

Diphenylhydantoin 및 數種의 中樞神經系에 作用하는 藥物이 흰쥐 大腦皮質切片의 酸素消費量 및 non-inulin space Na^+ , K^+ 濃도에 미치는 影響

서울대학교 의과대학 약리학교실

馬天一 · 林定圭 · 朴贊雄

=Abstract=

The Effects of Diphenylhydantoin and Several other Agents Acting on CNS on the QO_2 and Non-inulin Space Na^+ , K^+ Concentration in Cerebral Cortical Slices of Rat

Mahr, Chun Il, M.D., Lim, Jung Kyu, M.D. and Park Chan Woong, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

The effects of diphenylhydantoin, strychnine, coramine, d-amphetamine and chlorpromazine on QO_2 and non-inulin space Na^+ , K^+ concentration of rat cerebral cortical slices incubated in pH 7.4 glycylglycine glucose saline was investigated.

In general, there are decreased non-inulin space Na^+ concentration or increased non-inulin space K^+ concentration or both when the ratio of respiration to non-inulin space is greater than control group except in case of chlorpromazine 10^{-4} M. And it is suggested that the ratio of respiration to non-inulin space is responsible more closely for the non-inulin space Na, K concentration than QO_2 expressed per tissue wet weight.

Effects of diphenylhydantoin and several other agents on electrolytes and the electroshock seizure threshold are discussed.

緒 論

Woodbury¹⁾는 anticonvulsant 인 diphenylhydantoin 이 正常 rat 의 大腦에서 radiosodium 의 回轉率을 增加시키고 細胞內 Na 농도를 顯著히 減少시키며 細胞內 Na 농도對 細胞外 Na 농도의 比를 減少시킨다고 하였으며 이때 electroshock seizure threshold 가 增加함을 報告하였고 electroshock seizure threshold 와 細胞內 Na 농도의 減少 또는 細胞內 Na 농도對細胞外 Na 농도의 比의 減少와의 사이에 直接的인 關係가 있다고 하였다.

Forda 와 McIlwain²⁾은 diphenylhydantoin 이 大腦皮質切片에서 呼吸의 減少를 가져 온다고 報告하였으며 Rawson 과 Pincus³⁾ 등은 diphenylhydantoin 이 rat 와 guinea pig 大腦皮質의 microsomal fraction 內의 Na^+ , K^+ , Mg^{++}

-activated adenosine triphosphatase를 抑制함을 報告하였다.

本 實驗에서는 Woodbury¹⁾ 등이 報告한 바 diphenylhydantoin 이 細胞內 Na 농도를 減少시키는 作用이 rat 의 大腦皮質切片을 使用한 in vitro 實驗에서도 나타나는가를 관찰하고 아울러 ion 移動과 直接관련이 되는 酸素消費量 extracellular space, intracellular space 에 미치는 影響을 관찰하였으며 diphenylhydantoin 以外の 數種中樞神經系에 作用하는 藥物이 細胞內 Na , K 농도에 미치는 影響을 비교 觀察하여 다음과 같은 所見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

1. 大腦皮質切片 製作 및 Incubation Media: 體重 200 g

내외의 원위를 斷頭致死시킨후 1분 以內에 腦를 摘出하여 McIlwain^{4,5)}의 方法에 依하여 0~4°C에서 切片을 만들어 酸素로 飽和된 冷却된 medium에 浮遊시켰다. 各 切片은 一定하게 水分을 除去하고 秤量하여 斷頭致死後 15分 以內에 medium이 들어있는 Warburg reaction vessel에 넣었다. 各 reaction vessel마다 medium 2.5 ml 와 50 mg 内外의 大腦皮質切片을 使用하였다. Medium은 酸素로 포화된 glycylglycine buffer를 사용하였으며 그 造成은 NaCl 124 m M, KCl 5 mM, glycylgly-

cine 30 mM, KH₂PO₄ 1.24 mM, MgSO₄ 1.3 mM, CaCl₂ 2.8 mM, glucose 10 mM 이고 1 N NaOH를 加해 pH 7.4로 하였으며 inulin을 1% 포함시켰다.

