

Diethyl ether 麻醉의 實驗的 研究

延世大學校 醫科大學 麻醉科學教室

<指導 吳 興 根 副教授>

金 晟 烈

=Abstract=

Experimental Study on Diethyl Ether Anesthesia

Sung Yell Kim, M.D.

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

(Directed by Dr. Hung Kun Oh)

Diethyl ether was first described by Valerius Cordus in 1540, and it is generally agreed that Crawford Long used ether for 3 surgical patients in 1842, and Morton subsequently gave a definitive public demonstration in Boston in October, 1846. After this, ether use became widely published and the news spread to London, where Drs. Boot and Squires soon used it on surgical cases at University College Hospital. The importance and volume of diethyl ether in the anesthesia field grew day by day and year by year and it is widely used by various techniques.

But, during the past decade, the frequency of usage of diethyl ether has declined and it is now hard to find new articles on diethyl ether. The reason is that the experience of induction is most unpleasant and stormy with secretions, vomiting and laryngospasm; also, excessive depth is often produced and in the post operative course, headache, nausea, vomiting and fluid or electrolyte disorders may follow. Another reason is the production of various new inhalation anesthetics.

Today, many serious complications of new anesthetics are reported; especially halothane may have a hepato-sensitive effect (Burnap 1958, Virtue 1958, Barton 1959, Temple 1962 and Bunker 1963) and new recent articles were published by McArdle (1968), Oyama(1969) and Markello (1969).

It should also be remembered that, although its use in clinical practice in Britain and other Western parts is now almost as limited as chloroform, ether is still the main inhalational anesthetic in many parts of the world, because diethyl ether is still an excellent anesthetic safer and perhaps more inexpensive than any other.

Since diethyl ether has recently been produced in Korea, objectives of the study were mainly reevaluation of the effects of diethyl ether through experimental animal studies.

Nine healthy normal dogs weighing approximately 10 kg. body weight were employed in this experiment and 4 dogs (group 1) anesthetized with Squibb ether and 5 dogs (group 2) with Korean made ether, were used for the study. Endotracheal intubation was done under light sedation with pentobarbital sodium 30mg/kg I.V. and the tube connected with a Ruben valve; Nonbreathing system which could be applied O₂ 0.3 to 0.5 L/min. through the Heidbrink Ohio Chemical Anesthesia Apparatus without any anesthetics.

Cannulations were applied into the right jugular vein for C.V.P. into the femoral artery for arterial pressure, the femoral vein for fluid infusion which contained Inulin and B.S.P. (priming doses were 50 mg/kg and 5 mg/kg and maintenance doses were 0.25 mg/kg/min. and 0.05 mg/kg/min.) using the

Harvard infusion pump (2 ml/min.), the other femoral artery for blood sampling, both ureters for urine collection, and the common bile duct for bile collection.

A Polygraph Grass Type 4 Channel Machine was connected for E.E.G., E.C.G., C.V.P. and arterial pressure.

During the whole of the study, E.E.G., E.C.G., arterial pressure, C.V.P. and arterial blood sampling for PaCO_2 , PaO_2 , pH and hemoglobin, and urine collection for Inulin clearance and bile collection for B.S.P. clearance was done every 20 minutes through a 4 hours (one hour for the pre-anesthetic period, two hours for the anesthesia period, and one hour for the post-anesthetic period.).

Arterial blood gas, and pH were analyzed with a Radiometer, hemoglobin by the hemophotometer, Inulin clearance by the Schreiner method and B.S.P. clearance by the Pitt acetone method.

After the post-anesthetic period, tissue specimens; the heart, lung, liver and kidney, were fixed in 10% formalin and stained with hematoxylin and eosin for histopathological study.

Results and Summary

An E.C.G. tracing with pulse rate, arterial pressure and C.V.P. were not changed significantly during ether anesthesia in dogs.

Within the first 60 minutes during ether anesthesia, PaO_2 were evaluated but after that gradually declined until post-anesthetic period. PaCO_2 , pH and hemoglobin values did not show any remarkable change in all experiments.

B.S.P. and Inulin clearances during ether anesthesia were decreased but recovered slightly in the post-anesthetic period.

Histopathologically, in a few dogs, a slight alveolar edema, capillary congestion, alveolar wall thickening, mucosal degeneration, destruction of bronchioles in the lung and glomerular ischemic changes in the kidney were observed. No other pathological findings in the heart and liver were found.

緒 論

1730年 Frobenius에 의해 spiritus aethereus라고紹介된 이 蒸發性吸入 麻醉劑도 15世紀頃 paracelsus가 ethyl alcohol에 黃酸을 混合 脫水시킨으로써 처음으로 diethyl ether를 合成하게 되었고, 1540年 Valerius cordus에 의해 記述되었다. 그 優秀한 麻醉作用은 19世紀 初에 이르러 Priestely, Bedds 및 Davy 등에 의해 차츰 알게 되었으며, 1841年 Crawford Long이 Georgia, Jefferson에 있는 自己집에서 臨床實驗에 使用해 보고 그 다음해에 手術患者 3例를 麻醉하는데 成功하였으나 不幸히도 널리 알려지지 못하였다. 그 後 1846年 William Morton이 Borson의 Massachusetts 綜合病院에서 行한 有名な ether 麻醉의 公開示範에서 成功함으로써 널리 全世界的으로 普及되게 되었다.

Ether의 藥理學的作用은 他 麻醉劑의 比較評價基準이 되었으며, 그間 ether가 걸은 길은 곧 現代 麻醉科學의 歷史라고 해도 過言이 아니다. Ether이 가지고 있는 安全하고도 強力하며 充分한 筋肉弛緩作用을 兼有한 優秀한 麻醉作用과 開放, 非開放, 非閉鎖 및 閉鎖式等 各種 吸入方法으로 投與可能하다는 點, 그리고 經濟的인

라는 點은 아직도 麻醉科 教育目的 및 臨床麻醉에 널리 利用하는 理由라 하겠다. 그 反面에 短點으로 알려진 ether自體가 가지고 있는 不快한 刺激性 臭氣로 인한 麻醉誘導時의 興奮, 喉頭痙攣, 惡心嘔吐, 氣道分泌物增加, 電解質損失, 麻醉後 脫水 및 頭痛, 麻醉誘導 및 恢復時間의 遲延과 引火爆發性等은 安全하고 強力하며 麻醉深度調節이 迅速容易한 非引火爆發性인 揮發性 麻醉劑의 研究開發의 指標가 되어 왔다. 이와같이 過去 120餘年間 ether가 많이 使用되어 왔음에도 불구하고 그 藥理作用에 있어서 아직도 明白치 않은 部分이 특히 心脈系統에 미치는 影響은 여러가지 意見이 區區하다(Churchill-Davidson, 1966).

最近韓國에서 麻醉用 ether를 生産試用을 契機로 하여 이 ether와 Squibb製品을 使用하여 各種機能에 對하여 動物實驗을 通한 全般的인 再檢討를 하여 보았기에 이에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

A. 動物操作

實驗動物로서 體重 10 kg 內外 韓國產雜犬을 使用하였다. 實驗前 16時間 絶食시킨 後 Pentobarbital sodium

30 mg/kg 을 靜脈內로 投與하여 麻酔시킨 다음 氣管內管을 插入하고(No. 9 內管) 內管外壁에 附着된 氣囊에 空氣를 注入하여 氣管內管을 通해서만 呼吸하도록 하였다.

