

각종 마취제에 의한 흰쥐 간 Microsome의 Cytochrome계 활성 및 간지질 함량변화

이화여자대학교 의과대학 마취과학교실

이 영 주

이화여자대학교 의과대학 생화학교실

성 낙 응

= ABSTRACT =

Effets of Various Anesthetics on the Hepatic Microsomal Cytochrome System and the Lipid Contents of Albino Rats

Lee, Young Joo

Dept. of Anesthesiology, College of Medicine, Ewha Womans University

Sung, Nak Eung

Dept. of Biochemistry, College of Medicine, Ewha Womans University

The cytochrome enzyme system of hepatic microsomes is important because of its versatility, being capable of catalysing the hydroxylation as well as other modifications of variety of lipids and foreign compounds, including drugs, pesticides, carcinogens, and anesthetics. In order to elucidate the effect of various anesthetics on hepatic microsomal cytochrom P-450, b₅, and AAF hydroxylation and, on the hepatic lipid contents, inhalation anesthetics, including diethyl ether, halothane, enflurane, and intravenous anesthetics, including ketamine, thiopental, innovar were administered to albino rats either once or thrice with the following conclusions:

1. Various anesthetics utilized in the present investigation increase the activities of hepatic microsomal cytochrome P-450 and b₅, with concomitant elevation of AAF hydroxylation in hepatic microsomes.
2. The above various anesthetics increase the cholesterol and triglyceride contents of liver.
3. The above various anesthetics do not make an influence on the phospho-

lipid content of liver.

4. Variations in the cytochromal enzyme activity of hepatic microsomes have no correlations with variations in the lipid contents of liver by the administration of various anesthetics, while correlations in the contents of hepatic triglyceride and cholesterol have statistically significant correlation with each other by the administration of them.

서 론

최근 외과수술의 발달은 안전하고 완벽한 마취기술과 각종 마취제의 개발에 좌우된다고 하여도 과언이 아니다. 그러나 이들 마취제의 작용은 그것들이 체내에서 이루어지고 있는 화학반응의 소치이며 (Pittinger와 Keasling, 1959), 그들 약물은 그 자신 또는 그것들의 대사산물이 인체내 각종 조직에 독성물질로 작용할 수도 있다는 것이 문제가 되고 있다.

예컨대 haloethane과 halomethane은 간조직에서 halidase에 의하여 대사되어 bromide나 chloride가 발생한다고 하였다 (Heppel과 Porterfield, 1948). 한편 최근에 와서 Van Dyke와 Chenoweth (1965)는 chloroform, ether, halothane 및 methoxyflurane 등을 사용하였을 때 이들은 체내에서 대사되어 CO₂와 halide ion을 생산하며, 한편으로는 어떤 구조미상의 대사산물도 생겨 그것이 노로 배설된다고 하였다.

더우기 최근에 와서 흡입마취제에 노출된 후의 약물 대사과정의 생체에 미치는 영향에 대하여 많은 관심이 집중되게 되었다. 즉 동물실험에서 ether, methoxyflurane, halothane 등의 마취제에 고농도로 노출된 후는 그 마취제의 biotransformation이 가속된다는 보고 (Linde와 Berman, 1971)가 있으며, 또한 이들 마취제의 대사과정에서 간조직내 일부 대사가 왕성하여져 그 과정에서 NADPH나 산소등의 소모가 늘고 어떤 종류의 효소가 유도되기도 하고 어떤 경우에는 monooxygenase계의 terminal oxidase인 cytochrome P-450과 결합하여 간기능에 영향을 미칠수도 있다고 하였다 (Van Dyke와 Chenoweth, 1965; Van Dyke, 1966; Conney, 1967; Cohen, 1971). 간조직내 cytochrome P-450과 cytochrome b₅의 영향은 각종 물질의 hydroxylation과도 관계가 있으며 그것은 곧 어떤 종류의 암 발생과도 연결됨으로 (홍등, 1980; 김등, 1981), 이들 마취제의 cytochrome P-450이나 b₅에 대한 영향은 문제가 될수도 있다.

Halothane, methoxyflurane, ether, enflurane 등은

mitochondria 내의 respiratory chain에 uncoupling agent로서 작용하여 phosphorylation을 방해하는 것으로 알려졌으며 (Snodgrass와 Piras, 1966; Cohen과 McIntyre, 1972) 이로써 각종 지질과 AAF-hydroxylation에 영향을 미친다고 사료된다. 마취제의 잦은 사용 또는 마취제에 노출될 기회가 많은 경우에 큰 문제가 될수 있으며, 더구나 최근 새로 개발된 마취제에 문제점이 있어 그들 마취제에 대해 여러 면으로 검토가 필요하다고 생각된다.

저자는 위와 같은 사실을 토대로 하여 현재 사용빈도가 높은 각종 마취제가 간조직에 미치는 독성작용을 관찰하고자 흡입마취제와 정맥마취제를 투여한 후 원위 간조직내의 각종 지질의 함량변화, cytochrome P-450 및 cytochrome b₅의 활성변화와 2-acetylamino-fluorene을 모델화합물로 한 hydroxylation 과정에 대한 영향과 이들 상호간의 상관관계를 관찰하여 흥미 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

A. 재 료

1. 실험동물

체중 200g 내외의 wistar strain 중 응성 흰쥐를 사용하였다.

2. 투여약물

Diethyl ether : Jansei Chemical Co. L T d.

Halothane : 한독약품공업주식회사.

Enflurane (Ethrane[®]) : Abbott S. P. A.

Thiopental (Pentothal[®]) : 대한중외제약주식회사.

Ketamine (Ketalar[®]) : 유한양행.

Innovar (Thalamonal[®]) : Janssen Pharmaceutica.

3. 기구 및 시약

a. 기 구

Potter Elvehjem homogenizer

High Speed Refrigerator Centrifuge : Damon / Model ice B-20 A

Ultracentrifuge : Beckman / Model L8 - 80

Spectrophotometer : Varian SP - 624

Spectronic 21 Spectrophotometer : (Bausch & Lomb)

Liquid Scintillation Counter : Packar Tri (CARB 300 C D)

b. 시 약

[9-C¹⁴] AAF (Sp activity 40 μ Ci nmoles).

New England Nuclear Corp.

NADPH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) : Boehringer Mannheim Biochemicals

Bovine serum albumin : Sigma Co.

B. 방 법

1. 동물분류

대조군과 흡입마취제 투여군인 Ether, Halothane, Enflurane 투여군과 정맥마취제 투여군인 Ketamine, Thiopental, Innovar 투여군 등 7 개군으로 크게 구분하였고 대조군을 제외한 각군은 다시 각 마취제를 각각 1 회 투여한 군 및 3 회 투여군으로 구분하였으며 각군마다 흰쥐 6 마리씩 사용하였다.

2. 약물투여

각 실험동물은 12 시간 금식시킨 후에 마취제를 투여하였으며 흡입마취제는 3ℓ exposure chamber에 흰쥐를 넣고 diethyl ether, halothane 과 enflurane 을 IMAC (최소폐포농도) 를 유지시키며 30 분간 마취하였고 이때 분당 6ℓ의 공기를 흘려 보냈다.

정맥마취제 투여는 ketamine 은 체중 매 kg 당 75mg 을 근주하였고 thiopental 은 체중 매 kg 당 50mg 을 복강내 주입하였으며 innovar 는 fentanyl 을 기준으로 하여 체중 매 kg 당 50μg 을 근주하였다.

같은 조건하에서 1 회와 매일 1 회씩 3 회 마취하였다. 이상의 실험동물은 마취후 12 시간 금식시킨 후 후두부를 강타하여 희생시키고 즉시 간을 절제하여 실험에 사용하였다.

3. 간microsome 의 cytochrome 계 활성 및 간지질 함량측정

a. Microsome 분리

Microsome 의 분리는 Lotlikar 등의 방법 (1967) 을 사용하여 다음과 같이 시행하였다. 절제한 간조직은 Potter Elvehjem homogenizer 를 사용하여 0.25 M sucrose 용액으로 25 % 간 균질용액을 만들어 냉동원침기 (Damon / Model ice B - 20 A) 로 8000 × g에서 10 분간 원심분리하여 핵 mitochondria 및 조직침전물을

제거하였다. 이 상층액을 다시 105,000 × g에서 1 시간 동안 Ultracentrifuge (Beckman / Model L8 - 80) 로 microsome 을 원심분리하여 1g/ml 가 되게 0.25 M sucrose 로 균질용액을 만들었다.

b. 단백질 정량

단백질함량은 Lowry 등의 방법 (1951) 으로 발색시켜 spectronic 21 spectrophotometer (Bausch and Lomb) 를 사용하여 700nm 에서 흡광도를 측정하여 비색정량하였다. 표준용액으로는 bovine serum albumin 을 사용하였다.

c. Cytochrome P - 450 활성측정

Microsomal cytochrome P - 450 함량의 측정은 Omura 와 Sato (1964) 의 방법으로 reduced - carbon monoxide complex 흡광도를 spectrophotometer (Varian SP - 624) 를 사용하여 490nm 와 450 nm 에서 측정하였다. 이때 molar extinction coefficient 는 91 mM Cm⁻¹ 로 하였다.

d. Cytochrome b₅ 활성측정

Cytochrome b₅ 의 활성측정은 Smuckler 등의 방법 (1967) 에 따라 cytochrome b₅ 의 환원형과 산화형 사이의 흡광도를 424nm 와 409 nm 에서 측정하였다. 이때 molar extinction coefficient 는 185 mM Cm⁻¹ 로 하였다.

e. Ring - 과 N - hydroxy AAF 의 측정

Ring - 과 N - hydroxy AAF 의 측정은 Lotlikar 등의 방법 (1967) 에 따라 시행하였다.

