Ketamine이 자궁운동에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실 및 약리학교실

〈지도 李 宇 桂 교수〉

金 鍾 來

=Abstract=

Effects of Ketamine on the Isolated Uterus of Rabbits

Jong Rae Kim, M.D.

Departments of Anesthesiology and Pharmacology, Yonsei University College of Medicine

(Directed by Professors: Woo Choo Lee and Hung Kun Oh)

Since McCarthy et al. (1965) demonstrated that ketamine produced a profound analgesia, preserved the protective pharyngeal reflex and elevated the arterial blood pressure in dogs, this anesthetic agent has been widely used in clinical anesthesia. However, there has still been argument about its psychotomimetic effects such as postanesthetic delirium and occasional hallucinations which appear to be commoner in adults than in children. On the other hand, numerous investigators (Chodoff and Stella, 1966; Little et al., 1971; Jawalekar et al., 1972; Galbert and Gardner, 1973; Akamatsu et al., 1974; Corssen, 1974) reported that ketamine induced contraction of the uterus and recommended this drug as a suitable obstetric anesthetic agent.

The present study was undertaken to determine whether or not ketamine excites the myometrium and to elucidate the mechanism of its uterine action.

Female albino non-pregnant, pregnant and postpartum rabbits weighing approximately 2.0 kg were employed in this experiment. At the end of ten days following bilateral oophorectomy, the non-pregnant rabbits were injected intramuscularly with estrogen (2000 I.U./kg) or progesterone (5 mg/kg) daily for 4 days. An uterine strip, about 2.0 cm in length, was carefully isolated from the experimental rabbits and suspended in a muscle chamber containing 100 ml of Locke's solution, maintained at a constant temperature of 38°C. It was aerated with 100% oxygen bubbling through the bathing fluid by means of a sintered glass plate at the bottom of the muscle chamber. The uterine strip was attached to a Grass force displacement transducer, and the motility and tonus were recorded on a Grass model 7 polygraph. After being washed several times with fresh Locke's solution, the uterine strip attained a constant motility and tonus. Ketamine then was added in concentrations ranging from 50 to 2000 r/dl to the muscle chamber.

Summary

1. Ketamine produced no appreciable effect on the spontaneous motility and tonus of the uterine strip isolated from the normal non-pregnant rabbits but in a few instances it produced an increase in the amplitude and frequency of contraction.

2. Ketamine showed a tendency to increase the amplitude and frequency of contraction of the uterine strips isolated from pregnant and postpartum rabbits.

3. Uterine strips isolated from bilaterally oophorectomized rabbits showed a very weak but regular spontaneous contraction. Ketamine produced neither inhibitory nor stimulatory effects on these uterine strips.

4. Ketamine produced no effect on the motility and tonus of isolated uterine strips from rabbits treated with estrogen for 4 days following bilateral oophorectomy.

5. Ketamine produced, without exception, a marked stimulant action on the motility and tonus of the uterine strips isolated from rabbits treated with progesterone following bilateral oophorectomy.

6. Pretreatment of the uterine strip from progesterone-treated rabbits with an adrenergic alpha blocking agent (dibenzylamine) or adrenergic beta blocking agents (dichloroisoproterenol and propranolol) failed to alter the excitatory action of ketamine.

7. Atropine failed to alter the excitatory action of ketamine.

8. Oxytocin and ergonovine produced no effects on the excitatory action of ketamine on the isolated uterine strips from the progesterone-treated rabbits.

From the above results it may be concluded that ketamine exerted a stimulatory action on the uterus under the influence of progesterone. This progesterone-dependent uterine stimulatory action of ketamine is not concerned with adrenergic and cholinergic mechanisms but appears to be a direct action on the uterine muscle.

I. 서 론

산과마취에 있어서는 직접대상이 되는 모체와 태아 혹은 신생아에 위험한 영향을 주지 않는 마취이어야만 하겠다. 오늘날까지 많은 마취제가 소개되어 산과마취에 적용되어 왔으나 태아와 자궁수축에 미치는 영향이 적지 않아 좀더 만족스러운 마취제를 개발하기 위한 연구가 계속되어 왔다.

McCarthy 등(1965)은 강한 진통효과를 가지며 단시간 작용하는 비흡입성(非吸入性) 전신마취제인 ketamine(2-0-chlorophenyl-2-methylamino cyclohexanone hydrochloride)을 동물실험에 적용하여 그 약리작용과 사용법을 보고하였고, Domino 등(1965)에 의하여 ketamine을 임상에 적용하여 무통, 정상인후 반사의 유지, 정상 또는 증가된 골격근긴장(骨格筋緊張), 호흡 및 순환흥분작용등 특징을 갖고 있음이 소개되자 수년내에 전신마취제로 보급되게 되었다. 그러나 ketamine 마취 후 때때로 소아보다 성인에서 섬망(譫妄) 및 환각이 발생함으로서 psychotomimetic effects(Roberts, 1967; Wilson 등, 1967; Knox 등, 1970; Winters, 1972; Fine 및 Finestone, 1973)가 있음이 보고되어 아직도 그 사

용에 대하여 논란이 있으나 여전히 널리 임상마취에 사용되고 있는 실정이다. 뿐만 아니라 혈압 및 맥박이 상승하는 성질을 쥐(Chen 등, 1967; Chang 등, 1969), 개(McCarthy 등, 1965; Traber 등, 1968) 및 사람(Domino 등, 1965; Corssen 및 Domino, 1966; Kreuscher 및 Gauch, 1967; Morgan 등, 1971)에서 관찰하였으며 반대로 쥐에서 혈압이 하강(Chang 등, 1969)하고, 개에서 초기에 일시적인 혈압하강(Chen 등, 1967; Dowdy 및 Kaya, 1968)이 있음을 보고하고 있다.

