creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

[UCI]I804:24011-200000232747

2006년 2월
박사학위논문

Thiopental, Ketamine 및 Propofol 이 백서 자궁 평활근의 수축에 미치는 영향

조선대학교 대학원

의 학 과

석 홍 림

Thiopental, Ketamine 및 Propofol 이 백서 자궁 평활근의 수축에 미치는 영향

The Effects of Thiopental, Ketamine, and Propofol on the Contraction of Rat Uterine Smooth Muscle

2006 월 2 월 일

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

석 홍 림

Thiopental, Ketamine 및 Propofol 이 백서 자궁 평활근의 수축에 미치는 영향

지도교수 정 종 달

이 논문을 의학박사 학위신청 논문으로 제출함.

2005 년 10 월 일

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

석 홍 림

석홍림의 박사학위 논문을 인준함

위원장	서울대학교	교수	김종성	인
위원	동아대학교	교수	이수일	인
위원	조선대학교	교수	정종달	인
위원	조선대학교	교수	유병식	인
위원	조선대학교	부교수	안태훈	인

2005년 12월 일

조 선 대 학 교 대 학 원

목 차

표목차 ii

도목차 iii

영문초록 iv

Ⅰ. 서론 1

Ⅱ. 대상 및 방법 3

Ⅲ. 결과 5

Ⅳ. 고찰 10

참고문헌 14

표 목 차

Table1. Inhibitory Effects and 50% Effective Concentration(EC_{50}) of Thiopental, Ketamine, and Propofol on Spontaneous Contraction in the Uterine Smooth Muscle ———————— 5

도 목 차

Fig. 1. Relaxant effects of thiopental on uterine smooth muscle contraction. ——— 6
Fig. 2. Relaxant effects of propofol on uterine smooth muscle contraction. ——— 7
Fig. 3. Relaxant effects of ketamine on uterine smooth muscle contraction. ——— 8
Fig. 4. Effects of increasing concentration of thiopental, ketamine, propofol on contractions of rat uterine myometrium. ——— 9

Abstract

The Effects of Thiopental, Ketamine, and Propofol on the Contraction of Rat Uterine Smooth Muscle

Shi, Hong Lin
Derector : Professor.Chong Dal Chung, M.D.,Ph.D.
Department of Medicine
Graduate School, Chosun University

Background

Intravenous anesthetic agents are used for induction of general anesthesia for cesarean section. The aim of the present study was to investigate and compare the effects of thiopental, ketamine, and propofol on rat uterine contractile activity in an isolated preparation.

Methods

Uterine smooth muscle tissues were obtained from non-pregnant rats (n=60). The uterus of the rat was dissected and cut into 10 mm ring.

The uterine ring segments were suspended in organ bath filled with Krebs solution saturated by 95% O_2 and 5% CO_2. After spontaneous uterine contractile activity had been accomplished, thiopental, ketamine, and propofol in various concentrations (0.1 to 1000 uM) were added cumulatively to the bath and the effects on uterine contractility were continuously registered. The 50% effective concentration(EC_{50}) of each drug was calculated using a probit model.

Results

Thiopental and propofol(0.1 to 1000 uM) induced a dose-dependent inhibition of spontaneous myometrial contractile activity($P < 0.01$). Ketamine in doses of 0.1 to 10 uM increased spontaneous myometrial contractility. But ketamine in doses of 100 to 1000 uM induced a dose-dependent inhibition of spontaneous myometrial contractile activity ($P < 0.01$). The EC_{50} of thiopental, ketamine, and propofol was 59.05 ± 22.34, 341.05 ± 23.54, 18.86 ± 3.92. The potency of propofol was greater than thiopental(3.2, times) and ketamine(18.1, times). The relaxation of uterine smooth muscle was greatest in propofol and was least in ketamine($P < 0.01$).

Conclusions

Thiopental, propofol, and ketamine in high concentration (100 to 1000 uM) relax the uterine smooth muscle in rats. But, ketamine in dose of 0.1 to 10 uM constricts the uterine smooth muscle in rats.

Propofol is the greatest, and ketamine is the least on the relaxation of rat uterine smooth muscle among these drugs.

Key Words : Ketamine, Propofol, Rat uterine contractile activity, Rat uterine smooth muscle, Thiopental.

서 론

산과 영역에서 제왕절개술을 위한 마취는 마취제가 산모와 태아 모두에게 미치는 영향을 동시에 고려해야 하므로 마취유도는 부드럽고 신속해야 하며 신생아에게 억제효과가 없는 안전한 마취방법을 선택해야 한다. 특히 전신마취 시에는 태아억제를 줄이고 자궁수축에 영향을 주지 않는 저 농도의 흡입마취제와 정맥마취제를 선택하는 것이 가장 중요하다. 정맥마취제는 제왕절개술을 위하여 전신마취 유도제로 널리 이용되어지고 있으며 여기에는 thiopental, ketamine, propofol 등이 사용되고 있다.

Thiopental은 1936년부터 산과마취의 마취유도제로 널리 이용되여 왔었다.[1] Thiopental을 정맥내로 투여하면 작용이 빠르고 심혈관계의 반응이 적으며 태반을 빨리 통과하여 30초 내에 제대정맥에서 발견되지만 태아에게 억제작용이 없고 4 mg/kg 이하의 용량에서는 태아의 뇌가 thiopental에 노출되지 않으나 많은 양을 투여시에는 용량에 비례하여 신생아 억제 효과가 나타난다.[2] Moore등은[3] 제왕 절개술시 신생아의 상태에 대해 Apgar score와 제대혈 가스분석 및 제대혈의 propofol, thiopental농도의 비교분석에서 신생아에게 거의 영향이 없다고 보고하였다. Thiopental이 기관 평활근에 이완효과를 갖고 있다는 보고는 있으나[4] 자궁 평활근에 미치는 영향은 아직까지 명확하게 보고되어 있지 않았다.

