

Bethanidine의 Norepinephrine 및 Tyramine의 昇壓 効果에 미치는 影響

金 基 煥

朝鮮大學校 藥學大學

(Received March 6, 1978)

Kee Hwan Kim

College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Joo 500

Influence of Bethanidine on Pressor Actions of Norepinephrine and Tyramine in the Rabbit

Abstract—An influence of bethanidine (B) on pressor effects of norepinephrine (NE) and tyramine (TR) was investigated in the whole rabbits. B, in a dose 1.0, 3.0, and 5.0 mg/kg, i.v., potentiated significantly the pressor effects of NE and TR. Reserpine and desipramine did not increase the NE effect that had been potentiated by B. B also made little modification of NE effect that had been potentiated by reserpine and desipramine. B increased the NE effect that had been potentiated by tranlycypromine and guanethidine. The NE pressor effect potentiated by B was decreased by tranlycypromine, but not influenced by guanethidine. The TR pressor effect potentiated by B was not altered by reserpine and guanethidine, but decreased by desipramine and tranlycypromine. B increased the TR pressor effect that had been potentiated by guanethidine. B, when given after administration of reserpine, tranlycypromine or desipramine, exerted little influence on the TR effect. The mechanism of potentiation of NE and TR pressor effects by B seems to be similar to guanethidine, and the potency of B on the influence of NE and TR effects seems to be greater than guanethidine.

bethanidine (N-benzyl-N'N" dimethyl guanidine sulfate)은 1961년 Boura 등¹⁾에 의하여 강력한 交感神經 遮斷效果가 있음이 알려졌으며 化學的으로 bretylium이나 guanethidine 과는 상당한 關聯性이 있을뿐 아니라 猫, 犬 및 원숭이에서는 藥理作用도 bretylium이나 guanethidine과는 유사하며 猫에서의 交感神經遮斷作用은 그 potency가 더욱 강력함이 보고되었다²⁾.

著者は 이 실험에서 norepinephrine 및 norepinephrine을 遊離시켜 작용을 나타내는 tyramine³⁾에 대한 血壓反應이 家兎에서 bethanidine에 의하여 어떤 영향을 받는가를 檢討한 보고는 著者

가 調査한 範圍內에서는 없으므로 만약에 영향을 미친다면 어떤 機轉에 의한 것인가를 究明하기 위하여 實驗을 하였다.

實驗 方法

實驗 動物로서는 成熟 白色 家兎(1.3-2.0kg)를 사용하였으며 麻醉는 urethane g/kg를 皮下(S. C)로 투여하였다.

마취된 家兎는 動物固定台에 背位로 固定한후 頸部를 切開, 氣管 cannule을 挿入 固定하여 호흡을 용이하게 하였다.

혈압은 一側頸動脈壓을 水銀 manometer를 통하여 kymograph上에 描記하였다. 이때 兩側 迷走神經을 頸部の 窩에서 절단하였고, 抗血液凝固劑로는 heparin-saline을 사용하였다.

norepinephrine (NE) 및 tyramine에 의한 血壓上昇은 이 약물에 의하여 증가된 最高値를 취하였다.

약물 투여는 耳靜脈을 통하여 시행하였고 사용한 약물은 bethanidine sulfate (welcome Co., 三一製藥)를 비롯하여 norepinephrine bitartrate (Sigma), tyramine HCl (Sigma), guanethidine sulfate (Ciba-Geigy) tranylcypromine Sulfate (S. K&F), desipramine HCl (Lakeside Lab.) reserpine (亞州藥品)등으로써 norepinephrine과 tyramine은 酸性 saline에 용해시켜 사용하였고 기타 약물은 0.9% saline에 용해하여 사용하였다. 이때 norepinephrine bitartrate의 투여량은 그 base로 환산하여 기술하였다.

實驗 結果

먼저 norepinephrine(略 NE)과 tyramine의 一定量을 일정한 간격으로 투여하여 家兎에서 血壓上昇度를 관찰한 후 bethanidine을 투여한 일정시간후에 다시 NE 및 tyramine을 투여하여 bethanidine의 投與 前値와 비교하였다. 나아가 bethanidine 및 他藥物과의 關係를 검토하는 경우에는 他藥物 投與後 다시 bethanidine을 追加 투여하여 나타난 NE 및 tyramine 反應値를 他藥物 투여후의 値와 비교하였다 또한 逆으로 bethanidine을 먼저 투여하여 NE 및 tyramine의 反應을 관찰한 후 앞의 방법과 같이 他藥物을 追加투여하여 NE 및 tyramine 反應을 bethanidine 後의 値와 비교 觀察하였다.

