정맥마취 2004; 8: 87～94

□ 종 설 □

신경-근육 전달체계와 근이완제

순천향대학교 의과대학 마취통증의학교실

이 정 석

서 론

1846년 임상 마취가 시작되면서 많은 환자들의 육체적, 정신적 고통을 없애주면서 그 동안 불가능한 것으로 여겨졌던 많은 수술들을 가능하게 한 것과 마찬가지로 1942년 curare가 임상에 사용되면서 외과 수술의 영역을 확장시켰다. Ether나 아산화질소가 정신적 쾌락을 위해 오랫동안 사용되면서 사람들의 곁에 가까이 있었으나 마취제로 탄생되기 위해서는 용기 있는 선각자가 필요했듯이 근이완제 분야에서도 같은 일이 반복되었다. Curare는 아마존 유역의 원주민이 사용하던 화살독으로 근육의 수축을 억제하여 호흡근을 마비시킴으로서 죽음에 이르게 하지만 인공적으로 호흡만 유지한다면 사람을 살릴 수 있다는 사실이 밝혀지면서 19세기에는 광견병 환자나 파상풍 환자의 경련을 치료하기 위해 사용되기도 하였다. 그러나 임상 마취에 사용되기 위해서는 Wright, Cullen 그리고 H. R. Griffith와 같은 선각자들을 기다려야 했다. 마침내 1942년 1월 23일 curare가 성공적으로 임상 마취에 도입되었다.

이에 앞서 1856년 프랑스의 Claude Bernard에 의해 curare의 작용 부위가 신경과 근육의 중간에 있다는 것이 알려졌고(프랑스 학자들은 Bernard의 제자인 Vulpian이 발견했다고 주장한다),[1] 1858년 Kollicker는 이 부위를 신경-근육 접합부라고 명명하였다.

신경세포와 다른 세포들(신경세포가 아니어도) 간에 전기적 정보가 전달되는(electrical transmission) 장소를 연접(synapse)이라고 하고 정보의 전달 과정을 연접전달(synaptic transmission)이라 한다. 신경-근육 전달도 이러한 연접전달의 한 종류이다. 여기에서 신경 말단의 세포막을 접합전막이라 하고 종판의 근육 세포막을 접합후막이라고 한다. 이 두 막은 50 nm의 거리를 두고 마주보고 있다. 그렇다면 접합전막의 탈분극이 어떻게 접합후막으로 전달될 것인가? 이 질문에 대해 이미 19세기에 두 세포막 사이를 연결해 주는 어떤 화학물질이 존재할 것이라고 가정하였으며(chemical transmission) 1934년 H. H. Dale은 신경-근육 접합부에서 이러한 역할을 하는 물질이 acetylcholine (ACh)이라는 것을 밝혀냈다. 이 ACh가 수용체에 결합하면 근육세포막의 이온 투과성이 증가되어 근육의 활성전위(action potential, AP)를 일으키고 근수축을 유도한다.

본 논문은 이러한 과정을 종판과 ACh 수용체를 중심으로 고찰하여 보았다.

운동신경

대뇌에서 근육을 수축시키려는 명령은 신속하고 정확하게 해당 근육에 전달되어야 한다. 또한 짧은 간격을 두고 반복되는 명령에도 충분히 반응할 수 있어야 한다. 이러한 과정을 위해서 신경과 근육에는 일련의 장치들이 준비되어 있다.

우선 운동신경을 구성하는 Aα 섬유는 직경이 가장 굵고(10-25μm) 수초화가 잘 되어 있어 신경 전도 속도가 가장 빠르다. 유수 섬유는 Ranvier 결절과 결절 사이를 건너뛰는 도약전도(saltatory conduction)에 의해 속도가 빨라진다. 같은 굵기의 무수 신경에 비해 약 50배 빠르다.[2]

신경세포 내에서 활성전위는 나트륨통로에 의해 전달된다. 이 통로는 주위 막의 전압 변화에 의해

책임저자 : 이정석, 경기도 부천시 원미구 중동 1174
순천향대학교 의과대학 마취통증의학교실
우편번호: 420-767
Tel: 032-621-5325, Fax: 032-621-5018
E-mail: schanes@schbc.ac.kr

동작하며(voltage-gated sodium channel, VGSC) 세포막의 전위 변화를 전파시키는데 매우 빠르게 작용한다.