McCarthy등은[5] non-barbiturate계통의 정맥마취제인 ketamine(2-0-chlorophenyl -2-menthylamino-cyclohexanone hydrochloride)을 동물실험에 적용하여 그 약리작용과 사용법을 보고 하였고 임상에 적용 되였다. 특히 산과마취에서 ketamine을 투여할 때에는 다음과 같은 이점을 들 수 있다. 즉 마취유도가 빠르고 호흡의 억제가 적고 심혈관계의 억제현상이 없으며 강력한 진통 및 마취작용이 있으며 인두, 후두 반사가 정상적으로 유지된다는 점 등이다.[6] Ketamine은 태반을 빠르게 통과하지만 1-1.5 mg/kg이상이 아니면 신생아 억제는 일어나지 않으며 고용량(2.0 mg/kg)을 투여시에는 신생아의 억제가 일어난다고 보고되고 있다.[7] 더욱 흥미로운 점은 ketamine이 자궁수축을 촉진하여 산후출혈을 감소시킨다는 것이다.[8] 시험관 실험에서 ketamine의 자궁수축에 대한 실

험은 Jawalekar등이[9] 쥐의 임신자궁절편에 ketamine을 적용하여 자궁운동의 촉진을 관찰하였고, Kim은[10] 가토의 자궁에 ketamine을 적용하여 그 운동을 관찰한 결과 ketamine의 자궁운동 촉진작용은 adrenergic 및 cholinergic receptor와 관계없이 난소호르몬 중 주로 progesterone의 영향을 받으며 자궁근에 대하여 직접적으로 작용한다고 하였다. ketamine이 자궁수축을 촉진시킨다는 여러 임상 보고는 있으나 그 작용기전은 확실치 않다.

Propofol(2, 6-diisopropylphenol)은 정주 시 작용 발현시간과 지속시간이 짧고 오심이나 구토 등의 부작용이 적어 최근에 마취 유도제 및 유지제로 널리 사용되고 있다. 산과 영역에서의 사용은 분자량이 적고 지질 친화도가 높아서 태반통과가 빠르게 나타나고[11] 산모의 동맥압을 감소시켜 태반 관류압을 감소시키므로 태아에게 억제효과를 초래할 수 있다는 보고와[3] 산과 마취유도 시 propofol 2~2.5 mg/kg을 사용한 경우에는 태아에게 영향을 미치지 않았다는 상반된 보고가 있어[12] 제왕 절개술시 마취유도제로 propofol의 사용은 아직도 논쟁의 대상이다. 그러나 마취유도에서 분만까지의 기간이 짧으면 큰 영향이 없다는 보고도 있다.[13] 또한 이러한 propofol이 혈관[14-16] 및 기관지[17]의 평활근뿐만 아니라 자궁 평활근[18]에도 이완효과를 갖고 있다는 보고가 있다.

따라서 본 연구에서는 현재 임상에서 많이 쓰고 있는 정맥마취제인 thiopental, ketamine 및 propofol이 자궁 평활근에 이완효과가 있는지를 알아보기 위하여 흰쥐의 자궁 평활근 수축에 대한 작용을 시험관내 실험을 통해 관찰하여 비교하였다.

대상 및 방법

체중이 200~250 g인 암컷 흰쥐(Sprague-Dawley rats) 60 마리를 사용하였고 모든 쥐는 Pentothal sodium 40 mg을 복강 내로 주입하여 마취시킨 3~5분 후에 복부 정중선을 따라 절개하여 자궁을 분리 적출하였다. 적출된 자궁은 Krebs 용액이 담긴 그릇(petri dish)내에서 절개하여 약 3 mm 길이의 환상절편을 만들었다. 표본을 Krebs 용액 25 ml가 담겨있는 이중벽 초자체 실험수조(organ bath)내에 옮겨 한 쪽 끝은 이중벽 초자체 수조의 바닥에 고정된 고리(hook)에 연결하였고 다른 쪽 끝은 삼각형 스테인리스 클립을 이용하여 힘전환기 (Force displacement transducer)에 연결하였으며 이중벽 사이를 보온된 물로 계속 순환시켜 수조내의 용액을 37℃로 일정하게 유지하였다. 실험하는 동안에 수조 내 용액은 pH를 7.4로 유지하기 위하여 95% 산소(O_2)와 5% 탄산가스(CO_2)의 혼합가스를 기포화(bubbling)하여 계속 공급하였다. 이때 사용한 Krebs 용액의 전해질 조성은 NaCl 118.3 mM, KCl 4.7 mM, $CaCl_2$ 2.5 mM, $NaHCO_3$ 25 mM, KH_2PO_4 1.2 mM, $MgCl_2$ 1.2 mM, glucose 11.1 mM 이었다. 힘전환기(FTO3® ; Grass Instruments co, MASS, USA)를 통해 PowerLab®system (ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, Australia)을 이용하여 자궁근 절편의 수축장력의 변화를 기록하였다.

