

# 側腦室內 Norepinephrine의 家兎心搏 及 血壓에 미치는 影響

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

(指導 曹 圭 瓚 教授)

申 丞 浩

=Abstract=

## Effects of intraventricular norepinephrine on blood pressure and heart rate of rabbits

Seung Ho Shin

(Directed by Profs. Kyu Chan Cho & Yung In Kim.)

Effects of intraventricular norepinephrine (NE) on rabbit blood pressure and heart rate were investigated.

1) Blood pressure was little affected by small doses of NE (below  $500\mu\text{g}$ ) but showed marked rise by 1 mg. 2) Heart rate was decreased by intraventricular NE ( $200\text{-}500\mu\text{g}$ ). One mg of NE caused less pronounced bradycardia than with smaller doses. The bradycardia could not be observed in vagotomized or atropinized animals. 3) Intraventricular NE potentiated reflexive bradycardia produced by 5-hydroxytryptamine. 4) Cord-sectioned rabbit showed different responses; the smaller doses ( $100\text{-}200\mu\text{g}$ ) produced transitory bradycardia and depression of blood pressure, which followed by tachycardia and pressure rise. The transitory bradycardia and depressor effects were not observed in cord-sectioned and vagotomized rabbit.

5) Treatment of animals with reserpine, guanethidine and hexamethonium changed the effects of intraventricular NE on blood pressure, i.e., in these cases the smaller doses of NE caused marked elevation of blood pressure. 6) From these observations it was inferred that central NE caused stimulation of cardioinhibitory and vasomotor center. The former seemed to be more sensitive to NE than the latter. Susceptibility of the vasomotor center to NE seemed to be influenced by peripheral sympathetic tone.

### 緒 論

側腦室內에 投與한 Norepinephrine(NE)의 循環器系에 미치는 影響에 關해서 犬에서 Bhargava 及 Tangri<sup>1)</sup>는 著明한 影響을 示하지 않는다 하였고 McCubbin 等<sup>2)</sup>은 血壓下降과 徐脈을 이끄는 다 하였으며 猫에 있어서는 Share 及 Melville<sup>3)</sup>는 徐脈을 이끄는 다 하였으며 徐脈이 甚하면 血壓下降까지 招來한다 하였다. 犬에서의 側腦室內 NE의 이러한 効果에 對하여 Kaneko 等<sup>4)</sup>은 腦血管에 對한 作用結果라 하였다. 그러나 猫에서 Share 及 Melville는 側腦室內에 Reserpine을 投與한後에 NE를 주면 血壓上昇及 速脈이 惹起됨을 示하고 血管運動中樞(Vasomotor Center)의 機能과 腦內NE間에 어떠한 關係

가 있음을 暗示하였다. 一方 本教室의 愼<sup>5)</sup>, 鄭<sup>6)</sup>은 Catecholamine의 遊離를 이끄는 Acetylcholine, Guanethidine 等이 全身家兎에서는 血壓上昇效果를 示하지 못하나 脊髓離斷家兎에서는 血壓上昇을 이끄는 示하여 家兎中樞神經系와 末梢血壓作用間에 어떠한 關係가 있지 않은가를 示唆하였다.

著者는 家兎血壓反應에 이와같이 中樞와의 關係가 示唆되어 있고 또한 猫에서 血管運動中樞와 NE間에 어떠한 關係가 있음이 報告되어 있는 點에 비추어 家兎側腦室內에 NE을 投與하였을때의 心搏及 血壓의 變動을 觀察하여 犬 猫의 反應과 比較考察하고 家兎의 血管運動中樞와 NE와의 關係를 알고져 本實驗을 施行하였다.

### 實驗方法

2 kg 內外의 家兔를 Urethane(1g/kg 皮下投與) 麻醉下에 人工呼吸을 하면서 다음과 같은 實驗을 하였다. **股動脈血壓**: 股動脈에 Canula 를 挿入하여 水銀 Manometer 를 通하여 血壓을 Kymograph 上에 描記하였으며 抗凝血劑로는 Heparin 을 使用하였다.

**心電圖**: 一部實驗에서는 心搏數의 變動을 보기 위하여 心電圖를 使用하였다.

**側腦室內藥物注入**: 文<sup>7)</sup>의 記載方法에 따라 一側의 側腦室內에 Polyethylene Canula 를 挿入하였으며 藥液注入量은 0.2 ml 를 넘지 않도록 하였고 藥液은 注入直前에 37°C 로 加溫하였었다.

**脊髓離斷**: Urethane 麻醉家兔를 第1~第2 頸椎部位에서 脊髓를 切斷하였으며 迷走神經은 그대로 남기어 두었다. 脊髓離斷後 藥物投與까지는 적어도 1 時間기다렸다.

**藥物**: 使用한 藥物은 Norepinephrine hydrogen tartarate (Fluka), Atropine sulfate (Fluka), Serotonin creatinine sulfate (Merck), Epinephrine bitartrate (K & K Lab), Reserpine (Ciba), Hexamethonium chloride (Fluka), Guanethidine sulfate(Ciba), Bretylium tosylate (Burrough Wellcome), Phenoxybenzamine HCl (Smith kline & French Lab.) Dimethylphenyl piperazinium iodide(Park & Davis)이며 Reserpine, Phenoxybenzamine 을 除外하고는 0.9% 食鹽水에 溶解하여 使用하였다. Reserpine 은 250 mg 을 250 mg 의 枸橼酸과 함께 2 ml 의

Benzyl Alcohol 에 溶解시킨後 10 ml 의 Tween 80 을 加하고 最終溶液을 蒸溜水로써 100 ml 로 하였다. Phenoxybenzamine 은 Ethanol (49.9%) Propylene glycol (49.9%)及 鹽酸(0.2%)의 混合液에 100 mg/ml 가 되게 溶解시키고 使用直前에 0.9% 食鹽水로 稀釋하였다. 投與量은 Norepinephrine, Epinephrine, Serotonin(5-Hydroxytryptamine)을 Base 로서 나머지는 鹽으로서 表示하였다.

