

少量 Atropine 이 心搏數에 미치는 影響

서울大學校 醫科大學 麻酔科學教室

<指導 郭 一 龍 助教授>

崔 秀 洪

=Abstract=

Effect of Small Dose Atropine on Cardiac Rate in Rabbits

Soo Hong Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine

(Directed by Assist. Prof. Il Yon Kwak)

In rabbits:

(1) Intravenous atropine in the dose of 0.002-0.004 mg/kg caused bradycardia, whereas in that exceeding 0.02 mg/kg tachycardia. Transient but alarming degrees of tachycardia could be observed when 2 mg/kg dose was employed.

(2) While Arfonad was being infused, the heart rate changed little regardless of the doses of atropine used.

(3) During Arfonad drip, changes in heart rate seemed fairly well correlated with the degree of hypotension, i.e., magnitude of ganglionic blockade.

(4) The above findings suggest that, at least in rabbits, small dose atropine-induced cardiac slowing is due to the inhibitory action of atropine on the sympathetic ganglia. This cannot, however, be directly applied to human physiology because of the possible species difference in the regulatory mechanisms of heart rate.

緒 論

麻酔되어 있지 않은 成人에서 0.3-0.6 mg의 atropine 은 心搏減少를 일으키며 그 以上 用量으로는 頻脈이 생긴다.¹⁻⁶⁾ 이 心搏減少는 0.2~0.3 mg을 靜注했을 때 가장 顯著한 바,³⁾ 이와 같은 少量 atropine 은 迷走神經中樞를 刺激하는 것으로 推測되고 있다.^{2,7-11)} 頻脈의 發生 機轉은 迷走神經末梢의 遮斷에 있다고 알려져 있으며¹⁰⁾ cardio-accelerator fiber의 刺激일 수도 있다.¹²⁾

이와는 對照의으로 atropine의 交感神經節 遮斷作用이 近年 提說되었으므로 著者는 本 研究를 通하여 少量 atropine에 依한 心搏減少 效果와 交感神經節 抑制作用과의 關聯性 與否를 檢討하고자 한다.

實驗 方法

實驗對象으로서 1.5~2.1 kg 韓國產 白色 健康 家兎를 어떠한 前處置나 麻酔도 하지 않고 使用하였다. 實驗은

다음 4 段階로 區分 實施하였다.

(I). 成人에 있어서는 가장 顯著한 心搏減少를 일으키는 atropine 量이 0.2~0.3 mg인 것으로 알려져 있으나 家兎에서는 未詳이므로, 먼저 家兎에서도 少量 atropine이 心搏減少를 일으킬 수 있는지? 또한 그렇다면 그 適量이 얼마인지?를 發見해 볼 必要가 있다. 이 目的으로 10匹의 家兎에 硫酸 Atropine(Burroughs & Wellcome, U.S.A.)를 注射하고 30分間 5分 間隔으로 心搏數의 變動을 觀察하였다. Atropine의 用量을 0.0002mg/kg로부터 實驗別로 漸次增量하였다(Table 1).

(II). 實驗(I)에서 使用한 家兎 10匹에게 Arfonad (Roche) 0.1%(5% 葡萄糖水溶液으로 稀釋)溶液을 血壓이 큰 變動 없이 50~60 mmHg 程度로 維持될만한 速度로 徐徐히 點滴靜注하면서 atropine 0.004 mg/kg를 投與하고 30分間 心搏數의 變動을 觀察했다.

(III). 大量 atropine의 心搏數에 미치는 影響은 有無를 보기 爲하여 2 mg/kg¹⁵⁾의 atropine을 靜注했다.

(IV). 實驗(III)에서 사용한 家兎에게 같은 要領으로 Arfonad를 靜注하면서 2 mg/kg의 atropine을 注射했다.

以上の 實驗은 家兎의 心搏數가 一定해질 때까지(約 30分) 安靜시킨 後 實施했으며, 實驗中 움직임으로써 實驗成績에 惡影響을 미쳤다고 생각되는 家兎는 實驗

對象에서 除外되었다.

