# Acetylcholine의 作用에 미치는 Guanidine의 影響

友石大學校 醫科大學 藥理學敎室

(指導 申 萬 鍊 敎授)

崔 百 熙 · 睦 榮 子 · 趙 來 洐

= Abstract =

**Influence of Guanidine on the Effect of Acetylcholine.**

**Bek Hi Choi, . Yeung Za Mok, . Re Yeun Choi.**

*Department of pharmacology, College of Medicine Woo Sok University,*

**(Director, Professor : Man Ryun Shin)**

A few reports suggested that guanidine increases the quantity of acetylcholine released from the nerve endings and increases the sensitivity of the end plate to acetylcholine. In this experiment the authors attempted to investigate the influence of guanidine on the acetylcholine effect on the blood pressure of rabbits and excised intestine.

The results obtained were summarized as follows.

1. The hypotensive effect of acetylcholine on the rabbit is augmented by pretreatment with guanidine 5—10 mg/kg, however is inhibited by 20 mg/kg of guanidine.
2. The contractile effect of acetylcholine on the excised intestine of rabbit and rat is potentiated by guanidine.

Guanidine(imido-urea, NH : c : $(NH_2)_2$)는 蛋白이 腐敗할때 形成되는 物質로써 creatine 및 arginine과 近似하다. Guanidine은 다른 蛋白代射物에 比하여 현저한 藥理作用을 가진 物質로써 筋肉의 연축과 경련을 起來하고 大量에서는 curare와 같은 근이완作用이 나타난다[1]. 그리고 Major 等[2][3]에 依하면 guanidine(0.1~0.4 g/kg)를 정맥內 注射하면 급작이 血壓이 上昇하여 30분~4시간이나 持續된다고 하였다.

Frank 等[4][5]에 依하면 guanidine은 acetylcholine에對한 骨髓筋의 感受性을 크게 增加하고 그作用은 nicotine의作用과 類似하다고 하였다.

Otsuka 및 Endo[6]는 guanidine이 非分極性근이완藥(Non-depolarizing muscle-paralysing agent)의 作用과 拮抗하는데 그것은 神經終末端에 遊離되는 acetylcholine의 量이 增加하기 때문이 아닌가 生覺하였고 Zamboni 및 Azzolini[7]는 guanidine이 神經節遮斷藥의 作用에 拮抗함을 報告하였다.

著者는 guanidine의 acetylcholine과의 相互關係를 보기爲하여 血壓, 呼吸및 摘出腸管에 對한 效果를 觀察하였다.

## 實驗材料 및 方法

實驗動物로서는 一定飼料로써 一週日 以上 飼育한 體重 2kg內外의 白色家兎를 性의 區別없이 使用하였다.

### 血壓및呼吸에 對한 實驗

家兎를 25% urethane (4~5cc)으로 麻醉固定시킨후 動脈 canule을 耐壓 polyethylene 管을 通하여 水銀 manometer에 連結하고 manometer는 높이 約

120 cm에 位置한 mariott 瓶에 連結하였다. mariotte 瓶과 水銀柱間에는 25% sodiumthiosulfate 溶液을 채우고 壓差는 80~90mmHg을 維持토록하였다.

左側 頸動脈에 canule을 挿入하고 血壓의 變動을 浮動子를 通하여 kymograph上에 描記觀察하였고 同時에 氣管에 氣管 canule을 挿入하고 Dambour를 通하여 呼吸을 描記觀察하였다.

**摘出腸管에 對한 實驗**

家兎및 白鼠를 即死케하고 小腸上部를 摘出하여 Locke 液에 貯藏한後 1.5±0.1 cm의 길이로 切斷하여 實驗에 使用하였다.

腸片은 37~38°C 維持케한 恒溫槽中의 magnus 裝置에 懸垂하고 酸素를 繼續供給하여 그腸片의 自發運動을 kymograph 煤煙紙上에 描記觀察하였다. 腸管運動의 振幅은 10倍로 增加케 하였다.