Center well에는 5% NaOH 0.2 ml 씩을 넣어 CO₂를 吸收시켰다. 大腦皮質切片은 37.5°C에서 15分間 平衡시킨후 90分間 incubation하여 酸素消費량을 測定하였다.

Incubation이 끝난 後 各 切片은 冷却된 isotonic polyvinylpyrrolidone 水溶液에 2~3秒 담구었다가 水分을 一定

Table 1

Addition to incubation media	Measurement	Respiration ($\mu\text{mol O}_2/\text{g wet wt per hr.}$)	Noninulin space Na ⁺ Concentration (mM)	Non-inulin space K ⁺ concentration (mM)	Respiration
					ratio non-inulin space
None		64.3±3.1	83.6±2.1	85.1±4.1	1.14 (1.27-1.03)
Diphenylhydantoin	10 ⁻³ M	50.1±3.8**	102.0±10.5*	79.3±7.0	0.92 (1.14-0.76)
"	10 ⁻⁴ M	54.8±4.2**	102.2±8.0**	77.4±5.3	1.12 (1.24-1.01)
"	10 ⁻⁵ M	56.7±5.3**	75.3±1.2**	82.6±3.1	1.16 (1.34-1.00)
Strychnine	10 ⁻³ M	50.4±4.1**	88.1±10.9	109.±5.7**	1.41 (1.63-1.22)
"	10 ⁻⁴ M	63.4±5.9	83.3±24.0	98.0±4.6**	1.47 (1.74-1.24)
Coramine	10 ⁻³ M	60.3±5.9	51.4±4.2**	83.2±3.2	1.20 (1.33-1.00)
"	10 ⁻⁴ M	67.8±3.6	49.2±5.9**	78.8±5.6	1.26 (1.44-1.10)
d-Amphetamine	10 ⁻³ M	71.2±5.8	68.8±1.6**	103.4±4.1**	1.61 (1.86-1.40)
"	10 ⁻⁴ M	63.4±4.4	72.6±7.6**	93.3±3.4*	1.34 (1.60-1.14)
Chlorpromazine	10 ⁻³ M	17.0±0.6**	133.8±3.7**	4.8±0.6**	0.32 (0.35-0.29)
"	10 ⁻⁴ M	77.6±6.5*	111.1±14.3**	66.3±2.9**	1.50 (1.82-1.22)
Air in gas phase		45.0±1.7**	103.0±4.9**	79.0±12.0	1.04 (1.15-0.94)

Mean±S.D. P-values; **<0.005 *<0.05

Table 2

Addition to incubation media	Measurement	Additional fluid (mg/100mg wet wt.)	Inulin space ($\mu\text{l}/100\text{mg wet wt.}$)	Non-inulin space ($\mu\text{l}/100\text{mg wet wt.}$)
None		24.3±6.9	48.0±3.1	56.3±3.2
Diphenylhydantoin	10 ⁻³ M	23.7±8.4	50.8±6.4	54.6±7.0
"	10 ⁻⁴ M	23.0±8.8	50.4±4.9	48.7±1.3*
"	10 ⁻⁵ M	19.0±4.9	52.8±3.1*	48.8±2.4*
Strychnine	10 ⁻³ M	16.5±2.8	59.0±2.7**	35.7±2.4*
"	10 ⁻⁴ M	17.6±3.7	54.8±3.7*	43.1±3.3*
Coramine	10 ⁻³ M	21.5±2.8	51.3±2.5	50.2±2.1*
"	10 ⁻⁴ M	21.4±6.0	51.3±2.2	53.9±4.2
d-Amphetamine	10 ⁻³ M	19.6±4.9	55.4±2.1*	44.2±2.8*
"	10 ⁻⁴ M	20.0±4.1	52.9±1.2*	47.1±4.6*
Chlorpromazine	10 ⁻³ M	35.7±4.8*	63.7±3.0*	53.0±3.1
"	10 ⁻⁴ M	20.4±6.5	48.4±2.5	52.1±6.0
Air in gas phase		14.6±2.9*	51.3±1.0	43.3±2.6*

Mean±S.D. P-values: **<0.005 *<0.05

Table 3. Effects of diphenylhydantoin on rat cerebral cortical slices incubated in glycyglycine buffered glucose saline containing 62 mM Na and saturated with air.