Ketamine의 혈압상승기전(血壓上昇機轉)에 관하여는 아직 확실치 않으나 그 기전으로서 ① 중추성으로 교감신경(交感神經)을 자극한다(Traber 및 Wilson, 1969; Traber 등, 1970; Traber 등, 1971; Chodoff, 1972). ② 압력수용체반사(baroreceptor's reflex)를 억제한다(Dowdy 및 Kaya, 1968). ③ 말초조직에 저장되어 있는 catecholamine을 유리시킨다(Virtue 등, 1967; Chang 등, 1969; Corssen 등, 1972; Baraka 등, 1973). ④ 유리된 catecholamine의 re-uptake를 방해한다(Montel 등, 1973; Miletich 등, 1973; Nedergaard, 1973). ⑤ 심장에 대하여 atropine 유사작용(類似作用)을 일으킨다(Traber 등, 1970). ⑥ 부신피질의 분비(分泌)자극 효과로 steroids를 유리한다(Oyama 등, 1970)는 등의 견해가 보고되어 있다.

Chodoff 및 Stella(1966), Moore 등(1971), Little 등(1972), Galbert 및 Gardner(1973), Akamatsu 등(1974)과 Corssen(1974)은 산과마취에 ketamine 을 투여하여 다음과 같은 이점(利點)이 있음을 열거한 바 있다. 즉 ① 마취유도가 빠르고 ② 호흡 및 심혈관계(心血管系)의 억제현상이 없으며 ③ 강력한 진통 및 마취 작용이 있고 ④ 인두 및 후두반사가 정상적으로 유지된다는 점등이다. 뿐만 아니라 산과마취에서 중요한 것은 ketamine 이 자궁수축을 촉진(Chodoff 및 Stella, 1966; Little 등, 1972; Jawalekar 등, 1972; Galbert 및 Gardner, 1973; Akamatsu 등, 1974; Corssen, 1974)하여 산후출혈(産後出血)을 감소시킨다는 점이라 하겠다.

Langley 및 Anderson(1895, 1896)은 장간막 신경절에서 자궁으로 가는 교감신경섬유가 있음을 지적하였으며, 교감신경 말단에서 catecholamine(epinephrine 또는 norepinephrine)이 합성, 저장 및 유리되어 진다는 것은 근자의 연구에 의하여 명백히 된 사실이다(李, 1971). 또한 Ahlquist(1948)는 자궁내에 adrenergic alpha 및 beta receptors가 존재함을 증명한 바 있고, alpha receptor가 흥분하면 자궁수축을 초래(招來)하며 beta receptor가 자극되면 자궁이완을 가져온다고 보고하였다.

Catecholamine 이 자궁에 미치는 효과는 동물의 종류에 따라 또는 동일동물(同一動物)이라도 투여한 catecholamine 농도(Woodburg 및 Abreu, 1944; Kaiser 및 Harris, 1950; 車, 1965)나 자궁의 생리적변화 즉 임신여부와 임신중의 각 시기에 따라서 상이함이 여러 학자들에 의하여 보고된 바 있다(Rucker, 1927; Urner, 1933; Robson 및 Schild, 1938; Greeff 및 Hotz, 1951; Garret, 1954; Tsai 및 Fleming, 1964; 車, 1965; 盧, 1966). 이와같은 현상은 난소호르몬인 estrogen 과 progesterone 의 분비다과(分泌多寡)에 따르는 것이라 하였으며 이 호르몬이 자궁내 catecholamine 함량을 좌우한다고 하며(李, 1967), Barthwal 등(1973)은 estrogen 영향하에서 epinephrine 함량의 증가 및 norepinephrine 함량의 감소를, progesterone 영향하에서는 epinephrine 및 norepinephrine 함량이 감소함을 관찰하였다. 車(1965)와 盧(1966)등은 자궁조직내(子宮組織內)의 catecholamine 함량이 adrenergic alpha 및 beta receptor 활동의 우열(優劣)에 크게 관여됨을 발표한 바 있다.

이에 저자는 ketamine 이 자궁운동에 미치는 영향과 그 기전을 구명하기 위하여 본 실험에 착수하여 언

은 바 성적을 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

A. 실험동물

실험동물로는 체중 2 kg 내외의 건강한 성숙자성가토(成熟雌性家兔)를 사용하였으며 다음과 같은 조작을 가한 가토에서 자궁절편표본(子宮切片標本)을 작성하여 실험하였다.

1. 비임가토군: 가토질세포도말표본(家兔腔細胞塗抹標本)으로 diestrus 상태에 있다고 확정된 가토를 택하였다.
2. 임신가토군: 비임가토를 교미시킨후 24일이 경과한 임신가토를 사용하였다.
3. 분만가토군: 정상분만을 한 직후의 가토를 사용하였다.
4. 양측 난소적출 가토군: 양측 난소적출(卵巢摘出)후 10 내지 14일이 경과한 가토를 사용하였다.
5. Estrogen 주사 가토군: 양측 난소적출후 10일이 경과한 가토에 20,000 I.U./ml의 estrogen 을 0.1 ml/kg 씩 매일 1회 4일간 근육내 주사한 가토를 사용하였다.
5. progesterone 주사 가토군: 양측 난소적출후 10일이 경과한 가토에 5 mg/kg 의 progesterone 을 매일 1회 4일간 근육내 주사한 가토를 사용하였다.