Bethanidine 投與後의 反應—實驗 操作이 완료한 30분후 血壓狀態가 어느 정도 安定되었을 때 bethanidine (B라 略함) 1mg/kg를 투여하면 家兎의 原血壓 98-108mmHg에서 갑자기 血압은 하강하여 60-70mmHg를 유지하였으며 이는 2-3시간 계속되었으나 그후 약간 회복하여 90-98 mmHg 정도로 되었다. B를 3 mg/kg를 투여하는 경우는 原血壓 98-110mmHg에서 40-60mmHg로 下降하여 5시간 이상 계속되었고 또한 5.0mg/kg에서도 3 mg/kg 정맥 투여시와 비슷한 樣相이 계속되었다.

B 1mg/kg를 주사한 10여분후 NE 및 tyramine에 대한 昇壓反應의 強化現象을 관찰할 수 있었으며 2-3시간후에 그 強化現象이 현저히 감소하였다. 즉 투여 직후 1시간 이내에는 NE 0.3, 1.0, 3.0 μ g/kg에서 각각 11.5 \pm 0.67 (mean \pm S. E.) mmHg의 對照値에서 19.5 \pm 2.46mmHg로 ($p<0.02$)로 27.0 \pm 1.79 mmHg에서 44.5 \pm 1.12 mmHg ($p<0.001$)로 46.5 \pm 0.02 mmHg에서 88.5 \pm 0.22 mmHg ($p<0.001$)로 현저히 強化되었으나 2~3시간후에는 그 強化現象이 B直後에 비하여 統計學的으로 차이가 있을 정도로 감소하였다.

tyramine의 경우, 0.1, 0.3, 1.0mg/kg i. v. 에서 對照値가 각각 14.0±2.24, 22.5±4.70, 35.0±4.91 mmHg (mean±S. E)에서 39.5±1.56, 51.5±3.35, 65.0±2.24mmHg로써 그 上昇度의 強化現象이 뚜렷하였으며 어느 투여량의 경우에서나 그 確率은 0.001이하였다. 그러나 2~3시간 후에서 NE 때와 비슷하게 그 強化現象이 현저하게 감소되었다 (Fig. 1).

B 3 mg/kg i. v 10餘分부터 1시간 이내에서는 NE의 昇壓反應의 強化現象은 B 1 mg/kg時보다 더욱 增強되었음을 관찰하였다.

즉 NE, 0.3, 1.0, 3.0μg/kg에 대하여 B. 1 mg/kg i. v. 에서는 각 69.5, 64.8, 90.3%의 增加率을 나타낸데 비하여 B. 3.0mg/kg에서는 각각 97.3, 119.0, 124.2%의 增加率을 나타냈다. 그러나 tyramine의 경우는 오히려 그 增強作用이 B. 1 mg/kg時와 비교하여 弱化되었다. 즉 tyramine 0.1, 0.3, 1.0μg/kg에서 B. 1 mg/kg時에는 對照値에 비하여 각각 182.0, 128.8, 95.7%의 增加率을 나타냈으나 B. 3 mg/kg에서는 그 增強率이 136.0, 92.3, 86.4%로 되었다. 또한 2~3시간후로 NE나 tyramine 다 같이 1시간 이내의 경우와 유사한 增強率을 나타냈다(Fig. 2).

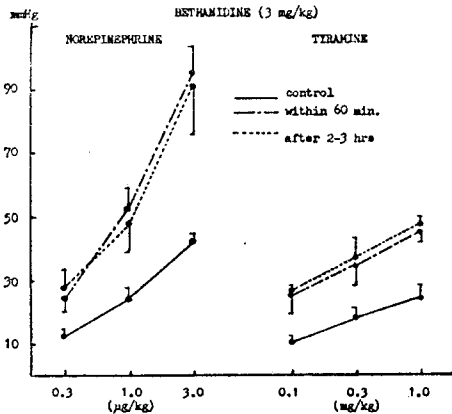


Fig. 2—Effect of bethanidine (3mg/kg) on norepinephrine pressor action (left) and tyramine pressor action (right). The three curves (control, within 60 min. after 2-3 hrs) were obtained from the same 7 rabbits. Other legends are the same in Fig. 1.

