

家兎에 있어서의 Atropine 의 中樞性心搏減少에 關하여*

全北大學校 醫科大學 麻酔科學教室

宋 熙 善

[=Abstract=

Studies on Bradycardia by Centrally Administered Atropine in the Rabbit

He-Sun Song, M.D.

Department of Anesthesiology, Chonbuk National University Medical School

The author observed the changes in the heart rate and blood pressure following injection of atropine and scopolamine into the lateral ventricle or cisterna magna of rabbits under urethane anesthesia.

The results were as followings:

1. Intraventricular atropine(30, 100, 300 μ g) slightly decreased the heart rate, while the same amounts of scopolamine did not.
- 2) Atropine (30, 100, 300 μ g) administered into the cisterna magna produced a marked decrease in the heart rate, while the same amounts of scopolamine produced only a slight decrease.
- 3) The decrease in the heart rate by intracisternal atropine was less prominent in the vagotomized or methylatropinized rabbits.
- 4) After intracisternal injection of regitine, intracisternal norepinephrine did not produce a decrease in the heart rate, while intracisternal atropine produced a slight decrease.
- 5) After simultaneous administrations of intracisternal regitine and intravenous methylatropine, intracisternal atropine did not produce a decrease in heart rate.
- 6) The stimulation of the vagal center and central adrenoreceptors may be responsible for the bradycardia by central atropine. It is suggested that the bradycardia by atropine in man is not related to that in the present experiments.

緒 論

少量의 atropine 및 scopolamine 이 사람에서 徐脈을 일으키는 잘 알려져 있으며 이 機轉에 關하여는 ① 迷走神經中樞의 興奮에 依한다는 說^{4,7,10)} ② 心臟에 대한 直接作用에 依한다는 說^{1,9)} ③ 末梢神經節에 있어서의 刺戟傳導를 抑制한다는 說^{5,6,11)} 등이 있다.

이중 迷走神經中樞의 興奮에 依한다는 說을 뒷받침

* 이 논문은 峨山社會福祉事業財團의 1984년 연구비지원에 의하여 연구되었음.

한 것은 두가지로 나눌 수 있으며, 첫째는 atropine 이 一般의으로 延髓內的 모든 中樞를 興奮시키는 作用이 있기 때문에 迷走神經中樞도 같이 興奮되리라는 推測이고^{4,5,10)} 둘째는 Heinekamp⁷⁾의 實驗이다. 卽 잘 訓練된 犬에서 나타나는 atropine 에 의한 徐脈이 迷走神經幹切斷下에서는 나타나지 않고 또한 거북이의 一種(pseudomys tortoise)의 延髓를 atropine 또는 scopolamine 溶液으로 灌流할 때 心搏動數의 減少 또는 停止가 나타난다는 實驗의 根據를 土臺로 하고 있다.

著者는 atropine, scopolamine 이 迷走神經中樞를 通하여 心搏數減少를 일으킬 可能性의 有無를 알기 위

하여 本實驗에서 이들 藥物을 直接 小腦延髓槽內 또는 側腦室內에 注入하여 心搏變化를 觀察하였다. 家兎에서 側腦室內 atropine 50 μ g 注入은 一部例에서 徐脈을 일으키나 同量の scopolamine 은 徐脈을 일으키지 않음이 報告되어 있다⁹⁾. 또한 中樞에 注入한 atropine 이 心搏減少를 일으킬 수 있음을 알았기에 이 心搏減少와 中樞에 注入한 norepinephrine 에 의한 心搏減少를 比較觀察하였다.

實驗方法

家兎(1.7 kg~2.2 kg)를 雌雄區別 없이 urethane (lg/kg, 皮下)으로 麻酔하여 氣管카날을 通하여서 人工呼吸을 實施하면서 實驗하였다.

心搏動計測：心電圖(lead II)를 利用하여 셈하였다

血壓描記：腹臥位로 固定시킨 家兎의 一側後肢의 股動脈을 露出시켜 카날을 挿入하고 記錄하였다.

側腦室內 藥物注入：文⁸⁾의 方法에 따라 polyethylene tube를 通하여 注入하였고, 1회의 注入量은 0.1 ml 이었으며 實驗이 끝난 후 methylene blue 溶液을 注入하여 藥物이 側腦室內에 正確하게 注入되었음을 確認하였다.