Atropine 注射는 同一 實驗에서 同一 家兎에게 反復 投與되지 않았으며, 實驗間隔으로 最少限 24時間을 維持했다. Atropine 및 Arfonad는 耳靜脈에 注射했다. 心搏數는 心電圖를 記錄하여 算定했으며, 血壓은 股

Table 1. Changes in Heart Rate after Atropine Injection (Means of 10 measurements)

Minutes after Atropine	mg/kg Atropine Administered									
	0.0002	0.0006	0.001	0.002	0.004	0.006	0.012	0.016	0.02	0.04
5	0	0	0	-6	-15	-6	-6	-6	+12	+48
10	0	0	0	-6	-18	-6	0	-6	+6	+45
15	-6	-8	-10	-9	-18	0	+6	+6	+24	+36
20	-6	-6	-5	-9	-15	-5	-6	-4	+42	+36
25	-4	-5	-8	-12	-15	-6	-6	0	+36	+27
30	-4	-4	-6	-12	-18	-6	-8	+6	+36	+12
Significance				*	**				*	**

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

Table 2. Heart Rate after 0.004 mg/kg Atropine (Means of 3 measurements)

Rabbit No.	1	5	4	3	6	7	8	10	Mean
Control	276 (270)	246 (230)	254 (228)	194	270	228 (208)	250 (226)	260 (232)	247 (232)
After Atropine	254 (265)	231 (235)	233 (230)	182	246	215 (196)	236 (230)	237 (239)	229 (232)
Difference	-22 (-5)	-15 (5)	-21 (+2)	-12	-24	-13 (-8)	-14 (+4)	-23 (+4)	-18 (+2)

Figures in bracket indicate the data during Arfonad infusion.

** $P > 0.5$ * $P < 0.01$

Fig. 1 Rabbit No. 1.

Heart rate 10 minutes after 0.004 mg/kg intravenous atropine injection without (1st tracing, 245/min) and with (2nd tracing, 264/min) simultaneous Arfonad drip, during which femoral arterial pressure was maintained at 60 mmHg (3rd tracing).

Control heart rate in the 1st tracing was 268, and in the second 270.

動脈을 cut-down 해서 Statham transducer 로 測定했다. 血壓 및 心電圖는 Twin-Viso(Sanborn)을 使用하여 25--2.5 mm/sec 의 速度로 必要에 따라 記錄했다. 實驗(Ⅲ) 및 (Ⅳ)에서는 中斷하지 않고 10 分間 Twin-Viso에 記錄했다.

實驗結果

(Ⅰ). 家兎에서도 人間에서와 같이 少量 atropine (0.002~0.004 mg/kg)은 心搏減少를 일으켰다. 이 心搏減少는 atropine 用量이 0.004 mg/kg 일 때 가장 顯著했으며 ($P<0.01$), 그 作用은 靜注 10 分後에 peak 에 到達했다가 30 分 後까지 持續했다. 用量이 0.002 mg/kg 일 때에도 atropine 은 顯著하게 心搏減少를 일으켰으나 ($p<0.05$), 그 peak action 이 比較的 늦게 出現하는 傾向을 보였다. 用量 0.001 mg/kg 以下의 atropine 은 心搏을 減少시키지 못했으며, 이 現象은 用量 0.006~0.016 mg/kg 의 實驗群에서도 볼 수 있었다. 그러나 0.02 mg/kg 以上의 atropine 은 心搏數를 顯著하게 增加시켰으며 그 用量이 많을 수록 早期에 peak action 을 나타냈다가 taper off 했다(Table 1, 2).

(Ⅱ). 自律神經節이 Arfonad 로 遮斷되어 있는 狀態에서는 0.004 mg/kg 의 atropine 을 靜注해도 意義 있는 心搏數의 變動을 볼 수 없었다($P>0.5$). 이 實驗은 5 匹의 家兎에서 各各 3 回 反復 實施되었다(Table 2, Fig. 1).

