

히스타민 투여시 토끼 뇌척수액으로의 물질 출현율

서울대학교 의과대학 생리학교실

金 完 式 · 申 東 薰

==Abstract==

Appearance Rates of Several Substances into Cerebrospinal Fluid of Histamine-treated Rabbits

Won Shik Kim and Dong Hoon Shin

Dept. of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

Seoul, Korea

The appearance rates of antipyrine and urea into cerebrospinal fluid from blood were studied in the rabbits which were in the state of hypotension and of high permeability in the capillary beds following injection of histamine. The alteration in the distribution of electrolytes among various compartments of the brain and the permeability characteristics in the blood-cerebrospinal fluid barrier were also observed.

Adult male rabbits, weighing around 2 kg, were used. Twenty four rabbits were divided into 3 groups. Besides the control group, histamine treated rabbits were categorized into 2 groups. H₁ consisted of the rabbits showing moderate responses to histamine and ranging from 62 to 80 mmHg in their mean arterial blood pressure. The animals which belong to H₂-group showed severe responses to histamine and the mean arterial blood pressures dropped to 30—50 mmHg.

Animals were anesthetized with nembutal, 30mg/kg i.v. The mean arterial blood pressure was read by means of the mercury manometer connected to the femoral artery. The animals, treated with histamine, were kept in hypotensive state at least for 40 minutes before the administration of the test-substances. The test-substances, 300 mg of urea and 200 mg of antipyrine, were dissolved in 3 ml of distilled water and were injected into the ear vein of the rabbit.

After 10 minutes elapsed arterial blood sample was taken from the femoral artery and cerebrospinal fluid from the cisterna magna.

Brain tissues were also analyzed with respect to electrolytes in order to observe the disturbances in the electrolytes balance as well as in the function of the central nervous system. The results obtained were as follow:

1. The ratio of antipyrine concentration in cerebrospinal fluid to that of arterial blood plasma, that was the distribution ratio, was close to unity, revealing a well established equilibrium between the compartments of blood and cerebrospinal fluid in 10 minutes. In other words, there was no diffusion barrier with regard to antipyrine. The ratios over unity which were frequently seen in the histamine treated animals were attributable to the early penetration of the substance into the cerebrospinal fluid.
2. The appearance rates of urea into the cerebrospinal fluid in the histamine treated rabbits were higher in comparison with those of in the control animals. The increasing tendency in the rates was particularly remarkable in the H₂-group, showing the enhanced penetration of urea across the boun-

dary.

3. In the histamine treated H_2 -group the concentration of potassium in the blood plasma and cerebrospinal fluid well exceeded the control values and showed 8.5 and 9.0 mEq/l in average, respectively. Simultaneous drops in the brain tissue water were noticed, suggesting the leakage of intracellular potassium.
4. There was a coincidence in the rising pattern of potassium in the blood plasma and in the cerebrospinal fluid of H_2 -group and at least partial removal of the blood-cerebrospinal fluid barrier with respect to potassium was suggested in these animals.
5. The concentration of sodium in the blood plasma or in the cerebrospinal fluid showed no significant changes following histamine injection. However, sodium in the brain tissue revealed slight elevation in the histamine treated groups.
6. The ratios of the concentrations of potassium to those of sodium, $[K]/[Na]$ in the brain tissues, were 1.92 in the control 1.82 in the H_1 and 1.52 in the H_2 -group, respectively. The marked drop in the H_2 -group might represent neural dysfunction in the extremely hypotensive rabbits.

서 론

혈액에 있는 물질이 뇌조직으로 빠져나가기 어렵다는 사실로부터 혈액—뇌장벽(blood-brain barrier)의 존재가 믿어지며 혈장에 있는 urea가 신경조직내로 이동하는 속도는 근조직으로 이동하는 것의 십분의 일에 불과하다고 한다(Kleeman et al., 1962). 그러나 뇌실로부터 뇌조직으로 이동하는 것을 보면 혈액으로부터 뇌조직으로 들어가는 것의 몇 갑절 빠르다고 하며 그 속도는 subarachnoid space로부터 뇌조직으로 확산해가는 양에 좌우된다고 한다.

정상동물에서 물질통과에 장애를 보이고 있는 구분(compartment) 사이의 경계면 즉 혈액과 뇌조직 및 뇌척수액(cerebrospinal fluid)사이의 경계면도 동물이 너무 어리거나(Lending et al., 1961) 혹은 뇌에 손상이 왔을 때에는(Cassen 및 Neff, 1960; Feldberg 및 Fleischauer, 1960) 장벽이 완전하지 못하여 물질 통과율이 커진다.

어떠한 물질이 혈액으로부터 뇌척수액으로 나갔을 때에는 이 구분으로부터 다시 뇌조직내로 확산해 가는 양이 혈액으로부터 혈액—뇌장벽을 통과하여 직접 뇌조직으로 빠져나가는 것보다 많았을 때에는 심대한 약리작용을 나타낼 수 있음을 Draskoci (1960) 및 Feldberg 등(1954)은 주목하고 있다. 즉 부신수질—교감신경계의 긴장증가로 혈액중에 에피네프린(epinephrine) 농도가 상승하였을 때에 이 물질이 뇌척수액을 경유하여 다시 뇌실질내로 들어감으로써 권태(languor) 등 중추효과를 나타내어 피로감을 동반한다는 것이다.

뇌척수액의 형성은 choroid plexus에서만 이루어지며(Cubi, 1944) 그 형성율이 작고 뇌실에서 확산에 의한 교환작용이 느리기 때문에 뇌척수액은 그 부위에 따라

용질농도에 차이가 있는 형편이며(Sweet et al., 1949), subarachnoid space에 주사한 물질들이 뇌조직과의 전체 경계면으로부터 확산해 들어가는 것일 수록 소실율이 큰데(Davson, 1955) 물질이 뇌실쪽으로 나오는 방향의 이동도 역시 choroid plexus에서 형성되어 유출하는 뇌척수액에만 의존하지 않고 전체 경계면으로 확산해 나오는 것일 수록 빠른 것으로 보인다.

