

交感神經節興奮劑에 對한 家兔 血壓反應

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

指導 曹 圭 瓚 教授
金 永 實

金 容 浩

Blood Pressure Response of Rabbits to Sympathetic Ganglionic Stimulants

by

Yong-Ho Kim

Department of Pharmacology, College of Medicine Chonnam University

(Directed by Profs. K. C. Cho & Y. I. Kim.)

= Abstract =

It has been reported by some investigators that pressor response of rabbits to sympathetic ganglionic stimulants was weak. In this paper it was attempted to investigate this problem more thoroughly in urethane anesthetized rabbits.

1) In rabbits the approximate doses to elicit increase of about 20 mmHg of blood pressure were 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ with DMPP, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ with Wy-615, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ with TMA and with nicotine. The pressor activity of these substances was markedly augmented by treating animals with syrosingopine. 2) In adrenal-ligated rabbits pressor activity of the substances was markedly reduced. Treating the adrenal-ligated animals with syrosingopine augmented significantly the pressor activity of these substances except DMPP. Direct injection of DMPP and TMA into the adrenal produced more pressor response than intravenous injection did. These data suggest that DMPP has greater effect on the adrenal medulla than the other substances. 3) In vagotomized and atropinized rabbits the pressor activity of these compounds was more marked than in normal rabbits. 4) The above facts indicate that the pressor activity of the ganglionic stimulants in rabbits was definitely low than in cats and dogs. The low responsiveness of the rabbits to these agents was discussed in the light of catecholamine releasing mechanisms, and extraganglionic actions of these substances.

交感神經興奮劑는 犬 猫 흰쥐 等の 動脈血壓은 上昇 示 示 普通이나, 家兔 動脈血壓에 對한 效果는 이 他 動物과 다른 點이 있음이 알려져 있다. 即 家兔에서는 acetylcholine이 "nicotinic effect"에 依한 血壓上昇을 일으키는 일이 드물고 (Burn¹), 慎²), nicotine, tetramethylammonium (TMA)도 血壓下降效果를 일으키고 (Molnar等³), dimethylphenylpiperazinium (DMPP)은 血壓下降을 일으키거나, 또는 他動物에 比하여 弱한 血壓上昇을 일으키고 알려져있고 (慎²), Molnar等³), Page & McCubbin⁴), 犬 猫에서 交感神經節에 作用하여 血壓上昇을 일으키는 leptodactylin도 家兔

에서는 血壓下降을 일으킨다 하였다 (Erspamer & Glasser⁵). 또한 黃⁶은 所謂 交感神經節의 "atropine sensitive site" (Levy & Ahlquist⁷) 即 "muscarinic receptor" (Jones⁸)에 作用하여 犬 猫에서 主로 血壓上昇을 일으키는 McN-A-343 (4-[m-chlorophenylcarbamoyloxy]-2-butynyltrimethylammonium chloride) 및 AHR-602 (N-benzyl-3-pyrillidyl acetate methobromide) 가 正常家兔에서는 血壓上昇을 일으키지 못함을 報告하였다.

交感神經節興奮劑에 依한 血壓上昇은 主로 交感神經節 및 副腎髓質로부터 遊離되는 catecholamine에 起因

하는 것이니, 家兎에서 交感神經節興奮劑로서 血壓上昇이 일어나기 어려운 一部原因으로서 생각할 수 있는 것은, 家兎의 交感神經節 및 副腎髓質의 反應性이 犬猫等과 다르거나, 또는 遊離된 catecholamine의 消去가 빠르거나, 또는 이들 交感神經興奮劑가 反射性으로나 혹은 副交感神經系에 作用하여 血壓下降을 일으키는 힘이 強하여 血壓上昇 効果와 拮抗하는 點等일 것이다. 著者は 本研究에서 몇가지 交感神經興奮劑에 對한 家兎血壓反應에 있어서의 交感神經節 및 副腎髓質의 役割을 比較하고, 더 나아가서 副交感神經系 및 反射性 効果에 依한 血壓下降이 얼마나 血壓上昇 効果에 影響을 미치는가를 檢討하였다.

實驗方法

家兎(1.8-2.8kg)를 urethane(皮下 1g/kg)으로 麻醉하여 動脈血壓을 頸動脈에서 水銀 manometer를 使用하여 kymograph에 描記하였다. 抗凝劑로서는 heparin을 使用하였다. 必要에 따라서 人工呼吸을 하기 위하여 氣管카날을 挿入하였다.

副腎結紮은 麻醉家兎를 背位로 固定한後 正中線에 切開를 加하여 左右兩側副腎을 露出케 하여 各各 그 基底部를 단단히 結紮한後 副腎表面에 切開를 加하여 出血이 없음을 確認하여, 全身循環으로부터 副腎을 除外함으로써 副腎剔出에 代行하였다. 이러한 操作을 施行한 1時間 後부터 血壓實驗에 著手 하였다.

Syrcsingopine處理 : Syrcsingopine(Ciba)와 末梢 catecholamine 遊離 効果는 reserpine과 거의 同一하며 (Plummer等⁹), Orlans等¹⁰), 이를 注入한 後에는 norepinephrine 昇壓 効果가 增強됨이 알려져 있음으로 (李¹¹), 本實驗에서 交感神經節興奮劑로서 遊離되는 catecholamine의 效果를 增強시킬 目的으로, 0.5-1.0 mg/kg를 靜脈內에 投與하였다.

副腎內藥物投與 : 副腎髓質에 對한 直接作用을 보기爲 하여, 家兎의 一側副腎을 剔出 또는 基底部를 結紮한, 後 他側腎動脈을 可及의 腎臟에 가까운곳에서 結紮하고, polyethylene tube를 副腎方向으로 挿入, 그 尖端을 副腎의 0.2cm內외의 곳에 固定한後, 藥物을 0.2ml의 saline에 溶解시켜 直接 polyethylene tube를 通하여 副腎에 注入하였다. 이 方法으로 色素投與를 試行하여 본즉 副腎全方面이 着色되는 것을 볼수 있었다.