(Ⅲ). 實驗(Ⅰ)에서 暗示를 얻어 2 mg/kg 의 大量 atropine 을 靜注했던 바 顯著的 頻脈이 나타났으며 그 peak action 이 靜注 後 30 秒에 出現했다가 거의 即刻의으로

Table 3. Heart Rate after 2mg/kg Atropine
(Means of 3 measurements)

Minutes after Atropine	Without Arfonad		With Arfonad
	Heart Rate	% Change	
0	247		230
$\frac{1}{2}$	296	19.4*	225
1	276	11.3*	230
2	268	8.0*	230
3	258	4.0*	225
4	252		240
5	248		230

* $P<0.01$

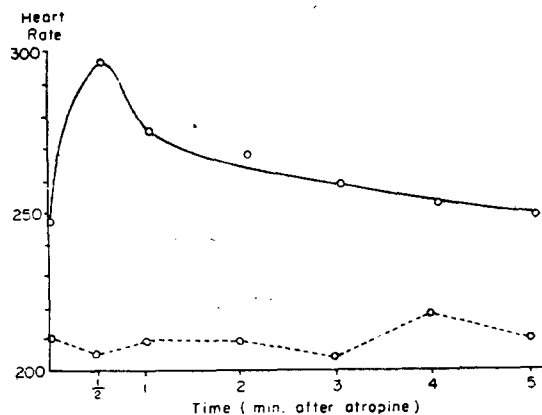


Fig. 2. Heart rate after 2 mg/kg atropine I.V. injection with(.....) or without(— · —) Arfonad drip. Means of 3 measurements. See Table 3.

Fig. 3. Rabbit No. 5.

Heart rates 1 minute after 2 mg/kg intravenous atropine injection without (1st tracing, 276/min) and with (2nd tracing, 230/min) simultaneous Arfonad drip, during which femoral arterial pressure was maintained at 60 mmHg(3rd tracing). Control heart rate in the 1st tracing was 240, and in the second 230.

減少하기 始作하여 靜注 3分 後에는 實驗前 數値로 復歸했다(Table 3, Fig. 2). 萬一 心搏數變動은 atropine 靜注 直後 부터 繼續 記錄하지 않았더라면 이와 같은 頻脈을 發見하지 못했을 것이다. 이것은 家兎에서 2 mg/kg의 atropine 으로도 心搏數의 變動을 볼 수 없었다는 報告¹⁵⁾와 相違하다.

(W). 그러나 Arfonad 靜注 中에는 이와 같이 顯著한 頻脈을 reproduce 할 수 없었다(Table 3, Fig. 3). 實驗 (I)~(W)를 綜合하여 보면, 0.004 mg/kg의 少量 靜注 atropine 은 顯著한 心搏數의 減少를 일으켰으나, Arfonad 投與中에는 atropine 은 그 用量의 多少를 莫論하고 心搏數의 變動을 볼 수 없었다.

考 按

非 麻酔 成人에서 少量(0.2~0.3mg) atropine 은 迷走神經中樞를 刺戟 함으로써^{2,7-11)} 心搏을 減少 시킨다고 한다¹⁻⁶⁾. 그러나 atropine 이 交感神經節을 遮斷한다는 說^{13,14)}이 옳다면 少量 atropine 에 의한 徐脈의 機轉을 다른 角度에서 說明할 수 있을 것이다. 即 理論上 少量 atropine 은 交感神經節을 抑制함으로써 心搏減少를 일으킬 수 있을 것이며, 萬一 交感神經 遮斷 中에도 少量 atropine 徐脈이 생긴다면 이 假設은 否定될 수 있겠으나 생기지 않는다면 肯定될 수도 있을 것이다. Lish¹⁶⁾, Black¹⁷⁾ Stephenson¹⁸⁾, Boula 및 Green¹⁹⁾ 등에 의하면 MJ-1999, propranolol, pronethalol, bretylium 등 心臟의 adrenergic receptor 또는 交感神經末梢을 遮斷하는 藥物 投與 後에는 少量 atropine 徐脈이 생기지 않았다고 한다. 이와 같은 事實들은 少量 atropine 徐脈의 機轉에 있어도 交感神經 系統이 介入되어 있음을 示唆하며 여기에 本 研究의 着眼點이 있는 것이다.