실험에 사용한 약제는 thiopental (Pentothal sodium® ; 중외제약, 한국), propofol(Anepol® ; 하나제약, 한국), ketamine(Ketalar® ; 유한양행, 한국)이었다. 휴지기 장력 (resting force)을 2.0 g 으로 약 60분~90분간 평형이 이루어진 후 자궁절편이 규칙적이고 강한 수축이 일어나면 thiopental, propofol 및 ketamine을 각각 0.1 uM부터 1000 uM 농도까지 20분 간격으로 누적 투여하여 힘전환기(FTO3® ; Grass Instruments co, MASS, USA)를 통해 PowerLab® System에 자궁근 수축양상의 변화를 관찰하였다. thiopental. ketamine, propofol을 각각 투여 전, 후의 자궁수축의 크기(amplitude)가 측정되었고 thiopental. ketamine, propofol 투여 전의 수축의 크기를 대조치로 하였고 각 정맥마취제 투여후의 수축의 크기를 대조치와 비교하였으며 이것을 억제의 정도

(%)로 표시하였다. 이때 자궁수축의 크기가 50% 감소의 효과농도(effctive concentration, EC_{50})를 probit 분석법으로 계산하였다. 이때 얻어진 모든 결과치는 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 통계는 컴퓨터 소프트 프로그램인 SPSS version 12.0을 이용하였고, 각 정맥마취제의 농도를 증가시킴에 따른 자궁평활근 이완율의 변화는 paired t-test와 Bonferroni 교정법을 이용하였으며 정맥마취제간의 이완율의 비교는 ANOVA test를 사용하였고 사후검정은 Tukey method로 처리하였다. P 값이 0.01미만인 것을 통계적으로 의의 있는 것으로 보았다.

결 과

자발적인 자궁 평활근의 수축은 thiopental, propofol, ketamine을 누적 투여함에 따라 자궁수축의 크기가 농도에 비례하여 감소하였으며 EC_{50}은 각각 59.05 ± 22.34, 341.05 ± 23.54, 18.86 ± 3.92.로써 propofol의 자궁 평활근의 이완효과(potency)가 thiopental 보다 대략 3.2배, ketamine 보다 18.1배 더 강하였다(Table 1).

Table 1. Inhibitory Effects and 50% Effective Concentration (EC_{50}) of Thiopental, Ketamine, and Propofol on Spontaneous Contractions in the Uterine Smooth Muscle

Concentration / Amplitude of,contractions(%)	baseline	0.1uM	1uM	10uM	100uM	1000uM	EC_{50}
Thiopental(n=20)	100	94.7±1.1	89.5±1.0	80.5±0.9 *	53.3±0.6*	9.9±0.1*	59.05±22.34
Ketamine(n=20)	100	100.7±1.1	104.2±1.2	111.4±1.2*	90.6±1.0*	11.4±0.5*	341.47±23.54
Propofol(n=20)	100	95.9±1.1	89.8±1.0	59.5±0.7*	19.2±0.2*	8.9±0.1*	18.86±3.92

Data are expressed as mean ± SD. n indicates the number of experiments.
* ; P < 0.01 compared with baseline

Thiopental은 농도를 0.1 uM부터 1000 uM까지 증가시킴에 따라 자궁 평활근을 농도 의존적으로 이완시켰으며 농도 10 uM부터 의의 있게 이완시켰다(P < 0.01)(Table 1). Thiopental의 농도에 따른 자궁근 수축에 대한 이완효과를 나타내는 농도-반응 곡선(concentration-response curve)을 그렸다(Fig. 1).

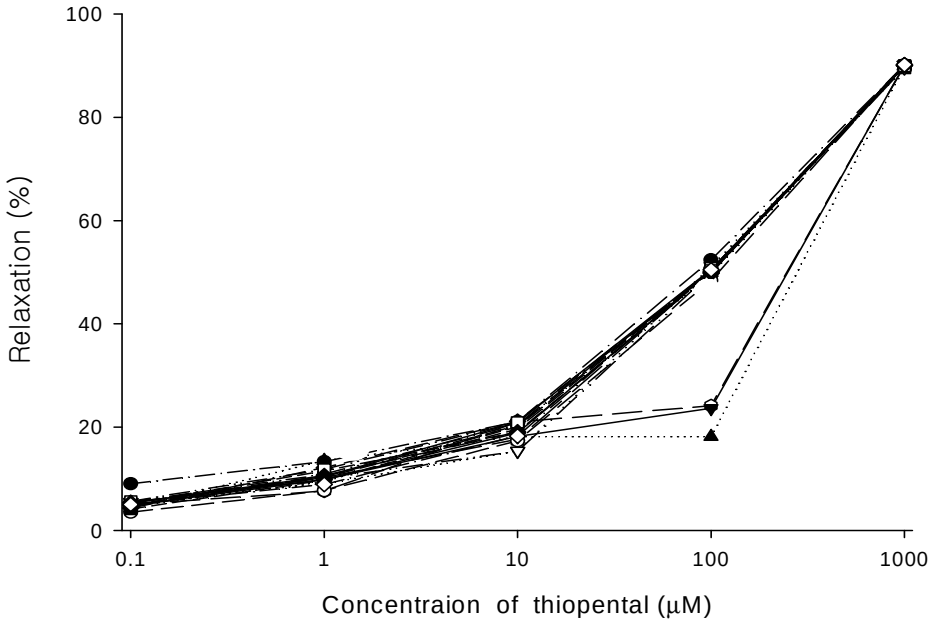

Fig. 1. Relaxant effects of thiopental on uterine smooth muscle contraction.

