

Syrosingopine 및 Reserpine 의 Norepinephrine 에 대한 家兔 血壓反應에 미치는 影響

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

(指導 曹圭瓚 · 金永寅 教授)

沈 昌 燮

= Abstract =

Syrosingopine and Reserpine on Pressor Action of Norepinephrine in Rabbits

Chang Sub Shim

Department of Pharmacology, Chonnam Univ. Medical School, Kwangju

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

- 1) In whole anesthetized rabbits and spinal rabbits, the potentiating effect of syrosingopine and reserpine on pressor action of norepinephrine (NE) was compared.
- 2) The doses of syrosingopine and reserpine were 8, 40, 200 μg and 1 mg per kg of body weight. The pressor responses to NE(0.01, 0.05, 0.25, 1.2, 6.0, 30.0, 150.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) were examined at 4, 10 and 24 hours after administration of the drugs.
- 3) In whole rabbits, potentiation by syrosingopine of pressor effect of NE was observed after administration of above the dose of 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, potentiation by reserpine was above 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The maximal potentiation was achieved 10 hours after administration of 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of each agent.
- 4) In spinal rabbits, syrosingopine (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) produced slight potentiation of pressor effect of NE. The same dose of reserpine produced more pronounced potentiation.
- 5) In the whole rabbits carbachol inhibited the potentiation observed 4 hours after administration of 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of reserpine and syrosingopine.
- 6) In spinal rabbits, the potentiation observed 10 hours after 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of reserpine and syrosingopine was inhibited by administration of carbachol.
- 7) The onset of potentiation of the pressor effect of NE was within 15 min after administration of syrosingopine and reserpine (1 mg/kg, each).
- 8) The above data suggest that the development of NE supersensitivity by syrosingopine and reserpine in rabbits has more intimate relationship with the decrease of central catecholamine contents than with that of peripheral ones. The depression of central sympathetic tone produced by these agents seems to play an important role in development of supersensitivity.

Reserpine 은 交感神經支配를 받고 있는 末梢器官의 catecholamine 뿐만 아니라 腦內 catecholamine 도 遊離시킴이 알려져 있다(Holzbauer & Vogt, 1956). 이에 대하여 tetraabenazine 은 末梢器官의 catecholamine 遊離作用은 弱하고 주로 腦內 catecholamine 의 遊離를 일으키고 (Quinn 등, 1959), syrosingopine 은 比較的 腦

內 catecholamine 에는 影響을 미치지 않고 末梢組織의 catecholamine 遊離를 일으킴이 알려져 있다(Orlans 등, 1960).

諸種實驗動物을 reserpine 으로 處理하면 交感神經支配器官의 norepinephrine(NE)에 대한 反應性이 增加됨이 알려져 있다. 이러한 現象의 出現機序에 關하여

는 아직 明白치 않으나 本 藥物에 의한 交感神經系의 tone의 減少가 重要な 役割을 함이 示唆되어 있다 (Goodman & Gilman, 1965; Trendelenburg, 1966). Reserpine에 의한 交感神經系 tone의 減少에는 本 藥物의 中樞作用 및 末梢組織부터의 catecholamine 遊離가 關與할 것이다 (Fawaz, 1963). Reserpine의 腦機能 低下效果의 本態에 關하여는 異論이 많으나 reserpine에 의하여 中樞神經의 catecholamine이 遊離되어 交感神經中樞의 機能이 低下된다고 說明되어 있다 (Tomen, 1963). Reserpine에 의한 交感神經支配器管의 反應性의 增加 即 supersensitivity의 發生에 腦內 catecholamine 減少에 의하여 일어나는 交感神經系機能의 低下와 末梢組織中の catecholamine의 減少中の 어느 것이 더 重要な 役割을 하는가에 關하여는 明白히 되어 있지 않다. 本 教室의 崔(1969)는 主로 腦內 catecholamine의 減少를 일으켜 交感神經系機能을 低下시키는 tetrabenazine으로 家兔를 處理한 後 NE에 대한 家兔血壓反應의 增強與否를 檢討하여 tetrabenazine으로써 NE에 대한 supersensitivity가 일어남을 밝혀 腦內 catecholamine 減少에 의한 交感神經系 tone의 減少가 NE에 대한 supersensitivity 發生에 重要的 役割을 한다고 하였다.

著者は 本 研究에서 主로 末梢組織의 catecholamine의 遊離를 일으키는 syrosingopine을 使用하여 NE에 대한 supersensitivity 發生與否를 檢討하고 아울러 reserpine에 의한 그것과 比較함으로써 中樞 및 末梢組織의 어느 곳의 catecholamine 減少가 NE에 대한 supersensitivity 發生에 더 큰 役割을 하는가를 究明코져 하였다.

實驗 方法

全身家兔 및 背髓家兔를 使用하였다.

全身家兔: 家兔(1.8~2.5 kg)를 urethane(1 g/kg, 皮下) 麻醉下에 兩側迷走神經幹을 頸部에서 切斷하고 氣管카늘을 挿入하여 呼吸를 容易케 하였다.

背髓家兔: 上記한 바와 같이 urethane 麻醉下에서 背髓를 延髓直下部에서 離斷하고 兩側迷走神經切斷을 하고 人工呼吸를 施行하였다.

家兔血壓은 一側頸動脈에 카늘을 挿入하여 水銀마노미터를 通하여 그 壓을 kymograph 上에 그렸다.