### 實驗成績

側腦室內에 NE 를 投與하여 (以下 “腦內NE”라略함) 股動脈血壓及 心搏數의 變動을 觀察하였다.

#### A) 全身家兔에 있어서의 成績

腦內 NE 100 μg(總量)으로서는 心搏數는 若干減少하는 例가 있었으나 著變은 없었으며 200 μg 또는 500 μg 로써는 心搏數는 約 5 分內外부터 著明한 減少를 이르고 30 分後부터는 漸次 恢復되었었다. 血壓은 約 3~5 分間 持續되는 一過性인 輕度의 上昇을 보이는 例가 一部 있었으나(15 例中 5 例) 大部分例에서 變動이 없었으며 下降을 보이는例는 없었다. Table 1 은 그 結果를 表示한 것이며 NE 投與 10~15 分後의 心搏數를 表示한것은 血壓上昇이 顯著치는 못하였으나 이結果 나타나는 二次性인 心搏減少效果를 除外하기위하여 血壓이 完全이 正常化되었을때의 心搏數를 表示할것을 意圖하였기 때문이다. 이表에서 볼 수 있는 것처럼 10~15 分後의 心搏減少程度는 有意義하였으나 (200 μg 로는 P<0.01, 500 μg 로는 P<0.05) 20~30 分에는 心搏數는 恢復됨을 볼 수 있었다.

(Table 1) Effects of intraventricular norepinephrine (NE) on heart rate and blood pressure of rabbits.

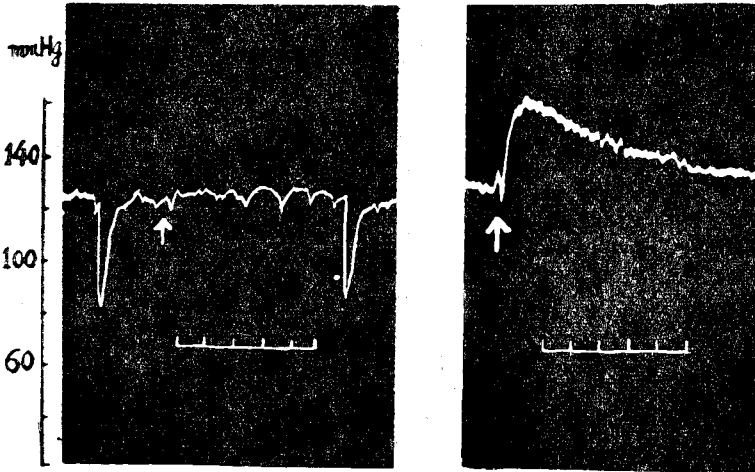
NE doses (μg)	No. of Expt.	Heart rate per min				Blood pressure(mmHg)		
		control	after NE (min)		control	after NE (min)		
			10~15	20~30	45~60		3~10	15~20
100	4	280 ± 14.0	275 ± 16.5			106 ± 4.5	106 ± 6.2	
200	11	280 ± 10.0	230* ± 10.1	260 ± 8.7	262 ± 8.7	106 ± 2.3	114 ± 3.9	108 ± 2.5
500	4	292 ± 5.0	262* ± 10.5	272 ± 14.1	285 ± 5.0	102 ± 3.5	112 ± 5.4	103 ± 3.0
1,000	8	271 ± 11.1	244 ± 15.5	255 ± 9.7	275 ± 10.1	100 ± 5.3	158* ± 10.0	103 ± 4.7

Mean±S.E.

\*Each value differs significantly from the controls (P<0.05).

腦內NE 1mg 로써는 血壓反應은 上述의 少量時와는 判異하게 달라 例外없이 모든 例에서 顯著한 上昇을 일으켰다(Table 1, Fig 1). 이 上昇은 1~2分內外에 極點에 達하고 이어서 5分內外에 걸쳐 徐徐히 下降하였다. 心搏數는 血壓上昇에 따라 甚히 늦어지고 兼하여 大部分例(8例中 6例)에서 散發的인 不整搏動이 出現할을 보았다. Table 1에 表示되어있는 NE 1mg에 依한 20~30分後의 心搏數는 血壓이 正常化後의 數值이며 이때는 200  $\mu$ g, 500  $\mu$ g의 量에서 볼 수 있었던 것과 같은 有意한 減少를 볼 수 없었다. 이러한 結果를 明白하게 된 原因이

腦內NE의 心搏減少作用이 NE의 量의 多寡에 不拘하고 一時的인 것이어서 NE 1mg 로써도 少量의 NE에 依한 것과 마찬가지로 一時的인 心搏減少가 招來될뿐임으로 血壓이 正常化後에는 心搏減少效果가 減退消失되어 버렸기 때문인지 또는 NE 1mg 으로써는 血壓上昇과 더불어 中樞性인 心搏促進의으로 作用하는 因子가 關與하여 上記 減少效果가 오래 持續하는데도 不拘하고 서로 相殺的으로 作用하기 때문인지 本實驗만으로써는 判斷이 困難하다.



(Fig. 1) Rabbit blood pressure : effect of intraventricular norepinephrine. At ↑ norepinephrine was injected into lateral ventricle; in left 200  $\mu$ g, in right 1 mg. Each tracing was obtained from different animal. At 5-HT was given intravenously(10  $\mu$ g/kg). Time : 1 min.

1) 兩側迷走神經幹切斷 또는 Atropine 處理後의 成績 : 上記 實驗으로서 腦內NE가 心搏減少를 일으킴을 알 수 있었기 때문에 이 心搏減少와 迷走神經間의 關係를 알기 爲하여 兩側迷走神經切斷後 또는 Atropine(2 mg/kg) 投與後에 NE 200  $\mu$ g의 效果를 보았다.