뇌의 여러 구분(compartment) 사이의 통과장벽은 용질에 따라서 그 투과성(permeability)이 다르며 일반적으로 지질용해성(lipid soluble)인 물질은 비용해성(insoluble) 물질보다 통과가 쉽다(Mayer et al., 1959). 예를 들면 antipyrine에 대하여는 장벽이 없이 쉽게 통과시키고(金, 申, 1968; Mayer et al., 1960; Rall et al., 1959), urea에 대하여는 현저한 통과 장애를 보이고 있다(Bradbury 및 Coxon, 1962;). 그러나 어떠한 원인으로 장벽의 투과성이 커졌을 때에는 지질에 비용해성인 물질이라도 구분사이의 경계를 넘어서 확산해 갈 것이므로 뇌척수액에 혈중 물질을 정상동물에서 보다 많이 검출될 것이 예상된다. 사실 Bradbury와 Coxon(1962)은 뇌에서 물질통과 장벽이 완전하지 못한 것으로 보이는 어린 개(犬)에서 호흡성 산증(respiratory acidosis)일 때에 albumin- I^{131} 이 혈액으로부터 뇌척수액으로 빠져나가는 양이 많음을 보고한바 있다.

동물에 히스타민(histamine)을 주사하였을 때에 즉각적으로 혈압이 떨어졌다가 다시 서서히 회복되는데(Masson et al., 1958) 이 때에 소동맥이 확장되고 모세혈관에서의 투과성이 증대된다(Goth, 1966). 주사량이 많을 때에는 혈압강하 상태도 오래 지속된다. 히스타민은 경우에 따라서는 체내에서 다량 유리될 수 있는 것으로 개에 Escherichia coli의 endotoxin을 주사하여 shock을 일으켰을 때에 혈장 히스타민 함량이 증가된

다고 하며(Hinshaw et al., 1960), 흰쥐에 과민성 속(anaphylactic shock)을 일으켰을 때에도 혈장이나 임파액에 히스타민 함량이 급증한다(Logan, 1960). 뿐만 아니라 Mason (1963)은 속의 원인이 무엇이든간에 비가역적(irreversible)상태에서 혈액순환에 파탄을 가져 오는 기전은 동일한 것이며 혈압이 내려가는 것이나 물질투과성 증대로 미루어 히스타민의 역할이 클 것이 믿어진다. 朴(1967)은 토끼에서 다량의 출혈이 있어 비가역적 속이라 보이는 상태에서는 urea의 뇌조직내 침입이 증가하였음을 보았고 金(1968)은 히스타민을 토끼에 주사하여 혈압을 62-80 mmHg 까지 떨어트렸을 때 뇌조직으로 urea 가 들어가는 것이 많다는 것을 보고하였다.

주사했거나 혹은 세포로부터 유리했거나를 막론하고 순환혈액중의 히스타민량이 증가할 때에 혈액-뇌척수액이나 뇌조직-뇌척수액의 경계면을 urea 가 쉽게 통과한다면 그의 뇌척수액으로의 출현율이 antipyrine의 출현율에 접근해 갈 것이다. 히스타민을 주사하여 혈압을 62~80 mmHg 사이와 혹은 50 mmHg 이하의 낮은 상태로 유지하였을 때에 혈액에 주사한 시험물질이 뇌척수액에 출현하는 정도를 보려는 것이 이 실험의 목적이다.

또한 뇌에 손상이 있어 투과성이 커졌을 때에 전해질 분포에 교란이 와서 중추신경계 기능에 파탄이 온다는 Cassen 및 Neff (1960)의 연구도 있으므로 신경세포의 흥분성과 밀접한 관계가 있는 포타슘(potassium)의 분포도 아울러 관찰하였다.

실 험 방 법

실험에 사용한 토끼는 동맥카날 삽입 등 실험 조작의 편의를 위하여 수토끼이었다. 체중은 2 kg 내외로 성숙한 것이었으며 실험일 아침에는 모이를 주지 않았다. 히스타민을 주사하였을 때에 심한 반응을 일으켜 혈압이 50 mmHg 이하로 내려간 것들, 또 그 보다는 덜한 반응을 보여 혈압이 62~80 mmHg 에 머무른 것들과 대조군을 합쳐 3 군으로 나누고 각군에 8 마리를 사용하였다. 모든 동물은 30 mg/kg의 Nembutal 정맥주사로 마취시키고 경우에 따라서는 소량을 더 보충한 것도 있었다.

Histamine 은 Abbott 회사 제품인 Histamine diphosphate 를 사용하였으며 히스타민 base 의 양 0.5 mg 를 4 ml 의 생리적 식염수에 희석한 것을 귀정맥을 통하여 서서히 주사하였다. 동물에 따라 혈압에 미치는 영향이 엄청나게 차이가 있는 까닭으로 주사량과 주사계속시간에는 제 1 표에서 보는 바와 같이 차이가 많았다. 동맥혈압을 보기 위하여 대퇴동맥에 polyethylene tubing 을 삽입하고 다른 끝을 수은 압력계에 연결하였으며 혈액응고를 막기 위하여 미리 500 단위의 heparine 용액을 주

사해 놓았다. Tubing 과 압력계의 사이에는 three-way cock 를 연결시켜 수은 혈압계에 통하는 길과 채혈용 주사기에 통하는 길을 필요할 때마다 바꿀 수 있었다.

시험물질로 사용한 것은 antipyrine 200 mg 과 urea 300 mg 이었으며 이들을 3 ml 의 증류수에 용해시켜 귀정맥에 주사하였다. 주사시간은 히스타민을 준 군에서는 저혈압 상태가 짧아도 40분을 계속 유지된 후이었다.

혈액은 시험물질을 주사하기 전의 것을 처음혈액(initial blood), 또 동물에서 cisternal fluid 을 빼기 직전의 것을 최종혈액(final blood)으로 하였고 뇌척수액은 팬직후에는 바로 두개골을 열고 뇌의 전엽에서 조직편을 빼어내어 회백질을 분리하였다. 뇌의 조직편을 빼어낸 것은 포타슘(potassium)의 뇌척수액내 변화가 뇌조직내 변화와 관련이 있음직 하였으므로 양자에서의 농도를 서로 비교 관찰하기 위해서이었다.

시험물질주사 10 분이 지난 다음에 cisterna magna 에 주사침을 삽입하여 얻을 수 있는 액체의 양은 대략 1 ml 내외이었다. 이와같이 적은 양으로 antipyrine, urea 및 potassium 의 세가지 물질을 화학적으로 측정하기는 힘든데도 있었고 특히 antipyrine 의 경우에 그러하였으나 부족할 때에는 증류수를 첨가하고 나중에 그것에 해당하는 교정을 하였다.

측정방법으로는 antipyrine 은 Brodie 의 침전법(Brodie et al., 1949)으로 하였으며 金(1968)도 사용한 바와 같이 Spectronic 20으로 비색하여도 만족 할만한 결과를 얻었다. 처음혈액 (initial blood)의 혈장을 부렌크(blank)로 하였다.