全身家兔 및 背髓家兔는 다음과 같은 群으로 區別하였다. 1) Syrosingopine(S)群 (體重 1 kg에 대하여 8, 40, 200 및 1,000 μ g를 각각 投與). 2) Reserpine(R)群 (S群과 같은 量의 R를 각각 投與). 이 兩群은 각

각 藥物을 投與한 後 約 4, 10 및 24 時間後의 群으로 나누어 그때그때 動物을 麻醉하여 血壓實驗을 하였다.

3) S 또는 R를 投與한 2 時間後에 carbachol(0.1 mg/kg, 皮下)를 注射하고 2 時間동안 기다려 動物을 麻醉하여 血壓實驗을 實施한 群. 4) S 또는 R를 投與한 2 時間 및 6 時間後에 각각 carbachol(0.1 mg/kg)을 注射하고 2 時間동안 기다려 動物을 麻醉하여 血壓實驗을 實施한 群. 5) 上記 3 및 4 群의 carbachol 대신 saline(2 ml/kg 皮下)을 注射한 群. 6) 全身家兔를 麻醉하여 血壓描記實驗을 하면서 S 또는 R(각각 1 및 5 mg/kg)을 投與한 群.

Syrosingopine(Ciba) 및 reserpine(Ciba)은 각각 같은 量에 구연酸, benzyl alcohol에 溶解시켜 Tween 80 및 蒸溜水로 2.5 mg/ml로 稀釋한 것을 原液으로 使用하였으며 投與直前に saline으로 適宜 稀釋하여 耳靜脈內에 注射하였다. Norepinephrine (*l*-arterenol bitartrate, Sigma)은 原液(2 mg/ml, pH 4.0의 酸性 saline 溶液)을 使用直前に 酸性 saline으로 稀釋하여 使用하였으며 耳靜脈內에 1回 0.5 ml/kg의 容量을 注射하였다. NE는 0.01, 0.05, 0.25, 1.2, 6.0, 30.0, 150.0 μ g/kg를 順次로 注射하였으며 각 注射後 血壓이 注射前의 狀態로 되돌아온 후 約 2分 기다려 다음량을 주었다. Carbachol (chloride, K & K Lab.)은 0.1 mg/kg를 皮下에 注射하였다.

NE에 의한 血壓增加效果는 이 藥物에 의하여 增加된 最高值로 나타냈다.

實驗 成績

1) Syrosingopine, Reserpine 投與直後의 反應

全身麻醉家兔에서 1.2 μ g/kg의 NE에 대한 反應을 觀察한 後 1 mg 및 5 mg/kg의 S 또는 R를 靜注하고 15, 30, 60, 120, 180分後에 각각 NE에 대한 反應을 觀察하였다(Fig. 1).

S 1 mg/kg를 投與한 6例의 家兔에서 모두 15分後에 이미 NE에 대한 反應은 增加하였으며 時間이 지남에 따라 그 增加도 점차 심하여 졌다. 그러나 5 mg/kg를 注射하였을 때는 (8例) NE에 대한 反應의 增加는 顯著치 않았으며 2時間後에 비로소 平均의으로 意義있는 增加를 보였다($P < 0.01$).

R는 1 mg, 5 mg/kg(각각 6例) 어느 量으로써도 注射 15分後부터 NE에 대한 反應은 顯著히 增加하였다. 그러나 一般의으로 5 mg 投與時보다는 1 mg/kg를 投與한 例에서 反應增加가 컸었다.

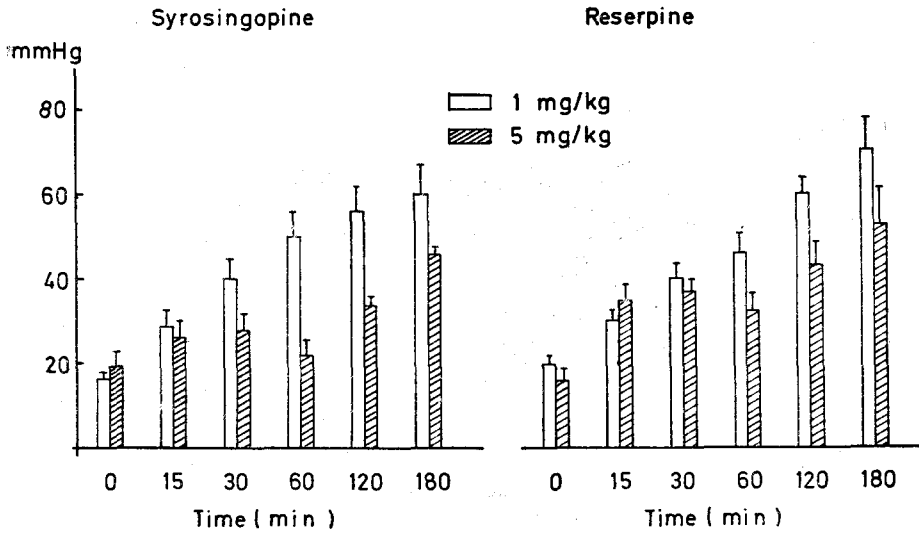


Fig. 1. Modification of pressor effect of NE (1.2 µg/kg) by syrosingopine and reserpine. Ordinate: pressure rise by NE above preinjection level. Abscissae: time(min) after injection of syrosingopine (left) and reserpine (right). Each column is average of 6 to 8 experiments. The bar above column denotes S.E. of the means.

