

頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇과 交感神經機能과의 關係

—Clonidine, phenoxybenzamine 및 phentolamine의 影響—

全南大學校 醫科大學 神經外科學教室·藥理學教室

<指導：禹廷鉉·金永寅 教授>

鄭 羽 燮

= Abstract =

Sympathetic Activity in the Pressor Response in Raised Intracranial Pressure

—Experiments with clonidine, phenoxybenzamine and phentolamine—

Woo Sup Chung

Departments of Neurosurgery and Pharmacology, Chonnam Univ. Medical School

Employing clonidine, phenoxybenzamine, and phentolamine, the author attempted to clarify the mechanism of the pressor response in raised intracranial pressure(ICP) in urethane-anesthetized rabbits. Intravenous clonidine inhibited the pressor response in raised ICP as intraventricular(I.V.T.) clonidine did. Intravenous phenoxybenzamine and phentolamine weakened markedly the pressor response in raised ICP. I.V.T. phenoxybenzamine did not affect the pressor response as I.V.T. phentolamine. I.V.T. phenoxybenzamine antagonized the inhibitory effect of I.V.T. clonidine on the pressor response as I.V.T. phentolamine. It is concluded that the central and peripheral sympathetic activity plays an important role in producing the pressor response in raised ICP.

頭蓋內壓上昇時 動脈血壓이 上昇함은 잘 알려져 있으나^{1~3)} 이 成立機轉은 아직 明白하게 解明되어 있지 않다. 最近 本教室에서 家兔에 있어서의 頭蓋內壓(以下 內壓이라 略記함) 上昇에 따른 血壓上昇에 미치는 clonidine의 影響을 觀察하여 本藥物의 側腦室注入으로 內壓上昇에 따른 血壓上昇이 抑制되며 이 抑制는 側腦室內 phentolamine 注入에 의하여 拮抗됨을 보았다. 또한 reserpine 處理家兔에서는 內壓上昇에 따른 血壓上昇을 볼 수 없으나, 側腦室內 norepinephrine 注入後에는 內壓上昇에 따른 血壓上昇이 나타나며, 側腦室內 clonidine 注入後에는 norepinephrine을 注入하여도 內壓上昇에 따른 血壓上昇이 일어나지 않음을 觀察하였다⁴⁾. 이러한 研究結果 本教室에서는 內壓上昇에 따른 血壓上昇은 內壓上昇이라는 器械의 刺戟이 腦組織으로부터의 norepinephrine 遊離를 增大시키므로 交感神經中樞를 興奮시키고 그 때문에 末梢交感神經機能이

올라 血壓上昇이 일어나는 것으로 推論하였다.

本 研究은 上記推論을 더욱 뒷받침하기 위하여 實施한 것이다. 即 첫째는 clonidine을 靜脈內에 注入한 後에도 內壓上昇에 따른 血壓上昇을 막을 수 있는가, 둘째는 phentolamine의 靜脈內注入은 內壓上昇에 따른 血壓上昇에 어떠한 影響을 미칠까, 셋째는 phentolamine과 비슷한 藥理作用을 가진 phenoxybenzamine을 側腦室內에 注入하여도 clonidine 効果에 拮抗하는가 어떤가를 調査하였다.

實驗 方法

家兔(1.6~2.4 kg)를 urethane(1g/kg, 皮下)으로 麻醉하여 使用하였다. 動物은 氣管카늘을 挿入하고 腹臥位로 固定하고 人工呼吸下에서 實驗하였다.

頭蓋內加壓 및 頭蓋內壓描記：家兔 兩側頭頂部에 한

쌍의 구멍을 뚫은 後 硬腦膜外腔의 一側에는 記錄用 balloon(balloon의 容積：約 0.1 ml)을, 他側에는 加壓用 balloon(balloon의 容積：約 0.2 ml)을 挿入하여 密閉하였다.