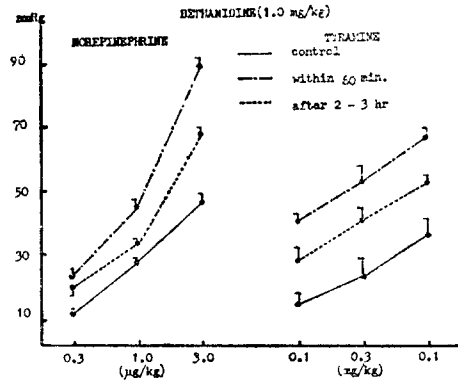


Fig. 1—Effect of bethanidine (1mg/kg) on norepinephrine pressor action (left) and tyramine pressor action (right). Ordinate: pressure rise above preinjection level. Abscissa: dose of norepinephrine and tyramine. Control curves were obtained from 10 rabbits. In 7 rabbits the responses were measured within 60 min. after intravenous injection of bethanidine (within 60 min. curves) and 2 to 3 hrs after bethanidine (after 2-3 hrs curves). The vertical bars denote S. E. of the mean values.

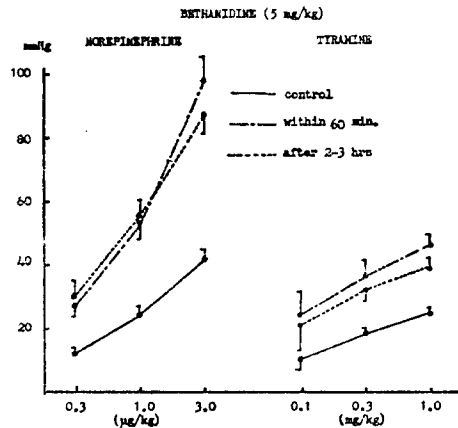


Fig. 3—Effect of bethanidine (5mg/kg) on norepinephrine pressor action (left) and tyramine pressor action (right). The three curves were obtained from the same 6 rabbits. Other legends are the same in Fig. 1.

B. 5 mg/kg 경우는 모든 增加率 및 增強의 持續時間 등이 B. 3 mg/kg의 경우와 유사함을 관찰하였으며 統計學的으로 B. 3 mg/kg 경우와 차이가 나타나지 않았다 (Fig. 3).

따라서 B외의 他藥物과의 관계를 검토하는 경우 B는 항상 3.0mg/kg를 사용하였다.

Desipramine과 bethanidine投與後の 反應—desipramine (3 mg/kg)을 투여하여 NE 및 tyramine의 昇壓作用의 強化現象을 관찰한 후 B (3 mg/kg, 以後 이 量을 사용함)를 追加 투여하여 다시 NE 및 tyramine의 作用을 관찰하였다. 이때 原血壓 90~120mmHg에서 desipramine을 서서히 5分間에 걸쳐 투여하면 血壓은 70~90 mmHg의 下降을 나타냈으며 이때 NE 및 tyramine의 作用은 對照值에 비하여 현저히 強化되어 여러 사람들이 관찰한것과 같은 결과를 가져왔다. 여기에 B를 追加投與할때 原血壓은 크게 변화가 없이 60~70mmHg 정도의 血壓을 유지하였다. 이때의 NE 昇壓反應은 增加의 傾向을 보였으나 個體差가 심하여 有意性인것은 아니었다. tyramine의 경우, desipramine에 의하여 tyramine의 昇壓反應이 현저한 억제의 傾向을 나타남은 이미 알려진 사실이다¹²⁾. 이 抑制狀態에서 투여한 B에 의해서도 tyramine의 昇壓作用은 desipramine 狀態를 계속하였을뿐 別변동은 없었다. (Fig. 4. 左圖)

逆으로 B투여후 desipramine을 투여하면 desipramine에 의하여 B로 下降된 原血壓은 크게 변하지 않았다. 일방, B에 의하여 強化된 NE 과 tyramine의 경우, NE은 desipramine의 追加 투여로 약간 減少의 傾向을 나타냈으나 意義있는 결과는 아니었고 tyramine은 desipramine의 追加투여로 그 昇壓 反應이 현저히 감소하였다. 즉 B에 의하여 tyramine 0.1mg/kg와 1.0mg/kg에서 각각 16.5 ± 1.66 mmHg 및 28.25 ± 3.06 mmHg의 昇壓反應을 나타냈으나 desipramine 追加 투여후에는 각각 7.38 ± 1.33 mmHg ($P < 0.001$)과 8.38 ± 0.75 mmHg ($p < 0.001$)로 되었다 (Fig. 4, 右圖)

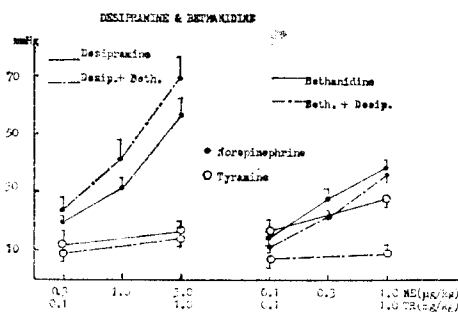


Fig. 4—Effect of combined use of Desipramine and Bethanidine. The experiments were performed in 5 rabbits (left), and in 8 rabbits (right). Desipramine curves were obtained within one hour after injection of desipramine (1mg/kg). Injection of bethanidine (3mg/kg) was followed about one hour after desipramine administration, and about one hour later desipramine plus bethanidine curves were obtained (left). The two curves of right part were obtained by reverse administration to “left” part in injected order of desipramine and bethanidine. Other legends are the same in Fig. 1.

