

한국형 출혈열 저혈압기에서 Naloxone 투여후 뇌하수체 호르몬의 변동

서울대학교 의과대학 내과학교실

임상무 · 조보연 · 이흥규 · 이정상 · 고창순

한림대학교 의과대학 내과학교실

김 병 태

= Abstracts =

Changes of Pituitary Hormones after Injection of Naloxone in the Hypotensive Phase of Korean Hemorrhagic Fever

Sang Moo Lim, M.D., Byung Tae Kim*, M.D., Bo Youn Cho, M.D.

Hong Gyu Lee, M.D., Jung Sang Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

*Hallym Medical College

The opiate antagonist, naloxone, was injected for the reversal of hypotension due to Korean hemorrhagic fever, and the authors observed changes in pituitary hormones.

In the hypotensive phase of the Korean hemorrhagic fever, the β -endorphin was high, and normalized gradually in the diuretic and convalescent period.

The naloxone raised the pulse rate and the blood pressure within 30 minutes without change in the central venous pressure.

Around 30 minutes after the injection of the naloxone, the β -endorphin, ACTH and cortisol rose.

The prolactin fell down 60 minutes after the naloxone injection.

서 론

Opium이 인류에 사용된 역사는 이천년 이상이며, 그 약리작용에 관하여 다각적인 연구가 있어왔다. Pert등¹⁾이 신경조직에서 opiate receptor를 발견한 이후 endogenous morphine 즉 endorphin들과 이의 receptor에 관한 물리 화학적 및 생리학적 연구가 계속되었다. Guillemin등²⁾이 stress에 대한 반응으로 β -endorphin이 ACTH와 함께 분비됨을 밝혔고, Holaday등³⁾은 opiate receptor인 naloxone이 동물실험에서 endotoxin에 의한 shock을 회복시킴을 보고하

였으며, Peters등⁴⁾이 인체의 septic shock에 naloxone을 투여하여 혈압상승효과를 관찰하였다. 이러한 현상의 작용을 이해하기 위한 연구로 Tayler등⁵⁾은 β -endorphin을 정상인에 투여하여 ACTH와 cortisol의 농도가 떨어짐을 보고하였고, Rittmaster등⁶⁾은 morphine을 정상인에 투여하였을때 ovine-CRH에 대한 pituitary adrenal axis의 반응이 억제됨을 보고하여 naloxone의 효과가 hypothalamo-pituitary adrenal axis에 작용한 결과임을 시사하였다.

한국형 출혈열은 뇌하수체, 우심방 및 신수질에 출혈이 특징적이며 발열후 저혈압기가 일과성으로 나타나는 급성질환으로, 시상하부에는 초점성 출혈이외에는 변화

가 없는 것으로 알려져 있으나, 뇌하수체의 병변에 따른 기능상의 변동이 예상되며, 특히 shock 상태에서 신경 내분비계통의 역할은 클것으로 예상되어 naloxone에 의한 혈압의 상승 및 뇌하수체호르몬의 변동을 관찰할 수 있을 것으로 기대된다. 저자들은 shock에서의 β -endorphin의 상승이 CRH에 의한 ACTH의 분비에 대해 음성되먹이기로 작용하며, naloxone이 이 기전을 방해하여 ACTH 및 cortisol의 분비가 촉진된다는(Fig. 1) 가정하에 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1985년 12월에 발생한 전형적인 임상상을 가지며 간접면역형광법상 양성인 20대의 한국형 출혈열 환자 9명의 저혈압기에 우측 상박에 정맥절개술을 시행하고, 5분마다 혈압, 맥박수 및 중심정맥압을 관찰하였다. 정맥절개술 30분 이후에 15분 간격으로 2회 ml당 7.5 mg의 EDTA를 혼합한 혈장을 채취한후 8 ml의 naloxone을 5분간 서서히 정맥주사하였다. 주사후 15분 간격으로 150분간 혈장을 채취하여 -60°C 의 냉동고에 보관하였다.

질병의 경과에 따라 핏뇨기, 이뇨기 및 회복기에 각각 15분 간격으로 2회 혈장을 채취하여 -60°C 에 보관하였다.