記錄用 balloon內에는 頭蓋內壓의 傳達를 銳敏케 하기 위하여 約 0.2 ml의 食鹽水를 注入하였다. 이 balloon을 食鹽水로 充滿된 polyethylene tube와 連結하고 pressure transducer(Harvard)를 通하여 記錄裝置(Harvard Recording Module)에 連結하여 頭蓋內壓의 變動을 描記하였다. 實驗 前後에 transducer는 水銀柱로 calibration을 하였다.

加壓用 balloon은 食鹽水로 充滿된 polyethylene tube와 連結하고 infusion pump(Harvard)를 使用하여 1分間에 0.05 ml의 食鹽水를 繼續 注入하여 頭蓋內壓을 上昇시켰으며 頭蓋內壓을 減少시킬 때는 balloon內에 注入된 食鹽水를 一時에 除去하였다.

血壓描記：一側 股動脈을 露出시켜 카늘을 挿入하고 pressure transducer(Harvard)를 通하여 記錄하였으며 頭蓋內壓과 同時에 描記되도록 裝置하였다. 이 transducer 역시 實驗 前後에 水銀柱로 calibration을 하였다.

使用한 藥物은 clonidine hydrochloride(Boehrin-

ger Ingelheim), regitine methanesulfonate(Ciba), phenoxybenzamine hydrochloride(Smith Kline & French Labs.)이며 phenoxybenzamine을 除外하고는 0.9% 食鹽水에 溶解하여 使用하였다. phenoxybenzamine은 ethanol(49.9%), propylene glycol(49.9%)及 鹽酸(0.2%)의 混合液에 50 mg/ml가 되게 溶解시키고 使用 直前に 0.9% 食鹽水로 稀釋하였다.

藥物은 側腦室內(1回 注入量 0.1~0.2 ml) 또는 耳靜脈內(1回 注入量 1 ml/kg)에 投與하였다.

實驗成績

李³⁾에 의하여 仔細히 報告된 것처럼 加壓用 balloon內에 食鹽水를 注入하여 頭蓋內壓을 90~120 mmHg로 上昇시키면 血壓은 顯著한 上昇을 보이고, 食鹽水를 除去함으로써 內壓을 내리면 血壓은 原狀態로 復舊되었다(Fig. 1). 約 2時間 間隔으로 같은 操作을 反復하면 거의 같은 pattern의 內壓 및 血壓變動을 볼 수 있었다.

Clonidine의 影響：趙⁴⁾에 의하여 報告된 것처럼 側腦室內 clonidine(30 μ g) 注入後에는 內壓上昇에 따른 血壓上昇은 顯著히 抑制되었다(Fig. 1).

