

Etomidate가 임신 백서 자궁 평활근의 수축에 미치는 영향

조선대학교 의과대학 마취통증의학교실, *국립경찰병원 마취통증의학과

정종달 · 안태훈 · 정기태 · 이태현*

The effects of etomidate on the contraction of pregnant rat uterine smooth muscle

Chong Dal Chung, Tae Hun An, Ki Tae Jung, and Tae Heon Lee*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Chosun University, Gwangju

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, National Police Hospital, Seoul, Korea

Background: It has been reported that etomidate has the relaxant effects on vascular, tracheal, and non-pregnant uterine smooth muscle in vitro. The purpose of this study was to investigate the relaxant effects of etomidate on the contraction of the pregnant rat uterine smooth muscle.

Methods: Uterine muscle tissues were obtained from pregnant rats (n = 15). The uterine segments were mounted in organ baths filled with Krebs solution. After oxytocin-induced contractile activity had been established, etomidate in incremental concentrations (10^{-7} to 10^{-3} M) was added cumulatively to the bath, each administered 20 min apart, and resultant changes in contractile activity were continuously recorded. EC₅ (effective concentration of 5% reduction), EC₂₅, EC₅₀, EC₇₅, and EC₉₅ on active tension were calculated using a probit model.

Results: Etomidate (10^{-7} to 10^{-3} M) induced dose-dependent decreases in amplitude and frequency of uterine contraction. The EC₅₀ of etomidate on active tension were 5.91×10^{-5} M.

Conclusions: These results demonstrate that etomidate had inhibitory effects on pregnant rat uterine muscle at supraclinical concentration (5.91×10^{-5} M). (Korean J Anesthesiol 2009; 57: 84~7)

Key Words: Etomidate, Oxytocin, Pregnant rat, Uterine contractile activity.

서 론

Etomidate는 imidazole 유도체로[1] 1974년부터 임상에 사용되기 시작하여[2] 현재까지 널리 쓰이고 있는 정맥마취제이다.

Etomidate는 각종 평활근을 이완시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있는데 여러 동물 실험에서 관상동맥이나 대동맥 등 혈관 평활근의 이완을 초래하고[3,4], 기도 평활근에

서도 이완효과가 있는 것으로 보고되었다[5]. 우리는 이전에 etomidate가 비임신 자궁 평활근을 이완시키는 것을 관찰하였다[6]. 그러나 아직까지 실제 임신한 자궁 평활근에 대한 etomidate의 이완효과는 보고된 바 없다. 따라서 저자들은 etomidate가 옥시토신에 의해 유발된 임신한 쥐의 자궁근 수축에 미치는 효과를 관찰하였고, 이를 바탕으로 실제 임신 부에서 마취유도 시 etomidate가 산모의 자궁근 수축에 어떠한 영향을 미치는지를 추론해 보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 의과대학 동물 윤리위원회 승인을 받았으며, 실험동물은 임신 18-20일 사이인 240-320 g인 암컷 흰쥐 (Sprague Dawley rats) 15마리를 대상으로 하였다. 실험에 사용한 쥐는 탄산가스를 흡입시켜 죽인 후 즉시 복부를 절개하여 자궁을 분리, 절제하였다. 적절한 자궁을 즉시 Krebs 용액이 담긴 그릇(petri dish) 내로 옮겨 주위 결체조직을 제거한 후 약 $5 \times 10 \times 10$ mm 크기의 자궁근 절편을 만들었

Received: January 21, 2009.

Accepted: April 7, 2009.