호르몬의 측정은 β -endorphin과 ACTH는 INC회사의 kit를, prolactin과 cortisol은 Amersham회사의 Kit를 사용하여 방사면역측정법을 시행하였다. 각각 호르몬의 기저치와 최고치를 one-tailed paired t-test에 의하여 유의성을 검증하였다.

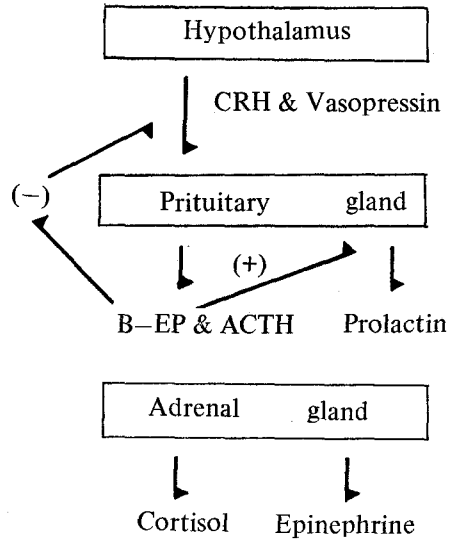


Fig. 1. Hypothesis: Negative feedback of β -endorphin on ACTH release and prolactin releasing effect. Naloxone seems to block these action.

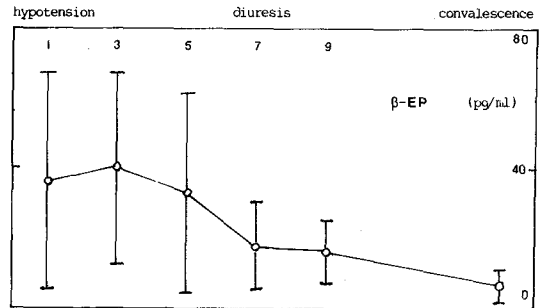


Fig. 2. Change in plasma β -endorphin during the disease course.

Table. 1. Clinical Picture and Hormonal Change with Naloxone

Case	BP	PR	B-endorpin		ACTH		Cortisol		Prolactin Suppression	Oliguria
			before	after	before	after	before	after		
1	↑	NC	H	↑	H	↑	N	↑	+	-
2	↑	↑	N	↑	N	↑	N	↑	+	-
3	↑	↑	N	↑	N	NC	H	NC	-	-
4	↑	↑	H	NC	N	↑	H	↑	+	-
5	↑	↑	H	↑	N	↑	H	↑	+	+
6	↑	NC	H	NC	H	NC	H	↑	partial	+
7	NC	NC	H	↑	H	↑	H	NC	partial	+
8	NC	NC	H	↑	N	↑	H	NC	partial	+
9	↑	↑	H	NC	N	↑	N	NC	-	+

결 과

1. 질병 경과중의 혈장 β -endorphin의 변화 (Fig. 2)

혈장 β -endorphin은 저혈압기 및 회복기에 높은 농도를 보이다가 이뇨기에 감소하여 회복기에는 정상으로 복귀하였다($p < 0.05$).

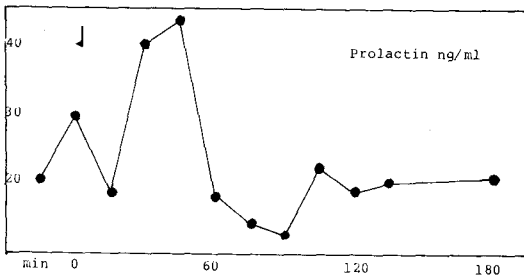
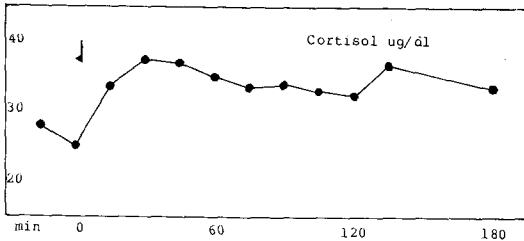
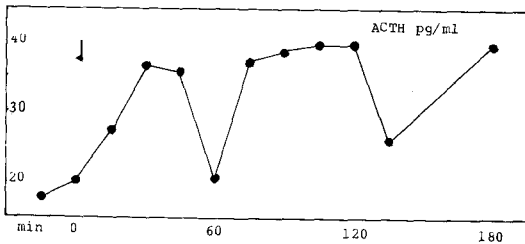
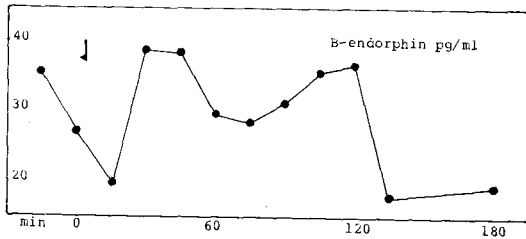