이러한 요인들로 인해 운동신경의 전파 속도는 초당 70-120 m에 이른다. 그러나 신경-근육 접합부에 다다르면 어쩔 수 없이 장애물을 만나게 되는데 바로 근육으로 정보를 전달하기 위해서는 접합부를 건너야 하며 여기에서 시간적인 지체가 발생한다. VGSC는 세포 내에서의 막전위를 전파하는 데는 효과적이지만 세포와 세포 사이의 정보의 전달에는 무용지물이기 때문이다. 세포와 세포 사이에는 막으로 연결되어 있지 않으므로 전기적인 전도가 아닌 다른 방법이 필요하다. 신경-근육 접합부에서는 ACh가 이 역할을 한다.

신경 전도가 신경말단에 도달하면 전압 변화에 의해 동작하는 칼슘 통로가 열리고 세포 밖에 있던 칼슘 이온이 신경말단 안으로 유입된다. 유입된 칼슘 이온은 ACh가 저장된 저장낭포를 종판과 마주보는 신경세포막으로 이동시키고 이 낭포는 세포외유출(exocytosis)에 의해 ACh를 신경-근육 접합부로 유리시킨다.

신경 말단은 축삭보다 넓어지면서 표면적을 넓혀주고, 종판도 그에 상승하는 넓이를 갖고 있어서 많은 양의 ACh를 방출할 수 있고 종판에는 많은 수의 수용체가 있어서 ACh와 결합한다.

종 판

근육세포막이 특수하게 변화된 부분으로 신경으로부터 오는 정보를 받아 근육의 다른 부위로 전달하는 매개 역할을 한다. 한 개의 근섬유에 대개 하나의 종판이 존재하며 근섬유의 중앙에 지름 20-50 μm인 함몰된 타원형으로 나타난다. 신경말단과는 50 nm의 연접간격(synaptic cleft)을 사이에 두고 마주보고 있으며 Schwann cell이 이 간격을 유지하는 역할을 한다. 연접간격은 세포외액으로 채워져 있고, 기저막(basal lamina), acetylcholinesterase (AChE) 등을 포함하고 있다. 결합조직인 기저막은 연접간격과 신경하간격(subneural cleft, secondary cleft)에 뻗어 있고 근육세포와 Schwann cell의 기저막과 연결되어 있다. 접합부의 기저막에는 AChE가 부착되어 있으며, 신경근접합부의 발달과 유지에 필요한 효소들이 포함되어 있다.

접합후막은 주름이 많이 잡혀 있으며 1μm 깊이의 신경하간격이 있다. 이 주름은 접합후막의 표면적을 넓혀서 신경-근육 전달의 safety factor를 높여주는 역할을 하는 것으로 보인다.[3] 주름의 어깨부위에서 신경하간격의 중간 부위까지 ACh 수용체(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)가 풍부하게 분포한다 (10,000/μm^2). 종판의 가장자리에는 VGSC가 고농도로 존재하여 종판에서 발생한 EPP를 증폭시켜 근섬유로 전파시키는 역할을 한다.

접합후막 아래의 근세포체 내에는 nAChR과 여러 단백질을 합성하는 역할을 하는 연접세포핵들(synaptic nuclei)이 있으며, nAChR을 세포막에 고정해주는 장치(cytoskeleton)가 존재한다.

발생 초기 근육모세포(myoblast)들이 융합되어 근육대롱(myotube)을 형성하는데 이것과 운동신경말단이 접촉하게 되면 근육막 전체에 고르게 퍼져 있던 nAChR이 신경말단과 마주한 부위로 모이게 된다.[4] 그리고 주름이 형성되면서 완전한 형태의 접합후막을 형성한다. 또한 연접세포핵들에 의해 접합부에서의 nAChR의 합성이 증가하는 반면 접합부 밖에서의 nAChR의 합성은 억제된다. 또한 nAChR을 세포막에 고정해주는 세포 내 고정장치가 배치된다. 이 일련의 과정에 agrin, muscle-specific kinase (MuSK), rapsyn 등이 nAChR을 한 곳으로 모으는 것과 유지에 중요한 역할을 한다.[5]

종판전위(End plate potential, EPP)

운동신경이 탈분극되지 않아도 소량의 ACh가 유출되어 접합후막에 0.5-1.0 mV의 전위를 일으키는데 이를 꼬마종판전위(miniature end plate potential, mepp)이라 한다. 활성전위의 역치보다 낮으므로 mepp로는 근수축이 일어나지 않는다.

자극에 의해 신경말단이 탈분극되면 많은 양의 ACh가(1-4백만) 일시에 방출되는데 이로 인해 50-75 mV의 EPP가 발생한다. 이 EPP로 인해 종판 주변의 VGSC가 열리고 -90 mV로 분극되어 있던 근육세포막이 0-10 mV로 탈분극되면서 AP가 발생되어 근육세포 전체로 퍼져 나간다.