Propofol은 농도를 0.1 uM부터 1000 uM까지 증가시킴에 따라 자궁 평활근을 농도 의존적으로 이완시켰으며 농도 10 uM부터 의의 있게 이완시켰으며 thiopental 보다 이완율이 약 3.2배 컸다. ($P < 0.01$)(Table 1). 또한 propofol에 대한 농도-반응 곡선(concentration-response curve)을 그렸다(Fig. 2).

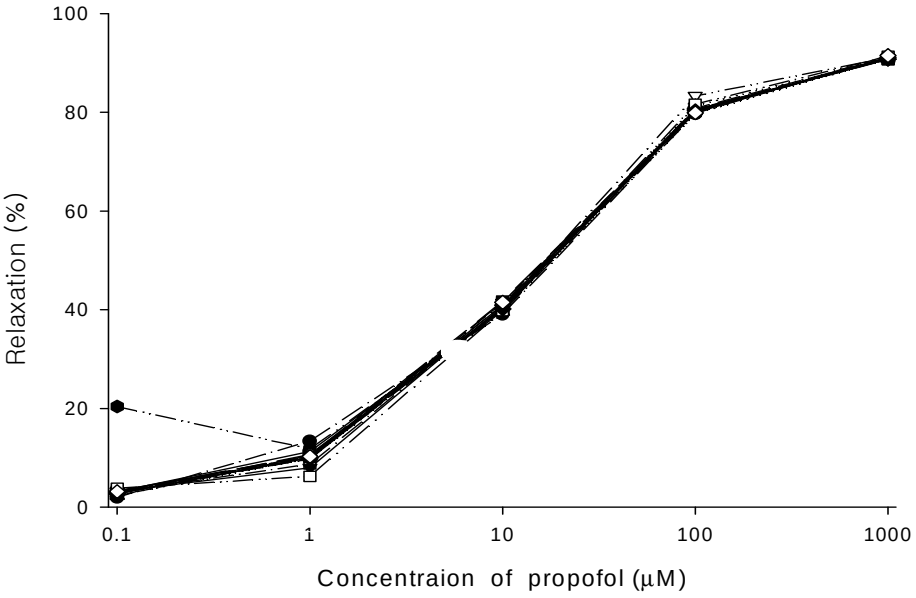

Fig. 2. Relaxant effects of propofol on uterine smooth muscle contraction.

그러나 ketamine은 농도를 0.1 uM부터 10 uM까지 누적투여에서는 자궁 평활근을 점차적으로 수축시켰다가 100 uM 농도와 1000 uM의 고농도에서는 자궁 평활근을 이완시켰다(P < 0.01)(Table 1). 또한 ketamine에 대한 농도-반응 곡선(concentration-response curve)을 그렸다(Fig. 3).

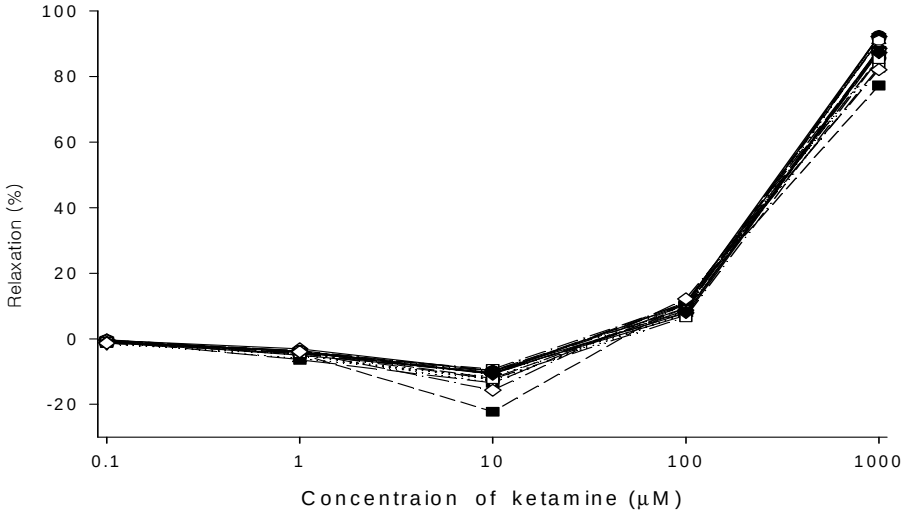

Fig. 3. Relaxant effects of ketamine on uterine smooth muscle contraction.

자궁 평활근에 대한 정맥마취제들의 이완 효과를 비교해 보면 1000 uM 농도에서는 세 약제 모두에서 의의 있게 이완이 되였고, propofol, thiopental, ketamine 순으로 이완율이 컸다($P < 0.01$)(Fig. 4).

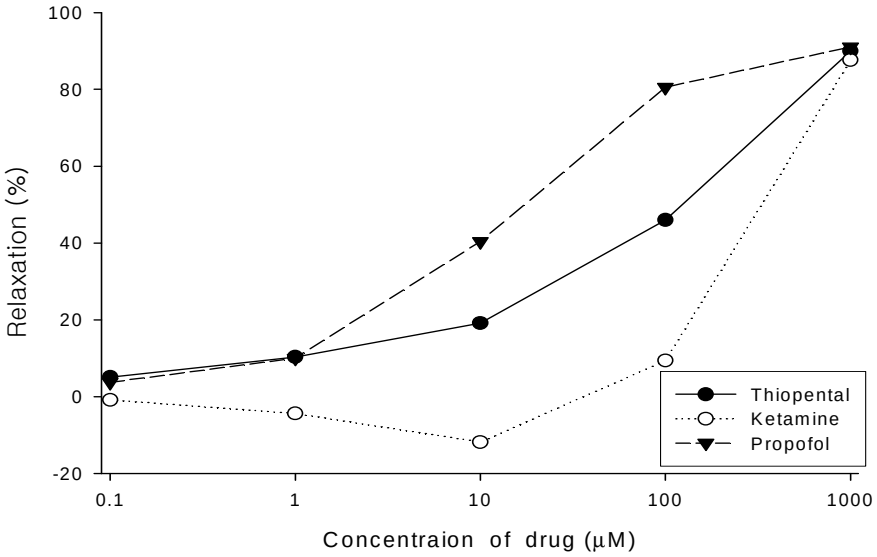

Fig. 4. Effects of increasing concentration of thiopental, ketamine, and propofol on spontaneous contractions of rat uterine myometrium.

