

## 수종 자궁수축제의 마우스의 적출자궁 수축력에 미치는 효과의 비교\*

계명대학교 의과대학 외과학교실

이 상 엽

경북대학교 의과대학 약리학교실

이 만 기

경국대학교 의과대학 생리학교실

주 영 은

=Abstract=

### Comparison of Effect of Uterine Stimulants on Isolated Mouse Uterus

Sang-Yeup Lee

*Department of General Surgery, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

Maan-Gee Lee

*Department of Pharmacology, Kyungpook National University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

Young-Eun Choo

*Department of Physiology, Kyungpook National University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

The response of the isolated uterus from pregnant (gestational period less than 10 days) and nonpregnant mouse to uterine stimulants, oxytocin, prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) and ergonovine, was observed in low calcium Tyrode's solution. Potency was represented by the value of  $pD_2$  which is defined as the negative logarithm of the concentration producing half-maximal response to each drug.

In the non-pregnant uterus, the  $pD_2$  values of oxytocin,  $PGF_{2\alpha}$ , and ergonovine were 8.86, 6.76, and 6.70, respectively. In the pregnant uterus, the values were 8.45, 7.50, and 7.75, respectively.

A maximal response produced by oxytocin was similar to that by  $PGF_{2\alpha}$  in both pregnant and nonpregnant uterus. However, the maximal response to ergonovine in the nonpregnant uterus was one-twenty fifth the response to oxytocin and  $PGF_{2\alpha}$ , and in the pregnant uterus it was a half the response to them.

### 서 론

자궁수축제에 의한 자궁수축의 정도는 자궁의 성

숙정도, 내분비 환경, 임신기간, 동물의 종, 전해질 등의 인자에 영향을 받는다고 하였고, 이들 인자 중 성 호르몬의 농도가 자궁수축에 중대한 영향을 준다고 하였다.<sup>1,2)</sup>

\* 본 논문은 1983년도 계명대학교 출판의료회 연구 보조비로 이루어졌음.  
본 논문은 이상엽의 석사학위 논문임.

그러므로, 자궁수축제의 영향은 임신기간이나 월경주기에 따라 변할 것이다. Oxytocin 은 임신후기에 분만을 유도할 수 있으나 임신초기나 중기에는 크게 영향을 주지 아니하며, prostaglandin F<sub>2α</sub>(PGF<sub>2α</sub>)는 임신의 어느 시기에서나 분만을 유도할 수 있으며 비임신자궁도 수축시킨다고 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> Ergot alkaloid는 임신자궁은 수축시키나 비임신자궁은 수축시키지 않는다고 하였다.<sup>2)</sup>

이들 보고들은 자궁수축제의 효능과 효력을 동종의 자궁을 사용하여 비교하지는 아니하였다. 그러므로 동종(同種)의 자궁을 사용하여 재검토가 필요한 것으로 사료되어 저자들은 마우스의 비임신자궁과 임신전기자궁에 대한 자궁수축제의 용량-반응 관계를 관찰하여 그 성적을 보고하는 바이다.

### 재료 및 방법

체중이 25g(20~30g) 내외의 비임신 마우스와 체중이 30g(25~35g) 내외의 임신한 마우스(임신기간 10일 이내)를 사용하였다.

마우스를 단두 사혈시키고 개복하여 전체 자궁을 저출하였다. 자궁을 즉시 4°C 저농도 calcium-Tyrode 세 영양액에 담그어 지방조직과 결체조직을 제거한 후 저농도 calcium-Tyrode 세 영양액에 담그어 4°C 냉장고에 24시간 방치하였다. 이 자궁의 한쪽 자궁각을 경부 가까운 쪽 부분을 1cm 정도 잘랐다. (저농도 calcium-Tyrode 세 영양액의 조성 (mM): NaCl, 136.9; KCl, 2.7; CaCl<sub>2</sub>, 1.4 × 10<sup>-2</sup>; MgCl<sub>2</sub>, 0.7; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.3; NaHCO<sub>3</sub> 11.7 Glucose, 5.6)

자궁전편을 공기로 포화시킨 70 ml의 저농도 calcium-Tyrode 세 액이 있는 organ chamber에 장치하고 isotonic lever (tension, 0.3g; magnitude, 3.5)을 통하여 kymograph(Palmer, England)에 자궁수축상을 기록하였다. 수조의 온도는

전 실험을 통하여 36~37°C로 유지하였다.