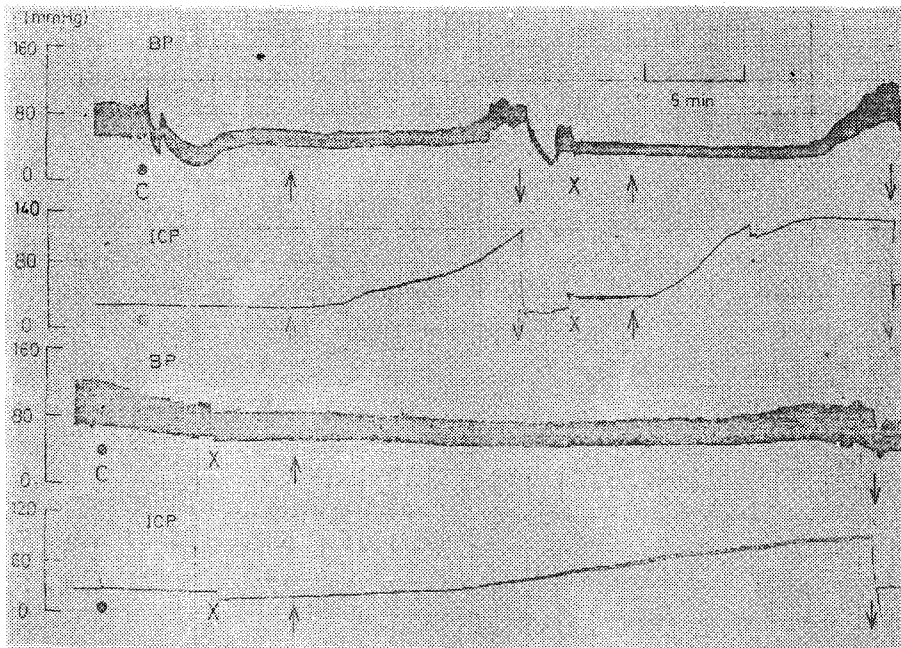


Fig. 1. Effect of clonidine on arterial blood pressure(BP) and intracranial pressure(ICP) of rabbits. Upper: Effect of intravenous clonidine(C, 75 μ g/kg). At X recording was stopped for 2 hr. Lower: Effect of intraventricular clonidine(C, 30 μ g). At X recording was stopped for 20 min. ICP was raised by infusing saline(0.05 ml/min) into a balloon placed in the epidural space. \uparrow : Starting of infusion. \downarrow : Removal of saline from the balloon.

Table 1. Effect of clonidine, phentolamine and phenoxybenzamine on the pressor response in raised ICP in rabbits

Treatment (dose)	n	BP	ICP	Level of raised ICP	Magnitude of increase in BP at raised ICP
		before raising ICP			
Control	5	@60~100	20~40	90~120	*74±10.3
Clonidine (75 µg/kg, i.v.)	5	30~ 80	10~30	60~ 90	30± 6.3*
Clonidine (30 µg, i.vt.)	4	50~ 80	20~40	75~ 80	30± 5.8*
Phentolamine (5 mg/kg, i.v.)	4	60~ 80	20~40	60~100	13± 2.5**
Phenoxybenzamine (10 mg/kg, i.v.)	4	50~ 70	20~40	70~100	4± 0.5**
Phenoxybenzamine (250 µg, i.vt.)	5	80~100	20~40	80~120	65± 3.0
Phenoxybenzamine (i.vt.) + clonidine (i.vt.)	4	80~ 90	30~40	60~120	70± 4.1

@Range of levels of blood pressure (BP)*and intracranial pressure (ICP) (mmHg).

*Mean±S.E. (mmHg) of differences between BP before raising ICP and maximum BP achieved by raising ICP.

*: Statistically significant difference (p<0.01)

** : Statistically significant difference (p<0.001)

靜脈內 clonidine 30 µg/kg 은 血壓의 下降을 일으켰다. 이 狀態에서 內壓을 上昇시키면 때는 非處理對照家兔에서 처럼 血壓上昇을 일으켰다. 增量하여 75 µg/kg 을 注射한 後에는 30 µg/kg 投與時와 거의 같은 血壓下降을 일으켰으나, 이때 內壓을 上昇시키면 血壓은 上昇하나 上昇程度는 對照群에 比하여 훨씬 弱하였다. 2 時間後에 內壓을 上昇시켰을 때는 對照家兔에서 처럼 血壓上昇이 나타났다 (Fig. 1, Table 1).

Phentolamine의 影響 : 本藥物 (500 µg)의 側腦室內 注入은 內壓上昇에 따른 血壓上昇에 影響을 미치지 않음은 報告되어 있다. 그러나 靜脈內에 本藥物을 注射한 後에는 血壓에는 거의 影響을 미치지 않았으나, 內壓上昇에 따른 血壓上昇은 顯著히 弱化되었다 (Fig. 2,

Table 1).

Phenoxybenzamine의 影響 : 本藥物 (250 µg)의 側腦室內 注入은 血壓에 거의 影響을 미치지 않았으며, 內壓上昇에 따른 血壓上昇에도 影響을 미치지 않았다 (Fig. 3). 이미 姜⁹⁾에 의하여 報告된 것처럼 靜脈內 phenoxybenzamine (10 mg/kg)은 血壓下降을 일으켰으며, 이 狀態에서 內壓上昇은 血壓上昇을 거의 일으키지 못하였다 (Table 1).

