

개의 기관근 수축성에 대한 Diazepam의 작용기전

영남대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실, 약리학교실*

권오철 · 최은미* · 최형철* · 김용대 · 하정희* · 서장수 · 이광윤*

= Abstract =

The Action Mechanism of Diazepam on the Contractility of Canine Trachealis Muscle

Oh Cheol Kwon, M.D., Eun Mee Choi*, Hyoung Chul Choi, M.D.,
Yong Dae Kim, M.D., Jeoung Hee Ha*, M.D., Jang Su Suh, M.D., Kwang Youn Lee*, M.D.

*Department of Otorhinolaryngology-Head&Neck Surgery
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea
Department of Pharmacology College of Medicine,
Yeungnam University, Taegu, Korea**

This study aimed at observing the effect of diazepam on the contractility of trachealis muscle isolated from canine trachea, possible involvement of central or peripheral type benzodiazepine receptor, and the calcium related mechanism of action of diazepam. Trachealis muscle strips of 15 mm long were suspended in an isolated organ bath containing 1 ml of physiologic salt solution maintained at 37°C, and aerated with 95% O₂ /5% CO₂. Isometric myography was performed.

Diazepam reduced the basal tone concentration dependently, and this inhibitory action was not affected by neither flumazenil, a central benzodiazepine receptor antagonist, nor PK11195, a peripheral benzodiazepine receptor antagonist. Pretreatment with diazepam showed the inhibitory effect on the concentration-response curves to agonists such as bethanechol, 5-hydroxytryptamine and histamine. Diazepam also caused concentration-related inhibition of contraction with potassium chloride 30 mM. The effect of diazepam on the basal tone and potassium chloride-induced contraction with calcium channel blockers were compared. Similar results were obtained in canine trachealis with verapamil, nifedipine and diltiazem.

These results suggest that diazepam relax an airway muscle not via specific receptors but by a

교신저자 : 권오철(Oh Cheol Kwon, M.D.)

705-305 대구광역시 남구 대명동 317-1번지 영남대학교 의과대학 이비인후과학교실

Tel : 053) 620-3261, Fax : 053) 628-7884

similar action as calcium channel blockers in canine trachealis muscle.

Key Words : Benzodiazepine, Trachealis muscle, Receptor, Calcium

I. 서 론

중추성 benzodiazepine 수용체는 주로 중추신경계에 분포하고 있으며 γ -aminobutyric acid (GABA) 수용체 및 chloride 통로 복합체와 짝지워져 있다고 한다. GABA는 중추 신경계의 중요한 억제성 신경 전달체이며, GABA성 신경원에서 유리되어 GABA 수용체에 결합하여 chloride 이온의 내부유입을 조장하여 세포막의 과분극을 초래한다¹⁾.

Benzodiazepine계통 약물이 GABA A 수용체에 위치하고 있는 중추성 benzodiazepine 수용체에 결합 후 수용체를 활성화시키면 이로 인해 GABA 수용체에서는 활동성 결합부위가 증가하게 된다. Benzodiazepine계 약물은 이러한 allosteric modulation으로 GABA의 수용체 결합을 증가시키게 되고, 그 결과 GABA의 작용이 강화되며 이러한 기전이 benzodiazepine계 약물의 항 불안, 항 경련, 진정 및 수면작용을 나타낸다고 한다¹⁾. 이외에도 benzodiazepine계 약물은 전위 의존성 칼슘통로와 상호작용하여 synaptosome 내로의 탈분극 유발 칼슘유입을 억제시키고²⁾, 이러한 칼슘 유입 억제작용은 benzodiazepine계 약물의 진정 및 최면작용과 직접적인 상관관계를 가진다는 보고³⁾도 있었다.

그러나 이러한 중추성 수용체와는 달리 심장을 포함한 여러 말초 조직과 뇌에서 발견되는 말초성 benzodiazepine 수용체는 GABA A 수용체와 관련이 없고, 또 반응강도에 있어서도 차이가 있다는 많은 보고가 있다⁴⁻⁸⁾. 심장에 존재하는 말초성 benzodiazepine 수용체는 칼슘 통로와 짝지워져 있으면서 칼슘 통로 봉쇄작용을 나타내어, 심근수축력 감소 작용과 관상 혈관 확장 작용을 나타낸다는 보고들^{5,6)}이 있다. Benzodiazepine계 약물이 중추신경 억제작용과 말초 평활근 이완작용을 동시에 가진다는 것에 대하여는 많은 연구자들의 견해가 일치되고 있다⁹⁻¹¹⁾. Benzodiazepine