현수된 적출자궁의 자발수축이 없으면 실험을 시작하였다. 투약은 저농도에서 고농도로 즉 oxytocin 은 9.9 × 10<sup>-11</sup>M에서 9.9 × 10<sup>-8</sup>M까지 ergonovine maleate 은 1.1 × 10<sup>-8</sup>M에서 1.1 × 10<sup>-6</sup>까지 PGF<sub>2α</sub> 은 2.8 × 10<sup>-8</sup>M에서 2.8 × 10<sup>-6</sup>M까지 점차 농도를 0.5log 단위로 증가시키면서 상기시약을 첨가하였다. 첨가후 수축상을 기록하고 즉시 37°C 저농도 calcium-Tyrode 세 액으로 300ml 씩 2분 간격으로 3회 organ chamber 내 영양액을 교환하였다. 투여약물의 용량은 0.7ml로 하였다. 수축력은 한 자궁전편에 투여한 3종의 약물중 2.8μM PGF<sub>2α</sub>에 의한 수축력을 100으로 하여 다른 약물의 수축력을 백분을 환산 표시하였다.

Oxytocin 은 한독약물의 오라스틴을 ergonovine maleate 는 삼성제약의 에루고토를 PGF<sub>2α</sub> 는 日本小野藥品의 프로스타몬을 사용하였다.

모든 실험치는 평균치 ± 표준오차로 표시하고 두 평균값의 유의성은 t-test로 검증하였다.

### 성적

#### 1. 비임신자궁에 대한 자궁수축제의 영향

표 1 및 그림 1에 표시한 바와 같이 비임신자궁 실험에서 half-maximal effect는 oxytocin이 46.27 ± 7.69, PGF<sub>2α</sub>가 52.59 ± 5.37, ergonovine maleate가 2.02 ± 1.43이었다. Ergonovine maleate의 영향과 비교하여 oxytocin은 약 23배, PGF<sub>2α</sub>는 약 26배의 효능을 가졌다(p < 0.05). pD<sub>2</sub>(half-maximal effect를 나타내는 데 약의 molar 농도의 negative logarithm)는 oxytocin이 8.86 ± 0.18, PGF<sub>2α</sub>가 6.76 ± 0.09, ergonovine maleate가 6.70 ± 0.22이었다. Oxytocin은 PGF<sub>2α</sub>와 ergonovine maleate보다 약 126배와 146배의 효력을 가졌다(p < 0.05).

Table 1. Potencies and efficacies of uterine stimulants on mouse isolated uterus

Drug	Non-pregnant uterus		Pregnant uterus	
	pD <sub>2</sub> *	r <sub>M/2</sub> **	pD <sub>2</sub> *	r <sub>M/2</sub> **
Oxytocin	8.86 ± 0.18	46.27 ± 7.69	8.45 ± 0.12	44.57 ± 7.02
PGF <sub>2α</sub>	6.76 ± 0.09	52.59 ± 5.37	7.50 ± 0.20	50.27 ± 13.06
Ergonovine maleate	6.70 ± 0.22	2.02 ± 1.43	7.75 ± 0.24	27.34 ± 8.00

(Mean ± SE)

\* Negative logarithm of concentration producing half maximal response to each drug.

\*\* Half maximal response as a percentage of response of 2.8 micromole per liter of PGF<sub>2α</sub>

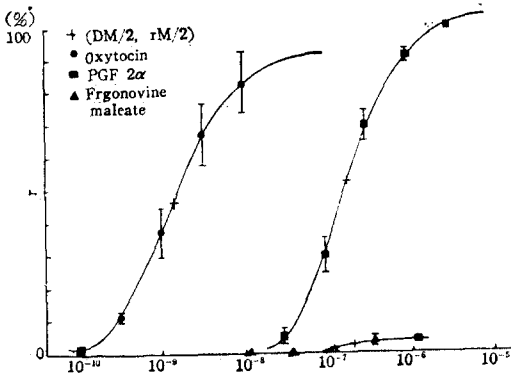


Fig. 1. Relationship between concentration of uterine stimulants and response as a percentage of response to 2.8 micromole per liter of PGP<sub>2α</sub> on the isolated non-pregnant uterus (r). Each point is the mean ± SE of 5 observations. Curves are constructed from regression analysis. Positive symbol is the value of concentration producing half maximal response to each drug (D<sub>M/2</sub>) and half maximal response (r<sub>M/2</sub>).