휴지기의 막전위는 세포내외의 칼륨 이온 (K^+) 농도 차에 의해 유지되는데 이것은 ATP를 소모하는 Na^+/K^+ pump에 의해 나트륨 이온을 세포 밖으로,

칼륨 이온을 세포 내로 이동시킴으로서 이루어진다.

니코틴성 ACh 수용체

nAChR은 ligand 결합부위와 함께 이온통로를 갖고 있는 ligand에 의해 동작하는 이온통로(ligand-gated ion channel, LGIC)의 일종이다. 이러한 구조로 인해 세포와 세포 사이의 정보의 전달이 가능하면서도 세포 내에서 중간 과정을 거치지 않으므로 신경으로부터 오는 정보를 신속하게 전달하는 것이 가능하다. 예를 들어 muscarinic AChR은 내부에 이온통로를 갖고 있지 않으며, ACh가 결합하면 세포막 내부에서 이차전달물질(secondary messenger)에 의해 주변의 이온통로를 개방하므로 효과를 나타내는데 nAChR보다 시간이 더 걸린다. 신경말단에서 ACh가 유리되고 수용체의 이온통로가 열릴 때까지의 시간인 0.2 ms 동안 ACh는 50 nm의 연접간격(synaptic cleft)을 지나서 0.1μm^2 넓이의 종판에 있는 수용체에 결합한다. 이어서 이온통로는 약 1 ms 동안 개방되고 나트륨 이온이 세포 내로 유입되고 종판은 탈분극되어 수 ms 동안 지속된다. 이 탈분극이 흥분 역치에 도달하면 종판 주변의 VGSC가 열리면서 근육세포의 AP가 발생되어 근섬유를 따라 전달되고 그 결과로 근육의 수축이 일어난다. ACh가 수용체에서 해리되면 이온통로가 닫히고 종판은 다음의 신경 신호를 받아 전달할 수 있는 준비 상태로 되돌아간다(재분극, repolarization). 해리된 ACh는 0.2 ms 내에 acetylcholinesterase (AChE)에 의해 acetate와 choline으로 가수분해된다.

이 수용체는 분자량이 큰(270 kd) glycoprotein으로 2개의 α와, 각각 1개씩의 β, δ, ε (γ) 등 총 5개의 소단위(subunit)로 구성되어 있다. 무척추 동물의 운동신경은 무수 섬유이며 따라서 전달 속도를 높이기 위해 직경이 매우 크다(500-1,000μm). 직경이 크기 때문에 수용체 연구에 많이 이용되고 있다. 또한 무척추동물의 nAChR은 모두 γ 소단위를 갖고 있어서 대부분의 연구 결과는 γ 소단위에 대한 것이다. 사람에서 성숙된 접합후막은 ε 소단위를(성인형) 갖고 있는 반면 발생 초기나 접합부 밖에 존재하는 수용체는 γ 소단위를(태아형) 갖고 있다. 이 다섯 개의 소단위가 이온통로를 둘러싸고 있고 입구는 강한 음전기를 띠고 있어 음이온은 통과하지 못한다. 이 수용체는 두 개의 결합부위(binding site)를 가지고 있다. 이 결합부위에 두 개의 ACh가 결합하면 수용체 내부의 이온통로에 구조적인 변화가 와서 이온통로가 열리고 1 ms 동안 나트륨 이온과 칼슘 이온이 세포 안으로 들어가고 칼륨 이온이 밖으로 나온다. 각 소단위는 네 개의 구역(domain)을 가지고 있다(M_1-M_4).[6] 그중 각 소단위의 M_2 구역이 이온통로의 내벽을 형성하고 있다. 이 M_2에 포함된 아미노산에 의해 이온통로 내에 음전기를 띤 6개의 고리(ring)가 형성된다. 그 중 근육세포질에 가까운 곳에 위치한 threonine 고리는 이온통로가 열려 있을 때 가장 좁은 부위로, 통로를 통과할 수 있는 이온의 크기를 결정한다.[7] 다른 고리들은 양이온의 선택성과 양이온간의 상대적인 투과성에 관여한다.[8]