Addition to incubation media	None	Diphenylhydantoin 10 ⁻⁴ M
Respiration (μmol O ₂ /g wet wt./hr.)	42.9±2.7	38.7±4.1
Additional fluid (mg/100mg wet wt.)	21.4±5.0	24.1±6.6
Inulin space (μl/100 mg wet wt.)	50.0±3.2	52.2±1.8
Non-inulin space (μl/100 mg wet wt.)	51.4±4.4	51.9±6.1
Non-inulin space Na concentration (mM)	119.1±7.6	83.0±4.2**
Non-inulin space K concentration (mM)	54.4±5.9	50.3±5.1

Mean±S.D. P-values; **<0.005

하게 除去하고 秤量한 다음 10 ml의 6% trichloroacetic acid를 함유하는 glass homogenizer에 넣고 均質液을 만들어 10 분간 室溫에 放置한후 1000 g로 10分間 遠沈하여 上澄液을 取하여 Na, K 및 inulin 含量測定에 使用하였다.

2. 使用藥物

Diphenylhydantoin sodium (Merck), strychnine sulfate (Merck), d-amphetamine sulfate (Sigma), coramine (Ciba), chlorpromazine HCl (Merck)을 使用하였으며 미리 一定한 濃度로 incubation media 內에 添加하였다.

3. Inulin 含量의 測定

Inulin 含量은 S.Varon 및 H. McIlwain⁵⁾의 方法에 依하여 resorcinol 法으로 上記 trichloroacetic acid 上澄液 및 medium 內 含量을 測定하였다.

4. Na 및 K의 測定

上記 trichloroacetic acid 上澄液을 取하여 flame photometer로 Na 및 K 含量을 測定하였다. 各 reaction vessel 內의 medium 도 같은 方法으로 Na 및 K 含量을 測定하였다.

5. 結果算出方法

모든 計算은 initial wet weight를 基準으로 하여 S. Varon 과 H. McIlwain⁵⁾의 方法에 따라 組織 100 mg 內의 fluid space를 80 μl로 하여 算出하였다.

1) Inulin space (μl/100 mg wet.)

$$= \frac{\mu\text{g inulin found per 100 mg tissue}}{\mu\text{g inulin found per } \mu\text{l fluid (incubation medium)}}$$

2) Non-inulin space (μl/100 mg wet wt.)

$$= 80 + \text{addition of fluid during incubation per 100 mg tissue-inulin space per 100 mg tissue.}$$

3) Non-inulin Na or K content (μEq/g wet wt.)

=total Na or K content in slice

$$- \left\{ \frac{(\text{Na or K concentration})}{\text{in the medium}} \right\} \times \left\{ (\text{inulin space}) + (\text{gain in slice wt.}) \right\}$$

4) Non-inulin Na or K concentration (mM)

$$= \frac{\text{non-inulin Na or K content}}{\text{non-inulin space}}$$

實驗成績

1. 酸素消費量

흰쥐 大腦皮質切片의 酸素消費量은 對照群에서 64.3 ± 3.1 μmol O₂/g wet wt./hr 이었으며 chlorpromazine 10⁻⁴M에서는 77.6±6.5 μmol O₂/g wet wt./hr로 呼吸의 增加를 보였으며 10⁻³M에서는 17.0±0.6 μmol O₂/g. wet wt./hr로 甚한 抑制를 나타냈다. Diphenylhydantoin은 10⁻³M, 10⁻⁴M, 10⁻⁵M에서 모두 呼吸의 抑制를 보였으며 10⁻³M에서 가장 甚하며 50.1±3.8 μmol O₂/g. wet wt. /hr이었다.

