

# 교감신경성 수용체 차단이 Digitalis 독성에 미치는 영향

고려대학교 의과대학 생리학교실

<지도 차 영 선 교수>

강 희 통

= Abstract =

## Effects of Adrenergic Receptor Blockade on Digitalis Intoxication in Mice

Hee Ryong Kang

*Department of Physiology, College of Medicine, Korea University,  
Seoul, Korea*

(Director: Prof. Young Sun Cha, M.D., D.M.Sc.)

This experiment was carried out to investigate the influence of adrenergic receptor blockade on digitalis intoxication. The effects of adrenergic alpha and beta receptor blockade on the lethal dose of digitonin were evaluated.

LD<sub>50</sub> and dose mortality curve of digitonin in mice pretreated with dibenzylin or propranolol hydrochloride (Inderal) were obtained. All drugs were injected subcutaneously.

Digitonin toxicity was significantly decreased in mice pretreated with beta-blockade compare with alpha-blockade and control groups.

### I. 서 론

심장이 수축력의 증대, 박출량의 증가등 격심한 일을 하는데는 많은 에너지가 요구되며 필요한 에너지를 생산하려면 심근의 대사가 왕성해야 된다. 그러나 강심배당체는 catecholamine 과는 달라서 수축과 더불어 즉시 산소소비량이 많아지는 것은 아니고 산소소비가 수축보다 뒤늦게 서서히 증가하는 것이다.

강심배당체는 심근에 특수하고도 강력한 작용을 하므로 울형성심부전치료에 가장 요긴하게 쓰이는 약물이다. 그러나 digitalis 중독에서는 심부전에서 처럼 기외수축에 이어서 심실조동 또는 세동이 오고 심하면 심장이 정지한다.

Digitalis 의 작용기전에 관해서는 심근에 직접 작용하여 강심작용이 나타난다는 견해와 심장밖에서 심장과 관계가 깊은 장기의 영향을 줌으로서 그 작용이 나타난다는 주장들이 엇갈려져 있다.

Ahlquist (1948)는 조직의 카테콜아민 수용기에는  $\alpha$

와  $\beta$  두 종류가 있다는 것을 가정했다<sup>1)</sup>.  $\alpha$  수용기는 아민부에 대한 수용기으로써 noradrenalin 에 의하여 가동되고 그 결과 혈관 자궁들의 평활근이 수축한다.  $\alpha$  수용기의 차단제는 dibenamine 과 phenoxybenzamine 들이다<sup>2)</sup>. 한편  $\beta$  수용기는 카테콜부에 대한 수용기으로써 isoproterenol 에 의하여 가동되며 그 결과 혈관 자궁기관의 평활근은 이완하고 심장은 촉진된다.  $\beta$  수용기의 차단제는 dichloroisoproterenol(DCI)와 propranolol 들이다<sup>3)</sup>. 심장의 수용체는 주로  $\beta$  수용체이고 이 수용체가 자극되면 심박동수와 심장의 수축력이 증가되고 반대로  $\beta$  수용체 차단약물은 catecholamine 에 의한 chronotropic 및 inotropic 효과를 억제한다<sup>4)</sup>. digitalis 와 sympathomimetic amine 은 모두 이상국소 향도잡이 작용(ectopic pacemaker activity)을 일으킬 수가 있으며 그것들의 작용이 상승될 것이라 믿어지고 있다. 그러므로 digitalis 중독으로 인한 부정맥을 치료하는데  $\beta$  수용체 차단제인 propranolol 이 다른 어느 약물보다 유효하다는 것은 영미 여러학자들에 의하여 연구되었다<sup>5-7)</sup>. 베어넨 기니피그 심장 및 마취한 개에서 강심

Table 1. LD<sub>50</sub> of digitonin in mice pretreated with adrenergic blocking agents

Digitonin doses (μg/g)	0.046	0.06	0.077	0.1	0.13	0.17	0.22	0.28	LD <sub>50</sub> , μg
Control	0/12*	4/10	4/10	4/12	8/12	12/12			0.120 (0.107~0.134)
Dibenzyliline		0/6	1/10	7/10	8/10	10/10			0.121 (0.114~0.129)
Propranolol					0/10	2/10	5/10	10/10	0.141 (0.133~0.148)

\* Mortality ratio

배당체로 인하여 발생한 심실성부정맥이 β수용체 차단으로 방지되었으며<sup>11)</sup> 전기자극에 의한 실상부정맥(supraventricular arrhythmia)이 β 차단제로 억제되는 반면 ouabain의 중독량을 증가시킨다고 한다<sup>12)</sup>.