小腦延髓槽內 藥物注入：Chalmers and Wurtman²⁾의 方法에 依하여 注入하였으며 1회의 注入量은 역시 0.1 ml 이었고 實驗을 마친후 methylene blue 를 注入하여서 藥物이 槽內에 正確하게 注入되었음을 確認하였다.

迷走交感神經切斷：urethane 麻酔後 頭部の 늑이에서 兩側 迷走交感神經幹을 切斷하고 約 1時間을 기다

린 後에 實驗에 臨하였다.

使用藥物：atropine sulfate, scopolamine, hydrobromide, acetylcholine bromide, norepinephrine, bitartrate, methylatropine nitrate(以上 Sigma 會社製), regitine sulfonate(Ciba 會社製)等이며 saline 으로 稀釋한 直後에 使用하였다.

家兎의 心搏數는 大略 1分間 250~300이었고 血壓은 70~110 mmHg 이었다. 本論文에서 特別히 心搏數 및 血壓値가 記述되어 있지 않을 때는 藥物의 腦內注入前의 心搏, 血壓은 이 範圍內에 있었다.

藥物에 依한 心搏 또는 血壓에 미치는 效果의 比較에는 藥物의 腦室內 注入後 最大로 變動하는 數値를 擇하였다. 卽 心搏에 있어서는 藥物注入 後 每 1分마다 心搏數를 셈하여 注入前의 그것과 最大差異를 보인 心搏數를 取하여 比較하였고, 血壓에 있어서는 藥物注入 後 最低로 下降 또는 最高로 上昇된 血壓値와 注入前의 値와의 差異를 얻어 比較하였다. 心搏數는 各 實驗群이 平均으로 記述하였다.

實驗成績

1) Atropine 에 의한 心搏 및 血壓의 變動

(a) 側腦室內 注入：Atropine 30, 100, 300 μ g 의 注入으로 輕微한 心搏減少를 視察할 수가 있었다. 量의 差異에 따라 減少反應의 크기에 差異를 찾아볼 수 없었다(Fig. 1).

(b) 小腦延髓槽內 注入：心搏 Atropine 30 μ g 注入으로 少 뚜렷한 心搏減少를 볼 수 있었다. 增量하여 100, 300 μ g 을 注入하였을 때도 뚜렷한 心搏減少를 볼 수

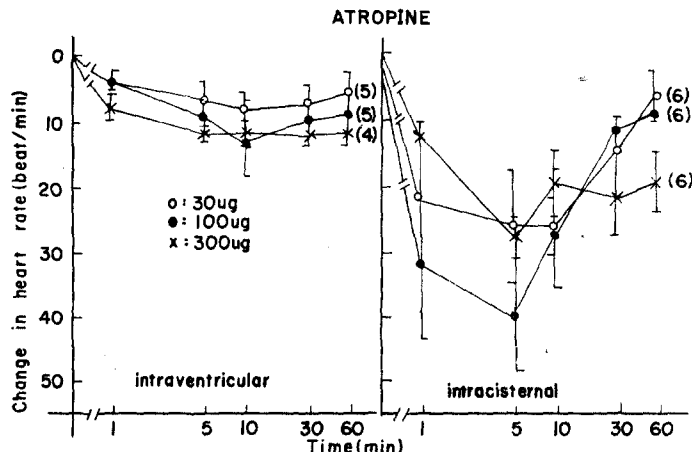


Fig. 1. Changes in heart rate by intraventricular and intracisternal atropine. Vertical bars: S.E. of mean. Number of parentheses: Number of experiments.