兩側迷走神經幹切斷은 頸部에서 施行하였고 切斷後적어도 1時間 後에 血壓實驗을 하였다.

使用한 交感神經節興奮劑는, dimethyl phenylpiperazinium(DMPP, Parkes & Davis), dimethylphenylhexahydroazepinium (Wy-615, Wyeth), tetramethylammonium iodide (Fluka), nicotine hydr-

ogen tartrate (Fluka)였다. 이들 藥物은 副腎內 直接 注入實驗以外는 모두 1ml의 saline에 溶解시켜 耳靜脈內에 可及의 같은 速度로 注射하였다. 其外藥物로서는 norepinephrine bitartrate(Sigma), atropine sulfate (Merck)를 使用하였다.

實驗成績

本實驗에 使用한 4種의 交感神經節興奮劑는 一般的으로 少量으로서는 주로 血壓下降을 일으키고 增量하면 血壓上昇을 일으켰다. 血壓下降만을 일으키는 量은 DMPP에서는 50 μ g/kg 以下, Wy-615에서는 20 μ g/kg 以下, TMA 및 nicotine에서는 200 μ g/kg 以下였으며 (Fig 1), 血壓上昇을 일으키는 量은 DMPP는 100~200 μ g/kg, Wy-615는 50 μ g/kg 以上, TMA 및 nicotine은 500 μ g/kg였으나, 이러한 量으로써도 血壓上昇이 일어난 前後에 顯著한 血壓下降을 볼수 있는 일이 많았다(Fig.2).

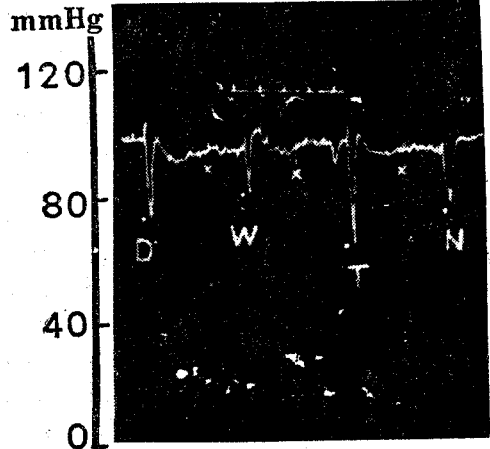


Fig. 1. Depressor response of rabbit to sympathetic ganglionic stimulants. At D, 50 μ g/kg of DMPP and at W, 20 μ g/kg of Wy-615 and at T, 200 μ g/kg of TMA and at N, 200 μ g/kg of nicotine were injected intravenously. At x, recording was stopped for 15 min. Time, 1 min.

1) 正常麻醉家兎에 있어서의 各物質의 血壓上昇 効果 DMPP는 Fig. 3에 圖示되어 있는것처럼 全般的으로 是增量하면 血壓上昇 效果가 增加하나, 個體差가 甚하였다. 即 100 μ g/kg으로써 8例中 3例에서는 전혀 血壓上昇 效果는 없었고, 200 μ g/kg으로써도 12例中 2例에서는 上昇效果는 없었다.

Chen等¹²), Molnar等³)에 依하면 犬,猫에서는 DMPP 2~5 μ g/kg으로써 20mmHg以上の 血壓上昇을 일으킴이 알려져 있으며, norepinephrine의 1/4에 該當하는 昇壓 效果를 갖고 있다하였는데, 本實驗으로써 家兎에서의

-Y. H. Cho Blood Response of Rabbits to Sympathetic Ganglionic Stimulants-

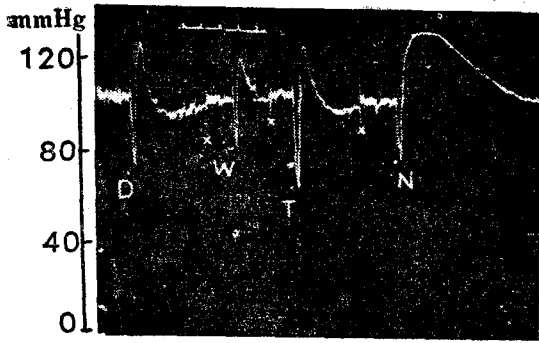


Fig. 2. Pressor response of rabbit to sympathetic ganglionic stimulants. At D, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of DMPP and at W, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of Wy-615 and at T, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of TMA and at N, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of nicotine were injected intravenously. At x, recording was stopped for 15 min. Time. 1 min.

DMPP의 昇壓效果는 大端히 微弱함을 알수 있다. 家兎에서 20mmHg程度의 血壓上昇을 일으키는 norepinephrine의 量이 約 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 였으니, 家兎에서는 DMPP의 效果는 norepinephrine의 約 1/50~1/100에 該當함을 알수 있다.

Wy-615도 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上으로, 平均上으로 보면 血壓上昇을 일으켰으나, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로써, 10例中 3例에서,

100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로써도 10例中 2例에서는 血壓上昇을 일으키지 못하였다.

Eckfeldt¹³⁾는 猫에서 Wy-615가 DMPP와 비슷한 昇壓效果를 갖고 있음을 報告하고 있는 點으로 따라서 Wy-615의 家兎昇壓 效果가 弱함을 알수 있다.

TMA는 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로써 5例中 1例에서만 輕한 血壓上昇을 일으키고, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로써도 12例中 6例에서만 血壓上昇을 일으켰으며, 1mg/kg으로써는 6例에서 모두 血壓上昇을 일으키지 못하였다.

Molnar等³⁾에 依하면 犬 猫에서 50mmHg 程度의 昇壓效果를 일으키는 TMA量이 約 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 였다는 報告와 比較하면 TMA의 家兎昇壓效果는 아주 弱함을 알수 있다.