Clonidine 効果에 미치는 側腦室內 phenoxybenzamine의 影響 : Phenoxybenzamine (250 µg)을 미리 側腦室內에 注入한 後에는 clonidine (30 µg)의 側腦室內 注入은 거의 血壓下降을 일으키지 않았다. 이 두 藥物을 注入한 後에는 對照動物에서와 같이 內壓上昇에 따

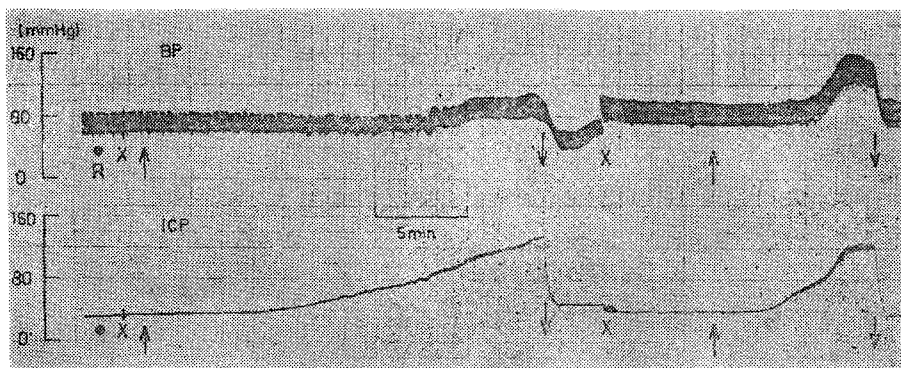


Fig. 2. Effect of intravenous phentolamine (R, 5mg/kg) on arterial blood pressure (BP) and intracranial pressure (ICP) of a rabbit. At first X recording was stopped for 30 min and at second X for 2 hr. Other legends are the same as in Fig. 1.

—鄭羽變：頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇과 交感神經機能과의 關係—

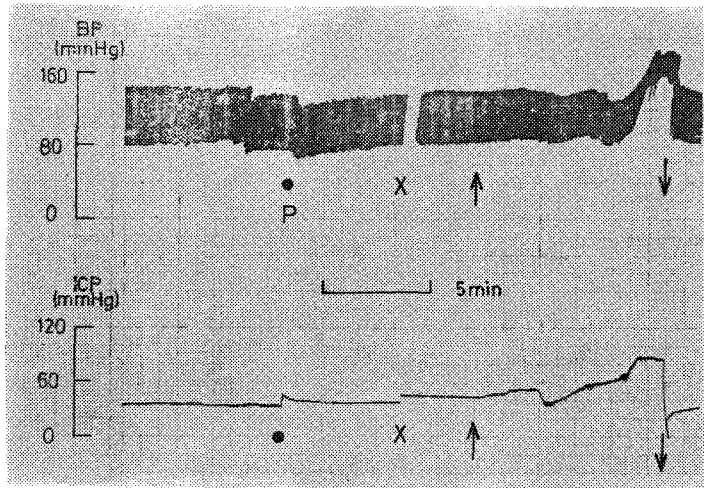


Fig. 3. Effect of intraventricular phenoxybenzamine (P, 250 μ g) on arterial blood pressure (BP) and intracranial pressure (ICP) of a rabbit. At X recording was stopped for 40 min. Other legends are the same as in Fig. 1.