B. 척출(剔出) 자궁절편 작성법 및 자궁운동모사 방법

가토의 이각정맥(耳殼靜脈)에 공기를 주입하여 도살하는 즉시 자궁을 분리 척출하여 주위에 있는 혈관 및 지방조직을 제거한후 1.5 내지 2.0 cm 길이로 절단하여 Locke 액 100 ml 가 들어있는 이중벽초자제(二重壁硝子製) muscle chamber 저부(底部)에 한끝을 고정하고 다른 끝을 Grass 회사제(製)의 force displacement transducer에 연결하였다. Muscle chamber의 이중벽 사이를 39 내지 40°C로 보온된 물로 계속 순환시킴으로써 chamber내 Locke 액을 38°C로 일정하게 유지시키고 산소(酸素)를 계속 공급하면 자궁절편은 자발적인 운동을 영위(營爲)하게 된다.

이 운동을 force displacement transducer를 통하여 Grass 회사제의 polygraph의 기록지에 운동곡선을 묘사하였다. 이 운동곡선이 일정하게 되어짐을 기다려 각종 약물을 적용하고 운동곡선의 변화를 관찰하였다.

본 실험에 사용된 Locke 액의 조성은 다음과 같다.

NaCl	9.00 g/l
KCl	0.42 g/l
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0.06 g/l
NaHCO ₃	0.50 g/l
Glucose	0.50 g/l

C. 사용약물

본 실험에 사용된 약물은 다음과 같다.

Ketamine: Park-Davis 제 10 mg/ml

Estrogen: Smith 제 estrusol 20,000 I.U./ml

Progesterone: McNeil 제 50mg/ml

DCI (Dichloroisoproterenol): Lilly 제

Propranolol: Ayerst Lab. Inc. N.Y., N.Y. 제

Dibenzylamine: Smith Kline & Freuth Lab. 제

Acetylcholine: 일본 다이이제(第一) 제약제

Oxytocin: Park-Davis 제 10.0 U/ml

Ergot: 삼성제약제 ergonovine maleate 0.5 mg/ml

Atropine: City Chemical Corporation, New York 제

III. 실험성적

A. 비임가토 자궁운동에 대한 실험

비임가토 자궁절편에 각종농도의 ketamine 을 적용하였던바 대부분의 예(例)에서 자궁운동에 변화를 일으키지 않았으나(제 1 도 a) 어떤 절편에서는 100 r/dl 의 농도에서 약간의 수축향진을 보였고, 1000 r/dl 의 농도에서 경도의 자궁운동축진이 일어났다(제 1 도 b). 이와같

이 ketamine 에 반응하는 자궁은 총 22예중 8예였다.

B. 임신가토 자궁운동에 대한 실험

임신가토 자궁절편에 ketamine 을 적용하였던바 자궁운동에 별 변화를 주지못하였으나 대량인 1000 r/dl 의 농도에서 약간 증가되는 경향을 보였다(제 2 도).

C. 분만가토 자궁운동에 대한 실험

정상분만을 한 직후의 가토자궁절편에 ketamine 을 적용하였던바 임신가토의 자궁절편에서와 같이 자궁운동에 별 변화를 관찰할 수 없었으나 대량에서 약간 증가되는 경향을 나타냈다(제 3 도).

D. 양측 난소적출가토 자궁운동에 대한 실험

양측 난소를 적출하여 난소 호르몬의 영향을 전혀 받지 못하게 한 가토자궁절편에 각종농도의 ketamine 을 적용하였던바 아무런 영향을 주지 못하였다(제 4 도).

E. Estrogen 주사 가토자궁운동에 대한 실험

양측 난소를 적출하고 estrogen 2,000I. U./kg 를 매일 1회 4일간 근육내 주사한 가토의 자궁절편에 각종농도의 ketamine 을 적용하였던바 자궁운동에 아무런 변화를 주지 못하였다(제 5 도).

F. Progesterone 주사 가토자궁운동에 대한 실험

양측 난소적출후 progesterone 5 mg/kg 를 매일 1회 4일간 근육내 주사한 가토의 자궁절편에 ketamine 을 적용하였던바 50 r/dl 에서 자궁운동이 약간 촉진되었고 500 r/dl 이상의 농도에서는 현저한 촉진작용을 나타냈다. 즉 농도를 증가시키에 따라서 자궁운동의 촉진이

제 1 도 비임가토 자궁절편에 대한 ketamine 의 작용.

a: 무변화 b: 운동함진

제 2 도 임신가토자궁절편에 대한 ketamine 및 oxytocin 의 작용.

제 3 도 분만가토 자궁절편에 대한 ketamine 의 작용.

제 4 도 양측 난소적출한 가토 자궁절편에 대한 ketamine 의 작용.

제 5 도 양측 난소적출후 estrogen 주사가토 자궁절편에 대한 ketamine 의 작용.

증가됨을 관찰할 수 있었다(제 6 도).

G. Ketamine 의 자궁수축작용에 미치는 각종약물 의 영향

Ketamine 이 estrogen 주사 가토의 자궁에서는 아무런 작용을 일으키지 못하나 progesterone 주사가토 자궁에서는 예외없이 현저한 자궁수축작용을 나타냈음 ketamine 의 자궁수축작용이 난소호르몬에 의하여 지배되고 있음이 명백하며, 특히 progesterone 에 의존하고 있음은 흥미있는 사실이다. 이에 ketamine 의 자

궁수축작용의 기전을 더욱 추궁코저 progesterone 투여가토의 자궁절편에서 나타나는 ketamine 의 작용에 대한 각종 약물의 영향을 검색하였다.