Ganglionic blocking agent 는 交感神經節 뿐만 아니라 副交感神經節도 遮斷하는 바²⁰⁾, 이 藥物에 對한 自律神經節의 感受性에 相當한 差異가 있음은 注目을 要한다. 即 心臟迷走神經節은 交感神經節에 比해서 自律神經遮斷劑(ganglionic blocking agent)에 對한 感受성이 적다^{21,22)}. 또한 自律神經節 遮斷 時의 心搏數 變動은 주로 遮斷 當時의 迷走神經의 tone 에 依해서 左右 된다. 即 迷走神經 tone 이 높아서 心搏數가 적었을 때에는 自律神經遮斷劑는 迷走神經 遠心路를 遮斷함으로써 心搏增加를 일으키나, preganglionic accelerator 의 刺戟으로 心搏數가 많았을 때에는 自律神經節遮斷劑는 心搏을 減少시킨다²³⁾.

以上에 비추어 볼 때, 本 實驗에서 Arfonad 投與中 心搏數가 投與前에 比해서 顯著하게($P < 0.01$) 減少되었을 뿐만 아니라 Arfonad 投與中 心搏數가 血壓과 大略 比

例적으로 變動했으며 Arfonad 投與 中에는 少量 atropine 에 依한 心搏減少는 勿論 大量 atropine 에 依한 心搏增加가 생기지 않았다는 事實들은, 心搏數 調節이 人間에 있어서는 주로 cholinergic 함에 反하여 家兎에 있어서는 adrenergic 하다는 것을 뒷받침 해 주는 것으로 解釋된다. 이것은 小動物의 迷走神經 tone 이 大端히 낮음²⁴⁾을 想起할 때 쉽게 理解할 수 있다. 그러므로 少量 atropine 은 迷走神經中樞를 刺戟해서 라기 보다는 交感神經節을 抑制 함으로써 心搏을 減少시킨다고 해도 좋을 것이다. 그러나 既述한 바와 같이 自律神經節遮斷劑가 交感神經節 뿐 만 아니라 迷走神經節도 遮斷하므로, 特히 迷走神經 tone 이 낮은 家兎에 있어서 少量 atropine 의 迷走神經中樞 刺戟으로 생긴(假想的) 心搏減少가 交感神經節遮斷으로 생긴 心搏減少에 依해서 陰弊되었을 可能性은 남아 있다. 또한 心搏數 調節이 人間에 있어서는 주로 cholinergic 한데 反하여 家兎에 있어서는 adrenergic 하다면, 本 研究의 結果를 그대로 人間에 適用할 수는 없을 것이다.

結 論

(1) 家兎 實驗에서 0.002~0.004 mg/kg 의 atropine 靜注는 心搏減少를, 0.02 mg/kg 以上量의 atropine 靜注는 心搏增加를 일으켰으며, 特히 2mg/kg 用量에서 一過性 이나마 顯激한 頻脈을 일으켰다.

(2) Arfonad 投與中에는 以上 어느 用量에서도 心搏數에 變動이 없었다.

(3) Arfonad 投與中 心搏數는 血壓과 大體로 比例的인 變動을 보였다.

(4) 그러므로 家兎에서 少量 atropine 은 交感神經節을 抑制함으로써 心搏減少를 일으키는 것으로 보인다.

(5) 그러나 이 結論을 그대로 人間에 適用할 수는 없다.

本 研究을 指導하여 주신 郭一龍 先生任과 實驗을 도와 주신 金光宇 金庸樂 兩 先生任에게 深深 感謝드립니다.