d-amphetamine, coramine은 呼吸에 變化를 가져 오지 않았다. Strychnine은 10⁻⁴M에서는 呼吸에 影響이 없었으나 10⁻³M에서는 50.4±4.1 μmol O₂/g. wet wt./hr로 呼吸의 抑制를 가져왔다. reaction vessel 內의 氣體相을 100% O₂ 대신 空氣로 한 경우 呼吸量이 45.0±1.7 μmol O₂/g. wet wt./hr로 훨씬 적었다.

2. Additional fluid, inulin space 및 non-inulin space

對照群에서 90分間 incubation하는 途中의 additional fluid는 24.3±6.9 mg/100 mg wet wt. 이었고 inulin space는 48.0±3.1 μl/100 mg wet wt. 이었고 non-inulin space는 56.3±3.2 μl/100 mg wet wt. 였다.

Chlorpromazine 10⁻³M에서 additional fluid가 35.7±4.8 mg/100 mg wet wt.로 增加 되었고 inulin space가 63.7±30 μl/100 mg wet wt.로 增加되었다. Diphenylhydantoin 10⁻⁵M에서 inulin space가 52.8±3.1 μl/100 mg wet wt.로 약간 커졌으며 non-inulin space는 10⁻⁴M에서 48.7±1.3 μl/100 mg wet wt., 10⁻⁵M에서 48.8±2.4 μl/100 mg wet wt.로 減少되었다.

d-Amphetamine은 10⁻³, 10⁻⁴M에서 inulin space를 各 55.4±2.1 μl/100 mg wet wt., 52.9±1.2 μl/100 mg wet wt.로 增加시켰으며 non-inulin space는 各 44.2±2.8 μl/100 mg wet wt., 47.1±4.6 μl/100 mg wet wt.로 顯著히 減少되었다. Coramine은 10⁻³M에서 non-inulin space를 약간 減少시켜 50.2±2.1 μl/100 mg wet wt. 였다. Strychnine은 10⁻³, 10⁻⁴M에서 inulin space의 增加를 나

타내어 各各 $59.0 \pm 2.7 \mu\text{l}/100 \text{ mg wet wt.}$, $54.8 \pm 3.7 \mu\text{l}/100 \text{ mg wet wt.}$ 이었으며 non-inulin space의 減少가 顯著하여 各各 $35.7 \pm 2.4 \mu\text{l}/100 \text{ mg wet wt.}$, $43.1 \pm 3.3 \mu\text{l}/100 \text{ mg wet wt.}$ 였다. Incubation media 內의 sodium 濃度を 62 mM 로 하고 reaction vessel 內의 氣體相을 空氣로 한 경우와 여기에 diphenylhydantoin 10^{-4} M 을 注入한 경우에서 모두 additional fluid, inulin space, non-inulin space에 變化를 招來하지 않았다.