생체대사에 있어서 심장 특히 그것의 β수용체가 가장 중요한 구실을 하는 만큼 심장에 대한 β 차단제의 연구가 주목을 끌게되었다. 이에 저자는 교감신경성 수용체를 차단하면 digitalis 독성에 어떤 변동이 일어나는지를 알고저 이 실험을 계획하였다.

### II. 실험방법

실험동물로서는 보리쌀과 수도물로 1주일이상 기른 체중 20~30g의 마우스를 성의 구별없이 사용하였다.

실험동물은 3군으로 임의로 나누고 각 군을 60마리로 하였다.

마우스 10~12마리를 한무리로 하고 모두 죽이는 digitonin의 양과 모두 살리는 양을 구하고 그 중간의 양을 몇 부분으로 나누어 각 무리의 생존수와 사망수를 주사 후 24시간에 관찰 관정하여 LD<sub>50</sub>을 Behrens-Kaerber의 평균 치사량법<sup>13)</sup>에 의하여 계산하고 Gaddum의 방법<sup>14)</sup>에 의하여 용량 치사를 회귀선을 얻어 도시하였다. Digitonin의 98% alcohol 용액을 정상마우스에 피하주사하여 구한 LD<sub>50</sub>을 대조군의 값으로 하고 실험군에서는 dibenzyliline은 1 μg/g, propranolol (Inderal) 1 μg/g을 자기 피하주사한지 30분 후에 digitonin을 주사하여 구한 LD<sub>50</sub>을 대조군과 비교하였다.

### III. 실험 성적

실험 각 군에서 digitonin에 의한 치사속증상은 모두 거의 비슷하여 주사한지 약 20분 후 부터 동물들은 불안하고 행동이 활발하다가 경련, 배변, 배뇨와 함께 허탈 사망케된다. 대략 주사후 1시간 이내에 죽으며

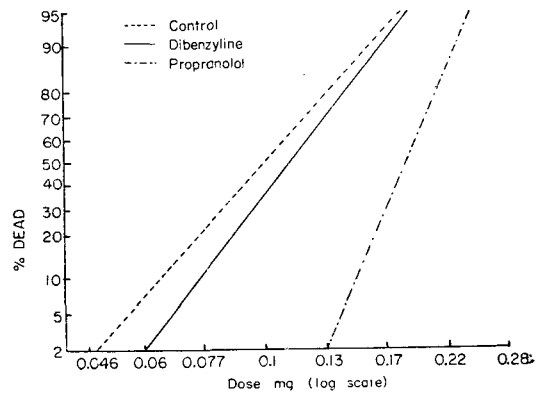


Fig. 1. Dose mortality curve for mice pretreated with adrenergic receptor blocking agents.

2~3시간 후에 죽는 것도 있었다.

#### 1. 정상 마우스에 대한 성적

정상 마우스 12마리에 digitonin을 피하 주사하여 모든 동물이 생존하는 량 0.046 μg/g를 결정하고 모든 동물이 죽는 량 0.17 mg/g을 결정한 후 그 사이를 단계적으로 4구분하여 자기 주사량에 대한 사망율을 계산하여 구한 LD<sub>50</sub>은 제 1표 및 제 1도에 제시된 바와 같이 평균 0.120 μg/g이고 0.107 μg/g 내지 0.134 μg/g 범위이었다.

#### 2. α-수용체 차단 마우스에 대한 성적

Dibenzyliline을 주사하여 α-adrenergic수용체를 차단한 마우스 10마리를 한무리로 하고 digitonin에 대한 LD<sub>50</sub>을 구한바 제 1표 및 그림 1에 제시된 바와 같이 평균 0.121 μg/g이고 0.114내지 0.129 μg 범위이고 대조 정상군에 비하여 유의있는 차이는 아니었다.

### 3. $\beta$ -수용체 차단 마우스에 대한 성적

Propranolol 을 주사하여  $\beta$ -adrenergic 수용체를 차단한 마우스 10마리를 한무리로 하고 digitonin 에 대한 LD<sub>50</sub>을 구한바 제 1표 및 그림 1에 제시한 바와 같이 평균 0.141  $\mu\text{g/g}$  이고 0.133내지 0.148  $\mu\text{g/g}$  범위이고 정상대조군에 비하여 유의있는 차이( $P < 0.05$ ) 이고  $\alpha$ -수용체 차단군과도 유의 있는 차이( $P < 0.001$ ) 이었다. 이리하여  $\beta$ 수용체 차단군은 digitonin 에 대한 특성이  $\alpha$ -수용체 차단군이나 정상대조군에 비하여 약하다는 것을 알 수 있었다.