AAF 의 ring - 과 N - hydroxylation 을 위한 incubation medium 으로 50mM HEPES buffer (pH 7.8), 0.1mM [9 - C¹⁴] AAF, 2mM NADPH 및 microsomal fraction 을 넣어 39 °C에서 30 분간 incubation 하였다. (Table 1).

Incubation 후에 각 시험관에는 4ml 의 ice cold 1 M sodium acetate buffer (pH 6.0) 를 가하여 반응

Table 1. Incubation medium for AAF hydroxylation

	mM
HEPES buffer, pH 7.8	50.0
NADPH	2.0
AAF containing 0.2 μ ci (9 - C ¹⁴ - AAF)	0.1

Various microsomal fractions as indicated. Water to a final volume of 1.0 ml (incubated in air for 30 min. at 37 °C)

을 중지시키고 즉시로 diethyl ether 를 가하여 hydroxylation 된 대사물을 추출하였다. Ring - 과 N - hydroxy AAF는 cyclohexane : t-butanol : acetic acid : H₂O 가 18 : 2 : 2 : 1 인 용매를 사용하여 paper chromatography 로 분리하고 liquid scintillation counter (Packard Tri - CARB 300 CD) 로 radio activity 를 측정 정량하였다.

f. 총 cholesterol 함량의 정량

총 cholesterol 의 정량은 Zak 의 방법(1954) 을 사용하여 다음과 같이 시행하였다.

0.1ml 의 liver homogenate 를 취하여 25ml volumetric flask 에 넣고 10ml 의 methanol : chloroform 의 1:1 용액을 넣어 boiling water bath 에서 기포가 일어날 때까지 가열하고 실온에서 냉각시킨 후 다시 용매로 25ml 까지 채운 다음 41mm Whatman filter paper 로 여과하여 그 여과액을 실험에 사용하였다. 길이 20 cm 시험관 3 개를 준비하여 시험관 A 에는 용매만 1ml 를 B 에는 검체 추출액 1ml 를 그리고 C 에는 표준용액 (1mg/ml chloroform) 1ml 를 각각 넣고 다시 boiling water bath 에 넣어 용매를 완전 증발시켰다. 시험관을 실온에서 식힌 후 각 시험관에 빙초산을 2ml 씩 가한 다음 발색 시약(FeCl₃ 의 빙초산 용액) 2ml 를 첨가하여 잘 혼합한 후 15 분간 실온에 두어 반응시킨 후 파장 540 nm 에서 spectronic 21 spectrophotometer 를 이용하여 측정하였다.

g. Phospholipid 함량의 정량

Phospholipid 함량의 정량은 Connerthy 등의 방법(1961) 을 사용하여 다음과 같이 시행하였다.

16 × 150mm glass - stoppered tube (10ml 표시 표

시) 에 liver homogenate 0.2ml 를 넣고 5 % trichloric acid 5ml 를 첨가하여 잘 혼합한 뒤 원심침전하였다. 상층액을 완전히 제거하고 digestion 혼합액 (D - H₂O : C - H₂SO₄ : 70 % perchloric acid 2 : 1 : 1) 1ml 와 glass bead 를 넣어 digestion 시킨다.

Digestion 이 끝난 후 냉각시켜 1ml 증류수를 넣고 15 초 동안 가열하였다. 그후 50 % sodium acetate 를 1ml 넣고 10ml 표시까지 증류수로 채웠으며 25 % ammonium molybdate 1ml 와 P - methylaminophenolsulfate 1ml 를 넣어 잘 혼합하여 15 분간 방치시킨 뒤 spectronic 21 spectrophotometer 를 사용하여 700 nm 에서 흡광도를 측정하였다.

h. Triglyceride 함량 측정

Triglyceride 함량은 Handel 과 Zilversmit 법(1951) 을 사용하여 다음과 같이 시행하였다.

Zak 법(1954) 에 의해 추출한 용액 1ml 를 glass - stoppered tube (15 × 300mm) 에 넣고 alcoholic KOH 0.5ml 를 넣었다(Saponified sample). 제 2 시험관에는 alcoholic KOH 만 0.5ml 를 넣었다(Unsaponified sample). 시험관을 60 - 70 °C water bath 에 15 분간 방치한 다음 0.2N H₂SO₄ 0.5ml 를 첨가하여 혼합한 뒤 alcohol 을 제거하였으며 이들을 완전히 냉각시켜 sodium metaperiodate 0.1ml 를 넣고 10 분 후 sodium arsenite 를 0.1ml 첨가하여 산화반응(oxidation) 을 중지시켰다. 요오드 색이 사라진후 chromotropic acid 5ml 를 넣어 혼합한 후 100 °C 에서 30 분간 가열하여 냉각시킨 뒤 spectronic 21 spectrophotometer 를 사용하여 570 nm 에서 흡광도를 측정하였다.

Table 2. The levels of cytochrome P - 450 and cytochrome b₅ in the liver microsomes of rats treated with inhalation anesthetics

Group	Cytochrome P - 450 (nmoles/mg protein)			Cytochrome b ₅ (nmoles/mg protein)		
	Control	1 #	3 ##	Control	1	3
Diethyl ether		3.632 ± 0.297 *	3.152 ± 0.142 *		0.090 ± 0.001 *	0.092 ± 0.001 *
Halothane	2.185 ± 0.070	1.813 ± 0.192 *	1.978 ± 0.231 **	0.057 ± 0.001	0.101 ± 0.001 *	0.106 ± 0.001 *
Enflurane		3.442 ± 0.702 *	3.162 ± 0.078 *		0.122 ± 0.012 *	0.099 ± 0.001 *

Each value represents mean ± S. D. of 6 experiments with inhalation anesthetics.

: 1 time treated with inhalation anesthetics

: 3 times treated with inhalation anesthetics

* : Significantly different from control value P < 0.001

** : Significantly different from control value P < 0.01

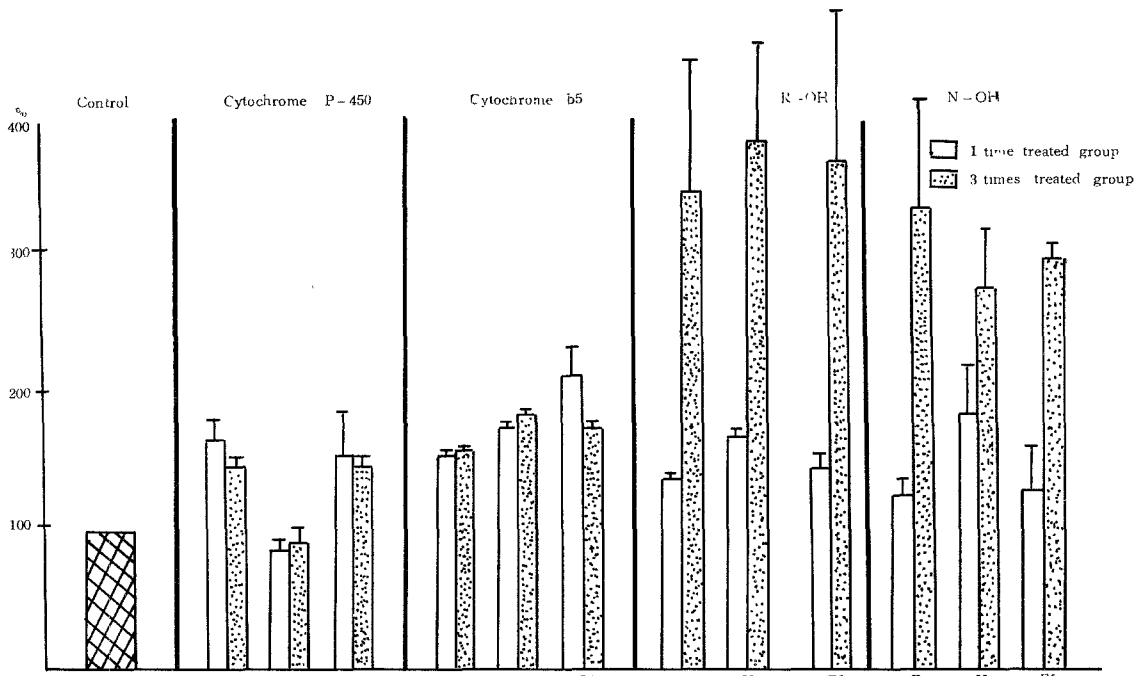


Fig. 1. The level of cytochrome P-450, cytochrome b_5 and AAF hydroxylation in the liver microsomes of rats treated with inhalation anesthetics. Each value represents a percentile compared to control data. E: diethyl ether H: halothane Ef: enflurane

실험 결과

A. 흡입마취제 투여 후 흰쥐 간조직의 microsome 의 cytochrome P-450 과 cytochrome b_5 의 활성변화

각종 흡입마취제 1회 투여군 및 3회 투여군에 있어 흰쥐 간조직의 microsome cytochrome P-450 과 cytochrome b_5 의 함량은 Table 2 와 Fig. 1 에서 보는 바와 같다.

Cytochrome P-450 함량은 diethyl ether 는 각각 3.632 ± 0.297 nmoles/mg protein (이하 nmoles 로 생략함), 3.152 ± 0.142 nmoles, halothane 투여군은 각각 3.442 ± 0.702 nmoles, 3.162 ± 0.078 nmoles 로 대조군 2.185 ± 0.070 nmoles 에 비하여 halothane 은 의의있게 감소하였으며 ($P < 0.001$, $P < 0.01$) diethyl ether 와 enflurane 은 의의있게 증가하였다 ($P < 0.001$).