## 實驗成績

### A. 血壓및 呼吸에 對한 實驗

**1. Guanidine 單獨投與群**

Guanidine 5 mg/kg에서는 血壓과 呼吸에는 變動이 없었으나 10 mg/kg에서는 若干血壓이 上昇하는듯 하였으나 현저하지 않고 呼吸에는 變動이 없었다. Guanidine 20 mg/kg에서는 血壓이 若干上昇하고 呼吸에는 變動이 없었다.

**2. Acetylcholine 20γ/kg 注射群**

對照群으로 acetylcholine 20 r/kg을 注射한群에서는 正常血壓値에 比하여 47.0±5.2 mmHg가 下降하였고 呼吸은 血壓下降時에 一時的으로 若干興奮하였다.

**3. Guanidine 5 mg/kg 및 10 mg/kg로 前處置한 家兎血壓및 呼吸에 對한 acetylcholine 効果**

Guanidine 5 mg/kg 및 10 mg/kg로 前處置한 20分後에 acetylcholine 20 r/kg를 注射하면 guanidine 5 mg/kg에서는 그自體의 血壓値보다 52.5±8.6mmHg가 下降하였고 guanidine 10 mg/kg에서는 60.5±8.7 mmHg가 下降하였다. 즉 Acetylcholine 20 r/kg 單獨投與群에 比하여 guandine 5 mg/kg로 前處置한群에서는 約 12%의 增加를 보였고 guanidine 10mg/kg로 前處置한群에서는 約 29%의 增加를 보여 guanidine은 acetylcholine의 血壓降下作用에 相乘的으로 作用함을 알수있었다. 그러나 guanidine 20 mg/kg로 前處置한群에서는 그自體의 血壓値보다 34.0±3.2 mmHg가 下降하였고 acetylcholine 20 r/kg 單獨投與群에 比하여 約 28%의減少를 보였다.(Table I)

以上의 實驗成績으로 보아 少量의 guanidine은 acetylcholine의 血壓降下作用에 協同的으로 作用하고 guanidne 20mg/kg 以上의 量에서는 acetylcholine의 血壓降下作用이 拮抗하는것을 볼수있었다.

### B. 家兎摘出腸管에 對한 實驗

一定한 길이의 摘出腸管切片을 magnus 裝置에 懸垂하여 正常運動을 kymograph上에 明記하고 magnus 水槽內에 藥液을 注入하여 水槽內의 藥液의 濃度를 記錄하고 그濃度에 對한 効果를 觀察하였다.

成績은 一群을 5~7片의 腸管切片으로하고 藥物投與時의 收縮高와 正常非藥物投與腸管切片收縮高의 差의 平均으로 表示하였다.

**1. Guanidine의 効果**

Guanidine $10^{-5}$의 濃度에서는 腸管의 收縮高가 正常腸管의 그것에 比하여 若干 높은듯 하였으나 큰 差異를 볼수없었고 $10^{-4}$의 濃度에 있어서는 1.3±0.2 cm의 收縮高의 增加를 보였다.

**2. Acetylcholine의 効果**

Acetylcholine $10^{-7}$의 濃度에서는 比較的 顯著한 收縮을 볼수있었으나 $10^{-8}$의 濃度에서는 若干 收縮高가 增加하여 0.7±0.4cm의 差를 보였다.

**3. Guanidine및 Acetylcholine의 併用効果**

Guanidine $10^{-5}$, 의 濃度와 acetylcholine $10^{-8}$의 濃度를 거의 同時에 作用시키면 收縮高는 1.6±0.9cm나 增加하였고 guanidine $10^{-4}$의 濃度의 acetylch-

**Table 1.** Effects of acetylcholine and guanidine on the blood pressure of rabbit.

| drug induced group | acetylcholine | guanidine + acetylcholine | | |
|---|---|---|---|---|
| dosage | 20r/kg | 5mg/kg+20r/kg | 10mg/kg+20r/kg | 20mg/kg+20r/kg |
| no. of animal | 5 | 5 | 6 | 6 |
| mean±S.D. (mmHg) | *47.0±5.2 | 52.5±8.6 | 60.5±8.7 | 34.0±3.2 |
| Defference between acetylcholine and acetylcholine+guanidine | — | +12% | +29% | −28% |

* drug induced depth of hypotension.

