

# Tetrabenazine 의 Norepinephrine 昇壓效果의 強化作用

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導 曹金圭 璜 教授>

崔承九

=Abstract=

## Potentialiation by Tetrabenazine of Pressor Activity of Norepinephrine in Rabbits

Seung Koo Choi, M.D.

*Dept. of Pharmacology, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea*  
(Directed by Profs. K.C. Cho and Y.I. Kim)

After administration of tetrabenazine (TBZ) 40 mg/kg, the pressor and cardioaccelerator responses of rabbits (whole anesthetized and spinal) to norepinephrine and tyramine were studied. The maximal potentiation of the pressor activity of norepinephrine developed about 10 hours after TBZ administration. At this time the pressor response to tyramine was not decreased. The cardioaccelerator responses to both amines were not significantly altered. The TBZ-induced supersensitivity to norepinephrine was not increased by additional intravenous reserpine, but it was further increased by giving desipramine. Carbachol, given 2 and 6 hours after TBZ administration, inhibited the development of supersensitivity to norepinephrine by TBZ. The TBZ-induced supersensitivity was discussed in relation to reserpine-induced supersensitivity.

Tetrabenazine(以下 TBZ 라 略함)은 腦中 monoamine 含量에 對하여는 reserpine 처럼 이를 減少시키나, 末梢組織의 monoamine 에 對하여는 影響을 미치지 않음이 알려져 있다(Quinn 等<sup>1)</sup>). 本教室의 鄭<sup>2)</sup>은 家兔를 reserpine 으로 處理하면 血壓反應에 있어서 norepinephrine(以下 NE 라 略함)에 對한 supersensitivity(以下 SS 라 略함)가 發生함을 觀察하였다. 著者는 本 研究에서 TBZ 處理後에도 reserpine 處理後와 같은 現象이 일어나는가 어떤가를 追究하였다.

Burn & Rand<sup>3,4)</sup>는 reserpine 에 依한 NE 에 對한 SS 發生은 末梢組織의 catecholamine 減少와 關係가 있다 하였다. 그러나, 그후 末梢組織의 catecholamine 의 減少와는 直接的인 關係가 없음이 主張되었으며 (Fleming & Trendelenburg<sup>5)</sup>), reserpine 處理는 交感神經節遮斷劑 處理 또는 decentralization 과 같은 機轉에 依하여 NE

에 對한 SS 를 發生시킴이 示唆되었다. 卽 어떠한 方法으로든지 生理的인 neurotransmitter 가 效果細胞에 作用치 못하게 하여 一定時日동안 그 細胞를 "inactive"한 狀態下에 두면 그 效果細胞는 neurotransmitter 에 supersensitive 로 된다는 것이다(Trendelenburg,<sup>6)</sup> Trendelenburg & Weiner,<sup>7)</sup> Emmelin,<sup>8)</sup> Reas & Trendelenburg<sup>9)</sup>). 따라서 reserpine 의 경우에도 이 藥物에 依한 交感神經系機能의 低下가 NE 에 對한 SS 發生에 役割을 한다는 것이다. Reserpine 에 依한 交感神經系機能低下機轉은 末梢 catecholamine 의 遊離와 中樞作用이 關與한 것인데 (Goodman & Gilman<sup>10)</sup>), 그 어느것이 NE 에 對한 SS 에 더 큰 役割을 하는가는 알려진바 없다. TBZ 는 reserpine 과 같은 中樞作用을 갖고 있으나, 末梢作用은 없음으로 (Quinn 等<sup>1)</sup>), 著者는 TBZ 를 使用하여 reserpine 에 依한 NE 에 對한 SS 發生의 機轉, 더 나아가서 一般

적인 SS 發生機轉을 解明코자 하였다.

### 實驗方法

成熟雄性家兔(1.8~2.5 kg)를 使用하였다. 家兔는 urethane(1g/kg 皮下)으로 麻醉하여, 兩側迷走神經幹을 切斷하였고, 氣管카늘을 挿入하여 呼吸을 容易하게 하였다. 動脈血壓는 一側 頸動脈에 카늘을 挿入하여 水銀마노미터를 通하여 kymograph 上에 描記하여 測定하였다. 血壓描記와 同時에 張<sup>11)</sup>이 記述한 心搏을 音으로 바꾸어서 計測하는 方法으로 心搏動數의 變動을 觀察하였다.

一部 家兔는 urethane 麻醉下에서 脊髓를 延髓直下에서 離斷하고, 兩側迷走神經幹切斷, 人工呼吸下에서 上記와 같은 方法으로 一側 頸動脈壓을 測定하고 心搏動數의 變動을 觀察하였다.

全身家兔나 脊髓家兔 모두에서 家兔를 다음과 같은 群으로 區別 하였다. 即 1) tetrabenazine(40 mg/kg, 靜脈內)을 投與한 群, 2) tetrabenazine 을 注射하고 2時間 및 6時間後에 各各 carbachol(0.2 mg/kg, 皮下)을 注射한 群, 3) saline(4 ml/kg, 靜脈內)을 注射하고 2時間 및 6時間 後에 各各 carbachol 을 注射한 群이다. Tetrabenazine 을 投與한 群은 3~5時間, 8~10時間, 24時間, 48時間後에 各各 家兔를 麻醉하여 血壓描記實驗을 하였다. 一部 全身家兔實驗에서는 頸動脈壓을 描記하면서 tetrabenazine 을 投與하였다. Tetrabenazine 과 carbachol 을 投與한 群 및 saline 과 carbachol 을 投與한 群에서는 tetrabenazine 을 投與한 約 8~10時間後에 血壓描記를 施行하였다.