3. Non-inulin space Na, K 濃度

對照群에서 non-inulin space Na 濃度は $83.6 \pm 2.1 \text{ mM}$ 이고 non-inulin space K 濃度は $85.1 \pm 4.1 \text{ mM}$ 이었다. Chlorpromazine 에서는 甚한 Na 濃度の 增加와 K 濃度の 減少를 招來하여 10^{-3} M 에서 Na 濃度は $133.8 \pm 3.7 \text{ mM}$, K 濃度は $4.8 \pm 0.6 \text{ mM}$ 이었고 10^{-4} M 에서 Na 濃度は $111.1 \pm 14.3 \text{ mM}$, K 濃度は $66.3 \pm 2.9 \text{ mM}$ 이었다. Diphenylhydantoin 10^{-3} M , 10^{-4} M 에서는 Na 濃도가 各各 $102.0 \pm 10.5 \text{ mM}$, $102.2 \pm 8.0 \text{ mM}$ 로 顯著한 增加를 보였으나 10^{-5} M 에서는 $75.3 \pm 1.2 \text{ mM}$ 로 減少를 나타냈으며 10^{-3} M , 10^{-4} M , 10^{-5} M 에서 K 濃도에는 影響이 없었다. Incubation media 內 Na 濃도를 62 mM 로 하고 氣體相을 空氣로 하였을 때 對照群에서는 non-inulin space Na 濃도가 $119.1 \pm 7.6 \text{ mM}$ 이었고 diphenylhydantoin 10^{-4} M 을 投與한 群에서는 $83.0 \pm 4.2 \text{ mM}$ 로 對照群에 비해 甚한 낮았다. d-Amphetamine 은 10^{-3} M 에서 Na 濃도의 減少와 K 濃도의 增加가 顯著하여 Na 濃도는 $68.8 \pm 1.6 \text{ mM}$ 이었고 K 濃도는 $103.4 \pm 4.1 \text{ mM}$ 이었으며 10^{-4} M 에서도 Na 濃도가 $72.6 \pm 7.6 \text{ mM}$ 로 減少되었고 K 濃도가 $93.3 \pm 3.4 \text{ mM}$ 로 增加하였다.

Coramine 은 K 濃도에는 影響이 없었으나 Na 濃도는 顯著히 減少시켜 10^{-3} M 에서는 $51.4 \pm 4.2 \text{ mM}$ 이었고 10^{-4} M 에서는 $49.2 \pm 5.9 \text{ mM}$ 이었다. Strychnine 은 Na 濃도에는 變化를 가져오지 않았으나 K 濃도를 增加시켜서 10^{-3} M 에서는 $109.9 \pm 5.7 \text{ mM}$, 10^{-4} M 에서는 $98.0 \pm 4.6 \text{ mM}$ 이었다. Reaction vessel 內의 氣體相을 空氣로 한 경우 $103.0 \pm 4.9 \text{ mM}$ 로 Na 濃도의 增加가 顯著하였다.

考 察

對照群의 呼吸量, additional fluid, inulin space 및 non-inulin space 는 guinea pig 를 實驗動物로 한 S. Varon 과 H. McIlwain⁵⁾의 報告와 同一하였으므로 non-inulin space Na, K 濃도는 이들이 報告한 Na 濃도 113 mM , K 濃도 138 mM 에 비해 本實驗에서는 Na 濃도 $83.6 \pm 2.1 \text{ mM}$, K 濃도 85.1 ± 4.1 이었다.

本實驗에서는 incubation 이 끝난후 切片에 부착된 Na 濃도가 높은 incubation medium 을 除去하기 위하여 2~3

秒間 isotonic polyvinylpyrrolidone 水溶液에 담구었다 測定하였기 때문에 이러한 差異가 생겼다고 생각된다.

Forda 와 McIlwain¹¹⁾이 摘出大腦組織에서 diphenylhydantoin 이 呼吸의 減少를 가져 온다고 報告한 비와같이 本實驗에서도 diphenylhydantoin 이 呼吸의 抑制를 나타냈으며 濃도가 增加함에 따라 그 抑制가 增加하였다.

10^{-5} M 에서는 Woodbury¹²⁾가 in vivo 實驗에서 報告한 바와 같이 K 濃도에는 影響없이 Na 濃도를 減少시켰다. 또한 incubation media 內의 Na 濃도를 62 mM 로 하고 氣體相을 空氣로 한 경우 10^{-4} M diphenylhydantoin 은 Na 濃도의 增加를 防止해 주었으며 이것은 Woodbury¹²⁾가 acute hyponatremia 때 細胞內 Na 濃도의 增加를 diphenylhydantoin 이 防止해 준다는 報告와 相應되는 것이라 생각된다. 그러나 10^{-4} , 10^{-5} M 에서는 Na 濃도의 增加가 顯著하였는데 이는 Woodbury¹²⁾ 등이 報告한 diphenylhydantoin 은 radiosodium 回轉率을 增加시키고 細胞內로 의 流入을 增加시키거나 細胞內 Na 濃도를 낮춘다는 報告에 미루어 생각할 때 diphenylhydantoin 의 濃도가 클 경우 Na 排出量 增加보다 流入量의 增加가 더 커져서 細胞內 Na 濃도를 增加시킨 것으로 생각되며 incubation media 內의 Na 濃도를 62 mM 로 한 경우 10^{-4} M 에서도 細胞內 Na 濃도를 減少시킨 것을 外部 Na 濃도가 낮기 때문에 流入量의 增加보다는 Na 排出作用이 더 크게 나타나기 때문이라 생각된다.

