투여로 즉시 완전히 회복되었다.

3. 유두근의 산소소모량은 nitroglycerin 투여로 수축력이 억제되는 것과 비례하여 직선적으로 감소되었으나, 기초상태의 산소소모량에는 변화가 없었다.

4. 자발적 수축을 하는 좌우심방근에 대해서도 능동적 수축력은 10mg/l 이상의 nitroglycerin에 의하여 억제되었으나, 동방결절의 박동수는 40mg/l에서도 변화가 없었고, 그 이상의 높은 농도에서만 박동수가 줄어들었다.

5. 이에 반하여 관상동맥의 나선형 절편에 대해서는 훨씬 예민하게 작용하여 10~100μg/l의 nitroglycerin 농도에서 평활근이 이완되었고, ED<sub>50</sub>는 4mg/l이었다.

이상의 결과들로 보아 nitroglycerin의 효과는 일반적으로는 관상동맥의 확장에 의한 것이며, 치료용량 범위 내에서는 이의 심근에 대한 직접적 작용은 중요하지 않을 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Brunton, T.L. : *On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. Lancet*, 2:97, 1867.
2. Murrel, W. : *Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. Lancet*, 1:284, 1879.
3. Warren, S.E. and G.S. Francis : *Nitroglycerin and nitrate esters. Am. J. Med.*, 65:53, 1978.
4. Needleman, P and E.M. Johnson, Jr. : *Vasodilators and the treatment of angina. In : A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed., Macmillan Publishing Co., New York, 1980, p. 819.*
5. Fam, W.M. and M. McGregor : *Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. Circ. Res.*, 15:355, 1964.
6. Windbury, M.M., B.B. Howe and M.A. Hefner : *Effect of nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels; an hypothesis for the mechanism of action of nitrates. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 168:70, 1969.
7. Schnaar, R.L. and H.V. Sparks : *Response of large and small coronary arteries to nitroglycerin, NaNO<sub>2</sub> and adenosine. Am. J. Physiol.*, 223:222, 1972.
8. Cohen, M.V. and E.S. Kirk : *Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin; autoregulation and tachyphylaxis. Circ. Res.*, 33:445, 1973.
9. Goldstein, R.E., E.B. Stinson, J.L. Schreber, R.P. Seningen, T.M. Grehl and S.E. Epstein : *Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary disease; nitroglycerin responsiveness and angiographic correlations. Circulation*, 49:298, 1974.
10. Williams, J.K., G. Glick and E. Braunwald : *Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man; effects of nitroglycerin. Circulation*, 32:767, 1965.
11. Mason, D.T., J.F. Spann, R. Zelis and E.A. Amsterdam : *Physiologic approach to the treatment of angina pectoris. N. Engl. J. Med.*, 281:1225, 1969.
12. Mason, D.T., R. Zelis and E.A. Amsterdam : *Actions of nitrites on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption; significance in the relief of angina pectoris. Chest*, 59:296, 1971.
13. Zelis, R., D.T. Mason, J.F. Spann and E.A. Amsterdam : *The mechanism of action of nitroglycerin in the relief of angina pectoris; reduction of myocardial oxygen requirements by extracoronary vasodilation and its attenuation by the chronic administration of isosorbide dinitrate. Ann. Intern. Med.*, 72:779, 1970.
14. Braunwald, E. : *Control of myocardial oxygen consumption; physiologic and clinical considerations. Am. J. Cardiol.*, 27:416, 1971.
15. Ferrer, M.I., S.E. Bradley, H.O. Wheeler, Y. Enson, R. Preiseg, P.W. Brickner, R.J. Conray and R.M.



- Harvey : *Some effects of nitroglycerin upon the splanchnic, pulmonary and systemic circulations. Circulation*, 33:357, 1966.
16. Coleman, H.N. : *Role of acetylstrophanthidin in augmenting myocardial oxygen consumption. Circ. Res.*, 21:487, 1967.
  17. Coleman, H.N., E.H. Sonnenblick and E. Braunwald : *Mechanism of norepinephrine-induced stimulation of myocardial oxygen consumption. Am. J. Physiol.*, 221:778, 1971.
  18. Byon, Y.K. : *Myocardial oxygen consumption in isometric contraction of various strengths due to paired stimulation and quick release. Recent Adv. Cardiac Struct. Metabol.*, 5:433, 1975.
  19. Krantz, J.C., C.J. Carr and H.H. Bryant : *Alkyl nitrites. XIV. The effect of nitrites and nitrates on arterial adenosine triphosphatase. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 102:16, 1951.
  20. Hunter, F.E., S. Kahana and L. Ford : *Effect of inorganic and organic nitrites and nitrates on aerobic phosphorylation in liver mitochondria. Fed. Proc.*, 12:221, 1953.
  21. Honig, C.R., S.M. Tenney and P.B. Gabel : *The mechanism of cardiovascular action of nitroglycerin. Am. J. Med.*, 29:910, 1960.
  22. Ogawa, K., S. Gudbjarnason and R.J. Bing : *Nitroglycerin (glyceryl trinitrate) as a monoamine oxidase inhibitor. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 155:449, 1967.
  23. Fleckenstein, A. : *Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17:149, 1977.
  24. Harder, D.L., Belardinelli, N. Sperelakis, R. Rubio and R.M. Berne : *Differential effects of adenosine and nitroglycerin on the action potentials of large and small coronary arteries. Circ. Res.*, 44:176, 1979.
  25. Ito, Y., K. Kitamura and H. Kuriyama : *Nitroglycerin and catecholamine actions on smooth muscle cells of the canine coronary artery, J. Physiol. (Lond)*, 309:171, 1980.
  26. Seifen, E., H. Schaer and J.M. Marshall : *Effect of calcium on the membrane potentials of single pacemaker fibers and atrial fibers in isolated rabbit atria. Nature*, 202(4938):1223, 1964.
  27. Brown, H.F. : *Electrophysiology of the sinoatrial node. Physiol. Rev.*, 62(2): 505, 1982.