계 약물은 해명 회장^{10,11)} 및 기도 평활근 수축 억제작용⁸⁾을 나타낸다는 보고가 있는데, 이러한 약리작용은 benzodiazepine계 약물이 칼슘통로와 상호작용함으로써 칼슘 이온의 이동을 억제하여 일어나는 것으로 생각되었으나⁷⁾, GABA A 수용체 효현제와 유사한 작용기전에 의해 이완시켰다는 보고⁹⁻¹¹⁾들도 있었다. 또 말초성 benzodiazepine 수용체의 존재가 많은 평활근에서 보고되어⁵⁾, 수용체 매개 가능성도 시사되었으나 benzodiazepine계 약물의 평활근 이완작용을 매개하는 정확한 작용 기전에 대해서는 그 실체를 파악하지 못하고 있는 실정이다.

Benzodiazepine 계 약물이 마취 보조제 및 진정 목적으로 널리 사용되고 있으나 benzodiazepine계 약물의 기관근 이완작용 및 호흡 억제작용^{5,12,13)}이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 중추신경계에 대한 benzodiazepine계 약물의 작용기전은 잘 알려져 있으나 기관근에 대한 직접작용에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

이에 저자들은 개의 기관 평활근을 사용하여 benzodiazepine계 약물 중 대표적인 diazepam (Valium[®])의 기관근 수축성에 대한 작용을 검색하고 그 작용 기전을 규명해 보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

개의 기관을 절개하여 4°C의 Tyrode 완충 용액내에서 주위 조직을 제거한 후 폭 2mm 길이 15mm 수평 근절편으로 만들었다. 기관근 절편은 양끝을 전사로 결찰하여 한쪽 끝을 1ml의 Tyrode 완충 용액이 함유되어 있는 적출 근편 실험조(Biancani's isolated muscle bath)의 기저부에 고정하고 다른 한 쪽 끝을 등척성 장력 측정기(Force displacement transducer, FT-03, Grass)에 고정하여, 폴리 그래프(Polygraph, Grass)에 그 수축력을 기록하였다. 실험조내에 완충 용액의 온도는 37°C로 유지시키고, 95% 산소와 5%

이산화탄소의 혼합 기체를 공급하여 pH를 7.4로 유지하였다. 본 실험에 사용한 정상 Tyrode 완충 용액의 구성은 NaCl 117, KCl 4.8, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, Glucose 5.7(mM)이다.

완충 용액내에서 최초 2g의 수축 장력을 가한 후 60분 동안 완충 용액을 관류시켰다가, 관류를 멈춘 후 최소한 60분 이상 근절편을 안정시켜 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 다음과 같이 실험을 실시하였다.

1. 기본 장력 실험

정상 Tyrode 완충 용액내에서 기관근 절편이 안정되어 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 diazepam의 누적 농도 첨가에 의한 기본 장력의 변화를 관찰하였다. 그 후 중추성 benzodiazepine 수용체 길항제인 flumazenil 및 말초성 benzodiazepine 수용체 길항제인 PK 11195 첨가 20분 후 같은 농도의 diazepam을 누적 첨가하여 기본 장력의 변화를 비교, 관찰하였다.

2. 효현제 유발 수축에 대한 diazepam의 영향

기관근의 주 흥분성 요소로 알려진 콜린성 효현제인 bethanechol의 누적 첨가로 인해 유발되는 수축 반응을 diazepam 존재하에서 반복 실시하여 장력의 변화를 비교 관찰하였다. 경련성 수축제인 5-hydroxytryptamine 및 histamine의 누적 첨가로 인해 유발되는 수축 반응을 diazepam 존재하에서 반복 실시하여 장력의 변화를 비교, 관찰하였다.

3. Potassium chloride 유발 반응에 대한 diazepam 및 calcium channel 봉쇄제의 영향

기관근 절편이 안정되어 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 30 mM의 potassium chloride를 실험조내에 첨가하여 변화된 장력의 변화를 관찰하고, diazepam 전처리 후 같은 농도의 potassium chloride에 의한 장력의 변화를 비교, 관찰하였다. 그리고 여러 농도의 diltiazem, verapamil 및 nifedipine 전처리 후 같은 농도의 potassium chloride에 의한 장력의 변화를 diazepam에 의한 변화와 비교 관찰하였다.

4. 칼슘 통로 봉쇄제와 diazepam의 기관근 이완 작용

칼슘 통로 봉쇄제로 알려진 diltiazem, verapamil 및 nifedipine의 기관근 이완 작용과 diazepam의 근 이완 작용 양상을 비교하기 위하여 다음과 같은 실험을 실시하였다.