其後 左側股靜脈 및 股動脈을 露出시켜 3 way stop-cock 에 連結된 polyethylene 管(口徑 3 mm, 길이 約 15 cm)을 各各 插入固定시키고 靜脈은 藥物投與에, 動脈은 血液採取코저 使用하였다. 한편 右側股動脈 및 頸靜脈을 露出시켜 polyethylene 管(口徑 3 mm, 길이 約 15 cm)을 插入固定한 後 Grass type 4 channel polygraph에 連結하여 動脈壓 및 中心靜脈壓을 各各 記錄 하게 하였으며, 四肢 및 前後頭部에 各各 針電極을 附着시켜 上記 polygraph에 連結하여 心電圖 Lead II 및 腦電圖(Fronto-Occipital bipolar lead)을 同時に 記錄觀察하게 하였다.

其後 上腹部正中線으로 開腹하고 膽囊結紮 後 總輸膽管에 polyethylene 管(口徑 3 mm, 길이 約 15 cm)을 插入固定하여 肝臟에서 流出되는 膽汁이 直接 繼續採取 되도록 하였다. 그리고 兩側 腰背部에 各各 切開을 加하여 左右輸尿管을 露出시켜 polyethylene 管(口徑 3 mm, 길이 約 15 cm)을 插入固定하여 尿를 各各 繼續採取토록 하였다.

B. 實驗操作

上記 動物操作이 끝난 後 約1時間 安靜시키고, 肝臟에서의 色素除去率을 測定키 爲하여 bromsulphalen 5 mg/kg 을 初回量으로 投與하고 血漿內 色素濃度의 急激한 變化를 防止하기 爲하여 生理食鹽水에 稀釋시킨 bromsulphalen 을 0.05 mg/kg/min. 速度로 Havard infusion pump를 使用하여 繼續 靜脈內로 注入하였다. 또 腎臟에서의 色素除去率을 測定키 爲하여는 Inulin 을 使用하였으며 初回量으로 50 mg/kg 을 靜脈內로 投與하고, 維持量으로 生理食鹽水에 溶解시킨 Inulin 을 0.25 mg/kg/min.로 上記 bromsulphalen 溶液과 함께 混合繼續投與하였다.

上記 色素投與開始後 約 90 分間 기다려 血中色素濃도가 比較的 固定된 때에 對照實驗에 들어갔다. Diethyl ether 投與前 對照實驗으로는 20 分間隙으로 約1時間동안 polygraph에 心電圖, 腦電圖, 心搏數, 動脈壓 및 中心靜脈壓을 記錄觀察하였으며 動脈血도 같은 時間에 採取하여 酸素 및 二酸化炭素分壓, pH와 血色素를 測定하였다.

肝臟에서의 bromsulphalen 除去率 및 腎臟에서의 Inulin 除去率을 測定하기 爲하여 20 分間隙으로 繼續 3 회에 걸쳐 血液, 膽汁 및 尿를 採取하였다.

이와 같은 對照實驗後 diethyl ether의 影響을 보기 爲한 本實驗에 着手하였는데 二種의 diethyl ether 即 Squibb

會社 製品(動物番號 1, 2, 3 및 4에 使用했음) 및 國內某産業社製品(動物番號 5, 6, 7, 8 및 9에 使用했음)을 Ohio Heidbrink No. 8 蒸發器에 넣어 每分 300 乃至 500 ml의 酸素와 함께 Ruben value를 利用하여 非再吸入式으로 投與하였다. 이때 輕한 麻酔를 維持하기 爲하여 腦電圖를 基準으로 하여 投與程度를 調節하였다. diethyl ether 投與中 120 分間 및 投與後 60 分間을 20 分間隙으로 polygraph에 心電圖, 腦電圖, 心搏數, 動脈壓 및 中心靜脈壓을 記錄하여 觀察함과 同時に Bromsulphalen 除去率 및 Inulin 除去率을 보기 爲하여서도 血液 膽汁 및 尿를 採取하였다.

C. 化學分析

血色素는 美國 Fisher Scientific Company Hemophotometer Model No. 55를 使用하여, 그리고 動脈血內의 酸素分壓, 二酸化炭素分壓 및 pH는 Denmark 製 radiometer를 使用하여 各各 測定하였다. 血漿 및 膽汁內 bromsulphalen 色素濃度는 Ochward 및 Pitts (1956)의 Aceton 抽出法에 依하여, 血漿 및 尿中 Inulin 色素濃度는 Schreiner變法에 依하여 各各 分析하였다.

D. 病理組織學的 檢査

動物實驗이 完了되었을 때 各 臟器를 肉眼의으로 觀察하여 보았으며, 또한 各動物의 肺, 心, 肝 및 腎臟의 生檢을 各臟器의 同一部位에서 實施하여 10% 中性 formalin에 固定한 다음 薄切하여 Hematoxylin 및 eosin 染色과 P.A.S. 染色을 하여 檢索하였다.

實驗成績

A. Diethyl ether 投與時의 腦電圖, 心電圖, 心搏數, 動脈壓 및 血色素變化

Diethyl ether 投與後 其 深度를 一定하게 維持시키기 爲하여 腦電圖를 觀察하였던바 全例에서 alpha 波 및 rhythmicity가 消失되었고 voltage가 낮았으며 徐波가 나타났으나 suppression이 나타나지 않은 것으로 보아 Clower(1953) 및 Martin(1959)에 依해 分類된 Level III, 即 Guedel 氏에 依한 麻酔深度 分類의 第三期, 第二相인 外科期로 維持된 것을 알 수가 있었다.

Diethyl ether 投與前, 中 및 後에 있어서 心電圖의 變化는 特別한 異常이 없었으며, 心搏數, 動脈壓, 中心靜脈壓 및 血色素를 測定하여 보여준 成績은 第 1, 2, 3, 및 4 表에 各各 記載한 바와 같다. 即 心搏數는 投與前에 平均 $153.33 \pm 15.13/\text{min.}$, 投與中 60 및 120 分時에 各各 163 ± 16.86 및 $160 \pm 16.60/\text{min.}$, 그리고 投與後에 $175 \pm 22.60/\text{min.}$ 로서 別로 意義있는 變化도 볼 수 없었다.

動脈壓은 diethyl ether 投與前에 收縮期壓/弛緩期壓

第1表 Diethyl ether 投與前, 中 및 後의 心搏數變動
(每分)

動物番號	體 重 (kg)	投與前	投 與 中		投與後
			60 分	120 分	
1	9	90	120	120	150
2	12	180	210	210	210
3	14	210	180	180	240
4	12	120	90	90	120
5	14	120	150	150	—
6	10	180	210	210	—
7	9	150	180	180	—
8	11	180	180	150	180
9	10	150	150	150	150
平均值±標準誤差		153.33 ±15.13	163.33 ±16.86	160 ±16.60	175 ±22.60

第2表 Diethyl ether 投與前, 中 및 後의 動脈壓變動
(收縮期壓/弛緩期壓 mmHg)

動物番號	體 重 (kg)	投與前	投 與 中		投與後
			60 分	120 分	
1	9	160/120	152/108	148/ 92	164/104
2	12	130/100	152/100	152/100	160/100
3	14	90/ 60	84/ 56	80/ 50	100/ 50
4	12	108/ 60	104/ 52	108/ 60	118/ 76
5	14	152/112	168/116	160/130	—
6	10	192/140	180/120	192/132	—
7	9	192/150	204/144	176/132	—
8	11	145/110	118/ 88	120/ 80	162/116
9	10	172/132	200/144	190/140	192/140
平均值±標準誤差		149 ±13.0	151 ±18.95	147 ±15.13	149 ±13.51
		109 ±11.33	103 ±11.70	102 ±11.93	98 ±14.90

이 平均 149±13.0 mmHg/109±11.33 mmHg 였든 것이
投與中 60 및 120分時에 151±18.96 mmHg/103±11.70
mmHg 및 147±15.13 mmHg/102±11.93 mmHg, 그리
고 投與後에 149±13.51 mmHg/98±14.90 mmHg 로 또
한 意義있는變動은 볼 수 없었다.

