

# 히스타민이 非妊娠 家兔의 子宮 運動性에 미치는 影響

## Effect of Histamine on Motility of Nonpregnant Rabbit Uterus

서울대학교 醫科大學 生理學教室

安承標·金冀坤·李舜在

### 緒 論

子宮筋의 收縮運動은 自動能에 依하여 나타나는 것이나 自律神經系의 作用 或은 體溫, 新陳代謝率의 變化에 따라 敏感한 反應을 보이고(Harbert, 1970) 특히 卵巢 호르몬의 作用에 依하여 크게 影響을 받는다(Csapo, 1950; Csapo & Corner, 1953; Csapo & Takeda, 1965; Kuriyama & Csapo, 1965; Pulkkinen, 1970).

즉 卵巢의 週期的인 生理變化에 따라 卵巢호르몬의 分泌量과 循環血液內 및 臟器內의 濃도가 달라지면 子宮의 運動性도 이에 隨伴한 週期的 變化를 나타내며(Harbert, Jr., 1970; Reynolds, 1963) 妊娠期間中에는 estrogen 및 progesterone의 分泌가 增加함으로써 子宮運動性을 顯著히 低下시켜 妊娠維持에 寄與하는 등(Guyton, 1971) 性호르몬의 支配樣相에 따라 相當한 差異를 보이는 것이 事實이다.

그러나 子宮平滑筋生理에 關하여서는 아직도 모르는 바가 너무나 많으며 이에 關한 새로운 知見이 要望되고 있으나 子宮 特有의 週期的 變化 등이 介在되기 때문에 難解한 點이 적지 않은 듯 하다. 그러므로 急性 失血(Kim, 1973) 或은 絨毛性 性腺刺戟호르몬 投與(Ahn, 1974) 등 各種 要因에 依한 子宮運動性의 變化를 觀察하는 研究方法이 試圖된 바 있으나 或種의 藥物을 使用하여 보는 것도 臨床應用 및 子宮筋生理를 理解하는데에 도움이 될 것으로 期待되어 이 實驗에 着手하였다.

著者는 循環器系統을 爲始하여 數多한 臟器平滑筋等에도 多樣한 影響을 미치는 것으로 알려진 히스타민作用(Goodman & Gilman, 1970)에 對한 子宮運動性의 反應을 觀察 分析하고자 하였으며 이 藥物에 依하여 變動이 惹起될지도 모르는 動脈血壓도 아울러 記錄 觀察하였다.

非妊娠家兔를 使用하여 生體實驗과 體外剔出實驗을 實施하였으며 子宮筋의 運動性은 生體實驗에서는 子宮內에 發生한 壓力의 크기로, 또 剔出實驗에서는 子宮筋切片의 長軸方向으로 發生되는 張力의 크기로 나타내게 하여 各各 力積(壓力 或은 張力의 積分值) 및 收縮發生頻度を 觀察하였다.

### 實驗 方法

#### 1. 生體實驗

實驗動物은 體重 2.0~2.5kg의 成熟한 암토끼를 3週日間 隔離飼育하여 妊娠을 避하도록 한 다음 使用하였다.

토끼의 귀정맥을 通하여 35mg/kg의 nembutal로 麻醉하고 開腹하여 右側 子宮을 露出시켰다. 中央部分 3cm를 選定하여 上端을 切開한 後 末端이 閉鎖되고 側端에 直徑 1.5mm의 小孔이 뚫린 작은 polyethylene管을 插入하여 結紮하였다.

Constant infusion pump를 使用하여 1.5ml/min의 速度로 이 管內에 38°C의 生理的 食鹽水를 流入시킴으로써 子宮의 收縮波가 이 小孔을 ぬ을때 流入液體로 充滿된 polyethylene管의 內壓이 上昇하여 分枝에 連結된 pressure transducer (Narco Co.)를 通하여 physiograph에 記錄되도록 하였다. 選定된 中央區間의 下端을 切開하여 또 다른 polyethylene管을 插入 結紮함으로써 子宮內에 流入된 液體로 말미암아 子宮이 膨大되는 등의 障路가 일어나지 않도록 排水路로 使用하였다. 또 頸部를 切開하여 右側 頸動脈과 頸靜脈을 露出し킨 다음 各各 카눌을 插入하여 頸動脈에서는 pressure transducer를 通하여 動脈血壓을 測定하였으며 頸靜脈의 catheter는 히스타민注入路로 使用할 수 있게끔 하였다.