Cytochrome b_5 함량은 diethyl ether 는 1회와 3회 투여군이 각각 0.090 ± 0.001 nmoles, 0.092 ± 0.001 nmoles, halothane 투여군은 각각 0.101 ± 0.001 nmoles, 0.106 ± 0.001 nmoles, enflurane 은 각각 0.122 ± 0.012 nmoles, 0.099 ± 0.001 nmoles 로서 대조군의 0.

0.057 ± 0.001 nmoles 에 비하여 모두 의의있는 증가를 보였다 ($P < 0.001$).

B. 정맥마취제 투여 후 흰쥐 간조직의 microsome cytochrome P-450 과 cytochrome b_5 의 활성변화
각종 정맥마취제 1회와 3회 투여 후 흰쥐 간조직의 microsome 의 cytochrome P-450 과 cytochrome b_5 함량의 변화는 Table 3 과 Fig. 2 에서 보는 바와 같다.

Cytochrome P-450 함량은 ketamine 투여군에서 각각 3.053 ± 0.109 nmoles, 3.658 ± 0.424 nmoles, thiopental 투여군은 각각 3.642 ± 0.458 nmoles, 4.421 ± 0.448 nmoles 그리고 innovar 투여군은 각각 3.401 ± 0.374 nmoles, 3.160 ± 0.295 nmoles 로 대조군의 2.185 ± 0.070 nmoles 에 비하여 모두 의의있게 증가하였다 ($P < 0.001$).

Cytochrome b_5 함량은 ketamine 투여군에 있어서는 0.081 ± 0.009 nmoles, 0.096 ± 0.001 nmoles, thiopental 투여군은 각각 0.105 ± 0.001 nmoles, 0.157 ± 0.003 nmoles 그리고 innovar 투여군은 각각 0.072 ± 0.006 nmoles, 0.127 ± 0.013 nmoles 로 대조군의 0.057 ± 0.001 nmoles 에 비하여 모두 의의있게 증가하였

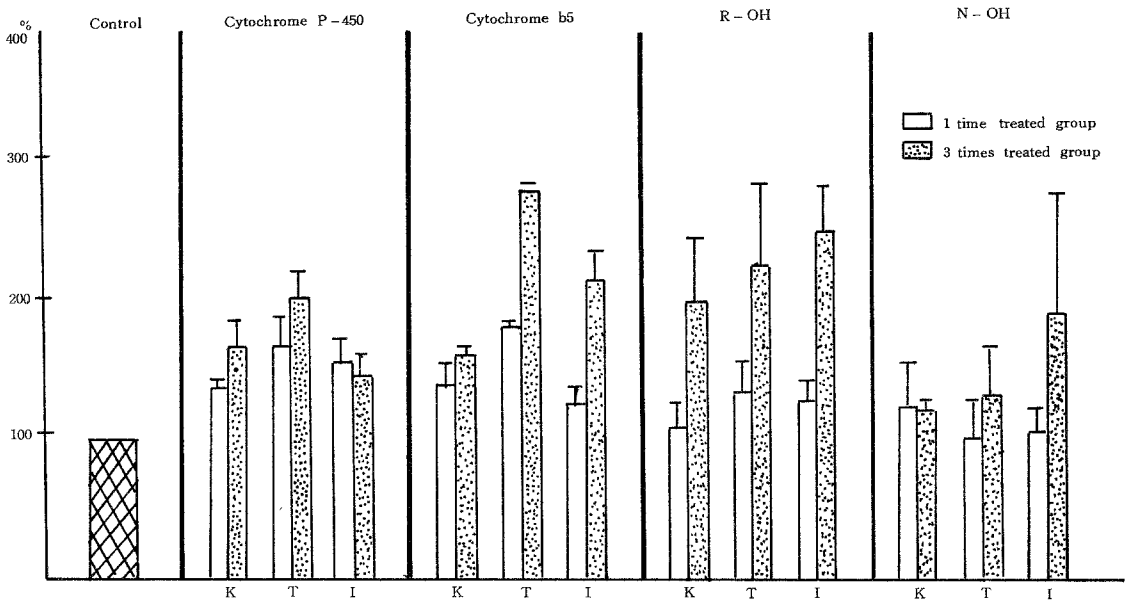


Fig. 2. The level of cytochrome P-450, cytochrome b₅ and AAF hydroxylation in the liver microsomes of rats treated with intravenous anesthetics. Each value represents a percentile compared to control data. K: ketamine T: thiopental I: innovar

Table 3. The levels of cytochrome P-450 and cytochrome b₅ in the liver microsomes of rats treated with intravenous anesthetics

Group	Cytochrome P-450 (nmoles/mg protein)			Cytochrome b ₅ (nmoles/mg protein)		
	Control	1 #	3 ##	Control	1	3
Ketamine		3.053 ± 0.109*	3.658 ± 0.424*		0.081 ± 0.009*	0.096 ± 0.001*
Thiopental	2.185 ± 0.070	3.642 ± 0.458*	4.421 ± 0.448*	0.057 ± 0.001	0.105 ± 0.001*	0.157 ± 0.003*
Innovar		3.401 ± 0.374*	3.160 ± 0.295*		0.072 ± 0.006*	0.127 ± 0.013*

Each value represents mean ± S.D. of 6 experiments with intravenous anesthetics.

: 1 time treated with intravenous anesthetics

: 3 times treated with intravenous anesthetics

* : Significantly different from control value $P < 0.001$

다($P < 0.001$).

C. 흡입마취제 투여 후 흰쥐 간조직의 AAF hydroxylation에 미치는 영향

각종 흡입마취제를 1회와 3회 투여 후 흰쥐 간조직의 AAF, ring-hydroxylation (R-OH-AAF) 과 N-hydroxylation (N-OH-AAF)의 변화는 Table 4와 Fig. 1에서 보는 바와 같다.

Diethyl ether 투여군에서 R-OH-AAF는 각각 0.206 ± 0.002 nmoles, 0.510 ± 0.141 nmoles; halothane

투여군은 각각 0.250 ± 0.006 nmoles, 0.572 ± 0.112 nmoles 그리고 enflurane 투여군은 각각 0.216 ± 0.018 nmoles, 0.546 ± 0.126 nmoles을 보여 대조군의 0.148 ± 0.021 nmoles에 비하여 모두 유의있는 증가를 보였다 ($P < 0.01 \sim P < 0.001$).

N¹-OH-AAF는 diethyl ether 1회와 3회투여군에서 각각 0.240 ± 0.024 nmoles, 0.630 ± 0.210 nmoles, halothane 투여군은 각각 0.348 ± 0.073 nmoles, 0.519 ± 0.080 nmoles 그리고 enflurane 투여군은 각

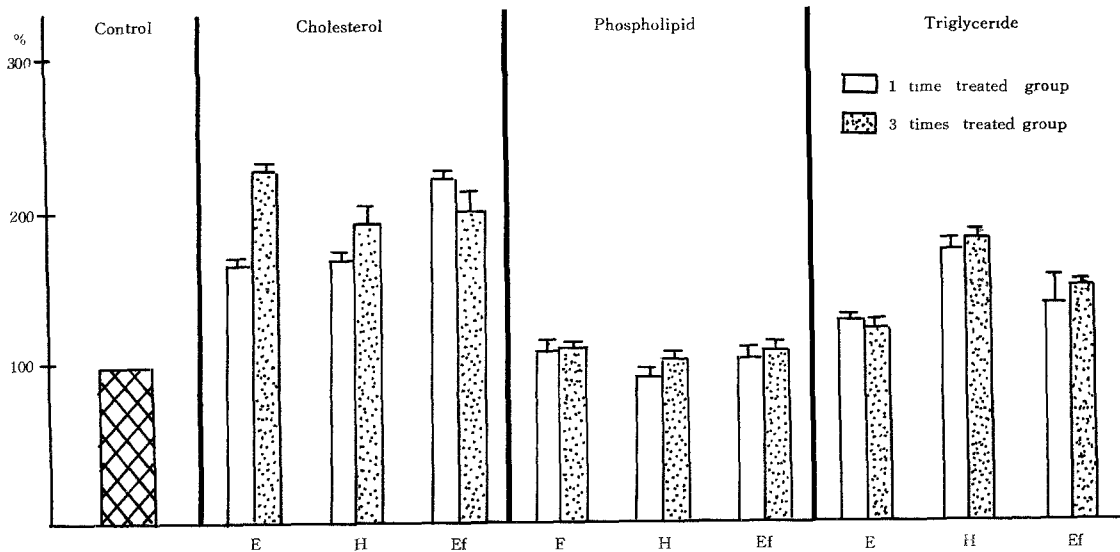


Fig. 3. Total cholesterol, phospholipid and triglyceride contents in the liver of rats treated with inhalation anesthetics. Each value represents a percentile compared to control data. E: diethyl ether H:halothane Ef: enflurane

Table 4. Effects of inhalation anesthetics of AAF hydroxylation in the liver microsomes of rats

Group	R - OH (nmoles/mg protein)			N - OH (nmoles/mg protein)		
	Control	1 #	3 ##	Control	1	3
Diethyl ether		0.206 ± 0.002**	0.510 ± 0.141**		0.240 ± 0.024	0.630 ± 0.210 ***
Halothane	0.148 ± 0.021	0.250 ± 0.006*	0.572 ± 0.112**	0.188 ± 0.041	0.348 ± 0.073 ***	0.519 ± 0.080 **
Enflurane		0.216 ± 0.018**	0.546 ± 0.126**		0.244 ± 0.063	0.579 ± 0.019 *

Each value represents mean ± S.D. of 6 experiments with inhalation anesthetics.