中心靜脈壓에 있어서는 diethyl ether 投與 前 6.22±
2.68 mmHg 이든 것이 投與中 60 및 120 分時에 8.05±
3.64 mmHg 및 7.44±3.80 mmHg 로 多少 增加하는 傾
向을 보였고 投與 後에도 9.66±3.27 mmHg 였으나, 統
計學的으로 意義있는 差異는 볼 수 없었다.

血色素值에 있어서는 投與前에 11.44±0.45 gm% 였었
고 投與中 60 및 120 分時에 11.57±0.62 gm% 및 11.96
±0.69 gm% 였으며 投與 後에는 11.43±0.66 gm% 로

第3表 Diethyl ether 投與前, 中 및 後의 中心靜脈壓
(mmHg)

動物番號	體 重 (kg)	投與前	投 與 中		投與後
			60 分	120 分	
1	9	10	12.5	10	13
2	12	4	10	10	10
3	14	6	8	8	12
4	12	8	10	12	11
5	14	2	4	3	—
6	10	8	10	10	—
7	9	4	2	6	—
8	11	10	10	6	8
9	10	4	6	2	4
平均值±標準誤差		6.22 ±2.68	8.05 ±3.64	7.44 ±3.80	9.66 ±3.27

第4表 Diethyl ether 投與前, 中 및 後의 血色素值
(gm%)

動物番號	體 重 (kg)	投與前	投 與 中		投與後
			60 分	120 分	
1	9	13.3	10.8	15.9	13.9
2	12	11.0	11.1	11.3	11.0
3	14	12.0	12.8	10.5	12.4
4	12	11.8	11.1	13.2	10.6
5	14	10.0	10.5	10.7	—
6	10	13.4	14.2	14.1	—
7	9	9.9	9.3	10.5	—
8	11	10.0	10.5	9.5	9.2
9	10	11.6	11.7	11.9	11.5
平均值±標準誤差		11.44 ±0.45	11.57 ±0.62	11.96 ±0.69	11.43 ±0.66

서 相互間的 別 差異가 없었다.

이와같이 diethyl ether 投與時에 있어서 心電圖, 心搏
數, 動脈壓, 中心靜脈壓 및 血色素는 其 投與前과 後를
比較하여 別로 意있는 變化를 볼 수 없었다.

B. Diethyl ether 投與時的 動脈血中 氣體分壓 및 pH 變化

全實驗過程을 通하여 酸素缺乏症, 二酸化炭素蓄積 및
pH 變化 如否를 보기 爲하여 diethyl ether 投與前, 中 및
에 動脈血氣體分壓 및 pH를 測定하여 본 成績은 第 5,
6 및 7 表에 提示한 바와 같다.

即 動脈血의 酸素分壓은 diethyl ether 投與前에 平均
129.32±14.23 mmHg 였든 것이 投與中 60 및 120 分時
에도 各各 179.67±15.60 mmHg 및 159.27±10.66 mmHg
로서 45.12% 및 23.16%의 增加率을 보이고 있으나

第5表 Diethyl ether 投與前, 中 및 後의
動脈血酸素分壓變動

動物番號	體 重 (kg)	投與前	投 與 中		投與後
			60 分	120 分	
1	9	109.4	151.3	156.5	122.5
2	12	99.1	130.4	148.5	121.7
3	14	103.8	160.2	154.2	112.5
4	12	138.6	173.0	140.6	148.7
5	14	126	165	145	—
6	10	190	245.5	232.8	—
7	9	190	272	116.6	—
8	11	108.2	168.9	168.9	115.0
9	10	98.8	150.7	170.3	104.0
平均值±標準誤差		129.32 ±14.23	179.67 ±15.60	159.27 ±10.66	120.5 ±6.19
%		100	145.12	123.16	93.18

第6表 Diethyl ether 投與前, 中 및 後의
動脈血二酸化炭素變動 (mmHg)

動物番號	體 重 (kg)	投與前	投 與 中		投與後
			60 分	120 分	
1	9	57.0	55.4	52.5	45.6
2	12	48.8	40.2	44.7	37.5
3	14	30.10	37.2	45.3	32.6
4	12	47.30	72.7	53.6	49.9
5	14	50.10	43.1	43.7	—
6	10	43.30	32.1	30	—
7	9	40.40	42.7	44.7	—
8	11	43.50	52.5	52.5	41.0
9	10	49.40	50.9	49.5	38.8
平均值±標準誤差		45.99 ±2.51	47.43 ±2.76	46.28 ±2.46	40.9 ±2.47

投與後 60 分에는 120.5±6.19 mmHg 로 投與前 値에 가까운 狀態로 돌아 오는 것을 볼 수 있었다.

二酸化炭素分壓은 diethyl ether 投與前, 中 60 및 120 分時와 後에 各各 45.99±2.51 mmHg, 47.43±2.76 mmHg, 46.28±2.46 mmHg 및 40.9±2.47 mmHg 로 別變動이 없었다.

pH 도 diethyl ether 投與前에 7.22±0.022 였고, 投與 中 60 및 120 分時에 各各 7.24±0.022 및 7.17±0.027 였으며, 投與後에도 7.14±0.002 로서 若干 減少하는 傾向은 있었으나 別로 意있는 差異는 볼 수 없었다.

C. Diethyl ether 投與時의 肝臟에서의 Bromsulphalen 除去率

Diethyl ether 가 肝臟機能 特히 膽汁 및 色素排泄機

第7表 Diethyl ether 投與前, 中 및 後의
動脈血 pH 의變動

動物番號	體 重 (kg)	投與前	投 與 中		投與後
			60 分	120 分	
1	9	7.18	7.18	7.06	7.08
1	12	7.24	7.28	7.22	7.24
3	14	7.27	7.34	7.32	7.07
4	12	7.08	7.12	7.10	7.08
5	14	7.21	7.26	7.26	—
6	10	7.26	7.28	7.18	—
7	9	7.27	7.23	7.15	—
8	11	7.24	7.24	7.14	7.23
9	10	7.19	7.21	7.13	7.13
平均值±標準誤差		7.22 ±0.022	7.24 ±0.022	7.17 ±0.027	7.14 ±0.002

能을 보기 爲하여 diethyl ether 投與前中 및 後 bromsulphalen 을 投與하면서 얻은 成績은 第8表에 記載한바와 같다. 即 投與前, 中 60 및 120 分時와 後의 膽汁流出量은 各各 0.063±0.013 ml/min., 0.057±0.017 ml/min., 0.043±0.020 ml/min., 및 0.043±0.007 ml/min 였고, bromsulphalen 除去率은 各各 36.68±2.45 ml/min., 31.87±2.92 ml/min., 30.44±2.86 ml/min. 및 31.48±1.75 ml/min.로서 diethyl ether 投與中 60 및 120 分時에 各各 13.11% 및 17.01% 로 減少하였다가 投與後 若干 恢復하는 傾向을 보였다.