고 찰

제왕절개술에 의한 분만은 마취방법이나 약제들의 끊임없는 개발과 소생술의 발달로 과거보다 안전이 더 많이 증가 하였고[19] 앞으로도 증가될 것으로 생각된다. 제왕절개술 마취 시에는 마취제가 산모와 태아에게 영향을 미칠 것을 동시에 고려하여 안전한 마취방법을 선택해야 한다. 특히 전신마취 유도제는 태아에게 억제작용이 없고, 심혈관계 반응이 최소여야 하며, 자궁수축에 영향을 주지 않는 정맥 마취제를 이용하는 것이 가장 중요하다.

Thiopental은 산과마취에서 가장 많이 사용되는 마취 유도제다. Apgar score를 이용한 신생아의 활력도의 평가에서 전신마취 유도용으로 thiopental 4-7 mg/kg정도 투여하는 경우 Apgar score가 저하되지 않았다. Thiopental은 빠르게 태반을 통과하고 태반으로부터의 혈액이 먼저 간을 통과하면서 대사되고 또한 하지와 내장기관을 통과한 혈액에 의해 희석되므로 태아 뇌에서의 thiopental의 농도는 낮은 편이다.[20]시험관내 실험에서 thiopental이 농도 의존적으로 10 uM과 1000 uM에서 기니픽의 기도를 수축시키며, 이에 대한 기전으로는 prostaglandines 과 thromboxane의 분비에 의해 간접적으로 기관지 수축을 일으킨다고 하였다.[21-22] 반면에 Fletcher등은[23] 시험관내 실험에서 thiopental이 acetylcholine으로 유도한 기니픽의 기관수축을 이완시킨다고 하였고, Jackson 등은[24] 시험관내 및 생체내 실험을 통해 thiopental이 부교감 신경말단에서 acetylcholine의 분비를 방해하여 기관수축을 차단한다고 하였다. Yamakage등은[25] thiopental이 ketamine이나 propofol과 마찬가지로 돼지 기관 평활근 세포에서 칼슘통로(voltage-dependent Ca^{++}channel)를 차단하여 기도 평활근을 직접적으로 이완시킨다고 하였다. 임상적으로 한때 thiopental이 기도자극을 증가시키고 기도 경련을 일으키는 약제로 생각하여 천식환자나 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)환자 그리고 기도에 과민성이 있는 환자에서는 사용하지 않도록 하였다[26]. 그러나 최근에는 전신마취 중 발생하는 기도 경련이 thiopental 자체에 있는 것이 아니라 불충분한 마취상태에서 기관내삽관을 시행하거나 기도자극, 수술자극에 의하여 오는 것으로 생각하고 있다[27]. 본 연구에서도 thiopental은 0.1 uM부터 1000 uM까지 농도를 증가시킴에 따라 농도 의존적으로 쥐의 자궁수축을 이완시키는것을 알 수 있었으며 이는 Fletcher등의[23] 실험 결과와 일치하였다. 산과마취에서 제왕절개술시 전신마취를 위한 thiopental의 임상용량(5 mg/kg)으로는 산모와 신생아에게 거의 영향을 미치지 않는 것으로 보고되고 있으며 thiopental 4.53(SD 0.53) mg/kg을 정맥내로 투여했을 때 산모의 혈중농도는 4.67 mg/L 이었다고 하였다.[3] 이는 1.76×10 uM에 해당하며 또한 정맥내로 투

여한 thiopental의 70%가 혈장 단백과 결합하므로 생체내의 thiopental 용량은 thiopental 용량보다 거의 40배와 많은 양과 대등하다. 그러므로 thiopental의 임상용량은 자궁수축에 영향을 미치지 않는다.