Urea 의 측정은 Conway 의 Microdiffusion 법(Hawk et al., 1951)으로 하였다. 朴(1967) 및 金의 경우와 마찬가지로 Matheson Coleman and Bell 회사제 urease 를 쓰되 불순물을 제거하기 위해서 증류수를 타서 emulsion 을 만든 다음 15 분간 3,000 r.p.m.으로 원심분리하여 상등액만을 사용하였다.

Potassium 의 측정은 Baird flamephotometer 를 사용하였고 가검물과 lithium standard 를 혼합하여 측정하였다. 뇌조직내의 포타슘 측정은 뇌조직의 무게를 달고난 후에 모래와 증류수를 혼합하여 유발에서 간 것을 원심분리하여 그의 상등액에서 측정하고 이때에 불을 첨가함으로써 이루어진 회석배수를 곱하여 교정하였다. 회석배수를 알기 위하여는 뇌조직의 수분함유 백분율을 알아야 하는데 이는 다른 뇌조직 소편을 105°C 건조기에서 완전히 탈수하였을 때에 나타나는 무게의 감량으로써 계산할 수 있었다.

이상과 같은 여러 방법으로 혈액, 뇌척수액 혹은 포타슘의 경우처럼 뇌조직 수분에서도 물질농도를 측정한

다음에 여러 구분간의 농도비율을 계산하여 비교함으로써 구분사이의 물질이동 모습을 검토해 보았다. 혈장과 뇌척수액 사이에 antipyrine에 관하여는 통과장애가 없는 까닭으로 그들 농도비율이 1에 가까울 것이 예상되나 urea에 관하여는 분포비율 즉 뇌척수액농도 대 혈장농도의 비율이 urea 통과와 정도를 가리킬 것이다. 만약에 그 비율이 1에 가까워지면 그 경우에는 urea가 뇌실액(ventricular fluid) 형성과는 별로 관계없이 더 넓은 접촉면을 통하여 확산해 나왔음을 말할 것이다.

혈장내 potassium의 상승은 어떠한 경우에만 특이한 것은 아니고 전신상태가 극히 나빠져 사망직전에 이르렀을 때에는 반드시 오는 것으로 되어있어(Walia et al., 1963) 이 실험과 같은 조건하에서 동물이 최종단계에 있는가의 여부를 판단하기에 도움이 된다. 그뿐 아니라 뇌의 각 구분사이의 포타슘 통과 모습을 관찰하기 위하여 측정하였다.

실험결과

히스타민을 주사하면 처음에 일과적으로 혈압이 올랐다가 곧 이어서 급강하 하고 다시 완전한 회복과정에 들어가는 것이나 다시 히스타민을 주사해 주면 혈압을 내린대로 유지시킬 수 있었다. H₁군에서는 평균혈압 62~80 mmHg 사이에 머물게 하고 H₂군에서는 30~50 mmHg의 범위내에 있게 하였다. 이때에 혈압과 주사한 히스타민량과의 사이에는 일정한 관계가 있는 것은 아니었고 오히려 동물개체의 감수성에 좌우되는 것 같았다.

시험물질을 주사한 후 10분에 혈장과 뇌척수액에서 농도를 보면 urea의 혈장농도는 히스타민을 준 군에서 높아 대조군 42.9±4.28 mg%에 비하여 H₁군에서는 45.8±6.42 mg% (P>0.25), 또 H₂군에서는 64.7±9.51 mg%(P>0.005)를 보이었다. 뇌척수액에서의 농도도 역시 히스타민 투여군에서 높은 값을 보이며 대조군 20.6±2.88 mg%에 비하여 H₁군에서 26.6±3.13 mg% (P<0.005) H₂군에서 41.0±6.07 mg% (P<0.005)이였다.

분포비율(distribution ratio) 즉 뇌척수액 농도 대 혈장농도의 비율을 보면 대조군에서보다 히스타민 투여군에서 높은 경향을 보이었다.

Antipyrine의 혈장농도는 히스타민 투여군에서 높은 경향은 없고 분포비율은 대조군에서나 히스타민 투여군에서 다 같이 1에서 멀리 떨어지지 않은 값을 보이며서 antipyrine에 대한 혈액-뇌척수액 장벽이 없음을 보여 주고 있다. 제 1도—(A)에 urea에 관한 분포비율을 또 제 1도—(B)에 antipyrine에 관한 분포비율을 보이었다.

Table 1. The amount of histamine injected and mean arterial blood pressure. No quantitative relationship between the dose of histamine and the hypotensive effect was seen.

S.D.: Standard deviation

Animal number	Group	Weight (kg)	Accumulated dose of Histamine (mg of histamine base)	Period of hypotension (min.)	Mean arterial blood pressure (mmHg)
11	H ₁	2.1	1.3	53	75
12	"	2.4	2.6	43	80
13	"	1.9	1.7	46	68
14	"	2.1	2.0	60	80
15	"	2.3	1.1	40	75
16	"	2.1	1.0	44	62
17	"	2.1	1.5	53	65
18	"	2.0	1.6	40	64
Mean		2.1	1.6	47	71
S.D.		0.21	0.52	7.2	7.3
21	H ₂	2.0	1.2	42	50
22	"	2.3	1.2	40	40
23	"	2.0	1.5	40	40
24	"	2.5	2.2	43	30
25	"	2.4	1.8	41	45
26	"	2.4	2.0	40	35
27	"	2.1	1.5	45	38
28	"	2.0	1.5	40	42
Mean		2.2	1.6	41	40
S.D.		0.21	0.36	1.9	6.1

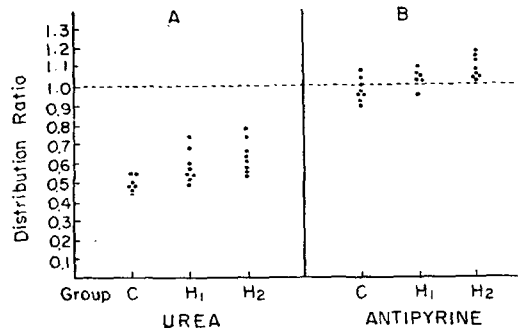


Fig. 1. Distribution ratios of test-substances in cerebrospinal fluid, concentrations of CSF vs. those of plasma.

Table 2. Concentration of urea and antipyrine in plasma and cerebrospinal fluid. Distribution ratio of antipyrine was close to unity. Enhanced penetration of urea across blood-cerebrospinal fluid barrier was noticed in H₂-group.