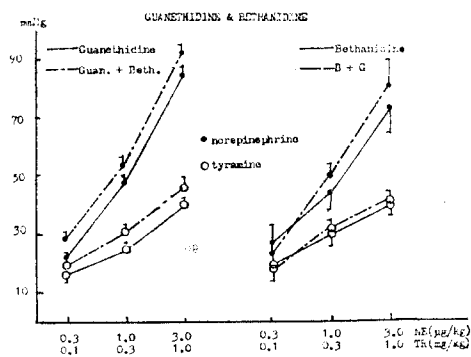


Fig. 5—Effect of combined use of guanethidine and bethanidine. The experiments were performed in 5 rabbits (left) and in 9 rabbits (right). The method of injection of the drug was same as in Fig. 4, except that guanethidine (10mg/kg) was used instead of desipramine.

Guanethidine과 bethanidine 투여 후의 反應—guanethidine (10mg/kg i.v)에 의하여 家兎의 原血壓은 下降하여 여러 시간 동안 60~70mmHg를 유지하였다. 이때 NE 및 tyramine의 昇壓反應은 현저하게 增強되었다. 여기에 B를 追加투여 하면 原血壓은 약간 더 下降하는 경향을 보이나 큰 변화는 없었다. 여기에서의 NE의 昇壓反應은 더욱 增強되었다. 즉 guanethidine後 NE. 0.3, 1.0, 3.0 μ g/kg에서 각각 22.25 \pm 1.50, 46.25 \pm 2.18, 84.25 \pm 2.28mmHg(이때의 對照値는 각각 12.25 \pm 1.84, 22.50 \pm 0.87, 38.75 \pm 2.94mmHg)에서 B後의 反應은 각각 28.75 \pm 1.88 ($p < 0.02$) 54.25 \pm 2.98 ($p < 0.02$), 92.25 \pm 2.25mmHg ($p < 0.05$)로 強化되었다. Tyramine에 있어서는 guanethidine 후 tyramine 0.1, 0.3, 1.0mg/kg에서 각각 17.25 \pm 0.31, 25.25 \pm 1.88, 39.25 \pm 3.12mmHg(이때의 對照値는 11.75 \pm 1.02, 14.25 \pm 1.61, 18.5 \pm 1.54mmHg)로 強化된 상태를 나타냈다. 이때 B를 追加 투여한 후 관찰한 tyramine의 昇壓反應은 각 投與量에 대하여 19.75 \pm 0.41($p < 0.001$), 29.30 \pm 2.00($p < 0.01$), 45.75 \pm 4.52($p < 0.01$)의 強化現象을 나타냈다 (Fig. 5, 左圖).

B를 먼저 靜注한 1~2시간 후 guanethidine을 追加 투여하여 NE 및 tyramine의 영향을 보았다. 이때 B로 強化된 NE 및 tyramine 作用은 guanethidine에 의하여 何等의 영향을 받지 않았다 (Fig. 5, 右圖)

Tranlycypromine과 bethanidine 投與 후의 反應—tranlycypromine을 MAO inhibitor로 사용

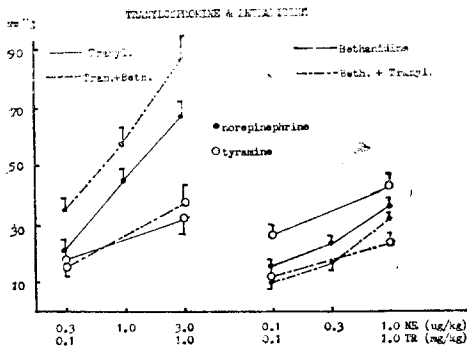


Fig. 6—Effect of combined use of tranlycypromine and bethanidine. The experiments were performed in 12 rabbits (left) and in 9 rabbits (right). Tranlycypromine curves were obtained about 2-4 hrs after injection of tranlycypromine (10mg/kg), and then bethanidine (3mg/kg) was given. Tranlycypromine plus bethanidine curves were obtained about 1 hour after bethanidine administration (left). In right part tranlycypromine (10mg/kg) was administered about 1 hour after bethanidine injection. Bethanidine plus tranlycypromine curves were obtained about 2-4 hrs after tranlycypromine injection. Other legends are the same in Fig. I.

