

# Monoamine Oxidase 抑制下에서의 Bretylium의 Tyramine 昇壓效果에 미치는 影響

第一生命保險株式會社

醫長 孫 泰 休

## Bretylium on the Pressor Action of Tyramine in Conditions of Monoamine Oxidase Inhibition

Medical Director: Sohn, Tai Hyoo, M.D.

### <Abstract>

1. Effect of bretylium on the pressor response of the whole and spinal rabbits to tyramine was observed in conditions of monoamine oxidase inhibition brought about by catron administration.
2. Bretylium increased the pressor response to tyramine in the whole and spinal rabbits.
3. Bretylium failed to increase the tyramine effect if bretylium was given after administration of catron, a monoamine oxidase inhibitor. Actually the tyramine effect was decreased by bretylium in this situation.
4. The increase of the tyramine effect by bretylium will be due to its monoamine oxidase inhibitory property, and the decrease of the tyramine effect will be due to its adrenergic neurone blocking property.

### 緒 論

Bretylium은 “adrenergic neurone blocking agent”로서 藥理學界에 紹介되었다(Boura & Green, 1959). 그 후 이 物質은 交感神經末端부터 catecholamine을 遊離시키는 性質이 있고(曹 1968 ; Boura & Green, 1965) 또한 monoamine oxidase(MAO)를 抑制하는 性質이 있음이 알려지게 되었다(Clarke & Leach, 1968).

Tyramine은 交感神經末端부터 norepinephrine

을 遊離시켜 adrenergic effect를 나타내며(Burn & Rand, 1958), bretylium 存在下에서는 tyramine의 adrenergic effect가 減少됨이 알려져 있다(Kirpekar & Furchgott, 1964).

家兎의 tyramine에 대한 昇壓反應이 bretylium으로써 增強됨을 發表하였다. 著者は 本 實驗에서 monoamine oxidase인 catron(JB-516)(Pletscher, 1966; Spector 등, 1960)과 bretylium을 併用하여 bretylium에 의한 tyramine에 대한 家兎昇壓反應의 強化와 monoamine oxidase(MAO)와의 關係를 究明코자 하였다.

實驗 方法

Urethane(1g/kg皮下) 麻醉家兔(1.8~2.2kg)에 氣管카늘을 挿入하고 兩側 迷走神經을 切斷한 후 一側 頸動脈壓을 水銀 마노미터를 通하여 kymograph上에 그렸다.

脊髓家兔는 urethane 麻醉下에서 延髓直下部에서 脊髓를 切斷하여 만들었고, 兩側 迷走神經 切斷을 하였으며, 人工呼吸下에서 一側 頸動脈 壓의 變動을 kymograph上에서 觀察하였다.

使用한 藥物은 bretylium tosylate(Darenthin, Burroughs Wellcome), catron(JB-516, Lakeside Lab.), tyramine HCl (Sigma), norepinephrine bitartrate(Sigma)였으며 前述 2藥物은 0.9% 食鹽水에, 後述의 2 amine은 酸性(pH=4) 0.9% 食鹽水에 溶解하여 使用하였다. Amine의 量은 base로 換算하여 記述하였다.

藥物은 耳靜脈內를 通하여 投與하였다.

實驗 成績

a) Bretylium의 效果 :

10mg/kg을 靜注할 때는 血壓은 一時的인 下降(20~50mmHg)을 일으키고, 곧 原血壓으로 되돌아 갔다. 脊髓動物에 注入할 때는 一時的인 血壓上昇이 일어났다(曹, 1968).

b) Catron의 效果:

任(1971)에 의하여 仔細히 報告되어 있는 것처럼 10mg/kg는 全身動物에서는 血壓에 變動이 없거나 一時的인 下降(20~40mmHg)을 일으켰다. 脊髓動物에서는 一時的인 血壓上昇을 일으켰다.

c) Catron 注入 後의 bretylium:

Catron(10mg/kg)을 注射한 30分~1時間 後에 bretylium(10mg/kg)을 注射할 때는 血壓은 一時的인 下降(30~70mmHg)을 보인 후 原血壓으로 되돌아 왔다.

脊髓動物에서는 catron投與 約 30分 後에 bretylium을 靜注할 때는 血壓은 上昇치 않고 오히려 모든 例에서 약간 一時的(15~30mmHg)인 下降이 나타났다.

d) Tyramine의 效果 :