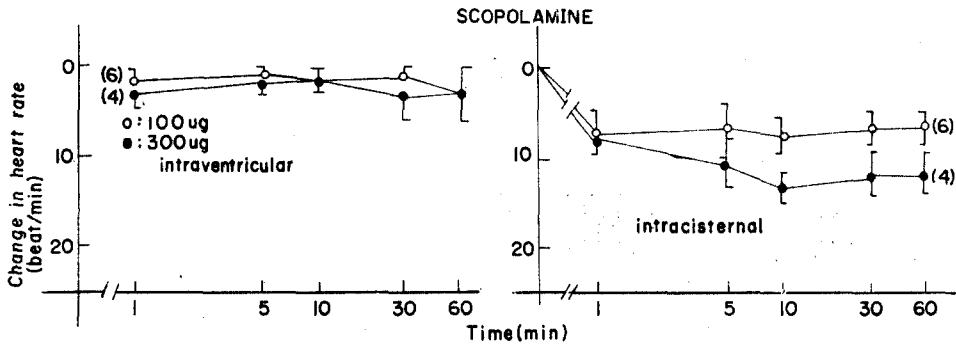


Fig. 2. Changes in heart rate by intraventricular and intracisternal scopolamine. Other legends are the same as in Fig. 1.

있었으며, 이때의 감소 정도는 30 μ g 注入時에 比較하여 약간 심해진 것 같았으나 統計學的 有意差는 찾아볼 수 없었다. 다만 300 μ g 注入에 의한 감소狀態는 30, 100 μ g 注入時에 比較하여 더 오랫동안 持續하는 傾向을 보였다 (Fig. 1).

그러나 側腦室內 注入時 反應과 比較하면 小腦延髓槽內 注入時의 心搏減少程度는 有意하게 컸다. 即 80 μ g의 側腦室內 注入時의 最大減少는 1分間 8 ± 2 (5例 平均 \pm S.E.) 小腦延髓槽內 注入으로는 26 ± 4 (6例)이었으며 이 差異는 有意하였고 ($p < 0.01$), 100, 300 μ g의 側腦室內 注入으로는 각각 12 ± 5 (5例), 12 ± 2 (4例)의 減少, 100, 300 μ g의 小腦延髓槽內 注入으로는 각각 40 ± 9 (6例), 28 ± 3 (6例)의 減少를 일으켰으며, 100, 300 μ g 모두 側腦室內 注入時에 比較하여, 小腦延髓槽內 注入時의 減少程度가 컸다 (각각 $p < 0.05$, $p < 0.01$).

血壓: 100 μ g을 注入한 12例中 4例에서는 血壓變動이 없었으나 8例에서는 一時的인 下降範圍 6~36 mmHg, 平均 14 mmHg에 이어 一時的인 上昇(範圍 12~42 mmHg, 平均 20 mmHg)을 볼 수 있었다. 300 μ g을 注入한 10例에서는 3例에서 血壓變動이 없었고 2例에서는 一時的인 下降(26, 34 mmHg)에 이어 上昇(8, 40 mmHg), 5例에서는 一時的인 上昇(範圍 10~40 mmHg 平均 25 mmHg)을 볼 수 있었다.

2) Scopolamine에 의한 心搏 및 血壓의 變動

(a) 側腦室內 注入: 心搏 및 血壓: 100 μ g, 300 μ g의 注入은 거의 心搏 및 血壓에 變動을 일으키지 않았다 (Fig. 2).

(b) 小腦延髓槽內 注入: 心搏: 100, 300 μ g 注入으로써 輕微한 心搏減少를 觀察할 수 있었다 (Fig. 2).

100, 300 μ g 注入에 의한 心搏減少程度에는 有意한 差異를 찾아볼 수 없었다. 同量의 atropine의 小腦延髓

槽內 注入時 나타나는 心搏減少와 比較하면 그 程度가 훨씬 弱하였다. 即 100, 300 μ g의 atropine으로서는 最大減少가 각각 40 ± 9 (6例), 23 ± 3 (6例)였는데 scopolamine에 의하여서는 각각 8 ± 2 (6例), 13 ± 2 (4例)였으며 atropine의 減少效果와 scopolamine의 減少效果間에는 有意한 差異가 있음을 알 수 있었다 (각각 $p < 0.01$).

血壓: 100 μ g을 注入한 6例中 2例에서는 血壓變動이 없었으나 4例에서는 一時的인 血壓下降(範圍 8~34 mmHg, 平均 21 mmHg)에 이어 (範圍 8~46 mmHg, 平均 13 mmHg)을 볼 수 있었다. 300 μ g을 注入한 4例에서는 모두 輕微한 上昇(範圍 14~16 mmHg, 平均 15 mmHg)을 볼 수 있었다.