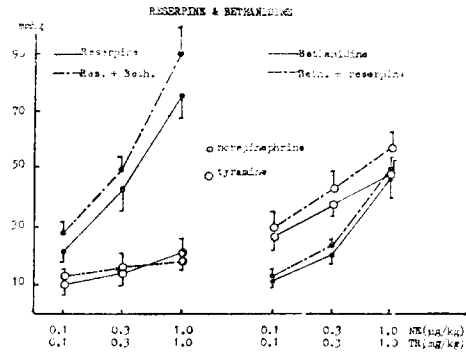


Fig. 7—Effect of combined use of reserpine and bethanidine. The experiments were performed in 5 rabbits (left and right). The 5 rabbits were pretreated with reserpine (1mg/kg, s.c) 12 to 14 hrs before reserpine curves were obtained. Reserpine plus bethanidine curves were obtained one hour after bethanidine (3mg/kg) injection to the above reserpine-pretreated rabbits (left). In right part bethanidine curves were obtained within one hour after bethanidine injection (3mg/kg), and then reserpine (1mg/kg, i.v.) was given. Bethanidine and reserpine curves were obtained about 3 hrs after reserpine injection. Other legends are the same in Fig. 1.

하였다. tranlycypromine은 10mg/kg 투여후 약 2시간후 부터 NE에 대한 영향을 미친다는 것이 研究된바 있으므로 (未發表) 이 實驗에서도 tranlycypromine 투여 2시간후 부터 NE 과 tyramine의 영향을 관찰 하였다.

tranlycypromine 10mg/kg i. v 2시간후 NE 0.3, 1.0, 3.0mg/kg에서 20.1 ± 2.38 , 44.76 ± 3.47 , 67.13 ± 4.40 mmHg의 反應을 나타냈다. 이때 B를 追加 투여후의 反應은 각각 35.43 ± 2.91 ($p < 0.01$), 57.38 ± 5.33 ($p < 0.05$), 89.13 ± 8.9 ($p < 0.05$)mmHg의 增加를 나타냈다. tyramine의 경우 tranlycypromine에 의하여 앞의 NE의 影響 實驗에서와 같은 조건에서 實驗할때 tyramine에 영향이 없음은 실험된바 있지만(未發表) tranlycypromine 존재하에서의 作用을 재차 검토한후 B를 추가하였다. 이때에도 tyramine의 昇壓反應은 아무런 영향이 없었다.

또한 B後 증강된 NE과 tyramine의 작용은 tranlycypromine 追加 투여 2시간후에 NE의 昇壓反應과 tyramine의 昇壓반응이 다같이 현저하게 감소하였다. 즉 NE 0.1, 0.3, 1.0 μ g/kg와 tyramine 0.1과 1.0mg/kg에서 B後 각각 15.25 ± 0.85 , 22.55 ± 1.26 및 35.5 ± 2.06 mmHg와 25.75 ± 2.96 과 41.25 ± 2.98 mmHg 였던것이 tranlycypromine 추가 후에는 NE는 8.57 ± 1.27 ($p < 0.01$) 15.57 ± 2.62 ($p < 0.05$) 및 28.00 ± 2.08 ($p < 0.05$)였고, tyramine은 8.43 ± 2.41 ($p < 0.01$)과 13.71 ± 2.98 mmHg ($p < 0.001$)로 감소하였다(Fig. 6).

Reserpine 및 Bethanidine 投與後의 影響—動物에 reserpine을 처리하면 각 組織內的 catecholamine의 감소를 일으킴이 알려져 있다.

家兎에 reserpine 1mg/kg로 皮下注射한후 18~20시간후 B를 追加투여하는 실험을 행하였다 이때의 마취는 urethane 0.6g/kg 씩 皮下주사 하였다.

이렇게 reserpine을 투여한 家兎의 原血壓은 현저히 낮아져서 40~70mmHg로 되었다. 이때 NE의 昇壓效果는 현저히 증가하고 tyramine의 昇壓效果는 抑制反應을 나타내어 다른 연구와 같은 결과를 가져왔다. 여기에 B를 追加 靜注한 후 NE는 약간 增加의 경향을 보였으나 뚜렷치 않고 tyramine의 경우는 영향이 없었다 (Fig. 7, 左圖).

나아가 B를 투여후 增強된 NE과 tyramine의 昇壓反應은 reserpine 추가 투여후에도 하등의 영향을 관찰할 수 없었다(Fig. 7, 左圖). 이때 reserpine 투여는 1mg/kg를 i. v.로 서서히 행하였고 reserpine 투여 3시간후 부터 NE 및 tyramine의 영향을 실험하였다.