以上과 같은 操作을 한 다음 正常子宮內壓曲線이 크게 記錄되는 것을 1時間동안 觀察하고나서 100 $\mu$ g/ml의 히스타민(Histamine diphosphate, Pfanstiehl laboratories, Inc. 製)을 1.4ml/min의 速度로 頸靜脈에 注射하면서 記錄을 繼續하여 1時間 後의 發生壓力의 力積(壓力의 크기와 經過時間을 곱한 積分值), 收縮發生頻度 및 血壓을 對照值와 各各 比較함으로써 히스타민이 미치는 影響을 評價하고자 하였다. 力積은 cut & weigh method로 算出하고 頻度は 描記圖上에서 5分間の 收縮發生數를 세하여 各各 對照值에 對한 增減을 比較하였으며 血壓은 平均動脈壓을 比較하였다.

## 2. 體外剔出實驗

實驗材料는 生體實驗과 同一한 方法으로 암토끼를 選定, 飼育하고 麻醉한 後 開腹하여 右側子宮의 中央部分 3cm를 切除하여 使用하였다. 實驗方法은 비-커 속의 링거-타이로드液에 子宮筋切片을 담고 나서 한쪽 끝은 固定하고 反對便 끝에는 彈性이 없는 실을 後 myograph B (Narco Co.)에 連結하여 長軸方向으로 發生한 張力이 physiograph에 記錄되게 하였다. 링거-타이로드液속에서 子宮筋切片의 張力發生이 1時間동안 크게 記錄되면 비-커속에 히스타민을 添加함으로써 溶液內의 히스타민濃度를 0.5 $\mu$ g/ml가 되게 하고 20分 後의 反應을 觀察 比較하였으며 溶液을 다시 히스타민이 包含되지 않은 링거-타이로드液으로 바꾸어서 回復與否를 觀察하였다. 비-커를 水槽속에 넣어 溶液의 溫度를 38°C로 維持시켰으며 酸素供給을 繼續하였다.

비-커內에서의 子宮筋 運動性의 變化를 알아보기爲하여 發生張力의 力積 및 收縮頻度を 生體實驗과 同一한 方法으로 分析하였으며 標準化 操作은 5g 무게에 對하여 記錄펜이 10mm 움직이게끔 하였다.

## 實驗 結果

토끼의 頸靜脈에 100 $\mu$ g/ml의 히스타민을 1.4ml/min의 速度로 繼續하여 注射하였을 때에 거의 即刻의으로 收縮期 血壓과 弛緩期 血壓이 모두 下降하였으며 平均動脈血壓이 42mmHg 程度 下降한 狀態로 持續되었고 實驗途中 恢復되는 일이 없었다. 第1表에 히스타민 注射 前後에 있어서의 平均動脈血壓과 子宮의 壓力積分 및 收縮發生頻度の 比較의인 값을 나타내었다. 즉 力積과 收縮頻度は 히스타민 投與前의 單位時間 값을 1.00으로 하고 히스타민靜注를 始作한 後 1時間에 있어서의 單位時間 力積 및 頻度を 各各 比較하여 나타낸 것인바 全例에서 히스타민 注射後에 力積과 頻도가 增加되었고

Table 1. Mean arterial blood pressure and relative magnitude of intrauterine pressure impulse and uterine contraction frequency during histamine infusion.

No.	Impulse	Frequency	Mean Arterial B. P. (mmHg)	
			control	histamine inf.
1	2.79	2.00	130	60
2	2.99	2.19	120	70
3	1.61	1.42	125	70
4	1.32	1.00	120	95
5	1.43	1.52	110	75
6	1.85	2.00	125	100
7	2.00	1.07	110	60
8	1.33	1.53	110	55
9	2.01	3.00	90	70
10	1.36	1.53	110	55
11	3.67	2.06	100	80
12	1.44	1.76	75	30
Mean	1.98	1.76	110	68

\* Impulse and frequency before histamine administration was regarded as 1.00, respectively.