3) Atropine 효과에 미치는 迷走交感神經幹切斷, methylatropine, regitine의 影響

上述한 實驗成績으로 atropine의 小腦延髓槽內 注入이 뚜렷한 心搏減少를 일으킴을 알 수 있었기에 이 作用機轉을 알고자 다음과 같은 實驗을 하였다.

(a) 迷走交感神經幹切斷家兔에 있어서의 實驗: 兩側 迷走交感神經幹을 切斷한 後 約 1時間 기다려서 小腦延髓一內에 100 μ g의 atropine을 注入하여 그 때의 心搏動을 알아 보았다. 實驗群을 家兔의 心搏數는 對照家兔의 心搏數와 差異가 없었다.

實驗群家兔에서도 atropine 注入에 의한 心搏減少 效果는 觀察할 수 있었으나 훨씬 弱化되어 나타났다 (Fig. 3). 即 對照家兔에서는 最大減少가 40 ± 9 (6例)인데 比較하여 實驗群家兔에서는 14 ± 3 (10例)이었으며 이 差異는 有意한 것이었다 ($p < 0.01$). Atropine 300 μ g을 小腦延髓槽內에 注入한 家兔群도 100 μ g을 注入한 家兔와 類似한 反應을 보였다. 다만 對照家兔에서는 注入 5~10分 後에 最大減少를 보이고 그후 서서히 回復을

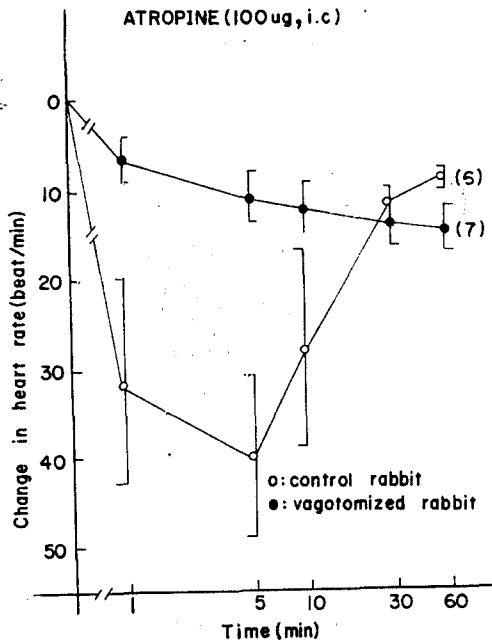


Fig. 3. Changes in heart rate by intracisternal atropine in vagotomized rabbits. Other legends are the Same as in Fig. 1.

하는데 비하여 實驗群에서는 60분이 經過되어도 回復하는 傾向을 보이지 않았다.

上記 모든 實驗成績은 小腦延髓槽內 atropine이 延髓의 迷走神經幹을 통하여 一部 刺激이 心臟에 到達함

을 暗示하고 있다. 그러기에 blood-brain barrier를 通過 못하고 末梢 muscarinic receptor에 拮抗劑로 作用하는 methylatropine(1 mg/kg, i.v.)을 投與後 小腦延髓槽內 atropine의 效果를 알아 보았다.

本 藥物의 注入自體로는 家兔의 心搏에 거의 變動을 일으키지 않았으며 投與後에도 小腦延髓槽內 atropine (100 μ g)의 心搏減少效果는 觀察할 수 있었으나 對照群에 比하면 弱화되어 나타났다(Fig. 4). 卽 對照家兔에서 最大減少가 40 ± 9 (6例)인데 비하여 本藥物投與後에는 18 ± 3 (5例)이었으며 이 差異는 有意한 것이었다 ($p < 0.02$).

Methylatropine의 心臟 muscarinic receptor에 대하여 拮抗劑로서의 作用을 確認하기 위하여 acetylcholine (50 μ g/kg, i.v.)의 心搏減少效果에 미치는 methylatropine의 影響을 觀察하였던 바 acetylcholine 效果는 完全히 遮斷되었음을 알 수 있었다(Fig. 4).

◀b) 小腦延髓槽內 regitine의 影響: 上記 모든 成績은 小腦延髓槽內 atropine에 依한 心搏減少가 迷走神經中樞興奮으로만 說明할 수 없음을 시사하고 있다. 그래서 著者는 腦內 norepinephrine의 心搏減少效果를 거의 完全히 없애는 regitine(250 μ g)을 小腦延髓槽內에 注入은 家兔心搏數에는 큰變動을 일으키지 않았다.

