

# Diazepam이 흰쥐 회장 평활근의 Carbachol 유발 수축에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 약리학교실

김정옥 · 권오철 · 하정희 · 이광윤 · 김원준

## 서 론

Benzodiazepine 계통의 약물들은 진정-최면제(sedative-hypnotics)로 널리 그 사용도가 증가하여 정신 약리학(psychopharmacology) 분야에서 그 중요성을 더해가고 있다. 이 계통 약물들은 진정작용, 최면작용 및 항불안작용과 더불어 횡문근이완 작용과 항경련 작용을 가지며<sup>1,2)</sup> 이 약물들이 중추 신경계에서 작용하는 수용체 즉 중추성 benzodiazepine 수용체는 gamma-amino butyric acid (GABA) 수용체와 짝지워 있으면서 이러한 약리 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>3-6)</sup>.

S. W. Leslie<sup>7)</sup> 은 생쥐(mouse)의 뇌(brain)에 있는 synaptosomes에서 benzodiazepine계 약물이 voltage-dependent calcium 섭취(uptake)를 억제시키며, 이는 benzodiazepine계 약물의 진정, 최면 작용과 직접적인 연관을 가진다고 보고하여 중추성 benzodiazepine 수용체를 통한 자극 전달기전에 기여하는 calcium 이온의 역할이 큰 비중을 차지하고 있음을 강조하였다.

한편 중추 신경계의 benzodiazepine 수용체 외에 심장(heart), 신장(kidney), 장관(intestine), 고환(testis), 간(liver), 폐(lung) 등의 말초 조직에도 benzodiazepine의 수용체가 존재함이 증명되었으나<sup>3,8-11)</sup> 이들의 기능적

중요성에 관한 보고는 그 수가 아주 적다. J. P. Hullihan<sup>9)</sup>은 benzodiazepines가 해명(guinea pig)의 회장 종주근에서 전기적 자극 또는 약물에 의해 유발되는 수축 작용을 억제시킨다고 하였다.

또 D. Rampe<sup>12)</sup>은 benzodiazepine계 약물이 신경 세포와 평활근의 calcium 통로(channel)와 상호 작용하여 calcium의 세포내 유입(influx)을 봉쇄한다고 보고하였다. 이러한 보고들은 benzodiazepine계 약물이 평활근세포에서 calcium 이온의 세포내 유입을 억제함으로써 평활근의 수축을 억제할 수 있음을 시사하고 있다. 또한 benzodiazepine계 약물의 장기 연용 시에 위장관, 방광, 정관 및 자궁을 비롯한 인체 내장관을 구성하고 있는 각종 평활근의 기능에 중요한 영향을 미칠 가능성이 있다.

이에 본 실험에서는 benzodiazepine계 약물 중 대표적이라 할 수 있는 diazepam을 위장관 평활근에 적용시켜, 흰쥐 회장 평활근의 carbachol 유발 수축에 미치는 diazepam의 영향을 검색함으로써 benzodiazepine계 약물의 약리 작용과 calcium 이온과의 관련성을 규명하여 보고자하였다.

## 재료 및 방법

실험 동물은 체중 200-250g의 흰쥐(Spra-

gue-Dawley)로서 성별에 관계없이 사용하였다.

먼저 흰쥐는 단두하여 희생시켰으며, 즉시로 복벽을 정중 절개하여 회장(ileum)을 조심스럽게 분리 적출하였다. 적출된 회장은 4°C의 Tyrode액 완충 용액내에서 주사기를 이용하여 회장내의 내용물을 세척해낸 후 길이 1cm의 종절편을 만들어 사용하였다. 회장 절편은 양 끝을 걸사로 결찰한 후 한쪽 끝을 15ml의 Tyrode액이 함유되어 있는 이중벽 초자체 적출 단편 실험조(isolated muscle chamber)의 저부에 고정하고 다른 한쪽 끝을 등척성 장력 측정기(isometric tension transducer, F-60, Narcobiosystem)에 고정하여 Physiograph(MK-IV-P, Narcobiosystem)를 통하여 그 수축력을 묘기하였다. 초자체의 이중벽 사이를 보온된 물로 계속 순환시켜 실험조내의 완충 용액의 온도를 37-78°C로 계속 유지시키고 100% 산소를 계속 공급하였다.

본 실험에 사용한 완충 용액의 조성(mM)은 다음과 같다.

정상 Tyrode 완충 용액 : NaCl 136.9, KCl 2.68, NaHCO<sub>3</sub> 11.90, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.42, MgCl<sub>2</sub> · 6 H<sub>2</sub>O 1.05, CaCl<sub>2</sub> 1.84, Glucose 5.5 상기의 Tyrode액내에서 최초 2 gram의 수동 장력을 가한 후 1시간 동안 Tyrode액을 관류시켰다가 관류를 멈춘 후 최소한 30분 이상 근 절편을 안정시켜 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 다음과 같이 실험을 실시하였다.

