

## Etomidoline 이 각종 평활근에 미치는 영향

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

金 源 准 · 金 貞 姬 · 申 尹 容

= Abstract =

### Effect of Etomidoline on the Isolated smooth Muscle of Rabbit

W.J. Kim, J.H. Kim and Y.Y. Sheen

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Etomidoline(Nonspa<sup>®</sup>), which is chemically related to tertiary amine, is new synthetic antispasmodic agent with analgesic action. Antispasmodic effect of this agent is stronger than hyoscine butylbromide(Buscopan<sup>®</sup>), quaternary amine, and the absorption from intestine is also much higher.

This study was undertaken to determine the effect of etomidoline on duodenal motility and other smooth muscles of rabbit. Strips of various isolated smooth muscle, 2 cm long from adult rabbits weighting about 2 kg, were suspended in a muscle chamber containing Tyrode's solution, which was bubbled with oxygen gas, and the temperature of the solution was kept constant at 38°C. After being washed with fresh solution several times the strips of smooth muscle attained constant motility and tonus. Etomidoline and other drugs were added in various concentrations to the chamber. Contractility of the strips was measured by using polygraph(Grass, model 7).

The results are as follows:

- 1) In isolated rabbit atrium etomidoline produces a slight depression of contractility and the rate is also decreased.
- 2) On the other hand, etomidoline relaxed isolated strips of stomach, duodenal, and detrusor of rabbit. This relaxing effect of etomidoline on isolated duodenal strip of rabbit was not blocked by  $\alpha$ -adrenergic blocking agent, phenoxybenzamine, but by  $\beta$ -adrenergic blocking agent, propranolol.
- 3) Etomidoline did not exert any effect on isolated aorta, gall bladder, and trigone of rabbit. From the above results, it may be concluded that the relaxing effect of etomidoline on duodenal strip is related  $\beta$ -adrenergic receptor.

### 서 론

인간의 질병은 동통을 수반하기 때문에 동통을 없애기 위해 노력해 왔으며 진통물질이 인류가 찾아낸 최

\* 본 연구는 유한연구비(YH 79-3) 보조로 이루어졌음.

초의 약이라 볼 수 있다. 1803년 Sertürner가 양귀비과 식물에서 morphine 추출에 성공한 이래 마약성 진통제가 등장하였으며 진통효과는 우수하나 장기사용시 내성과 약물 의존성이 생기므로 범으로서 그 사용을 규제하고 합성진통제의 개발에 주력하게 되었다.

3급 아민인 etomidoline(2-ethyl-3-[p-( $\beta$ -piperidinoethoxy) phenylamino]-isoindoline-1-one)(Non-

spa<sup>®</sup>)은 최근 개발된 새로운 진경제로써 항진경성 작용과 향근육성 작용을 겸한 약으로 현재 많이 사용하고 있는 4급아민인 hyoscine butylbromide(Buscopan<sup>®</sup>)보다 진통작용이 강하며(小池, 1974) Buscopan에서 분제점으로 대두된 소화관에서의 흡수도(Guignard 등, 1968)가 아주 양호하다고 한다. 또 임상경험에서도 부교감신경 차단에 의한 부작용도 적으며 oddi 괄약근 이완작용이 크며 배담작용도 강하다고 한다. 그리고 지속적인 진경작용을 인정하며 산동 구갈같은 부작용도 atropine 보다 적다고 한다. 위 십이지장 궤양이나 다른 각종 급성복통에 유효하다고 한다(久野 등; 1974).

본 실험에서는 etomidoline 이 각종 평활근에 미치는 영향을 관찰하고 아울러 그 작용기전을 추궁하였다.

### 실험재료 및 방법

#### A) 실험동물 및 장기 절편 작성법

실험동물로는 체중 2 kg 내외의 성숙 가토를 암수 구별없이 사용하고 이각정맥내에 공기 주입으로 도살한 후 즉시 심장을 척출하고 심방을 심실에서 분리한 다음 Tyrode 액을 함유한 muscle chamber 내에 고정시키고, 대동맥 절편은 하행 흉부 대동맥을 2 mm 나선형으로 절제하였다. 위장은 소만부를 기준으로 하여 넓이 0.5 cm 길이 1.5~2 cm 로 절제하였다. 십이지장 절편으로는 보존된 Tyrode 액으로 장관 내용물을 2~3 회 세척 제거한 다음 2 cm 정도의 길이로 절단하였으며 삼각근 및 배노근은 중성 절편으로 만들었으며, 담낭은 담즙을 제거하고 전체를 매달았다.