각 소단위는 각각의 유전자(gene)에서 합성된다. 합성된 소단위들은 소포체(endoplasmic reticulum)에서 조립되며 이 과정에서 구조적인 변화가 일어난다.[9] γ 소단위의 부인산화(phosphorylation)가 소단위 조립을 조절하는 것으로 보인다.[10] 부인산화는 cAMP-dependent protein kinae (PKA), protein kinase C (PKC) 및 protein tyrosine kinase에 의해 매개되는데 PKA는 γ와 ε,[11] PKC는 δ,[12] tyrosine kinase는 β, γ, δ 소단위를[13] 부인산화 시킨다. 수용체는 조립된 후 근세포막으로 이동되어 세포 내 고정장치에 의해 세포막에 고정된다. 근육의 발생 과정중 nAChR의 종류, 농도, 교체율(turnover rate)이 변화한다.[14] 발생 초기에는 반감기가 1일 이내인 태아형의 수용체가 전 근육세포막에 중등도의 농도로 고르게 분포되어 있다가 근육과 신경말단이 접근하면 수용체들이 접합부 주변에 모여서 군집을 형성하고 동시에 접합부 이외의 근육막에는 수용체의 농도가 감소한다. 이어서 접합부 수용체의 γ 소단위가 ε 소단위로 교체되며 수명이 7-10일로 증가된다. 접합부 밖의 수용체의 소단위는 교체되지 않는다. 수용체의 군집을 형성하고 유지하는데 rapsyn, actin, spectrin dystrophin-related protein, agrin 등 여러 단백질들이 관여한다.[15]

α 소단위에 ACh의 작용부위가 존재한다. Tyrosine, tryptophan, cysteine 등이 작용부위를 형성하는데, 서로 떨어져 있는 이 세 부분이 모여서 하나의 주머니를 형성한다. 이 부분은 세포막에서 30-35 Å 상부에 위치한다.[16] nAChR에는 두 개의 α 소단

위가 있으므로 작용부위는 두 곳이며, 두 개의 α 소단위의 기본구조는 같지만 ACh나 다른 ligand에 대한 결합계수(binding coefficients)는 다르다. ACh가 결합하면 δ 및 γ (ε) 소단위에 의해 영향을 받는 것으로 보아 정확한 작용부위는 α-δ, α-ε 접촉면에 위치하는 것 같다.[6]

nAChR에 ACh가 결합하면 몇 가지 구조적인 변화가 일어난다. 첫째, ACh에 대한 친화력이 증가하여 ACh가 더 단단하게 결합한다. 둘째, 닫혀져 있던 통로가 열린다. 셋째, 탈감작으로 알려진 구조적 변화가 발생한다. 이온통로의 출입구로 가능성이 많은 부위는 M_2 구역의 중간에 있는 leucine이다. 이 부위에서 M_2는 꼬여 있고 구부러져 있다. 이온통로가 닫혀있을 때, 각 소단위의 꼬여 있는 부분이 통로의 중심부를 향해 구부러져 있어서 각 소단위의 leucine이 서로 연결되어 통로를 막는다.[16]

ACh가 결합하면 수용체에 광범위한 변화가 초래된다. Unwin의 연구에 따르면 ACh가 결합하면 두 개의 α 소단위의 작용부위에는 서로 다른 별개의 변화가 일어난다.[17] 이러한 변화는 γ 소단위를 통해 서로 연결되고 전체 소단위들을 약간 회전한다. 이 회전은 일차적으로 M_2 구역에 전달되어 leucine의 결합이 풀리고 꼬여있던 부분이 통로의 벽 쪽으로 움직이면 막혀 있던 부분이 제거되어 통로가 열린다.

수용체의 5-20%가 열리면 신경근접합부의 EPP가 역치에 도달 한다(약 -45 mV).

nAChR의 통로는 비교적 크고 양이온에 대해 비특이적이어서 여러 종류의 양이온이 통과할 수 있다. 1가 양이온들은 매우 잘 통과하며 나트륨 이온과 칼륨 이온의 투과성 거의 같다. 2가 양이온(Ca^{++}, Mg^{++})들은 투과성이 나트륨 이온의 20% 정도이다. 유기 1가 양이온인 glucosamine$^+$도 통과가 가능하다.

Extrajunctional receptor

태아형 수용체의 전도성과 약동학적 특성은 성인형과 다르다. 접합부 밖에 있는 수용체는 γ 소단위를 갖고 있는 태아형이며 이에 의해 발생한 종판전류(end plate current)는 접합부 수용체에 의한 것보다 늦게 사라진다.[18] 한 개의 이온통로에서 보면 접합부 밖의 수용체에 의한 종판전류는 진폭이 작고 통로가 열려있는 시간은 접합부 수용체보다 3배 길기 때문에 종판전류가 늦게 사라지는 것이다. 결국 접합부 수용체가 접합부 밖의 수용체보다 전도성(conductance)이 더 크다. 운동 신경의 손상이나 장기간의 운동 결핍은 운동신경말단에서의 신경전도의 감소를 초래한다. 신경전달이 수일간 차단되면 종판 수용체에 변화가 생기는데 성인형보다는 미성숙한 태아형의 수용체가 증가하고 접합부 밖의 근육세포막에도 수용체의 수가 10-20배 증가한다. 이를 up-regulation이라 한다. 따라서 SCC를 사용할 경우 수용체가 열리는 시간이 성인형보다 길므로 이 시간동안 칼륨 이온이 세포외액으로 이동하여 고칼륨혈증을 일으킨다. 또한 비탈분극성 약제에 저항하며 탈분극성 약제에 대한 감수성이 증가하는 원인이기도 하다. 신경전달이 재개되면 이러한 변화는 다시 정상으로 회복된다. 반대로 종판의 수용체의 수가 감소하는 경우는 대개 자가 면역 질환에 의하며 비탈분극성 약제에 대한 감수성은 증가하고 탈분극성 약제에 대해서는 저항한다(down-regulation).