Propofol (2,6-diisopropylphenol)은 thiopental과 유사한 작용을 가진 안전하고 효과적인 마취유도제로 1977년 Kay와 Rolly에 의해 처음으로 임상에 소개된 이래[28] 마취유도가 신속하고 부드러우며[29] 체내 분포 및 대사가 빠르고 마취 유도 시 흥분작용이 thiopental 보다 적고, 오심 및 구토의 빈도가 낮으며[30] 회복 시 숙취(hang-over)현상이 없기 때문에 빠르고 부드러운 회복을 필요로 하는 외래 수술환자의 마취에 널리 사용되어지고 있고 비산과적 수술뿐 아니라 제왕절개술 시 마취 유도제로 사용되어지고 있다. 제왕절개술시 propofol의 사용은 산모의 동맥압을 감소시켜 태반 관류압이 감소될 수 있으므로 신생아의 억제요인이 될 수 있다는 보고도 있으나[31] 마취 유도 시 propofol 사용이 태아에게 영향을 미치지 않았다는 보고들도 있다.[32-34] 제왕절개술시 마취 유도제로 propofol을 2.5 mg/kg 용량으로 정주 시 산모의 혈장 propofol 농도는 6.0 μg/ml 만큼 높았다는 보고도 있으나[35] propofol을 2.0 mg/kg 용량으로 propofol을 정주 후에는 혈장 propofol 농도는 0.53 ~ 1.48 μg/ml 범위이었다고 하며 이때 제대정맥과 제대동맥에서 propofol의 농도는 0.39~1.4 ug/ml와 0.34~0.68 ug/ml 범위 이었으며 또한 propofol은 태반을 빨리 통과하지만 제대/모체 정맥농도비(Uv/Mv ratio)가 0.65로 낮은 것으로 보고되고 있다.[36] 이러한 제대/모체 정맥농도비는 분만 시 propofol에 대한 모체의 혈중 농도가 항상 신생아의 제대 정맥 혈중 농도보다 높다는 것을 의미하며 이는 Dailland 등이[37] 주장한 모체에게 propofol을 아주 많은 양을 투여하지 않는 한 신생아의 뇌 억제효과는 거의 없다는 것과 일치한다. Pedersen 등은[17] 기니픽의 기도의 시험관내 실험에서 propofol의 평활근 이완 효과는 4×10^{-6} M 에서 관찰되었다고 하였고 Cook 등은[38] 동물의 심실근 실험에서 propofol의 심실근에 대한 감소 수축력 효과(negative inotropic effect) 는 10^{-5} M (1.8 μg/ml) 이상의 농도에서 관찰되었다고 하였다. 또한 시험관내 실험에서 propofol이 평활근에 직접적으로 작용하여 이완을 일으킨다고 하며 이것은 칼슘통로 차단과 관련이 있다고 한다. 본 연구에서 propofol은 농도를 0.1 uM부터 1000 uM까지 증가시킴에 따라 자궁 평활근을 농도 의존적으로 이완시키는 것을 알 수 있었고 이는 상기 연구결과들과 일치하였다. 임상적으로 propofol은 산과마취에서 태아 억제현상이 없고 자궁수축에 큰 영향을 미치지 않는다.[12] Gin등이[36] 언급한 것처럼 propofol의 임상용량 2 mg/kg을 정맥내로 정주시에는 혈중 propofol농도 0.53~1.48 ug/ml 범위였다고 하였는데 이는 2.97×1 uM ~ 8.31×1 uM에 해당하며 이는 본 연구에서 자궁수축에 큰 영향을 미치지 않았으며 또한 propofol은 정맥내로 정주후에는 정주된 propofol의

97-98%가 혈장 단백질과 결합을 하므로 시험관내의 propofol용량은 생체내의 propofol용량 보다 거의 50배가 많은 양과 견주 할 수 있다. 그러므로 propofol의 임상용량은 자궁근의 수축에 영향이 없으며 자궁 평활근의 억제를 유발하기 위해서는 propofol을 임상적으로 상용하는 용량보다 훨씬 더 많은 용량이 필요하리라 생각한다.

Ketamine은 임상적으로 마취 유도가 빠르고 호흡억제가 적고 심혈관계의 억제현상이 없으며 강력한 진통 및 마취작용이 있고 인두, 후두 반사가 정상적으로 유지된다는 이점이 있다. 그래서 산과마취에서 제왕절개술시 얕은 마취에 대한 보조적인 역할을 할 수 있어 저혈량 산모와 천식환자에서 흔히 사용되고 있다.[6] 본 연구에서 자발적인 자궁수축에 있어서 ketamine 0.1 uM에서 10 uM의 저농도에서는 자궁수축을 농도에 비례하여 증가하였으나 100 uM과 1000 uM의 고농도에서는 자궁수축을 감소하는 이중 작용효과를 나타내었다. 이상과 같이 0.1 uM에서 10 uM의 저 농도에서 Ketamine이 자궁근의 수축을 촉진시키는 것을 알 수 있었으며 이는 다른 여러 연구결과와 일치하였다. 예를 들면 Jawalekar등이[9] ketamine의 자궁수축에 대한 시험관내 실험에서 쥐의 임신 자궁절편에 ketamine을 적용하여 자궁운동의 촉진을 관찰하였고, Kim은[10] 가토의 자궁에 ketamine을 적용하여 그 운동을 관찰한 결과 ketamine이 자궁운동을 촉진시켰다고 하였으며 이러한 자궁운동 촉진작용은 adrenergic 및 cholinergic 수용체와 관계없이 난소호르몬 중 주로 progesterone의 영향을 받으며 자궁근에 직접적으로 작용하는 것으로 보고하였다. 임상적으로 산과마취에서 ketamine은 자궁수축을 촉진하여 산후출혈을 감소시킨다고 알려져 있다.[8]그러나 본 연구에서 ketamine을 대량 투여하면 자궁운동은 오히려 억제현상을 나타내었다. 이는 Chong등의[39] 보고에 의하면 ketamine의 농도가 증가함에 따라 자궁수축이 감소하였다고 하였으며 Calixto등은[40] ketamine이 농도가 증가함에 따라 자궁근이 이완되었다고 보고 하였다. 이러한 자궁운동에 대한 억제현상은 그 기전에 대해서는 잘 알 수는 없으나 아마도 자궁근의 교감신경은 장간막 신경절에서 분포되며 그 말단에서 노에프네프린이 합성, 저장 및 유리된다고 하며 자궁 내에는 adrenergic alpha 및 beta 수용체가 존재하며 alpha 수용체가 흥분되면 자궁수축을 초래하고 beta 수용체가 자극되면 자궁이완을 가져온다는 보고가 있다.[41] 그러므로 ketamine을 대량 투여시에는 ketamine이 신경말단에서 노에프네프린을 분비시켜 교감신경 기능 특히 beta 수용체가 항진되어 자궁이완이 초래된다고 하였다.[41] 임상적으로 ketamine은 마취와 기관내삽관이 필요한 천식환자에서 많이 사용하고 천식 발작을 예방하고 천식증상도 완화시키는 것으로 보고되고 있다.[42]시험관내 연구와[43] 생체내 실험에서[44-45] 기관이완을 시키는 것으로 나타나 천식환자나 기관민감도가 있는 환자의 마취에 우선적으로 선택할 수 있는 약