考 察

bethanidine은 家兎에서 NE 및 tyramine의 昇壓 反應을 증강시켰다. NE의 昇壓反應 증강은 bethanidine 3mg/kg에서 뚜렷하였고 그 增強시간도 5시간 이상이었으며 tyramine의 昇壓反應은 bethanidine 1mg/kg 때가 가장 현저하였으나 이때의 持續時間은 1時間 정도였고 bethanidine 3mg/kg에서는 오히려 tyramine 增強反應이 1mg/kg에 비하여 감소하였다. 그러나 지속시간은 B. 1mg/kg에 비하여 훨씬 持續的이었다.

이때의 B의 NE 및 tyramine의 昇壓반응에 대한 증강작용이 어떤 기전에 의하여 일어나는가를 검토하기 위하여 이미 機轉이 알려진 여러가지 약물과의 상호 관계를 검토하여 보았다.

먼저 desipramine과의 관계이다. desipramine에 의하여 강화된 NE 昇壓反應은 B의 追加 투여에 의하여 약간 증가의 경향을 보이나 有意性인것은 아니었으며 또한 B로 강화된 NE의 昇壓反應은 desipramine의 추가로 有意性인 변화를 나타내지 않았다. 이는 B와 desipramine과의 作用機轉에 유사점이 있음을 뜻한다. desipramine은 imipramine의 代謝產物로써 交感神經纖

維末端에서의 NE의 uptake를 억제하므로써^{4~7)} 즉 desipramine은 cocaine처럼 交感神經 末端에서의 NE uptake(섭취 제거)를 억제하므로써 受容體에 작용하는 amine 농도를 높여 NE의 血壓 上昇効果와 같은 交感神經支配下에 있는 組織의 NE에 대한 반응을 증강시킴이 알려져 있다^{8~11)} 따라서 B에도 desipramine이 가지는 NE-uptake의 성질이 一部나마 있음을 뜻한다. 나아가 desipramine으로 강화된 NE의 昇壓反應이 B의 추가로 有意性은 없지만 증강의 경향을 나타낸 B에는 NE-uptake 이외의 다른 NE 효과의 增強機轉을 가지고 있을 가능성을 내포하고 있고 desipramine과 B의 機轉은 동일하되 그 增強力에 있어 차이를 고려할수도 있다.

tyramine의 경우를 검토하면 desipramine이 간접적으로 작용하는 交感神經興奮性 amine 인 tyramine의 작용에 대하여 拮抗的으로 작용한다. 이는 desipramine이 NE에 대한 작용처럼 tyramine의 uptake를 防止하여 tyramine이 NE의 貯藏處에의 접근을 못하게 하여 tyramine에 의한 catecholamine의 遊離를 못하게 함으로써 일어난다고 설명하고 있다¹²⁾. 이 desipramine에 의하여 tyramine 작용이 억제된 상태에서 B의 追加投與로 영향이 없음은 그의 작용기전이 서로 유사함을 뜻한다. 또한 B로 強化된 tyramine의 작용이 desipramine으로 현저하게 억제됨은 B에 존재할 것으로 사료되는 uptake 기전은 desipramine에 비하여 월등하게 미약함을 뜻한다. 따라서 B內에는 미약한 uptake 기전과 NE 과 tyramine의 昇壓反應을 강화시키는 또다른 기전이 있음을 알수 있다. 나아가 uptake 기전의 존재는 B의 투여량의 증가에 따라 tyramine 昇壓반응의 강화 효과의 감소 현상으로도 어느 정도 설명은 할 수 있다.

다음 guanethidine의 관계이다. guanethidine으로 強化된 NE 및 tyramine의 昇壓반응은 B의 추가 투여로 더욱 현저히 증강되었으며 반대로 B로 증강된 NE 및 tyramine의 작용은 guanethidine의 추가 투여로 아무런 영향을 받지 않았다. 이는 guanethidine과 B는 NE 및 tyramine의 승압 반응의 작용 기전이 동일하나 B의 NE 및 TR 작용의 증강 능력이 강력하기 때문이라고 생각할 수도 있고 B는 guanethidine이 가지는 NE 및 TR 효력의 증강 기전 이외에 또다른 기전의 존재를 고려할 수도 있다. 그러나 이 實驗에서 다른 기전의 존재는 확인할수는 없고 다른 動物에서 한 實驗과^{1,2)} 결부시켜 볼때 능력이 큰것으로 추측하는 것이 옳을것 같다.