D. Diethyl ether 投與時의 腎臟에서의 Inulin 除去率

腎臟에서 尿 및 色素排泄에 미치는 影響을 보기 爲하여 diethyl ether 投與前, 中 및 後의 尿量 및 inulin 除去率을 測定하였던바 그 成績은 第9表에 提示된 바와 같다. 即 diethyl ether 投與前, 中 60 및 120 分時와 後에 尿排出量은 0.898±0.17 ml/min., 0.69±0.19 ml/min., 0.25±0.086 ml/min., 및 0.29±0.19 ml/min. 였고, Inulin 除去率은 30.9±2.35 ml/min., 25.44±1.72 ml/min., 17.89±2.73 ml/min., 및 20.65±3.87 ml/min. 였었다. 이와같이 Inulin 의 尿中排泄은 diethyl ether 投與로서 60 및 120 分時에 各各 17.67% 및 42.1% 의 減少가 있었으나 投與後에는 多少 恢復되는 것을 볼 수 가 있었다.

E. Diethyl ether 投與後 各 臟器에 對한 病理組織學的 所見

肉眼的 所見: 全實驗過程이 끝나고 各 臟器를 檢査한바 肉眼的으로는 心, 肺, 肝 및 腎臟等에 아무런 變化도 볼 수 없었다.

組織學的 所見: 肺臟의 所見으로는 主로 肺臟組織의 肺胞와 小氣管枝中心으로 組織學的 所見을 觀察하여 보

第8表 Diethyl ether 投與前, 中 및 後의 Bromsulphalen 除去率

(ml/min)

動物番號	體 重 (kg)	投 與 前		投 與 中				投 與 後	
		* V_B	+ $C_{B.S.P}$	60 分		120 分		V_B	$C_{B.S.P}$
				V_B	$C_{B.S.P}$	V_B	$C_{B.S.P}$		
1	9	0.070	30.5	0.068	29.6	0.055	21.8	0.040	29.0
2	12	0.042	31.5	0.035	25.1	0.030	18.7	0.030	31.5
3	14	0.070	42.1	0.065	21.6	—	—	0.050	29.9
4	12	0.065	22.1	0.052	20.0	—	—	0.045	26.3
5	14	0.075	39.4	0.095	30.7	0.080	31.0	—	—
6	10	0.062	45.0	0.043	41.9	0.032	39.5	—	—
7	9	0.047	36.7	0.055	44.0	0.037	34.0	—	—
8	11	0.081	40.8	0.058	36.0	0.045	32.1	0.048	39.1
9	10	0.055	42.0	0.046	37.9	0.025	36.0	0.046	33.1
平均値±標準誤差		0.063 ±0.013	36.68 ±2.45	0.057 ±0.017	31.87 ±2.92	0.043 ±0.020	30.44 ±2.86	0.043 ±0.007	31.48 ±1.75
%		100	100	90.48	86.89	68.25	82.99	68.25	85.82

* V_B =膽汁 排出量 + $C_{B.S.P}$ =B.S.P 除去率

第9表 Diethyl ether 投與前, 中 및 後의 Inulin 除去率

(ml/min)

動物番號	體 重 (kg)	投 與 前		投 與 中				投 與 後	
		V_U ▲	+ C_{IN}	60 分		120 分		V_U	C_{IN}
				V_U	C_{IN}	V_U	C_{IN}		
1	9	0.25	28.6	0.216	17.8	0.015	13.0	0.015	15.0
2	12	0.47	37.0	0.263	23.5	0.070	16.0	0.144	22.9
3	14	0.38	22.1	0.230	19.7	—	—	0.10	12.0
4	12	0.28	20.3	0.225	18.6	—	—	0.14	10.8
5	14	1.39	37.0	0.96	28.4	0.32	26.7	—	—
6	10	0.78	42.0	0.60	23.0	0.30	20.0	—	—
7	9	1.82	28.6	2.02	31.6	0.70	10.0	—	—
8	11	1.89	32.5	1.00	29.4	0.21	17.0	1.24	33.7
9	10	0.82	30.0	6.69	27.0	0.41	22.1	0.12	29.4
平均値±標準誤差		0.898 ±0.17	30.9±2.35	0.69±0.19	25.44 ±1.72	0.25 ±0.086	17.89 ±2.73	0.29±0.19	20.65 ±3.87
%		100	100	76.84	82.33	27.84	57.9	32.29	66.83

▲ V_U =尿排出量 + C_{IN} =Inulin 除去率

왔다(第10表 參照).

動物番號 2 및 3을 除外한 全例에서 肺泡組織에 輕한 浮腫을 볼 수 있었으나, 또 3 및 5를 除外한 全例에서 毛細血管鬱血을 볼 수 있었다. 그러나 出血狀은 全例에서 볼 수 없었다. 動物番號 5, 6, 7, 8 및 9에서는 肺泡壁肥厚를 多少 찾아 볼 수 있었다. 또 小氣管枝의 組織學的變化로 粘膜炎의 變性(degeneration)및 破壞의 疑心이 가는 所見이 몇例에서 볼 수가 있었다. 其他 臟

器所見으로 腎臟의 組織學的 所見은 뚜렷하지는 않으나 腎糸絨體 毛細血管의 貧血狀을 動物番號 5, 6, 7, 8 및 9에서 疑心할 程度였으며, 近位 및 遠位迂曲尿管에는 아무런 所見이 없었다. 其他 心 및 肝臟의 病理學的 所見에는 特記할 만한 것이 없었다.

考 按

Ether 麻醉에 對한 動物實驗 및 臨床實驗을 통한 研究

第10表 Diethyl ether 投與後 肺臟의 組織學的所見

動物番號	部位所見	肺 胞				小氣管枝	
		浮腫	毛細血管鬱血	出血狀	肺胞壁厚	粘膜炎性	破 壞
1		±	+	—	—	+	—
2		—	+	—	—	—	—
3		—	—	—	—	—	—
4							
5		+	—	—	+	+	—
6		++	++	—	++	+	++
7		+	++	—	+	+	+
8		+	+	—	++	+	+
9		+	++	—	+	+	+

(動物番號 1 2 3 및 4는 Squidd 製 ether 使用한 例)

業積들이 過去 120 餘年間 많은 學者들에 依해 報告 되어 왔으나, 서로 相異된 點도 있어 本 研究에서 얻은 成績을 土臺로 하여 綜合 考察코져 한다.