: 1 time treated with inhalation anesthetics

: 3 times treated with inhalation anesthetics

* : Significantly different from control value $P < 0.001$

** : Significantly different from control value $P < 0.01$

*** : Significantly different from control value $P < 0.05$

각 0.244 ± 0.063 nmoles, 0.579 ± 0.019 nmoles 로 대조군의 0.188 ± 0.041 nmoles 와 비교하여 diethyl ether는 3회 투여군에 있어 halothane은 1회 및 3회 투여군 그리고 enflurane은 3회 투여군에 있어 각각 유의있는 증가를 보였다 ($P < 0.05 \sim P < 0.001$).

D. 정맥마취제 투여 후 흰쥐 간조직의 AAF hydroxylation에 미치는 영향

각종 정맥마취제 1회와 3회 투여 후 흰쥐 간조직의 AAF, ring-hydroxylation(R-OH-AAF)과 N-

hydroxylation (N-OH-AAF)의 변화는 Table 5와 Fig. 2에서 보는 바와 같다.

R-OH-AAF는 ketamine 투여군에 있어 각각 0.160 ± 0.025 nmoles, 0.295 ± 0.072 nmoles, thiopental 투여군은 각각 0.194 ± 0.028 nmoles, 0.332 ± 0.015 nmoles, 그리고 innovar 투여군은 각각 0.188 ± 0.019 nmoles, 0.375 ± 0.206 nmoles 로서 대조군의 0.148 ± 0.021 nmoles 와 비교하여 ketamine과 thiopental은 3회 투여군에서만 유의있는 증가를 나타내었다 ($P <$

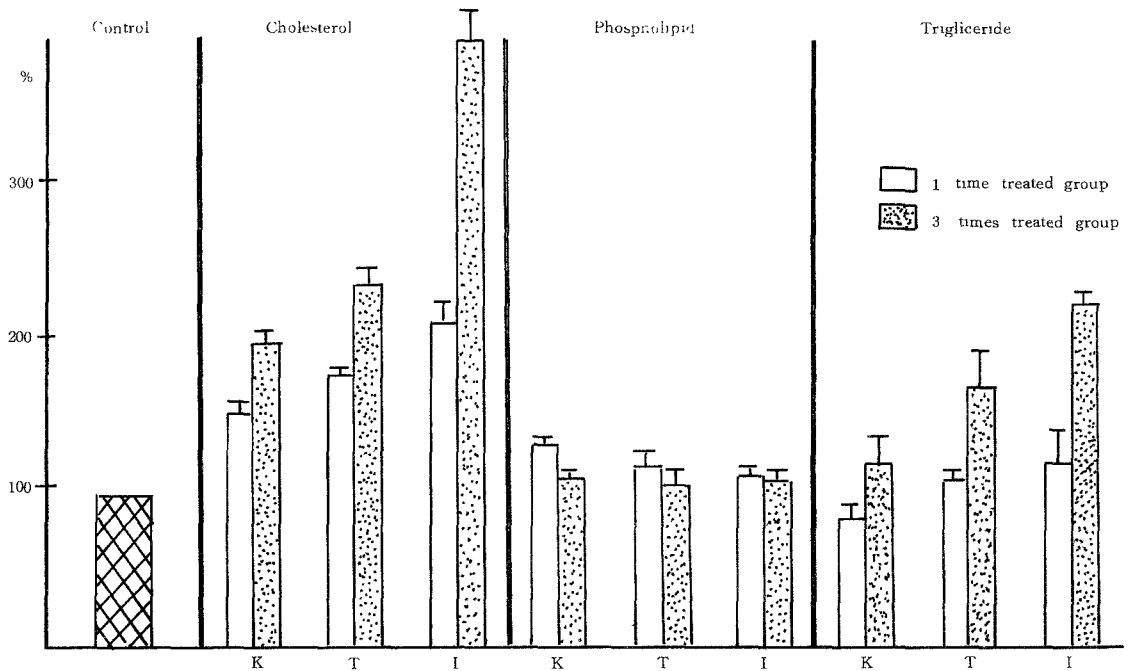


Fig. 4. Total cholesterol, phospholipid and triglyceride contents in the liver of rats treated with intravenous anesthetics. Each value represents a percentile compared to control data. K: ketamine T: thiopental I: innovar

Table 5. Effects of intravenous anesthetics on AAF hydroxylation in the liver microsoms of rats

Group	R-OH (nmoles/mg protein)			N-OH (nmoles/mg protein)		
	Control	1 #	3 ##	Control	1	3
Ketamine		0.160 ± 0.025	0.295 ± 0.072 **		0.233 ± 0.053	0.230 ± 0.001
Thiopental	0.148 ± 0.021	0.194 ± 0.028	0.332 ± 0.015 ***	0.188 ± 0.041	0.192 ± 0.008	0.247 ± 0.073
Innovar		0.188 ± 0.019	0.375 ± 0.206		0.198 ± 0.033	0.341 ± 0.173

Each value represents mean ± S. D. of 6 experiments with intravenous anesthetics.

: 1 time treated with intravenous anesthetics

: 3 times treated with intravenous anesthetics

** : Significantly different from control value P < 0.01

*** : Significantly different from control value P < 0.05

0.05. P < 0.01).

N-OH-AAF 는 ketamine 1 회와 3 회 투여군에서 각각 0.233 ± 0.053 nmoles, 0.230 ± 0.001 nmoles, thiopental 투여군은 각각 0.192 ± 0.008 nmoles, 0.247 ± 0.073 nmoles 그리고 innovar 투여군은 각각 0.198 ± 0.033 nmoles, 0.341 ± 0.173 nmoles 로서 대조군의

0.188 ± 0.041 nmoles 과 비교할때 별다른 차가 없었다.

E. 흡입마취제 투여 후 흰쥐 간조직 내 각종 지질 함량

각종 흡입마취제 1 회 및 3 회 투여군에 있어 간조직의 총 cholesterol, phospholipid 및 triglyceride 함량은 Table 6 과 Fig. 5 에서 보는 바와 같다.

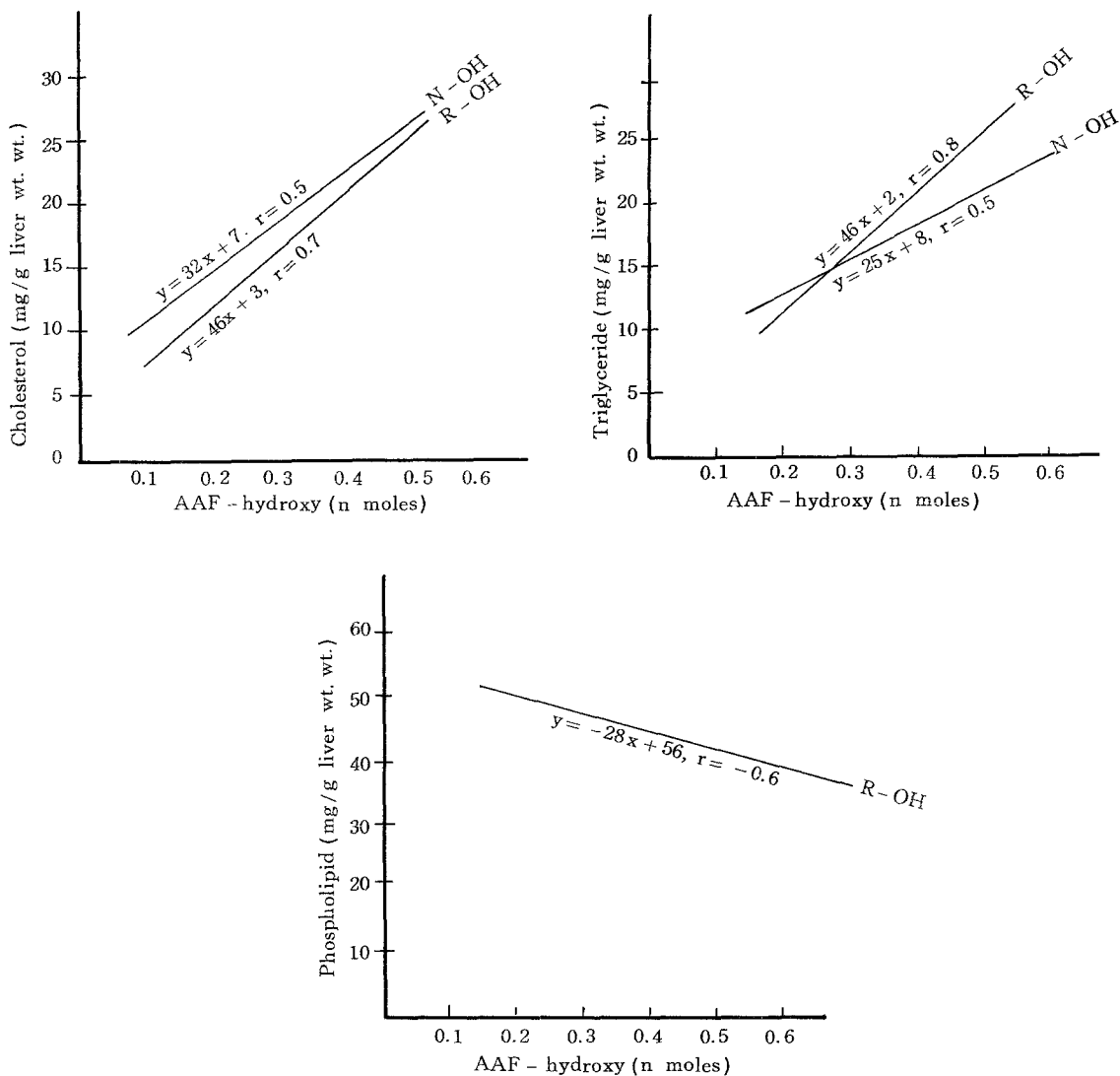


Fig. 5. Correlation among total cholesterol, phospholipid contents in the liver of rats treated with inhalation and intravenous anesthetics.