Fig. 3. Change in β -endorphin ACTH, cortisol and prolactin-after naloxone injection.

2. Naloxone 투여후의 혈류역동학적 및 각종 내분비 홀몬의 변화 (Fig. 3, Table 1)

기저치가 상승되어 있던 β -endorphin은 naloxone 투여 직후 감소하며 ACTH와 함께 상승하였다($p < 0.1$). ACTH는 주사후 30분에 상승하여 지속되었으며($p < 0.05$), Cortisol도 같은 양상을 보였다($p < 0.05$).

prolactin은 naloxone 주사 60분이후에 pulsatile discharge가 감소하였다($p < 0.05$).

혈압, 맥박수의 상승은 주사후 15~30분에 관찰되었으며 중심정맥압의 변동은 없었다.

질병의 경과중 핏조기가 있었던 예보다 없었던 예에서 naloxone 투여에 의한 혈압, 맥박수 및 홀몬의 변동이 빈번하였다.

고 안

동통과 shock은 동시에 발생하는 경우가 많고, opiates는 동통을 완화시키나 shock은 악화시키는 것으로 생각되며, 여러가지 형태의 shock에서 naloxone은 이들을 역전시킨다는 보고들이 있다.

Holiday등⁴⁾은 쥐의 endotoxin에 의한 shock에서 10 mg/kg의 naloxone을 투여하여 맥박수의 상승과 함께 혈압의 상승을 관찰하였고, 정상대조군에서는 이러한 현상이 없음을 보아 shock의 병태생리에 β -endorphin이 어떤 역할을 할것으로 추측하였고, Lemaire등¹⁷⁾은 정상 쥐에 30~150 μ g/kg의 β -endorphin을 주사하여 일시적인 혈압의 강하를 관찰하였으며 60 μ g/kg의 naloxone의 전처치가 이를 예방할 수 있으나 β -endorphin 투여 후에는 효과가 없으며 serotonin antagonist들의 전처치가 예방효과가 있고, serotonin의 uptake inhibitor가 β -endorphin의 강압효과를 증가시킴을 관찰하여 β -endorphin의 혈압강하효과가 serotonergic pathway를 거침을 주장하였다. Farsang등⁸⁾은 본태성고혈압이 있는 쥐에서 Clonidine의 혈압강하효과를 naloxone과 yohimbine이 억제하나 morphine의 혈압강하효과는 naloxone만 억제할 수 있음을 관찰하여 중추신경계의 α -adrenergic stimulant의 혈압강하작용에 opioidergic요소가 있음을 주장하였다. Curtis등⁹⁾은 고양이의 hemorrhagic shock에서 naloxone을 8 mg/kg/hr의 속도를 투여하여 대조군보다 동맥압이 높게 유지됨

