

家兔側腦室內 Guanethidine 의 血壓作用

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

(指導 曹 圭 瓚 教授)
金 永 寅

鄭 寅 成

=Abstract=

Intraventricular guanethidine on rabbit blood pressure

In Sung Chung

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

Department of Pharmacology, Chonnam Univ. Medical School, Kwangju, Korea

Rabbit blood pressure showed gradual fall by intraventricular guanethidine (5mg). The pressure rise by carotid occlusion was markedly inhibited or abolished by the guanethidine, while it was enhanced by small dose (2mg). The intraventricular guanethidine did not affect norepinephrine pressor effect, but caused marked inhibition or abolishment of depressor action of serotonin.

緒 論

Kaneko, McCubbin, 및 Page¹⁾는 犬에서 Guanethidine(G)을 直接 側腦室內에 投與할 때 頸動脈閉塞에 依한 血壓上昇과 같은 反射性인 交感神經機能의 增進이 抑制되는 것을 認定하여 G의 降壓作用點의 하나로서 中樞를 示唆했다. Bickerton 등²⁾은 G가 頸動脈洞 등에 있는 知覺神經末端을 刺戟해서 反射性的 降壓作用을 示함을 犬에서 示했다. 이들의 事實은 G의 作用에 直接 또는 反射的으로 中樞에 影響을 미칠 可能性이 있음을 示唆하는 것으로 解釋될 수 있다. 著者³⁾는 家兔에 있어서의 G의 作用을 檢討中 脊髓家兔에 對한反應이 全身家兔와는 다른點이 있음을 認定하였기에 家兔에 있어서의 G의 中樞作用을 檢討할 目的으로 本實驗을 施行하였다.

實 驗 方 法

2~2.5kg의 家兔를 Urethane 麻醉下에 一側의 頸動脈 壓을 水銀 Manometer 를 通해서 Kymograph 上에 描記 하면서 血壓變動을 觀察했다. 頸動脈閉塞에 依한 血壓變動은 兩側頸動脈을 同時에 動脈 Clamp 로 30 秒間 閉塞하여 觀察했다. 側腦室內 Guanethidine 의 投與要領은 文⁴⁾의 方法에 따랐다. 側腦室內에의 藥液의 注入은 0.2ml 을 넘지 않도록하고 投與前 37°C 로 加溫해서 投

與했다. 使用한 藥物은 Guanethidine sulfate (Ciba), Norepinephrine bitartrate (Winthrop) 및 Serotonin creatinine sulfate (Fluka)이었다. 어느것이나 0.9%NaCl 液에 溶解해서 使用했다.

實 驗 成 績

側腦室內에 0.9% NaCl 0.2ml 을 投與할때는 血壓은 何等 變動을 보이지 않았다. G 500 μ g(總量)을 投與한 7例에 있어서는 어느것에 있어서나 血壓에는 動搖가 없었다. 7例中 4例에서 頸動脈閉塞實驗을 施行했던바 各例 모두 反射性的 血壓上昇이 增強됨을 보였다. 即 藥液投與前은 平均 16mmHg(範圍; 10~20mmHg)의 上昇을 보였으나, 投與後에는 平均 25mmHg(範圍; 20~34 mmHg)의 上昇을 보였다. 이러한 G 에 依한 頸動脈閉塞反射의 強化作用은 約 1時間 繼續한 後 對照值에 돌아왔다.

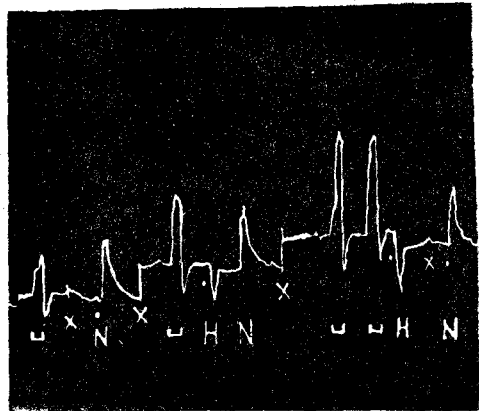
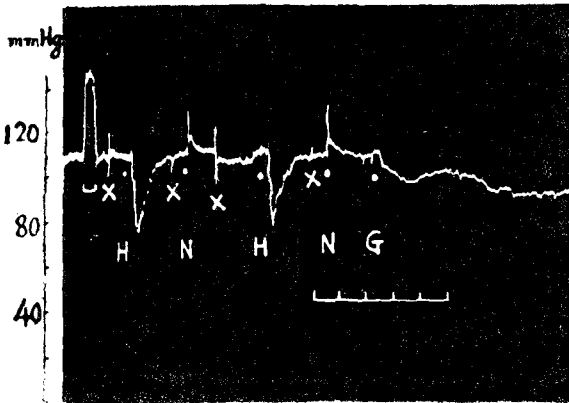
G 2mg 을 投與한 10例에 있어서는 血壓自體는 7例에서 變化없고 3例에서는 僅少한 緩慢한 下降을 示하였다. 即 對照值에 比하여 G 投與 30分後에는 各各 16, 20, 20mmHg 의 下降을 示하였다. 이 狀態는 實驗을 끝마칠때까지 5~6時間 持續했다. 6例에서 頸動脈閉塞實