Corresponding author: Tae Hun An, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Chosun University, Seoseok-dong, Dong-gu, Gwangju 501-759, Korea. Tel: 82-62-220-3223, Fax: 82-62-223-2333, E-mail: than@chosun.ac.kr

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다. 자궁근 절편을 이중벽 초자체 수조(organ bath)에 옮겨 절편의 한쪽 끝은 수조의 바닥에 고정된 고리(hook)에 직접 연결하였고 다른 쪽 끝은 삼각형 스테인레스 클립을 이용하여 힘전환기(Force displacement transducer)에 연결하였다. 이중벽 수조는 Krebs 용액으로 채워졌으며 95% 산소와 5% 탄산가스의 혼합가스를 기포화하여 계속 공급하였고, 이중벽 사이를 보온된 물로 계속 순환시켜 수조내의 용액을 37°C로 유지하였다. 이때 사용한 Krebs 용액의 전해질 조성은 NaCl 118.3 mM, KCl 4.7 mM, CaCl₂ 2.5 mM, NaHCO₃ 25 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, MgCl₂ 1.2 mM, glucose 11.1 mM 이었다. 자궁 평활근 절편의 수축장력은 힘 전환기(FTO3[®]; Grass Instruments co, MASS, USA)를 통하여 측정하였고 PowerLab[®] System (AD Instruments Pty Ltd, Castle Hill, Australia)를 이용하여 수축장력의 변화를 기록하였다.

자궁근 절편에 2 g의 휴지기 장력(resting force)을 유지하여 약 20분 간격으로 Krebs 용액으로 씻어내면서 장력의 변화를 관찰하였다. 약 2시간정도 평형을 유지한 후 자궁근 절편이 미세하게 수축이 일어나면 자궁수축제인 옥시토신(10 mU/ml)을 수조에 첨가하였다. 자궁근 절편이 규칙적이고 강한 수축이 일어나면 여러 농도(10⁻⁷–10⁻³ M)의 eto-

midate를 micropipette로 침지하여 수조에 넣은 후 수축양상의 변화를 힘 전환기를 통해 PowerLab[®] system에 기록하였다. 이때 약물은 농도를 점차 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴, 10⁻³ M으로 증가시키면서 20분 간격으로 누적 첨가하였다.

자궁근 절편의 수축은 활동성 장력(active tension)과 수축 횟수(contraction number)로 평가되었다. 활동성 장력은 절편이 수축할 때의 휴지기 장력과 최대 장력(peak tension) 사이의 장력으로 정의하였고, 수축 횟수는 약물투여 후 20분 동안의 자궁근 절편의 수축 횟수로 정의하였다. 그리고 etomidate 투여 전의 활동성 장력의 크기와 수축횟수를 대조값(control)으로 하였고 약물 투여 후의 수축의 크기와 횟수를 대조값과 비교하였으며, 활동성 장력에 대한 EC₅ (5% 감소 효과농도), EC₂₅, EC₅₀, EC₇₅ 그리고 EC₉₅를 probit 분석법으로 계산하였다. 모든 얻어진 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며 통계적 분석은 etomidate 투여 전, 후의 변동을 반복계측 ANOVA를 이용하여 비교하였고 Turkey's HSD test를 이용하여 post-hoc test를 시행하였다. 모든 분석에서 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Table 1. Contractile Responses of Uterine Muscle to Etomidate (n = 15)

	Concentration (M)					
	Control	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M
Active tension (g)	3.75 ± 0.61	3.66 ± 0.6 ^{a)}	3.44 ± 0.61 ^{a)}	2.42 ± 0.63 ^{a)}	1.48 ± 0.55 ^{a)}	0.86 ± 0.45 ^{a)}
Frequency of contraction (No)	23.93 ± 7.06	23.07 ± 6.79 ^{a)}	22.47 ± 6.56 ^{a)}	16.27 ± 5.34 ^{a)}	5.73 ± 3.17 ^{a)}	0.80 ± 1.26 ^{a)}

Data are expressed as mean ± SD, ^{a)}P < 0.05 compared with control.