**Table 2.** Effects of acetylcholine and guanidine on the isolated rabbit intestine.

| drug induced group | Acetylcholine | Guanidine | | Guanidine + Acetylcholine | |
|---|---|---|---|---|---|
| concentration | $10^{-8}$ | $10^{-5}$ | $10^{-4}$ | $10^{-5}+10^{-8}$ | $10^{-5}+10^{-8}$ |
| no. of preparation | 6 | 8 | 5 | 7 | 7 |
| mean±S.D (cm) | * 0.7±0.4 | 0 | 1.3±0.2 | 1.6±0.9 | 3.1±0.9 |

* height of contraction produced by drug.

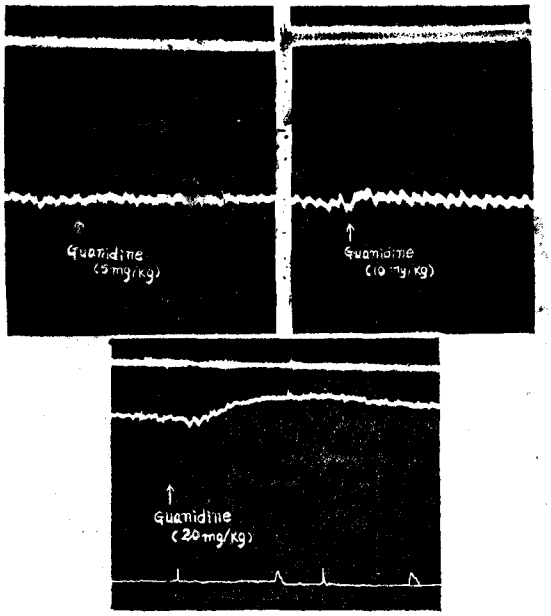


Fig. 1. Rabbit intestine

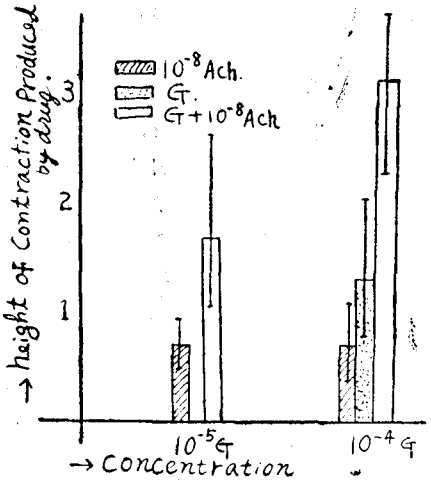


Fig. 2. Rabbit intestin

eline$10^{-8}$의 濃度를 同時에 作用시키면 3.1±0.9 cm로 增加하였다. (Table2. fig.2. 3)

**C. 白鼠摘出腸管에 對한 實驗**

白鼠摘出腸管運動에 對해서도 家兎摘出腸管運動에 對한것과 같은 方式으로 觀察하였다.

**1. Guanidine의 效果**

Guanidine$10^{-5}$의 濃度에서는 腸管運動에 別變動이 없었고 $10^{-4}$의濃度에서는 收縮高가 正常腸管의 收縮에 比하여 1.6±0.9 cm가 增加하였다.