一般的으로 ether 를 爲始한 蒸發性麻酔劑들은 基本的으로 세 가지 類似點을 갖고 있다. 即 室溫下에서 液體이며, 極히 強力하고, 血液, 細胞液 및 脂肪에 比較的 잘 溶解된다는 點들이다. 이 血液 및 組織으로의 溶解性은 平衡을 遲滯시키며, 麻酔透導를 遲延시킨다. 따라서 麻酔透導時肺胞內의 分壓을 上昇시키기 爲해서는 吸入麻酔劑의 濃度を 繼續 增加시켜야만 되고, 麻酔中 그 深度는 그 吸入濃度を 漸次 減少시키지 않는 限 깊어지게 되기 마련이다. 本 研究에서는 動物實驗操作上 不可避하게 使用한 pentobarbital sodium 의 影響이 可及의 적어진 後에 本實驗에 着手하였으며, ether 의 投與濃도는 血壓 및 呼吸等の 臨床症狀과 腦電圖에 [依據하여 調節하였다. 勿論 腦電圖의 變化는 投與된 麻酔劑의 投與濃度外에도 酸素缺乏, 二酸化炭素蓄積 및 腦血流 減少 등의 影響을 받음은 事實이나 結果의으로 ether 投與時의 動脈血中 酸素 및 二酸化炭素分壓과 動脈壓等の 成績으로 미루어 보아 腦電圖의 所見은 麻酔深度 評價의 좋은 指標가 된 듯 하다.

Ether 는 呼吸路를 刺戟하여 唾液 및 氣管枝分泌物을 增加시키는 反面, 氣管枝 및 細氣管枝의 內徑을 擴張시키고, 細氣管枝末端을 刺戟하여 呼吸中樞를 反射的으로 興奮시키고 또한 壓力受容器 및 知覺受容器를 銳敏하게 하여 呼吸數 및 量을 增加시킨다. 麻酔가 깊어지면 漸次 分時呼吸量이 減少되고 無呼吸狀態에 들어가며 唾液分泌는 抑制된다. 따라서 本 研究에서와 같은 輕麻酔下에서는 自發呼吸만으로는 動脈血中 酸素 및 二酸化炭素分壓이 正常圈內에 머무르거나 若干의 變動을 招來할 程度로 維持가 됐다. 然이나 動脈血中 pH는 甚한 酸血症

을 보였는데, 이는 雜犬實驗에서 흔히 보는 代謝性 酸素症의 所見이다. 그러나 正常成人에 있어서는 ether 投與로서 酸血症이 나타나는 일은 稀貴하다(Bunker, 1963). 이와 같은 差異는 ether 投與結果 家犬에서 遊離 되는 adrenaline 및 Nor-adrenaline 의 量이 같으나 人體에 있어서는 主로 nor-adrenaline 이 遊離되는 까닭이라고 한다. 即 nor-adrenaline 은 代謝作用에 別로 關與하지 않으나 adrenaline 은 家犬組織으로 부터의 乳酸의 遊離를 增加시키기 때문이라고 한다. 그러나 여기에도 例外가 있어서 交感神經機能이 增加된 小兒에서는 ether 麻酔中 中等度の 代謝性 酸血症이 發生하는 傾向이 있다. 그뿐만 아니라 乳酸利用이 障礙된 代謝性疾患을 갖고 있는 成人에 있어서는 ether 麻酔中 甚한 代謝性酸血症의 發生傾向이 있다고 한다(Bunker, 1963). 이와같은 것은 cyclopropane 이나 thiopentone-N₂O 麻酔에서 볼 수 있는 現象이다.

血壓의 變化는 心搏出量, 末梢血管抵抗 및 血量 等에 依해 左右된다. Ether 投與時 心筋收縮力은 分離한 心臟 또는 心肺標本에서는 抑制되나(Price 等, 1955) Ether 麻酔中 交感神經系의 作用이 主로 nor-adrenaline 의 遊離에 依하여 增加됨으로(Jones 等, 1962) 健全한 動物 및 人間에 있어서는 이 心臟에 對한 ether 의 直接的인 抑制作用이 交感神經機能의 亢進으로 因하여 拮抗되어(Brewster 等, 1953 및 Price, 1959) 心筋收縮性은 ether 輕麻酔下에서도 거의 正常으로 維持된다고 Shimamoto (1964)는 報告하였고, 心搏出量은 大概 變하지 않거나, 若干 增加한다고 하였다.

血量에 있어서는 血漿量이 若干 減少되며, 따라서 細胞外液은 增加된다고 Price 等(1956)이 報告한 바 있고, 血色素量은 二次的인 影響을 받는다고 하였는데 本 研究에서는 血色素의 變動이 없었던 것으로 보아 血量에 있어서도 ether 投與中 큰 變動이 없었던 것 같다.

Jones 等(1962)은 ether 麻酔中 末梢抵抗이 下降한다고 報告한 바 있으나, 組織臟器에 따라 血管反應은 相異하다. 即 皮膚 및 筋肉의 血管은 ether 에 依하여 擴張되는 바 이는 nor-adrenaline 의 正常收縮作用이 ether 에 依해 遮斷되는 結果라고 하며, 그 反面에 腎臟의 血管은 顯著히 收縮되든가 하면 心臟血管에도 別影響이 없다고 한다.

이와 같은 理由때문에 ether 麻酔時 血壓은 主로 麻酔深度에 依存하며, 本 研究에서와 같이 輕麻酔下에서는 血壓에 別 큰 變動을 주지 않는 것 같다.

Ether 投與로 因한 不整脈의 大部分은 Supraventricular origin 이며, 傳導系의 下行性抑制가 特徵의이다. Collins (1966)는 臨床例中 20%에서 premature ventricular con-

tracture을 보았으며, displaced pacemaker의 65%가結節性搏動(nodal rhythm)을 가지고 있었다고報告하였다. 그反面에 ether는 cyclopropane이나 halothane投與時發生하는心室不整脈을防禦하는抗不整脈作用을 가지고 있는데 이는 cyclopropane이나 halothane投與로發生된 1) 二酸化炭素蓄積의減少, 2) 心臟에서의過敏한 catecholamine의作用遮斷, 3) 交感神經節의抑制 및 4) 迷走神經의抑制에起因된다고하였다. 따라서 ether投與時는 cyclopropane이나 halothane때와 달리心室細動誘發의憂慮 없이 epinephrine 및 nor-epinephrine을 사용할 수 있다. Robertson等(1956)은 ether麻醉誘導時에는全身의壓力受容器(systemic baroreceptor)를銳敏하게 함으로써 또한肺心反射等에依하여心臟等에反射的抑制作用을招來하여麻醉가 더 깊어짐에 따라房室結節性搏動이 흔히 나타난다고하였다. 그러나本實驗에서不整脈의出現을 볼 수 없었음은麻醉深度가輕하였고,動脈血中氣體分壓,脈壓,動血量 및機械的刺激等이 없었기 때문인 듯하다.

心搏數의變化에 있어서 McArdle(1968)는別差가 없었다고하였으나 Elfstrand(1899~1900)는交感神經機能의亢進과部分的으로迷走神經作用의抑制로因하여心搏數가意義있게增加한다고하였거니와本研究에 있어서도心搏數의增加하는傾向이 있는 것으로보아後者の報告에近似함을觀察할 수 있었다.

中心靜脈壓에 있어서도統計學的으로意義는 없으나,若干上昇하는傾向을 보였는데, 이것이 ether의直接的인心臟의抑制作用에依했는지는疑心스럽다.

前述한 바와 같이 ether는交感神經系를興奮시켜 nor-adrenaline을遊離시켜心筋에對한抑制作用을拮抗하는가하면末梢血管에서는이 amine의作用을遮斷하기도한다. 이와 같이 ether가循環系에 미치는影響은아직도確實치는 않으나本研究에서와 같이輕한 ether麻醉下에서는血壓,心電圖,心搏數 및 中心靜脈壓이別로意義있는變動 없이 잘維持됨을 볼 수 있었다.