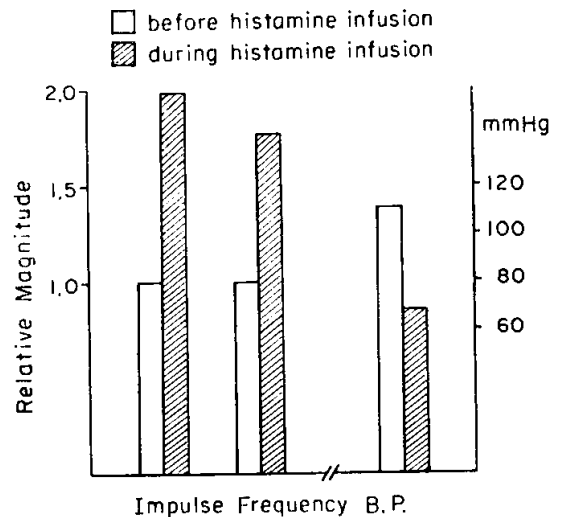


Fig. 1. Average value of mean arterial blood pressure, intrauterine pressure impulse and uterine contraction frequency before and during histamine infusion.

Impulse and frequency was expressed as fraction of the value obtained before histamine administration.

各各 平均 98% 및 76%의 增加率을 보이었다.

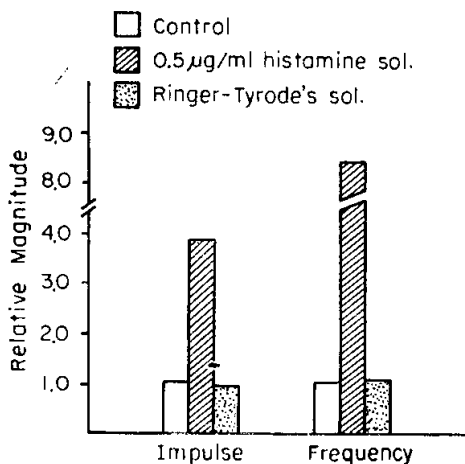
이들의 平均値를 그림으로 나타낸 것이 第1圖이다. 히스타민 投與後에 動脈壓이 顯著히 下降한 것에 反하여 子宮內壓의 力積 및 收縮發生頻度는 크게 增加하여 全般的으로 子宮運動性이 促進되었음을 보인다.

第2表에 子宮筋 切片을 링거-타이로드液 및 0.5 $\mu$ g/ml

**Table 2.** Relative magnitude of longitudinal tension impulse and contraction frequency of uterine smooth muscle strip in 0.5 $\mu$ g/ml histamine solution and Ringer-Tyrode's solution.

No.	Impulse		Frequency	
	0.5 $\mu$ g/ml Histamine solution	Ringer-Tyrode's solution	0.5 $\mu$ g/ml Histamine solution	Ringer-Tyrode's solution
1	3.77	0.87	12.01	1.20
2	3.96	1.40	10.00	1.00
3	3.45	0.95	5.00	1.00
4	1.85	1.08	7.51	1.00
5	6.64	0.42	7.51	1.13
6	4.44	0.89	6.00	1.00
7	3.97	0.91	9.33	1.00
8	2.78	1.05	10.00	1.00
Mean	3.86	0.95	8.42	1.04

\* Control value in Ringer-Tyrode's solution was regarded as 1.00



**Fig. 2.** Average value of tension impulse and contraction frequency of uterine smooth muscle strip in vitro. Fractional expression same as in Fig. 1.