Tetrabenazine(methane sulfanate, Roche)은 使用直前에 10 mg/ml saline 溶液을 만들어 耳靜脈內에 40 mg/kg (4 ml/kg)을 10~15分에 걸쳐 注入하였다. Carbachol(chloride, K & K)은 0.2 mg/kg을 皮下에 注射하였다. Norepinephrine(1-arterenol bitartrate, Sigma)은 原液(2 mg/ml, pH 4.0의 酸性生食水溶液)을 使用前

에 酸性生食水로 稀釋하여 耳靜脈內에 注射 하였다. Tyramine(HCl, Sigma)은 原液 (12 mg/ml, pH 4.0의 酸性生食水溶液)을 만들어 NE 처럼 使用前에 稀釋使用 하였다.

Norepinephrine 및 tyramine 의 一回注入容量은 0.5 ml/kg 이었으며 NE는 0.01, 0.05, 0.25, 1.2, 6.0, 30.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  을, tyramine 은 0.06, 0.2, 0.6, 2.0, 6.0 mg/kg 을 各各 順次의 으로 注射하였다, 各注射間隔은 血壓 및 心搏이 注射前의 狀態로 되돌아 온 後, 約 2分 기다려 다음 量을 주었다.

兩 amine 에 依한 血壓增加效果는 amine 에 依하여 增加된 最高值를 取하였다. 心搏增加效果는 注射直後 부터 6秒間隔으로 心搏數를 셈하여 가장 甚한 增加를 보인 6秒間의 數와 對照心搏數와의 差(增加數)를 取하였다.

其他 一部 實驗에서는 reserpine (亞洲藥品工業株式會社) 및 desipramine (Geigy)을 使用하였다.

### 實驗成績

#### [I] Norepinephrine 에 對한 反應

##### [A] Tetrabenazine 單獨投與群

a) Tetrabenazine 投與直後: 麻醉家兔의 血壓 및 心搏을 觀察하면서 40 mg/kg 의 TBZ 를 約 5分間隔으로 10 mg/kg 씩 나누어서 靜注하면, 靜注直後에 血壓는 一時的인 上昇을 보였으며, 全量注入完了 直後에는 血壓 및 心搏은 거의 變動이 없었다. 그러나 注入後 1~2時間이 經過하는 途中 血壓 및 心搏은 漸次的인 減少를 보였다.

NE(1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )에 對한 反應은 TBZ 投與 約 1時間後까지는 거의 對照反應(TBZ 投與前)과 같았으나, 그 後부터는 漸次強化되는 傾向을 보였다. 即 4例에서 NE 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 對한 對照反應은 24.5 mmHg(範圍: 16~30)의 上昇이었는데 1時間後에는 31.0 mmHg(範圍: 20~44), 3時間後에는 36.0 mmHg(範圍: 24~44), 3時間後

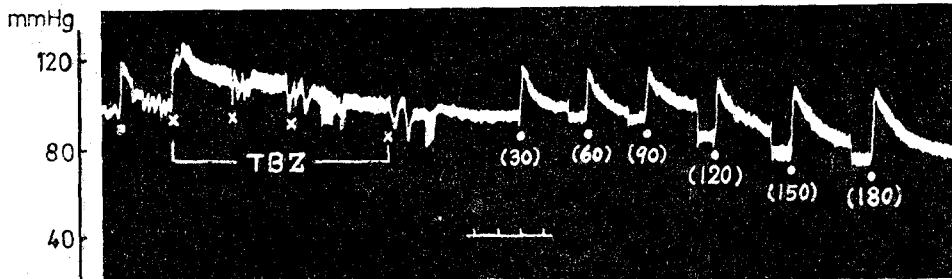


Fig. 1. 全身家兔血壓 ● 印에서 NE(1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )注射.  
TBZ: 40 mg/kg 의 TBZ 를 10 mg/kg 씩 (×印) 4회로 分注. 括弧內의 數字는 TBZ 注射시작후부터 NE 注射까지의 時間(分). 時記: 1分.

에는 38.0 mmHg(範圍: 30~44)의 上昇을 보였다(Fig. 1). 心搏變化는 어느 예에 있어서나 顯著치 않았다.

b) Tetrabenazine 投與 3~5 時間後:

TBZ 를 投與한 3~5 時間 後에 動物을 麻酔하여 血壓 및 心搏을 보았던바 對照(TBZ 를 投與치 않은 것) 動物과 差異을 發見할 수 없었다, 그러나 NE의 各量(0.01~30.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )에 對한 反應은 모두 增加되어 있었으며 對照群에 있어서의 昇壓反應과 比較할때 모두 有意한 差를 보였다(모두  $p < 0.001$ ).