10^{-4} M 과 10^{-5} M 사이에 呼吸에 별 差異없이 細胞內 Na 濃도의 差가 顯著한 것은 Rawson 과 Pincus³⁾가 active sodium pump 의 一部라 생각되는 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Mg}^{++}$ -Activated ATPase 의 抑制를 報告한 것으로 보아 10^{-4} M 以上에서는 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Mg}^{++}$ -Activated ATPase 의 抑制가 顯著하나 10^{-5} M 에서는 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Mg}^{++}$ -Activated ATPase 이의 어떤 sodium active extrusion system 에 대한 促進作用이 더 크게 나타나는 것이 아닌가 생각된다.

Non-inulin space 는 10^{-5} , 10^{-4} M 에서 약간 減少되었는데 10^{-3} M 에서는 變化가 없는 것으로 보아 non-inulin space 의 減少가 細胞의 파괴로 인한 것이 아니라 생각된다. Woodbury¹²⁾ 등의 in vivo 實驗에서 K 濃도에는 영향이 없음을 報告하였는 바 本實驗에서도 모두 K 濃도에는 영향이 없었다. 以上으로 본바 in vivo 에서 diphenylhydantoin 이 細胞內 Na 濃도를 減少시키는 作用이 大腦皮質切片에서도 나타남을 볼 수 있다.

Strychnin 은 Na 濃도에는 영향이 없었고 K 濃도를 增加시켰다. Strychnine 投與時 diphenylhydantoin 을 投與하면 細胞內 Na 濃도의 減少를 招來하지 않을까 생각되나 diphenylhydantoin 이 strychnine convulsion 에 영향이 없고 strychnine 의 作用기전은 synapsis 에서 inhibitory

transmitter와의拮抗作用이라고 생각되고 있고 Rosenberg와 Bartels⁶⁾ 등이 hyperexcitable squid giant axon에서 strychnine이 별 영향을 나타내지 않음을報告하였던바 strychnine은直接 membrane excitability에 별 영향이 없다고 생각된다. 또한 Woodbury¹⁾가細胞內 K濃도와 seizure vulnerability사이에는 서로 연관성을 볼 수 없었다고報告한 것에 비추어 strychnine으로 인한 K濃도의增加와 electroshock seizure threshold와는 연관성이 없을 것으로 생각된다. Strychnine은 inulin space를增加시켰고 non-inulin space의減少가顯著하였는데 아직은 이것이細胞의 파괴로 인한 것인지 아닌지 말하기 어렵다.

Coramine은 그作用기전은 알 수 없으나 모든中樞神經系를 흥분시켜 大量에서는痙攣을招來하는藥物인데呼吸에는 영향이 없고 Na濃도를顯著히減少시켰으며 K濃도에는 영향이 없었다. Coramine이細胞內Na濃도를 낮추어 그作用을 나타낸다고 생각할 수는 없으나中樞神經 흥분작용을 나타내는amphetamine이 electroshock seizure threshold를 높여 주는作用이 있으며本實驗에서細胞內 Na濃도를減少시킨 것에 비추어 Coramine 자체는中樞神經興奮作用을 나타내나 electroshock seizure threshold를 높여주는作用이 있을지도 모른다고 생각되며 追後追求해 보아야 할問題라 생각된다.

Dextro-amphetamine은強力한中樞神經 흥분藥物로서 그作用기전에는 많은學說이 있으나 아직은細胞自體에對한作用이라 생각되고 있다.