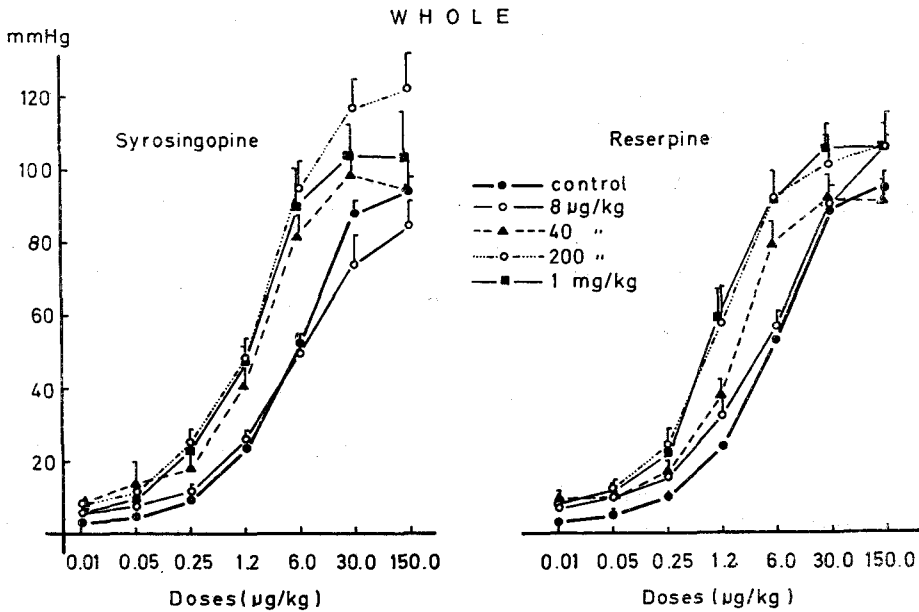


Fig. 2. Effect of various doses of syrosingopine and reserpine on dose-pressor response curve of NE in whole rabbits. Ordinate: pressure rise by NE above preinjection level. Abscissae: doses of NE. The responses were obtained 10 hours after administration of the drugs. The control curve was obtained from 15 to 52 experiments. The other curves were from 5 to 9 experiments. The vertical bars denote S.E. of the mean values.

2) 諸種量の Syrosingopine, Reserpine 投與 10 時間後の 反應

R 投與 10 時間後에 NE 에 대한 家兎血壓反應의 增加가 最高에 達한다 하였음으로 (鄭, 1968), 諸種量の

S 를 投與한 10 時間後에 NE 에 대한 反應을 觀察하여 對照反應과 比較하였다(Fig. 2).

S, 8 µg 및 40 µg/kg 는 家兎血壓自體에는 거의 變動을 일으키지 않았다(90~110 mmHg). 200 µg/kg, 1 mg

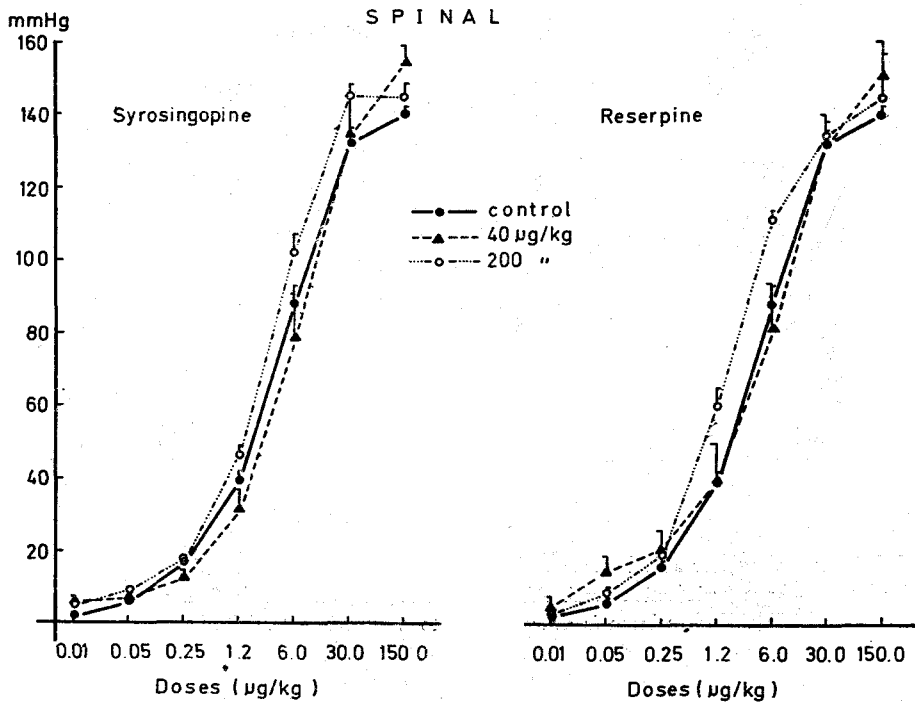


Fig. 3. Effect of various doses of syrosingopine and reserpine on dose-pressor response curve of NE in spinal rabbits. Ordinate and Abscissae: same as in Fig.2. The responses were obtained 10 hours after administration of the drugs. The control curve was obtained from 11 to 20 experiments. The other curves were from 5 to 6 experiments. The vertical bars denote S.E. of the mean values.

/kg 로써는血壓은 50~80 mmHg 였으며 下降됨을 알 수 있었다.

S 8 µg/kg 投與後에는 NE 反應은 增加되지 않았다. 40 µg/kg 投與는 顯著하게 NE 에 대한 反應을 增加시켰다. 200 µg/kg 로써는 40 µg/kg 投與時보다도 NE 反應의 增加는 약간 컸었다. 1 mg/kg 投與는 200 µg/kg 投與와 비슷한 影響을 주었다.