心搏增加는 對照群에 있어서 처럼 TBZ 處理群에 있어서도 거의 增加를 볼 수 없었다.

c) Tetrabenazine 投與 8~10 時間後:

이때에도 血壓 및 心搏은 對照動物과 差異가 없었다. 그러나 NE에 對한 反應은 顯著히 強化되어 있었으며 TBZ 投與 3~5 時間後의 反應보다 더 컸었다(Fig. 2). 心搏은 對照群에 있어서 처럼 本群에서도 거의 增加는 볼 수 없었다.

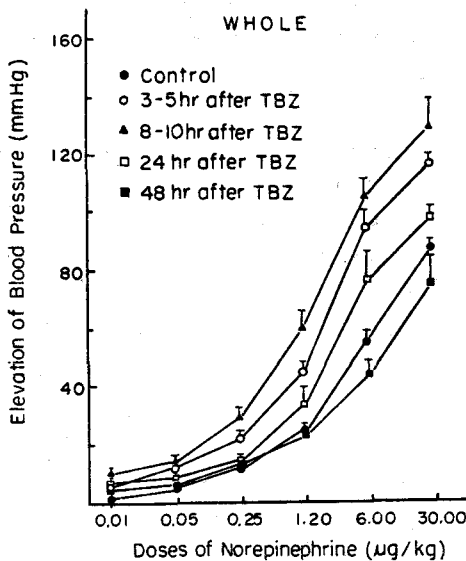


Fig. 2. TBZ(40 mg/kg)處理後의 全身家兎血壓과 NE 量과의 關係, 縱軸: 昇壓反應. 橫軸: NE量. 對照: 12~20 例平均值. 3~5 時間後: 6 例平均值. 8~10 時間後: 7 例平均值. 24 時間 및 48 時間後: 4 例平均值. 各 點의 上向線: S.E.

TBZ 投與 約 8 時間後에 動物을 麻酔하여 脊髓家兎를 만들었다. 이때의 血壓(18~40 mmHg) 및 心搏(16~23/6 sec)은 對照動物(非處理 脊髓家兎)과 差異가 없었다. 그러나 NE에 對한 昇壓反應은 對照動物에 比하여 顯著히 컸으며(Fig. 3), 對照動物에서의 NE 反應과 比較할때 0.01 및 30.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 對한 反應의 差는  $p < 0.01$  이었으나 其他의 NE 量에 對한 反應의 差는  $p < 0.001$  이었다.

NE에 依한 心搏增加는 對照動物에 比하여 若干 큰 傾向이 있었다. 即 0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 NE에 依하여 對照動物에서는 6 秒間平均 0.5(17例, 範圍, 0~2)였는데, 本處理群에서는 1.2(6例, 範圍: 0~3), 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 對하여는 對照動物에서는 1.5(17例, 範圍: 0~4), 本群에서는 2.2(6例, 範圍: 1~4), 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 對하여는 對照群에서 2.9(17 例, 範圍: 1~5), 本群에서는 3.7(6例 範圍: 3~5), 6.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 對하여서는 對照群에 4.1(11 例, 範圍: 3~5) 本群에서는 5.5(4例, 範圍: 5~7), 30.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 對하여서는 對照群에서 5.8(11例, 範圍: 4~8), 本群에서는 7.2(4例, 範圍: 6~9)의 增加를 보였다.

d) Tetrabenazine 投與 24 時間後:

이때도 全身家兎의 血壓 및 心搏은 對照動物과 差異가 없었다. NE에 對한 昇壓反應은 TBZ 8~10 時間後 群에 比하면 弱화되어 있었으며, 對照群과 比較할때는 1.2 및 6.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 對한 反應은 더 컸으나( $p < 0.02$ ) 他量의 NE에 對한 反應에는 有意한 差異를 發見할 수 없었다.

心搏增加도 볼 수 없었다.

이때의 脊髓家兎의 血壓 및 心搏 亦是 對照脊髓 家兎와 差異가 없었고, NE에 對한 昇壓反應, 心搏增加反應 모두 對照群과 有意한 差가 없었다(Fig. 3).

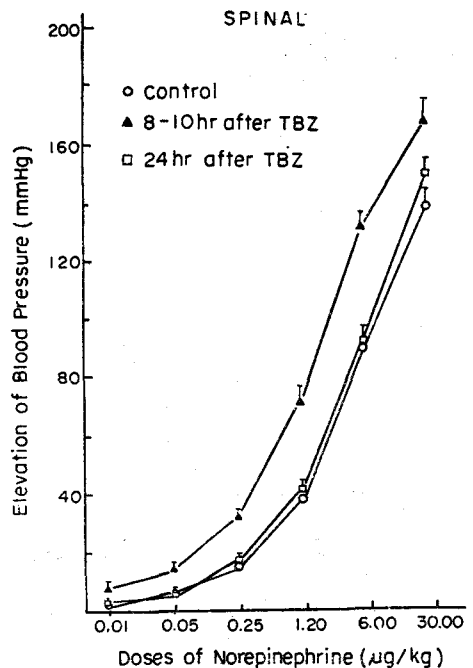


Fig. 3. TBZ(40 mg/kg)處理後의 脊髓家兎血壓과 NE 量과의 關係, 縱軸: 昇壓反應. 橫軸: NE量. 對照: 11例平均值. 8~10 時間後: 6例平均值. 24 時間後: 4例平均值. 各 點의 上向線: S. E.

e) Tetrabenazine 投與 48 時間後 :

이때의 全身家兔 및 脊髓家兔의 血液 心搏 NE 에 對한 反應은 各各 對照動物의 그것과 비슷하였다(Fig. 2, Fig. 3).