과 myocardial depressant factor의 생성을 방지함을 관찰하여 lysosomal membrane의 안정화와 antiproteolytic effect가 naloxone의 직접적인 효과임을 주장하였다. Gahhos등¹⁰⁾은 폐지의 septic shock에서 2 mg/kg의 naloxone 투여후 혈압과 심박출량의 일과성 증가 외에 혈중 glucagon과 cyclic AMP의 증가를 관찰하였으며 cortisol의 변화는 관찰하지 못하였으나 4 mg/kg의 morphine 투여후 혈압의 강화와 폐 wedge압의 상승을 관찰하여 opiates의 shock에서의 역할이 adenylate cyclase와 cyclic AMP 계통에 의한 것임을 시사하였다. Vargish등¹¹⁾은 개에서 치료하지 않은 상태의 출혈성 shock에 다량의 corticosteroid와 naloxone의 효과를 비교하여 2 mg/kg의 naloxone를 투여하였을 때 다량의 corticosteroid를 투여하였거나 steroid와 naloxone을 동시에 투여하였을 때 보다 혈류역학적 개선이 현저하여 corticosteroid가 ACTH의 분비를 억제하여 naloxone의 효과를 방해함을 주장하였다. Davis등¹²⁾은 쥐에서 뇌하수체를 제거한 후, endotoxin shock을 유발하여 1 mg/kg naloxone의 치료효과에 뇌하수체가 필요하며, shock의 진행에 뇌하수체의 endorphin이 무관함을 주장하였다. 인간의 septic shock에서의 naloxone의 효과는 Peters등⁴⁾이 8 mg을 투여하여 중심정맥압의 변동없이 맥박수와 혈압의 상승을 관찰하였으며 부신기능저하증에서 효과없음을 보고하였다. 이들 여러 실험결과를 투여한 naloxone의 용량도 다르고 추측하는 작용기전도 다르나 shock의 역전에 naloxone이 효과있음을 보여준다.

opiate에 의한 뇌하수체-부신의 조절은 Guillemin등²⁾이 뇌하수체에서 β -endorphin과 ACTH가 함께 분비됨을 보고한 이후 다각적인 연구가 있어왔으며, Naber등¹³⁾은 정상 지원자에서 8 mg의 naloxone을 투여하여 혈중 cortisol의 증가를 관찰하였고 20 mg을 투여하여 β -endorphin과 cortisol이 함께 상승함을 관찰하여 이들 반응이 투여용량과 관계있음과, 중추신경계의 norepinephrine의 대사에 endorphin이 관여함을 주장하였다. Grossman등¹⁴⁾은 1 mg의 met-enkephalin analogue인 DAMME이 혈중 cortisol을 저하시키며, 16 mg의 naloxone이 ACTH, LPH와 cortisol을 상승시키며, circadian rhythm과는 무관함을 관찰하여 μ -receptor가 아닌 δ -receptor가 ACTH의 분비억제에 관여함을 주장하였다. Tayler등⁵⁾은 정상인에 β -endorphin을 투여하여 혈중 ACTH와 cortisol이 저하함과 prolactin이 상

승함을 관찰하여, 뇌하수체 내에서의 β -endorphin의 short loop feedback을 통한 ACTH 분비억제와 시상하부에서의 CRH나 dopamine 분비억제를 그 작용기전으로 제시하였고, dopamine의 분비억제는 또한 prolactin의 분비를 촉진한다고 주장하였다. Rittmaster등⁶⁾은 morphine이 ovine CRH의 투여에 의한 ACTH의 분비를 억제하며, vasopressin이나 catecholamine등의 뇌하수체 이전의 인자들에 영향을 미칠 가능성을 시사하였으며, 특히 vasopressin의 분비를 morphine이 억제하여 CRH의 보조인자로서의 작용을 제거한 결과일것을 시사하였다.

Sympathoadrenomedullary pathway를 통한 opiates의 심혈관에 대한 작용은 Pfeiffer등¹⁵⁾이 쥐에서 μ -agonist 투여후 교감신경계의 작용이 항진되고 미주신경의 흥분이 제거된 쥐에서는 빈맥이 나타나지 않고, naloxone에 의한 맥박수의 증가는 미주신경의 흥분을 차단한 것임을 주장하였다. 또한 naloxone 투여후 혈중 vasopressin이 증가함을 관찰하였으나 혈압의 변동과는 관계없다고 주장하였다. Mannelli등¹⁶⁾은 10 mg의 naloxone을 수술후 재발한 pheochromocytoma 환자에 투여하여 20분 이내에 혈압의 상승과 함께 혈중 epinephrine과 norepinephrine의 상승을 관찰하여 종양의 재발을 예견하였으며 μ -receptor 아닌 다른 기전에 의한 것임을 주장하였다. Mannelli등¹⁷⁾은 또한 정상인에게 0.4 mg, 4.8 mg, 10 mg의 naloxone을 투여하여 10 mg에서만 혈중 epinephrine이 상승함과 norephrine은 변동없음을 관찰하였다.