정상 Tyrode 완충 용액내에서 기관근 절편이 안정되어 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 diltiazem, verapamil 및 nifedipine의 누적 농도 첨가에 의한 기본 장력의 변화를 diazepam에 의한 변화와 비교 관찰하였다.

III. 성 적

1. 휴식기 장력에 대한 영향

기관근 절편이 정상 Tyrode 완충 용액내에서 안정되어 비교적 규칙적인 수축운동과 일정한 장력을 유지할 때 diazepam을 10⁻⁷M에서 10⁻⁴M까지의 누적 농도로 첨가하였다. Diazepam 첨가에 의해 기관근 절편의 기본 장력이 농도 의존적으로 감소하였다. Diazepam 누적 농도 첨가에 의한 기관근 절편의 이완률(% Relaxation)은 PK11195 및 flumazenil 10⁻⁴M 전처치에 의하여 변화하지 않았다(Fig. 1.).

2. 콜린성 수용체 효현제 유발 반응에 대한 diazepam의 영향

정상 Tyrode 완충 용액내에서 안정된 기관근 절편에 bethanechol을 누적 농도로 첨가하면 10⁻⁹M부터 긴장도가 증가하기 시작하여 농도 의존적인 수축 현상을 나타내었다. 여러 농도의 diazepam 전처리 20분 후에 같은 농도의 bethanechol을 다시 누적 첨가하였을 때 그 수축력이 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다. Diazepam 10⁻⁴M 전처치에 의해 bethanechol 유발 수축 반응의 EC₅₀는 0.4 μM ± 0.2에서 부터 0.9 μM ± 0.2로 유의하게(p<0.05) 증가하였으며, E_{max}는 111.5 ± 0.3%에서 86.8 ± 4.9%로 유의하게(p<0.05) 감소하였다(Fig. 2.).

3. 5-Hydroxytryptamine 유발 반응에 대한 diazepam의 영향

기관근 절편에 5-hydroxytryptamine을 누적

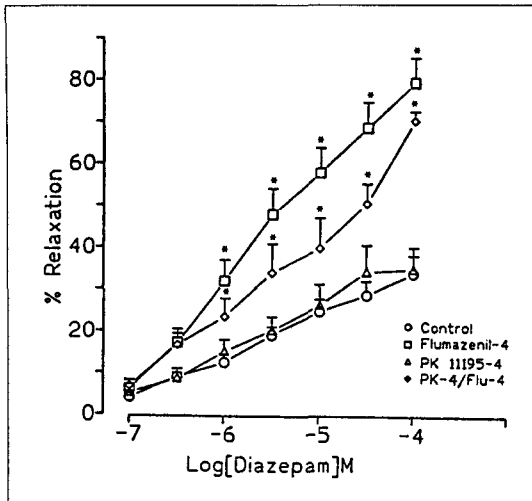


Fig. 1. Effect of diazepam on isolated canine tracheal muscle in the presence of flumazenil and PK 11195. Values are expressed as mean \pm SE of 8 experiments. % Relaxation means the proportional reduction toward the basal passive tensions(100%) obtained by the addition of 20 mM EDTA. * p <0.05: Significantly different from control.

농도로 첨가하면 10^{-5} M 부터 긴장도가 증가하기 시작하여 농도 의존적인 수축 현상을 나타내었다. 여러 농도의 diazepam 전처치 20분후에 같은 농도의 5-hydroxytryptamine을 다시 투여하였을 때 그 수축력이 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다. Diazepam 10^{-4} M 전처치에 의해 5-hydroxytryptamine 유발 수축 반응의 EC_{50} 는 $59.0 \text{ nM} \pm 2.3$ 에서 부터 $283 \text{ nM} \pm 16$ 로 유의하게(p <0.05) 증가하였으며, E_{max} 는 $98 \pm 3.2\%$ 에서 $69 \pm 4.9\%$ 로 유의하게 (p <0.05) 감소하였다(Fig. 3).