R 는 8 µg/kg 로써 NE 反應을 약간 增加시켰으며 40 µg, 200 µg/kg 로 增量함에 따라 昇壓反應의 強化도 더욱 顯著하여졌다. 그러나 1 mg/kg 로 增量하였을 때는 그 以上の NE 反應의 增加는 없었다.

S 와 R 의 NE 昇壓效果에 미치는 影響力을 比較하면 R 는 이미 8 µg/kg 로써 NE 效果의 強化를 일으켰는데 S 8 µg/kg 는 일으키지 못하였으며, S 및 R 는 각각 200 µg/kg 로써 最高強化를 일으키고 그 程度에는 거의 差異가 없었다.

背髓家兔의血壓은 대단히 낮으며 (20~40 mmHg) NE 에 대한 昇壓反應은 一般的으로 全身家兔에 비하여 컸었다(Fig. 3).

S 또는 R 處理背髓家兔의血壓은 非處理家兔와 差異가 없었다.

S 40 µg/kg 處理背髓家兔의 NE 反應은 對照(非處理)背髓家兔의 反應과 비슷하였으며, 200 µg/kg 處理家兔의 反應은 對照家兔에 비하여 약간 強化되었으나 有意한 差는 아니었다.

R 40 µg/kg 處理背髓家兔의 NE 反應은 對照背髓家兔의 反應과 비슷하였다. 그러나 200 µg/kg 處理家兔의 反應은 對照家兔에 비하여 強化되었으며 1.2 및 6.0 µg/kg 의 NE 에 대한 反應에는 각각 有意한 增加를 볼 수 있었다($P < 0.01$).

即 S 處理背髓家兔와는 달리 R 處理群에서는 NE 에 대한 反應이 強化됨을 알 수 있었다. 鄭(1968)은 R 處理(200 µg/kg) 24 時間後의 背髓家兔의 NE 에 대한 反應이 對照群의 反應에 비하여 增加는 되었으나 有意치는 못하였다고 하였는데 本實驗에서 10 時間後의 反應에는 有意한 差가 있음을 알 수 있었다.

3) Syrosingopine 投與後 時間經過에 따른 NE 反應의 變動

S 200 µg/kg 을 投與하여 각각 4, 10, 24 時間後의 NE 에 대한 反應을 比較하였다(Fig. 4).

4 時間後에 이미 NE 反應은 強化되었고 10 時間後에는 強化는 더욱 顯著하였다. 24 時間後의 反應은 10 時

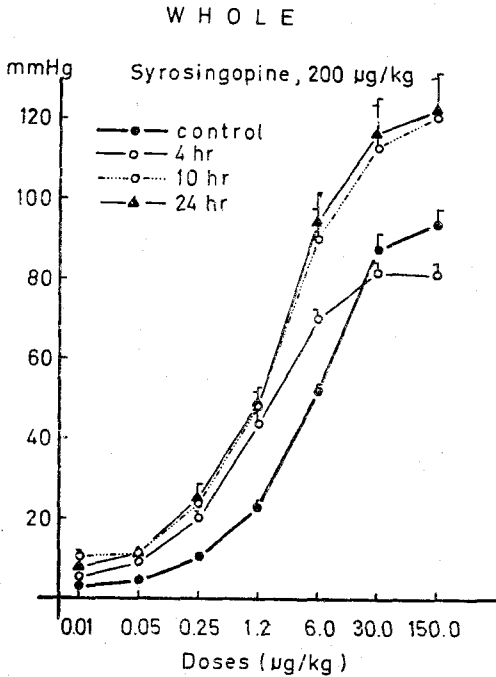


Fig. 4. Effect of syrosingopine (200 µg/kg) administration on dose-pressor response curve of NE in whole rabbits. Ordinate and abscissae: same as in Fig. 2. The control curve is same as in Fig. 2. 4 hr, 10 hr, 24 hr denote the time after syrosingopine administration, when the curves were obtained. Each curve was obtained from 6 to 7 experiments. The vertical bars denote S.E. of the mean values.

間後の 그것과 비슷하였다. S處理 4時間後の 家兎血壓自體는 非處理家兎의 그것과 비슷하였으나 10 및 24時間後の 血壓는 非處理家兎에 비하여 낮았으며 50~80 mmHg였다. Fig. 4에서 10 및 24時間後に 있어서 大量的 NE(6.0, 30.0, 150.0 µg/kg)에 대한 反應이 對照反應에 비하여 큰 것은 NE注射前의 血壓이 낮기 때문이라고 생각된다.

4) Carbochol의 影響

Tetrabenazine에 의한 NE昇壓效果의 強化가 carbochol로써 弱화되며 이는 carbochol의 交感神經節興奮作用에 의한다 하였으므로 (崔, 1969), S 및 R에 의한 NE昇壓效果強化에 미치는 carbochol의 影響力을 檢索하여 보았다.

S 또는 R 대신 saline을 注射하고 2時間 및 6時間後에 각각 carbochol (0.1 mg/kg)을 投與하여 그 2時間後에 NE에 대한 反應을 보았든바 carbochol을 投與

치 않았든 家兎의 反應과 비슷하였다. 또 saline을 주고 2時間後에 carbochol을 注射하고 그 2時間後에 있어서의 NE에 대한 反應도 對照家兎의 反應과 같았다.