P. J. G. Mann과 J. H. Quastel⁷⁾ 등은 benzedrine은 $10^{-4}M$ 정도에서는大腦皮質切片의呼吸量에變化가 없고 그以上에서는呼吸의抑制가 온다고報告하였던바本實驗에서는 10^{-3} , $10^{-4}M$ 에서呼吸에는 영향이 없었다. 10^{-3} , $10^{-4}M$ 에서細胞內 Na濃도를減少시키고細胞內 K濃도를增加시키고 있다. dextro-amphetamine은中樞神經興奮藥物이나 maximal electroshock seizure를완화시킬 수 있으므로 dextro-amphetamine으로 인한細胞內 Na濃도의減少와 maximal electroshock seizure의완화를 diphenylhydantoin으로 인한細胞內 Na濃도의減少와 maximal electroshock seizure의완화와 비교하여 볼때 dextro-amphetamine의 경우는細胞內 Na濃도의減少가 seizure vulnerability에關係가 있을 것이라 생각된다. Chlorpromazine은 10^{-3} 에서甚하게呼吸을抑制하였고 $10^{-4}M$ 에서는顯著的한呼吸의增加를 나타냈으며 $10^{-3}M$ 에서는 inulin space에 해당하는組織浮腫이顯著하였고細胞內 Na濃도의顯著的한增加와 K濃도의顯著的한減少를 보였다. $10^{-3}M$ 에서呼吸을甚히抑制하였고

그 결과로 Na濃도의增加와 K濃도의減少가甚하여細胞內의 Na, K濃도가 medium과 거의 같아졌다. 그러나 $10^{-4}M$ 에서는呼吸의增加가 있는데 Na濃도의顯著的한增加와 K濃도의減少를招來한 것은 Davis와 Brody⁸⁾ 등의 chlorpromazine이 $Na^+K^+Mg^{++}$ -Activated ATPase를抑制한다는報告 또는 Grenell⁹⁾ 등이 brain內의 ATP蓄積을招來한다는報告에 비추어呼吸으로 생긴 energy가 ion移動에効率的으로使用되지 못한 것이라推測된다.

Chlorpromazine은 electroshock seizure를防止할수 없고 실제로는 convulsive threshold를 낮추는 경우도 있는 것이細胞內 Na濃도의增加와關聯된다고 생각되며 chlorpromazine이 amphetamine에 의한 흥분을拮抗할수 있는데 amphetamine은細胞內 Na濃도의減少와 K濃도의增加를招來하고 chlorpromazine은細胞內 Na濃도의增加와 K濃도의減少를招來한 것은 이들 두藥物의拮抗作用과 이 두藥物의細胞內 Na, K濃도에 미치는影響과의 사이에 어떤連關性を暗示하는 것이 아닌가 생각된다.

Chlorpromazine을除外한 경우 non-inulin space와呼吸量의比가對照群에 비해 큰 경우 non-inulin Na濃도의減少或은 K濃도의增加를招來하고 있는데 non-inulin space가呼吸에 의해變動될 수 있고 또한細胞膜의透過성이藥物投與後에도一定하리라고 생각할수 없으며呼吸으로 인한 energy의 어느정도가 ion移動에使用되었는가 하는 것을 알수 없으므로細胞單位容積當呼吸이 큰 경우 Na流出과 K流入이對照群에 비해 더 많을 수 있다고 간단히 생각하기는 어렵다. 그러나 위와 같은假定을 세운다면 ATP利用을 차단하여呼吸으로 생긴 energy가 ion移動에効率的으로使用될수 없다는 chlorpromazine의 경우를除外하면 그 외의藥物에서는呼吸量이 그 정도의差異는 있겠으나 어느 정도 ion移動을反影한다고 볼 수 있겠다. 以上上記藥物들이細胞內 Na, K濃도에 미친變化에對한기전을說明하기는 어려우나, 이들藥物中에서 diphenylhydantoin, d-amphetamine, chlorpromazine에서는細胞內 Na濃도에 나타낸變화와 Woodbury¹⁾가言及한 electroshock seizure vulnerability 사이에連關性を 볼 수 있었다.