Table 2에서 보듯이 이러한 家兔에서는 거의 心搏減少를 볼 수 없었으며 血壓變動은 對照群과 마찬가지로였다. NE 1mg 로써도 心搏에는 增減을 볼 수 없었으며 血壓은 亦是 對照群에서처럼 顯著히 上昇하였다.

(Table 2) Effects of intraventricular norepinephrine (NE) (200  $\mu$ g) on heart rate and blood pressure of vagotomized rabbits.

	Heart rate per min		Blood pressure mmHg	
	Control	15 min after NE	Control	5 min after NE
Intact animal (10 cases)	285±17	243*±25	100±6.5	109±8.1
Vagotomized animal (6 cases)	283±10	271±12	96±2.4	104±6.3

Mean±S.E.

\*statistically significant decrease (P<0.05) from the controls.

2) 腦內NE의 5-Hydroxytryptamine(5-HT)에 依한 徐脈에 미치는 影響 : 家兔에서 5-HT가 反射性인 徐脈을 일으키기 알려져 있으며 本教室의 Lee<sup>8)</sup>에 依하여 詳細히 報告되었다. 이 5-HT 徐脈은 迷走神經切斷 또는 Atropine 處理後에 消失되는 點으로 보아<sup>9)</sup> 遠心性衝擊이 迷走神經을 通함이 알려져있다. 腦內NE에 依한 徐脈도 亦是 迷走神經切斷家兔에서는 出現치 않은 點으로 보아 腦內NE가 延髓의 心臟抑制中樞(Cardioinhibitory Center)에 作用함이 推測되었으므로 腦內NE後에 5-HT 徐脈이 增加되는가 어떤가를 觀察하여 보았다.

Table 3에 表示된 "Slowing percentage"는 5-HT 靜注後의 6~12秒間의 心搏數의 5-HT 投與前의 心搏數에 對한 百分率이다. 이 5-HT에 依한 徐脈은 腦內NE後에는 若干強化됨을 볼 수 있다. "Duration Showing

(Table 3) Effects of intraventricular norepinephrine (NE) (200  $\mu$ g) on 5-hydroxytryptamine-bradycardia.

	before NE	after NE	
		15 min	30-60 min
Heart rate per min	285 $\pm$ 15.0	242 $\pm$ 22.5	269 $\pm$ 19.2
Slowing percentage (range)	70.3 (50-84)	59.5 (46-79)	66.3 (44-85)
Duration (second) showing bradycardia	4.6 $\pm$ 2.2	8.8* $\pm$ 2.5	6.3 $\pm$ 2.9

Except slowing percentage mean  $\pm$  S.E.

\*Statistically significant prolongation from before NE ( $P < 0.02$ ). Expressed as percentage of the number of heart beats for a period of 6 or 12 seconds after beginning of cardiac slowing to that of the originals. Expressed as duration showing below two third of the original beats.

Bradycardia"는 5-HT 投與後의 心搏數가 投與前의 心搏數의 2/3 以下를 顯示하는 期間을 말할 것이다. 上述에서 보다싶이 腦內NE 投與後에는 이期間이 約倍로 延長됨을 볼 수 있었다. ( $P < 0.02$ ) 即 5-HT 徐脈이 腦內NE 存在下에서는 強化됨을 알 수 있었으며 이點은 腦內NE가 5-HT 徐脈을 이끄는 反射性徑路中의 中樞-反射中樞(心臟抑制中樞)에 影響을 줌을 推測할 수 있었다. 5-HT에 依한 一時的인 血壓下降效果는 腦內NE의 影響을 받지 아니하였다.

**B) 脊髓離斷家兔에 있어서의 成績**

上述의 迷走神經切斷實驗 및 5-HT 徐脈에 미치는 腦

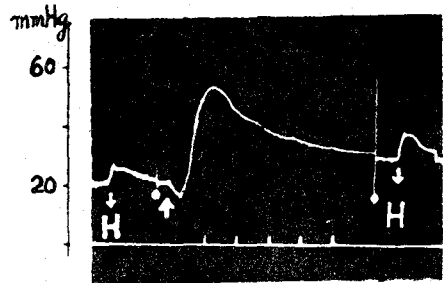
(Table 4) Effects of intraventricular norepinephrine (100~200  $\mu$ g) on heart rate and blood pressure of cord-sectioned rabbits.

Ex pt No.	Heart rate per min			Blood pressure(mmHg)	
	control	maximum decrease	maximum increase	control	maximum increase
	cord-sectioned				
1	120	-45	0	34	0
2	125	-65	+30	20	+30
3	125	-55	+10	24	+20
4	130	-70	+50	26	+26
5	110	-30	+30	24	+30
	cord-sectioned plus vagotomized				
6	135	0	+25	30	+34
7	125	0	0	34	0
8	170	0	+20	30	+30
9	160	0	+30	30	+34

內NE의 實驗으로써 腦內NE에 依한 心搏減少가 迷走神經과 密接한 關係가 있는 줄은 알았으나 Bhargava 及 Tangri는 5-HT가 中樞부터의 交感神經衝擊의 流出을 減少시킨다 하였으므로 腦內NE도 이와같이 交感神經中樞에 作用하여 그 抑制를 일으킴으로써 心搏減少를 일으키는데 補助的인 役割을 하는가도 모르기에 交感神經中樞를 없애버리는<sup>10), 11)</sup> 脊髓離斷 家兔에서 腦內NE의 效果를 檢討하여 보았다.