1. Adrenergic receptors 봉쇄약물에 의한 영향

Progesterone 주사 가토자궁절편을 ketamine 에 적용하여 자궁운동 촉진현상을 관찰한후 adrenergic receptor 봉쇄약물이 ketamine 의 작용에 어떤 영향을 주는가를 관찰하였다. Adrenergic alpha receptor 봉쇄약물인 dibenzyline $10^{-4}M$ 을 전처치하고 10^{-3} 후에

Dose response of Ketamine

제 6 도 양측 난소적출후 progesterone 주사가 토자궁 절편에 대한 ketamine 의 작용.

제 7 도 Progesterone 주사 가 토자궁절편에서 adrenergic alpha receptor 봉쇄약물이 ketamine 의 작용에 미치는 영향.

제 8 도 Progesterone 주사 가 토자궁절편에서 adrenergic beta receptor 봉쇄약물이 ketamine 의 작용에 미치는 영향.

a: Propranolol b: DCI

제9도 Progesterone 주사 가토자궁절편에서 acetylcholine 및 ketamine의 작용에 대한 atropine의 효과.

제10도 Progesterone 주사 가토자궁절편에서 평활근수축제가 ketamine의 작용에 미치는 영향.
a: Oxytocin b: Ergot

ketamine을 적용하였던바 자궁운동 촉진현상이 나타나며 dibenzylamine 투여전의 동농도의 ketamine의 자궁운동촉진작용과 차이가 없었다(제7도).

또한 adrenergic beta receptor 봉쇄약물인 dichloroisoproterenol(DCI) $10^{-5}M$ 과 propranolol $10^{-5}M$ 을 전처치하고 10분후에 ketamine을 적용하였던바 이들의 adrenergic beta receptor 봉쇄약물들에 의하여 역시 ketamine의 자궁운동 촉진작용이 아무런 영향을 받지 못하였다(제8도).

2. Atropine에 의한 영향

Progesterone 주사 가토자궁절편에 ketamine을 적용하여 자궁운동 촉진현상을 관찰한후 10분간 atropine $5 \times 10^{-5}M$ 을 적용하고 동농도의 ketamine을 적용하였다. 예비실험으로 atropine $5 \times 10^{-5}M$ 은 acetylcholine

의 자궁수축작용을 완전히 봉쇄함을 관찰하였다. 제9도에서 보는 바와 같이 동농도의 atropine은 ketamine의 자궁수축작용에 별 영향을 미치지 못하였다.

3. Oxytocin 및 ergonovine에 의한 영향

Oxytocin과 ergonovine이 강력한 자궁수축제임은 주지의 사실이다. Ergonovine은 성호르몬에 관계없이 자궁운동을 촉진시키나 oxytocin은 progesterone 주사 가토자궁에서 억제작용이 나타난다고 보고되었다(韓, 1967).

본 실험에서 progesterone 주사 가토자궁절편에 oxytocin을 적용하였던바, 자궁운동 억제현상이 나타났으나 이때 ketamine 적용으로 자궁운동의 촉진이 나타났으며 oxytocin 적용전의 동농도의 ketamine 작용과 대차 없음을 보았다(제10도 a). 또한 ergonovine 100r/dl

을 적용하면 전형적인 자궁운동 축진을 초래하였고 이에 ketamine 을 적용하였던바 더욱 축진됨을 나타내었다(제10도 b).

Ⅳ. 총괄 및 고찰

산후자궁출혈이 모체사망의 주요한 원인이 되며 이는 전체 분만수의 5내지 8%나 결한다하며(Benson, 1971) 또한 Brant(1967)는 전체 분만수의 20%에서 산후출혈이 나타났고, 이 출혈환자중 90%가 자궁무력증으로 온다고 보고하였다. 이와같은 보고는 산후 자궁수축이 대단히 중요함을 시사하는 것이다. 이 사실을 감안하여 불배 산과마취제는 자궁근을 수축시키는 것이 좋다하겠다. 그러나 산과마취에 사용되는 대부분의 강력한 흡입마취제는 자궁의 수축운동을 억제한다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. 즉 diethyl ether 는 자궁수축에 심한 장애를 일으키며 Vasicka 및 Kretchner(1961)는 diethyl ether 투여후 마취심도가 제 3기 제 1상이 됐을 때 자궁수축이 50%나 억제되며 제 2상에서는 90% 이상으로 억제된다고 보고 하였으며, cyclopropane 이나 fluroxene 및 methoxyflurane 도 자궁운동에 대하여 억제작용이 있다고 하였다(Munson, 1970). 또한 halothane 도 자궁운동억제작용이 있음을 Vasicka 및 Kretchner(1961), Bosomworth 등(1962), Stoetling (1964), Wilson 및 Vandewater(1965), Miller 등(1966), Munson 등(1969)과 任 등(1971)이 보고 하였으며, 金(1972)은 halothane 에 의한 자궁운동 억제작용이 자궁의 평활근 자체에 미치는 직접적인 작용임을 실험적으로 증명하였다.

이에 반하여 ketamine 은 임상적으로 자궁수축을 촉진(Chodoff 및 Stella, 1966; Little 등, 1972; Galbert 및 Gardner, 1973; Akamatsu 등, 1974; Corssen, 1974) 한다고 보고한 바 있고 Jawalekar 등(1972)은 쥐임신 자궁 절편에 ketamine 을 적용하여 자궁운동의 축진을 관찰하고 산과마취제로서 전술한 바와 같은 이점이 있음을 보고하였다. 본 실험에서도 ketamine 이 가토자궁에서 수축작용을 일으킴을 확인하였다. 그러나 그 수축작용은 미약하여 정상 비임자궁에 있어서는 대부분의 예(例)에서 하등의 작용이 없고 다만 소수예(小數例)에서 자궁운동축진 현상을 관찰할 수 있었으며 임신 및 분만자궁에서는 약간의 자궁수축경향을 볼 뿐이었다.