Prolactin이 stress에 의해 분비됨과 naloxone이 이것을 억제함은 잘 알려져 있으며 van Vugt등¹⁸⁾은 쥐에서 여러가지 형태의 stress를 가하여 혈중 prolactin이 상승함과 0.2 mg/kg의 naloxone이 이를 억제함을 관찰하였으며 serotonin이나 dopamine이 관여함을 시사하였다. Janowsky등¹⁹⁾이 20 mg의 naloxone을 정상인에 투여하여 30분 이내에는 혈중 prolactin의 변화가 없음을 보고하였고, Rubin등²⁰⁾은 0.2 mg/kg의 naloxone를 정상인에 투여하여 60~240분 후에 혈중 prolactin이 감소함을 보고하였다. Castanas등²¹⁾은 opioid binding site가 뇌하수체의 prolactinoma 세포에 있으며 prolactin의 분비에 대한 dopamine의 억제를 opiate가 풀어줌을 관찰하였다.

pulsatile한 분비를 보이는 뇌하수체출몰들의 연구방

법으로 연속적인 측정에서 pulse를 분석하여 그 분비 횟수를 비교하는 방법들이 Santen²²⁾, Merriam²³⁾, Clifton²⁴⁾ 등에 의해 제시되고 있으며, 이를 위하여는 24시간 동안 15~20분 간격으로 sampling을 하여 일중 변동 및 noise를 computer에 의존하여 제거한 후 data를 얻게 되는 바, 앞으로 투약 및 처치의 변화를 관찰할 때에 기저치를 처치후 관측시간 만큼 관찰하여 pulse의 숫자를 비교하거나 curve 아래의 면적을 비교하는 것이 옳을 것으로 생각된다.

결 론

한국형 출혈열의 저혈압기에 shock의 역전을 위하여 opiate antagonist naloxone을 8 mg 투여한 후 뇌하수체 홀몬들을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 한국형 출혈열의 저혈압기에 혈중 β -endorphin이 상승되어있으며 이노기와 회복기에 서서히 정상으로 복귀하였다.

2) naloxone 투여후 맥박수의 상승과 함께 혈압의 상승이 30분 이내에 나타났다.

3) naloxone 투여후 30내지 60분에 β -endorphin, ACTH 및 cortisol의 혈중농도가 상승하였다.

4) Prolactin은 naloxone 투여 60분이후에 분비가 감소하였다.

이상에서 naloxone은 한국형 출혈열의 Shock을 역전시켜주며, 그 작용기전으로 ACTH의 분비에 음성되던 이기로 작용하는 β -endorphin의 역할을 차단하여 혈중 ACTH 및 cortisol을 상승시킴을 확인하였으며, 이외에도 부신 수질의 epinephrine 분비를 시사하는 결과를 얻었다.

REFERENCES

- 1) Pert CB, Snyder SH: *Opiate receptors: Demonstration in nervous tissue. Science* 179:1011-1014, 1973
- 2) Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minck S, Ling N, Rivier C, Vale W, Bloom F: β -endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland, *Science* 197:1367-1369, 1977
- 3) Holaday JW, Faden AI: *Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests roles of endorphins in shock. Nature* 275:450-451, 1978