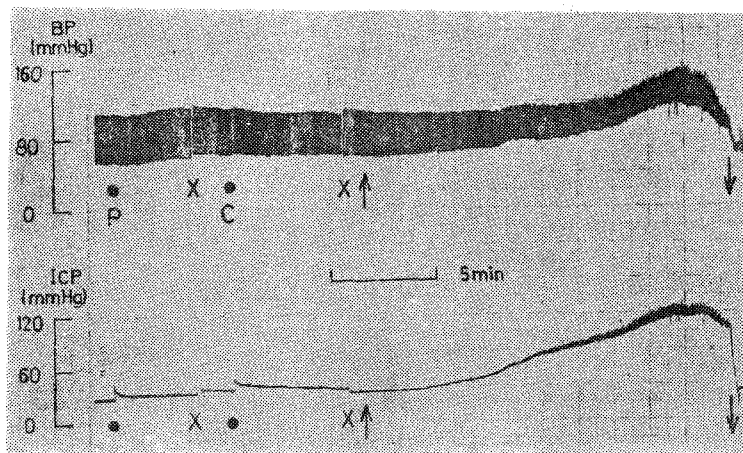


Fig. 4. Effect of intraventricular phenoxybenzamine (P, 250 μ g) and clonidine (C, 30 μ g) on arterial blood pressure (BP) and intracranial pressure (ICP) of a rabbit. At first X recording was stopped for 40 min and at second X for 20 min.

라 血壓上昇이 나타났다 (Fig. 4, Table 1).

考 按

側腦室內 phentolamine 은 內壓上昇에 따른 血壓上昇에 影響을 미치지 못한다에 對하여⁴⁾, 本實驗에서 靜脈內 phentolamine 은 血壓上昇을 顯著히 抑制한點, phenoxybenzamine 도 側腦室內注入後에는 血壓上昇에 影響을 미치지 못하는데 靜脈內注入後에는 血壓上昇이 거의 나타나지 않은點등은 이들 藥物의 中樞 및 末梢에서의 作用에 差異가 있음을 가리키고 있다. 末梢組織에서 이 두藥物은 α -adrenoceptor 의 antagonist 로 作用하는點으로 미루어⁷⁾, 血管壁의 收縮에 關與하

는 α -adrenoceptor 가 遮斷되어 血壓上昇이 나타나지 않은 것으로 생각된다. 即 內壓上昇은 中樞부터 末梢에 傳達되는 交感神經機能을 올려 血壓上昇을 일으키는 것으로 解釋된다.

Clonidine 을 側腦室內注入한 後에 內壓上昇에 따른 血壓上昇이 나타나지 않았는데, 靜脈內注入後에도 같은 效果를 나타냈음은 clonidine 이 末梢組織에 作用하여 血壓上昇을 抑制한다고도 생각할 수 있으나, 本藥物이 主로 中樞에 作用하는點^{8,9,10)} 또한 本實驗에서 血壓上昇抑制效果를 나타내는데 要한 靜脈內 clonidine 의 量이 側腦室內注入量보다 훨씬 많았다는點등은 本實驗이 末梢보다 中樞에 作用함을 가리키고 있다. Clonidine 은 腦内の α -adrenoceptor 에 作用하여

norepinephrine 遊離를 減少시킴으로써 末梢交感神經機能을 低下시키는 點, clonidine 으로 內壓上昇에 따른 血壓上昇이 抑制되는 點들은 內壓上昇이 clonidine 의 作用點과 關係가 있음을 示唆하는 것이며, 內壓上昇이 clonidine 作用과 反對方向, 即 中樞交感神經機能을 올리는 方向으로 作用한다고 解釋할 수 있다.

側腦室內 phenoxybenzamine 및 phentolamine 이 clonidine 에 의한 內壓上昇에 따른 血壓上昇抑制效果에 拮抗하였음은 이들이 clonidine 의 作用點과 關係가 있음을 가르키는 것이며, 이 두藥物이 中樞의 α -adrenoceptor 에 antagonist 로 作用함이 알려져 있는 點으로 미루어^{9, 11-13}) 中樞의 α -adrenoceptor 에 대하여 clonidine 과 이 두藥物이 相反의 作用하여 clonidine 에 의한 血壓上昇抑制效果에 拮抗하는 것으로 생각된다. 또한 이 두藥物의 側腦室內注入이 血壓上昇效果에는 影響을 미치지 못하였음은 內壓上昇에 따라 中樞交感神經機能을 올리는 點에 關係하는 作用點에 대하여는 이 두藥物이 效果를 나타내지 않음을 示唆하고 있다.