#### 실험1. 흰쥐 회장 적출 단편의 기본 장력에 미치는 diazepam의 영향

회장 절편이 안정되어 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 diazepam의 누적 농도 반응 실험을 하여 장력의 변화( $\Delta$ tension)를 관찰하였다. 여기에서 장력의 변화는 정상 Tyrode액에서 안정된 상태의 장력을 기본 장력(basal tone)으로 하고, diazepam 첨가시 기본 장력

으로 부터 변화된 장력(altered tension)을 말하는데, 성적은 20 mM의 ethylenediaminetetraacetic acid(=EDTA)를 가하여 완전히 이완된 상태의 순수 수동 장력(passive tone)을 100%로 삼고 이에 대한 각 장력의 변화치의 백분율을 산출하여 최대 이완치에 대한 백분율(% of relaxation)로 표시하였다.

#### 실험2. Carbachol 및 histamine 유발 수축에 미치는 diazepam의 영향

대조 실험으로서 carbachol 및 histamine의 누적 농도 반응 실험을 하였고, 대조군과는 다른 개체로부터 적출한 회장 절편은 여러 농도의 diazepam을 첨가하여 15분간 안정시킨 다음 다시 carbachol 및 histamine의 누적 농도 반응 실험을 하여 장력의 변화( $\Delta$ tension)를 관찰하였다.

여기에서 장력의 변화는 carbachol 및 histamine의 누적 농도 반응 실험시 기본 장력으로부터 증가한 장력(increment of tone)을 말하는데, 실험군의 성적은 각 대조군의 장력의 변화 중 최대치를 100%로 삼고 이에 대한 각 장력의 변화치의 백분율을 산출하여 최대 수축력에 대한 백분율(% of contraction)로 표시하였다.

#### 실험3. 칼슘 배제 용액에서 Ca<sup>++</sup> 유발 수축력 회복에 미치는 diazepam의 영향.

회장 절편이 안정되어 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 정상 Tyrode액을 칼슘 배제 완충 용액으로 3회 반복 세척하여 교환하고, 최소한 30분 이상 안정화 시켰다. 그 후 칼슘의 누적 농도 투여로 인하여 발생하는 장력의 변화를 관찰하였다.

정상 Tyrode액내에서의 긴장도를 100%로 보았을 때 칼슘 배제 용액에서 칼슘 투여로 인한 긴장도의 회복률(% recovery)를 산출하여 대조군을 삼았다.

다음, 대조군과는 다른 개체로부터 적출한 회장 절편을 정상 Tyrode 액에서 안정화 시킨 후 여러 농도의 diazepam을 함유한 칼슘 배제 영양액으로 3회 반복 세척하여 교환, 안정화 시킨 후 칼슘의 누적 농도 반응 실험을 하여 상기와 같은 방법으로 긴장도의 회복율을 산출하여 대조군의 그것과 비교하였다.

본 실험의 성적은 평균±표준 오차로 표시하였으며, 이와 같이 얻어진 성적의 유의성 검증은 Student's t-test를 사용하였다.

본 실험에 사용된 약물은 다음과 같다.

- Carbachol · HCl(Sigma)
- Histamine · HCl(Sigma)
- CaCl<sub>2</sub> · anhydrous(Shinyo pure chemicals)
- Diazepam(Daewon)

### 성 적

실험1. 흰쥐 회장 적출 근편의 기본 장력에

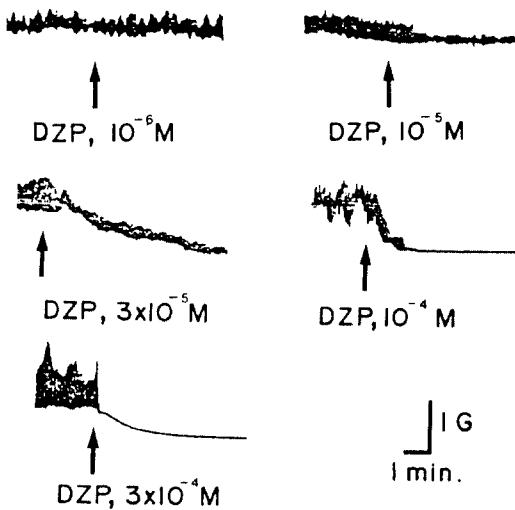


Fig 1. Representative exhibition of the reduction in basal tone and in phasic activity by addition of diazepam in isolated rat ileum.

DZP : Diazepam

미치는 diazepam의 영향

도 1에서 도시한 바와 같이 정상 Tyrode 액에서 일정하게 그 장력을 유지하던 흰쥐 회장 절편은 실험조내에 diazepam을 첨가했을 때 그 기본 장력이 감소하였는데, 도 2에서와 같이 10(-6)M에서는 5±2.7%의 감소를 보이기 시작하여 10(-3)M에서는 100%로 농도의존적인 양상을 나타내었다.