結 論

1) Diphenylhydantoin은實驗에使用한 모든濃度에서呼吸의抑制를 보였으며 $10^{-5}M$ 에서 non-inulin space Na濃도를減少시켰고 10^{-3} $10^{-4}M$ 에서는 non-inulin space Na濃도를增加시켰다. Incubation media內의 Na濃도가 62 mM이고氣體相이空氣일 때 diphenylhydantoin

toin $10^{-4}M$ 은 non-inulin space Na 濃度の 增加를 防止하였다.

2) Dextro-amphetamine 은 $10^{-3}M$, $10^{-4}M$ 에서 呼吸에 影響이 없었으며 non-inulin space Na 濃度の 減少와 K 濃度の 增加를 招來하였다.

3) Strychnine 은 $10^{-3}M$ 에서 呼吸의 抑制를 보였으며 non-inulin space K 濃度の 增加와 non-inulin space 의 減少 및 inulin space 의 增加가 顯著하였다.

4) Coramine 은 10^{-3} , $10^{-4}M$ 에서 呼吸에는 影響이 없었으며 non-inulin space Na 濃도를 顯著히 減少시켰다.

5) Chlorpromazine 은 $10^{-3}M$ 에서는 甚한 呼吸의 抑制를 보였고 $10^{-4}M$ 에서는 呼吸의 增加를 보였으나 $10^{-3}M$, $10^{-4}M$ 에서 모두 顯著한 non-inulin space Na 濃度の 增加와 K 濃度の 減少를 招來하였다. $10^{-3}M$ 에서는 inulin space 의 浮腫이 顯著하였다.

6) 氣體相을 空氣로 한 경우 呼吸量이 훨씬 작았으며 non-inulin space Na 濃도가 顯著히 增加되었다.

7) Diphenylhydantoin, d-amphetamine, strychnine, coramine, chlorpromazine 이 non-inulin space Na 濃도에 미치는 影響과 electroshock seizure threshold 에 미치는 影響을 比較檢討하고 이들 藥物 相互間의 作用과 이들이 non-inulin space Na, K 濃도에 미치는 影響을 比較檢討하였다.

參 考 文 獻

1) Dixon M Woodbury: *Effect of diphenylhydantoin on electrolytes and radiosodium turnover in brain and other tissues of normal, hyponatremic and postictal rats.* *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 115:

74, 1955.

2) Forda & McIlwain: *Brit. J. Pharmacol.*, 8:225, 1953. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 115:74, 1955. 에서 引用.

3) M.D. Rawson and J. H. Pincus: *The effect of diphenylhydantoin on sodium, potassium, magnesium-activated adenosine triphosphatase in microsomal fractions of rat and guinea pig brain and on whole homogenates of human brain.* *Biochem. Pharmacol.*, 17:573, 1968.

4) H. McIlwain: *Techniques in tissue metabolism.* *Biochem. J.*, 78:213, 1961.

5) S. Varon and H. McIlwain: *Fluid content and compartments in isolated cerebral tissues.* *J. Neurochem.*, 8:262, 1961.

6) P. Rosenberg and E. Bareils: *Drug effects on the spontaneous electrical activity of the giant axon of squid.* *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 155:532, 1967.

7) P.J.G. Mann and J.H. Quastel: *Benzedrine and brain metabolism.* *Biochem. J.*, 34, 414, 1940.

8) P. W. Davis and T. M. Brody: *Inhibition of $Na^+K^+Mg^{++}$ -activated ATPase activity in rat brain by substituted phenothiazines.* *Biochem. Pharmacol.*, 15:703, 1966.

9) R.G. Grenell et al.: *Effects of chlorpromazine on metabolism in central nervous system.* *A.M.A. Neurol. Psychiatry*, 73:347, 1955.