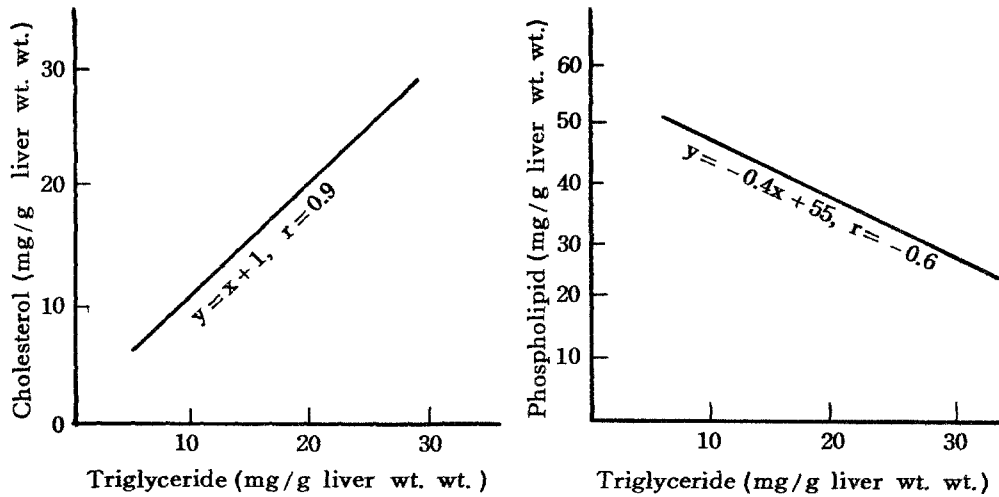
총 cholesterol 함량은 diethyl ether 1 회 투여군과 3 회 투여군에 있어 각각 10.49 ± 0.34 mg/g liver wet wt. (이하 mg/g 으로 생략함), 14.71 ± 0.13 mg/g, halothane 투여군은 각각 10.59 ± 0.39 mg/g, 12.29 ± 0.65 mg/g, enflurane 투여군은 각각 14.32 ± 0.13 mg/g, 12.90 ± 0.65 mg/g 로서 대조군의 6.31 ± 0.45 mg/g 에 비하여 모두 유의있는 증가를 보였다 ($P < 0.001$).

Phospholipid 의 함량은 diethyl ether 1 회 투여군

과 3 회 투여군 각각 46.80 ± 1.50 mg/g, 48.00 ± 0.60 mg/g, halothane 투여군은 각각 40.40 ± 1.20 mg/g, 43.60 ± 2.41 mg/g 그리고 enflurane 투여군은 각각 44.40 ± 2.40 mg/g, 46.40 ± 1.70 mg/g 이었다. 대조군의 42.40 ± 1.20 mg/g 에 비하면 diethyl ether 투여군과 enflurane 투여군에서 모두 유의있는 증가가 있었으나 ($P < 0.001$, $P < 0.01$) halothane 투여군에서는 큰 차가 없었다.

Triglyceride 함량에 있어서는 diethyl ether 1 회

Intravenous Anesthetics



Inhalation Anesthetics

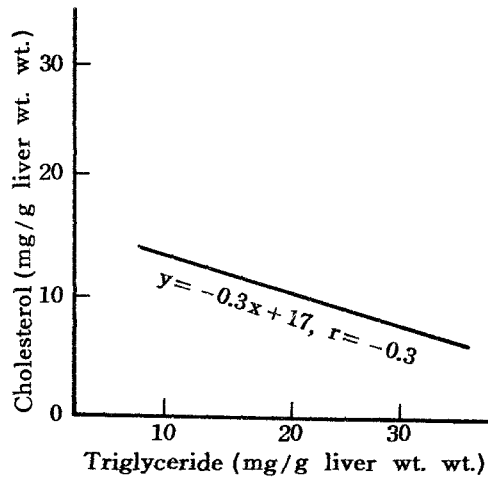


Fig. 6. Correlation among total cholesterol, phospholipid and triglyceride contents in the liver of rats treated with inhalation and intravenous anesthetics.

및 3회 투여군에서 12.17 ± 0.15 mg/g과 12.11 ± 0.68 mg/g였고 halothane 투여군에서는 각각 17.57 ± 0.36 mg/g, 17.71 ± 0.03 mg/g이었으며 enflurane 투여군에서는 각각 13.71 ± 1.69 mg/g, 14.74 ± 0.15 mg/g으로서 대조군의 9.88 ± 0.12 mg/g에 비하여 각군 모두 유의있는 증가를 보였다($P < 0.05 \sim P < 0.001$). 즉 흡입마취제 투여 후 cholesterol과 triglyceride는 크게 증가하였으나 phospholipid 함량은 큰 변화가 없

었다.

F. 정맥마취제 투여 후 흰쥐 간조직내 각종 지질 함량

각종 정맥마취제 1회와 3회 투여군에 있어 간조직의 총 cholesterol, phospholipid 및 triglyceride 함량은 Table 7, Fig. 4에서 보는 바와 같다.

총 cholesterol 함량은 ketamine 1회 투여군과 3회 투여군에 있어 각각 9.68 ± 0.65 mg/g, 12.90 ± 0.65

Table 6. The contents of total cholesterol, phospholipid and triglyceride in the liver of rats treated with inhalation anesthetics

Group	Cholesterol (mg/g liver, wt. wt.)			Phospholipid (mg/g liver, wt. wt.)			Triglyceride (mg/g liver, wt. wt.)		
	Control	1 #	3 # #	Control	1	3	Control	1	3
Diethyl ether		10.45 ± 0.34 *	14.71 ± 0.13 *		46.80 ± 1.50 *	48.00 ± 0.60 *		12.17 ± 0.15 *	12.11 ± 0.68 ***
Halothane	6.31 ± 0.45	10.59 ± 0.39 *	12.27 ± 0.65 *	42.40 ± 1.20	40.40 ± 1.20	43.60 ± 2.41	9.88 ± 0.12	17.57 ± 0.36 **	17.71 ± 0.03 *
Enflurane		14.32 ± 0.13 *	12.90 ± 0.65 *		44.40 ± 2.40	46.40 ± 1.70 **		13.71 ± 1.69 **	14.74 ± 0.15 **

Each value represents mean ± S. D. of 6 experiments with inhalation anesthetics.

: 1 time treated with inhalation anesthetics

: 3 times treated with inhalation anesthetics

* : Significantly different from control value $P < 0.001$

** : Significantly different from control value $P < 0.01$

*** : Significantly different from control value $P < 0.05$

mg/g, thiopental 투여군은 각각 11.35 ± 0.13 mg/g, 15.48 ± 0.65 mg/g 그리고 innovar 투여군은 각각 13.49 ± 0.90 mg/g, 25.48 ± 1.61 mg/g 으로서 대조군의 6.31 ± 0.45 mg/g 에 비하여 모두 유의있게 증가하였다 ($P < 0.001$).

Phospholipid의 함량은 ketamine 1회 투여군과 3회 투여군에 있어 각각 56.40 ± 1.20 mg/g, 47.20 ± 0.60 mg/g, thiopental 투여군은 각각 49.60 ± 3.20 mg/g, 44.80 ± 3.20 mg/g 그리고 innovar 투여군은 각각 48.00 ± 1.50 mg/g, 47.60 ± 1.40 mg/g 으로서 대조군의 42.40 ± 1.20 mg/g 에 비하면 ketamine 과 innovar 군에서만 유의있게 증가하였다 ($P < 0.001$, $P < 0.01$).

Triglyceride 함량은 ketamine 1회 및 3회 투여군에 있어 각각 8.10 ± 0.89 mg/g, 11.96 ± 1.85 mg/g, thiopental 투여군은 각각 10.82 ± 0.01 mg/g, 16.67 ± 2.38 mg/g 그리고 innovar 투여군은 각각 11.72 ± 2.10 mg/g, 22.32 ± 0.89 mg/g 로서 대조군 9.88 ± 0.12 mg/g 에 비하여 ketamine 1회 투여군에 있어 약간 감소한 것을 제외하고는 ($P < 0.01$) 각군 모두 유의있게 증가를 보였다 ($P < 0.05 \sim P < 0.001$).

G. 흡입 및 정맥마취제와 흰쥐 간조직의 각종 지질 및 microsome cytochrome 계 간의 상관관계

각종 마취제를 흡입마취제와 정맥마취제로 대별하여 그들의 각종 인자에 대한 상관관계를 분석한 결과는 다음과 같다.

첫째, 각종 지질과 cytochrome P-450, cytochrome b_5 와의 사이에 있어 cholesterol 과 cytochrome P-450 과의 상관관계는 흡입 및 정맥마취제 각 투여군은 모두 상관관계가 없었고 ($\gamma = -0.1$, $\gamma = -0.1$) cholesterol 과 cytochrome b_5 와의 사이에서도 흡입 및 정맥마취제 투여군과 상관관계가 없었다 ($\gamma = 0.4$, $\gamma = 0.1$).

Triglyceride 와 cytochrome P-450 과의 상관관계는 흡입 및 정맥 마취제 각 투여군은 한가지로 무관하였고 ($\gamma = -0.2$, $\gamma = 0.1$), triglyceride 와 cytochrome b_5 와의 상관관계는 흡입 및 정맥마취제 각 투여군 역시 무관하였다 ($\gamma = 0.2$, $\gamma = 0.2$).

Phospholipid 와 cytochrome P-450 과의 상관관계는 흡입마취제 투여군은 무관하였으나 ($\gamma = 0.2$), 정맥마취제 투여군은 $\gamma = -0.5$ 로 역비례 관계에 있었다. Phospholipid 와 cytochrome b_5 와는 흡입 및 정맥마취제 각 투여군은 공히 무관하였다. ($\gamma = -0.2$, $\gamma = 0.1$).