실험2. Carbachol 및 Histamine 유발 수축에 미치는 diazepam의 영향

도 3은 diazepam의 존재하에서 회장의 carbachol 유발 수축 작용의 변화를 나타낸 것이

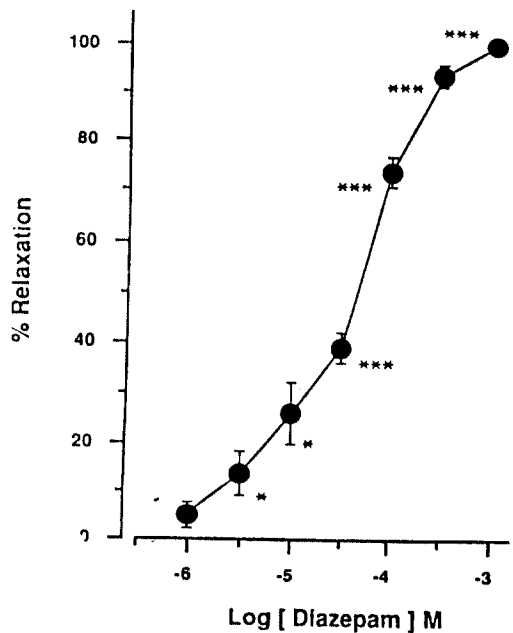


Fig 2. Effect of diazepam on the basal tone of muscle strip isolated from rat ileum. Values are represented as Mean± S.E.

\*p<0.05 and \*\*\*p<0.001 ; Significantly different from the level of the basal tone at untreated state.

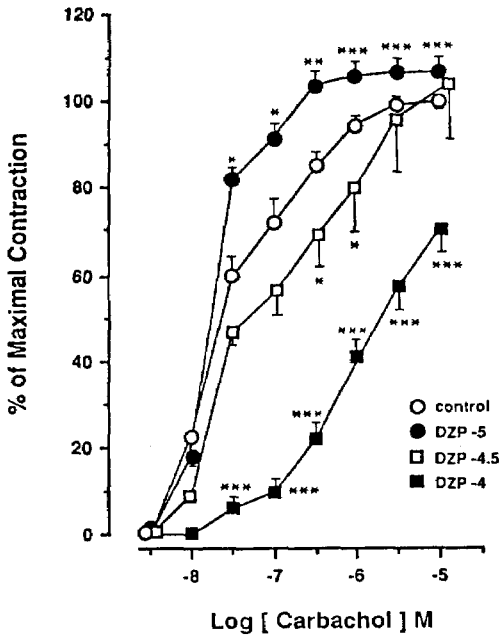


Fig 3. Concentration-Responses of carbachol on the contractility of the smooth muscle strips isolated from rat ileum in the presence of diazepam. Values are represented as Mean  $\pm$  S.E.

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  and \*\*\* $p < 0.001$ ; Significantly different from control. DZP-5, DZP-4.5 and DZP-4 mean the concentrations of diazepam as  $10^{-5}$ M,  $3 \times 10^{-5}$ M and  $10^{-4}$ M respectively.

다. Carbachol은  $10^{-8}$  M로부터 수축력을 나타내기 시작하여 농도의존적으로 그 수축력이 증가하였고  $10^{-5}$ M 에서 반응의 최대치를 보였다.

Diazepam  $10^{-5}$ M 존재하에서 carbachol  $10^{-8}$ M에 의한 수축력은 정상 최대치의  $18 \pm 2.2\%$ 으로서 대조군의  $23 \pm 1.4\%$ 에 비해 유의하게 ( $p < 0.05$ ) 억제되었으나, 그 이상의 농도  $3 \times 10^{-8}$ M,  $10^{-7}$ M,  $3 \times 10^{-7}$ M,  $10^{-6}$ M,  $3 \times 10^{-6}$ M 과  $10^{-5}$ M 에 의한 수축력은

$82 \pm 2.8\%$ ,  $92 \pm 3.7\%$ ,  $104 \pm 4.5\%$ ,  $106 \pm 3.7\%$ ,  $107 \pm 3.4\%$  와  $107 \pm 3.4\%$  으로서 대조군의  $23 \pm 1.4\%$ ,  $60 \pm 4.4\%$ ,  $72 \pm 4.6\%$ ,  $85 \pm 3.5\%$ ,  $95 \pm 1.7\%$ ,  $99 \pm 0.6\%$  와  $100 \pm 0.6\%$ 에 비하여 유의하게 ( $p < 0.05$ ) 증강되었다.