S 200 µg/kg를 준 2時間 및 6時間後에 carbochol을 注射하고 그 2時間後 (即 S投與 10時間後)에 NE에 대한 反應을 보았든바 S에 의한 NE反應의 強化는 carbochol로써 影響을 받지 않았다. S 40 µg/kg을 주고, 2時間, 6時間後에 각각 carbochol을 注射하여 그 2時間後에 있어서의 NE에 대한 反應도 carbochol을 注射치 않았을 때의 反應과 差異가 없었다.

S 40 µg/kg을 投與한 4時間後에 NE反應은 顯著히 強化됨을 보았으므로 이 40 µg/kg, 4時間後의 反應은 carbochol로 影響을 받는가를 檢討하여 보았다. 即 S投與 2時間後에 carbochol을 주고 그 2時間後에 NE에 대한 反應을 보았든바 S에 의한 NE反應의 強化는 弱化되어 (Fig. 5), 0.25 및 1.2 µg/kg의 NE에 대한 反應에는 有意한 差가 있었고 (각각 P<0.05) 거의 S處理의 影響을 볼 수 없었다.

R 200 및 40 µg/kg投與 10時間後에 볼 수 있는 NE昇壓效果의 強化도 S處理時와 같이 carbochol로 影響을 받지 않았다. 그러나 R 40 µg/kg處理 4時間後에 볼 수 있는 NE反應의 增加는 carbochol處理로 弱化되었으며 (Fig. 5), S處理時와 같이 0.25, 1.0 µg/kg의 NE에 대한 反應은 有意하게 減少하였었다(각각 P<0.05). 그러나 對照動物의 反應보다는 強하였다.

S 40 µg/kg 4時間後의 家兎血壓自體는 對照全身家兎의 血壓과 거의 差異가 없었으나 (80~110 mmHg), R 40 µg/kg 4時間後의 家兎血壓은 起伏이 컸다(60~100 mmHg). 40 µg/kg의 S 및 R處理 4時間後의 NE에 대한 反應은 S處理時보다도 R處理時 그 強化가 甚하였다.

背髓家兎에 있어서는 S處理는 NE昇壓效果의 有意한 增加를 일으키지 않았으나 S 200 µg/kg處理 10時間後의 背髓家兎의 NE에 대한 反應과 S 200 µg/kg處理 2 및 6時間後에 carbochol를 投與한 背髓家兎의 NE에 대한 反應사이에는 差異가 있었다(Fig. 6). 即 1.2, 6.0 및 30.0 µg/kg에 대한 反應은 carbochol處理로 顯著히 弱化되었었다(각각 P<0.02, P<0.05, P<0.02).

R 200 µg/kg處理 10時間後의 背髓家兎의 NE에 대한 反應과 R處理 2 및 6時間後에 carbochol을 投與한 背髓家兎의 反應은 1.2 µg/kg의 NE에 대한 反應에 差異가 있었다(P<0.01, Fig. 6).

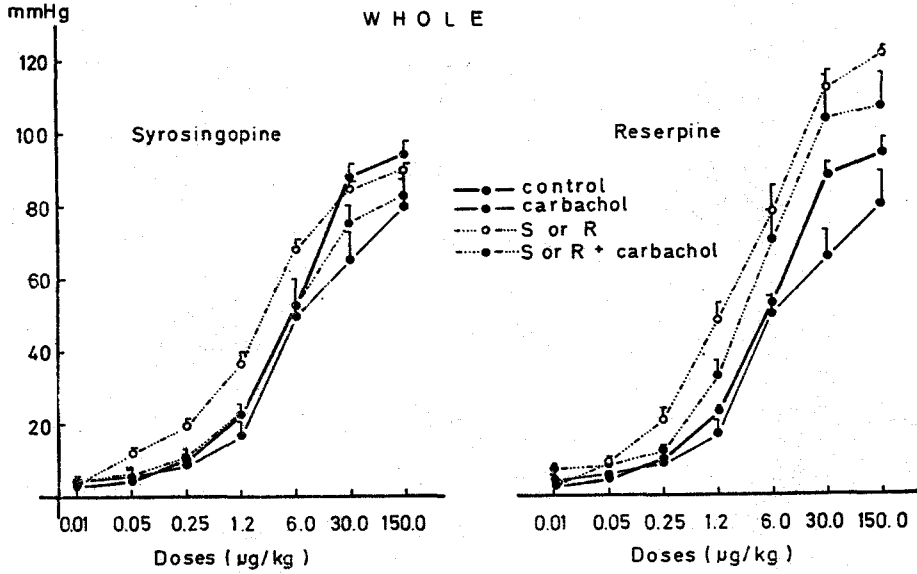


Fig. 5. Influence of carbachol on dose-pressor response curve of NE after administration of syrosingopine and reserpine in whole rabbits. Ordinate and abscissae: same as in Fig. 2. The control curves are same as in Fig. 2. Carbachol-curve was obtained from 6 rabbits which were given carbachol (0.1 mg/kg) 2 hours before experiments. S and R-curve were from each 6 rabbits which were given the drugs (40 µg/kg, each) 4 hours before experiments. S+carbachol and R+carbachol curve were from each 6 rabbits which were given the drugs 4 hours before and carbachol (0.1 mg/kg) 2 hours before experiments. The vertical bars denote S.E. of the mean values.