驗을 施行하였던바 3例에 있어서는 變化없고 3例에 있어서는 血壓上昇에 輕度の 減少를 보였다. 即 G 投與前의 上昇值 30, 10, 20mmHg가 各各 24, 6, 15mmHg로 減少해 있었다. 그러나 減少를 보인 3例도 G 投與 2~4時間後에는 對照值에 되돌아오는 것을 보였다. G에 의하여 血壓自體의 低下를 보이는 例와 頸動脈閉塞에 의한 血壓上昇의 減少를 보이는 例와는 一致하지 않았다.

G 5mg을 投與한 5例中 1例는 血壓의 變化는 없었으나 4例에 있어서는 어느 것이나 著明한 血壓의 下降을 보였다. 그러나 이 減少는 靜脈內에 G를 投與하였던 境遇와는 달리 徐徐히 低下하였다. 即 10~30분에 低下度는 最高에 達하였다. (4例; 30分後 各各 30, 40, 60, 60mmHg의 下降을 示하였다). 이 狀態는 時間의 經過에 따라 漸次 恢復되었으며 3~4時間後에는 原壓에 比하여 10~30mmHg의 下降을 示하고 있었다. 頸動脈閉塞反射는 1例에 있어서는 消失되고 4例에 있어서는

顯著히 抑制됨을 보였다. (對照值 30, 26, 40, 20, 16mmHg의 上昇이 各各 10, 10, 6, 0, 4mmHg의 上昇으로 變했다). 이 頸動脈閉塞反射의 抑制狀態는 G 投與 30分~1時間에 最高에 達하였다. 그리고 이 反射는 4例에 있어서 2~3時間後에 對照值에 되돌아 왔으며 (Fig. 1) 反射消失을 示한 1例도 3時間後에는 若干의 反應을 보였다.

靜脈內에 G를 投與하였을 때와는 달리 側腦室內에 G를 投與하였을 때에는 量에 關係없이 Norepinephrine에 의한 血壓上昇效果는 強化되지 않은것 같았다. Serotonin에 의한 血壓下降은 0.5~2mg 投與時에는 一部 例에서 (2例) 增強되고 一部 例에서는 (3例) 減弱되었으며 一定치 않았다. 그러나 5mg을 投與한 例에서는 5例 모두 血壓下降度는 顯著한 減弱을 보이거나 (3例) 또는 消失했다 (2例). 이러한 Serotonin 血壓下降의 減弱作用도 G 投與後 30分~2時間內에는 볼 수 있었으나, 3~4時間後에는 漸次 恢復됨을 보였다 (Fig. 1).



(Fig. 1) Rabbit blood pressure : effects of intraventricular guanethidine.

□ : carotid occlusion for 30 seconds, N : norepinephrine 1 μ g/kg i.v., H : serotonin 10 μ g/kg i.v., G : intraventricular guanethidine 5mg. At x drum was stopped for 10 min. Between left and right panel 15 min elapsed. Time : 1 min.

考 按

本實驗에서 家兔의 側腦室內에 投與한 Guanethidine 이 腦內에 局在하리라는 것은, 靜脈內 Guanethidine 이 例外없이 急激한 血壓下降을 일으키며 Norepinephrine의 效果를 顯著히 強化하는데 對하여, 腦內에 投與한 Guanethidine은 이러한 作用이 없는 것으로서 推測할 수 있다.