- 4) Peters WP, Johnson MW, Friedman PA, Mitch WE: *Pressor effect of naloxone in septic shock. Lancet* 529-532, 1981
- 5) Taylor T, Dluhy RG, Williams GH: β -endorphin suppresses adrenocorticotropin and cortisol levels in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 592-596, 1983
- 6) Rittmaster RS, Cutler GB, Sobel DO, Goldstein DS, Koppelman MCS, Loriaux DL, Chrousos GP: *Morphine inhibits the pituitary-adrenal response to ovine corticotropin-releasing hormone in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab* 60:891-895, 1985
- 7) Lemaire I, Tseng R, Lemire S: *Systemic administration of β -endorphin: potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway. Proc Natl Acad Sci. USA* 75:6240-6242, 1978
- 8) Farsang C, Ramirez-Gonzalez MD, Mucci L, Kunos G: *Possible role of an endogenous opiate in the cardiovascular effects of central alpha adrenoceptor stimulation in spontaneously hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther* 214:203-208, 1980
- 9) Curtis MT, Lefer AM: *Protective actions of naloxone in hemorrhagic shock. Am J Physiol* 239:H416-H421, 1980
- 10) Gahhos FN, Chiu RCJ, Hinchey EJ, Richard GK: *Endorphins in Septic shock. Arch Surg* 117:1053-1057, 1982
- 11) Vargish T, Gurll NJ, Reynolds DG, Lutz SA, Ganes EM: *Hemodynamic changes following corticosteroid and naloxone infusion in dogs subjected to hypovolemic shock without resuscitation. Left sciences* 33: 489-493, 1983
- 12) Davis SD, McDonald WJ, Kendall JW, Potter DM: *Endotoxin shock: prevented by naloxone in intact but not hypophysectomized Rats. Proc Soc Exp Biol Med* 175:380-385, 1984
- 13) Naber D, Pickar D, Davis GC, Cohen RM, Jimerson DC, Elchisak MA, Defraits EG, Kalin NH, Risch SC, Buchsbaum MS: *Naloxone effects on β -endorphin, cortisol, prolactin, growth hormone, HVA and MHPG in plasma of normal volunteers. Psychopharmacol* 74:125-128, 1981
- 14) Grossman A, Gaillard RC, McCartney P, Rees LH, Besser GM: *Opiate modulation of the pituitary-adrenal axis: effects of stress and circadian rhythm. Clin Endocrinol* 17:279-286, 1982
- 15) Pfeiffer A, Feuerstein G, Zerbe RL, Faden AI, Kipin IJ: μ -Receptors mediate opioid cardiovascular effects

- at anterior hypothalamic sites through sympatho-adrenomedullary and parasympathetic pathways. Endocrinol 113:929-938, 1983*
- 16) Mannelli M, Maggi M, DeFeo ML, Cuomo S, Forti G, Moroni F, Giusti G: *Naloxone administration releases catecholamines. NEJM 308:654-655, 1983*
- 17) Mannelli M, Maggi M, De Feo ML, Como S, Delitala G, Giusti G, Serio M: *Effects of naloxone on catecholamine plasma levels in adult men. A dose-response study. Acta Endocrinol 106:357-361, 1984*
- 18) Van Vugt DA, Bruni JF, Meites J: *Naloxone inhibition of stress-induced increase in prolactin secretion. Life Sci 22:85-90, 1978*
- 19) Janowsky D, Judd L, Huey L, Roitman N, Parker D, Segal D: *Negative naloxone effects on serum prolactin. Lancet:637, 1978*
- 20) Rubin P, Swzey S, Blaschke T: *Naloxone lowers plasma prolactin in man. Lancet:1293, 1979*
- 21) Castanas E, Jaquet P, Gunz G, Cantan P, Girand P: *Direct action of opiates on bromocriptine inhibited prolactin release by human prolactinoma cells in primary culture. J. Clin Endocrinol Metab 61:963-968, 1985*
- 22) Santen RJ, Bardin CW: *Episodic luteinizing hormone secretion in man. J Clin Invest 52:2617-2628, 1973*
- 23) Merriam GR, Wachter KW: *Algorithms for the study of episodic hormone secretion. Am J Physiol 243:E310-E318, 1982*
- 24) Clifton DK, Steiner RA: *Cycle detection: A technique for estimating the frequency and amplitude of episodic fluctuations in blood hormone and substrate concentrations. Endocrinol 112:1057-1964, 1983*
-