2. 임신자궁에 대한 자궁수축제의 영향

표 1 및 그림 2에 표시한 바와 같이 6례의 임신 전기자궁의 실험에서 half-maximal effect는 oxytocin이 44.57 ± 7.02, PGF<sub>2α</sub>가 50.27 ± 13.06, ergonovine maleate가 27.34 ± 8.00이었다. Ergonovine maleate의 영향과 비교하여 oxytocin은 약 1.6배, PGF<sub>2α</sub>는 1.8배의 효능을 가졌다(p <

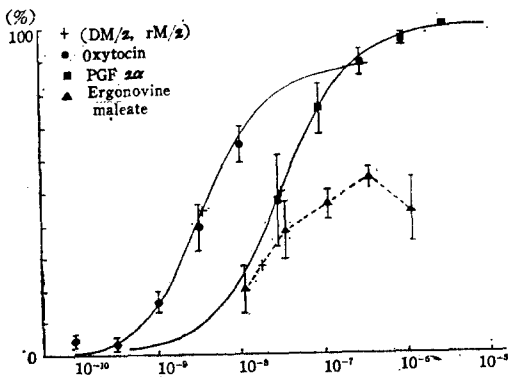


Fig. 2. Relationship between concentration of uterine stimulants and response as a percentage of response to 2.8 micromole per liter of PGP<sub>2α</sub> on the isolated pregnant uterus (r). Each point is the mean ± SE of 6 observations. Curves are constructed from regression analysis except for ergonovine maleate.

0.05). pD<sub>2</sub>는 oxytocin이 8.45 ± 0.12, PGF<sub>2α</sub>가 7.50 ± 0.20, ergonovine maleate가 7.75 ± 0.24이었다. Oxytocin은 PGF<sub>2α</sub>보다 약 9배, ergonovine maleate보다 5배의 효력을 가졌다(p < 0.05).

3. 비임신자궁과 임신자궁에 자궁수축제의 영향

표 1 및 그림 3에 표시한 바와 같이 oxytocin은 임신전기자궁보다 비임신자궁에 효력이 더 강하였다(p < 0.01). PGF<sub>2α</sub>는 비임신자궁보다 임신전기자궁에 약 6배 효력이 강하였다(p < 0.05). Ergonovine maleate는 비임신자궁보다 임신자궁에 약 11배 효력이 강하였다(p < 0.05).

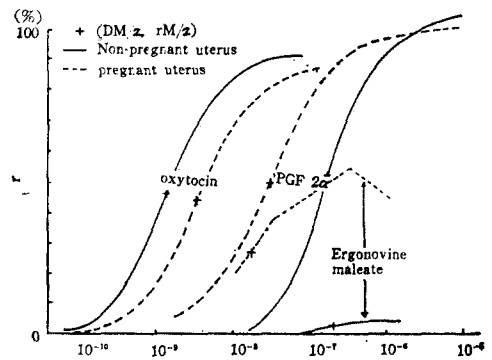


Fig. 3. Relationship between concentration of uterine stimulants and response as a percentage of response to 2.8 micromole per liter of PGP<sub>2α</sub> on isolated non-pregnant or pregnant uterus (r).

고찰

본 실험에서 비임신자궁과 임신전기자궁에 자궁수축제의 용량수축관계를 보였다.

Oxytocin은 임신전기자궁에서 보다 비임신자궁에서 더 큰 효력을 나타냈다. Oxytocin은 자궁세포막에 존재하는 oxytocin 수용체와 결합하여 calcium 이동에 영향을 주어 자궁근을 수축시킨다<sup>6,7)</sup>는 것과 자궁내막의 oxytocin 수용체에 적용하여 prostaglandins의 합성과 유리를 증가시켜 그 유리된 prostaglandin의 작용으로 자궁이 수축함을 사람<sup>8)</sup>과 양<sup>9)</sup>의 자궁실험에서 제안했다. 또한 oxytocin의 자궁을 수축시키는 정도는 발정주기나 임신시기에 따라 다른데 이는 성호르몬의 혈중농도와 관계가 많다고 하였다.<sup>6,10,11)</sup> 즉, estrogen은 oxytocin

수용체 수를 증가시키고 progesterone 은 estrogen 의 작용을 방해하여 수용체 수를 감소시킨다<sup>10,11)</sup>고 하였다.