4. Histamine 유발 반응에 대한 diazepam의 영향
기관근 절편에 histamine을 누적 농도로 첨가하면 10^{-6} M부터 긴장도가 증가하기 시작하여 농도 의존적인 수축 현상을 나타내었다. Diazepam 10^{-5} M 전처치 20분 후에 같은 농도의 Histamine을 다시 누적 첨가하였을 때 그 수축력이 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다. Diazepam 10^{-5} M 전처치에 의해 histamine 유발 수축 반응의

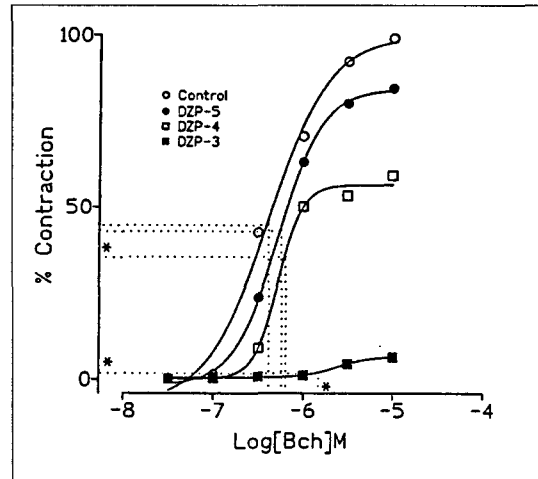


Fig. 2. Effect of diazepam on the bethanechol-induced contraction of tracheal muscle strip. Values are expressed as mean of percent contraction toward maximal response of control. Each point is expressed as mean of 8 experiments. DZP-5, DZP-4 and DZP-3 are concentration of diazepam of 10^{-5} M, 10^{-4} M and 10^{-3} M. * p <0.05: Significantly different from control. Intersections of dotted lines with curves and abscissa indicate 1/2 E_{max} and EC_{50} , respectively.

EC_{50} 는 $24.3 \mu\text{M} \pm 0.2$ 에서 부터 $0.1\text{M} \pm 0.2$ 로 유의하게(p <0.05) 증가하였으며, E_{max} 는 $122 \pm 3\%$ 에서 $23 \pm 0.4\%$ 로 유의하게(p <0.05) 감소하였다(Fig. 4).

5. Potassium chloride 유발 반응에 대한 diazepam 및 calcium channel 봉쇄제의 영향

기관근 절편에 30 mM의 potassium chloride를 첨가하면 긴장도가 증가하여 수축 현상을 나타내었다. Diazepam 10^{-5} M 전처치 20분후에 같은 농도의 potassium chloride를 다시 첨가하였을 때 그 수축력이 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다. 대조군의 30 mM potassium chloride에 의한 수축 반응을 100%로 보았을 때 diazepam 10^{-5} M 전처치군에서는 $76 \pm 4\%$, diazepam 10^{-4} M 전처치군에서는 $53 \pm 4\%$, diazepam 10^{-3} M 전처치군에서는 $14 \pm 3\%$ 의 수축 반응을 보여 유의한 감소

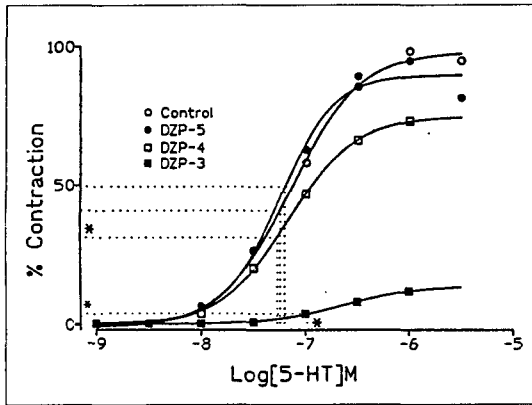


Fig. 3. Effect of diazepam on the 5-hydroxytryptamine-induced contraction of tracheal muscle strip. Values are expressed as mean of percent contraction toward maximal response of control. Each point is expressed as mean of 8 experiments. DZP-5, DZP-4 and DZP-3 are concentration of diazepam of 10^{-5} M, 10^{-4} M and 10^{-3} M. * $p < 0.05$: Significantly different from control. Intersections of dotted lines with curves and abscissa indicate $1/2E_{max}$ and EC_{50} , respectively.