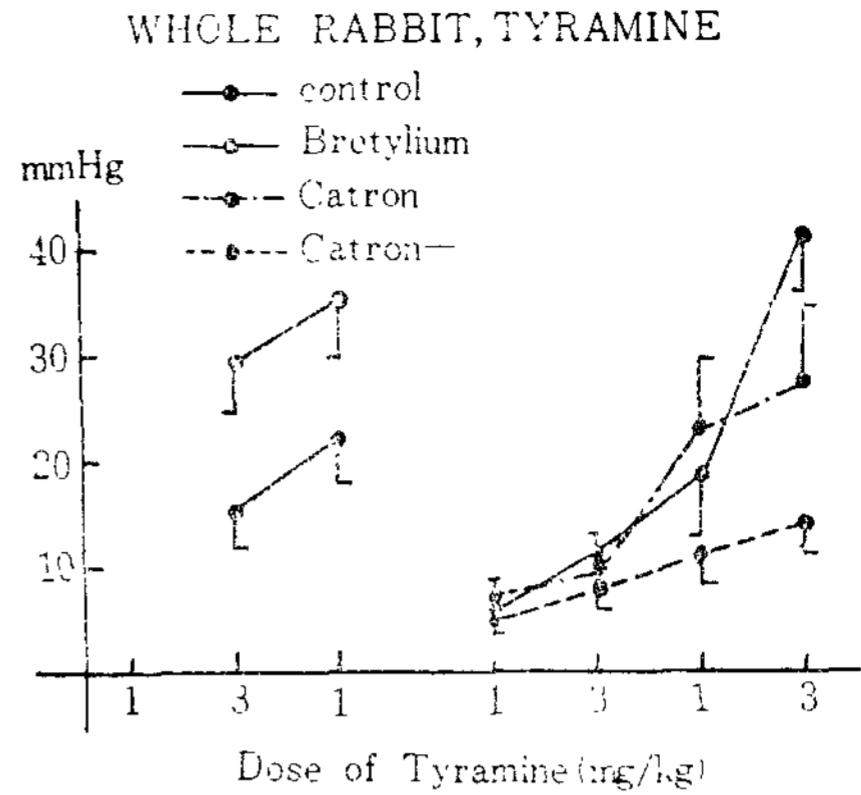


Fig. 1. Effect of bretylium and catron on the pressor response of the whole rabbits to tyramine. In 6 rabbits the response to tyramine was measured(left, control) and then 10 mg/kg of bretylium was given i.v. to the rabbits. The response was again measured about 30 min after the bretylium injection(left, bretylium). After measurement of the control response to tyramine (right, control) in 6 rabbits, catron (10mg/kg) was given to the rabbits. About 30 min after the catron, tyramine response was again measured (right, catron). After measurement of the response bretylium was injected and about 30 min later the response was once again checked(right, catron plus bretylium). Ordinate: pressure rise above preinjection level by tyramine. Abscissa: dose of tyramine.

全身家兔에 tyramine을 投與한 바 血壓上昇을 일으켰다(Fig. 1).

Catron(10mg/kg) 投與 後에 全身家兔의 tyramine에 대한 昇壓反應은 catron 投與 前과 그 樣相이 달랐다. Fig. 1에 圖示되어 있는 것처럼 tyramine으로써 上昇되는 血壓의 높이에 catron으로써 거의 影響을 받지 않았다. 그러나 일단 上昇한 血壓이 原狀態로 恢復하는데 要하는 時間이 훨씬 길어졌다.

Bretylium(10mg/kg)을 投與한 後에도 tyramine의 昇壓效果를 보이는 時間이 길어졌다.

Catron을 投與한 約 30分 後에 bretylium을 投與하고 tyramine을 준 결과, 이때는 血壓上昇效果는 顯著히 減弱되었었다(Fig. 1).