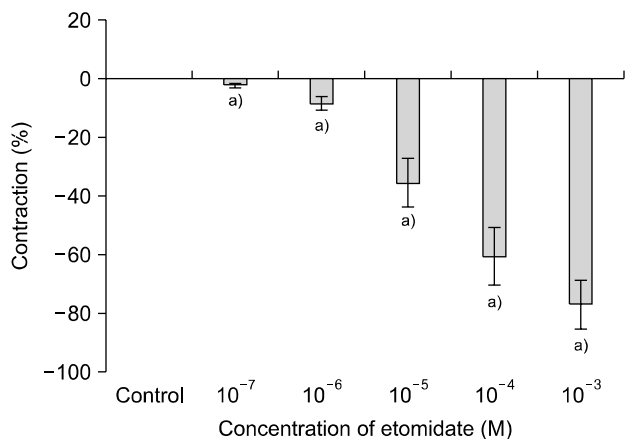


Fig. 1. Relaxant effects of etomidate on active tension of pregnant rat uterine smooth muscle, ^{a)}P < 0.05 compared with control. Etomidate relaxed uterine smooth muscle in a dose-dependent pattern (10⁻⁷ to 10⁻³ M).

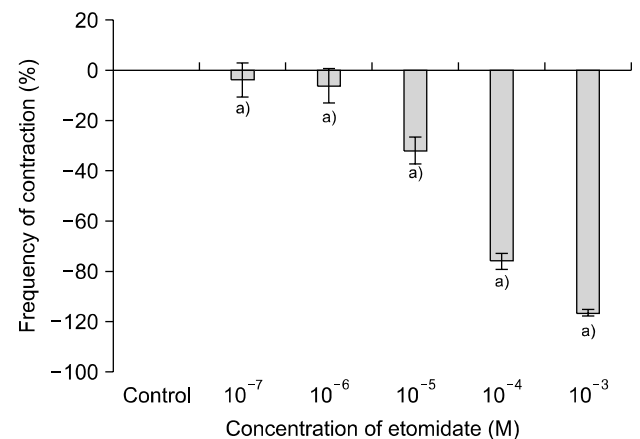


Fig. 2. The inhibitory effects of etomidate on frequency of contraction on pregnant rat uterine smooth muscle. ^{a)}P > 0.05 compared with control. Etomidate inhibited the frequency of uterine contraction in a dose-dependent pattern (10⁻⁷ to 10⁻³ M).

Table 2. Effective Concentrations (M) of Etomidate on Active Tension in the Uterine Smooth Muscle of Pregnant Rat

Drug	EC ₅	EC ₂₅	EC ₅₀	EC ₇₅	EC ₉₅
Etomidate	4.0 (4.30) × 10 ⁻⁷	7.15 (4.12) × 10 ⁻⁸	5.91 (3.10) × 10 ⁻⁵	5.20 (3.43) × 10 ⁻⁴	1.13 (1.11) × 10 ⁻²

Data are expressed mean (SD). EC₅: effective concentration of 5% reduction, EC₂₅: effective concentration of 25% reduction, EC₅₀: effective concentration of 50% reduction, EC₇₅: effective concentration of 75% reduction, EC₉₅: effective concentration of 95% reduction.

결 과

Etomidate는 농도를 증가시키에 따라 자궁 평활근의 활동성 장력과 수축 횟수를 용량에 비례하여 유의하게 감소하였다(Table 1, Fig. 1, 2). 자궁 평활근의 활동성 장력에 대한 etomidate의 EC₅, EC₂₅, EC₅₀, EC₇₅ 그리고 EC₉₅는 각각 4.0 × 10⁻⁷, 7.15 × 10⁻⁶, 5.91 × 10⁻⁵, 5.20 × 10⁻⁴, 1.13 × 10⁻² M이었다(Table 2).

고 찰

본 연구는 etomidate가 옥시토신에 의해 유발된 백서의 임신 자궁근 수축에 미치는 효과를 알아보고자 하였다. 그 결과 etomidate의 농도를 10⁻⁷ M에서 10⁻³ M로 증가시키수록 용량에 의존하여 자궁근의 수축이 억제되어 자궁 평활근의 활동성 장력과 수축 횟수가 감소하였다.