guanethidine은 交感神經支配下에 있는 조직의 NE에 대한 반응을 증강시킨다. 이 기전에 관해서는 guanethidine이 交感神經 末端을 차단하여 NE 수용체의 성질을 변화시킨다는 說과^{13~15)} guanethidine이 직접 受容體에 작용하여 그 구조 변화를 한다는 說 등이 있고 나아가 desipramine 처럼 交感神經 末端에서의 NE uptake를 억제하는 성질이 있음이 제시된 바 있다^{4,17)}. Tyramine의 昇壓반응에 대한 영향은 뚜렷치 않으나 guanethidine으로써 effector cell이 sensitize 되어 tyramine에 의하여 유리되는 NE의 量은 같은데 효과는 커진다는 것과 guanethidine으로써 tyramine에 의한 NE 유리량이 많아지기 때문이라는說¹⁸⁾ 등이 있다.

세제로 tranlycypromine과의 관계이다. MAO inhibitor로써 tranlycypromine을 사용하였다. tranlycypromine 前處理한 후 NE 및 tyramine의 작용을 관찰한 후 B를 추가 투여하였다. 이때 NE의 昇壓반응은 현저히 증가하나 tyramine에 대하여 서는 영향이 없었고, 逆으로 B로 강화된 NE과 tyramine의 血壓 上昇반응은 tranlycypromine 추가투여로 다같이 현저하게 억제되어 tranlycypromine과 B와의 관계는 간단히 설명할 수 없는 복잡성이 개재되어 있는것으로 추측되나 NE과 tyramine의 昇壓반응에 대한 B와 tranlycypromine의 작용은 상호 길항적임은 뚜렷하다.

tranlycypromine은 MAO inhibitor^{19,20)}로써 소개되었으며 家兔에서 NE의 昇壓作用을 현저히

강화시키나 tyramine에 대한 작용은 뚜렷하지 아니함이 알려져 있다(未發表).

마지막으로 reserpine의 관계이다. reserpine처리후의 NE 및 tyramine의 昇壓반응이 B의 추가로 영향을 받지 않았고 B의 영향하에 있는 NE과 tyramine의 昇壓作用이 reserpine의 추가로 영향이 없음을 reserpine과 bethanidine의 NE 및 tyramine에 대한 영향이 같은 기전임을 뜻한다 그러나 B와 reserpine이 같은 기전에 의하여 NE과 tyramine에 영향을 미치는 것이라고 完全히 肯定하지 못하는 것은 tyramine關係이다. 즉 B單獨처리후에는 어느때나 昇壓反應이 強化된데 反하여 reserpine 單獨處理後의 tyramine의 血壓上昇反應은 억제되었다는 點이다. 되었다는 점이다.

reserpine을 靜注하면 곧 NE 효과가 강화되어 數시간동안 계속함이 알려져 있다^{21,22}). 이렇게 reserpine 注入 직후에 볼 수 있는 NE 효과의 강화는 reserpine으로 유리된 NE과 外部에서 注入된 NE이 합쳐서 NE effector cell에 도달하는 NE量이 많아져서 초래된다고 해석된다^{23,24}). 그러나 일률적으로 설명할수만은 없다. 왜냐하면 reserpine후에 발생하는 NE에 대한 supersensitivity는 decentralization후에 발생하는 NE에 대한 supersensitivity와 비슷하다²⁵)하였던데 reserpine에 의한 NE의 supersensitivity 발생 기전에 있어서는 time factor가 중요함을 설명하였다. 즉 reserpine 처리후 24시간이 지나면 家兎의 여러 조직중의 catecholamine 함량은 현저히 감소하므로²⁶) reserpine 처리후 시간이 경과하면 上述한 reserpine 직후의 NE 효과의 강화 기전은 소실되는데도 불구하고 supersensitivity는 더 현저하게 일어난다. 다시 말하면 reserpine에 대한 NE의 supersensitivity는 reserpine 후 3시간부터 그 작용이 뚜렷하다.

또한 Trendelenberg등¹⁵)은 reserpine은 交感神經 末端에 있어서의 NE의 retention을 방해하므로써 中樞로 부터 impulse가 전달되어도 交感神經末端으로부터 유리할 수 있는 NE를 소실시켜 effector cell에 작용하는 NE가 소실되므로 세포가 inactivation 상태에 빠져 supersensitivity가 발생함을 시사하였다.

tyramine의 reserpine에 의한 昇壓反應의 억제는 reserpine의 NE-retention억제에 의한 NE의 depletion이 일어나므로 tyramine에 의하여 유리될 NE의 결핍에서 오는 것이다. 그러나 B에서는 NE의 depletion과 같은 작용이 있음이 보고된 바 없을뿐 아니라 tyramine의 昇壓反應을 강화 시키는 reserpine과는 다른 점이다.