Table 4에 表示되어 있는 것처럼 脊髓離斷家兔의 動脈血壓은 20~30 mmHg 으로 大端히 낮고 또한 心搏數도 적었다((1 分間 110~170). 이러한 狀態에서 腦內NE(200  $\mu$ g 또는 500  $\mu$ g)는 全 5 例에서 一時的인 (約 30 秒 持續되었음) 心搏減少를 일으키었으며 (Table 4에 表示된 數字는 12 秒間의 心搏數를 心電圖上에서 計測하여 5 倍한것임) 그에 이어서 1 例를 除外한 4 例에서는 腦內NE 以前의 心搏數보다 훨씬 增加된 心搏動을 呈하다가 5~10 分後에 原狀態로 되돌아갔다. 脊髓離斷과 迷走神經切斷의 兩操作을 施行한 4 例의 家兔에서는 腦內NE에 依한 心搏減少는 볼 수 없었으며 1 例를 除外한 3 例에서는 投與後 곧 心搏動數가 增加됨을 볼 수 있었다.

血壓은 心搏減少가 示現되는 時期에 一致하여 一時的인 下降이 있은後 上昇됨을 볼 수 있었다(Fig. 2, Table 4). 迷走神經切斷術을 兼行한 家兔에서는 心搏減少가 일어나지 않은것과 一致하여 一時的인 血壓下降없이 곧 血壓上昇이 惹起되었다가 5 分內外에 原狀態로 되돌아갔다.



(Fig. 2) Blood pressure of cord-sectioned rabbit: effect of intraventricular norepinephrine.   
 ↑ : intraventricular norepinephrine 100  $\mu$ g,   
 H : 5-HT 10  $\mu$ g/kg i.v.   
 • : Drum was stopped for 20 min. Time: 1 min.

脊髓離斷家兔에 있어서의 腦內NE에 依한 一時的인 心搏減少及 血壓下降이 迷走神經性임을 더욱 確認하기 위하여 2 例에서 迷走神經을 切斷한 1 時間後 또한 同量의 NE를 腦內에 投與하였으나 心搏減少 血壓下降이 出現치 아니하였다. 단 2 例에서는 迷走神經切斷을 하지않

고서 1時間後에 腦內NE 投與를 反復하였는데 이때는 1回時와 비슷한程度의 心搏減少及 血壓下降이 顯示되었다.

上記實驗에 依하여 腦內NE가 迷走神經性心搏減少를 惹起함을 確認할 수 있었고 또한 脊髓離斷家兔에서는 全身家兔에서 볼 수 없었던 心搏增加及 血壓上昇을 일으킴을 알 수 있었다. 이러한 心搏增加나 血壓上昇은 腦內NE가 吸收되어서 末梢에 移行함으로써 惹起되는 것이 아님은 上記 諸實驗成績으로써 推斷할 수 있음으로 이 効果는 腦內NE의 血管運動中樞(Vasomotor Cen-

ter)에 對한 直接作用으로 看做된다 (考按의 條下參照).

C) 腦內NE에 依한 血壓上昇作用의 檢討

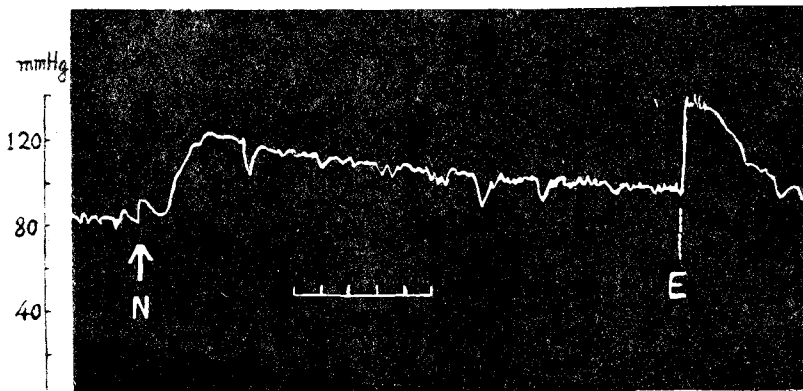
全身家兔에서는 血壓上昇 心搏增加를 招來치 못하였던 量의 NE가 脊髓離斷動物에서는 이와같은 效果를 惹起한것은 脊髓離斷이라는 交感神經 tone의 除去가 腦內NE 効果에 影響을 미침을 示唆하는 것으로 看做할 수 있음으로 著者는 諸種藥物에 依하여 末梢交感神經의 tone을 減少시켜 이때의 腦內NE의 血壓에 미치는 影響을 檢討하여 보았다.

(Table 5) Modification of effects of intraventricular norepinephrine (i. VT.NE) (100 or 200 μg) on blood pressure response of rabbits by various drugs.

Treatment* by (mg/kg)	No. of Expt.	Original B. P.	B. P. after treatment	Maximum increase after i. VT. NE	Significance of increase
none	11	106 ± 2.3		115 ± 3.9	Nil
Hexamethonium 2.3~4.1 mg/kg/min	6	113 ± 5.8	65 ± 7.2	125 ± 12.0	P<0.001
Guanethidine 5mg/kg	6	115 ± 5.6	78 ± 4.8	131 ± 7.3	P<0.001
Bretylium 5mg/kg	6	112 ± 5.6	97 ± 8.5	115 ± 12.1	Nil
Reserpine 2 mg/kg	8		97 ± 6.9	154 ± 6.3	P<0.001

Mean±S.E.

\*Hexamethonium was infused for about 30 min, guanethidine and bretylium was each given as a single dose and reserpine was given 3 hours before experiment. I. VT. NE was each given 30-60 min after treatment except case of reserpine.