[B] Tetrabenazine + Carbachol 投與群

上記 實驗으로 TBZ 에 依하여 家兔의 血壓 및 心搏은 거의 變化를 받지 않고 NE 에 對한 昇壓反應이 顯著히 強化되며 이 強化는 TBZ 投與 8~10 時間後가 最高임을 알 수 있었다.

著者は TBZ 가 中樞에 作用하여 中樞로부터 末梢에 傳達되는 交感神經衝擊을 減少시켜, 末梢 效果細胞가 "inactive" 한 狀態에 놓였기 때문에 NE 에 對한 SS 가 發生 하였던, 交感神經節을 興奮시킴으로써 末梢에 傳達되는 衝擊의 弱화를 防止함으로써 NE 에 對한 SS 는 어떻게 되는가를 觀察키 위하여 TBZ 와 carbachol 을 投與한 家兔에서 NE 에 對한 反應을 보았다,

對照的으로 實施한 saline + carbachol 을 投與한 動物은 全身家兔나 脊髓家兔나 各各 對照動物과 差異가 없었다 (Fig. 4, Fig. 5).

TBZ 를 投與한後 2回 carbachol 을 注射한 全身家兔 群의 血壓 및 心搏은 對照群과 差異가 없었다. 그러나 NE 에 對한 昇壓反應은 對照群(saline + carbachol)에 比하면 若干 強하고 TBZ 單獨投與群에 比하면 弱하였다. 即 少量인 0.01, 0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}$  에 對한 反應은 對照群의 그것과 差異를 發見할 수 없었으며, TBZ 處理群에 比하면 그 反應은 弱化되어 있었다( $p < 0.05$ ). 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  에 對한 反應은 對照群보다 強하였으나 ( $p < 0.01$ ), TBZ 處理群에 比하면 弱하고 ( $p < 0.05$ ) 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  에 對한 反應은 對照群에 比하면 強하고 ( $p < 0.01$ ) TBZ 處理群에 比하면 弱하고 ( $p < 0.01$ ), 6.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  에 對한 反應은 對照群에 比하면 強하고 ( $p < 0.02$ ) TBZ 處理群에 比하면 훨씬 弱하였다( $p < 0.001$ ). 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  에 對한 反應은 對照群에서나 TBZ 處理群에 있어서나 큰 差異를 發見할 수 없었다(Fig. 4).

TBZ 를 投與한 後 carbachol 을 注射한 脊髓家兔群의 血壓, 心搏도 對照群(saline + carbachol)과 差異가 없었으며 NE 에 對한 昇壓反應도 對照群과 有意한 差가 없었다. TBZ 投與 脊髓家兔群에 比하면 0.05, 0.25, 1.2

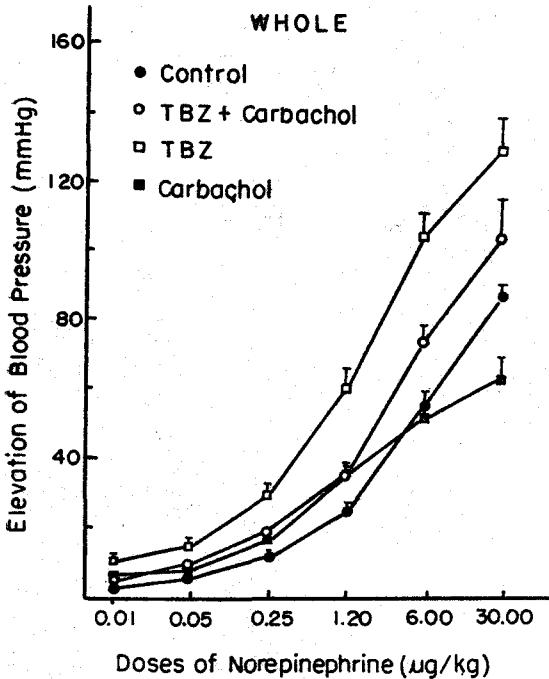


Fig. 4 全身家兔에서 carbachol(0.2 mg/kg 씩 2回)이 TBZ(40 g/mkg)處理(8~10時間)後의 NE 昇壓效果에 미치는 影響. 縱軸: 昇壓反應. 橫軸: NE 量 carbachol: saline 注射後 carbachol 投與群(4例). TBZ + carbachol: TBZ 注射後 carbachol 投與群(7例). TBZ, 對照는 Fig. 2 와 같음.