그러나 diazepam  $3 \times 10^{-5}$ M 존재하에서 carbachol에 의한 수축력은 감소하는 경향을 나타내었는데 carbachol  $10^{-8}$ M,  $3 \times 10^{-7}$ M,  $10^{-6}$ M 과  $3 \times 10^{-6}$ M에 의한 수축력은  $9 \pm 1.6\%$ ,  $69 \pm 8.4\%$ ,  $80 \pm 9.7\%$  와  $96 \pm 12.3\%$  으로서 대조군의  $23 \pm 1.4\%$ ,  $85 \pm 3.5\%$ ,  $95 \pm 1.7\%$ ,  $99 \pm 0.6\%$ 에 비하여 유의하게 ( $p < 0.05$ ) 억제되었다. 또 diazepam  $10^{-4}$ M 존재하에서는 carbachol  $10^{-8}$ M,  $3 \times 10^{-8}$ M,  $10^{-7}$ M,  $3 \times 10^{-7}$ M,  $10^{-6}$ M,  $3 \times 10^{-6}$ M과  $10^{-5}$ M에 의한 수축력은  $0 \pm 0.0\%$ ,  $6 \pm 1.9\%$ ,  $10 \pm 2.3\%$ ,  $22 \pm 2.9\%$ ,  $40 \pm 4.2\%$ ,  $57 \pm 5.2\%$  와  $70 \pm 5.9\%$  으로서 대조군의  $23 \pm 1.4\%$ ,  $60 \pm 4.4\%$ ,  $72 \pm 4.6\%$ ,  $85 \pm 3.5\%$ ,  $95 \pm 1.7\%$ ,  $99 \pm 0.6\%$  와  $100 \pm 0.6\%$ 에 비하여 더욱 현저하게 ( $p < 0.001$ ) 억제되었다.

도 4는 diazepam 존재하에서 회장 절편의 histamine 유발 수축 작용의 변화를 나타낸 것이다. Histamine은  $10^{-4}$ M로 부터 그 수축력을 나타내기 시작하여 농도의존적으로 그 수축력이 증가하였고  $3 \times 10^{-3}$ M 에서 반응의 최대치를 보였다. Histamine  $10^{-4}$ M,  $3 \times 10^{-4}$ M,  $10^{-3}$ M과  $3 \times 10^{-3}$ M에 의한 수축력은 diazepam  $10^{-5}$ M 존재하에서는 정상 최대치의  $0 \pm 0.0\%$ ,  $20 \pm 6.7\%$ ,  $42 \pm 9.4\%$ , 및  $60 \pm 10.0\%$ , diazepam  $3 \times 10^{-4}$ M 존재하에서는  $1 \pm 1.1\%$ ,  $5 \pm 2.5\%$ ,  $18 \pm 3.9\%$  및  $31 \pm 5.6\%$  였으며 diazepam  $10^{-4}$ M 존재하에서는  $0 \pm 0\%$ ,  $0 \pm 0\%$ ,  $5 \pm 3.0\%$  및  $20 \pm 5.6\%$  으로서 대조군의  $36 \pm 5.2\%$ ,  $59 \pm 4.9\%$ ,  $80 \pm 4.4\%$  및  $100 \pm 0.0\%$ 에 비하여 유의하게 ( $p < 0.05$ ) 억제되었다.

실험3. 칼슘 배제 용액에서  $Ca^{++}$ 유발 수축력

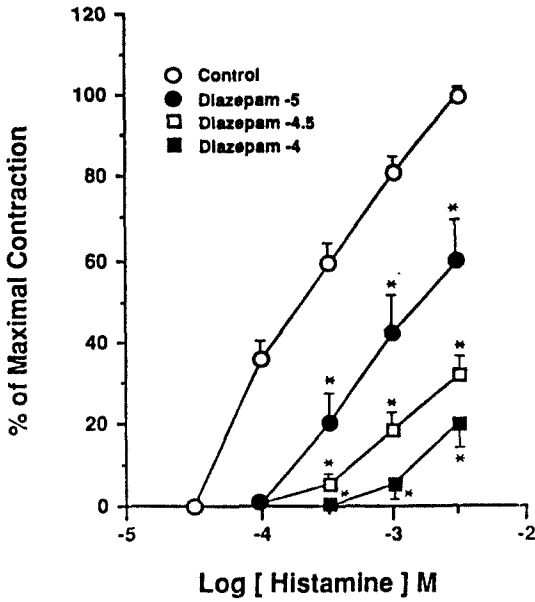


Fig 4. Concentration-Resposes of histamine on the contractility of the smooth muscle strips isolated from rat ileum in the presence of diazepam. Values are represented as Mean± S.E. \*p<0.05 ; Significantly different from control. DZP-5, DZP-4.5 and DZP-4 mean the concentrations of diazepam as 10(-5)M, 3×10(-5)M and 10(-4)M respectively.