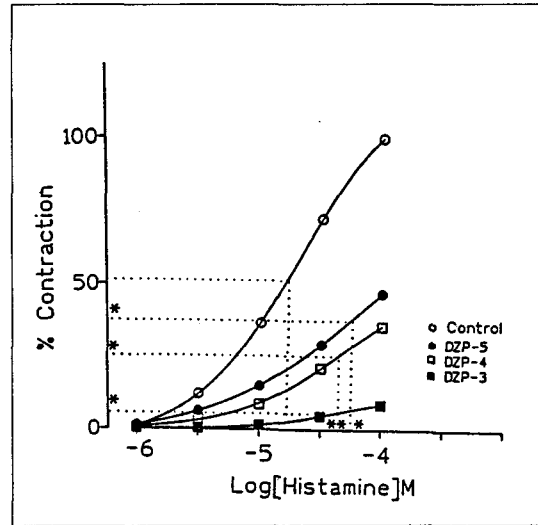


Fig. 4. Effect of diazepam on the histamine-induced contraction of tracheal muscle strip. Values are expressed as mean of percent contraction toward maximal response of control. Each point is expressed as mean of 8 experiments. DZP-5, DZP-4 and DZP-3 are concentration of diazepam of 10^{-5} M, 10^{-4} M and 10^{-3} M. * $p < 0.05$: Significantly different from control. Intersections of dotted lines with curves and abscissa indicate $1/2E_{max}$ and EC_{50} , respectively.

현상을 나타내었다(Fig. 5).

Diltiazem, nifedipine 및 verapamil 10^{-5} M 전처치 20 분후에 같은 농도의 potassium chloride를 다시 첨가하였을 때 수축반응이 억제되었는데, 대조군의 30 mM potassium chloride에 의한 수축 반응을 100%으로 보았을 때 diltiazem, nifedipine 및 verapamil 10^{-5} M 전처치군에서는 $13 \pm 4\%$, $16 \pm 4\%$ 및 $8 \pm 2\%$ 의 유의하게 감소하는 수축 현상을 나타내었다(Fig. 5).

6. 칼슘 통로 봉쇄제의 기관근 이완 작용과의 비교
기관근 절편이 정상 Tyrode 완충용액 내에서 안정되어 비교적 규칙적인 수축 운동과 일정한 장력을 유지할 때 diltiazem, nifedipine 및 verapamil을 10^{-7} M에서 10^{-4} M까지의 누적 농도로 첨가하였다. Diltiazem, nifedipine 및 verapamil 첨가에 의해 diazepam과 유사하게 기관근 절편의 기본 장력이 농도 의존적으로 감소하였다(Fig. 6).

IV. 고 찰

Diazepam은 개의 기관근 절편의 기본 장력을 농도 의존적인 양상으로 감소시켰다. 더욱이 이러한 효과는 해명(guinea pig)의 기관근에서 관찰한 바와 같이 중추성 benzodiazepine 수용체 길항제인 flumazenil이나 말초성 benzodiazepine 수용체 길항제인 PK11195에 의해 봉쇄되지 않았다. Flumazenil과 PK11195를 같이 첨가한 경우에도 영향을 받지 않았다. 중추성 및 말초성 benzodiazepine 수용체에 공통적인 효현작용을 가지는 것으로 알려진 diazepam의 기관근 기본 장력에 대한 이완작용은 중추성이나 말초성 benzodiazepine 수용체를 통한 작용이 아닌 것으로 생각된다.

현재까지 중추형 및 말초형의 두가지 종류의

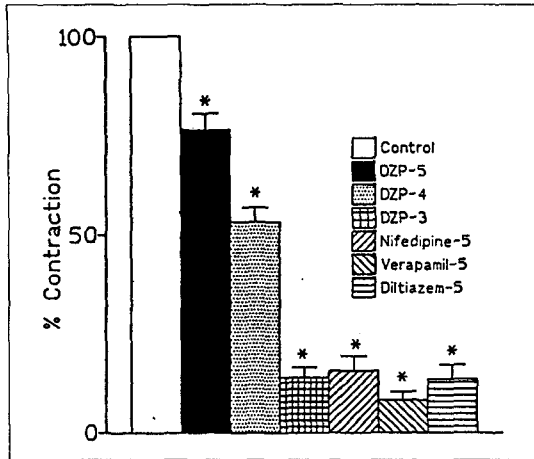


Fig. 5. Effect of diazepam, nifedipine, verapamil and diltiazem on 30mM potassium chloride-induced contraction of tracheal muscle. Values are expressed as mean \pm SE of percent contraction toward response of control. Each point is expressed as mean of 8 experiments. DZP-5, DZP-4 and DZP-3 are concentration of diazepam of 10⁻⁵ M, 10⁻⁴ M and 10⁻³ M. Nifedipine-5, verapamil-5 and diltiazem-5 are concentration of nifedipine, verapamil and diltiazem of 10⁻⁵ M. **p* < 0.05: Significantly different from control.