## IV. 생 각

본 실험결과  $\beta$ -adrenergic receptor 가 차단된 마우스는 강심배당체의 치사량에 대한 감수성이 감소되었음을 보인다.

정상동물의 digitonin 에 대한 LD<sub>50</sub>은 평균 0.12  $\mu\text{g/g}$  이고  $\alpha$ -수용체 차단군의 그것이 평균 0.121  $\mu\text{g/g}$  로 두군사이에 유의있는 차이가 없으나  $\beta$ 수용체 차단군은 평균 0.141  $\mu\text{g/g}$  로 앞의 두군에 비하여 유의있게 증가되었다. 정상동물에 대한 digitonin 의 치사량은 다른 연구자들의 결과와 거의 같다. Digitonin 의 LD<sub>50</sub>이 경구투여시 0.09  $\mu\text{g/g}$  이고 피하주사시 0.2  $\mu\text{g/g}$  정맥주사시 0.01  $\mu\text{g/g}$  이라고 한다<sup>9)</sup>.  $\beta$ 수용체 차단동물에서 감수성의 감소가 주사절차로 인한 비특유성 효과가 아니란점은  $\alpha$ -수용체 차단동물에서는 독성에 아무런 변동이 없는 것으로 미루어 알 수 있다.

그러므로  $\alpha$ -수용체 차단 약은 마우스의 digitonin 독성에 별다른 영향을 끼치지 못하였으나  $\beta$ -수용체 차단약은 마우스의 digitonin 독성에 대하여 방어적이었다고 믿어진다.

$\beta$ -adrenergic 수용체 차단이 digitonin 에 대한 동물의 감수성을 변동시키는 기전에 대하여는 본 실험결과로서는 분명치가 않다.

심장은 예비력을 가지고 있으므로 생체의 혈액필요량이 증가하더라도 심박출량을 증가하여 그것을 충족시킬만큼의 양을 공급할 수 있는 것이지만 심장의 박출능력과 예비력이 모두 저하되면 예비력을 충분히 동원하더라도 안정시의 필요량조차도 공급할 수 없는 심부전상태로 되는 것이라 믿어지고 있다. 생리학적으로 심부전은 심장의 박출능력이 저하된 경우와 심장에 돌아오는 환류혈액량이 불충분한 경우들을 열거할 수 있겠으나 중증의 digitalis 중독은 부분적 방싯뿔력과 함께

발작성 상실속맥(paroxysmal supraventricular tachycardia)을 초래하는 것으로<sup>13)</sup> digitalis 중독에 의한 사망의 원인은 심실세동으로써 이때에 심박출량은 없어지고 갑자기 순환은 정지되기 때문이다<sup>14)</sup>. Benfey 및 Varma<sup>15)</sup>는 기니피그에서 propranolol 의 항 세동작용(antifibrillatory properties)이  $\beta$ 수용체 차단작용과 직접 관련된 것인가를 실험하여 propranolol 이 항 세동작용을 나타내지만  $\beta$ 수용체 차단작용과 직접 관련된 것은 아니라고 하였다. Propranolol 이 교양이의 심박수를 감소시키며 이것은 심장에 대한 교감신경의 활동을 차단하기 때문이라 한다<sup>11)</sup>. 개에서는 propranolol 이 심박수 심수축력 동맥혈압 산소소비량 상행대동맥내 혈류량들을 감소시키며 동맥혈류량 감소는 심박출량의 감소를 보이는 것이다<sup>16)</sup>.

Propranolol 이 실험적으로 일으킨 심부정맥을 방지할 수는 있으나<sup>16)</sup> 이상 연구자들은 propranolol 의 비특이성의 항 부정맥작용이  $\beta$ 수용체 억제작용과는 관계 없는 것이란 점을 제시하였다. 본 실험결과로  $\alpha$ 수용체 차단은 digitalis 중독에 아무런 영향을 끼치지 못하였음은 심장의 수용체가  $\alpha$ 수용체보다는 주로  $\beta$ 수용체이기 때문이다.  $\beta$ 수용체 차단에 의하여 digitalis 독성에 큰 저항을 보인 본 실험성적은 propranolol 이 digitalis 로 유발된 심부정맥에 유효하다는 성적<sup>17)</sup>을 뒷받침하는 것이라 하겠다.

$\beta$ 수용체 차단에 의하여 심근의 흥분성을 낮추어 세동을 예방하든가 또는 세동으로된 심방 심실을 정상외 통제된 흥분으로 제세동(defibrillation)하기 때문이 아닌가 생각된다.