Voltage-gated Na^+ channel

종판 주변에 있는 나트륨 통로는 두 개의 관문을 갖고 있으며 EPP를 근세포막으로 전달하는 역할을 한다. 주변 세포막이 탈분극되면 전압 의존성의(voltage-dependent) 상부관문이 열려서 나트륨 이온이 세포내로 유입되면 세포막에 AP가 생성되고 근세포막 전체로 전파된다. α 소단위에 전압감지기가 있어서 막전위의 변화를 탐지하고 통로를 열어서 나트륨 이온이 통과할 수 있게 한다.

휴지기에는 시간 의존성(time-dependent) 하부관문은 열려 있고 상부관문은 닫혀있다. 종판이 탈분극되면 상부관문이 열려서 근육의 AP를 만든다. 종판이 탈분극된 상태에서는 상부관문은 계속 열려 있다. 그러나 하부관문은 상부관문이 열린 직후에 닫히므로 이온통로는 비활성화되고 AP는 중단된다. 하부관문은 종판이 재분극될 때까지는 닫힌 채로 있다. 이렇게 함으로써 지속적인 AP 생성을 방지하고 따라서 1회의 AP에 의해 근육이 반복적으로 수축되는 것을 방지한다.[19]

Acetylcholinesterase

연접간격 특히 종판의 주름 부위에 기저막에 부착된 형태로 매우 풍부하게 분포한다(3,000/μm^2).

유리된 ACh의 약 30-50%가 수용체에 결합하기 전에 AChE에 의해 가수 분해된다. 수용체와 결합 후 해리된 ACh는 대부분 가수분해되며 두 번 이상 수용체에 결합하는 ACh는 거의 없다.[20] 따라서 nAChR을 휴지기 상태로 만들어 연이은 ACh의 유리에 반응할 수 있는 상태로 만든다. 초당 4,000 분자의 ACh을 acetate와 choline으로 분해할 수 있다.

이러한 작용 이외에 이 효소는 신경의 성장을 촉진하고 nAChR을 조율하는 역할을 한다. 신경말단에도 AChE가 존재하며 따라서 ACh가 합성되면서 동시에 일부는 가수분해된다. Neostigmine이나 pyridostigmine 등이 이 효소의 작용을 억제한다. 신경가스나 살충제에 사용되는 유기인제는 이 효소를 비가역적으로 억제한다.

nAChR에 작용하는 약제들

비탈분극성 근이완제

nAChR에 대한 경쟁적인 길항제 들이며 작용 발현이 느리고 강직소멸(tetanic fade)이 나타나고 회복이 느린 것이 특징이다. 이들은 nAChR의 작용부위에 ACh와 경쟁적으로 결합하여 이온통로가 열리는 것을 억제한다. 이 화합물들은 크고 무겁기 때문에 ACh 작용부위 뿐만 아니라 다른 소단위에도 결합할 것으로 보인다. 이렇게 되면 수용체는 이온통로가 닫힌 상태로 안정화되며 이온통로를 개방하기 위해 필요한 구조적인 변화가 일어나기 어렵게 된다. 두 작용부위에 대한 친화력은 다르다. 사람에서 curare는 α-γ 소단위 접촉면에 대한 친화력이 α-δ 소단위 접촉면에 대한 친화력보다 3배 크다.[21] 두 작용부위 중 한 곳에 결합하면 ACh에 의한 이온통로의 개방을 막을 수 있다.[22] 분자구조가 다른 근이완제를 동시에 투여하면(예를 들면, steroid 구조와 benzyl isoquinolium 구조) 상승작용이 나타나는데[23] 이는 약제에 따라 작용부위가 다를 수 있음을 시사한다. 수학적 분석에 따르면 한 약제는 α-ε 소단위 접촉면에 대한 친화력이 강한 반면, 다른 약제 α-δ 소단위 접촉면에 대한 친화력이 크기 때문에 상승작용이 일어나는 것으로 보인다.[24]

비탈분극성 근이완제에 의해 나타나는 강직소멸의 기전에는 다음 4가지 가설이 있다.