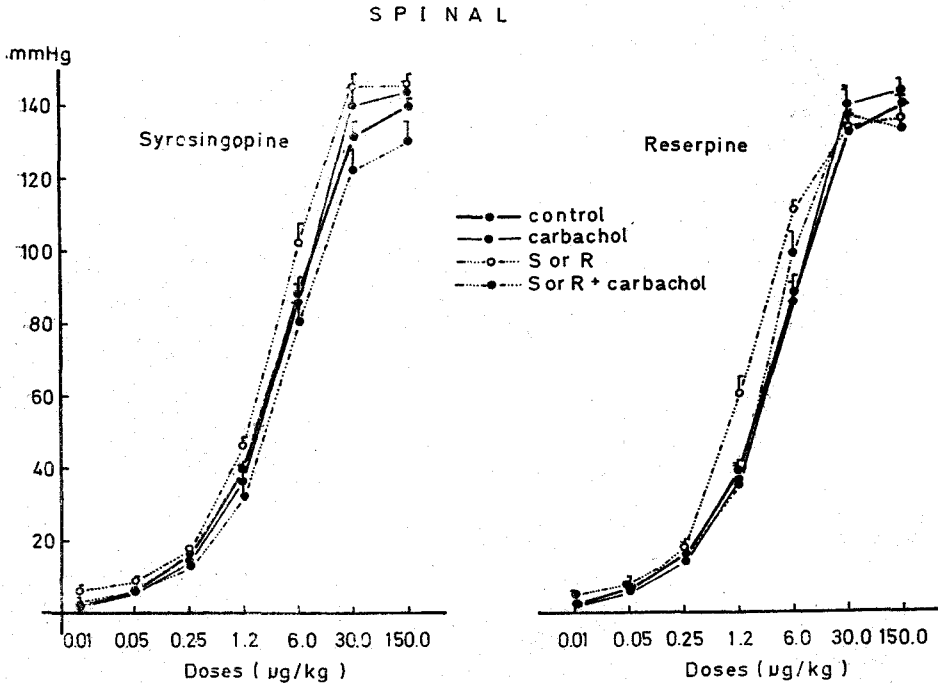


Fig. 6. Influence of carbachol on dose-pressor response curve of NE after administration of syrosingopine and reserpine in spinal rabbits. Ordinate and abscissae: same as in Fig. 2. The control curves are same as in Fig. 3. Carbachol-curve was obtained from 6 rabbits which were given carbachol (0.1 mg/kg) 4 hours and 8 hours before experiments. S and R-curve were from 6 rabbits which were given the drugs (200 µg/kg, each) 10 hours before experiments. S+carbachol and R+carbachol curve were from each 6 rabbits which were given the drugs 10 hours before, and carbachol (0.1 mg/kg) 4 hours and 8 hours before experiments. The vertical bars denote S.E. of the mean values.

考 按

本實驗成績은 syrosingopine (S) 處理家兔의 NE에 대한 血壓反應은 非處理家兔에 比하여 顯著히 強化됨을, 卽 S로써 NE에 대한 supersensitivity가 發生함을 가리키고 있다. 또한 이 supersensitivity 發生에는 S의 量 및 投與後의 經過時間이 큰 役割을 하고 있음을 알 수 있다. 적어도 S 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 주어 10時間이 經過하여야 NE 効果의 強化가 最高에 이르름을 가리키고 있다.

Reserpine(R) 및 S를 比較할때 1) S 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 處理 10時間後에는 NE 効果의 強化는 볼 수 없었으나 同量의 R 處理後에는 NE 効果의 強化를 볼 수 있었고 (Fig 2), 2) S 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 4時間後와 R 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 4時間後의 NE 反應을 比較할때 R 處理時가 NE 効果의 強化가 顯著하였으며 (Fig. 5), 3) 脊髓家兔에 있어서 S 處理後에는 NE 効果의 強化가 뚜렷지 않았으나, R 處理後에는 뚜렷하였다는 點등이다. 그러나 S나 R나 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 10時間後에 볼 수 있는 NE 効果의 強化程度는 비슷하였다.

藥理學的으로 S 및 R의 差異는 R는 少量으로써 腦 및 末梢交感神經支配組織의 catecholamine의 減少를 일으키나, 少量의 S는 腦中 catecholamine 含量에는 影響을 미치지 않고 末梢器官의 그것만을 減少시킨다는 點이다(Orlans 등, 1960; Pham-Huu-Chanh & Schaeprdryver, 1965). Burn 및 Rand (1958, 1959)가 말한 것 처럼 R에 의한 NE 効果의 強化에 末梢組織中の catecholamine의 減少가 役割을 한다면 R 處理後보다 S 處理後에 NE의 効果의 強化가 더 顯著하여야 할 것인데 本實驗에서 그렇지 않았다. 이 點은 末梢組織中の catecholamine의 減少는 NE에 대한 supersensitivity 發生에 決定的인 因子가 되지 못하는 것을 示唆하고 있다. 上記한 것 처럼 NE의 昇壓效果의 強化가 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 S 處理後에는 볼 수 없고, 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 4時間후에도 弱하였으나, 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 R로써는 이미 나타난 것은 R 또는 S 處理後의 NE에 대한 反應性的의 增加가 末梢組織의 catecholamine보다도 腦內 catecholamine의 減少와 密接한 關係가 있음을 示唆하고 있다. 脊髓家兔에 있어서 同量(200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)의 S 및 R를 使用時 R 處理後에는 NE 効果의 強化가 顯著하였으나 S 處理時에는 顯著치 못한것도 S 및 R의 腦에 미치는 作用이 NE-supersensitivity 發生에 큰 役割을 함을 가리키고 있다.