benzodiazepine 수용체 길항제가 알려져 있는데, 두 가지 길항제 중 flumazenil과 같은 중추형 길항제는 말초형 길항제에 비하여 임상적 유용도가 높다. 본 실험에서 사용한 10⁻⁶ M flumazenil은 임상 사용시 혈장 농도(0.004-0.04mg/kg)에 상응하는 것이다¹⁴⁻¹⁶. 본 실험의 결과에서와 같이 중추성 길항제인 flumazenil은 기관근 절편의 기본 장력에 별다른 영향을 미치지 않았는데, diazepam의 근이완 작용의 기전에 중추성 수용체의 매개 여부를 배제할 수 있기 때문에 benzodiazepine의 중추신경계에 대한 작용으로 나타나는 호흡억제작용을 없애기 위해 flumazenil을 투여했을 때, flumazenil같은 중추형 길항제 자체는 기관근 절편의 수축성에 아무런 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다. 아울러 benzodiazepine계 약물은 carbon dioxide에 대한 ventilatory response를 억압하며¹⁷ 호흡 양상이나 흉벽의 운동

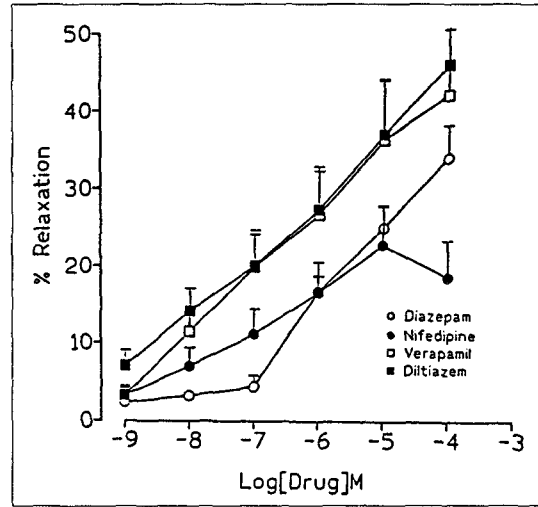


Fig. 6. Effect of diazepam, nifedipine, verapamil and diltiazem on the basal tone of tracheal muscle. Values are expressed as mean \pm SE of 8 experiments, expressed as percent relaxation. % Relaxation means the proportional reduction toward the basal passive tensions(100%) obtained by the addition of 20 mM EDTA.

에 영향을 미칠 수 있다¹⁸는 문제점과 연관시켜 생각해 볼 때 진정목적으로 benzodiazepine을 투여 중 나타나는 호흡억제 시 과도한 benzodiazepine의 작용을 길항시킬 목적으로 flumazenil을 안심하고 투여할 수 있을 것으로 생각된다.

Diazepam은 bethanechol, histamine 및 5-HT 유발 수축을 농도-의존적인 양상으로 억제하였으며, diazepam은 bethanechol 유발 수축 반응의 최대수축력(E_{max})과 중간유효농도(EC_{50})를 동시에 감소시키는 비경쟁적 길항제로 생각되었다. Diazepam은 histamine 및 5-HT 유발 수축에 대해서도 동일한 양상으로 비경쟁적 길항제로 작용한 것으로 나타났는데, 이러한 결과로 미루어보아, diazepam의 근이완 작용은 각 수용체를 특이하게 봉쇄하여 나타나는 작용은 아닌 것으로 생각되었으며, 각 효현제들의 공통적인 수축 기전의 과정에 작용하여 근이완 작용을 나타내는 것으로 생각되었다.

일반적으로 평활근 수축효현 약물 또는 유발

호르몬이 수용체와 결합하면 세포내 유리 칼슘이 증가한다. 이는 세포외액으로부터 칼슘이 유입되거나 세포 내부에서 세포막등에 부착되어 있는 칼슘에 의하여 근소포체로부터 칼슘 유리가 증가되어 나타난다. 세포내 유리 칼슘은 calmodulin과 결합하여 칼슘-calmodulin 복합체를 만들어 칼슘-calmodulin protein kinase의 일종인 myosin light chain을 인산화시킴으로 수축이 유발된다. 또한 유리 칼슘은 세포막의 주성분인 인지질로부터 생성되는 diacylglycerol과 함께 다른 단백 활성 효소인 protein kinase C(C-kinase)를 활성화시켜서 평활근 수축을 유지시킨다^{19,20}.

이와 같이 평활근 수축 기전상 가장 중요한 단계는 세포질내 칼슘 이온 농도의 증가이다. 그러므로 본 실험에서는 세포질내 칼슘 이온 농도의 증가를 억제하는 약물인 칼슘 통로 봉쇄제들을 사용하여 그들의 기관근 이완 작용의 양상과 diazepam의 기관근 이완 작용의 양상을 비교하여 보기로 하였다.