Nicotine亦是 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로써 4例中 1例에서만 輕微한 血壓上昇을 일으켰고, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로써도 7例中 3例에서, 1mg/kg으로써도 10例中 6例에서만 血壓上昇을 일으켰다.

Nicotine의 血壓效果에는 여러가지 因子가 關係되나 (Sollmann¹⁴⁾), 一般으로 犬 猫에서 0.1~0.5mg/kg으로써 顯著한 昇壓效果를 일으키지 않으며, 家兎昇壓效果가 훨씬 弱함을 알수 있다.

DMPP 및 Wy-615는 30分 間隔으로 反復 4回까지 投與하여도 昇壓效果에 거의 變動이 없었으나, TMA 및 nicotine은 反復投與하면 점차 그 效果가 減少되었다.

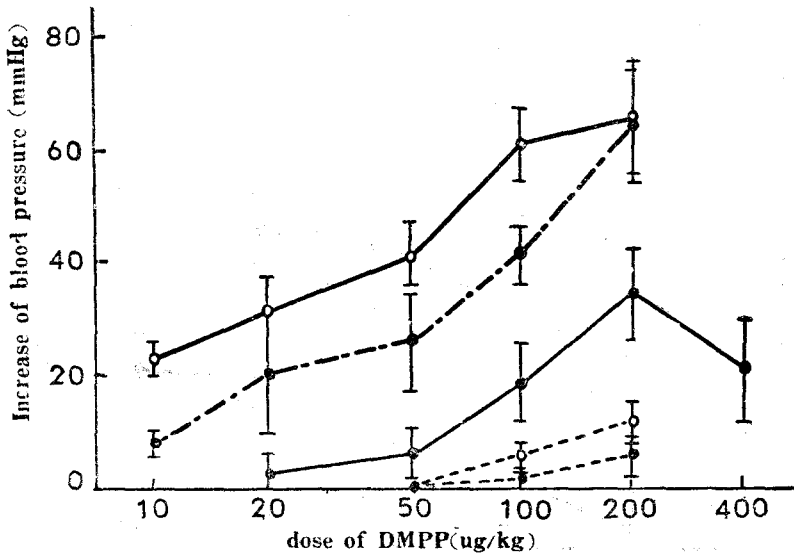


Fig. 3. Increase of blood pressure of rabbits due to DMPP. Increase of blood pressure was plotted against the dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$, i. v.). Each point denotes the mean from 4 to 6 experiments with the standard error. —●—●—●—, Response of control rabbits; ---●---●---●---, response of adrenal ligated rabbits; ···●···●···●···, response of vag-otomized and atropinized rabbits; —○—○—○—○—, response of syrosingopine-treated rabbits; ···○···○···○···, response of syrosin-gopin-ctreated adrenal ligated rabbit.

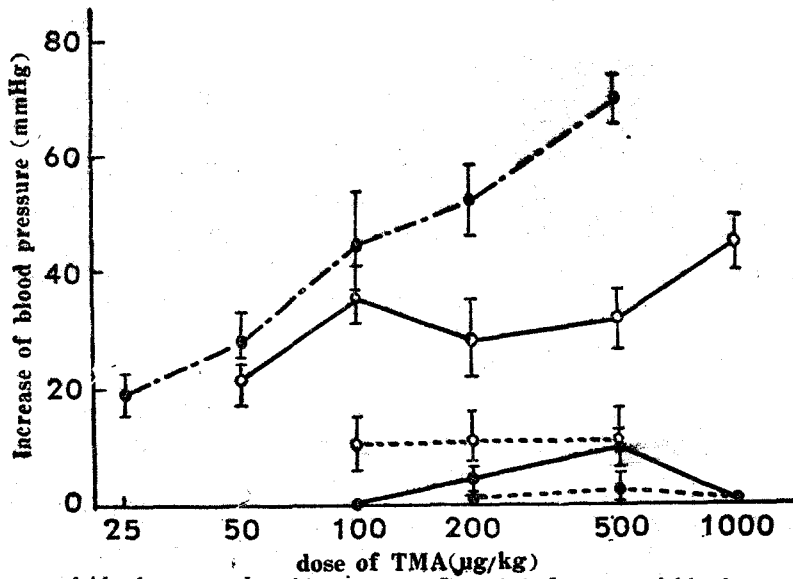


Fig. 4. Increase of blood pressure of rabbits due to Wy-615. Increase of blood pressure was plotted against the dose ($\mu\text{g/kg}$, i. v.). Each point denotes the mean from 4 to 6 experiments with the standard error. Legends are same as in Fig. 3.

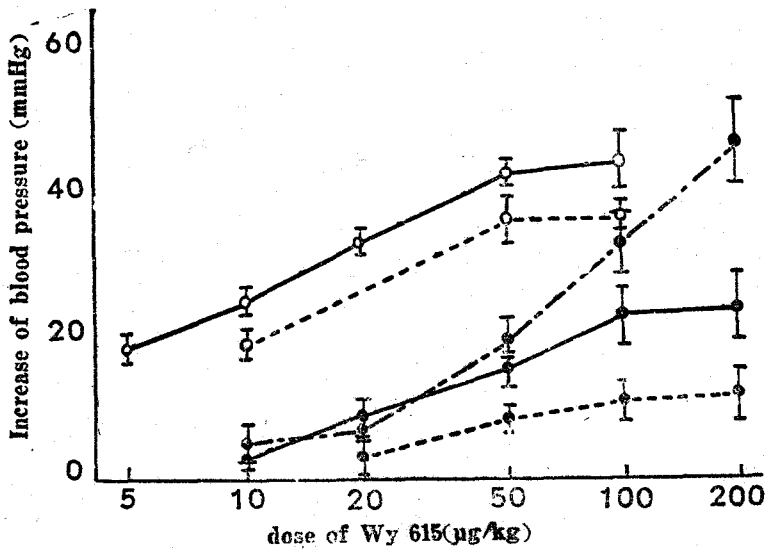


Fig. 5. Increase of blood pressure of rabbits due to TMA. Increase of blood pressure was plotted against the dose ($\mu\text{g/kg}$, i. v.). Each point denotes the mean from 4 to 6 experiments with the standard error. Legends are same as in Fig. 3.