**2. Acetylcholine의 效果**

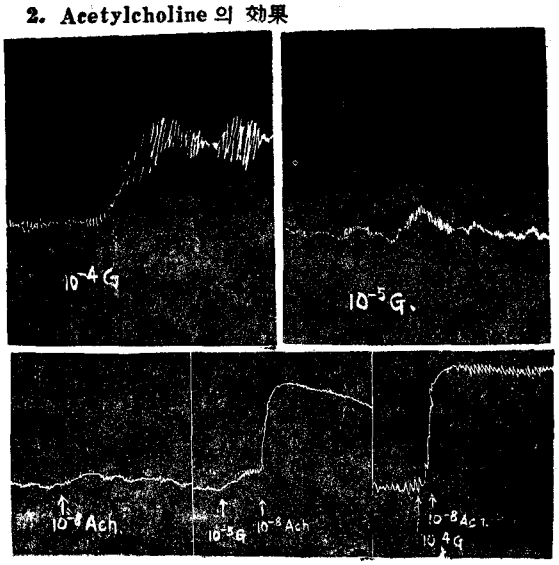


Fig. 3. Rat intestine

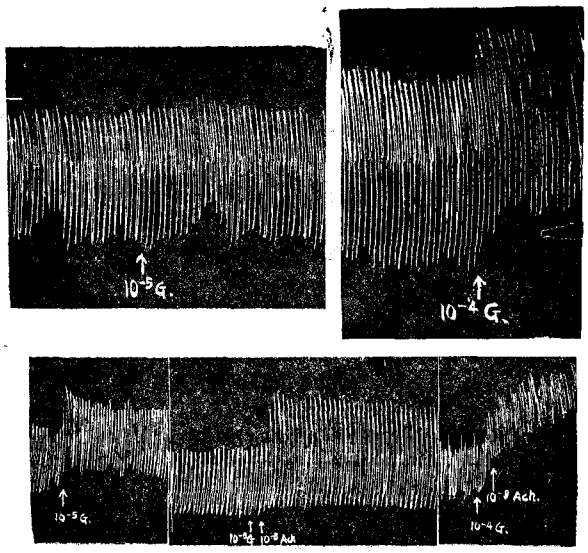


Fig. 4. Rat intestine

**Table 3.** Effects of acetylcholine and guanidine on the isolated rat intestine.

| drug induced group | acetylcholine | guanidine | | guanidine + acetylcholine | |
|---|---|---|---|---|---|
| concentration | $10^{-8}$ | $10^{-5}$ | $10^{-4}$ | $10^{-5}+10^{-8}$ | $10^{-4}+10^{-8}$ |
| no. of preparation | 6 | 6 | 11 | 6 | 6 |
| mean±S.D. | 0.6±0.3 | 0 | 1.6±0.9 | 1.5±0.9 | 4.2±0.3 |

Acetylcholine$10^{-7}$의 濃度에서는 顯著히 收縮하였으나 $10^{-8}$의 濃度에서는 收縮高가 若干增加 (0.6±0.4 cm)하나 뚜렷하지않았다.

**3. Guanidine$10^{-5}$및 $10^{-4}$와 acetylcholine$^{-8}$의 併用效果**

Guanidine$10^{-5}$의 濃度와 acetylcholine$10^{-8}$의 濃度가 同時에 作用하면 腸管의 收縮高는 正常腸管收縮에 比하여 1.5±0.9가 增加하였고 guanidine $10^{-4}$의 濃度와 acetylcholine $10^{-8}$의 濃度가 同時에 作用할 때는 腸管의 收縮高가 正常腸管收縮에 比하여 4.2±0.3 cm가 增加하였다. (Table 3. Fig 4.5)

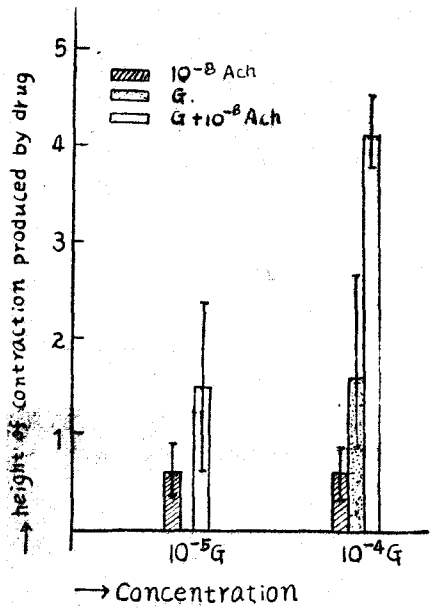


**Fig. 5.** Rat intestine

## 考　　察

Guanidine 100~400 mg/kg를 靜脈內 注射하면 급작이 血壓이 上昇하고 呼吸은 늦어지고 大量에서는 呼吸이 停止하여 動物은 死亡한다고한다.[2)3)] 그러나 本實驗에 依하면 guanidine 5~10 mg/kg에 있어서는 家兎血壓에 變動을 볼수없었고 20 mg/kg에서는 血壓이 若干上昇하는 傾向이 있었다. 즉 guanidine 20 mg/kg以下의 量으로는 血壓에 影響이 없었다. 呼吸도 5~20 mg/kg에서는 變動이없었다.