Table 7. The contents of total cholesterol, phospholipid and triglyceride in the liver of rats treated with intravenous anesthetics

Group	Cholesterol (mg/g liver, wt. wt.)		Phospholipid (mg/g liver, wt. wt.)		Triglyceride (mg/g liver, wt. wt.)	
	Control	1 # 1 ##	Control	1 1.20 * 3.20	Control	1 1.85 *** 2.38 **
Ketamine	9.68 ± 0.65 *	12.90 ± 0.65 *	56.40 ± 1.20 *	47.20 ± 0.60	8.10 ± 0.89 **	11.96 ± 1.85 ***
Thiopental	11.35 ± 0.13 *	15.48 ± 0.65 *	49.60 ± 3.20	44.80 ± 3.20	10.82 ± 0.01 ***	16.67 ± 2.38 **
Innovar	13.49 ± 0.90 *	25.48 ± 1.61 *	48.00 ± 1.50 **	47.60 ± 1.40 **	11.72 ± 2.10 **	22.32 ± 0.89 *

Each value represents mean ± S.D. of 6 experiments with intravenous anesthetics.

: 1 time treated with intravenous anesthetics

: 3 times treated with intravenous anesthetics

* : Significantly different from control value $P < 0.001$

** : Significantly different from control value $P < 0.01$

*** : Significantly different from control value $P < 0.05$

물체, 각종 지질간의 상관관계에 있어서는 Fig. 5에서 보는 바와 같이 cholesterol과 triglyceride의 상관관계는 흡입마취제 투여군은 $\gamma = 0.9$ 로 정비례 관계에 있었다.

Phospholipid와 triglyceride와의 상관관계는 흡입마취제 투여군은 $\gamma = -0.7$, 정맥마취제 투여군은 $\gamma = -0.6$ 으로 공히 역비례 관계를 보였다. 즉 마취 후 triglyceride가 증가하면 phospholipid가 감소한다는 것을 뜻한다.

세째, 각종 지질과 AAF hydroxylation과의 상관관계에 있어서는 흡입마취제 투여군은 AAF hydroxylation과는 무관하였으나 Fig. 6에서 보는 바와 같이 정맥마취제 투여군은 cholesterol과 R-OH-AAF는 $\gamma = 0.8$, N-OH-AAF는 $\gamma = 0.5$ 로 정비례 관계를 보였다. Triglyceride와 R-OH-AAF는 $\gamma = 0.8$, N-OH-AAF는 $\gamma = 0.5$ 로 정비례 관계를 나타내었다. Phospholipid와 R-OH-AAF는 $\gamma = -0.6$ 으로 역비례 관계이며 N-OH-AAF와는 무관하였다 ($\gamma = -0.2$). 즉 cholesterol 및 triglyceride는 AAF hydroxylation과 정비례 관계를 그리고 phospholipid는 AAF hydroxylation과 역비례 관계를 나타내었다.

넷째, R-OH-AAF와 N-OH-AAF와의 상관관계에 있어서는 R-OH-AAF와 N-OH-AAF와의 상관관계는 흡입마취제 투여군에서는 $\gamma = 0.9$ 그리고 정맥마취제 투여군에서는 $\gamma = 0.6$ 으로 공히 정비례 관계를 보였다.

고 찰

A. 마취제에 의한 흰쥐 간 microsome의 cytochrome계 활성의 변화

간 microsome의 cytochrome계 효소는 hydroxylation을 촉매할 뿐 아니라 (Anthony 등; 1974; Johnson 등, 1980) 각종 지질 및 마취제등의 biotransformation에 유관한 것이 밝혀진 바 있듯이 (Brown, 1973) 본 실험에서도 흡입마취제로 diethyl ether, halothane 및 enflurane을 그리고 정맥마취제로 ketamine, thiopental 및 innovar를 흰쥐에 투여하였던 바, 간 microsome의 cytochrome P-450 및 b_5 의 활성 뿐만 아니라 (Table 2, 3) AAF-hydroxylation (Table 4, 5) 및 간지질 함량 (Table 6, 7) 등을 유의있게 증가시켰다. 다만 본 실험에서 시행한 마취제 투여조건 하에서

는 1회 및 3회 투여에 따르는 차이는 없었으며 흡입 마취제와 정맥마취제에도 차이는 없었다.

특히 마취제가 cytochrome 계의 활성을 유발한 것은 cytochrome 계의 효소활성이 이른바 mixed function oxidase system 으로서의 기능을 실증해 주는 것으로서 그 이유로는 Brown (1973) 이 지적했듯이 몇가지 가능성을 생각할 수 있다.

DNA 에 직접 작용하여 m-RNA 의 전사(transcription) 를 자극하는 경우를 비롯하여 유전적 repressor 에 작용하는 경우 또는 endoplasmic reticulum 에 작용하여 m-RNA 나 ribosome 의 translation 을 촉진하거나 효소 생합성의 feedback inhibition 을 방지하는 경우, 그리고 효소 분해를 저해하는 경우등이다.

뿐만 아니라 본 실험의 cytochrome 계 효소활성 증가는 간 microsome 의 활성이 자성보다 응성에서 더욱 활발한 점을 이용해서 응성 쥐만을 택하였기 때문에 마취제에 의한 영향이 분명한 것으로 생각된다.

이와같은 마취제에 의한 cytochrome P-450 및 b_5 의 활성증가에 대해서 많은 연구보고(Van Dyke 와 Ch-enoweth, 1965 ; Hildebrandt 와 Estabrook, 1970 ; Masters 등 1971 ; Gillette 등, 1972) 가 있으나 한결 같이 이 양자의 활성증가로 말미암아 NADH 및 NADPH 와 같은 co-enzyme 의 활성증가가 초래되고 따라서 마취제에 의하여 간조직내의 환원적 생합성율이 높아지리라는 것을 시사하고 있다. 특히 Hildebrandt 와 Estabrook (1970) 는 cytochrome b_5 의 관여하에 전자(electron) 가 NADH 로부터 ferrous cytochrome P-450 의 oxygenated complex 로 전달된다고 하였는데 본 실험에서도 cytochrome P-450 과 b_5 가 분명히 마취제에 의하여 cytochrome 계 효소활성을 유발한 것으로 나타났다(Fig. 1, 2). 이것은 간 microsome 의 mixed oxidase system 이 NADH 나 NADPH 그리고 산소분자가 충분히 있어야 만이 마취제 및 기타 약품을 생체가 대사해 낼수 있기 때문이기도 할 것이다(Masters 등, 1971 ; Brown 1973).

또한 약물 및 steroid 의 hydroxylation 정도도 cytochrome P-450 의 활성과 상관관계가 있음(Gillette 등, 1972) 을 고려할 때 본 실험에서의 AAF hydroxylation 증가 역시(Fig. 1, 2) cytochrome P-450 및 b_5 의 활성증가에 연유하는 것으로 이해된다. 특히 흡입마취제의 대사는 간 microsome 에서 일어날 뿐 만 아니라(Gray 등, 1980) 마취제의 debromination, dechlorination 그리고 ether 의 결합, 분해 및 산화등이 NADPH-O₂-dependent microsomal mixed

function oxidase system 에서 일어난다는 사실(Brown 과 Vandam, 1971) 을 뒷받침 하는 것으로 보인다.

본 실험에서 정맥마취제인 경우 AAF-hydroxylation 정도가 흡입마취제에 비하여 미미하였던 것은 흡입마취제나 정맥마취제는 물리화학적 특성이 서로 다를 뿐 아니라 간조직에서의 biotransformation 이 서로 다른데(Chase 등, 1971 ; Berman 과 Green, 1971 ; Marietta 등, 1976 ; Livingstone 과 Waterman, 1977 ; 김 등, 1979 ; Gurantz 와 Corriea, 1981).

노종 6- β hydroxycortisol 과 17-hydroxycorticosteroid 의 농도비를 측정하여 인체내의 cytochrome 계 증가를 증명한 Berman 과 Green (1971) 보고는 본 실험에서 thiopental 이 현저한 cytochrome P-450 과 b_5 의 증가를 초래한 사실을 뒷받침한다고 생각된다(Table 3).

본 실험에서 halothane 의 영향을 살펴보면 cytochrome P-450 과 b_5 의 증감이 대조군에 비하여 약간의 통계학적 의의가 있을 뿐으로 현저하지 않았다(Table 2). Halothane 은 1-C¹⁴ halothane 과 ³⁶C-halothane 을 사용한 Van Dyke (1964) 의 보고 이후로 이것이 간 microsome 의 mixed function oxidase system 에 의해서 대사될 뿐만 아니라 노로는 CF₃COOH (trifluoro acetic acid) 가 그 주 대사산물로 배설되며(Cohen 등, 1975) CF₃CH₂Cl 과 CF₂CHCl 과 같은 휘발성 대사산물로도 호기를 통해 배설될 뿐만 아니라(Mukai 등, 1977), microsome 에서는 호기성으로 dehalogenation 이 일어나서 CF₃COOH 가 되며(Karashima 등, 1977) 염기성 반응에 의하여서는 CF₃CH₂Cl 및 CF₂CHCl 이 생성된다는 것이 알려졌다(Fujii 등, 1980). 그러므로 halothane 의 C-Cl 결합의 효소적 분해는 microsome 에서 일어날 것은 물론이고 NADPH 와 산소가 이 반응에 필요할 것이 분명하므로 halothane 에 의해서도 cytochrome 계 활성이 증가될 것으로 예상되나 투여량과 투여기간등에 따라 아직도 그 결과가 반드시 일치하지는 않다고 알려져 있다(Reynolds, 1975). 다만 cytochrome P-450 이 halothane 의 염기적 dehalogenation 을 촉매하는 한편 CF₃CH₂Cl 이 주중산물이라는 점(Fujii 등, 1981) 을 감안할 때 halothane 에 의한 영향을 관찰하는 때는 산소의 분압을 비롯한 기타 제조건을 엄격히 조절해야 될 것으로 보인다.