회복에 미치는 diazepam의 영향

도 5는 칼슘 배제 완충 용액에서 칼슘-유발 장력 회복에 미치는 diazepam의 영향을 나타낸 것이다. 회장 절편은 정상 Tyrode액에서 일정하게 그 장력을 유지하다가 칼슘 배제 완충 용액에서는 기본 장력이 현저히 감소하였다. 여기에 다시 칼슘을 누적 첨가한 결과 칼슘 10(-5)M 로부터 기본 장력의 회복을 보이기 시작하여 10(-3)M 에서는 반응의 최대치를 보였다. Diazepam 10(-5)M 존재하에서는 calcium 투여에 의한 회복율(% recovery)이 억

제되는 경향을 나타내었는데 calcium 10(-3) M에 의한 회복율(% recovery)은 110± 11.8로서 대조군의 145± 8.1에 비하여 유의하게 (p<0.05) 억제되었다. Diazepam 3×10(-5)M 존재하에서는 칼슘 10(-4)M, 3×10(-4)M, 10(-3)M, 3×10(-3)M에 의한 회복율(% recovery)이 18± 4.0, 54± 10.4, 86± 8.1 및 89± 9.0으로서 대조군의 32± 4.4, 87± 8.7, 145± 8.1

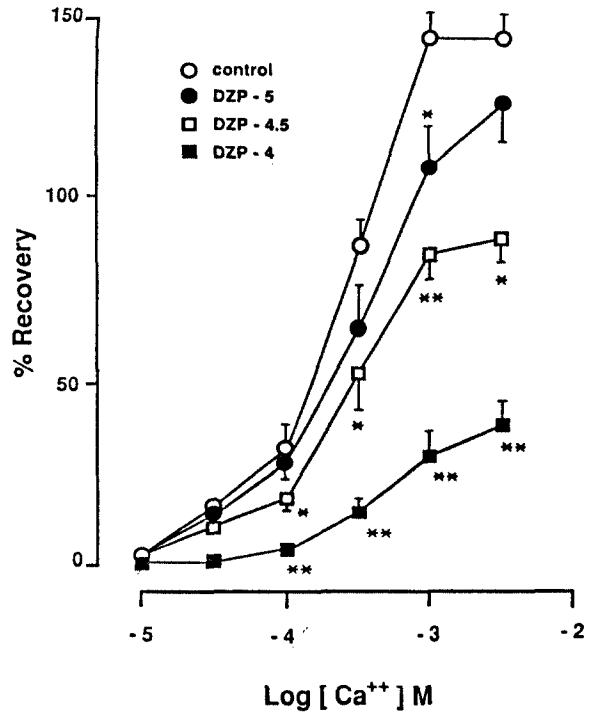


Fig 5. Effect of diazepam on the calcium-induced tension recovery of smooth muscle strips isolated from rat ileum and incubated in calcium-free PSS. Values are represented as Mean± S. E. \*p<0.05, \*\*p<0.01 ; Significantly different from control. DZP-5, DZP-4.5 and DZP-4 mean the concentrations of diazepam as 10(-5)M, 3×10(-5)M and 10(-4)M respectively.

및  $145 \pm 8.1$ 에 비해 각각 유의하게 ( $p < 0.05$ ) 억제되었다. 대조군에서는 calcium 제거로 인하여 감소된 장력이 calcium 농도가 정상 수준으로 증가되었을 때 calcium 제거 이전보다 오히려 더욱 높은 긴장도(145%)를 보여주었다. Diazepam  $10(-4)$ M 존재하에서는 갈슘  $3 \times 10(-5)$ M,  $10(-4)$ M,  $3 \times 10(-4)$ M,  $10(-3)$ M 및  $3 \times 10(-3)$ M에 의한 회복율(% recovery)이 각각  $2 \pm 1.1$ ,  $4 \pm 2.2$ ,  $15 \pm 3.3$ ,  $30 \pm 7.0$  및  $39 \pm 7.4$  으로서 대조군의  $16 \pm 2.3$ ,  $32 \pm 4.4$ ,  $87 \pm 8.7$ ,  $145 \pm 8.1$  및  $145 \pm 8.1$ 에 비해 더욱 현저하게 ( $p < 0.01$ ) 억제되었다.

## 고 찰

Benzodiazepines 계 약물은 자연 수면과 비슷한 수면을 일으키고 약물의 안전도가 크며 간장의 약물 대사효소를 자극하지 않을 뿐 아니라, 부작용 내지 독작용이 다른 진정, 최면제에 비하여 미약하므로<sup>13)</sup>, 현재 진정, 최면제로서 가장 많이 사용되고 있다. Benzodiazepine 수용체는 그 약리학적 특성에 따라 중추성 benzodiazepine 수용체 1 및 2, 말초성 benzodiazepine 수용체로 분류되며 혹자는 이를 각각 omega 1, omega 2, omega 3 수용체로 지칭하기도 한다<sup>14, 15)</sup>.

중추성 benzodiazepine 수용체는 GABA A 수용체-chloride 통로 복합체 상에 위치하며, benzodiazepine 계 약물은 GABA의 수용체에 대한 친화력을 증강시킴으로써 중추 신경계에서의 약리 작용을 나타내게 된다<sup>3, 6)</sup>.