Acetylcholine은 cholinergics의 代表藥으로서 血壓을 下降시키는 効果가 있는데 guanidine5 mg/kg, 10 mg/kg는 acetylcholine의 血壓降下에 協同的으로 作用하였고 guanidine 10 mg/kg에서 더욱 뚜렷하였다. 그러나 guanidine 20 mg/kg에서는 그와 反對로 acetylcholine의 血壓降下를 抑制시키는 効果가 있었다. 그러한 guanidine과 acetylcholine 血壓降下에 對한 効果는 Frank[4)5)], Otsuka 및 Endo[6)]등의 報告에서 推定한것같이 guanidine이 神經終末端에서 遊離되는 acetylcholine과 exogenous acetylcholine이 血壓降下에 協同的으로 作用하는것 같이 5~10 mg/kg에있어서 思料되며 guanidine의 量이 많아짐에 따라서 그自體의 血壓上昇作用이 强하여지기 때문에 acetylcholine의 血壓降下에 拮抗하는것으로 思料된다.

摘出腸管에 對해서는 guanidine이 動物의 種類家兎, 白鼠區別 없이 그濃度에따라 稀薄한 濃度 $10^{-5}$以下에서는 腸管運動의 變動을 볼수없었고 $10^{-4}$以上의 仰制에서는 腸管運動의 收縮性을 亢進하고 緊張度를 上昇하였다.

Guanidine은 摘出腸管에 對한 acetylcholine의 腸管收縮性을 더욱 上昇시켰고 acetylcholine의 作用과 相乘的으로 作用함을 볼수있었다. 즉 guanidine은 摘出腸管에 있어서도 acetylcholine을 遊離함으로써 acetylcholine에 對한 感受性을 높이는 것으로 思料된다.

## 結　　論

Acetylcholine의 作用에 미치는 guanidine의 影響을 觀察하고저 家兎의 血壓및呼吸과 摘出腸管의 收縮運動및 白鼠의 摘出腸管의 收縮運動에 對한 各藥物의 効果와 併用効果를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

① 家兎血壓에 있어서 guanidine 5 mg/kg및 10 mg/kg로 前處置하면 acetylcholine의 血壓降下効果를 增加시켰고 guanidine 20 mg/kg로 前處置한 群

에서는 acetylcholine의 血壓 降下効果를 減少케 하였다.

② 家兎및 白鼠摘出腸管運動에 對하여 guanidine은 acetylcholine의 收縮効果에 相乘的으로 作用하였다.

## 參考文獻


1) Sollmann; A manual of pharmacology p.p. 414 6th Ed. W.B. Saunder Co. 1944.
2) Major, R.H. and Weber; Methyl guanidine, J. Lab.Clin. Med, 15; 125, 1929.
3) Major, R.H. and Stephenson; Guanidine, Bull. Johns Hopkins Hosp. 35; 140, 1924.
4) Frank. E and Stern; Guanidine and cocaine, Arch.f Exper. Path. Pharmacol., 90 : 168, 1921.
5) Frank, E. Nothmann and Guttmann; Guanidine Arch. f d. ges. physiol. 201; 569, 1923.
6) Otsuka, M. and Endo; The effect of guanidine on neuromuscular transmission. J. Pharmacology Exper. Therap. 128; 273, 1960.
7) Zamboni and Azzolini; Farmaci antagonistici dei ganglioplegrice.1 Nitrato die guanidine Aterneo parmense 25 : 5, 1954. cited from Brit. J. Pharmacology. 24; 293, 1965.