일반적으로 자궁수축운동에 대한 약리학적 작용기전에 대해서는 Shabanah 등(1964 a)과 Pauerstein 및 Zauder(1970)가 보고한 바와 같이 자율신경계통과 난

소호르몬이 크게 관련하고 있음은 널리 알려져 있는 사실이다.

난소호르몬이 자궁운동에 미치는 기전에 대해서는 다소 의견 차이가 있으나 estrogen 은 자궁운동을 항진시키고(Jeffcoate 등 1935; Reynold, 1949) progesterone 은 자궁운동을 억제시킨다(Adair 및 Hangen, 1939; Csapo, 1953)는 것이 일반적으로 알려져 있다. 본 실험에 있어서 ketamine 의 자궁수축작용이 난소 호르몬의 영향을 받아 변화되는지를 검색하기 위하여 양측 난소를 적출했을 때와 그후 estrogen 이나 progesterone 을 각각 주사한 가토의 자궁절편을 작성하고 ketamine 을 적용하였다.

양측 난소를 적출한 가토 및 estrogen 을 주사한 가토의 자궁운동에 대하여서는 각종 농도의 ketamine 이 아무런 영향을 미치지 못하였으나 progesterone 을 주사한 가토의 자궁운동에 대하여서는 예외없이 축진현상을 나타냈으며, ketamine 의 적용농도를 증가함으로써 축진되는 정도에 있어서도 증가되는 것을 관찰하였다.

이 사실은 ketamine 의 자궁운동 촉진작용이 난소호르몬중 progesterone 에 전적으로 의존된다는 것을 시사하는 것으로서 정상 비임자토, 임신 및 분만가토자궁에서 ketamine 의 자궁수축작용이 불규칙하게 나타남은 그때 존재하는 progesterone 의 영향을 받기 때문이라고 사료된다.

또한 자궁운동이 자궁내에 분포된 자율신경계의 영향을 받고 있음은 주지의 사실이다. 일찍이 Ahlquist (1948)는 자궁내에 adrenergic alpha 및 beta receptors 가 존재하며, adrenergic alpha receptor 가 흥분하면 자궁운동축진이 나타나고, adrenergic beta receptor 가 흥분하면 자궁운동의 억제가 나타난다고 보고 하였다. Adrenergic receptors 의 자궁운동에 미치는 영향도 난소 호르몬의 영향을 받고 있음은 잘 알려져 있는 사실로서 李(1967)는 양측 난소를 적출하여 난소호르몬의 영향을 제거한 상태에서 estrogen 을 투여하면 자궁내 catecholamine 의 함량 특히 epinephrine 의 함량을 증가시키고 adrenergic alpha receptor 의 감수성을 증가시켜 epinephrine 및 norepinephrine 의 자궁운동 촉진작용을 증가시키고, 반대로 progesterone 은 자궁내 catecholamine 의 함량 특히 norepinephrine 의 함량을 현저하게 감소시키며 adrenergic beta receptor 의 감수성을 항진시켜 norepinephrine 에 대하여 자궁운동 억제가 초래된다고 하였다. 본 실험에서 progesterone 에 의존하는 ketamine 의 자궁수축 작용

이 adrenergic receptors와 어떠한 관계가 있는지를 검색하기 위하여 양측 난소를 적출하고 progesterone을 주사한 가토의 자궁절편에서 adrenergic alpha receptor 봉쇄약물인 dibenzyline과 beta receptor 봉쇄약물인 DCI, propranolol을 각각 전처치하고 ketamine을 적용하였던바 ketamine의 자궁수축작용에는 하등의 변화가 없었다. 이것은 ketamine의 자궁수축작용이 adrenergic receptors와는 직접 관련이 없음을 시사하는 것이다.

한편 Shabanah 등(1964b)은 골반내 부교감신경 절후 섬유 말단에서 유리되는 acetylcholine이 자궁근의 수축에 크게 관여하며 이는 성주기(性週期), 순환 estrogen 및 progesterone의 양(量), 또는 임신 및 비임신의 상태등 여러가지 인자(因子)에 의해서 반응이 일정치 않으나 acetylcholine이 자궁운동에 대해서 대부분의 경우 항진적으로 작용한다(Koelle 1970)는 사실은 일반적으로 인정되고 있다. 본 실험에서도 가토 자궁절편에 acetylcholine을 적용하였던바 자궁운동이 현저하게 촉진됨을 볼 수 있었고 atropine의 적용으로 그 촉진작용이 봉쇄됨을 보았다. 그러므로 이 cholinergic receptor와 관련이 있는지를 규명기 위하여 atropine으로 전처치한 자궁절편에 ketamine을 적용하였던바, ketamine의 자궁수축작용에는 아무런 변화가 없었다. 이 결과로서 ketamine의 자궁수축작용은 cholinergic receptor와도 관계없음을 알 수 있었다.