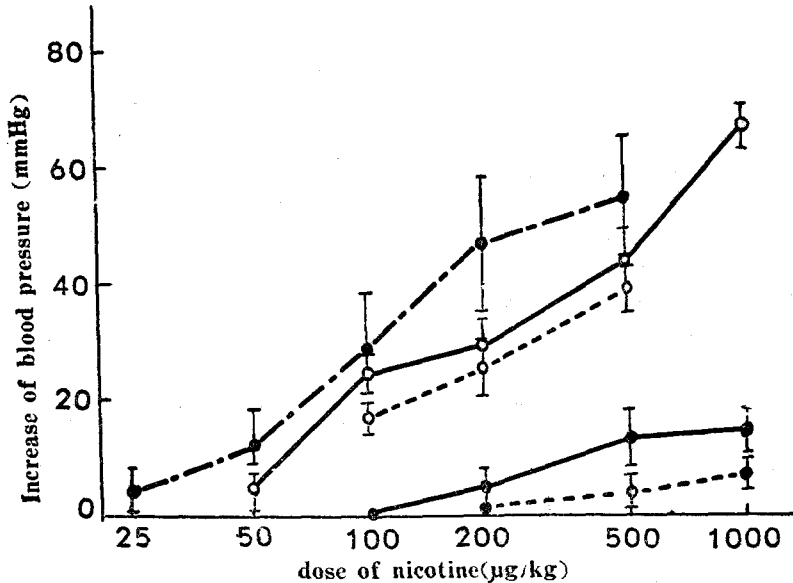


Fig. 6. Increase of blood pressure of rabbits due to nicotine. Increase of blood pressure was plotted against the dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$, i. v.). Each point denotes the mean from 4 to 6 experiments with the standard error. Legends are same as in Fig. 3.

II) Syrosingopine 處理家兎에 있어서의 實驗

上記한 것처럼 犬 猫 등에 比하여 交感神經節 興奮劑의 血壓上昇 효과가 훨씬 弱한 것이, 交感神經末梢 또는 副腎髓質로부터 유리되는 catecholamine의 量이 적거나, 또는 遊離된 catecholamine의 消去가 빠르기 때문에 起因하는가 어떤가를 檢討키 위하여 syrosingopine 處理下에서 實驗을 하였다. Trendelenburg¹⁵⁾는 reserpine 投與後 곧 出現하는 norepinephrine 昇壓 효과의 강화는 reserpine에 의하여 遊離된 "endogenous norepinephrine"과 外部에서 투여한 norepinephrine의 效果가 相加되기 때문에 招來되는 現象이라 하였다. 즉 家兎에서 交感神經節 興奮劑에 의한 catecholamine 遊離가 적거나 또는 유리된 catecholamine의 uptake가 빠르기 때문에, 血壓上昇 효과가 적다면, reserpine 또는 그와 비슷한 作用이 있는 syrosingopine 下에서는, 血壓上昇 효과는 增強될 것이라는 推定下에서 本實驗을 하였다.

Syrosingopine 1mg/kg을 투여하면 血壓自體는 거의 변동이 없고 30~60分後 부터는 norepinephrine ($2\mu\text{g}/\text{kg}$)의 效果는 例外없이 강화되었으며 (對照值 20例 平均 22.9mmHg 增加, syrosingopine 투여 1時間後 65.0mmHg 增加), 이 狀態는 普通 實驗이 끝날때까지 8~10時間 以上 持續되었다. 이러한 norepinephrine의 昇壓 效果가 顯著히 강화된 狀態下에서 前述의 交感神經節 興奮劑의 效果를 보았다.

DMPP는 本條件下에서는 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の 量으로써는 例外없이 血壓上昇을 일으켰고, 增量함에 따라 그 血壓上昇 효과도 더 增加함을 볼수 있었다 (Fig 3). Wy-615는 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の 量으로 例外없이 血壓上昇을 일으켰으며, 增量함에 따라 亦是 昇壓 효과도 증가하였다 (Fig 4). TMA는 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の 量으로써 例外없이 血壓上昇을 일으켰으며, $100\sim 1,000\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 증량하여도 거의 비슷한 昇壓 효과를 나타냈다 (Fig 5). nicotine은 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로써는 4例中 1例에서만 血壓上昇을 일으켰으나 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の 量으로써는 例外없이 大略 量에 比例하는 血壓上昇을 일으켰다 (Fig. 6).

本實驗으로써 家兎를 syrosingopine으로 處理함으로써, 交感神經節 興奮劑가 현저한 血壓上昇을 일으킴을 알수 있었다.

III) 副腎結紮家兎에 있어서의 實驗

交感神經節 興奮劑가 血壓上昇을 일으키는 이들이 交感神經節 또는 副腎髓質에 作用하여 catecholamine의 遊離를 일으킴에 起因하는 것임으로, 交感神經節 및 副腎髓質의 感受性を 비교하기 위하여 副腎結紮을 함으로써 副腎髓質을 全身循環에서 除外한 條件下에서 各物質의 血壓上昇 效果를 比較하여 보았다.

副腎結紮家兎의 血壓는 對照家兎에 比하여 낮았으며, 42例 平均 73.7mmHg (範圍: $50\sim 98\text{mmHg}$)였고, norepinephrine에 對한 反應은 對照動物과 거의 差異가 없었다.