산과 영역에서 마취유도를 위해 여러 정맥마취제가 사용되고 있으나 특히 etomidate는 심혈관계 질환을 갖고 있는 산모나[7] 혈액학적으로 불안정한 산모에서[8] 비교적 안전한 전신마취 유도제로 사용할 수 있었다. 또한 Etomidate는 히스타민을 유리시키지 않기 때문에 천식과 같은 과민성 기도질환이 있는 환자에게 비교적 안전하게 사용될 수 있으며[9], 급성 호흡부전증이 있는 응급상황의 산모에서 유용하게 사용되었다[10].

Etomidate는 각종 평활근에 대한 이완효과가 보고되고 있다. 백서 기도절편을 이용한 실험에서 etomidate는 기도 평활근을 이완시키는 효과를 가지고 있는데, 이는 세포내 Ca²⁺의 유리 억제와 함께 세포내로 Ca²⁺ 유입의 억제에 의한 것으로 보고되고 있다[5]. Suh 등은[3] 돼지 적출 관상동맥에서 etomidate (10⁻⁵–10⁻⁴ M)를 투여한 경우 농도에 비례하여 혈관 평활근의 이완효과가 컸으며, 이러한 혈관 확장 효과는 주로 전압의존성 칼슘 이온 통로의 차단에 의한 Ca²⁺의 세포내 유입이 억제되기 때문이라고 하였다. 이에 반해 Han과 Koo 등은[11] 흰쥐의 적출된 대동맥환과 폐동맥환의 이완효과 실험에서 propofol은 적출 대동맥환과 폐동맥환에 유의한 이완효과가 관찰 되었지만 etomidate는 thiopental과 함께 이완효과가 관찰되지 않았다고 하였다. 또한 Nam 등

은[4] 백서의 적출 흉부대동맥에서 etomidate는 농도에 비례하여 혈관 이완효과를 가졌으며 이러한 혈관이완은 세포내로 Ca²⁺ 유입의 억제에 의한 것으로 보고하였다.

Etomidate는 기도 평활근이나, 혈관 평활근에서와 마찬가지로 자궁 평활근에서도 이완효과가 있다고 관찰되었다[6]. 본 연구에서 옥시토신에 의해 유발된 자궁수축에 있어서도 etomidate의 농도를 증가시키면 자궁수축의 크기와 빈도가 감소하였다. Eun 등은[6] etomidate의 용량을 10⁻⁷ M에서 10⁻³ M로 증가시키수록 백서의 비임신 자궁근의 활동성 장력과 수축횟수가 감소하는 것으로 보고하였다. 이는 본 연구에서 백서의 임신 자궁근 수축에 대한 etomidate의 효과와 일치하였으며 자궁 평활근의 이완효과는 특히 용량 의존적으로 유의하게 증가하였음을 알 수 있었다(10⁻⁷–10⁻³ M). 또한 본 연구에서 EC₅₀과 EC₉₅는 각각 5.91 × 10⁻⁵ M, 1.13 × 10⁻² M이었으며 이는 비임신 자궁근에서 연구한 Eun 등의 [6] EC₅₀ (2.73 × 10⁻⁵ M)과 EC₉₅ (3.24 × 10⁻³ M)보다 유효농도가 더 높은 것을 알 수 있었다.

통상적인 etomidate의 마취유도 용량은 0.2–0.6 mg/kg로 알려져 있으며, 적절한 마취 유도를 위한 etomidate의 혈중 농도는 300–500 ng/ml를 유지해야하는 것으로 알려져 있다[12]. Etomidate를 0.3 mg/kg 투여 했을 때 혈중 농도는 300–500 ng/ml이었으며[13] 이는 1.2 × 10⁻⁶–2.0 × 10⁻⁶ M이 된다. Etomidate는 혈중에서 75%가 단백질과 결합을 하게 되므로[14] 시험관 내 농도는 3.0 × 10⁻⁷–5.0 × 10⁻⁷ M이 된다. 본 연구 결과 이 농도의 etomidate는 1% 이하의 자궁근 이완을 보였다. 또한 본 연구에서 etomidate의 EC₅₀은 5.91 (3.10) × 10⁻⁵ M이었으며 이를 혈중농도로 바꾸면 27,100–67,600 ng/ml로 일반적인 마취유도 시 etomidate의 혈중농도보다 훨씬 더 높은 농도이다. 또한 etomidate는 중심에서 말초로 매우 빨리 재분포되고 체내에서 대사에 의해 빨리 제거되며[15,16], 작용시간이 매우 짧아[1] 통상적인 마취유도 용량의 etomidate를 산모에게 사용하더라도 자궁근 수축에는 거의 영향이 없을 것으로 생각된다.