한편 본 실험에서 AAF 의 R- 및 N-hydroxylation 이 마취제에 의하여 증가되었고 특히 흡입마취제의 경우 분명하였던 것은(Fig. 1) cytochrome b_5 와

cytochrome b_5 reductase 를 거치는 과정에서 NADH 및 NADPH dependent hydroxylation 이 유발된 데 기인하는 것으로 해석되며 여기에는 cytochrome P-450 이 관련되어 있으므로 이 과정에서 성적에도 나타난 바와 같이 마취제에 의하여 cytochrome P-450 및 b_5 활성이 증가한데 기인한 것이라고 생각된다. 이와 유사한 실험조건하에서의 hydroxylation 증가는 이미 3, 4-benzpyrine 의 hydroxylation 증가로도 보고(Anthony 등, 1974) 된 바 있거니와 성과 그의 공동연구자들(1980, 1981)도 phenobarbital, cholic acid 및 Vitamine B-complex 투여에 의하여 흰쥐 간조직내 AAF 의 hydroxylation 증감이 있었다고 보고하였다. 또한 홍(1979)에 의하면 hydroxylation 된 이들 AAF 및 3, 4-benzpyrine 등은 세포내의 특정 단백질 또는 핵산과 용이하게 결합하여 변이 유발인자(mutagen)로 될 가능성이 있다고 하였으나 그 각각의 실험조건하에서 이들 분자가 곧 발암원(carcinogen)으로 작용한다는 증거는 없으며 더우기 본 실험에서와 같이 단시간에 걸친 마취제 투여방법으로는 cytochrome P-450 이나 b_5 의 증가도 지속적인 것이 아닌만큼 이들에 의한 AAF 의 hydroxylation 은 cytochrome P-450 이나 b_5 활성증가에 기인한 일시적 현상으로 보아 타당할 것이다.

B. 마취제에 의한 간조직의 각종 지질 함량 변화

본 고찰의 서두에 이미 언급한 바를 이유로(Brown, 1973) 마취제는 간microsome 의 효소활성을 유도한다는 사실이 본 논문에 의하여 분명히 밝혀졌거니와 특히 휘발성 마취제가 간microsome 의 dechlorination 과 ether-cleaving 에 관여하는 효소활성을 증가시키며(Van Dyke, 1966; Cascorbi 등, 1970), 각종 마취제의 생체내에서의 대사적 독성 영향이 신장과 간장같은 장기에 파급되고(Cohen, 1971) halothane 의 경우 간에 미치는 독성작용이 심할 경우 출혈성괴사(hemorrhagic necrosis) 혹은 실질세포(parenchymal cell)의 vacuolization 을 초래할 뿐 만 아니라(Reynolds 와 Moslen, 1974) CCl_4 에 의한 간 손상 때(안등, 1968)와 같은 정도의 간병변을 유발하는데 이는 지질이 과산화(peroxidation)된 결과 복합지질의 상승을 보이게 되고 내형질체망(endoplasmic reticulum)을 이루는 단백질로의 ^{14}C -glycerine incorporation 이 현저히 감소됨으로써 간microsome 의 mixed function oxidase system 에 의한 halothane 의 dehalogenation 이 원인(Van Dyke, 1966)이 된다. 이 밖에도 diethyl ether 를 투여하면 본 실험에서와 같이 간microsome

내의 cytochrome P-450 및 b_5 의 활성이 증가되는 것은 물론이고 그 실험동물의 체중도 현저히 감소됨을 알 수 있다(Brown 과 Sagalyn, 1974).

또한 halogenated hydrocarbon 은 phenobarbital 로 처리한 동물에 있어서 간microsome 의 불포화지질을 과산화적으로 분해한다는 보고도 있다(Brown, 1972). 따라서 이와 같은 이유로 본 실험의 결과에서 본 바와 같이(Table 6, 7) 간조직내의 triglyceride 와 cholesterol 이 증가한 것으로 보인다. 그런데 ^{14}C -diethyl ether 를 흰쥐에 투여하면 ^{14}C - CO_2 생성과 아울러 비휘발성 대사산물이 뇨중에 출현하고(Van Dyke, 1964) 이들 실험동물의 간조직내의 방사능을 추적한 실험에 의하면(Green 과 Cohen, 1971) 이들 방사능은 지방산과 cholesterol 그리고 mono-, di- 및 triglyceride 에 있다는 것이 알려진 바 있다(Cohen, 1971).

이와같은 실험결과를 보전해 diethyl ether 는 ^{14}C -acetate 로 전환되고 acetate 는 decarboxylate 되어 CO_2 가 생성되는 한편 acetyl coenzyme A 를 거쳐 지방산은 물론이요 각종 glyceride 및 cholesterol 의 생합성에 이용되기 때문이라고 할 수 있다. 고로 본 실험에서의 diethyl ether 에 의한 cholesterol 과 triglyceride 의 상승은 이해될 수 있으며 halothane 의 경우는 전술한 바와 같이 간조직 손상에도 기인하려니와 그 대사산물로 알려져 있는 CF_3COOH 로부터 decarboxylation 되는 반면 지질합성으로도 이용되는 까닭으로 본 실험에서 보는 바와 같이 역시 간조직의 cholesterol 과 triglyceride 의 함량이 증가되는 것으로 보인다. 만일 halothane 에 의하여 간조직 손상이 있다면 CCl_4 손상때 간조직 triglyceride 와 cholesterol 이 비례하는 상관관계로 증가한다는 안등(1968)의 관찰과 흡사한 상관관계를 얻은 것이라 하겠다(Fig. 3). Enflurane 역시 Chase 등(1971)의 연구에 의하면 투여량의 85.1%가 회수된다고 하였고 그중 $82.7 \pm 18.8\%$ 는 호기로 또한 2.4%는 뇨로 fluorine 화 된 대사산물로 배설된다고 한다. 그러므로 이 역시 halothane 과 유사한 기전으로 본 실험에서 보는 바와 같은 간조직 cholesterol 및 triglyceride 증가를 초래한 것이라 하겠다.

한편 ketamine 은 그 지질용해도가 매우 높아서 뇌조직에는 쉽사리 들어가서 정맥 투여후 1분만에 최고치에 이르지만 10~20분 만에 급격히 강하하는 반면 간을 비롯하여 장관, 피부 및 근육에는 투여후 5~20분에 이르러서야 최고치에 달하므로 본 실험에서와 같이 투여후 수시간 경과후에 있어서는 Marietta 등(1975)

이 보고한 바와 같이 거의 70%가 간을 비롯한 상피조직들에 존재하기 때문에 이 역시 간에서 저류하게 됨으로 간의 cholesterol 및 triglyceride를 증가시키는 것으로 보인다.

Thiopental이나 innovar 역시 전술한 바와 같은 간접적 증거만으로도 (Verman 과 Green, 1971; 김등, 1979; Gurantz와 Correia, 1981) 이미 cytochrome 계의 효소활성을 증가시켰을 뿐만 아니라 AAF의 hydroxylation 역시 증가되는 점으로 미루어 어느 마취제에도 적용할 수 있듯이 cytochrome 계 효소활성 증가로 생성된 NADH 및 NADPH가 간조직내에서의 환원적 생합성을 촉진케 되어 triglyceride와 cholesterol 합성율이 증가되었거나 이에 더하여 간조직 손상이 있었다면 그로 인한 결과까지 이와같은 지질함량 증가의 원인이 되었으리라고 고찰된다. 그러나 이와같은 triglyceride와 cholesterol의 증가에도 불구하고 phospholipid 함량은 그 어느 마취제에 의하여서도 커다란 영향을 받지 않았음이 본 실험에서 분명히 되었다.

Brown과 Sagalyn (1974)이 지적한 바 있듯이 간 triglyceride 함량증가는 간손상의 지표가 될 수도 있는 만큼 본 실험결과 나타난 triglyceride의 증가는 cholesterol 증가와 병행하였다. 그러나 이들 지질과 그 생합성 경로를 달리하는 사실로서 간 phospholipid 함량에는 변화가 없었던 본 실험의 결과 (Table 6, 7)에 의해 이해된다. 그러므로 본 실험결과 Fig. 5에서 보듯이 간 triglyceride 함량과 cholesterol 함량은 정비례 관계에 있는 반면 간 phospholipid는 역비례하였으며 AAF hydroxylation의 증가에 대해서도 cholesterol과 triglyceride는 정비례하였으나 phospholipid는 역비례하는 것을 관찰하게 된 것으로 보인다.

결 론

흰쥐 간microsome의 cytochrome 계 효소는 지질을 비롯하여 약물, 살충제, 돌연변이원 및 마취제 등 각종 분자의 hydroxylation과 modification을 하므로 다양한 기능을 가진 것에 착안하여 각종 흡입 및 정맥마취제를 투여하고 이들에 의하여 흰쥐 간 cytochrome P-450과 b₅ 활성 그리고 AAF hydroxylation이 받는 변화와 간조직내의 각종 지질의 함량이 받는 변화를 관찰하였다.