崔(1969)는 tetrabenazine에 의한 NE에 대한 家兔 血壓反應의 強化가 carbachol로써 抑制된다 하였고 Fleming(1968)은 交感神經節遮斷劑處理後에 일어나는

海濱腸片의 acetylcholine, histamine 등에 대한 supersensitivity 發生이 carbachol로써 抑制됨을 報告 하였으며 이는 carbachol의 自律神經節興奮效果에 의한 것이라 하였다. 本實驗에서 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 S 또는 R 處理 4時間後에 볼 수 있는 NE 効果의 強化는 carbachol로 抑制되었다. S 또는 R 處理後의 NE 効果의 強化는 徐徐히 일어나며 10時間에 最高에 이르름으로 (Fig. 4; 鄭, 1968) 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 4時間後에는 S 또는 R에 의한 NE 効果強化過程이 進行中에 있다고 推測된다. 이때 carbachol로써 交感神經節을 興奮시키면 그 進行이 阻止되는 것은 R 또는 S에 의한 NE-supersensitivity 發生에 交感神經節이 役割을 함을 가리키고 있다. R 또는 S에는 交感神經節에 대한 直接 作用이 없고 交感神經中樞機能을 低下시키는 性質이 있음으로 R 또는 S 投與後에는 二次的으로 交感神經節의 機能이 低下될 것이다. 이때 carbachol로써 交感神經節을 興奮시키면 NE-効果의 強化가 나타나지 않은 것은 R 또는 S에 의한 NE-supersensitivity 發生에는 交感神經系의 tone의 減少가 重要な 役割을 하고 있음을 가리키고 있다.

本實驗에서 S 또는 R를 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上 使用時 10時間後에 일어나는 NE 効果의 強化에는 carbachol은 影響을 주지 못하였다. 이것은 1) R 또는 S에 의한 交感神經系 tone의 減少가 아주 甚하여 本實驗에 使用한 量의 carbachol로써는 이 減少에 이겨내지 못한 것이거나 2) carbachol의 作用點으로 看做되는 交感神經節以外的 場所에 R 및 S가 作用하는 것으로 看做할 수 있다.

Trendelenburg (1966)는 R는 交感神經末端에 있어서의 “NE-retention”을 妨害함으로써 中樞로 부터의 impulse에 의하여 效果細胞에 作用하는 NE를 枯渴시켜 效果細胞를 “inactive”한 狀態 卽 NE의 作用을 받지 않은 狀態에 두게 한다는 것이며, 이러한 狀態가 一定期間을 넘은後에 NE를 주면 效果細胞는 supersensitive하게 反應케 된다 하였다. 本實驗에서 R 또는 S에 의한 NE 効果의 強化가 carbachol로써 抑制되지 못한 것은 “NE-retention”의 妨害 卽 carbachol의 作用點과 關係없는 機轉에 의하여 NE-supersensitivity가 일어나는데 그 原因이 있는 것으로 解釋된다.

卽 R 또는 S에 의한 NE-supersensitivity 發生에는 두가지 因子 1) 中樞로 부터 末梢에 傳達되는 交感神經 impulse의 減少, 2) 神經末端에 있어서의 “NE-retention”의 妨害가 關係 있는 것 같다. 前者인 中樞로 부터의 impulse의 減少는 R 또는 S의 腦組織中の NE 枯渴效

果에 密接한 關係가 있음은 이미 本 考按에서 言及 하였고 tetraabenazine 實驗(崔, 1969) 등으로 明白하다. 그러나 두가지 因子 모두 結果의 效果細胞에 미치는 交感 神經系의 影響力을 除去하는 것이며 一般의 超sensitivity 發生이 效果細胞의 "inactivation"에 연유한다는 諸家의 學說이 妥當한 것 같다(Trendelenburg, 1956; Trendelenburg & Weiner, 1962; Emmelin, 1961; Reas & Trendelenburg, 1967).

S 또는 R 注入直後에 NE 에 대한 血壓反應 또는 其他交感神經支配組織의 反應이 增加된은 많은 사람에게 의하여 報告되어 있으며 (Innes, 1960; Nakamura & Shimamoto, 1960; 鄭, 1958; Pham-Huu-Chanh & Schapdryver, 1965), 이는 R 注入으로 血中 catecholamine 濃도가 增加됨으로 일어나는 것으로 解釋되고 있다 (Muscholl & Vogt, 1957; Kroneberg & Schumann, 1958).

本 實驗에서 S 또는 R 를 1 mg/kg 使用하였을 때는 顯著한 NE 效果의 增強이 있었는데 5 mg/kg 으로써는 오히려 그 增強이 弱화되었고 특히 S 5 mg/kg 으로써는 NE 效果의 增強이 아주 微弱하였다. 本 實驗成績만으로써는 이 機轉에는 言及할 수 없으나, R 自體에 直接 NE-receptor 를 遮斷하는 性質이 있음이 提示되어 있는 것으로 미루어 (Azarnoff & Burn, 1961) 血管壁에 대한 NE 效果에 直接拮抗함으로써 일어나는 것으로 생각되며, S 가 R 보다도 이 性質이 強함을 推測할 수 있다.

要 約

1) 全身家兔 및 脊髓家兔에 있어서 syrosingopine(S) 및 reserpine(R) 處理後에 일어나는 norepinephrine (NE)에 대한 血壓反應의 強化를 比較하였다.