結 論

1) 家兎에서 bethanidine (B)이 norepinephrine (NE) 및 tyramine (TR)의 昇壓效果에 미치는 영향을 관찰하였다.

2) B. 1.0, 3.0, 5.0mg/kg i.v는 다같이 NE 및 TR의 昇壓效果를 의의있게 강화시켰다.

3) B로 증강된 NE의 효과는 reserpine 또는 desipramine의 추가 투여후 더 이상 強化되지 않았고 B 또한 reserpine이나 desipramine으로 증강된 NE의 효과를 더 증강시키지 않았다.

4) tranlycypromine 이나 guanethidine으로 증강된 NE의 효과는 B를 추가 투여 하면 더욱 증강되었으나 B로 增強된 NE 효과는 guanethidine의 추가에는 영향이 없었고 tranlycypromine에 의하여서는 그 작용이 현저히 減少하였다.

5) B로 增強된 TR의 효과는 reserpine이나 guanethidine에 의하여 큰 영향이 없었으나 desipramine이나 tranlycypromine을 追加 투여하면 TR의 增強作用이 의의있게 감소하였다.

6) guanethidine에 의한 TR의 昇壓反應의 強化作用은 B로 더욱 증강되었다.

7) reserpine, tranlycypromine 또는 desipramine 등으로 처리후 TR의 효과는 B의 추가로 아무런 영향을 미치지 않았다.

8) 따라서 家兎에서의 B의 NE 및 TR의 昇壓効果의 강화작용은 guanethidine과 유사하나 그 효능이 큰것으로 사료되었다.

이 論文을 위해서 始終 指導하여 주신 高 錫太 博士님께 深深한 謝意를 표하며 실험에 협조하여준 林東潤先生님에게 감사합니다.

文 獻

- 1) A. L. A. Boura, F. C. Copp, A. F. Green, H. F. Hodson, G. K. Ruffell, M. F. Sim, E. Walton, and E. M. Grivsky, *Nature (London)*, **191**, 92(1961a).
- 2) A. L. A. Boura, *Brit. J. Pharmacol.*, **20**, 36(1963).
- 3) J. H. Burn and M. J. Rand, *J. Physiol (London)*, **144**, 314(1958).
- 4) G. Hertting, J. Axelrod and G. Whitby, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **134**, 146(1961).
- 5) J. Glowinski and J. Axelrod, *Nature (London)*, **204**, 1318(1964).
- 6) L. L. Inversen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 62(1965).
- 7) E. O. Titus, N. Matussek, H. E. Spiegel and B. B. Broide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **152**, 469 (1966)
- 8) H. Schmitt and H. Schmitt, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **165**, 276(1967).
- 9) A. L. Bonaccorsi and S. Garattini, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 443(1966).
- 10) A. Kaumann, N. Basso and P. Aramendia, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **147**, 54(1965).
- 11) E. B. Sigg, L. Soffer and L. Gyermek., *ibid.*, **142**, 13(1963).
- 12) R. F. Furchgott, S. M. Kirpekar, M. Rieker and A. Schwab, *ibid.*, **142**, 39(1963).
- 13) U. Trendelenburg and N. Weiner, *ibid.*, **136**, 152(1962).
- 14) U. Trendelenburg, *Pharmacol. Rev.*, **15**, 226(1963).
- 15) U. Trendelenburg, *ibid.*, **18**, 629(1966).
- 16) R. A. Maxwell, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **148**, 320(1965).
- 17) S. M. Kirpekar and R. F. Furchgott, *ibid.*, **143**, 63(1964).
- 18) I. S. Chung, *Chonnam Medical J.*, **2**, 71(1965).
- 19) A. Grollman, *Pharmacology and Therapeutics*, 7th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, **1970**, p-212.
- 20) L. S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., Macmillan Publishing Co., New York, **1975**, p-180.
- 21) I. R. Innes, *Fed. Proc.*, **19**, 285(1960).
- 22) K. Nakamura and K. Shimamoto, *Jap. J. Pharmacol.*, **9**, 150(1960).
- 23) E. Muscholl and M. Vogt, *Brit. J. Pharmacol.*, **12**, 532(1957).
- 24) G. Kroneberg and H. J. Schumann, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **234**, 133(1958).
- 25) W. W. Fleming and U. Trendelenburg, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **133**, 41(1961).
- 26) F. B. H. Orlans, K. F. Finger, B. B. Brodie, *ibid.*, **128**, 131(1960).