다음으로 ketamine의 자궁수축작용이 자궁수축제로서 널리 사용하는 oxytocin과 ergonovine에 의하여 어떻게 변화되는가를 검색하였다. 자궁에 대한 oxytocin의 작용은 실험결과가 매우 다양하며 더우기 상반된 보고가 대립되기도 하여 아직도 논란의 대상이 되고 있는 실정이다. 인체자궁에 대한 oxytocin의 작용으로서 Caldeyro-Barcia 및 Poseiro(1959)에 의하면 oxytocin의 수축작용은 임신 20주에 이르러 나타나기 시작하며 30주부터는 그 작용이 매우 급격히 나타난다고 보고하였고 그후 Bengtsson 및 Csapo(1962)는 위의 실험을 추시한 결과 임신 20주에서는 그 수축작용이 초래됨을 관찰하기 곤란하였다고 보고하였다. 韓(1967)은 가토 임신자궁에 대하여 oxytocin은 강력한 운동촉진 작용을 일으키나 비임자궁에서는 자궁운동에 영향이 없으며 고농도에서 오히려 억제현상이 일어난다고 하였다. 그리고 양측 난소를 적출하고 estrogen을 주사한 가토자궁은 oxytocin에 대한 감수성이 증가되어 소량의 oxytocin에 의하여 자궁운동 촉진이 일어났는데 이 oxytocin의 자궁운동 촉진작용은 주로 자궁근에 대한

직접작용이라고 하였다. 일반적으로 oxytocin은 자궁수축을 증강시키며, 임신초기 자궁에서 분만기로 갈수록 그 자궁수축작용이 성호르몬의 영향을 많이 받고 있다는 것은 주지의 사실이다. 즉 estrogen에 의하여 자궁수축에 대한 감수성이 증강되는 반면에 progesterone에 의하여서는 감소된다고 Kranz 및 Carr(1958)은 보고한 바 있다.

또한 자궁은 ergot alkaloid류 중에서 amine alkaloid인 ergonovine (Goodman 및 Gilman, 1970)은 경구투여를 할 수 있는 장점을 갖고 있고 분만 제3기 및 산욕기에 사용되고 있으며 그 작용기전은 자궁근을 직접 흥분시키므로서 자궁수축력의 향진을 초래한다고 기술하고 있다.

본 실험에서 progesterone 주사 가토 자궁절편에서의 oxytocine 및 ergonovine의 영향을 보았던바 ketamine의 자궁운동 촉진작용에 아무런 변화도 주지 못하였다. 따라서 이상의 실험성적을 총괄해 볼때 ketamine의 자궁운동 촉진작용은 adrenergic 및 cholinergic receptor와 관계없이 난소호르몬중 주로 progesterone의 영향을 받고 자궁근에 대하여 직접적으로 촉진되는 것으로 사료된다.

일반적으로 자궁에 미치는 약제가 estrogen dependent인테 반하여 ketamine은 progesterone의 영향을 받는다 함은 매우 흥미로운 일이라 하겠으며 앞으로 ketamine의 작용기전에 대하여 더욱 추궁코저 한다.

V. 결 론

1. 비임가토 자궁절편에 대한 ketamine의 작용은 대부분의 예에서 아무런 영향을 미치지 못하였으나 소수의 예에서는 자궁운동 촉진작용을 나타냈다.
2. 임신가토 자궁절편에 대한 ketamine의 작용은 별로 변화를 볼 수 없었으나 자궁운동을 약간 촉진시키는 경향을 관찰할 수 있었다.
3. 분만가토 자궁절편에 대한 ketamine의 작용은 약간 촉진경향을 나타냈다.
4. 양측난소 적출가토 및 적출후 estrogen 주사가토 자궁절편에 대한 ketamine의 작용은 자궁운동에 대해 하등의 영향을 미치지 못하였다.
5. 양측난소 적출후 progesterone 주사가토 자궁절편에 대한 ketamine의 자궁운동 촉진현상은 ketamine의 적용농도 $50\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 에서 일어나기 시작하였으며 $500\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 이상의 농도에서는 현저한 촉진작용이 일어났다.

6. Adrenergic alpha receptor 봉쇄약물인 dibenzyline과 adrenergic beta receptor 봉쇄약물인 propranolol 및 DCI는 ketamine의 자궁운동 촉진작용에 대해 하등의 영향을 미치지 못했다.

7. Atropine은 ketamine으로 일어나는 자궁운동 촉진작용에 대해서 하등의 영향을 주지 못했다.

8. Oxytocin 및 ergonovine는 ketamine으로 일어나는 자궁운동 촉진작용에 대해서 하등의 영향을 주지 못했다.

이상의 실험 결과를 총괄하면 ketamine이 가토자궁에 대한 작용은 난소 호르몬에 의하여 좌우되고 특히 progesterone 존재하에 자궁운동 촉진작용이 나타나며 이것은 adrenergic 및 cholinergic receptor와는 관계없이 자궁의 평활근 자체에 미치는 직접적인 촉진작용에 의한 것으로 사료되는 바이다.

(본 논문을 완성함에 있어 시종 간곡한 지도자 교열의 고로 불까지 얹으신 은사 李字柱 교수님과 吳興根 교수님께 충심으로 감사의 말씀을 올립니다. 또한 이 실험을 격려하여 주신 Ian S. Robb, 洪恩奭, 朴光遠 및 金源准 제교수님께 진심으로 사의를 표하며 연구진행 중 적극 협력해 주신 安英秀 선생께 감사하며 동시에 시종 협조하여 주신 약리학교실원 및 마취과 학교실원 일동에게 치사하는 바입니다.)