S.D.: Standard deviation

Animal number	Group	Mean arterial pressure (mmHg)	Urea (mg%)			Antipyrine (mg/l)		
			Plasma	CSF	Distribution ratio	Plasma	CSF	Distribution ratio
1	control	125	38.5	17.1	0.44	203	196	0.96
2	"	123	42.3	20.2	0.48	212	220	1.04
3	"	100	43.8	21.0	0.48	195	178	0.91
4	"	120	47.0	26.0	0.55	221	221	1.00
5	"	118	36.5	20.0	0.55	204	220	1.08
6	"	98	49.5	23.2	0.47	211	200	0.95
7	"	116	43.2	18.0	0.42	228	210	0.92
8	"	120	42.0	19.0	0.45	205	198	0.97
Mean		115	42.9	20.6	0.48	210	205	0.98
S.D.		10.2	4.28	2.88		10.6	15.2	
11	H ₁	75	42.2	24.8	0.59	200	212	1.06
12	"	80	46.2	23.1	0.50	202	194	0.96
13	"	68	46.3	24.4	0.53	203	237	1.17
14	"	80	54.8	28.0	0.51	223	269	1.21
15	"	75	49.1	26.5	0.54	206	210	1.02
16	"	62	32.5	24.2	0.74	196	205	1.05
17	"	65	47.0	32.5	0.69	190	210	1.10
18	"	64	48.0	29.0	0.60	198	203	1.02
Mean		71	45.8	26.6	0.59	202	218	1.07
S.D.		7.3	6.42	3.13		9.8	24.2	
21	H ₂	50	60.0	33.3	0.56	193	203	1.05
22	"	40	78.5	48.5	0.62	200	205	1.03
23	"	40	57.0	33.0	0.58	192	203	1.07
24	"	30	62.0	40.0	0.65	203	215	1.06
25	"	45	47.0	37.2	0.79	161	150	1.18
26	"	35	74.7	40.3	0.54	192	220	1.14
27	"	38	68.3	43.5	0.64	200	230	1.15
28	"	42	70.0	52.0	0.74	198	208	1.05
Mean		40	64.7	41.0	0.64	192	209	1.09
S.D.		6.1	9.51	6.07		13.3	12.2	

제 3 표에 혈장, 뇌조직수분 및 뇌척수액에서의 쏘듐(sodium)과 포타슘(potassium)의 농도를 보이었다. 혈장 쏘듐농도는 대조군에서 $135 \pm 6.7 \text{ mEq/l}$, H₁군에서 $134 \pm 6.6 \text{ mEq/l}$ 또 H₂군에서는 $134 \pm 8.1 \text{ mEq/l}$ 로 3 자 사이에 제 2 도-(A)에 도시한 바와 같이 별반 차이를 볼 수 없었다.

뇌척수액에서는 대조군 $147 \pm 4.3 \text{ mEq/l}$, H₁군 $152 \pm 5.8 \text{ mEq/l}$ 또 H₂군은 $153 \pm 8.9 \text{ mEq/l}$ 로 혈장에서와 마

찬가지로 3 자 사이에 별로 차이를 나타내지 않고 있었으며 제 2 도-(B)에 도시한 바와도 같다.

이에 반하여 뇌조직수분에서는 대조군 $55 \pm 2.2 \text{ mEq/l}$, H₁군 $59 \pm 7.5 \text{ mEq/l}$ 또 H₂군은 $64 \pm 4.7 \text{ mEq/l}$ 로 H₂군 즉 히스타민 주사로 혈압이 30-50 mmHg 로 내려가 있는 토끼에서 농도증가를 보인 것은(P<0.005) 제 3 도에 나타내 있다. H₁군 즉 혈압이 62-80 mmHg 사이에 머물러 있는 토끼들에서는 뇌조직수분내 쏘듐의 증가가

Table 3. Concentrations of electrolytes in plasma, cerebrospinal fluid and brain tissue water. Leakage of intracellular potassium and disturbances in electrolyte-balances were revealed.

S.D.: Standard deviation

Animal number	Group	Sodium, mE/l			Potassium, mE/l			K/Na in brain
		Plasma	CSF	Brain water	Plasma	CSF	Brain water	
1	control	131	146	58	2.9	2.5	100	1.72
2	"	136	157	56	3.4	3.4	105	1.88
3	"	123	143	49	3.2	3.2	111	2.26
4	"	131	146	55	3.2	3.0	107	1.95
5	"	136	144	54	3.8	3.2	107	1.98
6	"	138	146	57	4.1	2.9	108	1.90
7	"	145	147	55	4.2	2.8	111	2.02
8	"	140	148	53	3.1	3.0	106	2.00
Mean		135	147	55	3.5	3.0	107	1.96
S.D.		6.7	4.3	2.2	0.49	0.28	3.5	
11	H ₁	126	150	58	3.2	2.9	110	1.90
12	"	132	143	59	5.8	3.2	108	1.83
13	"	141	155	69	3.9	3.5	108	1.57
14	"	135	152	48	3.3	3.2	97	2.02
15	"	144	148	52	4.3	3.0	95	1.83
16	"	127	163	59	3.2	2.8	100	1.70
17	"	128	153	70	3.5	3.2	133	1.90
18	"	135	150	60	4.6	3.2	105	1.75
Mean		134	152	59	4.0	3.1	107	1.81
S.D.		6.6	5.8	7.5	0.90	0.22	11.9	
21	H ₂	129	158	62	6.8	7.8	102	1.65
22	"	123	142	62	9.0	10.0	86	1.39
23	"	136	170	57	7.4	8.5	97	1.70
24	"	140	145	65	11.8	9.8	93	1.43
25	"	127	155	64	3.2	5.0	90	1.41
26	"	129	151	61	12.0	14.6	106	1.74
27	"	145	155	74	6.4	6.2	104	1.41
28	"	143	146	64	11.2	10.2	92	1.44
Mean		134	153	64	9.5	9.0	96	1.52
S.D.		8.1	8.9	4.9	3.61	2.93	7.2	

뚜렷하지 않았다($P>0.10$).

쏘뿔농도가 혈장이나 뇌척수액에서 대조군과 히스타민 투여군 사이에 이렇다 할 차이를 보이지 않고 있는 반면에 포타슘 농도는 모습을 달리하였다.

포타슘농도를 혈장에서 보면 대조군에서 3.5 ± 0.49 mEq/l, H₁군에서 4.0 ± 0.90 mEq/l 또 H₂군에서 8.5 ± 3.61 mEq/l 로 히스타민 주사로 혈압강하가 많지 않아 동물의 반응이 격심하지 않은 것으로 보이는 H₁군에서

혈장포타슘 증가는 눈에 띄지 않으나, 혈압강하가 심한 H₂군에서는 뚜렷한 증가를 보인 ($P<0.005$) 것을 제 4 도—(A)에 도시하였다.