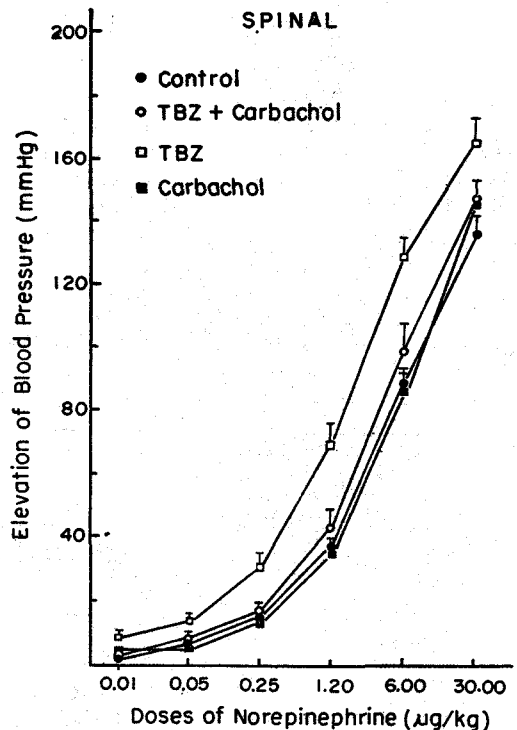


Fig. 5 脊髓家兔에서 carbachol(0.2 mg/kg 씩 2回)이 TBZ(40 mg/kg)處理 8~10時間後의 NE 昇壓效果에 미치는 影響. 縱軸: 昇壓反應. 橫軸: NE 量, carbachol: saline 注射後 carbachol 投與群(4例). TBZ + carbachol: TBZ 注射後 carbachol 投與群(6例). TBZ, 對照는 Fig. 3 과 같음.

μg/kg의 NE에 대한 반응은 顯著히 有意하게 減少되어 있었고 (p<0.01), 0.01 및 6.0 μg/kg에 대한 반응도 減少되어 있었다(p<.05). 30 μg/kg에 대한 반응은 TBZ 處理家兔와 差異를 發見할 수 없었다(Fig. 5).

NE에 의한 心搏增加는 對照群과 거의 같았다.

[C] Reserpine, Desipramine 과의 關係

TBZ에 의하여 發生한 NE에 대한 SS가 reserpine에 의하여 影響 받는가 어떤가를 觀察하기 爲하여 全身家兔에서 TBZ(40 mg/kg)投與 8~10時間後 即 NE에 대한 昇壓反應이 強化되어 있을때 reserpine(0.2 mg/kg)을 靜脈內에 注射한 後 NE에 대한 反應을 보았다.

그 結果, TBZ 處理下에서는 reserpine에 의하여 더 以上の NE 昇壓效果의 強化는 일어나지 않음을 알았다 (Fig. 6).

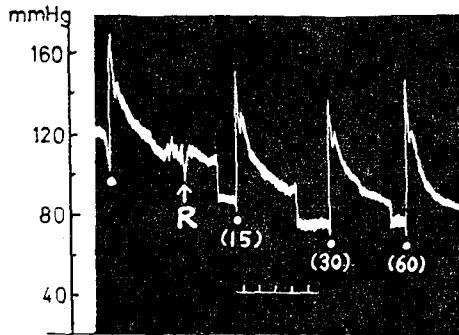


Fig. 6. TBZ(40 mg/kg) 投與 10時間後의 全身家兔血壓. ●印에서 NE(1.2 μg/kg)注射. R에서 reserpine(0.2 mg/kg)靜注, 括弧內의 數字는 reserpine 靜注後부터 NE 注射時까지의 時間(分), 時記: 1分.

即, 4例에서 TBZ 處理下에서 NE(1.2 μg/kg)에 의하여 58.0 mmHg(範圍: 42~70)의 昇壓反應을 일으켰는데 reserpine 處理 30, 60, 120分에는 各各 60.5(範圍: 40~70), 59.0(範圍: 40~74), 60.5(範圍: 44~80)mmHg의 昇壓反應을 일으켰다.

Desipramine은 cocaine 처럼 交感神經纖維末端으로부터의 NE의 uptake를 防止함으로써 NE效果를 強化하며 (Iversen<sup>12</sup>), Titus<sup>13</sup>), Furchgott<sup>14</sup>)NE에 대한 貓血壓反應을 強化시킴이 알려져 있다(Cuenca等<sup>15</sup>). 따라서 脊髓家兔에서 TBZ(40 mg/kg)投與 10時間後 NE에 대한 反應이 強化되어 있을 때 Desipramine을 投與하여 NE에 대한 反應의 強化 與否를 檢討하였다.

Desipramine(1 mg/kg)에 의하여 脊髓家兔(4例)의 血壓은 一時的인 上昇(24~30 mmHg)을 일으켜 徐徐히 原血壓으로 되돌아 갔었다. Desipramine 投與後 15分後 血壓이 原血壓으로 되돌아 가서 一定히 됨을 기달려 NE

(1.2 μg/kg)을 投與하였던바, 4例에서 모두 NE에 대한 昇壓反應은 強化되었다. 即, 對照 上昇値가 平均 64.5 mmHg(範圍: 60~66)였던 것이 87.5 mmHg(範圍: 76~96)으로 增加하였다(Fig. 7).

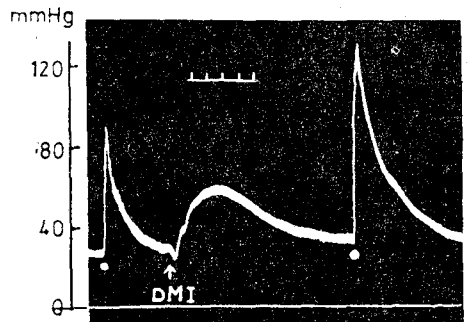


Fig. 7. TBZ(40 mg/kg) 投與 10時間後의 脊髓家兔血壓. ●印에서 NE(1.2 μg/kg)注射. DMI에서 desipramine(1 mg/kg)靜注. 時記: 1分

[II] Tyramine 에 對한 反應

Quinn等<sup>17</sup>은 TBZ가 家兔末梢組織의 NE含量에 對하여서는 影響을 미치지 않는다는데 對하여, Haggendal<sup>16</sup>은 家兔의 strain에 따라서는 末梢組織의 NE含量도 減少시킨다 하였다. 著者는 本實驗에 使用한 家兔가 TBZ로써 末梢組織의 NE含量의 減少를 일으키는지 어떤지의 與否를 tyramine에 對한 反應으로써 間接的으로 檢索하였다.