1. 수용체의 탈감작(desensitization)과 같은 접합 후막 작용[25]
2. 단순한 ACh의 수적인 감소
3. 접합전막의 nAChR에 결합하여 양성 되먹임(positive feedback) 억제[26]
4. 연접낭포(synaptic vesicle)에서 ACh와 함께 유리되는 ATP에 의한 음성 되먹임(negative feedback).[27]

일반적으로 세 번째 설이 가장 지지를 받고 있는데, 이것은 근이완제의 화학적 구조에 따라 강직소멸이 다르게 나타난다는 것을 바탕으로 하고 있다. 그러나 ACh 또는 근이완제와 결합하는 여러 물질에 대한 생리 현상이 아직 다 밝혀지지 않았기 때문에 정확한 기전은 불분명하다. 작용 발현시와 회복시에 강직소멸이 다르게 나타나는 것은 한 가지 이상의 기전이 관여하기 때문일 것이다.

비탈분극성 근이완제의 작용발현시간은 약역가에 반비례한다.[28] 즉 역가가 높으면 발현시간은 길어진다. 이러한 현상은 in vitro 실험에서도 나타나는 것으로 볼 때 전반적인 약역학적 요인과는 무관한 것으로 보인다.[29] 또한 온도를 변화시켰을 때 발현시간에 큰 차이가 나타나지 않았는데 이는 완충확산(buffered diffusion)이 이러한 현상의 기전임을 시사한다.[29]

ACh는 운동신경말단 전체에서 분비되어 50 nm의 간극을 통과하여 종판에 널리 분포하는 수용체에 직접 작용하기 때문에 작용 발현시간이 매우 짧다(0.2 ms). 반면 근육이완제 들은 세포외액으로부터 신경과 근육 사이의 좁은 간극을 통해 들어가서 수용체와 결합하게 된다. 이 과정에 종판의 가장자리부터 수용체와 결합하게 되는데 이 부분의 수용체와 충분히 결합한 다음에 중심부위로 이동하여 수용체와 결합한다. 이러한 과정이 종판의 중심부위까지 진행되어야 하므로 작용 발현 시간이 길어지는 것이다. 이러한 과정을 완충확산이라 한다. 따라서 약역가가 낮은 약물은 상대적으로 많은 수의 분자가 일시에 접합부의 가장 자리로 들어가서 수용체와 쉽게 포화상태를 이루므로 약역가가 높은 약제에 비해 보다 빨리 종판의 중심으로 약물이 이동할 수 있고 따라

서 작용 발현 시간이 빨라진다.

비탈분극성 근이완으로부터의 회복은 약물의 재분포, 대사, 배설에 의한다. Metocurine, doxacurium은 대사가 잘 안되고 재분포와 배설에 의존하기 때문에 회복이 느리다. Pancuronium은 간에서 부분적으로 대사 된다. Atracurium은 혈장 esterase에 의해 가수분해되고 일부는 Hofmann elimination에 의해 제거되므로 중등도의 작용시간을 갖는다. Vecuronium은 많은 부분이 대사되기 때문에 역시 중등도의 작용시간을 갖는다.

탈분극성 근이완제

현재 사용중인 유일한 탈분극성 근이완제인 succinylcholine (SCC)은 nAChR에 작용하여 이온통로를 개방하는 효능제(agonist)이다.

일상차단(Phase I block)은 작용 발현과 회복이 빠르고, 속상수축이 나타나며, 강직소멸은 나타나지 않는다. SCC는 두 개의 4가 암모니아 그룹을 갖고 있지만 한 분자가 두 개의 작용부위에 결합하지는 못하고, 두 분자가 수용체에 결합해야 이온통로가 개방된다.[30]

SCC의 결합으로 이온통로가 열리면 나트륨 이온이 세포 내로 유입되어 EPP가 발생하고 이것이 AP를 유도하여 근수축이 수차례 일어난다. SCC는 AChE에 의해 대사되지 않고 수용체에 지속적으로 결합되어 있으므로 종판은 탈분극된 상태로 유지된다. 반면 AP가 유도된 직후, 근육세포막의 VGSC는 하부관문이 닫히면서 비활성화된다. 따라서 더 이상의 AP는 발생하지 않고 근육은 이완된다. 일상차단에서 SCC의 약리학적 작용 부위는 nAChR이지만 생리학적으로는 나트륨통로의 비활성화가 더 중요한 의미를 갖는다.