뇌척수액에서의 포타슘농도는 대조군에서 3.0 ± 0.28 mEq/l, H₁군에서 3.1 ± 0.22 mEq/l 또 H₂군에서 9.0 ± 2.93 mEq/l 로 대조군과 H₁군과의 사이에는 별로 차이가 없었고 H₂군에서는 격증하였다 ($P<0.005$). 또 대조군 혹은 H₁군에 혈장농도와 뇌척수액농도를 비교하면

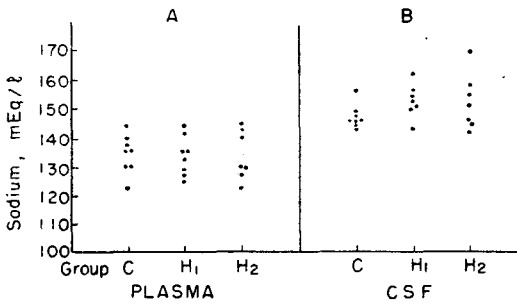


Fig. 2. Concentration of sodium in plasma (A) and in CSF (B). Lower values in plasma are attributable to the non-water components of plasma and Gibbs-Donnan distribution.

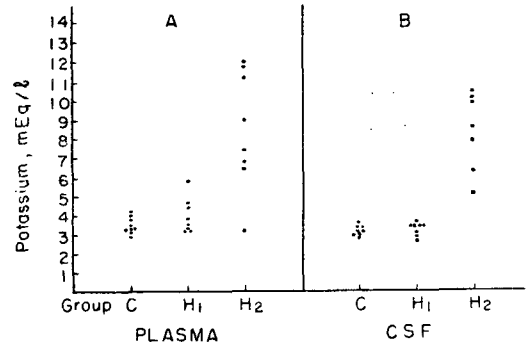


Fig. 4. Concentration of Potassium in plasma (A) and in CSF (B).

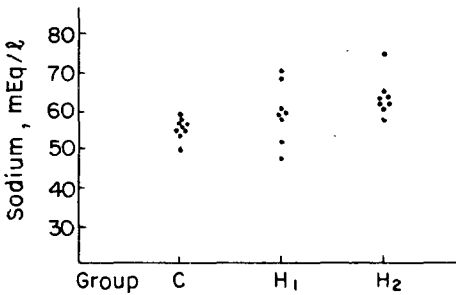


Fig. 3. Concentration of sodium in brain tissue water. Slight increases in histamine-treated groups were revealed.

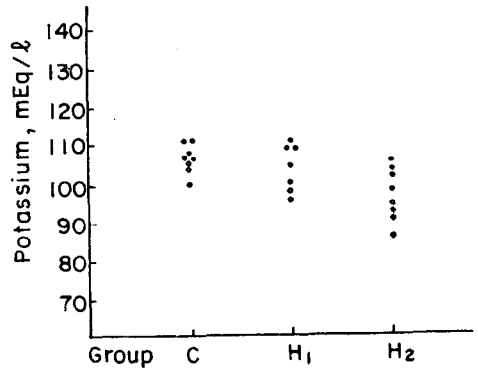


Fig. 5. Concentration of potassium in brain tissue water. Slight decreases in histamine-treated groups were revealed.

후자에서 낮은 값을 보였다. 제 4 도—(B)에 뇌척수액 포타슘농도를 나타내었다.

뇌조직수분내의 포타슘농도는 H₂군에서 96±7.2 mEq/l로 대조군의 값 107±0.35 mEq/l 혹은 H₁군의 값 107±11.9 mEq/l에 비하여 제 5 도에서와 같이 낮은 값들을 보였다(P<0.005). H₂군 즉 히스타민 투여로 현저한 저혈압상태로 있을 때에는 혈장 혹은 뇌척수액에서 포타슘농도가 증가하였다는 사실과 뇌조직수분에서는 반대로 감소하였다는 것을 대조해 볼 때에 뇌조직으로부터 포타슘이 세포외로 나가 다시 순환혈액이나 뇌척수액에 들어 갔음을 나타내었다.

조직내 포타슘농도와 쏘듨농도의 비율 즉 [K]/[Na]는 조직의 기능상태와도 관련이 있다는 주장에¹⁾ 따르면 제 6 도에서도 보는 바와 같이 H₂군에서 그 비율이 작아져서 정상적인 기능상태에서 벗어나 있다고도 할 수 있을 것이다. 뇌조직수분내의 포타슘과 쏘듨과의 농도비

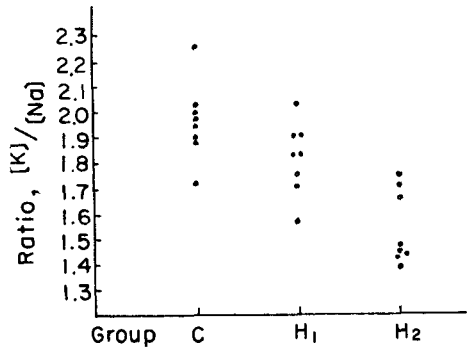


Fig. 6. The ratio of potassium vs. sodium in brain tissue water. Marked decreases in H₂-group suggest deterioration in the function of CNS.

율평균은 대조군에서 1.96, H₁군에서 1.81, 또 H₂군에서는 1.52이었다.

고 찰

히스타민 투여가 혈액—뇌척수액 사이의 물질통과에 영향을 미치리라고 예기되는 데에는 몇가지의 이유가 있다. 첫째는 모세혈관벽에서의 투과성 증대이고, 둘째는 혈압강하이다(Goth, 1966). 일반 모세혈관 부위는 히스타민으로 투과성이 커짐은 알려져 있는 사실이나 그것이 혈액—뇌척수액 장벽에서도 해당되는가는 별로 연구된 바가 없다. 혈압강하가 뇌에서의 물질통과를 촉진시킬 직접적인 원인이 되는 것은 아니지만 간접적으로 조직 기능을 저하시켜 물질통과나 물질분포에 영향을 미칠 수는 있을 것이다. 실험(hemorrhage)로 혈압이 많이 내려갔을 때 urea가 뇌조직으로 들어가는 양이 증가하였음을 차(1967)은 보고한 바 있고 혈압이 25 mmHg 이나 35 mmHg 일 때에는 의식을 잃고 사망한다고 하브로(Einheber 및 Cerilli, 1962; Henry et al., 1951), 이 실험에서의 H₂군에서와 같이 평균동맥혈압이 50 mmHg 이하로 내려갔을 때에는 세포기능이나 물질분포와 질서유지에 큰 지장이 있을 것이 예상되는 바이다.

외부로부터 주사하지 않더라도 히스타민은 세포내에 있는 물질로 어떠한 원인으로 혈류중에 유리되는 것인데 특히 속(shock) 때에 혈장농도가 증가하는 것이 주목되고 있다.