Haggendal<sup>16</sup>에 依하면 TBZ(50 mg/kg)에 依한 家兔心臟의 NE含量은 TBZ 投與 6~12時間에 最下에 達하며 正常含量의 約 10%로 떨어진다 하였기에 TBZ(40 mg/kg)投與 10時間後에 全身家兔 및 脊髓家兔에서 tyramine에 對한 昇壓反應 및 心搏增加效果를 보았다.

Tyramine(0.06~6.0 mg/kg)에 對한 昇壓反應은 TBZ 處理後 若干 減少되는 것 같았으나 統計學的으로는 非處理群과 差異를 發見할 수 없었다(Fig. 8).

또한 非處理群에서는 tyramine으로서는 心搏增加를 볼 수 없었는데 對하여 TBZ 處理群에서는 0.2, 0.6, 2.0, 6.0 mg/kg의 量으로써(4例에서) 6秒間, 平均 2~3의 心搏增加를 볼 수 있었다.

脊髓家兔의 tyramine에 對한 昇壓反應은 TBZ 處理下에서는 非處理群보다 顯著히 強化되어 있었으며(Fig. 8), 0.06 mg/kg에 對한 反應을 除外한 量에 對한 反應의 差는 모두 統計學的으로 有意한 差를 보였다.(p<0.05). 鄭<sup>21</sup>이 reserpine 處理家兔의 tyramine에 對한 反應이 顯著히 弱화된 報告와 比較할 때 아주 對照의 임을 알 수 있다.

心搏增加는 非處理脊髓家兔에서는 0.06, 0.2, 0.6,

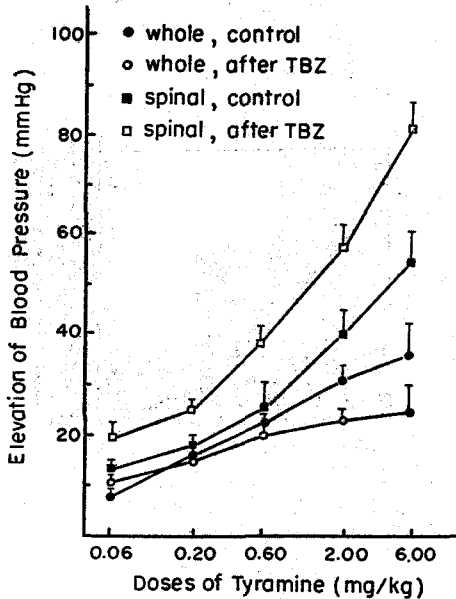


Fig. 8. TBZ(40 mg/kg) 處理後의 血壓과 tyramine 量과의 關係. 全身家兔對照群: 16~40 例 平均值. 全身家兔 TBZ 處理群: TBZ 處理 10 時間後의 反應(6 例 平均). 背髓家兔對照群: 9~17 例 平均值. 背髓家兔 TBZ 處理群: TBZ 處理 10 時間後의 反應(5 例 平均) 各點의 上向線: S.E.

2.0, 6.0 mg/kg 의 tyramine 에 依하여 6 秒間에 各各 平均 3.0(7 例, 範圍: 1~4), 4.6(16 例, 範圍: 1~7), 5.2(6 例, 範圍: 4~7), 6.3(17 例, 範圍: 4~9) 6.2(5 例 範圍: 6~7) 였는데, TBZ 處理下에서는 4 例 平均하여 0.06 mg/kg 으로서는 3.2(範圍: 2~5), 0.2 mg/kg 으로서는 4.7(範圍: 4~6), 0.6 mg/kg 으로서는 6.0(範圍: 5~7), 2.0 mg/kg 으로서는 6.8(範圍: 4~10), 6.0 mg/kg 으로서는 5.7(範圍: 4~8)의 增加를 일으켰다. 即 TBZ 處理로서 tyramine 의 昇壓效果和 心搏增加效果가 減少되지 않았다.

### 考 按

本實驗成績은 TBZ 로써 NE 에 對한 家兔血壓反應이 強化됨을 가리키고 있다. 그러나 TBZ 의 이러한 效果는 TBZ 自體가 直接 NE-receptor 에 作用하여 일어나는 것은 아닌 것 같다, 그것은 TBZ 注入 2 時間 以內 即 組織內 TBZ 濃度가 높은 時期에는 NE 에 對한 SS 가 發生키 않고, 腦內 또는 心臟內의 NE 含量이 低下되는 時期(Quinn 等,<sup>1)</sup> Haggendal<sup>16)</sup>에 一致하여 NE 에 對한 SS 가 發生하며 NE 含量이 回復되는 時期에는 SS 도 消退한다는 點으로 미루어 알 수 있다. 即 TBZ 에 依한

NE 에 對한 SS 發生은 直接作用보다는 catecholamine 含量의 減少와 有關한 것으로 생각된다.