DMPP 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 어느량으로써나血壓上昇은 현저히 弱化되거나 또는 볼수 없었다(對照家兔에서의 平均 昇壓値와 比較할때 어느량에서나 그 差異는 $P < 0.01$). Wy-615는 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の 量으로써 輕微한 血壓上昇을 일으켰으며, Fig. 3의 dose-action curve에 나타나 있는 것처럼, 對照家兔에 比較하여서는 昇壓程度는 적었다. 그러나 各量에 對한 平均 昇壓値를 比較할때 有意한 差는 없었다. TMA, nicotine에 對한 反應亦是 一般的으로 減少되었으나, 對照家兔에 있어서의 昇壓程度와 有意한 差는 없었다.

즉 副腎髓質을 全身循環에서 除外함으로써 一般的으로 昇壓效果가 弱化되나, Wy-615, TMA, nicotine에서는 有意한 變化는 볼수 없었으나 DMPP에서는 血壓上昇 效果의 有意한 減少를 일으킬을 알수 있었다.

IV) Syrosingopine處理 副腎結紮家兔에 있어서의 實驗

副腎結紮家兔에서의 昇壓效果의 出現에는 主로 交感神經節의 興奮으로 신경末端에서 遊離되는 catecholamine이 關與할 것인데, DMPP로써는 거의 血壓上昇을 일으키지 못하였고, 또한 其他物質도 一般的으로 그 昇壓效果가 감소되었으므로, syrosingopine下에서 4物質의 效果를 觀察함으로써, 副腎髓質 및 交感神經節의 役割을 比較할것을 企圖하였다.

副腎結紮家兔에, 1mg/kg의 syrosingopine을 투여하였던바 7例 모든例에서 血壓는 徐徐히 下降하여 1~2時間內外에는 死亡하였다. 그러므로 本實驗에서는 量을 0.5mg/kg으로 감소시켜 투여하였다. 이 量의 Syrosingopine으로 血壓自體는 거의 影響을 받지않고 4~5時間 동안 거의 一定히 유지되었으며, norepinephrine(2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)에 對한 反應은 增強되었다(16例에서 平均 24.6mm Hg의 增加를 일으키던것이 syrosingopine後에는 40.2 mmHg의 增加를 일으켰음).

Fig. 3에서 보는것처럼 DMPP는 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 어느량으로써나 昇壓效果는 微弱하였으며, syrosingopine處理로써, 僅少한 影響을 받음을 알수 있었다. Wy-615는 10, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 어느량으로써나 syrosingopine으로 處理치 않은 家兔의 平均 昇壓値에 比較하여 顯著하게 增加된 値를 보였으며(어느량에서나 그 差異는 $P < 0.02$), Fig. 3에서 보듯이 一般的으로 對照家兔보다 昇壓效果는 컸었다. TMA는 syrosingopine으로 處理치 않은 家兔에서 보다는 그 昇壓效果는 컸었으나, 이 增加는 統計學的으로 有意한것은 아니었다. nicotine은 50, 100, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 어느량으로써나, syrosingopine으로 處理치 않은 家兔보다도 훨씬 현저한 昇壓效果를 보였다(어느량에서나 $P < 0.02$).

本實驗으로써 副腎髓質이 없는 狀態에서는 DMPP 및

TMA는 syrosingopine 處理下에서도 昇壓效果는 微弱한 增強을 보일뿐이나, Wy-615 및 nicotine은 현저한 增強을 일으킬을 알수 있었다.

V) 副腎內 直接注入 實驗

上述의 4段階實驗을 통하여, DMPP, TMA는 副腎髓質이 없는 狀態에서는 昇壓效果가 大端히 弱하고, Wy-615, nicotine은 副腎髓質이 없어도 상당한 昇壓效果를 나타냄을 알수 있었다. 그러므로 著者は 耳靜脈內투여로서는 거의 昇壓效果를 測하지 못하는量을 直接 副腎에 주입할때의 血壓變動을 관찰함으로써 昇壓效果에 미치는 副腎髓質의 役割을 더욱 明白히 할것을 企圖하였다. 本方法에서는 一側副腎은 除去되어 있으므로, 靜脈內物質이 兩側副腎에 均等히 分布된다는 想定下에 副腎內 注入量은 靜脈內 注入量의 半量을 使用하였다.

Table 1. Comparison of pressor response to sympathetic stimulants by direct injection into the right adrenal (i. a.) and injection into the ear vein (i. v.) in rabbits.

stimulants	DMPP	Wy-615	TMA	nicotine
No. of experiments	6	5	6	5
i. a.	6.7 \pm 1.7 (10)	14.0 \pm 2.1 (10)	19.7 \pm 4.7 (50)	8.0 \pm 2.0 (50)
i. v.	0 (20)	5.6 \pm 3.1 (20)	6.3 \pm 2.8 (100)	2.4 \pm 2.4 (100)
significance of difference	$P < 0.01$	$P > 0.05$	$0.05 > P > 0.02$	$P > 0.05$

Numerals : mean of increase of blood pressure \pm S. E. (mmHg).

Numerals in brackets indicate injected doses($\mu\text{g}/\text{kg}$).

Table 1에 表示되어 있는것처럼 副腎內 注入時의 昇壓效果는 그렇게 현저치는 못하였다. 大部分의 例에서 靜脈內 투여時는 輕한 一時的 血壓下降이 있던가 또는 그에 이어서 昇壓效果가 出現하였는데, 副腎內 注入時는 注入後 곧 昇壓效果가 出現하였다. 그러나 靜脈內투여時에 比較하여 一般的으로 그 昇壓效果는 強하였다. 統計學的으로 볼때 DMPP 및 TMA에서는 靜脈投與에 比較하여 昇壓效果는 強하였으나 Wy-615 및 nicotine에는 有意한 差를 볼수 없었다.