즉 Logan(1960)에 의하면 흰쥐에 bovine globulin 과 bordetella pertussis vaccin 으로 과민성 속(anaphylactic shock)을 일으켰을 때에 창자 임파액속에 히스타민량이 격증하였으며 그 함량은 속의 증상과 대체로 비례관계가 있었다고 한다.

Hinshaw 등(1960)에 의하여도 개(犬)에 E. Coli endotoxin 을 주사하여 속이 왔을 때에 혈장내 히스타민량이 2분 이내에 증가하였는데 전혈(whole blood)의 히스타민량은 오히려 감소한 것으로 보아 혈액에서 결합된 상태(bound form)로 있다가 유리되어 약리작용을 나타내는 것을 지적하였다.

다른 원인으로 오는 속 때문에도 그것이 비가역적(irreversible)단계에 도달하였을 때에는 동일한 기전이 작용한다고 Mason (1963)은 말하고 있어 역시 히스타민의 유리가 공통된 기전이라고도 짐작할 수 있겠다. 적어도 히스타민 주사로 그와 같은 속의 증상을 재현시킬 수는 있는 것이다.

이 실험에서 히스타민 주사로 혈압이 떨어졌는데 제 1 표에서도 본바와 같이 주사량과 평균동맥혈압 사이에는 비례관계가 있는 것은 아니어서 동물개체의 감수성에 차이가 있음을 나타내었다. 히스타민은 체내에서 효소 diamine oxidase 에 의하여 곧 분해되는 고로 그 효

소의 활성도(activity) 등 여러 여건에 지배될 것이다.

위에서 본 바와 같은 히스타민의 작용하에 혈액내 성분이 뇌척수액으로 이동하는 모습을 실험결과를 토대로 고찰하였다.

원래 혈액과 뇌조직 혹은 뇌척수액간에는 다른 곳의 모세혈관 부위에서와는 달리 물질이 통과하기 어렵고 이른바 혈액—뇌장벽(Bradbury 및 Coxon, 1962; Davson et al., 1961) (blood-brain barrier)과 혈액—뇌척수액장벽(Bradbury 및 Coxon, 1962; Kleeman et al., 1962) (blood-CSF barrier)을 이루고 있어 근육등 타기관에서 보다 투과성이 작다.

고농도의 urea 용액을 주사하였을 때에 삼투현상으로 탈수하여 뇌용적을 주리는 것 또 이때에 뇌척수액 압력이 내려가는 것(Reed 및 Woodbury, 1962; Rosonoff, 1962) 등 여러 현상은 통과장벽의 존재에 기인한다.

그러나 혈액—뇌로의 이동보다 혈액—뇌척수액으로의 이동이 쉽다는 것이 증명되었고(Keeman et al., 1962) 또 혈액과 뇌척수액간의 물질이동은 방향에 따라 이동속도에 차이가 있는 것이 있어 더욱 복잡해진다. 즉 Edström (1964)이나 Davson (1955)은 물질에 따라 이와같은 방향성이 있음을 보고하였다.

뇌의 여러 구분(compartment)간의 물질이동에 관하여 허다한 요인이 관계되는데 그중 지질용해성(lipid solubility)에 크게 좌우 된다는 점은 일치된 의견이다. 즉 Mayer 등(1959)에 의하여 밝혀진 바와 같이 지질용해성과 양적으로 상관관계가 있고 용해성이 큰 물질은 넓은 접촉면을 통하여 확산해간다. 따라서 antipyrine 과 같이 지질에 용해성이 비교적 큰 물질에 관하여는 통과장벽이 없고 뇌혈류량이 많음으로 인하여(Scheinberg 및 Stead, 1949) 짧은 시간내에 혈액과 뇌조직 및 뇌척수액 사이에 평형에 도달한다.(金 및 申, 1968). 이 실험에서도 혈장과 뇌척수액에서의 antipyrine 에 관한 분포비율(distribution ratio)을 보면 대체로 1 부근에 있고 히스타민 투여군에서는 그것이 1 보다 큰 경향에 있는 것은 뇌실이나 subarachnoidal space 의 용적이 물질확산 규모로 보아서 충분히 크고 arachnoid villi 로부터 뇌척수액이 제거되는 속도가 느리기 때문에 최초로 혈중농도가 높았을 때에 뇌척수액에 축적되었던 것이 탈출(desaturation)되는 것이 더디고 한편 혈중농도는 급속히 내려갔음에 기인하는 것으로 보인다.

Urea 에 관하여는 상기한 바와 같이 장벽이 있는 것이나 때에 따라서는 그 장벽이 약화된다. 히스타민 투여시 뇌실질내로 침입하는 속도가 커졌음은 金(1968)의 실험에서도 보여진 것이고 이 실험의 결과도 히스타민에 대한 반응이 심하여 혈압강하가 현저하였던 H₂군에서는

뇌척수액으로의 출현율이 큼을 나타내었다.

다만 H_1 군, 즉 히스타민의 작용이 덜 하였으리라 믿어 지는 실험예에서는 urea의 출현율이 커졌다고는 볼 수 없는데 이때에는 혈액—뇌척수액 장벽이 정상과 같거나 혹은 비슷하게 존재하다고 해석할 수도 있고, 설사 투과성이 커졌더라도 뇌척수액 형성율이 작은 까닭으로 검출되지 않았을 가능성도 있다. 즉 뇌척수액에 urea의 출현증가가 증명되는 것은 히스타민의 작용으로 말미암아 동물의 평균동맥압이 50 mmHg 이하로 내려갔을 때이다.

다음에 히스타민 투여로 뇌의 여러 부분사이에 전해질 특히 포타슘(potassium)의 분포에 관한 변화를 보면 통과장벽과 세포기능에 이상이 있음이 나타났다.

정상동물에서는 포타슘에 대하여도 urea에서와 마찬가지로 장벽이 있다. 혈장으로 부터 뇌조직으로 나가는 것 또 뇌척수액 쪽으로 나가는 것, 다 같이 장벽에 가로막히어 혈장 포타슘 농도가 상승하더라도 뇌의 세포외액(ECF)과 뇌척수액(CSF)에서의 농도는 3 mEq/l 내외를 유지한다(Katzman 및 Leiderman, 1953). 그렇지 않고 만약에 세포외액의 포타슘농도가 쉽게 오르내리면 Bradbury (1965)가 지적한 바와 같이 신경세포기능에 큰 파탄이 올 수도 있다. 그 까닭은 신경세포의 정지전압(resting potential)과 시냅스후 전압(post-synaptic potential)은 세포외액의 포타슘 농도에 의존하기 때문이다.