2) 使用한 S 및 R 의 量은 體重 1 kg 當 8, 40, 200 μ g 및 1 mg 이었으며 S 또는 R 注射後 4, 10 및 24 時間後에 NE(0.1, 0.5, 0.25, 1.2, 6.0, 30.0, 150.0 μ g/kg)에 대한 反應을 보았다.

3) 全身家兔에 있어서 S 에 의한 NE 昇壓反應의 強化는 40 μ g/kg 으로써, R 에 의한 強化는 8 μ g/kg 으로써 일어났으며, S 및 R 모두 200 μ g/kg, 10 時間後에 最高強化를 볼 수 있었다.

4) 脊髓家兔에 있어서는 S(200 μ g/kg)에 의한 NE 昇壓反應의 強化는 微弱하였으나 R(200 μ g/kg)으로써는 一部 NE 量(1.2, 6.0 μ g/kg)에 대한 反應의 強化는 顯著하였다.

5) 全身家兔에서 S 및 R, 각각 40 μ g/kg 投與 4 時

間後에 일어나는 NE 效果의 強化는 carbachol 處理로써 顯著히 抑制되었다.

6) 脊髓家兔에서 S 및 R 각각 200 μ g/kg 投與 10 時間後에 보는 NE 에 대한 反應增加는 carbachol 處理로써 抑制되었다.

7) 全身家兔에서 S 및 R(1 mg/kg)에 의한 NE 에 대한 反應의 強化는 注射 15 分後 부터 볼 수 있었다.

8) S 및 R 에 의한 NE-supersensitivity 發生에는 이들 物質의 末梢組織의 catecholamine 含量에 미치는 影響보다 中樞의 catecholamine 含量에 미치는 影響이 더 큰 意義가 있으며, 中樞에 대한 作用結果 일어나는 交感神經系의 tone 의 弱화가 큰 役割을 하는 것으로 생각된다.

參 考 文 獻

- 1) Azarnoff, D.L. & Burn, J.H.: *Effect of noradrenaline on the action of nicotine and tyramine on isolated atria. Br. J. Pharmacol.*, 16:335-343, 1961.
- 2) Burn, J.H. & Rand, M.J.: *The actions of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine. J. Physiol.*, 144:314-336, 1958.
- 3) Burn, J.H. & Rand, M.J.: *The cause of the supersensitivity of smooth muscle to noradrenaline after sympathetic degeneration. Ibid.*, 147:135-143, 1959.
- 4) 崔承九: *Tetraabenazine 의 Norepinephrine 昇壓效果의 強化作用. 大韓藥理學雜誌*, 5:65-72, 1969.
- 5) 鄭宙炅: *Reserpine 處理後의 Norepinephrine 에 대한 家兔 血壓反應의 變動. 全南醫大雜誌*. 5:235-246, 1968.
- 6) Emmelin, N.: *Supersensitivity following "pharmacological denervation." Pharmacol. Rev.*, 13:17-37, 1961.
- 7) Fawaz, G.: *Cardiovascular pharmacology. Ann. Rev. Pharmacol.*, 3:57-85, 1963.
- 8) Fleming, W.W.: *Nonspecific supersensitivity of the guinea-pig ileum produced by chronic ganglion blockade. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 16:277-285, 1968.
- 9) Goodman, L.S. & Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics. 3rd Ed. pp. 569-570, 1965, MacMillan Co., New York.*
- 10) Holzbauer, M. & Vogt, M.: *Depression by reser-*

- pine of the norepinephrine concentration in the hypothalamus of the cat. J. Neurochem.*, 1:8-11, 1956.
- 11) Innes, I.R.: *Sensitization of the nictitating membrane to sympathomimetic amines by reserpine. Fed. Proc.*, 19:285, 1960.
 - 12) Kroneberg, G. & Schümman, H.J.: *Adrenalinsekretion und Adrenalinverarmung der Kaninchennebennieren nach Reserpin. Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 234:133-146, 1958.
 - 13) Muscholl, E. & Vogt, M.: *The concentration of adrenaline in the plasma of reserpinized rabbits. Br. J. Pharmacol.*, 12:532-535, 1957.
 - 14) Nakamura, K. & Shimamoto, K.: *The effects of reserpine on the responses of the nictitating membrane in the cat. Jap. J. Pharmacol.*, 9:150-158, 1960.
 - 15) Orlans, F.B.H., Finger, K.F. & Brodie, B.B.: *Pharmacological consequences of the selective release of peripheral norepinephrine by syrosingopine(SU 3118). J. Pharmacol. Exp. Therap.* 128:131-139, 1960.
 - 16) Pham-Huu-Chanh & Schaeprdryver, A.F.: *On the pharmacology of syrosingopine and reserpine. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 157:207-213, 1965.
 - 17) Quinn, G.P., Shore, P.A. & Brodie, B.B.: *Biochemical and pharmacological studies of RO-1-9569 (tetrabenazine), a nonindole tranquilizing agent with reserpine-like effects. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 127:103-109, 1959.
 - 18) Reas, H.W. & Trendelenburg, U.: *Changes in the sensitivity of the sweat glands of the cat after denervation. Ibid.*, 156:126-136, 1967.
 - 19) Tomen, J.E.P.: *Some aspects of central nervous pharmacology. Ann. Rev. Pharmacol.*, 3:153-184, 1963.
 - 20) Trendelenburg, U.: *Mechanisms of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. Pharmacol. Rev.*, 18:629-640, 1966.
 - 21) Trendelenburg, U. & Weiner, N.: *Sensitivity of the nictitating membrane after various procedures and agents. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 156:152-161, 1962.