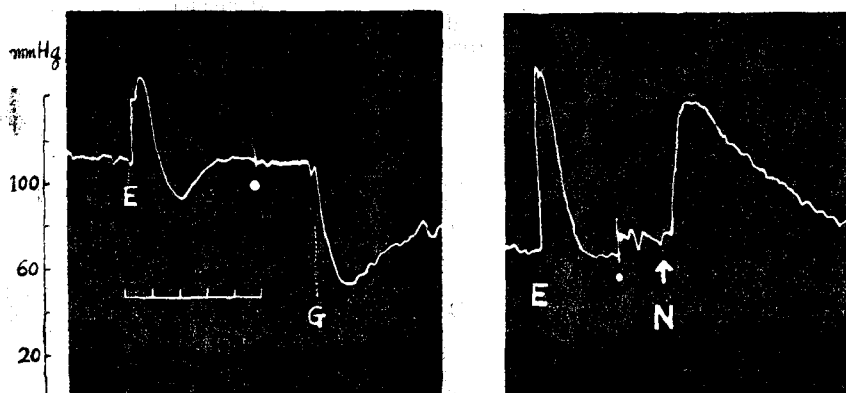


(Fig. 3) Rabbit blood pressure: modification of effect of intraventricular norepinephrine by reserpine. N: intraventricular norepinephrine 100 μg, E: epinephrine 2.5 μg/kg i.v., Time: 1 min.

1) **Reserpine** : Reserpine 2 mg/kg 靜脈內投與 3~4 時間後에 血壓은 若干 下降되어 있었으나 心搏數는 顯著한 減少를 示하였다(1分 : 130~180). 靜脈內NE(2  $\mu$ g/kg) 또는 Epinephrine (2  $\mu$ g/kg)의 昇壓效果는 對照動物에 比하여 顯著하게 컸다. 이때 腦內에 NE 100  $\mu$ g 또는 200  $\mu$ g 를 投與하면 血壓은 顯著한 急激한 上昇을 示하며 徐徐히 原血壓으로 下降하였다. (Fig. 3, Table 5)

心搏亦是 增加되었으며 增加에 앞선 減少는 볼 수 없었다. (6例에서 各各 1分間 180, 180, 130, 140, 150, 150, (平均 155)) 었던것이 腦內NE後에는 各各 190, 190, 180, 180, 160, 190 (平均 182)으로 增加되었었다.

2) **Hexamethonium** : Hexamethonium 2.3~4.1 mg/kg/分을 頸靜脈內에 經續投與할때는 血壓은 急激히 下降한後 30~40 分에는 거의 原血壓까지 되도라오거나 또는 下降狀態(50 mmkg 內外)를 그대로 維持하고 있었다. 이때 靜脈內NE 또는 Epinephrine 에 依한 血壓上昇效果는 Hexamethonium 投與前에 比하여 增強되어 있었고 Dimethylphenylpiperazinium 은 아무런 效果를 示하지 못하였다. 腦內NE(200  $\mu$ g)는 例外없이 投與直後에 顯著한 血壓上昇을 이르켰다. 그러나 Reserpine 處理家兔와는 달리 血壓上昇은 持續性이 못되고 2~3 分 內外에 原壓狀態에 復歸하였었다.



(Fig. 4) Rabbit blood pressure : modification of effect of intraventricular norepinephrine by guanethidine.

N : intraventricular norepinephrine 100  $\mu$ g, E : epinephrine 2.5  $\mu$ g/kg i.v., G : guanethidine 5 mg/kg i.v. At drum was stopped for 10 min. Between left and right tracing 20 min elapsed. Time : 1 min.

3) **Guanethidine** : Guanethidine 5 mg/kg의 靜脈內 投與로서 血壓은 急降하나 30~60 分後에는 相當히 恢復되어 大略 70~90 mmHg 를 示하였다. 이때 靜脈內NE Epinephrine 의 效果는 強化되었었다. 腦內NE (100  $\mu$ g 또는 200  $\mu$ g)는 顯著한 一時的인 血壓上昇을 일으켰으며 그 Pattern 은 Hexamethonium 處理時와 비슷하였다 (Fig. 4).

4) **Bretylum** : 5 mg/kg의 靜脈投與로 一時的인 急激한 下降을 示한後 곧 原狀態에 되도라오거나 또는 5~10 分後에 되도라왔다. Bretylum 20~30 分後 亦是 靜脈內NE效果는 強化되어 있었다. 그러나 腦內NE의 效果는 上述의 Hexamethonium, Guanethidine 等の 處理時와 달라 6例中 5例에서는 거의 變化를 招來치 않거나 또는 輕微한 上昇을 일으켰을 뿐이고 1例에서는 約 50 mmHg 의 上昇을 示하였다.

5) **Phenoxybenzamine** : 5 mg/kg로 顯著한 血壓下

降을 招來하여 約 1時間後 腦內NE 200  $\mu$ g은 아무런 變化를 招來치 못하였다.

### 考 按

側腦室에 投與한 NE의 循環器系에 미치는 本家兔實驗成績을 犬<sup>2)</sup> 猫<sup>3)</sup>에서의 成績과 一致하여 心搏減少를 일으킴을 알 수 있다. 血壓에 미치는 效果에 關해서는 犬에서의 報告는 一致되지않어 5  $\mu$ g~1mg의 NE量으로 著變이 없었다는 報告<sup>1)</sup>와 50~500  $\mu$ g의 量으로써 血壓下降을 일으켰다는 報告<sup>2)</sup>가 있으며 猫에서는 40~80  $\mu$ g의 量으로 血壓自體에는 變動이 없으나 心搏減少가 招來됨이 報告되어 있다<sup>3)</sup>. 이러한 犬, 猫에서의 血壓成績은 本實驗으로 얻은 家兔에서의 結果와 一致치 않는다. 即 家兔에서는 500  $\mu$ g 以下の 量으로써는 血壓은 거의 變動은 없거나 輕度의 上昇을 惹起하였으며 1mg로써는 著明한 上昇을 일으켰다.