VI) 兩側迷走神經切斷 및 atropine 處理家兔에 있어서의 實驗

交感神經節 興奮劑에 의한 家兔血壓의 變動은 Fig. 1 및 Fig. 2에서 보는것처럼 血壓下降이 主反應인것 같은 印象을 준다. 이點은 이들 4物質이 交感神經節 興奮作用 以外에 副交感神經系에 對한 作用이 強하거나 또는

DMPP, TMA, nicotine等에서 이미提示되어 있는反射惹起作用(Bevan等¹⁶), Winbury¹⁷)에 의한血壓下降이強함을示唆하는 것이므로, 著者は atropine處理와 同時に 兩側迷走神經을切斷한家兎에서, 4가지物質의血壓上昇 및 下降效果를比較하여 보았다.

DMPP는 正常家兎에서는 例外없이 血壓下降을 일으켰다. 즉 20 μ g/kg으로서는 6例 平均 14.5mmHg의 一時的下降, 50 μ g/kg으로서는 12例 平均 30.0mmHg의 一時的下降을 일으켰으며, 100, 200 μ g/kg으로 增量할 때 血壓上昇에 앞서서 一時的下降이 오고(그程度는 50 μ g/kg에 의한것과 거의같음) 上昇에 이어서 若干持續性이 弱한 下降(22例 平均 13.0mmHg)을 볼수 있었다. 그러나 迷走神經切斷 및 atropine處理家兎에서는 6例中 5例에서는 血壓下降을 볼수 없고 1例에서만 血壓上昇에 앞서 輕한 一時的인 下降을 보았다.

이에 대하여 血壓上昇 效果는 현저하였으며 Fig. 3에서 보는것처럼 Syrosingopine處理家兎 反應보다는 多少 적으나 正常麻醉家兎의 上昇反應 보다는 強하였다. 이러한 成績은 DMPP의 交感神經節 以外에 대한 作用이 強함을 示唆하는 것으로 看做되며, 家兎에서 昇壓效果가 弱한 한 原因이 이點에 있음을 가리켜 주고있다.

Wy-615도 正常麻醉家兎에서는 血壓上昇에 前後하여 血壓下降이 出現하였다. 즉 20~50 μ g/kg으로서는 注入直後에 微弱한 下降(16例 平均 12.3mmHg)을 50~200 μ g/kg으로서는 血壓上昇前의 一時的下降(14例 平均 20.0mmHg)과 血壓上昇에 이어서 若干持續的인 下降(14例 平均 14.2mmHg)을 볼수 있었다. 그러나 迷走神經切斷 및 atropine處理下에서는 이러한 下降을 볼수 없었다.

Wy-615에 대한 血壓上昇 反應은, Fig. 4에서 보는 것처럼 적은量에 대하여서는 正常麻醉家兎 反應과 비슷하나, 많은量(100~200 μ g/kg)에 대한 反應은 顯著히 增加하였다. 이러한 成績은 적은量의 Wy-615는 交感神經節 以外의 場所에 作用치 않으나, 量이 많으면 DMPP처럼 該場所에도 作用하게끔 됨을 示唆하는 것으로 看做된다.

TMA는 50 μ g/kg 또는 100 μ g/kg으로서는 主로 注入直後에 一時的인 血壓下降(5例 平均 24.5mmHg)만을 일으키고, 500 μ g/kg, 1mg/kg으로서는, 持續的인 顯著한 血壓下降만 일으키거나(18例中 6例, 6例 平均 50.7mmHg의 下降), 또는 一時的인 下降에 이어서 一旦 血壓이 거의 原狀態 또는 原狀態 以上으로 上昇하였다가 또다시 若干 持續的인 下降(12例 平均 12.0mmHg)을 보았다.

그러나 迷走神經切斷 및 atropine處理를한 家兎에서는 5例中 4例에서는 血壓下降을 볼수 없었고, 正常麻醉

家兎에 比하여 血壓上昇 效果는 아주 顯著하였다(Fig. 5). 即 25 μ g/kg으로서는 19.5mmHg(5例 平均)의 上昇을 일으켰으며 增量함에 따라 그 上昇反應은 增加하였다.

이러한 昇壓效果는 syrosingopine 處理家兎에서 보더라도 強하였다. 이러한 點은 正常麻醉家兎에서는 TMA는 交感神經節 以外의 場所에 훨씬 強力한 藥理作用을 發揮함을 가리키고 있다.

Nicotine亦是 正常麻醉家兎에서는 50~100 μ g/kg으로 一時的인 血壓下降만을 일으켰고(4例 平均 16.5mmHg), 增量하여 500~1,000 μ g/kg을 주었을 때의 反應은 個體에 따라 差異가 甚하였다. 即 持續的인 顯著한 血壓下降이 오거나(17例中 8例, 8例 平均 42.3mmHg下降), 또는 一時的인 下降後 輕한 血壓上昇을 일으켰다가 또다시 若干 持續的인 下降을 보이거나(17例中 4例; 처음 一時的인 下降程度는 4例 平均 38.5mmHg; 後에 오는 持續的인 下降의 程度는 23.5mmHg), 또는 一時的인 下降에 이어서 血壓이 顯著히 增加하였다가 徐徐히 原血壓으로 되돌아왔다(17例中 5例).

그러나 迷走神經切斷 및 atropine處理를 한 家兎에서는 一般的으로 nicotine은 主로 血壓上昇을 일으켰다(Fig. 6). 그러나 50, 100, 250 μ g/kg으로서는, 血壓上昇에 앞서 一時的인 輕한 血壓下降을 5例 全部에서 볼수 있었으며(50 μ g/kg으로서는 平均 8mmHg, 100 μ g/kg으로서는 平均 16mmHg, 250 μ g/kg으로서는 平均 24mmHg의 下降을 일으켰음), 500 μ g/kg으로서는 5例中 2例에서만 輕한 下降을 보였다. Fig. 6에서 보는 것처럼 nicotine에 依한 血壓上昇 程度는 正常麻醉家兎에 있어서보다 훨씬 強하였으며 增量함에 따라 上昇效果는 더욱 顯著하였다. 이點은 nicotine도 TMA처럼 正常麻醉家兎에서는 交感神經節 以外의 場所에 보다 더 強力한 藥理作用을 나타냄을 가리키고 있다.