SCC의 작용발현이 빠른 이유는 첫째, 비탈분극성 약제에 비해 역가가 낮으므로 완충확산 가설에 의해 종판으로의 확산이 빠르고, 둘째, 효능제이므로 적은 수의 수용체를 점거해도 근이완을 일으킬 수 있고, 셋째, 종판으로 확산되기 전에 접합부 밖에 있는 수용체에 결합하여 작용이 일부 나타나기 때문인 것으로 보인다.

이상차단(Phase II block)은 회복이 늦고, 강직소멸이 나타난다. 종판의 탈분극이 지속되면 세포의 이온 균형에 이상이 온다.[31] 즉 칼륨 이온의 유출 또는 세포 내 전달물질 농도의 변화, 효소의 부인산화 등의 변화가 일어난다. 투여를 중단하면 SCC는 접합부에서 신속하게 빠져나가지만 근육세포와 신경세포는 이러한 이상 상태에서 정상으로 돌아오는데 시간이 걸린다. 이로 인해 이상차단이 발생하는 것으로 생각된다.

Anticholinesterase

AChE를 억제함으로서 ACh의 가수분해를 차단하고 따라서 ACh가 수용체에 결합할 수 있는 기회를 증가시킨다. Edrophonium은 AChE의 활성부위에 ACh와 경쟁적으로 작용한다. Pyridostigmine과 neostigmine은 AChE에 의해 가수분해되며, 이 과정에서 AChE는 비활성화된다. 비활성화된 AChE는 회복되는데 시간이 걸린다.

국소마취제

신경의 VGSC에 작용하여 마취 효과를 나타내며 nAChR에도 억제 효과가 있다. nAChR의 ACh 결합부위에 작용하지는 않으며 비경쟁적 억제를 일으킨다. 작용 기전은 개방 통로 차단 모델로 설명되는데 이 약제들은 이온통로가 개방되었을 때만 결합하고 통로가 닫히기 전에 해리된다.[32]

전신마취제

한 개의 수용체가 ether에 노출되면 전류의 진폭이 작아지고 noise가 생긴다. Isoflurane은 반복적인 이온통로의 열림과 닫힘이 나타낸다. Propofol은 이온통로가 열려 있는 시간이 짧아지지만 진폭을 감소시키지는 않는다. 이 약제들은 개방 통로 차단(open channel block)과 함께 이온통로가 닫혀있을 때도 수용체와 결합하여 통로의 개방을 억제한다. 이러한 개념을 바탕으로 추론해보면 위 세 종류의 전신마취제가 결합하는 부위는 한 곳이며, 해리율은 약제에 따라 다르다는 것을 알 수 있다. 즉 ether는 신속하게 결합하며, Isoflurane은 느리게 결합하므로 통로 활동의 방출(burst) 안에 짧은 간격이 나타난다. Propofol의 작용은 더 느려서 이온통로가 닫힌 후에도 결합된 상태로 있게 된다. 이 약제들의 작용부위는 M_2 부위에 있고 소수성인(hydrophobic) 부분을 포함하고 있는 것으로 보인다.[33] 그러나 이러한 전신마취제의 작용이 nAChR을 구조적으로 변형시켜 전도

가 일어나지 않게 하는 기전에 대해서는 아직 규명되지 않았다.

통로차단(Channel block)

약제가 nAChR의 결합부위에 작용하지 않고 양이온 통로를 물리적으로 막아 양이온의 통과를 억제함으로써 일어난다. 이러한 약제에는 전신마취제, 항생제, quinidine, 근육이완제, 국소마취제 등이 포함된다. 이 작용은 비경쟁적으로 발생한다.

탈감작(Desensitization)

이온통로가 열리기 위해서는 수용체에 구조적인 변화가 발생하여야 하는데 이 과정이 억제됨으로서 신경근 차단 작용이 일어난다. 이러한 약제에는 전신마취제, 항생제, 알콜, barbiturates, AChE 억제제, 국소마취제, phenothiazines, 칼슘통로차단제 등이 있다. nAChR은 일반 약제보다 1,000배의 크기이므로 각종 약제들이 결합할 수 있는 부위는 매우 많으며 따라서 탈감작을 일으킬 가능성은 어느 약이든지 가지고 있다.