GABA 수용체는 자극을 받으면 chloride 이온 통로를 개방시키고 이로 인해 신경 충동을 전도하는 monoamine성 혹은 choline성 신경원(neuron)의 흥분성을 억제하게 된다<sup>5)</sup> 이러한 중추 신경계에서의 benzodiazepine 계 약물의 작용 기전은 이미 잘 알려진 바이나, 횡문근 이완 작용 같은 말초 장기에서의 작용 기전은

아직 잘 알려지지 않고 있다. 말초에서는 중추에서와 달리 benzodiazepine의 작용이 GABA와 그다지 밀접한 관계를 가지고 있지 않으므로<sup>6)</sup> GABA 수용체와 chloride 이온 투과성 변화 이외의 다른 기전으로 작용할 수도 있을 것으로 기대된다.

또한 충분한 농도의 benzodiazepine계 약물은 뇌의 연접전 신경 말단(presynaptic nerve terminal)에서 calcium 이온의 섭취(uptake)를 방해하는 작용을 가지는데 이 calcium 섭취 억제 작용 또한 benzodiazepine계 약물의 진정, 최면 작용과 연관성이 있다고<sup>7)</sup> 보고된 바 있으므로 평활근 운동 기전에서의 calcium 이온의 중요성에 비추어 benzodiazepine의 평활근 이완 작용과 calcium 이온 수송 기전 사이에 중요한 연관성이 있을 가능성이 있다.

Hullihan J. P 등<sup>9)</sup>은 benzodiazepine계 약물은 해명 회장 평활근에서 전기장 자극(electric field stimulation)을 비롯한 각종 자극에 의한 수축 작용을 억제시키며 특히 calcium 유발 수축에 대한 억제 작용은 calcium 투여로 회복되었다고 보고하여 이 억제 작용의 기전에 calcium 이온이 관련되리라 생각되지만 이 억제 작용과 benzodiazepine계 약물이 회장 평활근의 수용체에 대한 결합력과는 상호 연관성이 없는 것으로 보고하여 평활근 수축 억제 작용과 말초 장기의 수용체와의 연관성을 부인하였다.

그러나 최근 benzodiazepine계 약물이 신경원(neuron)과 평활근에 있는 voltage 의존성 calcium 통로와 상호 작용하며<sup>12)</sup> 기도 평활근에서 전형적이지는 않으나 calcium 길항제처럼 작용함<sup>16)</sup> 등이 보고되어 benzodiazepine계 약물의 말초 장기의 수용체를 통한 자극 전달 기전에도 역시 calcium 이온의 역할이 큰 비중을 차지할 수 있음을 시사하였다.

장관 평활근에서는 교감 신경 및 부교감신

경이 신경총을 이루어 분포되며<sup>17)</sup>, 부교감 신경 전달인자인 acetylcholine은 평활근 세포에 존재하는 muscarine성 수용체에 작용하여 활동 전압의 발생을 촉진 시키므로 근수축을 일으키는데, carbachol은 acetylcholine과 유사한 작용 기전으로 장관 평활근의 수축을 유발한다<sup>18)</sup>.

일반적으로 평활근 수축 유발 호르몬 혹은 효현 약물이 수용체와 결합하여 칼슘의 세포내 유입이 증가되고 소포체로부터 칼슘이 유리되어 결과적으로 세포내부의 유리 칼슘이 증가된다. 이 유리 칼슘은 calmodulin과 결합하여,  $Ca^{++}$ -calmodulin 복합체가 myosin light chain kinase를 활성화시키게 되고, 결국 myosin 연결(chain)이 인산화(phosphorylation)되어 수축이 유발된다. 이러한 일련의 과정 중 세포 내외의 calcium 이온의 이동은 평활근 세포의 원형질막(plasma membrane) 및 근장세막(sarcoplasmic reticulum)에 있는 calcium 통로를 통해 일어난다<sup>19)</sup>.

본 실험의 결과 diazepam은 회장 평활근의 기본 장력을 농도의존적으로 감소시켰으며, 고농도의 diazepam 존재하에서 carbachol 유발 수축성이 억제되고, 보다 낮은 농도의 diazepam 존재하에서 오히려 증강되었다. 또 diazepam은 histamine 유발 수축 작용을 억제시켰으며 carbachol 유발 수축 작용을 증강시킨  $10(-5)M$  diazepam 존재하에서도 histamine 유발 작용은 유의하게 억제되었다. 이러한 결과에서부터 carbachol 및 histamine의 평활근 수축 유발 작용의 기전에 calcium 통로를 통한 calcium 이온의 이동의 발생이 중요한 요소이므로<sup>20), 21)</sup> 이러한 diazepam의 평활근 수축성에 대한 작용의 기전에 calcium 이온의 이동 과정이 깊이 관련되어 있으리라 생각할 수 있다.