Ether의直接的인肝毒作用은 없으며,細胞學的損傷의證據도提示된 바 없다. 그러나肝臟機能은正常人에 있어서는相當數에若干低下됐다가數日後恢復됨이 여러學者에依해報告되었다. 그러나 이미肝臟機能이低下된患者에서는 ether麻醉로頻繁히 그리고 오래동안甚한影響을 받는다고報告되었다(Collins, 1966).

肝血流은 正常人的心搏出量(約 5 l/min.)의約 25%인約 1.25乃至 1.5 l/min.이나麻醉下에서도거기서 25%가減少되어約 0.88 l/min.로減少되며深麻醉下에서는 그半으로減少된다고한다(Shackman等 1953).

Price等(1965)은 cyclopropane麻醉下에서 indocyanine

green을使用하여肝血量이減少됨을報告하고 이는內臟血管床에 있어서增加된交感神經機能의二次的인作用이라고하였다. Halothane麻醉時는內臟血管張力の變化 없이肝血流가減少되는데 이는血壓下降으로因한二次的인影響일 것이라하였다(Churchill-Davidson, 1966). 그러나吳(1965)는家犬에서放射性 colloidal gold를使用하여 halothane을投與後血壓을 80 mmHg로下降시켰을 때의肝血量이 오히려血壓 170 mmHg인非 halothane投與群보다增加함을觀察하고 halothane投與時血壓 및心搏出量이減少된狀態에서는肝臟內血管이 몹시擴張됨을示唆한다고하였다. 一般的으로輕麻醉下에서皮膚 및筋肉의血流가大端히增加되는反面心搏出量의代償的增加가 없는가슴에內臟血管의收縮으로 그곳에 갖고 있는血液을末梢로보냄으로서 그結果肝血流가減少되는 것으로解釋하고 있으며이血管收縮은 catecholamine의增加에起因되는 것으로알려져 있다.

臨床的肝臟機能檢査로서 가장 흔히 사용되는 것은 B.S.P.의排泄狀態를分析하는方法이라하겠으며(MacDonald, 1938 및 Mateer等, 1943) ether投與後肝細胞內로의 B.S.P.攝取過程을測定하는所謂 B.S.P. retention test를使用한動物 및臨床實驗的報告는 많으나投與된 B.S.P.가肝細胞內에攝取되어一旦濃縮되었다가徐徐히膽管內로分泌되는所謂分泌過程을究명한例는 매우稀貴하다(Brauer等, 1950). Epstein等(1961)은 pentothal sodium과 succinylcholine을使用하였을 때肝臟의 B.S.P. extraction 및膽汁除去率이減少됨을報告한 바 있으며 Morris(1960)는 10乃至 25%의二酸化炭素를 halothane과 함께投與하였을 때血壓의下降과 B.S.P.除去率의減少를觀察하였으며同時に肝臟에甚한損傷을보았다고하는데 그理由는二酸化炭素 및酸素缺乏症等에起因한다고하였다. 吳(1965)는 halothane投與前後에 있어서 B.S.P.除去率에別變化가 없었는데 이는或是二酸化炭素의蓄積 또는酸素缺乏症 등이 없었는데도不拘하고膽汁分泌 및 B.S.P.除去率이減少되었음은肝血流의減少에起因되는 듯하다.

尿量은 chloroform麻醉때와 같이 ether投與後에도減少되며貧尿의機傳은大概 ether投與後交感神經系의機能이亢進되어腎臟血管收縮을招來하며糸絛體濾過 및腎血漿流量이減少되고濾過率(F.F.)은上昇되며, A.D.H.遊離增加로細尿管에서의水分의再吸收가增加되는結果라고하겠거니와(Collins, 1966)腎血漿流量은正常人에서心搏出量(5 l/min.)의約 20~25%, 即 1,100~1,200 ml/min.의血液이兩側腎臟으로供給되고 있으며輕麻醉下에서約 800 ml/min.로減少되고深麻醉下에

는 200 ml/min 以下로 減少된다고 한다. 이와같이 腎血流量은 麻酔 및 그 深度와 密接한 相關 關係를 갖고 있는바 本 研究에 있어서도 尿量은 投與前(100%)에 비해 ether 投與後 60 및 120 分時에 各各 76.84 및 27.84 %로 顯著히 減少되었으며 Inulin 除去率도 投與前(100%)에 비해 投與後 60 및 120 分時에 各各 82.33 및 57.9 %로 減少되어 있다. 이와같은 減少는 動物實驗操作에도 關係가 없지 않은 것이나 cyclopropane 이나 thiopentone 後에서와 같이 腎臟血流的 거의 即刻의인 下降에 依據한 듯 하다. 그리고 腎臟機能은 麻酔後 곧 正常으로 恢復된다고 하였거니와(Burnett 等, 1949), 尿量 및 Inulin 除去率이 ether 投與後 차츰 恢復됨을 觀察할 수 있었다.

呼吸器를 通하여 投與된 ether 는 肺胞壁를 通過하여 肺胞毛細血管으로 移行되고 體循環을 따라 體組織으로 運搬된다. 그 排泄은 投與時의 逆過程을 밟아 投與된 ether 의 90 % 以上이 肺를 通하여 나머지 尿, 浮汁, 汗腺 및 其他 分泌物와 함께 體外로 排出 된다(Collins, 1966). Wylie 및 Churchill-Davidson (1966)은 ether 는 體內에서는 分解되지 않는다고 말하였으나 Van Dyke 等(1964)은 若干 體內에서 酸化된다고 하였고 Collins (1966)는 細胞學的인 變化를 惹起키 않는다고 하였다. 그러나 ether 의 製造 또는 貯藏過程에서 그 分解產物이 同時에 投與되는 境遇에는 組織의 變化를 가져 오는 듯 하다. 即 製造時에는 thioacid, sulfuric acid, thio-ether, sulfate 및 aldehyde 等이 汚染될 수 있으며 貯藏時에는 水分 및 空氣의 存在下에서 熱 및 光線에 露出됨으로서 ether peroxide 및 acetaldehyde 가 徐徐히 形成되며 此外 alcohol, sulfuric acid, mercaptans 및 ethyl esters 等이 形成된다(Wylie 및 Churchill-Davidson 1966 및 Collins, 1966). 그러나 이 不純物이 投與時間에 따라 生體에 미치는 害毒作用이 다른 듯 하다. 即 Burne (1946)는 aldehyde 는 0.5 %, Mercaptans 는 1 % 및 peroxide 0.5 % 未滿의 濃度는 動物에서는 別로 意義있는 病變을 보이지 않았으나 그 以上の aldehyde 나 peroxide 의 濃度에서는 氣管枝의 纖毛에 顯著한 損傷을 준다고 報告하였고 Wylie 및 Churchill-Davidson (1966)는 Mercaptans 이 ether 와 함께 投與됨을 때 呼吸에서 特異한 生鮮비린내가 나며 往往 頻脈 및 低血壓를 招來한다고 하였다. 本 研究에서는 2 時間의 ether 投與後에 投與動物 全體에서 一律의으로 나타나는 것은 아니나 病理組織學的으로 肺胞의 毛細血管鬱血, 肺胞浮腫 및 肺胞壁의 肥厚와 小氣管枝의 粘膜變性 및 破壞를 볼 수 있었고 Squibb 製에 비해 國產 ether 을 使用한 例에서 더 많이 觀察되었고 腎臟에서는 糸毬體의 貧血狀을 볼 수 있었다.