히스타민溶液에 넣었을 때, 그리고 도로 링거-타이로드液에 넣었을 때의 張力力積 및 收縮發生頻度の 比較的인 값을 나타내었다. 즉 처음 링거-타이로드液 속에서의 單位時間 力積 및 頻度를 1.00으로 하고 0.5 $\mu$ g/ml 히스타민溶液 및 도로 링거-타이로드液으로 交替한 後의 單位時間 값을 各各 比較하여 나타내었다는 바 히스타민 溶液에서는 全例에서 力積 및 頻도가 增加하여 各各 平均 286% 및 742%의 大幅的인 增加率을 보이었다. 또 도로 링거-타이로드液에 넣었을 때에는 力積이 對照値에 比하여 約 5% 減少되었고 頻度は 約 4%의 增加率을 보임으로써 모두 처음 값에 接近하였다.

이들의 平均値를 그림으로 나타낸 것이 第2圖이다. 0.5 $\mu$ g/ml 히스타민溶液에서는 子宮筋切片에 發生되는 張力の 力積 및 收縮頻도가 매우 크게 增加하여 運動性이 大端히 促進됨을 보이며 子宮筋切片을 도로 히스타민이 包含되지 않은 링거-타이로드液에 넣었을 때에는 이들이 減少함으로써 運動性이 原狀으로 되돌아갔음을 보인다.

以上과 같이 非妊娠토끼의 子宮運動性은 히스타민作用에 依하여 比較的 빠른 時間內에 크게 促進되는 傾向을 나타내며 또 이와같은 變化는 原因을 除去해 줌으로써 容易하게 回復시킬 수 있다는 事實을 알았다.

## 考 察

히스타민은 動物의 循環器系統을 비롯하여 各種 臟器의 平滑筋에도 多樣한 影響을 미치는 藥物로서 이의 作用이 血壓의 變動이나 平滑筋의 運動性 變化를 야기시키는 樣相은 動物 或은 臟器의 種類에 따라 判異하다. 즉 大部分의 動物에서 血壓의 下降을 招來하나 guinea pig 나 토끼에서는 오히려 血壓을 上昇시키며 氣管枝 및 子宮平滑筋等に 對하여서는 銳敏한 反應을 일으키는 일이 많으나 膀胱 및 虹體等の 平滑筋에서는 別效果가 없다는 事實이 알려져 있다(Dipalma, 1971; Goodman & Gilman, 1970).

히스타민의 作用에 對한 子宮平滑筋의 運動性도 動物의 種類에 따라 各樣의 反應을 보이는 것으로 guinea pig 등에서 대단히 銳敏하게 收縮運動을 促進시키고 사람의 妊娠子宮等에서는 別 反應을 보이지 않는가 하면 원쥐에서는 反對로 子宮平滑筋의 弛緩을 일으킨다 (Dipalma, 1971; Goodman & Gilman, 1970).

Nishiyama & Chuma(1955)는 히스타민이 원쥐의 子宮筋을 弛緩시킨다는 事實을 보고한 바 있으며 Blyth (1972)도 히스타민에 依하여 원쥐의 子宮筋의 自發的

및 誘發의 收縮運動이 크게 抑制되고 脫分極의 頻度와 크기가 모두 減少한다고 하였다.

이 實驗에서는 麻醉된 토끼의 頸靜脈을 통하여 100  $\mu\text{g/ml}$ 의 히스타민을 1.4ml/min의 速度로 繼續하여 注射한 結果 血壓이 降下된 狀態로 持續되어, 이 藥物의 濃度 및 投與方法等에 따라서도 血壓變動의 樣相이 달라질 수 있을 것을 示唆하였으며 子宮의 運動性은 增加되는 것으로 나타나 원취의 그것과는 正反對이었다.

子宮의 運動性이 體溫, 新陳代謝率의 變化和 關聯하여 日中變動을 보이코(Harbert, Jr., 1970) 특히 卵巢生理의 週期的 變化나 妊娠等과 關聯하여 卵巢호르몬의 分泌率과 血中 및 臟器內의 濃度가 달라지면 이에 隨伴한 變化를 나타낸다는 事實이 잘 알려져 있으며(Guyton, 1971; Harbert, Jr., 1970; Reynolds, 1963) 急性失血로 말미암아 低血壓狀態가 持續될 때에도 子宮의 運動性은 減少한다는 事實이 알려져 있는 바(Kim, 1973) 이러한 知見들과 本 實驗의 結果를 比較해 보면 히스타민의 作用으로 誘發된 低血壓時에는 子宮의 運動性이 急性失血로 인한 低血壓時와는 正反對로 오히려 增加되었다는 事實이 注目되며 이는 全身의인 生理變化나 血壓低下에 依한 反應이라기보다 히스타민 自體의 直接的인 影響이 큰 것으로 보는 것이 妥當할것 같다.