#### B) 운동 묘사 방법

절편의 일단은 Tyrode 액을 함유한 muscle chamber 내에 고정시키고 38°C 로 일정하게 보존 유지 시키면서 지속적으로 산소를 공급하였다. 다른 일단은 force displacement transducer(FTO<sub>3</sub>)를 통해 Grass 회사제 polygraph(model 7)에 연결하여 수축 곡선을 묘사하였으며 이 운동곡선이 일정하게 된 후 각종 약물을 적용하고 그 변동을 관찰하였다.

### 실험 성적

#### A) 척출 심방에 대한 실험

가토 심방에 etomidoline 을 적용하였을 때 5 μg/ml 에서부터 심박동수의 감소를 보이기 시작하였으며 10

μg/ml 적용시에는 심박동수가 15% 정도 감소되었으며 수축력도 약간 감소되었다(제 1 도).

#### B) 척출 위절편에 대한 실험

가토 위절편에 etomidoline 5 μg/ml 를 적용 했을 때 수축운동이 억제되기 시작하여 10 μg/ml 적용시는 그 운동이 현저하게 이완되었다(제 2 도).

#### C) 척출방광 절편에 대한 실험

가토의 배노근 절편에 etomidoline 을 적용하였던 바 5 μg/ml 에서 억제되기 시작하여 10 μg/ml 적용 했을 때 현저하게 억제되었다(제 2 도). 이는 propranolol (1×10<sup>-4</sup>M)을 전처치한 후에는 etomidoline 10 μg/ml 에 대한 억제작용이 차단되었다.

한편 삼각근에서는 30 μg/ml 의 고농도에서도 별 변동을 나타내지 못하였다.

#### D) 척출 십이지장 절편에 대한 실험

가토 십이지장 절편에선 아주 저농도인 50 ng/ml 적용시에 이완작용을 나타내기 시작 했으며 농도를 증가 시킬에 따라 장운동의 이완작용이 증가됨을 관찰할 수 있으며 10 μg/ml 이상에서는 그 운동이 현저하게 이완되었다(제 3 도).

또 adrenergic α-blocking agent 인 phenoxybenzamine(1×10<sup>-5</sup>M)을 전처치한 후에는 etomidoline 5 μg/ml 에 의한 이완작용에 별 변화가 없었으나 adrenergic β-blocking agent 인 propranolol(1×10<sup>-4</sup>M)을 전처치한 후에는 etomidoline 의 이완작용은 봉쇄되었다(제 4 도).

#### E) 척출 대동맥 절편에 대한 실험

가토 대동맥 절편에 etomidoline 10 μg/ml 를 투여 시 아무런 효과를 나타내지 못했으며 30 μg/ml 의 고농도에서도 별 효과가 없었다.

#### F) 척출 담낭에 대한 실험

가토 담낭에 etomidoline 10 μg/ml 적용시 아무런 효과도 없었으며 30 μg/ml 로 농도를 증가시켰어도 아무런 효과가 나타나지 않았다.