임신시 mouse 나 rat 의 성호르몬 혈중농도에 관한 보고에서 progesterone 은 임신 2일째 급격히 상승하여 9일까지 그 농도를 유지하고 일시적 감소를 보인 후 다시 계속 증가하여 15-17일에 최고농도를 나타내고 임신말기에 급격히 떨어진다<sup>12-14)</sup>고 하였고 estrogen 의 혈중농도는 임신초기에 별로 증가가 없다가 말기에 증가한다<sup>15)</sup>고 하였다.

앞에서 언급한 oxytocin 수용체 수에 성호르몬의 영향과 oxytocin 의 작용기전과 성호르몬의 혈중농도를 관련지어 고려해 볼 때 비임신시보다 임신시의 자궁이 progesterone 의 영향을 많이 받을 것으로 생각되며 그 결과 자궁세포막의 oxytocin 수용체 수가 비임신자궁과 비교할 때 감소하게 되므로 oxytocin 에 자궁의 감수성이 감소할 것이다. 이상의 보고들을 미루어 보아 본 실험에서 oxytocin 의 효력이 임신자궁에서 보다 비임신자궁에 강하게 나타난 것과 관계가 있는 것 같다.

PGF<sub>2α</sub> 는 비임신자궁보다 임신전기자궁에 더 강한 효력을 나타냈다.

외인성 PGF<sub>2α</sub> 가 자궁을 수축시키는 기전은 잘 알려져 있지 않다. 그러나 내인성 PGF<sub>2α</sub> 의 경우 자궁근장그물(sarcoplasmic reticulum)에 작용하여 ATP 의존성 calcium 축적을 방해하여 세포내 calcium 농도를 증가시켜 자궁을 수축시킨다<sup>16)</sup>고 하고 progesterone 이 자궁근장그물의 calcium 이동에 영향을 준다<sup>17)</sup>고 하였다. 또 임신과 비임신시 성호르몬의 혈중농도관계에서 임신시에 progesterone 의 농도가 올라가고<sup>12-14)</sup> 자궁수축에 PGF<sub>2α</sub> 의 영향은 혈중과 자궁세포내 progesterone 농도와 관계가 있음을 보고<sup>16)</sup> 하였다. 본 실험결과로 외인성의 PGF<sub>2α</sub> 자궁수축작용을 완전히 설명할 수 없으나 progesterone 의 영향을 많이 받은 임신전기자궁에 PGF<sub>2α</sub> 의 효력이 강하게 나타난 것을 볼 때 혈중과 자궁세포내 progesterone 의 농도가 외인성 PGF<sub>2α</sub> 의 작용에 관계가 클 것으로 사료된다.

본 실험의 ergonovine maleate 에 자궁수축반응의 최대수축이 oxytocin 이나 PGF<sub>2α</sub> 에 최대수축반응보다 현저히 작게 나타난 결과는 ergonovine maleate 가 자궁의 α-adrenergic,<sup>3)</sup> tryptaminergic<sup>4)</sup> 혹은 양쪽 모두에 부분적 agonist 로 작용한다<sup>2-5)</sup>는 보고와 일치한다.

그리고, 본 실험의 임신과 비임신자궁의 ergonovine maleate 에 수축반응이 임신자궁에서 크게 나

타난 결과는, ergot alkaloids 는 임신자궁에 더 민감하게 작용한다는<sup>2)</sup> 사실과 일치한다.

임상에서 여러 자궁수축제를 인공유산이나 분만 유도에 이용하는 데는 효능이나 효력 뿐 아니라 약력학(pharmacokinetics)적 측면과 자궁의 부위에 따라 수축제에 감수성이 다르므로 본 실험결과로서 자궁수축제의 임상적 유용성을 설명하기는 어렵다.

## 요 약

마우스 비임신적출자궁 5배와 임신전기적출자궁 6배에 자궁수축제 oxytocin, PGF<sub>2α</sub>, ergonovine maleate 를 투여하여 다음 결과를 얻었다.

비임신자궁에서 oxytocin과 PGF<sub>2α</sub>는 ergonovine maleate 보다 각각 23배, 26배의 효능을 가졌고, oxytocin 은 PGF<sub>2α</sub>와 ergonovine maleate 보다 약 126배, 145배의 효력을 가졌다.