Guanethidine 이 血液腦障壁를 通過하여 腦內에 到達할 수 없는 것이 알려져있고⁵⁾ 또 本實驗에서는 Guanethidine 0.5~2mg의 量을 側腦室에 投與하여도 血壓自體 또는 頸動脈閉塞反射가 거의 影響을 받지 않은 點으

로 보아 Guanethidine 1mg 또는 2mg를 靜脈內에 投與했을 때의 血壓下降에 中樞가 關與하는 것으로는 보이지 않는다. 그러나 5mg를 投與했을 때는 血壓 및 頸動脈閉塞反射가 影響을 받는 點으로 보아서 Kaneko等¹⁾이 示唆한바와 같이 Guanethidine의 長期投與에 의하여 萬若 Guanethidine이 血液腦障壁를 通過하게 될 때에는 Guanethidine이 中樞를 통하여 血壓下降을 招來할 可能性은 있을수 있다고 生覺된다. 그리고 또한 이때 血壓下降은 單純하지 않고 적어도 2個 以上の 機轉이 關與되어 있는 것 같다. 即 本實驗에서 頸動脈閉塞反射에 의한 血壓上昇의 抑制가 示示하는 바와같이 交感神經衝擊流出의 減少와 이것과는 關係없는 血壓下降(本

實驗에서 頸動脈閉塞反射에 對한 抑制作用이 消失된 後도 低血壓은 持續하였다는 事實)이 關與하는 것으로 보인다. Page & Dustan⁶⁾은 犬에서 Guanethidine을 靜脈內에 投與하였을때 動物이 조용해진다고 報告하고 있는데, 著者도 本實驗 途中 側腦室內에 Guanethidine을 投與한 後에는 麻醉動物이기는 하지만 조금씩 있었던 몸의 動搖가 거의 없어지는 것을 보았다. 이 事實은 Guanethidine이 中樞에서 頸動脈閉塞反射에 關與하는 血管運動中樞에 對해서 뿐만 아니라 他的 部位에도 影響을 미치는 것을 示唆하고 있다. 또 少量의 Guanethidine이 오히려 頸動脈閉塞에 依한 血壓上昇을 增強시켰다는 點은 少量으로써는 오히려 血壓의 上昇을 일으킬 可能性도 없지는 않다는 것을 示唆하고 있다. Guanethidine 5mg을 投與했을때 一時性的인 頸動脈閉塞反射의 抑制, Serotonin 效果의 抑制가 있었다는 點은 一方은 血壓上昇의 反應으로, 一方은 血壓下降의 反應을 일으킨다 하더라도 兩反射에 關與하는 中樞에 共通點이 있다는 것을 示唆하고 있으며 또 이 事實은 一面으로는 Guanethidine이 血壓上昇性的인 反射뿐만 아니라 血壓下降性的인 反射도 消失시킬 可能性을 示唆하는 것으로서, Guanethidine이 中樞에 作用할때의 血壓에 미치는 影響이 複雜하다는 것을 示唆하고 있다.

概要해서, Guanethidine(1~5mg)을 靜脈內에 投與할 때의 急性效果에는 中樞는 關與하지 않으나 Guanethidine의 長期投與時 中樞가 侵襲되어서 血壓變動을 일으킬 可能性이 있음을 알 수 있었다.

結 論

家兔側腦室內에 Guanethidine을 投與했을때는

1) 血壓自體는 少量으로써는 거의 影響을 받지않으나 大量으로써는 緩慢하게 血壓이 下降함을 보았다.

2) 頸動脈閉塞反射에 依한 血壓上昇은 少量으로써는 오히려 增強되고 中等量으로써는 影響이 없으며 大量으로써는 一時的인 顯著한 減少 또는 消失을 招하였다.

3) Norepinephrine 昇壓效果에는 影響이 없고 Serotonin 降壓效果는 少量으로써는 影響을 받지않으나 大量으로써는 一時的인 減弱 또는 消失을 招來하였다.

References

1. Kaneko, Y., McCubbin, J.W. & Page, I.H.: Central inhibition of vasomotor activity by guanethidine. *J. Pharmacol.* **135** : 21, 1962
2. Bickerton, R.K., Buckley, J.P., Rockhold, W.T. & Dailey, R.F.: The effects of guanethidine in cross-circulated normotensive dogs. *Arch. int Pharmacodyn.* **151** : 41, 1964
3. 鄭寅成 : Guanethidine 으로 본 家兔 血壓反應. 全南醫大雜誌 印刷中
4. 文榮璧 : 側腦室內 Phenoxybenzamine 이 5-hydroxytryptamine 作用에 미치는 影響. 全南醫大雜誌 **1** : 131, 1964
5. Cass, R., Kuntzman, R. & Brodie, B.B. : Norepinephrine depletion as a possible action of guanethidine, a new hypotensive agent. *Proc. Soc. exp. Med. & Biol.* **103** : 871, 1960
6. Page, I.H. & Dustan, H.P.: A new potent hypotensive drug. *J.A.M.A.* **170** : 1265, 1959