더구나 剔出實驗의 結果는 子宮筋 切片이 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 히스타민溶液에서 運動性이 크게 增加되고 또 링거-타이로드液에서는 容易하게 되돌아 가는 등 大端히 銳敏한 反應을 보임으로써 이러한 見解를 잘 뒷받침해 주는 듯하다.

이와같이 토끼에서 持續的인 低血壓狀態에도 不拘하고 히스타민의 直接的인 作用에 依하여 子宮平滑筋의 收縮運動이 亢進된다는 事實은 비록 低血壓으로 因하여 子宮에로의 血液流通量이 減少하고(Harris, 1947) 體內에서 血流의 再配定이 일어나는 등(Abel & Murphy, 1962) 一連의 生理的 變化가 야기되더라도 히스타민은 토끼의 子宮筋에 對하여 이들에 우선하여 相當히 強力하게 收縮運動을 促進시킨다는 것을 意味하는 것으로 보이며 아마도 陽이온에 對한 平滑筋의 膜透過性이 커지고 이에 隨伴하여 物質移動, 특히 포타슘의 流出이 增加되는 事實(Goodman & Gilman, 1970)이 여기에 關聯이 큰 것으로 斟酌되나 자세한 機轉은 앞으로 보다 많은 研究가 이루어짐으로써 밝혀질 수 있으리라 믿어진다.

## 總 括

히스타민이 非妊娠 成熟토끼의 子宮運動性에 미치는

影響을 보기 爲하여 頸靜脈을 통하여 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 히스타민溶液을 1.4ml/min의 速度로 繼續하여 注入하면서 子宮運動性의 變化和 動脈血壓을 記錄 觀察하였다.

子宮腔內에 挿入한 polyethylene 小管에 1.5ml/min의 速度로 生理的 食鹽水를 流入하면서 壓力의 積分值 즉 力積과 收縮頻度로써 子宮의 運動性을 表現하고자 하였다. 또 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 히스타민溶液과 히스타민이 包含되지 않은 링거-타이로드液에서 子宮平滑筋切片의 運動性도 觀察하였다.

各 實驗에서 力積은 cut & weigh method로 算出하여 그의 相對的인 크기를 條件變化 前後에 比較하였고 收縮頻度は 描記圖上에서 一定한 基準에 따라 計測하여 그 相對的인 크기를 比較하였으며 얻은 結論은 다음과 같다.

1. 成熟한 非妊娠 암토끼를 麻醉한 後 頸靜脈을 통하여 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 히스타민溶液을 1.4ml/min의 速度로 繼續하여 注入한 結果 거의 即刻的으로 動脈血壓이 下降하였으며 1時間이 經過할 때까지 恢復되는 일이 없었다.
2. 非妊娠 成熟토끼의 子宮運動性 즉 力積과 收縮頻度は 히스타민의 投與로 顯著하게 增加되었다.
3. 非妊娠 成熟토끼의 子宮平滑筋切片은 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 히스타민溶液에서 運動性이 크게 增加하였으며 이것은 히스타민이 包含되지 않은 溶液에서 容易하게 還元되었다.

以上과 같은 實驗結果는 急性失血로 因한 低血壓 토끼의 子宮運動性의 反應과는 反對이며 히스타민에 對한 원취의 子宮筋의 反應과도 正反對인 것으로 非妊娠 成熟토끼의 子宮筋에 對하여 히스타민이 直接的으로 相當히 強力한 收縮作用을 나타내는 것으로 보였다.