家兔에서 腦內NE에 依하여 心搏減少가 나타난 것은 이 心搏減少라는 結果만으로 보아도 腦內NE가 全身血流에 吸收된 結果 出現하였다고 볼 수 없으며 迷走神經切斷 또는 Atropine 處理家兔에서는 出現치않은 點으로 미루어 迷走神經의 興奮에 依함을 알 수 있다. 中樞性 交感神經因子를 除去하여버린 脊髓離斷家兔에서는 全身家兔에 있어서와 비슷한 程度의 心搏減少가 오고 이것이 迷走神經切斷에 依하여서는 出現치 않은點은 이 心搏減少機轉이 交感神經의 tone의 低下의 結果라고 볼 수 없음을 가르키고 있다. 反射的으로 延髓의 迷走神經中樞의 興奮을 일으켜 徐脈을 일으키는 5-HT의 效果가 腦內NE後에는 強化되는點(Table 3)은 腦內NE에 依한 心搏減少가 迷走神經中樞—心臟抑制中樞(Cardioinhibitory center)—의 興奮性을 昇進시켜서 招來됨을 推測케 한다.

貓에 있어서도 腦內NE에 依하여 心搏減少가 오며 이것이 迷走神經과 關係있음이 示되어 있는데<sup>3)</sup> 家兔에서는 迷走神經切斷後에는 거의 完全히 心搏減少가 消失되는데 對하여 貓에서는 半減(迷走神經을 切斷치 않은 貓에서는 平均 1分間 79의 減少이고 迷走神經切斷後에는 1分間 32~37의 減少) 된다는 報告로 미루어보아 腦內NE가 心搏減少를 이르는 힘은 貓에서 더強하나 이것을 일으킴에 있어서의 迷走神經의 役割은 貓에서보다도 家兔에서 큰것이 아닌가 推測된다.

本實驗에서 興味있는 問題中의 하나는 全身家兔에서는 血壓上昇을 일으키지 못하였던 腦內NE 100~200 μg의 量이 脊髓離斷家兔 Reserpine, Hexamethonium, Guanethidine 등의 藥物處理後에는 顯著한 血壓上昇을 일으켰다는 點이다. 于先 이 血壓上昇이 腦內NE가 全身血流에 吸收되었기 때문에 온것인가 아닌가는 充分한 檢討를 必要로한다. 即 Hasselblatt 及 Sproull<sup>12)</sup>은 家兔側腦室內에 投與한 Adrenaline에 依한 過血糖은 Adrenaline이 腦脊髓液을 通하여 全身血流에 吸收되기 때문에 나타난 것이라 하였으며 이 推論根據를 交感神經切斷後에도 나타난다는點 및 過血糖出現이 時間經過에 따라 漸增의이라는 點에 두고 있다. 本實驗에 있어서 考察할 때 全身家兔 또는 上記 藥物의 處理를 하지않았던 家兔에서는 500 μg 以下の 量으로써는 血壓上昇을 일으키지 아니하였던것이 이러한 操作後에는 血壓上昇을 일으켰다는 點은 Hasselblatt 及 Sproull의 생각을 引用하여 解釋할때 이러한 操作이 腦內NE로 하여금 腦脊髓液을 通하여 血派中에 드러가게끔 하였다는 것이 된다. 이點에 關해서 檢討하여보건데 脊髓離斷家兔에서는 脊髓離斷이라는 機械的因子가 이러한 變化를 招來하게끔 하였을지도 모르고 또한 Reserpine 處理時도 Share 及 Melville

<sup>3)</sup>가 말한바와같이 Reserpine이 腦組織의 透過性에 影響을 미쳐 이러한 結果를 招來시키었는지도 모른다. 그러나 靜脈內로 投與한 Guanethidine 또는 Hexamethonium이 腦組織內에 吸收안됨이 各各 示되어있는點으로 미루어<sup>13),14),15)</sup>이 두 藥物이 腦에 直接的인 어떠한 影響을 미쳐서 腦內NE의 血液에의 吸收를 促進시켰다고는 생각할 수 없다. 또한 腦內NE에 依한 血壓上昇의 時期的 經過를 볼때 Hasselblatt 及 Sproull이 過血糖에서 본바와같은 漸增의인것이 아니고 거의 投與直後에 極點에 達하여 그後 곧 下降하거나 또는 徐徐히 原狀態로 復舊함이 例事였다. 脊髓離斷家兔에서 腦內NE에 依하여 心搏減少에 이어서 心搏增加가 일어나는데 이增加亦是 漸增의인 것이 아니고 곧 極點에 到達하였었다. 또한 內臟神經切斷後 腦內 Adrenaline에 依한 過血糖이 存續한다는 點으로 Adrenaline의 吸收作用에 依함을 말하고 있는데 腦神經脊髓離斷等으로 中樞와 末梢과의 神經的連結을 完全히 斷切한後에도 中樞刺戟에 依하여 末梢動脈血壓이 上昇됨이 貓에서 示되어 있으며<sup>16)</sup> 일찍부터 中樞性인 어떠한 “Humoral factor”가 全身血液中에 流出됨이 示唆되어 있다. (文獻(Sharpless 及 Rothballer<sup>16)</sup> 參照).

이러한 여러가지 點을 考慮할때 本實驗에 있어서 腦內NE에 依한 家兔血壓上昇은 NE가 腦脊髓液을 通하여 末梢에 移行됨으로서 招來된 것이라고는 生覺키 固難하다. 그보다는 腦內NE가 中樞—血管運動中樞—를 興奮시켜 그 때문에 어떠한 “Humoral factor”가 나와 血壓上昇을 이끈다고 生覺함이 妥當할것 같다. 生理的으로 腦幹部에 Catecholamine이 많이 分布되어 있고 이것이 그 機能面에 어떠한 役割을 할것이라는 點이 示唆되어 있는 것으로 미루어<sup>11),18),19)</sup> 本實驗에서 家兔側腦室內에 投與한 NE가 血管運動中樞의 興奮을 惹起한 것으로 想定할 수 있을것 같다. 中樞興奮에 依하여 末梢血流中에 遊離되는 이 “Humoral factor”로서는 Catecholamine, Vasopressin 등이 示唆되고 있으나<sup>16)</sup> 本實驗 結果로 볼때는 一應 Catecholamine이 아닌가 生覺된다.