本實驗에서 TBZ 로써 NE 效果가 強化되어 있을 때도 tyramine 效果의 減少를 일으키지 않았다는 點은 TBZ 가 末梢 catecholamine 含量에 큰 影響을 미치지 않음을 가리키고 있다.

Reserpine 에 依한 NE 에 對한 SS 發生에 있어서 Burn & Rand<sup>3,4)</sup>는 末梢組織 catecholamine 減少가 役割을 한다 하였으나 本實驗成績으로 볼때 末梢組織의 catecholamine 減少가 없어도 NE 에 對한 SS 가 發生할 수 있음을 알 수 있다.

그러나 여기서 생각하여야 할 點은 reserpine 에 依한 SS 發生機序와 TBZ 에 依한 그것이 同一하느냐 다르냐라는 것이다. 家兔血壓反應에 있어서 reserpine 處理後의 NE 에 對한 SS 의 程度(鄭<sup>2)</sup>)는 本實驗의 TBZ 處理後의 程度와 비슷한 點, reserpine, TBZ 모두 投與 10 時間後에 SS 가 最高에 達한 點, TBZ 로써 SS 가 發生하여 있는 條件下에서는 reserpine 으로서 그 以上の 強化가 오지 않은 點, reserpine 처럼 TBZ 로 SS 가 發生하여 있을 때에 desipramine 으로서는 그 以上の 強化가 오는 點, 中樞에 對하여 reserpine 과 TBZ 는 competitive 로 作用한다는 報告(Quinn<sup>1)</sup> 等, Haggendal<sup>16)</sup> 等을 參酌할 때 reserpine 과 TBZ 에 依한 NE 에 對한 SS 發生 機轉은 同一한 것으로 推測된다. 또한 TBZ 에 依한 NE 效果의 強化는 2 時間 以內(腦內 catecholamine 의 減少가 顯著치 않은 時期)에는 일어나지 않고, reserpine 으로서는 이미 1 時間 以內(이때 이미 腦內 catecholamine 의 減少는 顯著함)에 일어났다는 點은 兩者에 依한 SS 發生이 모두 腦內 catecholamine 과 關係있음을 示唆하는 것으로 看做된다. 換言하면 reserpine 에 依한 NE 에 對한 SS 發生도 TBZ 에 依한 것처럼 腦內 norepinephrine 減少에 따른 2 次的인 現象인 것 같다.

本實驗에서 對照家兔에 있어서 NE 效果는 carbachol 로써 影響을 받지 않으나, TBZ 投與家兔에 있어서의 NE 效果는 carbachol 로써 顯著히 弱화되었다. 이 點은 carbachol 은 NE-receptor 에 어떠한 影響을 미치지 못하나 TBZ 에 依하여 發生하는 NE 에 對한 SS 에는 抑制的으로 作用함을 가리키고 있다. TBZ 의 藥理性質은 腦內 NE 의 減少와 이에 따른 交感神經機能의 抑制라 할 수 있으므로 carbachol 은 TBZ 에 依한 腦內 NE 의 減少에 拮抗하거나 또는 腦內 NE 減少에 2 次的으로 오는 上記現象에 拮抗한다고 생각된다. 그러나 carbachol 이 腦內 NE 減少를 抑制한다고는 생각할 수 없다. Carbachol 이 交感神經節興奮效果를 갖고 있는 點으로 미

루어 交感神經節을 興奮시킴으로써 腦內 NE 減少에 依한 2次的인 交感神經機能抑制에 拮抗하는 것 같다. 本實驗進行中 Fleming<sup>17)</sup>은 交感神經節遮斷劑處理後 招來되는 海溟腸片의 acetylcholine, histamine 等에 對한 SS 發生이 carbachol 處理로써 抑制됨을 報告하였다.

交感神經節興奮劑인 carbachol 에 이와같이 NE 에 對한 SS 發生을 抑制하는 性質이 있음은 TBZ 에 依한 SS 發生이 交感神經系機能低下와 密接한 關係가 있음을 가리키는 것이다. 他面 이點은 neurotransmitter 의 遊離를 中斷시킴으로써 그 效果細胞를 “inactive”한 狀態로 놓음으로써 SS 가 發生한다는 諸家의 學說과도 一致한다.

Trendelenburg<sup>18,19,20)</sup>는 NE 에 對한 SS 에는 2型이 있으며 하나는 denervation, cocaine, desipramine 에 依한 것과 같은 “postsynaptic”한 것이고 다른 하나는 decentralization, 交感神經節遮斷劑, reserpine 後에 일어나는 “presynaptic”한 것이라 하였으며 이 兩者는 藥物에 對한 specificity, 發生에 要하는 時間, SS 의 程度에 差異가 있다고 하였다. 本實驗에서 TBZ 에 依한 NE 에 對한 SS 는 既述의 여러點으로 미루어 Trendelenburg 가 말한 “presynaptic”型的 SS 에 屬한 것 같다.

### 要 約

全身麻酔家兔 및 脊髓家兔에 tetrabenazine(40 mg/kg) 을 投與한 後 norepinephrine 및 tyramine 에 對한 昇壓反應 및 心搏增加 反應을 檢索하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 全身家兔에서 TBZ 投與 2時間 以內에는 NE 에 對한 昇壓反應은 強化되지 않았다.