해명의 기관근 절편은 칼슘 통로 봉쇄제들의 전처치에 의해 potassium chloride 유발 수축 반응이 오히려 이완 반응으로 전환된다는 보고²¹가 있었다. 본 실험에서 사용한 개의 기관근 절편은 potassium chloride에 의해 수축 반응을 보였고 이러한 수축 반응은 칼슘 통로 봉쇄제들의 전처치에 의해 해명의 경우에서 관찰되던 이완 현상은 관찰되지 않았고, 여전히 수축 반응을 보였으나 그 수축력이 감약하는 diazepam의 작용 양상과 유사한 반응을 보였으나 같은 농도에서의 작용을 비교해보면 diazepam의 억제 효과가 낮았다.

실험의 결과는 해명 기관근에서의 결과와는 다르게 diazepam의 근 이완 작용의 양상이 칼슘 통로 봉쇄제의 근이완 양상과 유사하여 diazepam의 근이완 작용은 voltage-dependent Ca^{2+} 통로 봉쇄에 의한 것임을 추측할 수 있었으며, 이는 diazepam이 평활근 세포막의 칼슘 통로에 작용하여 칼슘 이온의 세포내 유입을 억제함으로써 수축성 억제 작용을 유발시킨다는 배뇨근에서의 보고²²와는 일치를 보여주고 있다. 그러나 benzodiazepine의 심방근 수축력 및 박동수의 감소 작용은 칼슘 통로와 무관하다는 보고²³와는

차이점을 보여주었다.

이상의 실험 결과에서 볼 때 diazepam은 기관근 절편의 기본 장력을 농도 의존적인 양상으로 감소시켰으며, 각종 효현제 유발 수축을 억제시켰는데 이러한 근이완 작용은 중추성 및 말초성 benzodiazepine 수용체와 무관하며 칼슘통로 봉쇄제의 작용과 유사한 양상을 보여주는 것으로 관찰되어 diazepam의 개 기관근 절편 이완작용의 기전은 평활근 세포에서 세포외 칼슘 이온의 세포내로의 이동과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다.

그러므로 diazepam 혹은 구조적으로 이와 관련된 benzodiazepine 계 약물은 중추 신경계에 대한 약리 작용, 즉 항불안 작용 및 진정 작용등을 미루어 보아 기관지 과운동성 질환 특히 정서장애 및 불안을 수반한 경우에 적용할 때 다른 평활근 이완제 보다 우수한 효과를 가질 것으로 생각된다. 또 이러한 적용에 있어 중추성 부작용 중 위험한 호흡 억제 등의 발현시 중추성 benzodiazepine 수용체 봉쇄 목적으로 flumazenil등의 중추성 길항제를 안정하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

기관 평활근에 대한 benzodiazepine의 작용기전을 알아보기 위하여 개의 기관평활근을 사용하여 benzodiazepine계 약물 중 대표적인 diazepam의 기관근 수축성에 대한 작용을 관찰하였다.

Diazepam은 정상 Tyrode 완충 용액내에서 안정된 기관근 절편의 기본 장력을 농도 의존적인 양상으로 감소시켰으며, 이러한 근이완 작용은 중추성 및 말초성 benzodiazepine 수용체 길항제들에 의해 영향을 받지않았다.

Diazepam은 각종 효현제 유발 수축을 억제시켰으며, 작용 양상은 각 수용체를 특이하게 봉쇄하여 나타나는 작용이 아닌 것으로 관찰되었으며, 각 효현제들의 공통적인 수축 기전의 과정에 작용하리라 생각되었다. Diazepam의 근이완 작용의 양상을 칼슘 통로 봉쇄제의 작용 양상과 비교해 보았을 때 유사한 양상을 나타내었다.

이러한 결과로 미루어 볼 때 diazepam의 개

기관근 질편 이완작용은 평활근 세포에서 benzodiazepine 수용체에 대한 작용보다 세포의 칼슘 이온의 세포내로의 이동과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다.