### 고 찰

동통을 제거하기 위한 인간의 갈망으로 진통제의 발전을 가져왔으며 기원전 4000년경 부터 아편을 사용한

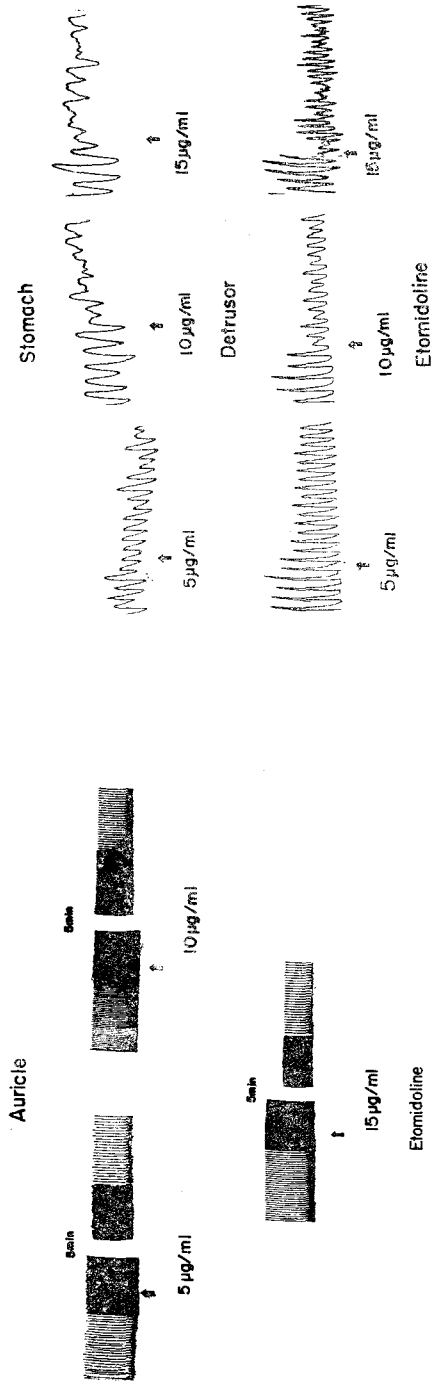


Fig. 1. The effect of etomidolone on the isolated atrium of rabbit.

Fig. 2. The effects of etomidolone on the isolated stomach and detrusor strip of rabbit.

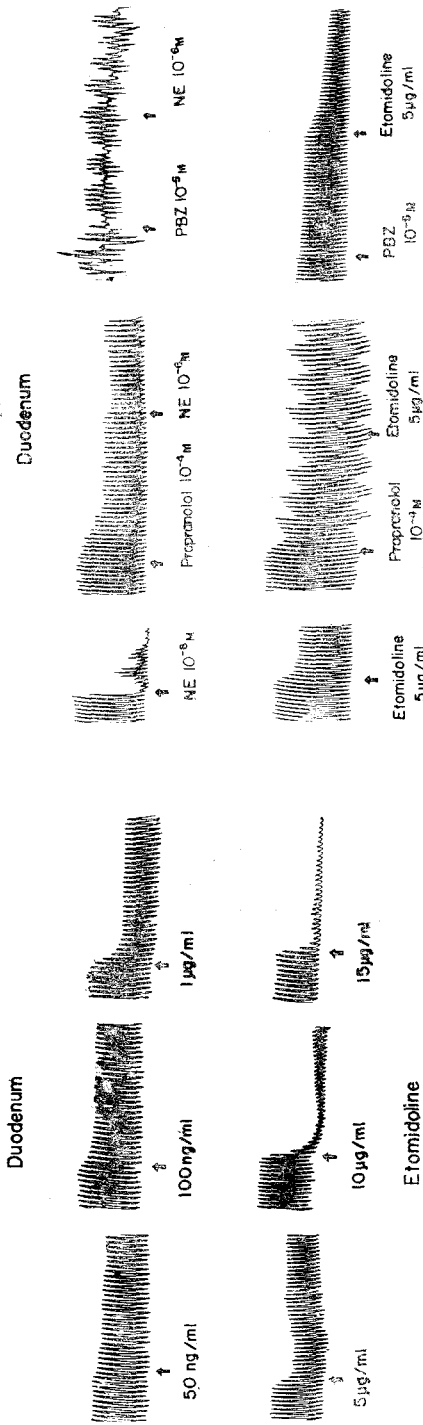


Fig. 3. The effect of etomidolone on the isolated duodenal strip of rabbit.

Fig. 4. The effects of etomidolone and catecholamines on the isolated duodenal strip of rabbit. NE; Norepinephrine, PBZ; Phenoxybenzamine.