考 按

本實驗에서 正常麻醉家兎에서 約 20mmHg의 血壓上昇을 일으키는데 要하는 量은 大略 Wy-615 50 μ g/kg DMPP 100 μ g/kg, TMA 500 μ g/kg以上, nicotine 500 μ g/kg以上이며 既述한 바와같이 犬 猫 또는 著者¹⁸)가 答에서 施行한 成績과 比較할때 相當히 많은量을 要하였다. 勿論 이러한 物質들이 交感神經節, 副腎髓質에 作用하는 것이 아니고 副交感神經系 또는 反射性인 血壓下降을 일으킨다는點(Bevan等¹⁶), Winbury¹⁷)을 생각할때, 家兎에 있어서는 이러한 物質이 血壓下降을 일으키는 힘이 強하여 昇壓作用과 서로 相殺되기 때문에 結果的으로 昇壓效果가 該物質에 比하여 顯著치 못한 것이 아닌가 생각할 수 있다(後述).

그러나 該動物에 比하여 血壓上昇이 顯著치 못하였

다른 點은 家兎의 交感神經節 또는 副腎髓質의 이들 物質에 對한 感受性이 弱한것도 생각지 않을 수 없다. Syrosingopine 處理 家兎에서는 各 物質에 對한 反應이 顯著히 增加되었다는 點은 Trendelenburg¹⁵⁾의 說明에 따라서 解釋하면 家兎에서는 交感神經節 및 副腎髓質 興奮에 依하여 末梢로 遊離되는 catecholamine의 量이 적든가 또는 그 消去가 빠름을 示唆하고 있다.

Harrison等¹⁹⁾은 犬에서 reserpine處理直後 tyramine 昇壓 효과가 強化되나, 時間的으로 볼때 reserpine 投與後 1時間 前後에 最高強化를 보이며 그後는 漸次 減少된다 하였는데, 本敎室의 尹²⁰⁾은 家兎에서 reserpine 處理後의 tyramine 昇壓 효과의 強化는 10時間 까지도 持續하였음을 觀察하였고, 또한 本實驗에서 cyrosingopine處理後 交感神經節 興奮劑의 昇壓 효과의 強化가 實驗이 끝나는 8~10時間 까지도 持續되었다는點 등은 家兎에서의 catecholamine 遊離機序가 犬 猫 等과 다른點이 있는것이 아닌가 생각된다. cillis & Nash²¹⁾ 亦是 家兎의 reserpine에 對한 反應이 흰쥐와 다른點이 있음을 觀察하고 家兎에서는 reserpine이 catecholamine 貯藏소로 부서의 catecholamine 遊離를 하기쉽게 하는 것이 아닌가 하고 示唆하였다. 이러한 여러가지 點은 交感神經節 興奮劑에 依한 家兎 昇壓反應의 弱한 一原因이 家兎의 catecholamine 狀態가 犬 動物과 다른點이 있기 때문이 아닌가를 생각해 한다.

副腎을 全身循環으로부터 除外할때, norepinephrine 에 對한 反應은 正常動物과 마찬가지로인데, 交感神經節 興奮劑에 對한 反應이 減少하였다는 點은 DMPP에 依한 昇壓 효과와 副腎髓質間에 密接한 關係가 있음을 가리키고 있다. Wy-615 및 nicotine은 副腎을 全身循環에서 除外할때도 syrosingopine處理後에는 正常動物보다도 弱하나 顯著한 昇壓 효과를 일으키는데 對하여, DMPP, TMA는 이 條件下에서도 昇壓 효과가 弱하였다는 點은 注目할만하다. Table 1에서 보는것처럼 直接 副腎內에 各 物質을 注入하였을 때 Wy-615 및 nicotine 은 靜脈內 注入時와 큰 差異가 없는 昇壓 효과를 일으키는데, DMPP 및 TMA는 그 效果에 差異가 있었다는 點도 DMPP 및 TMA가 Wy-615나 nicotine보다도 副腎髓質에 對한 作用이 強함을 가리키는 것으로 看做된다. Wy-615 및 nicotine이 副腎髓質이 없는 條件下에서 昇壓 효과가 減少되나 syrosingopine 處理後에는 正常動物을 syrosingopine으로 處理하였을때와 비슷한 昇壓 효과를 일으키는 DMPP와는 아주 對照的이며 이 兩 物質의 交感神經節에 對한 作用이 크다는 點을 暗示하고 있다.

本實驗은 또한 既述한 바와같이 家兎에서 交感神經節 興奮劑에 依한 血壓上昇 효과가 弱한것이, 이들 物質이

交感神經節 以外의 場所에 強力한 藥理作用을 미치는것이 한原因이라는 것을 가리키고 있다. 即 迷走神經幹切斷 및 atropine 處理 家兎에서의 TMA 및 nicotine의 昇壓 효과는 正常麻醉 家兎와 顯著한 差가 있었고, DMPP도 一般的으로 그 昇壓 효과가 強하게 나타났다. 또한 Wy-615에 있어서도 少量에 對한 反應은 對照動物과 비슷하나 大量에 對한 反應은 強하게 나타났다. 이러한 點은 家兎의 副交感神經系나 또는 反射性 血壓下降을 일으키는 機構의 交感神經節 興奮劑에 對한 感受성이 높음을 示唆하는 것으로 볼수 있다.

結 論

Urethane 麻醉 家兎에서 4種의 交感神經節 興奮劑 (DMPP, Wy-615, TMA, nicotine)의 血壓上昇 效果를 觀察한 結果

1) 約 20mmHg의 血壓上昇을 일으키는데 要한 各 物質의 量은 大略 DMPP 100 μ g/kg, Wy-615 50 μ g/kg, TMA 500 μ g/kg, nicotine 500 μ g/kg以上이었다.