## ABSTRACT

### The Effect of Histamine on the Uterine Motility in the Nonpregnant Adult Rabbits

Seung Woon Ahn, Ki Kon Kim  
and Soon Jai Lee

Department of Physiology, College of Medicine,  
Seoul National University

The effect of histamine on the uterine motility was investigated in the nonpregnant adult rabbits in vitro and in vivo.

Arterial blood pressure and intrauterine pressure, which was generated by uterine contraction and

transmitted via liquid column in a polyethylene tubing inserted in the uterine cavity, were recorded on a physiograph through the pressure transducer before and during histamine infusion.

The longitudinal tension of the isolated uterine muscle strip was recorded, too, by way of force transducer through cotton thread.

The uterine motility was represented by the magnitude of impulse which was obtained from the area beneath pressure or tension curve and the frequency of the uterine contraction which was counted by the number of waves on recording paper in a finite period.

The results obtained were as follows:

1. Arterial blood pressure was dropped by the infusion of 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  histamine solution.

2. The uterine motility was increased by the administration of histamine in vivo.

3. The motility of the uterine muscle strip was remarkably increased in 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  histamine solution and it returned to its original level within several minutes after returning to Ringer-Tyrode's solution containing no histamine.

It was inferred that histamine might stimulate uterine smooth muscle of nonpregnant adult rabbit by its direct action.

## REFERENCES

1. Abel, F.L. and Q.R. Murphy: *Mesenteric, renal and iliac vascular resistance in dogs after hemorrhage*. *Am. J. Physiol.* 202:978, 1962.
2. Ahn, S.W.: *Effect of human chorionic gonadotropin on motility of nonpregnant uterus*. *The Seoul Journal of Medicine*, 15:106, 1974.
3. Csapo, A.I.: *Actomyosin formation by estrogen action*. *Am. J. Physiol.* 162:405, 1950.
4. Csapo, A.I. and G.W. Corner: *The effect of estrogen on the isometric tension of rabbit uterus strips*. *Science* 117:162, 1953.

5. Csapo, A.I. and H. Takeda: *Effect of progesterone on the electric activity and intrauterine pressure of pregnant and parturient rabbits*. *Am. J. Obstet. & Gynec.* 91:221, 1965.
6. Dipalma, J.R.: *Drill's Pharmacology in Medicine*, 4th ed. p. 999-1001, McGraw-Hill Book Co., New York, 1971.
7. Goodman, L.S. and A. Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, p. 621-627, The MacMillan Co., London, Toronto, 1970.
8. Guyton, A.C.: *Textbook of Medical Physiology*, 4th ed. p. 979-982, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1971.
9. Harbert, G.M., Jr.: *Diurnal variation of spontaneous uterine activity in nonpregnant primates (Macaca Mulatta)*. *Science* 170:82, 1970.
10. Harris, G.W.: *Phil. Trans. Roy. Soc. London, B* 232:385, 1947, cited from Lloyd, C.W. ed. *Recent Progress in the Endocrinology of Reproduction*, Academic Press, New York, 1959.
11. Kim, S.S.: *Experimental study on motility of nonpregnant uterus in acute hemorrhage*. *Kor. J. Ob. & Gyn.* 16:433, 1973.
12. Kuriyama, H. and A.I. Csapo: *A study of the parturient uterus with the microelectrode technique*. *Endocrinology* 84:171, 1969.
13. Nishiyama, Y. and S. Chuma: *Pharmacological studies on the uterine movement of Albino Rat, In Vitro and In Vivo*. *Osaka City Med. J.* 2:1-6, 1955, cited from Dipalma, J.R. ed. *Drill's Pharmacology in Medicine*, 4th ed. p. 1001, McGraw-Hill Book Co., New York, 1971.
14. Pulkkinen, M.O.: *Regulation of uterine contractility*. *Acta Obstet. Gynec. Scand.* (Suppl.) 1: 19, 1970.
15. Reynolds, S.R.M.: *Maternal blood flow in uterus and placenta*. *Handbook of Physiology, Circulation II*, p. 1585, Amer. Physiol. Society, Washington, D.C., 1963.