기록을 찾아볼 수 있다(Macht, 1915). Morphine 이 추출된 후 진통 및 제사(制瀉) 목적으로 널리 사용되었고 마약성 진통제로써 대체로 중추신경계 및 소화기계를 억제한다고 알려져 있다(Winter, 1965; Domino, 1968; Lewis 등, 1971). 합성진통제인 propoxyphene 및 tilidine 은 morphine 계와 유사하게 중추신경 및 소화기계의 억제를 나타낸다(Bearver, 1966; Claghorn 및 Schoolar, 1966; Lasagna, 1964). 최근 위 십이지장 궤양이나 biliary 와 renal colic 같은 심한 경련성 동통에 hyoscine butylbromide(HBB)가 많이 사용되어 왔으나 흡수도가 미약하여 사람에서 경구투여시 장흡수가 10%밖에 되지 않으므로(Rosén 등, 1970) 이러한 성질을 감안하여 개발한 etomidoline 은 위장에서의 흡수가 80~90% 정도 된다고한다. 그러므로 etomidoline 은 위 십이지장 궤양 및 biliary 와 renal colic 같은 급성동통에 유효하다는 임상경험과 동물실험에서 이미 보고되었다(小池, 1974; 岡田 등 1974).

본 실험에서 가토의 각종 장기의 평활근에 미치는 etomidoline 의 영향은 척추심방에서 심박동수가 감소되었고 수축력도 감소되었으며 HBB 에서의 심박동수가 증가된 것과는 상반된다. 그리고 위장과 십이지장의 운동은 HBB 는 ganglionic blocking agent 로서 anticholinergic action 을 가지며 평활근을 이완시킨다고 했다(Herxheimer, 1966). Etomidoline 은 위 십이지장의 운동을 억제시켰으나  $\alpha$ -adrenergic antagonist 인 phenoxybenzamine 을 전처치한 경우엔 etomidoline 의 이완작용에 별 영향이 없었으나  $\beta$ -adrenergic blocking agent 인 propranolol 전처치 etomidoline 의 후 효과가 나타나지 않았으므로 etomidoline 의 십이지장 억제작용은 adrenergic  $\beta$ -receptor 에 작용하여 나타난 것으로 생각된다. 또 배뇨근의 작용도 억제시켰으며, 다른 장기인 대동맥이나 담낭 등에선 별변화를 나타내지 않았다. 그러나 여기서 장관운동의 억제가 진통효과와 관계가 있는냐는 문제에서 아편 알카로이드는 장관의 연동운동을 저하시킴이 Trendelenburg(1917)에 의해 실험적으로 증명되었고 그 후 많은 학자에 의해 확인되었다(Aldunate 등, 1975). 그러나 장관의 연동운동억제효과는 복부 수술후 진통제로 사용할 경우 심한 부작용이 나타난다고 한다. 이의 합성진통제중 pentazocine(Danhof, 1967) 및 nalorphine(Margline, 1963)도 morphine 보다는 약하나 장관운동이 저하된다고 하였다. Morphine 및 합성진통제의 장관에 대한 작용은 신경절 봉쇄 약물이나 외인성 신경절제로도 변화되지 않으며(Weinstock, 1971) 현재는 장관벽내의 내인성신

경총에 작용하여 나타난다고 보고 있다(Burks, 1973). 또 1958년 Gray 의 보고에 의하면 합성진통제중 levorphan 은 장운동을 증가시켰으며 alphaprodine 은 serotonin 으로 유발된 장수축운동을 억제시키지 못했다고 시사하고 있다. 그러므로 진통제들의 진통효과가 장운동효과와는 무관한 것으로 생각할 수 있으나 etomidoline 의 장관운동 이완작용과 진통효과와의 상호관련성은 앞으로 더 추구되어야 할 과제이다.

## 결 론

가토의 척추 심방 및 여러 장기의 평활근에 대한 etomidoline 의 효과를 관찰하여 다음의 결론을 얻었다.