그러나 세포의 체액과 뇌척수액 사이의 이동은 비교적 자유로와(Bradbury, 1965; Mayer et al., 1960) 이 두 부분에서는 같은 농도를 유지한다.

이 실험의 결과를 보면 포타슘에 대한 장벽도 히스타민 주사시에 적어도 부분적으로 무너져 있는 것이 확실하다. 특히 H_2 군 즉 히스타민에 대하여 심한 반응을 나타내어 혈압이 50 mmHg 이하로 떨어진 토끼에서는 혈장뿐 아니라 뇌척수액의 포타슘 농도가 격증하였다. Walia (1963) 등에 의하면 사람에서도 사망직전에는 혈청내 포타슘 농도가 현저하게 올라가는 것이 관찰되었고 Fenn 등(1956)에 의하여 대사성 산증(metabolic acidosis) 때에 또 Coleman (1964) 등에 의하여 개(犬)의 비가역적 실험성속(irreversible hemorrhagic shock) 때에 간질액(interstitial fluid)의 포타슘 농도가 상승한다는 것이 관찰되었다. 차 (1967) 및 Brooks 등(1963)은 대량 실험시에 혈장 포타슘 농도의 상승을 보고하고 있으나 뇌척수액에서의 동태에 관하여는 언급이 없었다. 이 실험에서 밝힌 바와 같이 H_2 군에서 보는 바 포타슘의 심한 증가가 히스타민 주사로만 오는 특이한 것이라고는 믿어지지 않으나 H_2 군에서의 세포기능의 저하 내지 파탄을 의미할 것은 틀림없다. 뇌조직수분의 포타슘 농도

가 H_2 군에서 내려가 있어 신경조직으로 부터 포타슘이 유리되어 나갔음을 보이고 있다.

H_1 군 즉 혈압강하를 지표로 하여 판단할 때에 동물전신의 기능에 큰 파탄이 왔다고는 보이지 않는 단계에서는 혈장이나 뇌척수액의 포타슘 농도가 정상 범위내에 있어 신경계통의 기능유지에 지장을 주지 않는 것 같다.

쏘뎀은 어느 경우나 농도 변화가 나타나 있지 않은데 이는 세포외액의 쏘뎀값이 높아 사소한 출입변동으로 농도변화를 나타내기 힘든 까닭이라 생각된다. 다만 뇌조직에서의 쏘뎀값은 H_2 군에서 다소 증가경향을 보이 있을 따름이다. 이는 흰쥐에서 혈관을 압박하여 조직에 손상을 주었을 때에 쏘뎀의 세포내 침입이 증대되었다는 소견(Furman 및 Crismon, 1951)과 일치하는 일이다.

Behnke (1963)에 의하면 조직에서의 포타슘과 쏘뎀의 농도비율 즉 $[K]/[Na]$ 는 조직의 기능상태와 관계가 있으며 기능이 불안정할 때에는 그 비율이 작아진다고 하였는데 이로부터 미루어보아 H_2 군에서는 역시 현저한 기능저하와 더불어 구분 사이의 통과장벽이 무너져 투과성의 증대를 동반한 것으로 보인다.

총 말

토끼에 히스타민(histamine)을 주사하면 혈압이 내려가고 모세관 부위에서의 물질 투과성이 커지는 것인데 이때에 혈액에 있는 antipyrine이나 urea가 뇌척수액으로의 출현율이 어떻게 변하는가를 보려고 한 실험이다.

한편 히스타민 투여시에 뇌의 각 부분간의 전해질 분포 변화 특히 포타슘(potassium) 농도의 변화를 관찰하여 신경세포 기능의 정상여부를 관찰하는 것과 혈액—뇌척수액 장벽에서 포타슘에 대한 투과성 변화도 아울러 보려고 하였다.

체중 2 kg 내외의 성숙한 숫 토끼 24 마리를 사용하였다. 세군으로 나누어 대조군, H_1 군 즉 히스타민 주사시에 평균동맥혈압이 62~80 mmHg 사이에 있는 토끼와 H_2 군 즉 혈압을 30~50 mmHg 까지 떨어뜨려 각기 40분 이상 그 상태를 유지한 실험군으로 나누었다. 모든 동물을 nembutal 30 mg/kg i.v.로 마취시키고 고동맥에 수은 압력계를 연결시켜 평균동맥혈압을 측정 관찰하였다. 시험물질 즉 300 mg의 urea와 200 mg의 antipyrine을 3 ml의 증류수에 용해시킨 것을 귀정맥에 주사하고 10분이 지난후에 고동맥에서 동맥혈, 또 cisterna magna에서 뇌척수액을 채취하였다. 포타슘은 뇌조직 수분내 농도도 측정하여 히스타민 투여시에 뇌조직에서 유리되는 모습을 관찰하였다.

얻은 결론은 다음과 같다.

1. 뇌척수액과 동맥혈에서의 antipyrine 농도비율 즉

분포비율을 보면 대조군에서나 히스타민 투여군에서 다 같이 1부분에 있어 이들 두 부분에서 평형에 가까와 antipyrine에 대한 혈액-뇌척수액 장벽이 없음을 나타내었다. 히스타민 투여군에서 분포비율이 1을 넘는 것이 많음은 이 물질이 초기에 뇌척수액에 대량 이동하였기 때문으로 해석된다.

2. 뇌척수액으로의 urea 출현율은 히스타민 투여군에서 높고 특히 혈압이 50 mmHg 이하로 떨어진 H₂군에서 더 높았다. 이는 혈액-뇌척수액 장벽이 urea에 대한 투과성이 커졌음을 말한다.

3. 포타슘의 혈장내 및 뇌척수액내 농도는 히스타민 투여로 평균동맥혈압이 현저하게 떨어진 H₂군에서 격증하여 평균 8.5 및 9.0 mEq/l에 이르렀다. 그러나 혈압 강하가 심하지 않은 H₁군에서는 별반 농도상승을 보지 못하였다. 이와 때를 같이 하여 뇌조직 수분내의 포타슘 농도는 내려가 세포내의 포타슘이 유리되어 세포외로 나갔음을 나타내었다.

4. 히스타민 투여로 혈장 포타슘 농도가 상승하였을 때에 동시에 뇌척수액 포타슘 농도도 상승하여 혈액-뇌척수액 장벽이 부분적으로라도 무너졌음을 나타내었다.

5. 혈장이나 뇌척수액 쓰듸(sodium)은 대조군과 히스타민 투여군에서 별반 차이를 보이지 않았으나 뇌조직 수분내 농도는 후자에서 상승해 있었다.