임신전기자궁에서 oxytocin 과 PGF<sub>2α</sub>는 ergonovine maleate 보다 각각 1.6배, 1.8배의 효능을 가졌고, oxytocin 은 PGF<sub>2α</sub> 보다 약 9배, ergonovine maleate 보다 약 5배의 효력을 가졌다.

Oxytocin 은 임신자궁보다 비임신자궁에 효력이 강하나, PGF<sub>2α</sub>와 ergonovine maleate 는 비임신자궁보다 임신자궁에 효력이 강하게 나타났다.

## 참 고 문 헌

1. Thornburn, G.D., and Challis, J.R. G.: Endocrine control of parturition. *Physiol. Rev.*, 59: 863-918, 1979.
2. Rall, T.W., and Schleifer, L.S.: Drugs affecting uterine motility. In, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6ed. Gilman, A.G., Goodman, L. S., and Gilman, A. eds., Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1980, pp.935-950.
3. Berde, B., and Stürmer, E.: Introduction to the pharmacology of ergot alkaloids and related compounds as a basis of their therapeutic application. In, *Ergot Alkaloids and Related Compounds*. (Berde, B., and Schild, H.O., eds) *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, Vol.49, Springer-Verlag, Berlin, 1978, pp.1-28.
4. Hashimoto, H., Hayashi, M., Nakahara, Y., Niwaguchi, T., and Ishii, H.: Actions

- of D-lysergic and diethylamide (LDS) and its derivatives on 5-hydroxy tryptamine receptors in the isolated uterine smooth muscle of the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 45 : 341-348, 1977.
5. Müller-Schweinitzer, E., and Weidman, H.: Basic pharmacological properties. In: *Ergot Alkaloids and Related Compounds*. (Berde, B., and Schild, H.O., eds.) *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, Vol.49. Springer-Verlag, Berlin, 1978, pp. 87-232.
  6. Soloff, M.S., Alexandrova, M., and Fernstrom, M.J.: Oxytocin receptors: Triggers for parturition and lactation?. *Science*, 204 : 1313-1315, 1979.
  7. Soloff, M.S., and Sweet, P.: Oxytocin inhibition of  $(Ca^{2+}+Mg^{2+})$ -ATPase activity in rat myometrial plasma membranes. *J. Biol. Chem.*, 257 : 10687-10693, 1982.
  8. Garrioch, D.B.: The effect of indomethacin on spontaneous activity in the isolated human myometrium and on the response to oxytocin and prostaglandin. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 85 : 47-52, 1978.
  9. Roberts, J.S., McCracken, J.A., Gavagan, J.E., and Soloff, M.S.: Oxytocin-stimulated release of prostaglandin  $F_2$  from ovine endometrium in vitro: Correlation with estrous cycle and oxytocinreceptor binding. *Endocrinology*, 99 : 1107-1114, 1976.
  10. Nissenson, R., Flouret, G., and Hechter, O.: Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 75 : 2044-2048, 1978.
  11. Hsueh, A. J. W., Peck, E. J., Jr., and Clark, J. H.: Progesterone antagonism of the oestrogen receptor and oestrogen-induced uterine growth. *Nature*, 254 : 337-339, 1975.
  12. Murr, S. M., Stabenfeldt, G. H., Bradford, G. E., and Geschwind, I. I.: Plasma progesterone during pregnancy in the mouse. *Endocrinology*, 94 : 1209-1211, 1974.
  13. Virgo, B. B., and Bellward, G. D.: Serum progesterone levels in the pregnant and postpartum laboratory mouse. *Endocrinology*, 95 : 1486-1489, 1974.
  14. Pepe, G. J., and Pothchild, I.: A comparative study of serum progesterone levels in pregnancy and in various types of pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology*, 95 : 275-279, 1974.
  15. Yoshinaga, K., Hawkins, R. A., and Stocker, J. F.: Estrogen secretion by the rat ovary in vivo during the estrous cycle and pregnancy. *Endocrinology*, 85 : 103-108, 1969.
  16. Caldwell, B. V., and Behrman, H. R.: Prostaglandins in reproductive processes. In, *Symposium on Prostaglandins*. *Med. Clin. North Am.* 65 : 927-936, 1981.
  17. Kim, P. C., and Lee, S. C.: An experimental study on uterine contractility on non-steroid antiinflammatory acid (aspirin) and uterine contractors under the influence of progesterone hormone. *Kor. Univ. Med. J.*, 18 : 183-195, 1981.