2) 副腎結紮 家兎에서는 各 物質에 對한 昇壓反應은 全般的으로 減少되었다.

3) 正常麻醉 家兎에서는 syrosingopine 處理後에는 各 物質의 對한 昇壓反應은 顯著히 增加하였다. 副腎結紮 家兎에 昇壓反應도 syrosingopine處理로 增強되었으나, 其中 DMPP에 對한 反應의 強化는 弱하였다.

4) 各 物質을 副腎內에 直接 注入하였을때는 DMPP 및 TMA는 靜脈內 投與時 보다 昇壓 효과가 컸으나, Wy-615 및 nicotine에는 거의 差가 없었다.

5) 迷走神經 切斷 및 atropine 處理 家兎에서는 各 物質에 對한 昇壓反應은 增加하였으며 特히 TMA 및 nicotine에 對한 反應增加는 動物을 syrosingopine으로 處理하였을 때보다 더 甚하였다.

6) 以上成績으로 家兎에 있어서의 交感神經節 興奮劑의 血壓上昇 效果는 犬 猫에서 보다 弱함을 알수 있었고, 家兎에서도 이들 物質은 交感神經節 및 副腎髓質에 作用하여 昇壓 효과를 미치며 其中 DMPP는 副腎髓質에 作用하는 힘이 他 物質보다도 強함을 推測할 수 있었다

7) 家兎에 있어서 交感神經節 興奮劑에 對한 昇壓 효과가 弱함은, 家兎 catecholamine의 遊離機序가 犬 猫과 다르고, 또한 家兎에서는 交感神經節 以外의 場所에 對한 藥理作用이 強한點에 그 原因이 있는 것으로 推測된다.

文 獻

1. Burn, J.H. : Practical pharmacology, P.44, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1952.
2. 慎博章 : 家兎에 있어서 acetylcholine & dimet-

- Y.H. Kim, Blood Pressure Response of Rabbits to Sympathetic Ganglionic Stimulants -

- hyphenylpiperazinium(DMPP)의血壓反應. 全南醫大雜誌 1 : 37, 1964
3. Molnar, J., György, L., Doda, M. and Nador, K. : Comparative pharmacological studies of ganglionic stimulants : dimethylpiperazinium (DMPP), tetramethylammonium bromide (TM A) and ganglionic stimulants of the tropine type I. Arch. int. Pharmacodyn., 151 : 22, 1964
 4. Page, I.H. & McCubbin, J.W. : Cardiovascular action of 1, 1-dimethyl-4-phenyl-piperazinium iodide (DMPP). A ganglion stimulating agent useful in the diagnosis of pheochromocytoma. Amer. J. Med., 15 : 675, 1953.
 5. Erspamer, V. & Glässer, A. : The pharmacological action of (m-hydroxyphenethyl)-trimethylammonium (leptodactyline). Br. J. Pharmac. Chemother., 15 : 14, 1960.
 6. 黃仁澹 : McN-A-343, AHR-602 & pilocarpine의 家兔血壓作用 全南醫大雜誌 2 : 141, 1966.
 7. Levy, B. & Ahlquist, R.P. : A study of sympathetic ganglionic stimulants. J. Pharmac. exp. Ther., 137 : 219, 1962.
 8. Jones, A. : Ganglionic actions of muscarinic substances. J. Pharmac. exp. Ther., 141 : 195, 1963.
 9. Plummer, A.J., Barrett, W.E., Maxwell, R.A., Finocchio, D., Lucas, R.A. & Earl, A.E. : Hypotensive properties of syrosingopine, SU-3118, an ester of methyl reserpate. Arch. int. Pharmacodyn., 119 : 245, 1959.
 10. Orlans, F.B.H., Finger, K.F. & Brodie, B.B. : Pharmacological consequences of the selective release of peripheral norepinephrine by syrosingopine (SU-3118). J. Pharmac. exp. Ther., 128 : 131, 1960
 11. 李徵範 : Reserpine과 syrosingopine의 比較 全南醫大雜誌 3 : 23, 1966.
 12. Chen, G., Portman, R. & Wickel, A. : Pharmacology of 1, 1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide, a ganglion stimulating agent. J. Pharmac. exp. Ther., 103 : 330, 1951.
 13. Eckfeld, D.K. : Wy-615, a ganglionstimulating agent. Pharmacologist, 7 : 157, 1965.
 14. Sollman, T. : A manual of pharmacology, 8th ed., p.452, Saunders Co., Philadelphia.
 15. Trendelenburg, U. : Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. Pharmac. Rev., 15 : 247, 1963
 16. Bevan, J.A., Hughes, T. & Murphy, T.M. : Some reflexogenic actions of dimethyl phenylpiperazinium. Arch. int. Pharmacodyn., 146 : 235, 1963.
 17. Winbury, M.M. : Comparison of the vascular actions of 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium and tetramethylammonium. J. Pharmac. exp. Ther., 124 : 25, 1958.
 18. 金容浩 : 交感神經筋興奮劑에 對한 犬 血壓反應. 大韓藥理學雜誌 印刷中
 19. Harrison, D.C., Chidsey, C.A. & Braunwald, E. : The potentiation of the cardiovascular responses to sympathomimetic amines by reserpine. J. Pharmac. exp. Ther., 141 : 22, 1963.
 20. 尹庸源 : Reserpine에 依한 norepinephrine 및 tyramine 昇壓效果의 增加 全南醫大雜誌 印刷中
 21. Gillis, C.N. & Nash, C.W. : The initial pressor actions of bretylium tosylate and guanethidine sulfate and their relation to release of catecholamines. J. Pharmac. exp. Ther. 134 : 1, 1961.