참 고 문 헌

- Adair, F.L. and Hangen, J.A.: A study of suspended human uterine muscle strips in vitro. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 37:758, 1939.
- Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, 153:586, 1948.
- Akamatsu, T.J., Bonica, J.J., Rehmet, R., Eng, M. and Ueland, K.: Experience with the use of ketamine for parturition: I. Primary anesthetic for vaginal delivery. *Anesth. & Analg.*, 53:284, 1974.
- Baraka, A., Harrison, T. and Kachachi, T.: Catecholamine levels after ketamine anesthesia in man. *Anesth. & Analg.*, 52:198, 1973.
- Barthwal, J.P., Gupta, J.K., Gupta, M.L. and Bhargava, K.P.: Role of catecholamines in the mediation of peripheral effects of female sex hormones. *Japan. J. Pharmacol.*, 23:349, 1973.
- Bengtsson, L. and Csapo, A.L.: Oxytocin response, withdrawal and reinforcement of defence mechanism of the human uterus at midpregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.*, 83:1083, 1962.
- Benson, R.C.: *Handbook of obstetrics & gynecology*. P. 182, Lange-Maruzen Co., LTD. Tokyo. Japan. 1971.
- Bosomworth, P., Sikora, F. and Welch, C.M.: Fetal E.C.G. and obstetrical blood loss with halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 23:140, 1962.
- Brant, H.A.: Precise estimation of postpartum haemorrhage. Difficulties and importance. *Brit. Med. J.*, 1:398, 1967.
- Caldeyro-Barcia, R. and Poseiro, J.J.: Oxytocin and contractility of the pregnant human uterus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 75:813, 1959.
- Chang, P., Chan, K.E. and Ganendran, A.: Cardiovascular effects of 2-(O-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone (CI-581) in rats. *Brit. J. Anaesth.*, 41:391, 1969.
- 車敬燮: catecholamine에 관한 研究. *現代醫學*, 2:21, 1965.
- Chen, G., Glazko, A.G. and Kaump, D.H.: Revised laboratory summary. *Clinical Research Information (Parke-Davis and Co., Michigan, U.S.A.)*, 1967.
- Chodoff, P. and Stella, J.G.: A phencyclidine derivative for obstetric anesthesia. *Anesth. & Analg.*, 45:527, 1966.
- Chodoff, P.: Evidence for central adrenergic action of ketamine: Report of a case. *Anesth. & Analg.*, 51:247, 1972.
- Corssen, G.: Ketamine in obstetric anesthesia. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 17:249, 1974.
- Corssen, G. and Domino, E.F.: Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with phencyclidine derivative CI-581. *Anesth. & Analg.*, 45:29, 1966.
- Corssen, G., Guierrez, J., Reves, T.G. and Huber, F.C.: Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. *Anesth. & Analg.*, 51:588, 1972.
- Csapo, A.I.: The effect of estrogen on the isometric tension of rabbit uterine strips. *Science*, 117:162, 1953.
- Domino E.F., Chodoff, P. and Corssen, G.: Pharm-

- acological effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. Clin. Pharmacol. Therap.*, 6:279, 1965.
- Dowdy, E.G. and Kaya, K.: *Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. Anesthesiology*, 29:931, 1968.
- Fine, J. and Finestone, S.C.: *Sensory disturbances following ketamine anesthesia: recurrent hallucinations. Anesth. & Analg.*, 52:428, 1973.
- Galbert, M.W. and Gardner, A.E.: *Ketamine for obstetrical anesthesia. Anesth. & Analg.*, 52:926, 1973.
- Garret, W.J.: *Action of l-adrenaline, l-noradrenaline and dihydroergotamine on the human uterus. Lancet*, 1:1060, 1954.
- Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics: P. 900, Ergonvine. 4th ed., Macmillan Co.*, 1970.
- Greeff, K and Hotz, P.: *Zur Uteruswirkung des Adrenalins und Arterenols. Klin. Wschr.*, 29:392, 1951.
- 韓倬河：家兎剔出子宮에 대한 oxytocin의 作用. 中央醫學, 12:57, 1967.
- Jawalekar, K.S., Jawalekar, S.R. and Mathur, V.P.: *Effect of ketamine on isolated murine myometrial activity. Anesth. & Analg.*, 51:685, 1972.
- Jeffcoate, T.N.A., Ribinson, A.L. and Datnow, M.: *Induction of abortion and labor by means of oestrin. Brit. Med. J.*, 1:749, 1935.
- Kaiser, I.H. and Harris, J.S.: *The effects of adrenaline on the pregnant human uterus. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 59:755, 1950.
- 金晟烈：Halothane 이 자궁운동억제기전에 관한 실험적 연구. 연세의학논문집, 5:30, 1972.
- Knox, J.W.D., Bovill, J.G., Clarke, R.S.J. and Dundee, J.W.: *Clinical studies of induction agents. XXXVI, Ketamine. Brit. J. Anaesth.*, 42:875, 1970.
- Koelle, G.B.: *Drugs acting at synaptic and neuroeffector sites. The pharmacological basis of therapeutics, 4th ed., Goodman, L.S. & Gilman, A., P. 402, Macmillan Co., New York.* 1970.
- Kranz, J.C. and Carr, C.J.: *Pharmacologic principle of medical practice. P. 1033, Williams & Wilkins, 4th ed.*, 1658.
- Kreuscher, H. and Gauch, H.: *Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine (CI-581) auf das kardiovaskuläre System des Menschen. Anaesthetist*, 16:229, 1967.
- Langley, J.N. and Anderson, H.K.: *The innervation of the pelvic and adjoining viscera. J. Physiol.*, 19:17, 1895.
- Langley, J.N. and Anderson, H.K.: *The innervation of the pelvic and adjoining viscera. J. Physiol.*, 20:372, 1896.
- 李載敏：子宮運動에 미치는 epinephrine 및 norepinephrine의 作用과 난소호르몬과 相關性에 관한 실험적 연구. 現代醫學, 7:157, 1967.
- 李宇柱：Catecholamine에 관하여, 第1篇 Catecholamine의 生成, 貯藏, 遊離 및 代謝. 대한약리학잡지, 4:69, 1971.
- 任柱澤, 黃清子, 孫恒壽 및 金晟烈：帝王切開術을 위한 fluothane 마취의 임상적고찰. 대한마취과학회지, 3:69, 1971.
- Little, B., Chang, T., Chucot, L., Dill, W.A., Enrile, L.L., Glazko, A.J., Jassani, M., Kretchmer, H. and Sweet, A.Y.: *Study of ketamine as an obstetric anesthetic agent. Am. J. Obstet. Gynecol.*, 113:247, 1972.
- McCarthy, D.A., Chen, G., Kaump, D.H. and Ensor, C.: *General anesthetic and other pharmacological properties of 2-0-chlorophenyl-2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581). J. New Drugs*, 5:21, 1965.
- Miletich, D.J., Ivankovic, A.D., Albrecht, R.F., Zahed, B. and Ilahi, A.A.: *The effect of ketamine on catecholamine metabolism in the isolated perfused rat heart. Anesthesiology*, 39:271, 1973.
- Miller, J.R., Stoelting, V.K., Stander, R.W. and Watring, W.: *In vivo and in vitro responses of the uterus to halothane anesthesia. Anesth. & Analg.*, 45:583, 1966.
- Montel, H., Starke, K., Görlitz, B.D. and Schümann, H.J.: *Experimental investigations on the eff-*