2) 全身家兔에서 TBZ 投與 5時間後에는 NE 에 對한 昇壓反應은 強化되었으며 10時間後에는 強化는 最高에 達하였고, 24時間, 48時間後에는 漸次 이 強化는 消失되었다.

3) 脊髓家兔에서 TBZ 投與 10時間後에는 NE 에 對한 昇壓反應은 顯著히 強化되었고 心搏增加反應도 增強한 傾向을 보였다. 그러나 24時間 後에는 이러한 強化는 볼 수 없었다.

4) 全身家兔에서 TBZ 投與로 NE 昇壓 反應이 強化되어 있는 狀態下에서는 reserpine 으로써 더 以上 反應이 增加되지 않았다.

5) 脊髓家兔에서 TBZ 投與로 NE 昇壓 反應이 強化되어 있는 狀態下에서 desipramine 으로써 그 反應은 더욱 增加되었다.

6) TBZ 投與 2時間 및 6時間後에 carbachol 을 注射한 家兔에서는 NE 에 對한 昇壓反應의 強化는 顯著히

抑制되었다.

7) TBZ 投與 10時間後, 全身家兔의 tyramine 에 對한 昇壓反應은 弱화되지 않았고 脊髓家兔의 tyramine 에 對한 反應은 強化되었다.

8) TBZ 로서 NE 에 對한 supersensitivity 가 發生하고 tyramine 에 對한 反應은 弱화되지 않고 carbachol 로서 NE 에 對한 supersensitivity 가 防止되었음은, NE 에 對한 supersensitivity 發生에 腦內 catecholamine 減少에 따른 交感神經系 tone 의 減少가 關係있음을 示唆하고 있다.

### 參 考 文 獻

- 1) Quinn, G.P., Shore, P.A. and 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.*
- 2) 鄭宙奭: Reserpine 處理後의 Norepinephrine 에 對한 家兔血壓反應의 變動: 全南醫大雜誌, 5: 235-246, 1968.
- 3) Burn, J.H. and Rand, M.J.: *The actions of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine. J. Physiol. 144:314-336, 1958.*
- 4) Burn, J.H. and Rand, M.J.: *The cause of the supersensitivity of smooth muscle to noradrenaline after sympathetic degeneration. Ibid. 147:135-143, 1959.*
- 5) Fleming, W.W. and Trendelenburg, U.: *Development of supersensitivity to norepinephrine after pretreatment with reserpine. J. Pharmacol. Exp. Therap. 133, 41-51, 1961.*
- 6) Trendelenburg, U.: *Mechanisms of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. Pharmacol. Rev. 18:629-640, 1966.*
- 7) Trendelenburg, U. and Weiner, N.: *Sensitivity of the nictitating membrane after various procedures and agents. J. Pharmacol. Exp. Therap. 156, 152-161, 1962.*
- 8) Emmeline, N.: *Supersensitivity following “pharmacological denervation”. Pharmacol. Rev. 13: 17-37, 1961.*
- 9) Reas, H.W. and Trendelenburg, U.: *Changes in the sensitivity of the sweat glands of the cat after denervation. J. Pharmacol. Exp. Therap. 156,*

- 126-136, 1967.
- 10) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The Pharmacol. Basis of Therap.* 3rd ed. pp. 569-570, 1965. MacMillan Co., New York.
  - 11) 張晃男：實驗動物의 心搏計測法, 大韓藥理學雜誌, 4: 37-39, 1968.
  - 12) Iversen, L.L.: *Inhibition of noradrenaline uptake by drugs.* *J. Pharm. Pharmacol.* 17: 62-64, 1965.
  - 13) Titus, E. O., Matussek, N., Spiegel, H.E. and Brodie, B.B.: *The effects of desmethylimipramine on uptake of dl-norepinephrine 7-H<sup>3</sup> in the heart.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 152, 469-477, 1966.
  - 14) Furchgott, R.F., Kirpekar, J.M., Riker, M. and Schwad, A.: *Actions and interactions of norepinephrine, tyramine and cocaine on aortic strips of rabbit and left atria of guinea pig and cat.* *Ibid.*, 142, 39-58, 1963.
  - 15) Cuenca, E., Salva, J.A. and Valdecasas, F.G.: *Some pharmacological effects of desmethylimipramine (DMI).* *Int. J. Neuropharmacol.* 3: 167-171, 1964.
  - 16) Haggendal, J.: *The depletion and recovery of noradrenaline in the brain and some sympathetically innervated mammalian tissues after tetrabenazine.* *J. Pharm. Pharmacol.* 20: 364-367, 1968.
  - 17) Fleming, W.W.: *Nonspecific supersensitivity of the guinea-pig ileum produced by chronic ganglion blockade.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 162: 277-285, 1968.
  - 18) Trendelenburg, U.: *Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines.* *Pharmacol. Rev.* 15: 225-276, 1963.
  - 19) Trendelenburg, U.: *Time course of changes in sensitivity after denervation of the nictitating membrane of the spinal cat.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 142: 335-342, 1963.
  - 20) Trendelenburg, U.: *Supersensitivity by cocaine to dextrorotatory isomers of norepinephrine and epinephrine.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 148: 329-338, 1965.