6. 뇌조직 포타슘과 쓰듸의 농도비율 즉 $[K]/[Na]$ 는 대조군의 1.96에 비하여 히스타민 투여로 혈압강하 심한 H₂군에서는 1.52로 내려가 뇌기능이 정상상태에 있지 않음을 나타내었다.

REFERENCES

- Behnke, A.R.: *Morphologic and metabolic changes associated with aging*. Bland Ed. *Clinical metabolism of body water and electrolytes*: p. 308, Saunders, 1963.
- Bradbury, M.W.: *The transport of potassium between blood, cerebrospinal fluid and brain*. *J. Physiol.* 181:151, 1965.
- Bradbury, M.W., and R.V. Coxon: *The penetration of urea into the central nervous system at high blood levels*. *J. Physiol.* 163:423, 1962.
- Brodie, B.B., J. Axelrod, R. Soberman, and B.B. Levy: *The estimation of antipyrine in biological materials*. *Biol. Chem.* 179:25, 1949.
- Brooks, D.K., W.C. Williams, R.W. Manley, and P. Whiteman: *Osmolar and electrolyte changes in hemorrhagic shock*. *Lancet.* 1:521, 1963.
- Cassen, B., and R. Neff: *Blood-brain barrier behavior during temporary concussion*. *Am. J. Physiol.* 198:1296, 1960.
- Coleman, B., and V.V. Glaviano: *Electrolyte and water distribution in the heart in irreversible hemorrhagic shock*. *Am. J. Physiol.* 207:352, 1964.
- Davson, H.: *The rate of disappearance of substances injected into the subarachnoid space of rabbits*. *J. Physiol.* 128:52, 1955.
- Davson, H., C.R. Kleeman, and E. Levin: *Blood-brain barrier and extracellular space*. *J. Physiol.* 159:67 P, 1961.
- Draskoci, M., W. Feldberg, and P.S.R.K. Haranath: *Passage of circulating adrenaline into perfused cerebral ventricles and subarachnoid space*. *J. Physiol.* 150:34, 1960.
- Edstroem, R.: *An attempt to measure the two-way permeability in the blood-brain-CSF system*. *Acta physiol. scand.* 61:212, 1964.
- Einheber, A., and G.J. Cerilli: *Hemorrhagic shock in the monkey*. *Am. J. Physiol.* 202:1183, 1962.
- Feldberg, W., and K. Fleischhauer: *Penetration of bromophenol blue from the perfused cerebral ventricles into the brain tissue*. *J. Physiol.* 150:451, 1960.
- Feldberg, W., and S.L. Sherwood: *Injections of drugs into the lateral ventricle of the cat*. *J. Physiol.* 123:148, 1954.
- Fenn, W.O., and T. Asano: *Effects of carbon dioxide inhalation on potassium liberation from liver*. *Am. J. Physiol.* 185:567, 1956.
- Fuhrman, F.A., and J.M. Crismon: *Muscle electrolytes in rats following ischemia produced by tourniquets*. *Am. J. Physiol.* 167:289, 1951.
- Goth, A.: *Medical Pharmacology*, 3rd Ed. Mosby, 1966.
- Hawk, P.B., B.L. Oser, and W.H. Summerson: *Practical Physiological Chemistry*. 13th Ed.:p.886, Blakiston, 1954.
- Henry, J.P., O.H. Gauer, S.S. Kety, and K. Kramer: *Factors maintaining cerebral circulation during gravitational stress*. *J. Clin. Invest.* 30:292, 1951.
- Hinshaw, L.B., J.A. Vick, C.H. Carlson, and You-Ling Fan: *Role of histamine in endotoxin shock*. *Prc.*

- Soc. Exptl. Biol. Med.* 104:379, 1960.
- Katzman, R., and P.H. Leiderman: *Brain potassium exchange in normal adults and immature rats.* *Am. J. Physiol.* 175:263, 1953.
- 金基珍, 申東薰: 혈액—뇌장벽 투과성에 대한 히스타민의 영향. 대한생리학회지 제 2 권 제 2 호
- Kleeman, C.R., H. Davson, and E. Levin: *Urea transport in the central nervous system.* *Am. J. Physiol.* 203:739, 1962.
- Kubie, L.S.: *Cerebral fluid: Forced drainage.* *Glasser Ed. Medical Physics, Vol. 1.* 152, 1944.
- Lending, M., L.B. Slobody, and J. Mestern: *Effect of hyperoxia, hypercapnia, and hypoxia on blood-cerebrospinal fluid barrier.* *Am. J. Physiol.* 200:959, 1961.
- Logan, G.B.: *Histamine in intestinal lymph of white rat during anaphylactic shock.* *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 104:532, 1960.
- Mason, E.E.: *Circulatory insufficiency (shock).* *Blood Ed. Clinical metabolism of body water and electrolytes: P. 527, Saunders, 1963.*
- Masson, G.M.C., A.C. Corcoran, and S. Franco-Browder: *Mechanism of arterial pressure response to histamine-liberators.* *Am. J. Physiol.* 195:407, 1958.
- Mayer, S.E., R. Maickel, and B.B. Brodie: *Kinetics of penetration of drugs and other foreign compounds into cerebrospinal fluid and brain.* *J. Pharm. and Exp. Ther.* 127:205, 1959.
- Mayer, S.E., R.P. Maickel, and B.B. Brodie: *Disappearance of various drugs from the cerebrospinal fluid.* *J. Pharm. and Exp. Ther.* 128:41, 1960.
- 朴助烈: 실험시의 혈액—뇌장벽 투과성 변화와 뇌조직 손상. 釜山醫大雜誌 7卷2號: 1, 1967
- Rall, D.P., J.R. Stabenau, and C.G. Zubrod: *Distribution of drugs between blood and cerebrospinal fluid: General methodology and effect of pH gradients.* *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 125:185, 1959.
- Reed, D.J., and D.M. Woodbury: *Effect of hypertonic urea on cerebrospinal fluid pressure and brain volume.* *J. Physiol.* 167:252, 1962.
- Rosomoff, H.L.: *Distribution of intracranial contents after hypertonic urea.* *J. Neurosurg.* 19:859, 1962.
- Scheinberg, P., and E.A. Stead, Jr.: *The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilization, glucose observations on the effect of tilting and anxiety.* *J. Clin. Invest.* 28:1163, 1949.
- Sweet, W.H., B. Selverstone, A. Solomon, and L. Bakay: *Studies of formation, diffusion and absorption of constituents of cerebrospinal fluid in man.* *J. Clin. Invest.* 28:814, 1949.
- Walia, B.N.S., R.K. Chandra, G.S. Sarin, and O.P. Ghai: *Preterminal and postmortem changes in serum-potassium of children.* *Lancet* 1:1187, 1963.