- ect of ketamine on peripheral sympathetic nerves. *Anaesthetist*, 22:111, 1973.
- Moore, J., McNabb, T.G. and Dundee, J.W.: Preliminary report on ketamine in obstetrics. *Brit. J. Anaesth.*, 43:779, 1971.
- Morgan, M., Lon, L., Singer, L., and Moore, P.H.: Ketamine as the sole anaesthetic agent for minor surgical procedures. *Anaesthesia*, 26:158, 1971.
- Munson, E.S.: Uterine activity and anesthesia. *Obstetrical anesthesia current concepts and practice*, Shnider, S.M., P. 29, The Wilkins Co., Baltimore, 1970.
- Munson, E.S., Maier, W.R. and Caton, D.: Effects of halothane, cyclopropane and N_2O on isolated human uterine muscle. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 76:27, 1969.
- Nedergaard, O.A.: Cocaine-like effect of ketamine on vascular adrenergic neurones. *European J. Pharmacol.*, 23:153, 1973.
- Oyama, T., Matsumoto, F. and Kudo, T.: Effects of ketamine on adrenocortical function in man. *Anesth. & Analg.*, 49:697, 1970.
- Pauerstein, C.J. and Zauder, H.L.: Autonomic innervation, sex steroids and uterine contractility. *Obstet. Gynecol. Survey*, 25:617, 1970.
- Reynold, S.R.M.: *Physiology of the uterus*. 2nd ed., New York, Paul Hoeber, 1949.
- Roberts, F.W.: A new intramuscular anaesthetic for small children, a report of clinical trials of CI-581. *Anaesthesia*, 22:23, 1967.
- Robson, J.M. and Schild, H.O.: Effect of the cat's uterus to the posterior pituitary lobe. *J. Physiol.*, 92:1, 1938.
- 盧賢鎮: 家兎妊娠子宮의 epinephrine 및 norepinephrine에 대한反應과 內因性 catecholamine 함량. 最新醫學, 9:729, 1966.
- Rucker, M.P.: The treatment of contraction ring dystocia with adrenaline. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 14:609, 1927.
- Shabanah, E.M., Toth, A. and Maughan, G.B.: Interaction between neurohormones and sex steroids in intact and isolated uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 89:841, 1964 a.
- Shabanah, E.M., Toth, A. and Maughan, G.B.: The role of the autonomic nerve system in uterine contractility and blood flow. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 89:860, 1964 b.
- Stoelting, V.K.: Fluothane in obstetric anesthesia. *Anesth. & Analg.*, 43:243, 1964.
- Traber, D.L., Wilson, R.D. and Priano, L.L.: Differentiation of the cardiovascular effect of CI-581. *Anesth. & Analg.*, 47:769, 1968.
- Traber, D.L. and Wilson, R.D.: Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. *Anesth. & Analg.*, 48:248, 1969.
- Traber, D.L., Wilson, R.D. and Priano, L.L.: A detailed study of the cardiopulmonary response to ketamine and its blockade by atropine. *Southern Med. J.*, 63:1077, 1970.
- Traber, D.L., Wilson, R.D. and Priano, L.L.: The effect of alpha adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine. *Anesth. & Analg.*, 50:737, 1971.
- Tsai, T.H. and Fleming, V.V.: The adrenotropic receptors of the cat uterus. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 143:268, 1964.
- Urner, J.A.: The use of adrenaline in the treatment of acute inversion of the puerperal uterus with report of a case. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 25:131, 1933.
- Vasicka, A. and Kretchner, H.E.: Effect of conduction and inhalation anesthesia on uterine contractions. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 82:600, 1961.
- Virtue, R.W., Alanis, J.M., Mori, M., Lafargue, R.T., Vogel, J.H.K. and Metcalf, D.R.: An anesthetic agent: 2-orthochlorophenyl, 2-methylaminocyclohexanone HCl (C-581). *Anesthesiology*, 28:823, 1967.
- Wilson, K.B. and Vandewater, S.L.: Halothane in obstetrics: 5 years experience. *Anesth. & Analg.*, 44:34, 1965.
- Wilson, R.D., Nichols, R.J. and McCoy, N.R.: Dissociative anesthesia with CI-581 in burned children. *Anesth. & Analg.*, 46:719, 1967.
- Winters, W.D.: Epilepsy or anesthesia with ketamine. *Anesthesiology*, 36:309, 1972.
- Woodburg, R.A. and Abreu, B.E.: Influence of epinephrine upon human gravid uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 48:706, 1944.