本實驗結果를 綜合하면, 頭蓋內壓上昇이라는 器械的 因子가 中樞의 交感神經 neuron 을 刺戟하여 交感神經機能을 올림에 따라서 末梢交感神經機能이 上昇되어 血壓上昇이 일어나는 것이며, clonidine 은 α -adrenoceptor 에 작용하여 交感神經刺戟에 따른 norepinephrine 遊離를 抑制함으로써 血壓上昇을 抑制하고, phenoxybenzamine, phentolamine 은 이 clonidine 作用點을 遮斷함으로써 norepinephrine 遊離抑制을 못하게 하여 clonidine 效果에 拮抗한다고 解釋할 수 있을 것 같다.

要 約

1. 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇이 中樞의 交感神經機能과의 關係가 있음을 確認하기 위하여, clonidine, phenoxybenzamine 및 phentolamine 을 使用하여 이들 藥物이 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇에 미치는 影響을 調査하였다.

2. 靜脈內 clonidine 은 側腦室內 注入時와 같이 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇을 抑制하였다.

3. Phenoxybenzamine 및 phentolamine 의 靜脈內 注入後에 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇은 현저히 弱화되었다.

4. 側腦室內 注入 phenoxybenzamine 은 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇에 影響을 미치지 않았다.

5. 側腦室內에 phenoxybenzamine 을 注入後에는 clonidine 의 側腦室內 注入이 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇을 抑制치 못하였다.

6. 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇에는 中樞 및 末梢의 交感神經機能이 關與함을 確認하였다.

參 考 文 獻

- 1) Cushing H.: *Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. Am. J. Med. Sci., 124, 375-400, 1902.*
- 2) Hoff J.T. & Reis D.J.: *Localization of regions mediating the Cushing response in CNS of cat. Arch. Neurol., 23, 228-240, 1970.*
- 3) Weinstein, J.D., Langfitt, T.W. & Kassell, W. F.: *Vasopressor response to increased intracranial pressure. Neurology, 14, 1118-1131, 1964.*
- 4) 趙光龍, 李濟赫, 禹廷鉉: 家兔頭蓋內壓上昇時 血壓上昇에 미치는 Clonidine 및 Regitine 의 影響. 大韓神經外科學會誌, 7, 9-13, 1978.
- 5) 李濟赫: 家兔 및 猫에서 의 頭蓋內壓亢進에 의한 血壓反應에 關하여. 大韓藥理學雜誌, 13, 19-34, 1977.
- 6) 姜三錫: 家兔頭蓋內壓亢進에 隨伴된 動脈血壓의 變動. 全南醫大雜誌, 10, 707-711, 1973.
- 7) Goodman, L.S. & Gillman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan Publishing Co. 5th Ed. p533-543, 1975.*
- 8) Haeusler G.: *Activation of the central pathway of the baroreceptor reflex, a possible mechanism of the hypotensive action of clonidine. Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol., 278, 231-246, 1974.*
- 9) Kobinger, W. & Walland, A.: *Involvement of adrenergic receptors in central vagal activity. Europ. J. Pharmacol., 16, 120-122, 1971.*
- 10) Schmitt, H., Schmitt, H. & Fenard, S.: *Evidence for an α -sympathomimetic component in the effects of catapresan on vasomotor centers: antagonism by piperoxane. Europ. J. Pharmacol., 14, 98-100, 1971.*
- 11) Kobinger, W. & Walland, A.: *Facilitation of*

—鄭羽燮：頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇과 交感神經機能과의 關係—

- vagal reflex bradycardia by an action of clonidine on central α -receptors. Europ. J. Pharmacol., 19, 210-217, 1972.*
- 12) 李廷淸：腦室 norepinephrine, clonidine 에 의한 心搏 및 血壓變動에 관한 研究. 大韓藥理學雜誌, 14, 13-23, 1978.
- 13) 姜三錫：家兔腦에 있어서의 α -adrenoceptor antagonist 의 pre 및 postsynaptic potency 의 比較. 印刷中.