以上の 事實로 미루워보아 ether 投與中 腦電圖로 Level

Ⅲ이 維持되는 동안 自發呼吸下에서 動脈血中 酸素 및 二酸化炭素分壓도 正常으로 維持되었고 動脈壓, 中心靜脈壓 및 血色素量은 別變動이 없었으나 心搏數는 若干 增加하는 傾向을 보였으며 心電圖上에는 異常이 없었다.

그러나 ether 投與中 肝臟에서 B.S.P.除去率이 減少되고 腎臟에서 Inulin 除去率이 顯著히 低下되었는데 이는 ether 投與로 인한 肝臟 및 腎臟血流的 代常性 減少에 의하여 招來된 것으로 思料되며 病理學的 組織所見으로는 肺臟에서 肺胞의 浮腫, 毛細血管鬱血 및 肺胞壁肥厚와 小氣管枝粘膜變性 및 破壞等과 그리고 腎臟에서 糸毬體의 貧血狀을 觀察할 수 있었다.

따라서 ether 自體로 輕麻酔下에서는 呼吸 및 循環系에 미치는 影響은 別無하나 肺臟機能은 一時的으로 抑制됨을 觀察하였고 肺臟組織에 輕微한 影響을 미치고있는 事實에 對하여는 投與된 ether 內의 下純物 含有 如否에 對한 앞으로의 檢討가 要望된다 하겠다.

結 論

Diethyl ether 을 9 마리의 家犬에 投與하여 다음과 같은 所見을 얻었다.

- 1) Diethyl ether 投與時 心電圖, 動脈壓, 中心靜脈壓 및 血色素은 그 投與前, 中 및 後에 있어서 別意義있는 變化는 없었고 心搏數에 있어서는 若干의 增加하는 傾向을 볼 수 있었다.
- 2) Ether 實驗全過程을 通하여 動脈血中 二酸化炭素分壓 및 pH 의 變化는 別無하였으며 酸素分壓은 ether 投與로 上昇하였다.
- 3) Ether 投與時 肝臟의 bromsulphalen 除去率은 減少하는 傾向을 보였으며 ether 投與中止後 한 시간에도 顯著한 恢復를 볼 수 없었다.
- 4) 腎臟의 Inulin 除去率도 ether 投與中 顯著하게 減少하였으며 投與中止後 한 時間에는 恢復하는 傾向을 보였다.
- 5) Ether 投與後 各 臟器組織을 組織學的으로 檢索하였던 바 肺臟에서 肺胞의 輕微한 浮腫, 毛細血管鬱血 및 肺胞壁肥厚와 小氣管枝의 粘膜變性 및 破壞를 나타낸 例가 있었으며 腎臟의 腎糸毬體 貧血狀도 볼 수 있었다. 此外 心 및 肝臟組織의 組織學的所見에는 아무런 異常을 볼 수 없었다.

以上과 같이 本實驗의 結果로 보아 ether 投與後 肝 B.S.P. 除去率 低下, 肺臟 및 腎臟의 組織學的 變化가 輕微하나나 出現되는 되는 것으로 보아 ether 의 實質臟器 特히 呼吸器系統에 對한 毒性的 檢索이 加一層 必要하다고 思料되는 바이다.

—◇ 金晨烈 論文 寫眞附圖 吳 說明 ◇—

附圖 1. 動物番號 3의 肺臟組織所見
特別한 病理學的의 所見이 없음.
H & E 및 P.A.S. 染色×430

附圖 2. 動物番號 6의 肺臟組織所見
輕微한 肺胞의 浮腫, 毛細血管鬱血 및 肺胞壁
肥厚와 小氣管枝粘膜變性 및 破壞가 보임.
H & E 및 P.A.S. 染色×430

附圖 3. 動物番號 2의 腎臟組織所見
顯著한 病理學的의 所見이 없음.
H & E 및 P.A.S. 染色×100

附圖 4. 動物番號 8의 腎臟組織所見
輕微한 糸絛體의 萎縮과 貧血狀을 보임. H & E
및 P.A.S. 染色×100

本論文을 完成함에 있어 始終 懇曲하신 指導鞭撻을 하여 주신 吳興根 副教授任과 校閱의 高勞를 아끼지 않으신 洪思夷教授 및 李有福教授任에게 感謝를 올리는바 입니다. 또한 本實驗을 여러가지로 도와주신 李用雨講師任과 洪哲基先生任을 비롯한 延世大學校 醫科大學 生理學教室員 諸位께 感謝드리며 研究費를 支出해 주신 China Medical Board에 謝意를表하는 바이다.

參 考 文 獻

- Adriani, T.: *Appraisal of current concepts in anesthesiology*. The C. V. Mosby Comp. 12 St. Louis, 1964.
- Barton, J.D.M.: *Jaundice and halothane*. *Lancet*, 1:1097, 1959.
- Bennett, L.L. and Fisher, C.W.: *Effects of ether on myocardium of dog*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 93:482, 1948.
- Blalock, A.: *Effect of ether anesthesia on the cardiac output*. *Arch. Surg.* 14:732, 1927.
- Blalock, A.: *Effects of ether, chloroform and ethyl chloride anesthetics on minute cardiac output and blood pressure*. *S.G.O.* 46:72, 1928.
- Bourne, W.: *Pure ether and impurities; A review*. *Anesthesiology*. 7:599, 1946.
- Brauer, R.W. and Pessotti, R.L.: *Hepatic uptake and biliary excretion of bromsulphthalein in the dogs*. *Am. J. Physiol.* 162:565, 1950.
- Brewster, W.R., Jr., Isaacs, J.P. and Andersen, W.T.: *Depressant effect of ether on myocardium of dog and its modification by reflex release of epinephrine and norepinephrine*. *Amer. J. Physiol.* 175:399, 1953.
- Bunker, J.P. and Blumenfeld, C.M.: *Liver necrosis after halothane anesthesia*. *New Engl. J. Med.* 268:531, 1963.
- Burnap, T.K., Galla, S.J. and Vandam, L.D.: *Anesthetic circulatory and respiratory effects of fluothane*. *Anesthesiology* 19:307, 1958.
- Burnett, C.H., Bloomberg, E.L., Shortz, G., Compton, D.W. and Beecher, H.K.: *A comparison of the effects of ether and cyclopropane anesthesia on the renal function of man*. *J. Pharmac. exo. Therap.* 96:380, 1949.
- Clowes, G.H.A., Kretchmer, H.E., McBurney, R.W. and Simeone, F. A.: *E.E.G. in evaluation of effects of anesthetic agents and CO₂ accumulation during surgery*. *Ann. Surg.* 138:558, 1953.
- Collins, V.J.: *Principles of anesthesiology*. Lea & Febiger. 1966.
- Dripps, R.D., Eckenhoff, J.E. and Vandam, L.D.: *Introduction to anesthesia*. 3rd ed. 332, 1967.
- Elfstrand, M.: *Boebachtungen uber die Wirkung einiger aliphatischer Kohlenwasserstoffe, Verglichen mit derjenigen des Aethers, und uber das Verhalten der vaguserregbarkeit Wahrend der Narkose*. *Arch. Exp. Path. Pharmac.* 43:435, 1899-1900.
- Epstein, R.M., Wheeler, H.O., Frumin, M.J., Habif, D.V., Papper, E.M. and Bradley, S.E.: *The effect of hypercapnia on estimated hepatic blood flow, circulating splanchnic blood volume and hepatic sulfobromophthalein clearance during general anesthesia in man*. *J. Clin. Invest.* 40:592, 1961.
- Etsten, B. and Li, T.H.: *Effects of anesthesia upon heart*. *Amer. J. Cardiol.* 6:706, 1960.
- Faulconer, A. Jr.: *Correlation of concentrations of ether in arterial blood with E.E.G. patterns occurring during ether with oxygen and N₂O, O₂, and ether anesthesia of human surgical patient*. *Anesthesiology* 13:361, 1952.
- Fisher, C.W., Bennett, L.L. and Allahwala, A.: *Effects of inhalation anesthetic agents on the myocardium of the dog*. *Anesthesiology*. 12:19, 1961.
- Fletcher, G., Pender, J.W. and Wood, E.H.: *Hemodynamic effects of ether anesthesia and surgery in 11 cases*. *Anesth. & Analg* 35:18, 1956.
- Greisheimer, F.M., Ellis, D.W., Webber, D.L., Nawara, F., Baker, J.G. and Webster, M.R.: *Cardiac output by cuvette oximeter under ether anesthesia*. *Amer. J. Physiol.* 177:493, 1954.
- Guedel, A.E.: *Inhalation anesthesia*. 2nd ed. New York; The Macmillan Co. 1951.
- Habif, D.V., Papper, E.M. and Fitzpatrick, H.F.: *Renal and hepatic blood flow, glomerular filtration rate and urinary output of electrolytes during cyclopropane, ether and thiopental anesthesia, operation and immediate postoperation period*. *Surgery* 30:241, 1951.
- Hamelberg, W., Sprause, J.H., Mahaffey, J.E. and