제로 추천되고 있다. 산과마취에서 ketamine은 1-1.5 mg/kg 이상이 아니면 신생아의 억제는 일어나지 않고 고용량(2.0 mg/kg)을 투여하면 신생아 억제가 있다고 한다.[7] Galloon등은[46] 제왕절개술을 받는 산모에게 ketamine 2.2 mg/kg을 정맥내로 주사한 후에 자궁수축의 강도(intensity)와 횟수(frequency)가 증가하였다고 하였으며 이러한 효과는 5~15분 지속되었다고 하였다. 그러므로 산과마취에서 ketamine의 임상용량(1~1.5 mg/kg)에서는 자궁근의 수축을 초래하며 또한 자궁 평활근의 억제를 유발하기 위해서는 본 연구의 시험관내 실험에서처럼 100 uM과 1000 uM의 고농도에서는 자궁근의 이완을 초래 하였다. 그러므로 임상적으로 자궁근의 이완을 위해서는 매우 많은 용량의 ketamine이 필요하리라 생각된다.

결론적으로 자궁 평활근에 대한 정맥마취제들의 이완 효과를 비교해보면 1000 uM 농도에서는 세 약제 모두에서 의의 있게 이완이 되었고 propofol은 thiopental 보다 자궁근의 이완율이 3.2배 더 컸고, ketamine보다 18.1배 더 크게 나타났으며 백서의 자궁 평활근에 미치는 영향은 propofol, thiopental ketamine 순으로 이완율이 컸다. Thiopental, propofol은 농도 의존적으로 이완을 일으켰고, ketamine은 0.1 uM부터 10 uM의 저농도에서 수축을 촉진시키다가 100 uM과 1000 uM 고농도에서는 이완을 일으켰다. 본 연구결과로 thiopental과 propofol의 임상용량은 자궁 평활근 수축에 아무런 영향을 미치지 않았으며 ketamine은 임상용량에서는 자궁 평활근 수축을 촉진하며 자궁 평활근의 억제를 유발하기 위해서는 propofol, thiopental, ketamine을 임상적으로 상용하는 용량보다 훨씬 더 많은 용량이 필요하리라 생각되며 본 연구는 비 임신성 백서에서 실험을 시행 했던바 임신성 백서의 자궁 평활근 수축, 이완에 대한 연구는 앞으로 더 많이 필요하리라 사료된다.

Reference

1.Solomons EB: Pentothal sodium in obstetrics. Irish Journal of Medical Science 1936; 132: 746-51.

2.Kosaka Y, Takahashi T, Mark LC: Intravenous thiobarbiturate anesthesia for cesarean section. Anesthesiology 1969; 31: 489-506.

3.Moore J, Bill KM, Flynn RJ, Mckeating KT, Howard PJ: A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anesthesia. Anesthesia 1989; 44: 753-7.

4.Kim SC, Kim SI, Jeon IS, Bai SC, Lee JS, Kim SY: Relaxant effects of thiopental, ketamine, and propofol on isolated rat tracheal smooth muscle. Anesthesia 2001; 41: 727-33.

5.McCarthy DA, Chen G, Kaump DH, Ensor C: General anesthetic and other pharmacological properties of 2-0-(chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexanone HCl(CI-581). J New Drugs 1965; 5: 21-33.

6.Chodoff P, Stella JG: A phencyclidine derivative for obstetric anesthesia. Anesth & Analg 1966; 45: 527-30.

7.Little B, Chang T, Chucot L, Dill WA, Enrile LL, Glazko AJ, et al: Study of ketamine as an obstetric anesthetic agent. Am J Obstet Gynecol 1972; 113: 247-60.

8.Corssen G: Ketamine in obstetric anesthesia. Clin Obstet and Gynecol 1974; 17: 249-58.

9.Jawalekar KS, Jawalekar SR, Mathur VP: Effect of ketamine on isolated murine myometral activity. Anesth & Analg 1972; 51: 685-8.

10.Kim JR: Effect of Ketamine on the Isolated Uterus Of Rabbits. Korean Journal of Anesthesiology 1975; 8: 25-36.

11.Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P: Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarean section. Anaesthesia 1989; 44: 758-62.

12.Celleno D, Capogra G, Tomassetti M, Costantino P, Difeo G, Nisini R: Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. Br J Anaesth 1989; 62: 649-54.

13.Baraka A, O'Brien M, Aslanian E, Saade R: Propanidid versus thiopentone for inductoion of general anaesthesia in elective caesarean section. Br J Anaesth 1971; 43: 609-12.

14. Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG: Vasodilation and mechanism of action of propofol in porcine coronary artery. Anesthesiology 1994; 81: 443-51.
15. Bentley GN, Gent JP, Goodchild CS: Vascular effects of propofol: Smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. J Pharm Pharmacol 1998; 41: 797-8.
16. Nakamura K, Hatano Y, Hirakata H, Nishiwada M, Mori K: Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in isolated dog arteries. Br J Anaesth 1992; 68: 193-7.
17. Pedersen CM, Thirstrup S, Nielsen-Kudsk JE: Smooth muscle relaxant effects of propofol and ketamine in isolated guinea-pig trachea. Eur J Pharmacol 1993; 238: 75-80.
18. Shin YK, Kim YD, Collea JV: The effect of propofol on isolated human pregnant uterine muscle. Anesthesiology 1998; 89: 105-9.
19. Notzon FC: International differences in the use of obstetric interventions. JAMA 1990; 263: 3286-91.
20. Finster M, Mark LC, Morishima HO, Moya F, Perel JM, James LS, et al: Plasma thiopental con centrations in the newborn following delivery under thiopental-nitrous oxide anesthesia. Am J Obstet Gynecol 1966; 95: 621-9.
21. Lenox WC, Mitzner W, Hirshman CA: Mechanism of thiopental-induced constriction of guinea pig trachea. Anesthesiology 1990; 72: 921-5.
22. Curry C, Lenox WC, Spannhake EW, Hirshman CA: Contractile responses of guinea pig trachea to oxybarbiturates and thiobarbiturates. Anesthesiology 1991; 75: 679-83.
23. Fletcher SW, Flacke W, Alper MH: The actions of general anesthetic agents on tracheal smooth muscle. Anesthesiology 1968; 29: 517-22.
24. Jackson DM, Beckett PJ, Dixon M, Richards IM: The action of barbiturates on contractile responses of canine and feline bronchial smooth muscle. Eur J Pharmacol 1982; 80: 191-6.
25. Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL: Inhibitory effects of thiopental ketamine, and propofol on voltage-dependent Ca^{2+} channels in porcine tracheal smooth muscle cells. Anesthesiology 1995; 83: 1274-82.

26.Fragen RJ, Avram MJ: Nonopioid intravenous anesthetics. Clinical anesthetia, 2nd ed. Philadelphia. J.B. Lippincott. 1992, pp 385-412.
27.Hemelrijck JV, Conzales JM, White PF: Pharmacology of intravenous anesthetic agent. Principles and practice of anesthesiology, Mosby Year Book inc. 1993, pp1131-54.
28. Mackenzie N, Grant IS: Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesias in day cases. Br J Anaesth 1985; 57: 725-31.
29.Borgeat A, Popovic V, Meier D, Schwander D: Comparison of propofol and thiopental / halothane for short-duration ENT surgical procedures in children. Anesth Analg 1990; 71: 511-5.
30.Grants IS, Mackenzie N: Recovery following propofol ('Diprivan') anaesthesia - A review of three different anaesthetic techniques. Postgrad Med J 1985; 61: 133-7.
31.Muzi M, Berens RA, Kampine JP, Ebert TJ: Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. Anesth Analg 1992; 74: 877-83.
32.Cummings GC, Dixon J, Kay NH, Windsor JPW, Major E, Morgan M, et al: Dose requirements of ICI 35, 868(Propofol, 'Diprivan') in a new formulation for induction of anaesthesia. Anaesthesia 1984; 39: 1168-71.
33.Kang HJ, Si TO, Kim KS, Kwon MI, Kim DS, Shin KI: Comparison of wakefulness during cesarean section after anesthetic inductin with thiopental sodium or propofol. Korean J Anesthesiol 1996; 30: 680-6.
34.Kim JH, Lee JH, Kim CH: Maternal awareness and neonatal outcome after anesthetic induction with thiopental-ketamine or propofol for ceserean section. Korean J Anesthesiol 1995; 29: 204-12.
35.Kanto J, Rosenberg P: Propofol in cesarean section. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1990; 12: 707-11.
36.Gin T, Gregory MA, Chan K, Oh TE: Maternal and fetal levels of propofol at caesarean section. Anaesth Intensive Care 1990; 18: 180-4.
37.Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, Jacquint P, Jorrot JC, Devery J, et

al: Intravenous propofol during cesarean section: Placental transfer, concentration in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. Anesthesiology 1989; 71: 827-34.
38.Cook DJ, Housmans PR: Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. Anesthesiology 1994; 238: 859-71.
39.Chong KY, Kim CH, Lee CH: Effect of morpine, meperidine, diazepam and Ketamine on pregnant rat uteri, in vitro. Korean J Anesthesiol 1988; 21: 735-41.
40.Calixto JB, Loch S: Ketamine-inhibition of calcium-induced contractions in depolarized rat uterus; a comparison with other calcium antagonists. Br J Pharmacol 1985; 85: 189-95.
41.W.C. Lee: Catecholamines. Korean J. of Pharmacology 1971; 7: 1-20.
42.Corssen G, Gutierrez J, Reves JG, Huber FC: Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. Anesth Analg 1972; 51: 588-96.
43.Wilson LE, Hatch DJ, Rehder K: Mechanisms of the relaxant action of ketamine on isolated porcine trachealis muscle. Br. J Anaesth 1993; 71: 544-50.
44.Hirshman CA, Downes H, Farbood A, Bergman NA: Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. Br J anaesth 1979; 51: 713-8.
45.Brown RH, Wagner EM: Mechanism of bronchoprotection by anesthetic induction agents: propofol versus ketamine. Anesthesiology 1999; 90: 822-8.
46.Galloon S, Harley P: Ketamine and the pregnant uterus. Can Anaesth Soc J 1973; 20: 141-5.