參 考 文 獻

- 1) Crawford, J.H.: *Influence of the vagus on heart rate*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 22:1, 1923.
- 2) McGuigan, H.: *Effect of small doses of atropine on heart rate*, *J.A.M.A.* 76:1338, 1921.
- 3) Morton, H.J., and Thomas, E.T.: *Effect of atropine on the hear rate*, *Lancet* 2:1313, 1958.
- 4) Rudolph, R.D., and Bulmer, F.M.: *Some cardiac*

- effects of atropine, *Amer. J. Med. Sci.* 168: 641, 1924.
- 5) Gravenstein, J.S., Andersen, T.W., and De Padua, C.B.: *Effects of atropine and scopolamine on the cardiovascular system in man*, *Anesthesiology* 25: 123, 1964.
 - 6) List, W., and Gravenstein, J.S.: *Effects of atropine and scopolamine on the cardiovascular system in man*, *Anesthesiology* 26:299, 1965.
 - 7) Harris, L.: *The action of digitalis and atropine on the peripheral blood pressure*, *Lancet* 1:1072, 1921.
 - 8) Busy, A.D.: *Perfusion of the medulla of the medulla of the turtle with atropin, caffeine, and with strychnin*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 14:313, 1919-1920.
 - 9) Heinekamp, W.J.R.: *Central influence of atropine and hyoscine on the heart rate*, *J. Lab. Clin. Med.* 8:104, 1922.
 - 10) Handerson, V.E.: *Sensitivity of different nerve endings to atropine*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 21: 99, 1923.
 - 11) Heymans, C., Pannier, R., and Verbeke, R.: *Influences des anticholinesterases prostigmine, eserine et diisopropylfluorophosphate et de l'atropine sur la transmission centrale et peripherique des excitations nerveuses*, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 72:405, 1946.
 - 12) Chauchard, P., and Chauchard, J.: *Action de l'atropine sur l'excitabilite des fibers sympathiques cardiac-acceleratrice chez le chien*, *C.R. Soc. Biol. (Par.)* 124:626, 1937.
 - 13) Eccles, R.M., and Libet, B.: *Origin and blockade of synaptic responses of curarized sympathetic ganglia*, *J. Physiol., London* 157:481, 1961.
 - 14) Levy, B., and Ahlquist, R.P.: *A study of sympathetic ganglion stimulants*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 137:219, 1962.
 - 15) 河仁鎬: *Atropine에 의한 心搏變動에 관한 研究*, *全南醫大雜誌* 3:191, 1967.
 - 16) Lish, P.M., Weikel, J.H., and Duncan, K.W.: *Pharmacological and toxicological properties of two new beta-adrenergic receptor antagonists*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 49:161, 1965.
 - 17) Black, J.M., Crowther, A.F., Shanks, R.G., Smith, L.H., and Dornhorst, A.C.: *A new adrenergic beta-receptor antagonist*, *Lancet* 1:1080, 1961.
 - 18) Black, J.M., and Stephenson, J.S.: *Pharmacology of a new adrenergic betareceptor blocking compound (Nethalide)*, *Lancet* 2:311e 1962.
 - 19) Boura, A.C.A., and Greene, A.F.: *The action of bretylium: Adrenergic neuron blocking and other effects*, *Brit. J. Pharmacol. & Chemother.* 14: 536, 1959.
 - 20) Collins, V.J.: *Principles and Practice of Anesthesiology*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1966.
 - 21) Volle, R.L.: *The action of several ganglionic blocking agents on the ganglionic discharge induced by diisopropyl phosphorofluoridate (DFP) in sympathetic ganglia*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 135: 45, 1962.
 - 22) Shaw, F.H., MacCallum, Monica, Dewhuhst, D.J., and Mainland, J.F.: *The possibility of the dual nature of sympathetic ganglion cells, III*, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Scs.* 29:153, 1951.
 - 23) Goodman, L.S., and Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 3rd. Ed., The Macmillan Company, New York, 1968.
 - 24) Green: *Handbook of Pharmacology*, pp. 113, 117, 1914.