결론적으로 etomidate에 의한 자궁 평활근의 이완효과는 약물의 농도에 비례하여 증가하였다. 하지만 일반적으로 사용되는 임상용량에서는 etomidate가 산모의 자궁근 수축에 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구는 시험관내 실험으로 생체내 실험과는 차이가 있을 수 있고, 또

한 임신한 쥐의 자궁근을 대상으로 한 연구로 사람의 자궁근에 대한 효과는 차이가 있을 수 있으므로 임신 자궁근을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by research funds from Chosun University, 2007.

REFERENCES

1. Janssen PA, Niemegeers CJ, Marsboom RP. Etomidate, a potent non-barbiturate hypnotic. Intravenous etomidate in mice, rats, guinea-pigs, rabbits and dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1975; 214: 92-132.
2. Doenicke A. Etomidate, a new intravenous hypnotic. *Acta Anaesthesiol Belg* 1974; 25: 307-15.
3. Suh JK, Shin WJ, Yeom JH, Cho SY, Jun JH, Kim KH, et al. The effects of etomidate on the isolated porcine coronary artery. *Korean J Anesthesiol* 2000; 39: 411-6.
4. Nam YS, Lee SW, Kim YH, Shin YS, Lee JU. The effects of etomidate in the strips of a rat thoracic aorta. *Korean J Anesthesiol* 2001; 41: 195-201.
5. Son YS, Yoon SH, Kim HJ, Lee JU. The effects of etomidate on isolated tracheal smooth muscle in rat. *Korean J Anesthesiol* 2000; 39: 105-10.
6. Eun SS, An TH, Jung KT, Jung JD, So KY, Yu BS, et al. The comparison of the relaxant effects of propofol, thiopental, ketamine, and etomidate on isolated rat uterine smooth muscle. *Korean J Anesthesiol* 2008; 55: 723-30.
7. Tay SM, Ong BC, Tan SA. Cesarean section in a mother with uncorrected congenital coronary to pulmonary artery fistula. *Can J Anaesth* 1999; 46: 368-71.
8. Bilehjani E, Kianfar AA, Toofan M, Fakhari S. Anesthesia with etomidate and remifentanyl for cesarean section in a patient with severe peripartum cardiomyopathy--a case report. *Middle East J Anesthesiol* 2008; 19: 1141-9.
9. Guldager H, Sondergaard I, Jensen FM, Gold G. Basophil histamine release in asthma patient after in vitro provocation with althesin and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 352-3.
10. Mettam IM, Reddy TR, Evans FE. Life-threatening acute respiratory distress in late pregnancy. *Br J Anaesth* 1992; 69: 420-1.
11. Han SJ, Koo BU. Direct effects of thiopental, propofol, etomidate on isolated rat aorta and pulmonary artery. *Korean J Anesthesiol* 1994; 27: 1524-31.
12. Reves GR, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: *Miller's Anesthesia*. 16th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005, pp 350-5.
13. Fragen RJ, Avram MJ, Henthorn TK, Caldwell NJ. A pharmacokinetically designed etomidate infusion regimen for hypnosis. *Anesth Analg* 1983; 62: 654-60.
14. Meuldermans WE, Heykants JJ. The plasma protein binding and distribution of etomidate in dog, rat and human blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; 221: 150-62.
15. de Ruiten G, Popescu DT, de Boer AG, Smeekens JB, Breimer DD. Pharmacokinetics of etomidate in surgical patients. *Arch Int Pharmacodyn* 1981; 249: 180-8.
16. Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ. Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1978; 49: 274-7.