그러나 이點은 本實驗으로서는 考察키 困難하다.

腦內NE가 血管運動中樞에 作用함을 말하고 있는 또 하나의 事實은 1mg의 腦內NE로써는 血壓上昇을 일으키고 이때는 少量時에比하여 心搏減少가 顯著치 못하였다는 點이다. 腦內NE가 血流에 移行되어 作用할 것이라고는 생각할 수 없는以上 이 血壓上昇은 中樞性인 것으로 判斷함이 妥當할 것이다. 少量投與時보다도 大量(1mg)에 依한 心搏減少 程度가 낮은것은 腦內NE의 量이 적을때는 心臟抑制中樞에만 作用하나 量이 많으면 이 中樞以外에 血管運動中樞에까지 興奮作用을 漏하게

되어 心搏에 對하여서 兩者가 相互拮抗的인 效果를 呈하게되기 때문이라고 推測된다. 即 腦內NE는 心臟抑制中樞 및 血管運動中樞의 兩者에 興奮的으로 作用하는 것 같으며 前者가 後者에 比하여 더感受性이 높은것 같다. 이와같은 兩中樞의 NE에 對한 感受性 差異가 各中樞의 固有의 性質에 依한것인지 또는 解剖學的 位置 때문에 그러한 것인지 알 수 없다.

本實驗에서 또한 問題가 되는것은 Reserpine, Guanethidine, Hexamethonium 등의 處理後에는 왜 少量의 NE로서 昇壓效果를 呈하게 되는가의 問題이다. 이들物質은 모두 末梢 Catecholamine 의 昇壓效果를 強化시키는 點으로 보아 萬一 中樞興奮으로 因하여 遊離되는 物質이 Catecholamine 이라면 이들物質에 依한 所謂 "Sensitization"으로 그렇게된다고 볼 수 있을 것이다. 그러나 上記物質과 마찬가지로 靜脈內NE作用을 強化한 Bretylium 으로써는 이와같은 效果가 呈示되지 않은 點으로 보아 그러한 想定은 妥當치 않다. 또한 血管運動中樞自體의 興奮性이 Reserpine<sup>20)</sup>, Guanethidine<sup>21), 22)</sup> 으로써는 昇進됨을 示唆하는 報告가 있음에 비추어 腦內NE와 Reserpine 또는 Guanethidine 이 서로 協同的으로 作用하여 더 顯著的한 興奮作用을 呈하게 되기때문이라고도 생각할 수도 있으나 Hexamethonium 은 血管運動中樞에 어떠한 影響을 미치지 못하거나<sup>23)</sup> 또는 오히려 抑制한다<sup>24) 25)</sup>는 點을 考慮할때 이러한 推測도 妥當치 못한것 같다. 脊髓離斷 Reserpine, Guanethidine Hexamethonium 등이 모두 末梢交感神經의 tone을 除去 또는 著減시키는 點으로 미루어 血管運動中樞의 腦內NE에 對한 感受性과 末梢交感神經의 tone 間에 어떠한 關係가 있지 않은가를 생각케 한다. Bretylium 로써는 腦內NE의 少量이 血壓上昇을 일으키지 못한것은 本實驗에 使用한 5 mg/kg 의 量이 靜脈內NE의 作用을 增強시키나 血壓下降은 거의 惹起치 않은 點으로 보아 交感神經의 tone 의 著減이 招來되어있지 않은것으로 보이며 이點이 單藥物과는 다른結果를 가져오는 原因이 아닌가 推測된다.

脊髓離斷, Reserpine, Guanethidine, Hexamethonium 등이 모두 血壓下降을 일으키는 點으로 미루어 血壓下降自體가 腦內NE의 效果를 바꾸지 않은가 疑心되나 血壓의 下降程度와 腦內NE의 昇壓效果間에 어떠한 關係를 認定할 수 없었고 또한 本實驗途中 一部家兔에서 出血性低血壓을 일으켜 腦內NE(200  $\mu$ g)의 效果를 檢討하였든바 이때는 昇壓的으로 作用치 아니함을 알 수 있었다.

本實驗은 家兔側腦室內에 NE를 投與하여 血壓及 心搏에 미치는 影響을 觀察한 것이며 本實驗으로서는 生

理的으로 腦內NE가 어떠한 機能을 營爲하고 있는가에 對하여서는 推斷할 수 없다. 그러나 本實驗은 生理的으로 家兔腦의 NE와 心臟抑制中樞 血管運動中樞은 興奮性間에 어떠한 關係가 있지 않은가를 示唆하고 있다고 看做할 수 있을 것이다.

## 結 論

家兔側腦室內에 NE를 注入하여 心搏及 血壓에 미치는 影響을 觀察하였든바 NE 100  $\mu$ g 以下로써는 著變없고 200  $\mu$ g 또는 500  $\mu$ g 로써는 心搏은 一時的인 減少를 보이거나 血壓은 著變없었으며 1 mg 로써는 顯著的한 血壓上昇을 일으켰다.

腦內NE에 依한 心搏減少는 Atropine 處理, 兩側迷走神經切斷家兔에서는 거의 볼 수 없었으며 5-HT 에 依한 反射性인 徐脈은 腦內NE 存在下에서는 強化됨을 알았다.