또 본 실험에서 평활근 세포 외액으로부터 calcium을 제거한 상태에서 외부에서 첨가한

calcium에 의한 평활근의 긴장도 회복이 diazepam의 전처치로 억제되는 것으로 보아 diazepam은 세포외액으로 부터의 calcium 유입을 억제함으로써 평활근 세포의 수축성을 억제함을 알 수 있다. 그러나 보다 낮은 농도( $10(-5)M$ )의 diazepam 존재하에서의 carbachol 유발 수축 작용의 증강 효과는 상당히 흥미로우며 연구 진전의 필요성을 느낀다. 최근 장관근의 운동 장애로 초래되는 질환 예를 들면 irritable bowel syndrome, esophageal spasm 및 chronic intestinal pseudo-obstruction 과 같은 질환에 nifedipine이나 diltiazem 등의 칼슘 통로 봉쇄제를 사용하여 통계적으로 상당히 우수한 효과를 나타냈다는 보고<sup>22)</sup>가 있어 이러한 질환에 diazepam에 비롯한 benzodiazepine 계통 약물을 투여하면 진정 효과까지 아울러 얻을 수 있다는 점에서 그 적용의 고려가 가능할 것으로 사료된다.

## 요 약

Benzodiazepine 계통의 약물들은 진정, 최면제로 진정, 최면, 불안의 감소와 함께 횡문근 이완과 항 경련 작용을 가진다는 것은 이미 잘 알려진 바이나 이러한 약리 작용의 기전에 대해서는 아직 확실하게 밝혀진 바가 없다. 최근 이러한 약리 작용과 연관성을 지니는 것으로 알려진 뇌내의 benzodiazepine의 수용체(receptor)를 통한 자극 전달 기전에 calcium 이온의 역할이 큰 비중을 차지할 수 있음이 대두되었다.

또 뇌 이외의 다수의 말초 조직에서도 benzodiazepine의 수용체가 있으며, 이들도 calcium 이온과 상호 작용 할 것이라고 보고된 바가 있으나 이들의 약리 작용과 그 작용 기전에 대해서는 아직 확실하게 밝혀진 바가 없다.

이에 저자는 benzodiazepine 계통 약물 중 대표적이라 할 수 있는 diazepam을 사용하여

diazepam이 장관 평활근의 수축성에 미치는 영향을 calcium 이온과 연관시켜 검색하기 위하여 흰쥐 회장 평활근에서 적출한 종주근 절편을 적출 근편 실험조내에서 diazepam 처치 전후의 carbachol, histamine 및 calcium 유발 수축성의 변화를 등척성 장력 측정기를 사용하여 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Diazepam은 흰쥐 회장 절편의 기본 장력을 농도 의존적으로 감소시켰다.
2. Diazepam은 흰쥐 회장 절편의 carbachol - 유발 수축 작용을 고농도에서는 억제시켰으며 저농도에서는 오히려 증강시키는 이중 효과를 나타내었다.
3. Diazepam 존재하에서 흰쥐 회장 절편의 histamine - 유발 수축 작용은 억제되었으며, diazepam의 농도가 증가함에 따라 그 억제도는 증가하였다.
4. 칼슘 배제 용액에서 칼슘 재 투여로 인한 회장 절편의 장력의 회복율은 diazepam 전처치에 의해 억제되었으며, diazepam의 농도가 증가함에 따라 그 억제도는 증가하였다.

이상의 실험 결과로 미루어 diazepam은 흰쥐 회장 종주근의 수축성을 억제시키며 이 작용은 diazepam이 평활근 세포내로의 calcium의 유입을 억제함으로써 나타나는 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Harvey, S.C. : Hypnotics and sedatives. In : The Pharmacological basis of therapeutics, edited by Gilman A.G., Goodman L.S., Rall T.W. and Murad, F. 7th ed. Macmillan publishing Co., New York, 1985 pp 340
2. Clark, W.G., Brater, D.C. and Johnson, A. R. : Hypnotic drugs and alcohol. In : Goth's medical pharmacology, edited by Harshberger S.E. 12th ed. The C.V. Mosby company, ST. Louis Toronto, 1988, pp282
3. Saano, V. : Central-type and peripheral-type benzodiazepine receptors. Ann. Clini. Res., 20(5) : 348-355, 1988
4. Haefely, W. : Endogenous ligands of the benzodiazepine receptor. Pharmacopsychiatry, 21(1) : 43-46, 1988
5. Oreland, L. : The benzodiazepines ; a pharmacological overview. Acta. Anaesthesiol. Scand. Suppl., 88 : 13-16, 1988
6. Polc, P. : Electrophysiology of benzodiazepines receptor ligands ; multiple mechanisms and sites of action. Prog. Neurobiol., 31(5) : 349-423, 1988
7. Leslie, S.W., Chandler, L.J., Chweh, A.Y. and Swinyard, E.A. : Correlation of the hypnotic potency of benzodiazepines with inhibition of voltage-dependent calcium uptake into mouse brain synaptosomes. Eur. J. Pharmacol., 126 : 129-134, 1986
8. Davies, L.P. and Huston, V. : Peripheral benzodiazepine binding sites in heart and their interaction with dipyrindamole. Eur. J. Pharmacol., 73 : 209-211, 1981
9. Hullihan, J.P., Spector, S. Taniguchi, T. and Wang, J.K.T. : The binding of [ $^3\text{H}$ ]-diazepam to guinea-pig ileal longitudinal muscle and the *in vitro* inhibition of contraction by benzodiazepines. Br. J. Pharmacol., 78 : 321-327, 1983
10. Gavish, M., Okun, F., Weizman, A. and Youdin, M.B. H. : Modulation of peripheral benzodiazepine binding sites following chronic estradiol treatment. Eur.