- Richardson, J.A.: *Catecholamine levels during light and deep anesthesia*. *Anesthesiology* 21:297, 1960.
- Johnson, S.R.: *Effect of some anesthetic agents on circulation in man. With special references to the significance of pulmonary blood volume for the circulatory regulation*. *Acta Chir. Scand., Suppl.* 158:143, 1951.
- Jones, R.E., Linde, H.W., Deutsch, S., Dripps, R.D. and Price, H.L.: *Hemodynamic actions of diethyl ether in normal man*. *Anesthesiology*. 23:299, 1962.
- Kobacker, J.L. and Rigler, R.: *Behavior of extracardiac nerves of cat under ether anesthesia potential source of error*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 37:161, 1929.
- Kubota, Y., Schweizer, H.T. and Vandam, L.D.: *Hemodynamic effects of diethyl ether in man*. *Anesthesiology* 23:306, 1962.
- Levy, M.L., Palazzi, H.M., Nardi, G.U. and Bunker, J.P.: *Hepatic blood flow variations during surgical anesthesia in man measured by Radioactive colloid*. *S.G.O.* 112:289, 1961.
- MacDonald, D.: *Some observation on the disappearance of bromsulphalen dye from the blood, its relation to liver function (preliminary report)*. *Canad. M.A.J.* 39:559, 1938.
- Markello, R., Thweatt, R.C., Lauria, J.I., Baker, J.M. and Schuder, R.J.: *Effect of hyperventilation of cardiac output during ether anesthesia*. *Anesthe & Analg.* 48:99, 1969.
- Martin, J.T., Faulconer, A. Jr. and Bickford, R.D.: *E.E.G. in Anesthesiology*. *Anesthesiology* 20:359, 1959.
- Matear, J.G., Beltz, J.I., Marison, D.F. and Mac-Millan, J.M.: *Liver function test*. *J.A.M.A.* 123:723, 1943.
- McArdle, L., Black, G.W. and Unni, V.K.N.: *Peripheral vascular changes during diethyl ether anesthesia*. *Anesthesia*. 23:203, 1968.
- Miles, B.E. and deWardener, H.E.: *Renal vasoconstriction produced by ether and cyclopropane anesthesia*. *J. Physiol.* 118:140, 1952.
- Morris, L.E.: *Comparison studies of hepatic function following anesthesia with the halogenated agents*. *Anesthesiology* 21:109, 1960.
- Normann, N. and Lofstrom, B.: *Interaction of d-tubocurarine, ether, cyclopropane and thiopental on ganglionic transmission*. *J. pharmacol. Exp. Ther.* 114:231, 2955.
- 吳興根: *Halothane 이 肝臟機能에 미치는 影響*. *대한마취과학회지* 1:9, 1968.
- Price, H.L. and Helrich, M.: *The effect of cyclopropane, diethyl ether, nitrous oxide, thiopental and hydrogen ion concentration on the myocardial function of the dog heart-lung preparation*. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 115:206, 1955.
- Price, H.L., Helrich, M. and Conner, E.H.: *A relation between hemodynamic and plasma volume alterations during general anesthesia in man*. *J. Clin. Invest.* 35:125, 1956.
- Price, H.L., Linde, H.W., Jones, R.E., Black, G.W. and Price, M.L.: *Sympathoadrenal responses to general anesthesia in man and relation to hemodynamics*. *Anesthesiology* 20:563, 1959.
- Price, H.L.: *Circulatory actions of general anesthetic agents*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2:163, 1961.
- Price, H.L.: *Deutsch, S., Cooperman, L., Clement, A.J. and Epstein, R.M.: Anesthesiology (in the press)*, 1965.
- Robertson, J.D., Swan, A.A.B. and Whitteridge, D.: *Effect of anesthetics on systemic baroreceptors*. *J. Physiol, Lond.* 131:463, 1956.
- Schreiner, G.E.: *Determination of inulin by means of resorcinol*. *Proc. Exp. Biol. Med.* 74:117, 1950.
- Shackman, R., Graber, I.G. and Melrose, D.G.: *Liver blood flow and general anesthesia*. *Clin. Sci.* 12:307, 1953.
- Shimosato, S.: *Ventricular function during anesthesia. In, Effects of anesthetics on the circulation (Price, H.L. and P.J. Cohen, Editors) Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, 1964.*
- Temple, R.L., Cote R.A. and Gorens, S.W.: *Massive hepatic necrosis following general anesthesia*. *Curr. Res. Anesth.* 41:586, 1962.
- Van Dyke, R.A., Chenoweth, M.B. and A. Van Poznak: *Metabolism of volatile anesthetics. I. Conversion in vivo of several anesthetics to 14 CO₂ and chloride*. *Biochem. Pharmac.* 13:1239, 1964.

- Virtue, R. W. and Payne, K.W.: *Postoperative death after Fluothane*. *Anesthesiology* 19:562, 1958.
- Vourc'h, G. and Schnobelen, E.: *Hepatonephrite aigue mortelle apres anesthesie comportant de l'halothane (Fluothane)*. *Anesthe. & Analg.* 17:466, 1960.
- Wyant, G.M., Donaldson, H.V. and Merriman, J.E.: *Observations on pulmonary circulation during light ether anesthesia*. *Canad. Anesth. Sec. J.* 8:28, 1961.
- Wylie, W.D. and Churchill-Davidson, H.C.: *A practice of anesthesia*. 2nd ed. *Year Book Med. Publishers, Inc.* 35 East Wacker Drive, Chicago. 1966.
-