References

1. Macdonald RW, Olsen RW: *GABA A receptor channels*. *Ann Rev Neurosci*. 1994; 17: 569-602
2. Leslie SW, Friedman MB, Coleman RR: *Effects of chlordiazepoxide on depolarization-induced calcium influx into synaptosomes*. *Biochemical Pharmacology*. 1980; 29: 2439-2443
3. Leslie SW, Chandler LJ, Chwa AY, Swinyard EA: *Correlation of the hypnotic potency of benzodiazepines with inhibition of voltage-dependent calcium uptake into mouse brain synaptosomes*. *Eur J Pharmacol*. 1986; 126: 129-134
4. Hullihan JP, Spector S, Taniguchi T, Wang JKT: *The binding of [3H]-diazepam to guinea pig ileal longitudinal muscle and the in vitro inhibition of contraction by benzodiazepines*. *Br J Pharmacol*. 1983; 78: 321-327
5. Mestre M, Belin C, Uzan A et al: *Electrophysiological and pharmacological characterization of peripheral benzodiazepine receptors in a guinea pig heart preparation*. *Life Sci*. 1984; 35: 953-962
6. Mestre MT, Belin CC, Uzan A et al: *Electrophysiological and pharmacological evidence that peripheral type benzodiazepine receptors are coupled to calcium channels in the heart*. *Life Sci*. 1984; 36: 391-400
7. Rampe D, Triggle DJ: *Benzodiazepine interactions at neuronal and smooth muscle Ca⁺⁺ channels*. *Eur J Pharmacol*. 1987; 134: 189-197
8. Raeburn D, Miller G, Summer WR: *Peripheral type benzodiazepine receptor and airway smooth muscle relaxation*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988; 245(2): 557-562
9. Benavides J, Dubois A, Dennis T, Hamel E, Scatton B: *omega3 (peripheral type benzodiazepine binding) site distribution in the rat immune system: An autoradiographic study with the photoaffinity ligand [3H] PK 14105*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989; 249: 333-339
10. Taniyama K, Hashimoto S, Hanada S, Tanaka C: *Benzodiazepine and barbiturate potentiate the pre- and postsynaptic gamma aminobutyric acid(GABA) A receptor mediated response in the enteric nervous system of guinea pig small intestine*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988; 245: 250-256
11. Tonini M, Onori L, Manzo L, Rizzi CA, Crema A: *Cholinergic contractions induced by GABA A receptor activation in the guinea pig ileum are inhibited by alpha chymotrypsin and potentiated by diazepam*. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1988; 296: 173-183
12. Haxhiu MA, Van Lunteren E, Cherniack NS, Deal EC: *Benzodiazepines acting on ventral surface of medulla cause airway dilation*. *Am J Physiol*. 1989; 257: R810-R815
13. Koga Y, Sato S, Sodeyama N, Takahashi M, Kato M, Iwatsuki N, Hashimoto Y: *Comparison of the relaxant effects of diazepam, flunitrazepam and midazolam on airway smooth muscle*. *Br J Anesth*. 1992; 69(1): 65-69
14. Koga Y, Downes H, Taylor SM: *Direct and indirect actions of dopamine on tracheal smooth muscle*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1980; 315: 15-20
15. Amrein R, Hetzel W: *Pharmacology of Dormicum(midazolam) and Anexate(flumazenil)*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990; 34(suppl. 92): 6-15

16. Jones RD, Lawson AD, Andrew LJ, Gunawardene WM, Bacon-Shone J: *Antagonism of the hypnotic effect of midazolam in children: a randomized, double-blind study of placebo and flumazenil administered after midazolam-induced anaesthesia. Br J Anaesth. 1991; 66: 660-666*
17. Forster A, Gardaz JP, Suter PM and Gemperle M: *Respiratory depression by midazolam and diazepam. Anaesthesiology. 1980; 53: 494-497*
18. Berggen L, Eriksson I, Mollenholt P: *Changes in breathing pattern and chest wall mechanics after benzodiazepines in combination with meperidine. Acta Anaesthesiol Scand. 1987; 31: 381-386*
19. Kamm KE, Stull JT: *The function of myosin and myosin light chain kinase phosphorylation in smooth muscle. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1985; 25: 593-620*
20. Forder J, Scriabine A, Rasmussen H: *Plasma membrane calcium flux, protein kinase C activation and smooth muscle contraction. J Pharmacol Exp Ther. 1985; 235: 267-273*
21. Koga Y, Sodeyama N, Satoh S et al: *Relaxation of airway smooth muscle induced by potassium in the presence of Ca antagonists. Jpn J Pharmacol. 1989; 50(4): 387-396*
22. Ha JH, Lee KY, Kim WJ: *The action of diazepam in the isolated rat detrusor muscle. J Urol. 1993; 150: 229-234*
23. Holck M, Osterieder W: *The peripheral, high affinity benzodiazepine binding site is not coupled to the cardiac Ca⁺⁺ channel. Eur J Pharmacol. 1985; 118: 293-301*