- J. Pharmacol., 127 : 147-151, 1986
11. Skowronski, R., Fanestil, D.D. and Beaumont, K. : Photoaffinity labeling of peripheral-type benzodiazepine receptors in rat kidney mitochondria with [<sup>3</sup>H]PK 14105. Eur. J. Pharmacol., 148 : 187-193, 1988
  12. Rampe, D. and Triggle, D.J. : Benzodiazepine interactions at neuronal and smooth muscle Ca<sup>++</sup> channels. Eur. J. Pharmacol., 134 : 189-197, 1987
  13. 홍 사석 : 진정제 및 최면제 In : 이우주의 약리학 강의, edited by 홍 사석. 제 2판 선일 문화사, 서울, 1987, pp 247-248
  14. Langer, S. Z. and Arvilla, S. : Imidazopyridines as a tool for the characterization of benzodiazepine receptors : a proposal for a pharmacological classification as omega receptor subtypes. Pharmacol. Biochem. Behav., 29(4) : 763-766, 1988
  15. Crouzel, M., Naquet, R. and Maziere, M. : Benzodiazepine receptors studied in living primates by positron emission tomography : antagonist interactions. Eur. J. Pharmacol., 153(1) : 25-32, 1988
  16. Raeburn, D., Miller, L.G. and Summer, W.R. : Peripheral type benzodiazepine receptor and airway smooth muscle relaxation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 245(2) : 557-562, 1988
  17. Guyton, A.C. : Textbook of medical physiology. 7th ed. W.S. Saunders company, Philadelphia. 1986, pp 757
  18. Taylor, p. : Cholinergic agonists. In : The pharmacological basis of therapeutics., edited by Gilman A.G., Goodman L.S., Rall T.W. and Murad, F., 7th ed. Macmillan publishing Co., New York, 1985, pp101-109
  19. Hartshorne, D.J. : Biochemistry of the contractile process in smooth muscle. In : Physiology of the gastrointestinal tract, edited by Leonard R.J., 2nd ed. Raven Press, New York, 1987, pp423-482
  20. Himpens, B. and Samlyo, A.P. : Free-calcium and force transients during depolarization and pharmacomechanical coupling in guinea pig smooth muscle. J. Physiol., 395 : 301-507, 1988
  21. Karaki, H. and Mitsui, M. : Verapamil-sensitive and less sensitive contractions in the intestinal smooth muscle of the guinea pig taenia caeci. Jpn. J. Pharmacol., 46 : 301-325, 1988
  22. Defendis, F.V. and Christen, M.O. : State-and use-independent Ca<sup>++</sup> antagonists after hope in control of gastrointestinal disorders. T.I.P.S., 10 : 170-172, 1989

-Abstract-

THE EFFECTS OF DIAZEPAM ON THE CARBACHOL  
INDUCED CONTRACTION OF THE ISOLATED  
RAT ILEUM

Jung Ok Kim, Oh Cheol Kwon, Jeoung Hee Ha, Kwang Youn Lee, Won Joon Kim

*Department of Pharmacology  
College of Medicine, Yeungnam University  
Taegu, Korea*

To investigate the effect of diazepam on the contractility of the intestinal smooth muscle, longitudinal muscle strip isolated from rat ileum was prepared for myography in isolated organ bath.

- 1) Basal tone of ileal muscle was reduced by diazepam concentration-dependently.
- 2) Higher concentrations(30 and 100 microM) of diazepam inhibited( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ) the carbachol-induced contraction in a concentration-dependent manner ; but lower concentration of diazepam(10 microM) enhanced( $p < 0.05$ ).
- 3) Histamine-induced contraction was inhibited by pretreatment with diazepam in a concentration-dependent manner.
- 4)  $Ca^{+}$  - induced tension recovery in calcium-free solution was inhibited in the presence of diazepam concentration-dependently.

These results suggest diazepam reduces the contractility of the longitudinal muscle isolated from rat ileum via interference with influx of calcium into the muscle cells.