참 고 문 헌

1. Vulpian and not Claude Bernard first proposed the hypothesis of the motor end plate as the site of action of curare. Anesthesiology 2002: 97; 527-8.
2. Keynes RD, Aidley DJ: Nerve and muscle. 3rd ed. Cambridge, Cambridge university press. 2001, p 8.
3. Wood SJ, Slater CR: The contribution of postsynaptic folds to the safety factor for neuromuscular transmission in rat fast- and slow-twitch muscles. J Physiol 1997; 500: 165-76.
4. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR: Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: Implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 2002; 96: 202-31.
5. Werner H: Formation of the neuromuscular junction. Eur J Biochem 1999; 265: 1-10.
6. Yaksh TL, Lynch C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ: Anesthesia: Biologic foundations. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997, p 222.
7. Villarroel A, Sakmann B: Threonine in the selectivity filter of the acetylcholine receptor channel. Biophys J 1992; 62: 196-208.
8. Cohen BN, Labarca C, Davidson A, Lester HA: Mutations I M2 alter the selectivity of the mouse nicotinic acetylcholine receptor for organic and alkali metal cations. J Gen Physiol 1992; 100: 373-400.
9. Green WN, Claudio T: Acetylcholine receptor assembly: subunit folding and oligomerization occur sequentially. Cell 1993; 74: 57-69.
10. Green WN, Ross AF, Claudio T: Acetylcholine receptor assembly is stimulated by phosphorylation of its γ subunit. Neuron 1991; 7: 569-666.
11. Yee GH, Huganir RL: Determination of the sites of cAMP-dependent phosphorylation on the nicotinic acetylcholine receptor. J Biol Chem 1987; 262: 16748-53.
12. Miles K, Huganir RL: Protein phosphorylation of nicotinic acetylcholine receptors. Mol Neurobiol 1988; 2: 91-124.
13. Huganir RL, Greengard P: Regulation of receptor function by protein phosphorylation. Trends Pharmaco Sci 1987; 4: 472-7.
14. Hall ZW, Sanes J: Synaptic structure and development-the neuromuscular junction. Cell 1993; 72 99-121.
15. Phillips WD, Merlie JP: Recombinant neuromuscular synapses. Bioessays 1992; 14: 671-9.
16. Barrantes FJ: The nicotinic acetylcholine receptor: current views and future trends. New York, Springer. 1998, p 87.
17. Unwin N: Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. Nature 195; 373: 37-43.
18. Sakmann B, Brenner HR: Change in synaptic channel gating during neuromuscular development. Nature 1978; 276: 401-2.
19. Silverman DG: Neuromuscular block in perioperative and intensive care. J.B. Philadelphia, Lippincott company. 1994. p 3.
20. Land BR, Salpeter EE, Salpeter MM: Kinetic parameters for acetylcholine interaction in intact neuromuscular junction. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 7200-4.
21. Sine SM: Functional properties of human skeletal muscle acetylcholine receptors expressed by the TE671 cell line. J Biol Chem 1988; 263: 18052-62.
22. Sine SM, Taylor P: Relationship between reversible antagonist occupancy and the functional capacity of the acetylcholine receptor. J Biol Chem 1981; 256: 6692-9.
23. 김성열: 임상마취를 위한 신경근약리학. 여문각. 2000, p 147.
24. Taylor P: Are neuromuscular blocking agents more

effective in pairs? Anesthesiology 1985; 63: 1-3.
25. Bradley RJ, Sterz R, Peper K, Chau WC, Zhang G: Evidence that postsynaptic effects of d-tubocurarine or a-toxin cause fade at the neuromuscular junction. Ann NY Acad Sci 1990; 604: 548-57.
26. Bowman WC, Marshall IG, Gibb AJ, Harborne AJ: Feedback control of transmitter release at the neuromuscular junction. Trends Pharmacol Sci 1988; 9: 16-20.
27. Redman RS, Silinsky EM: ATP released together with acetylcholine as the mediator of neuromuscular depression at frog motor nerve endings. J Physiol (Lond) 1994; 477: 117-27.
28. 김성열, 이진승, 홍승택, 이정석, 김순임, 곽수달: Mivacurium과 타근이완제의 작용 발현과 회복의 약동학적 비교연구. 대한마취과학회지 2000; 38: 773-82.
29. Glavinovic MI, Law Min JC, Kapural L, Donati F, Bevan DR: Speed of action of various muscle relaxants at the neuromuscular junction binding vs. buffering hypothesis. J Pharmacol Exp Ther 1993; 265 (3): 1181-6.
30. Marshall CG, Ogden DC, Colquhoun D: The actions of suxamethonium as an agonist and channel blocker at the nicotinic receptor of frog muscle. J Physiol 1990; 428: 155-74.
31. Zaimis E: The neuromuscular junction: areas of uncertainty. Handbook Exp Pharmacol 1976; 42: 1-21.
32. Adams PR: Voltage jump analysis of procaine action at frog end-plate. J Physiol (Lond) 1977; 268: 291-318.
33. White BH, Cohen JB: Agonist-induced changes in the structure of the acetylcholine receptor M_2 regions revealed by photoincorporation of an uncharged nicotinic noncompetitive antagonist. J Biol Chem 1992; 267: 15770-83.