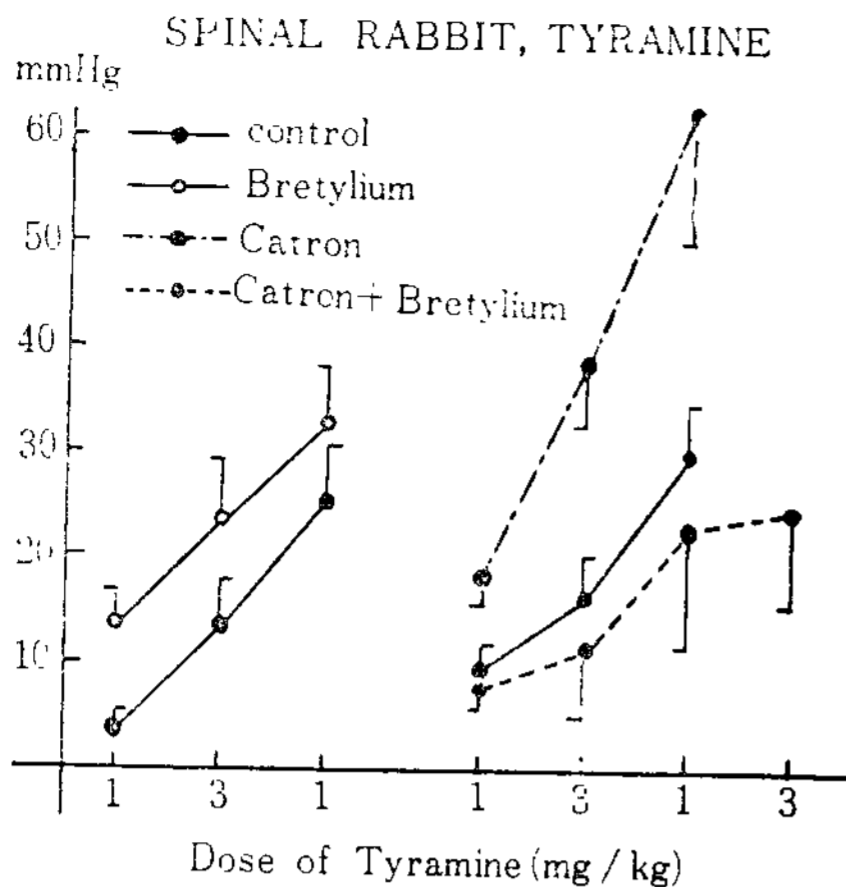


Fig. 2. Effect of bretylium and catron on the pressor response of the spinal rabbits to tyramine. The method of experiment was the same as in Fig. 1. Left curves were obtained from 5 rabbits, right curves from 6 rabbits. Other legends are the same in Fig. 6.

脊髄動物에서 tyramine은 뚜렷한 dose-action curve를 보이는 血壓上昇을 일으켰고(Fig. 2), 이 昇壓効果는 bretylium(10mg/kg) 存在下에서 그 血壓上昇值 및 그 期間이 모두 增加되었다.

脊髄動物에 catron(10mg/kg)을 投與한 後에는 tyramine의 昇壓効果는 bretylium 投與時보다도 더 顯著하게 그 血壓上昇值 및 그 期間이 增加하였다(Fig. 2).

Catron을 投與하고 血壓上昇 增強效果를 確認하여, bretylium(10mg/kg)을 投與하여(catron 投與約 1時間 後) tyramine의 昇壓效果를 본바 昇壓效果는 顯著히 減少되었다(Fig. 2).

### 考 按

本 實驗은 bretylium에 의한 tyramine昇壓效果의 強化가 MAO 抑制劑인 catron 存在下에서는 나타나지 않음을 가리키고 있다.

오히려 catron存在下에서는 tyramine의 昇壓效果는 効弱되었다.

Bretylium에 MAO 抑制效果가 있다는 論據에 의하여(Clarke & Leach, 1968), 本 實驗 成績을 다음과 같이 解釋할 수 있을 것이다. 即 catron 投與로써 미리 MAO를 抑制하여 놓은 狀態下에

서는 bretylium은 作用할만한 MAO가 없으므로 그가 가진 昇壓效果를 發揮하게 되어 tyramine의 昇壓效果를 減弱시키는 結果가 나온 것이라고 해석할 수 있다.

Bretylium은 交感神經末端의 遮斷效果보다도 이 MAO抑制作用(MAO와의 結合?)이 빨리 나타나는 것 같다.

Catron 또는 bretylium에 의한 MAO 抑制 後에 全身家兎에서 tyramine에 의한 血壓上昇의 期間이 길어진 것은 興味있는 事實이다.

Tyramine에 의한 血壓上昇 程度가 MAO 抑制劑 投與 前後에 비슷하였음은 tyramine에 의하여 遊離되어 receptor에 作用하는 norepinephrine (NE)의 量은 MAO抑制劑로써 바뀌어지지 않음을 가리키고 있다.

MAO抑制 後에는 그 昇壓期間이 길어짐은 NE破壞가 抑制됨을 示唆하고 있다. 即 交感神經末端부터 receptor 쪽으로 나온 이른바 "extra-neuronal" NE에 대하여도 MAO가 作用하는 可能性을 가리키고 있다.

任(1970)은 catron에 의하여 外部에서 靜注한 少量의 NE效果가 強化됨을 指摘하고 있다. 이러한 點은 家兎에서는 MAO가 "exogenous" NE의 破壞에도 關與함을 示唆하는 것으로 解釋된다.

### 要 約

1. 全身家兎 및 脊髄家兎에서 MAO 抑制下에서의 bretylium의 tyramine 昇壓效果에 미치는 影響을 觀察하였다.

2. 全身家兎 및 脊髄家兎에서 bretylium靜注 後에는 tyramine의 昇壓效果는 強化되었으나 MAO 抑制劑인 catron을 靜注하고 bretylium을 追加 注入한 後에는 tyramine의 昇壓效果는 catron 投與前의 그것보다 減弱되었다.

3. Bretylium에 의한 tyramine 昇壓效果의 強化는 MAO 抑制作用으로 說明되고, tyramine昇壓效果의 減弱은 交感神經末端의 遮斷作用으로 說明된다.

(本論文은 전남의대 김영인교수의 지도하에 1972년도 전남의대 잡지에 發表하였음.)

參 考 文 獻

- 1) Boura, A.L.A. & Green, A.F.: The Actions of bretylium: Adrenergic Neurone Blocking and Other Effects, *Brit. J. Pharmacol.*, **14** : 536~548, 1959.
  - 2) Boura, A.L.A. & Green, A.F.: Adrenergic Neurone Blocking Agents. *Ann. Rev., Pharmacol.*, **5** : 183~212, 1965.
  - 3) Burn, J.H. & Rand, M.J.: The Actions of Sympathomimetic Amines in Animals Treated with Reserpine, *J. Physiol.*, **144** : 314~336, 1958.
-