## V. 맺 음 말

강심배당체 독성에 미치는 adrenergic 수용체 차단외 영향을 알고저 20~30g 의 마우스 180마리를 임의로 3군으로 나누어 digitonin 을 피하주사하고 Behrens-Kaerber 의 평균 치사량법에 의하여 구한 LD<sub>50</sub>을 정상대조군의 값으로 치고 실험군에서는 dibenzylin 1  $\mu\text{g/g}$  또는 propranolol 1  $\mu\text{g/g}$  을 각기 피하주사한지 30분 후에 digitonin 을 주사하여 구한 LD<sub>50</sub>을 대조군과 비교관찰한바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 정상마우스의 digitonin 에 대한 LD<sub>50</sub>은 0.12  $\mu\text{g/g}$  (0.107~0.134  $\mu\text{g/g}$ )이었다.
2. Dibenzylin 으로  $\alpha$ -adrenergic receptor 를 차단한 마우스의 LD<sub>50</sub>은 1.21  $\mu\text{g/g}$  (0.114~0.129  $\mu\text{g/g}$ )이었다.

3. Propranolol hydrochloride 로  $\beta$ -adrenergic receptor 를 차단한 마우스의  $LD_{50}$ 은 0.141  $\mu\text{g/g}$  (0.133~0.148  $\mu\text{g/g}$ )로 대조군이나  $\alpha$ 수용체 차단군에 비하여 의의있는 차이를 보였다.

위의 실험성적을 바탕으로  $\beta$ 수용체 차단이 digitalis 로 유발되는 심장세동을 예방하든가 또는 생긴 세동을 제세동하므로써 digitalis 의 감수성이 감소되는 것이라 해석된다.

## REFERENCES

- 1) Ahlquist, R.P.: *A study of the adrenotropic receptors. Amer. J. Physiol.* 153:586, 1948.
- 2) Powell, C.E. and Slater, I.H.: *Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol, J. Pharmacol. Exp. Ther.* 122: 480 (Apr.) 1958.
- 3) Black, J.W. and Stephenson, J.S.: *Pharmacology of a new adrenergic beta receptor blocking compound (nethalide). Lancet* 11:311, 1962.
- 4) Nickerson, M. and Goodman, L.S.: *Pharmacological properties of a new adrenergic blocking Agent: N,N-dibenzyl-B-chlorethylamine). J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 89:167, 1947.
- 5) Szekely, P., Jackson, F., Wynn, N.A., Vohra, J.K., Batson, G.A. and Dow, W.I.M.: *Clinical observation on the use of propranolol in disorder of cardiac rhythm. Am. J. Cardiol.* 18:426, 1966.
- 6) Stock, J.P.P.: *Beta adrenergic blocking drugs in the clinical management of cardiac arrhythmias. Am. J. Cardiol.* 18:444, 1966.
- 7) Turner, J.R.B.: *Propranolol in the treatment of digitalis-induced and digitalis-resistant tachycardias Am. J. Cardiol.* 18:450, 1966.
- 8) Behrens-Kaerber.: *藥物致死量集, 池田良雄著 南山堂 p 220, 1955.*
- 9) 池田良雄: *藥物致死量集. 南山堂, p 79, 1955.*
- 10) McInerny, T.K. Gilmour, D.P. and Bliuks, J.R.: *Comparison of effects of propranolol and other cardiac adrenergic blocking agents on inotropic actions of catecholamines, Abstr. Fed. Proc.* 24:712 Part1, 1965.
- 11) Benfey, B.G. and Varma, D.R.: *Antisymphathomimetic and antifibrillatory effects of pronethalol and propranolol Brit. J. Pharmacol.* 26:3(Jan.) 1966.
- 12) Erlij, D. and Mendez, R.: *Modification of digitoxin intoxication by exclusion of the sympathetic system, Fed. Proc.* 22:184, 1963, Part 1.
- 13) Lown, B., Wyatt, N.F. and Levinz, H.D.: *Paroxysmal atrial tachycardia with block. Circulation*, 21:129, 1960.
- 14) Moe, G.K. and Farch, A.E.: *Digitalis and allied cardiac glycosides cited on the pharmacological basis of therapeutics, P. 694, 1970.*
- 15) Shanks, R.G.: *The effect of propranolol on the cardiovascular responses to isoprenaline, adrenaline and onoradrenaline in the anaesthetized dog. Brit. J. Pharmacol.* 26:322, 1966.
- 16) Lucehesi, B.R., Whitsitt, L.S. and Brown, L.L.: *Propranolol in experimentally-induced cardiac arrhythmias. Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 44: 543, 1966.
- 17) Turner, J.R.B.: *Propranolol in the treatment of digitalis induced and digitalis-resistant tachycardias. Am. J. Cardiol.* 18:450, 1966.