脊髓離斷家兔에서 腦內NE(200  $\mu$ g)은 一時的 心搏減少後에 心搏增加를 惹起시키었으며 血壓亦是 一時的인 減少後에는 顯著的한 上昇을 呈하였다. 이 心搏減少 및 血壓下降은 迷走神經이 健在할때만 出現하였다.

Reserpine, Guanethidine, Hexamethonium 을 靜脈內로 投與한 後에는 腦內NE(100  $\mu$ g 또는 200  $\mu$ g)는 顯著的한 血壓上昇을 惹起하였다.

以上的 諸成績으로 미루어 家兔의 腦內NE는 心臟抑制中樞(Cardioinhibitory center)의 興奮으로 心搏減少를 일으키고 血管運動中樞(Vasomotor center)의 興奮으로 心搏增加 및 血壓上昇을 惹起함을 推測할 수 있었다. 또한 末梢交感神經의 狀態가 血管運動中樞의 NE에 對한 感受성에 影響을 미치지 않은가 推測되었다.

## References

1. Bhargava, K.P. & Tangri, K.K. : The central vasomotor effects of 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. pharmacol.* **14** : 411, 1959.
2. McCubbin, J. W., Kaneko, Y. & Page, I.H. : Ability of serotonin and norepinephrine to mimic the central effects of reserpine on vasomotor activity. *Cir. Res.* **8** : 849, 1960.
3. Share, N.N. & Melville, K.I. : Centrally mediated sympathetic cardiovascular responses induced by intraventricular norepinephrine. *J. pharmacol.* **141** : 15, 1963.



4. Kaneko, Y., McCubbin, J.W. & Page, I.H. : Mechanisms by which serotonine, norepinephrine and reserpine cause central vasomotor inhibition. *C. Res.* **8** : 1228, 1960
5. 慎搏章 : 家兔에 있어서의 Acetylcholine 及 Dimethylphenylpiperazinium (DMPP)의 血壓反應. 全南醫大雜誌 **1** : 37, 1964.
6. 鄭寅成 : Guanethidine 作用으로본 家兔血壓反應 全南醫大雜誌 印刷中
7. 文榮壁 : 側腦室內 Phenoxybenzamine 이 5-Hydroxytryptamine 作用에 미치는 影響 全南醫大雜誌 **1** : 131, 1964.
8. Lee, S.T. : Chlorpromazine on reflexive bradycardia. 全南醫大雜誌 **1** : 191, 1964.
9. Schneider, J.A. & Yonkman, F.F. : Species differences in the respiratory and cardiovascular response to serotonin (5-hydroxytryptamine). *J. pharmacol.* **111** : 84, 1954.
10. Calvert, D.N. & Brody, T.M. : Role of the sympathetic nervous system in  $CCl_4$  hepatotoxicity. *Am. J. Physiol.* **198** : 669, 1960.
11. Brody, T.M., Calvert, D.N. & Schneider, A.F. : Alteration of carbon tetrachloride-induced pathologic changes in the rat by spinal transection, adrenalectomy and adrenergic blocking agents. *J. Pharmacol.* **131** : 341, 1961.
12. Hasselblatt, A. & Sproull, D.H. : Hyperglycemia induced by drugs. *J. Physiol.* **157** : 124, 1961.
13. Cass, R., Kuntzman, R. & Brodie, B.B. : Norepinephrine depletion as a possible action of guanethidine (SU-5864), a new hypotensive agent. *Proc. Soc. exp. Med. & Biol.* **103** : 871, 1960.
14. Kadzielawa, K. : Mechanism of action of guanethidine. *Brit. J. Pharmacol.* **19** : 74, 1962.
15. Levine, R.R. : The physiological disposition of hexamethonium and related compounds. *J. Pharmacol.* **129** : 296, 1960.
16. Sharpless, S.k, & Rothballer, A.B. : Humoral factors released from intracranial sources during stimulation of reticular formation. *Am. J. Physiol.* **200** : 909, 1961.
17. Vogt, M. : The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J. Physiol.* **123** : 451, 1954.
18. Rothballer, A.B. : The effects of catecholamines on the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* **11** : 494, 1959.
19. Carlsson, A., Flack, B. & Hillart, N.A. : Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol. Scand.* **56** : 196 (suppl.), 1962.
20. Heymans, C., DeSchapdruver, A.F., DeVleeschouwer, G.R., Taquini, A.C. & Van der Schoot, J.B. : Effects of reserpine on the cardio-inhibitory and Vasomotor centers. *Arch. int. Pharmacodyn.* **134** : 482, 1961.
21. 鄭寅成 : 大韓藥理學雜誌 **1** : 39, 1965.
22. Kaneko, Y., McCubbin, J.W. & Page, I.H. : Central inhibition of vasomotor activity by guanethidine. *J. Pharmacol.* **135** : 21, 1962.
23. Murray, R., Beck, L., Rondell, P.A. & Bohr, D.F. : A study of the central action of ganglionic blocking agents. *J. Pharmacol.* **127** : 157, 1959.
24. Dontas, A.S. & Nickerson, M. : Central and peripheral components of the action of "ganglionic" blocking agents. *J. Pharmacol.* **120** : 147, 1957.
25. Lape, H.E. & Hoppe, J.O. : The use of serial carotid occlusion, nictitating membrane and cross-circulation technics in the investigation of the central hypotensive activity of ganglionic blocking agents. *J. Pharmacol.* **116** : 453, 1956.

◆ 祝 創 刊 ◆

大韓藥理學雜誌

大韓中外製藥株式會社

社長 李 基 石

◆ 祝 創 刊 ◆

大韓藥理學雜誌

株式會社 鍾 根 堂 製 藥 社

社長 李 鍾 根

◆ 祝 創 刊 ◆

大韓藥理學雜誌

天道製藥株式會社

社長 趙 元 準