- 1) 가토 척추 심방운동의 박동수를 감소시켰고 수축력도 감소시켰다.
- 2) 가토 척추 위 십이지장 방광에 적용시 이완되었다. 십이지장 절편에서 adrenergic  $\alpha$ -blocking agent 인 phenoxybenzamine 전처치한 후엔 etomidoline 의 이완작용이 나타났으나, adrenergic  $\beta$ -blocking agent 인 propranolol 전처치 후에는 etomidoline 의 이완작용이 차단 되었다.
- 3) 가토 척추 대동맥 담낭 삼각근의 절편에서 etomidoline 은 아무런 영향을 나타내지 않았다.
- 이상의 실험 성적을 종합하여 보면 etomidoline 은 십이지장에 가장 예민한 이완작용을 나타내었으며, 이는 adrenergic  $\beta$ -receptor 에 작용한 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Aldunate, J., Yojay, L., Mardones, J.: *Studies on the mechanism of the action of morphine on the peristalsis of guinea pig ileum in situ.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 291:395-403, 1975.
- 2) Bearver, W.T.: *Mild analgesics, a review of their clinical pharmacology (Part II).* *Am. J. Med. Sci.*, 251:576-599, 1966.
- 3) Burks, T.F.: *Mediation by 5-hydroxyptamine of morphine stimulant actions in dog intestine.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 185:530-539, 1973.
- 4) Claghorn, J.L., Schoolar, J.C.: *Propoxyphene hydrochloride, A drug of abuse.* *J.A.M.A.* 196:1089-1091, 1966.
- 5) Danhof, I.E.: *Pentazocine effects on gastroin-*

- testinal motor function in man. Am. J. Gastroenterol.*, 48:310, 1967.
- 6) Domino, F.F.: *Effect of narcotic analgesics on sensory input, activating system and motor output. Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 46: 117-149, 1968.
- 7) Gray, G.W.: *Some effects of analgesic and analgesic-antagonist drugs on intestinal motility. Pharmacol. J. Exp. Ther.*, 124:165-178, 1958
- 8) 岡田正, 加藤統一, 吉田博美, 栗原將, 菊池宏章: *Etomidoline 錠の使用経験. 基礎と臨床*, 8(6):60-64, 1974.
- 9) 久野信義, 伊藤健, 春日井達造: *消化器疾患う疼痛等に対するの臨床効果 基礎と臨床, Etomidoline 8(6):72-79, 1974.*
- 10) Guignard, J.P., Herxheimer A., Greenwood, R.M.: *Effects of hyoscine butylbromide on gut motility. Clin. Pharmacol. Ther.* 9:745-748, 1968.
- 11) Herxheimer, A., Haefeli, L.: *Human Pharmacology of hyoscine butylbromide. The Lancet* 20:418-421, 1966.
- 12) Lasagna, L.: *The clinical evaluation of morphine and its substitutes as analgesics. Pharmacol. Rev.*, 16:47-83, 1964.
- 13) Lewis, J.W., Bentley, K.W., Cowan, A.: *Narcotic analgesics and antagonist. Ann. Rev. Pharmacol.*, 11:241-270, 1971.
- 14) Macht, D.I.: *The history of opium and some of its preparations and alkaloids. J.A.M.A.* 114: 477-481, 1915.
- 15) Margolin, S.: *Centrally mediated inhibition of gastrointestinal propulsive motility by morphine over a non-neural pathway. Proc. Soc. Exp Biol. Med.* 112:311-315, 1963.
- 16) Rosen, A., Soderlund, K., Penttinen, P.: *Intestinal absorption, intestinal distribution, and excretion of [<sup>14</sup>C] labelled hyoscine N-butylbromide (butylscopolamine) in the rat. J. Pharm. Pharmacol.*, 25:371-375, 1973.
- 17) Sertürner, F.W.A.: *Cited from Macht, D.I., The history of opium and some of its preparations and alkaloids, J.A.M.A. 114:477-481, 1915.*
- 18) 小池章之: *新鎮痙劑 Etomidoline の使用経験. 基礎と臨床*, 8:55-57, 1974.
- 19) Trendelenburg, P.: *Physiologische and Pharmakologische Versuche über die Dünndarm Peristaltik. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 81:55-129, 1917.
- 20) Weinstock, M.: *Sites of action of narcotic analgesic drugs in peripheral tissues: In, Narcotic drugs: Biochemical Pharmacology Plenum, Press. N.Y. pp.394-407, 1971.*
- 21) Winter, C.A.: *The physiology and pharmacology of pain and its relief. In, Analgesics Vol. 5, Medicinal chemistry. pp. 10-74, Academic Press Inc. N.Y., 1965.*