투여한 흡입마취제는 diethyl ether, halothane 및 enflurane이며 정맥마취제는 ketamine thiopental 및 innovar였으며 이를 각각 흰쥐에 1회 또는 3회 투여

하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 본 실험에 사용한 각종 마취제는 흰쥐 간 microsome의 cytochrome P-450 및 b₅ 활성을 증가시키고 AAF hydroxylation을 증가시킨다.
2. 상기 각종 마취제는 간 cholesterol 및 triglyceride 함량을 증가시킨다.
3. 상기 각종 마취제는 간 phospholipid 함량에 영향을 주지 아니한다.
4. 상기 각종 마취제에 의한 간 microsome의 cytochrome 계 활성 증감과 간조직내의 지질함량 증감은 상호관계가 없으나 간조직 triglyceride 함량 증감과 cholesterol 함량 증감은 통계적으로 유의하는 상관관계를 갖는다.

-References-

- 1) Anthony, Y. H., S. B. West, M. Vore, D. Ryan, and W. Levin: Role of cytochrome b₅ in hydroxylation by a reconstituted cytochrome P-450 containing system, J. Biol. Chem., 6701-09, 1974.
- 2) Berman, M. N., and O. C. Green: Acute stimulation of cortisol metabolism by pentobarbital in man, Anesthesiology, 34 : 365-69, 1971.
- 3) Brown, B. R. Jr.: Hepatic microsomal induction and inhalation anesthetics in chemical and morphological study in the rat, Anesthesiology, 36: 458-65, 1972.
- 4) Brown, B. R. Jr.: Hepatic microsomal enzyme induction, Anesthesiology, 39, 178-87, 1973.
- 5) Brown, B. R., and L. D. Vandan: A review of current advances in metabolism of inhalation anesthetics, Ann. N. Y. Acad. Sci., 179: 235-49, 1971.
- 6) Brown, B. R. Jr., and A. H. Sagalyn, : Hepatic microsomal enzyme induction by inhalation anesthetics: Mechanism in rat, Anesthesiology, 40 : 152-61, 1974.
- 7) Cascorbi, H. F., D. A. Blake, and M. Helrich: Differences in the biotransformation of halothane in man, Anesthesiology, 32: 119-23,
- 8) Chase, R. E., D. A. Holaday, V. Fiserova-Bergerova, L. J. Sa idman, and F. E. Mack: The

- biotransformation of ethrane in man, *Anesthesiology*, 35: 262 – 67.
- 9) Chenoweth, M. B., B. K. J. Leong, G. L. Sparshu, et al: Toxicities of methoxyflurane, halothane and diethyl ether in laboratory animals on repeated inhalation at subanesthetic concentrations, *Cellular Biology and Toxicity of Anesthetics*. Edited by Fink. Baltimore, Williams and Wilkins. 1972.
 - 10) Cohen, E. N.: Metabolism of the volatile anesthetics, *Anesthesiology*, 34: 193 – 202, 1971.
 - 11) Cohen, E. N., J. R. Trudell, H. N. Edmunds, and E. Watson: Urinary metabolite of halothane in man *Anesthesiology*, 43: 392 – 401, 1975.
 - 12) Cohen, T. E., and R. McIntyre: The effects of general anesthesia on respiratory control and oxygen consumption of rat liver mitochondria. In *Cellular Biology and Toxicity of Anesthetics*, Baltimore, Md., Williams & Wilkins. 1972.
 - 13) Conney, A. H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction, *Pharmacol. Rev.*, 19: 317 – 66, 1967.
 - 14) Connerty, H. V., B. R. Briggs, E. H. Eaton: Simplified determination of the liquid components of blood serum, *Clin. Chem.*, 7: 37, 1961.
 - 15) Fujii, K., F. Chikasue, and M. Morio: Proc. 1st Japanese symp on Biotransformation and Hepatotoxicity of Anesthetics (Morio, M ed.) Hiroshima J. Anesthesia, Suppl, 16: 11 – 14, 1980.
 - 16) Fujii, K., N. Miki, T. Sugiyama, M. Morio, T. Yamano, and Y. Miyahe: Anaerobic dehalogenation of halothane by reconstituted liver microsomal cytochrome P – 450 enzyme system, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 102: 507 – 512, 1981.
 - 17) French, J. S., F. P. Guengerich, and M. J. Coon: Interactions of cytochrome P – 450, NADPH-cytochrome P – 450 reductase, phospholipid, and substrate in the reconstituted liver microsomal system, *J. Biol. Chem.*, 255: 4112 – 19, 1980.
 - 18) Gray, T. C. J. F. Nunn, and J. E. Utting: *General anesthesia*, 4th ed., London and Baccles: Butterworth & Co. Ltd. 1980.
 - 19) Gillette, J. R., D. G. Davis, H. A. Sasame: Cytochrome P – 450 and its role of drug metabolism, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 12: 51 – 84, 1972.
 - 20) Gurantz, D., and M. A. Correia: Morphine-mediated effects on rat hepatic heme and cytochrome P – 450 in vitro: Antagonism by naloxone in the liver, *Biochem. Pharmacol.*, 30: 1529 – 36, 1981.
 - 21) Handel, E. U., and D. B. Zilversmit: Micro-method for the direct determination of serum triglycerides, *J. Lab. Clin. Med.*, 50: 152, 1967
 - 22) Heppel, C. A., and V. T. Porterfield: Enzymatic dehalogenation of certain brominated and chlorinated compounds, *J. Biol. Chem.*, 176: 763, 1948.
 - 23) 홍영숙: Cytochrome P – 450 dependent hydroxylation of chemical carcinogens, *이화대의대지*, 2: 75 – 82, 1979.
 - 24) 홍영숙, 김복희, 성낙응: 흰쥐 간조직내 Cytochrome P – 450에 의한 2 – acetyl aminofluorene의 Hydroxylation에 대한 각종 Vitamin B 복합체의 영향, *이화대의대지*, 3: 113 – 18, 1980.
 - 25) Johnson, E. F., D. S. Levitt, U. Muller-Eberhard, and S. S. Thorgeirsson: Catalysis of divergent pathways of 2 – Acetylaminofluorene metabolism by multiple forms of cytochrome P – 450, *Cancer research*, 40: 4456 – 59, 1980.
 - 26) Karashima, D., Y. Hirokata, A. Shigematsu, and T. Furukawa: The in vitro metabolism of halothane (2 – bromo – 2 – chloro – 1, 1, 1 – trifluoroethane) by hepatic microsomal cytochrome P – 450, *J. pharmacol, Exper. Ther.*, 203: 409 – 416, 1977.
 - 27) Linde, H. W., and M. L. Berman: Non-specific stimulation of drug-metabolizing enzymes in inhalation anesthetic agents, *Anesth. Analg.*, 50: 656 – 67, 1971.
 - 28) Livingston, A., and A. E. Waterman: Self induction of metabolism by ketamine in the

- rat, *Br. J. Pharmac.*, 59: 296-97, 1977
- 29) Lotlikar, P. D., M. Enomoto, J. A. Miller, and E. C. Miller: Species variation in the N-and ring hydroxylation of 2-acetylaminofluorene and effects of 3 methylcholanthrene pretreatment, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 125: 341-346, 1967.
 - 30) Lowry, O. H., N. J. Rosebrough, A. L. Farr, and R. T. Randall: Protein measurement with the folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, 193: 265-75, 1951.
 - 31) Marietta, M. D., D. F. White, C. R. pudwill, W. L. Way, and A. J. Trevor: Biodisposition of ketamine in the rat: Self-induction of metabolism, *J. pharmal Exper. The r.*, 196: 536-544, 1976.
 - 32) Mukai S. R. Morio, and K. Fujii: Volatilemetabolities of Halothane in the rabbit, *Anesthesiology* 47: 248-251, 1977.
 - 33) 안재용, 성낙응, 남중은, 권영소: CCl₄ 투여 백서에 인삼추출물의 영향, *중앙의학* 14: 417-422, 1968.
 - 34) Omura, J., and R. Sato: Carbon monoxide binding pigment of liver microsomes, II. Solubilization, purification, and properties. *J. Biol. Chem.*, 239. 2370-78, 1964.
 - 35) Pittinger, C. B., and H. H. Keasling: Theories of narcosis. *Anesthesiology*, 20: 204-213, 1959.
 - 36) Reynolds, E. S.: Halothane and hepatic microsomal P-450, *Anesthesiology*, 43: 697, 1975.
 - 37) Reynolds, E. S., and M. T. Moslen: Liver injury after halothane anesthesia, *Biochem. Pharmacol.*, 23: 189-195, 1974.
 - 38) Smuckler, E. A., E. Arrhenius, and T. Hulton: Alterations in microsomal electron transport, oxidative N-methylated and azo-dye cleavage in carbon tetrachloride and dimethy nitrosamine induced liver injury, *Biochem. J.*, 103: 55-64, 1967.
 - 39) Snodgrass, P. J. and N. M. Piras: The effects of halothane on rat liver mitochondria, *Biochemistry*, 5. 1140-49, 1966.
 - 40) Stoeckel, H., J. H. Hengstmann, and J. Schuttler: Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression, *Br. J. Anesth.*, 51: 741-45, 1979.
 - 41) 성낙응, 김복희, 함윤애, 홍영숙: 백서에 있어서 Hepatic Microsomal Cytochrome P-450에 대한 Diazepam, Cimetidine 및 Sulpiride의 영향, *이화의대지*, 2: 161-64, 1979.
 - 42) Van Dyke, R. A.: Metabolism of volatile anesthetics III. Introduction of microsomal dechlorinating and ether-cleaving enzymes, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154: 364-69, 1966.
 - 43) Van Dyke, R. A., and M. B. Chenoweth: Metabolism of volitile anesthetics, *Anesthesiology*, 26: 348-57, 1965.
 - 44) Van Dyke, R. A., M. B. Chenoweth, and E. R. Larson: Synthesis and metabolism of halothane-1-¹⁴C, *Nature*, 204-472, 1964.
 - 45) Zak, B.: Rapid estimation of free and total cholesterol, *Am. J. Clin. Pathol.*, 24: 1307, 1954.