Regitine 注入 約 30分 後에 atropine(100 μ g) 小腦延髓槽內 注入은 心搏減少를 일으키되 그 程度는 弱화

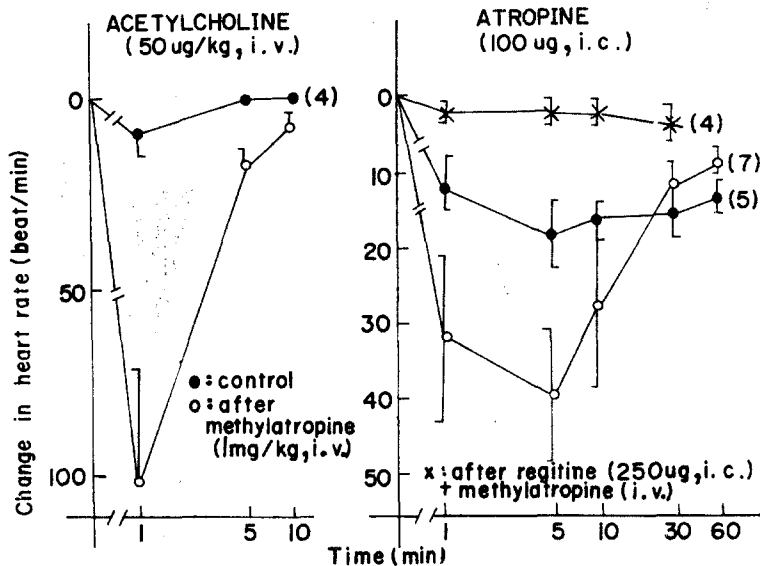


Fig. 4. Changes in heart rate by intracisternal atropine and intravenous acetylcholine. Effect of intravenous methylatropine, and effect of intracisternal regitine and intravenous methylatropine. Other legends are the Same as in Fig. 1.

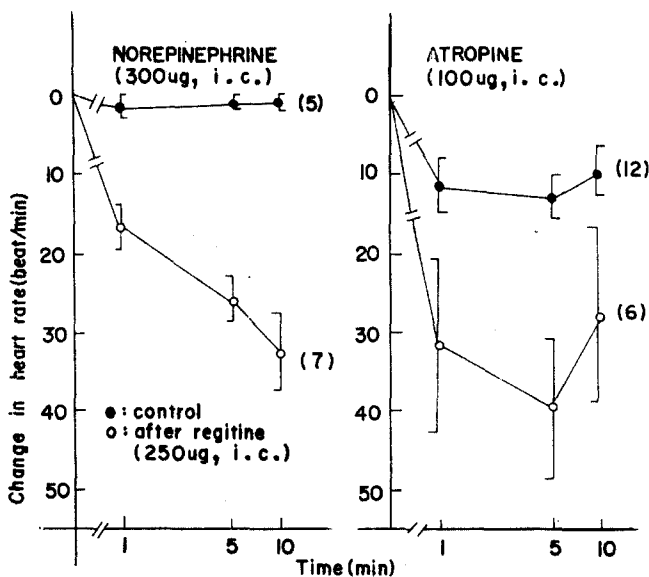


Fig. 5. Changes in heart rate by intracisternal atropine and norepinephrine. Effect of intracisternal regitine. Other legends are the same as in Fig. 1.

되어 나타났다(Fig. 5). 즉 對照家兎에서 最大減少가 40 ± 9 (6例)인데 대하여 本藥物 注入 後에는 13 ± 3 (12例)로 이 兩値의 差異는 有意한 것이었다($p < 0.01$).

小腦延髓槽內 regitine 注入後 norepinephrine(300 μ g)의 小腦延髓槽內 注入은 거의 心搏減少를 일으키지 않았다(Fig. 5). 즉 regitine 注入後 腦內 norepinephrine 注入은 心搏減少를 일으키지 못하나 atropine 은 그 程度는 弱하나 心搏減少를 일으킬 수 있음을 알 수 있었다.

(c)Methylatropine(i.v.)과 小腦延髓槽內 regitine 의 同時投與의 影響: methylatropine(i.v.) 投與後 atropine 에 의한 心搏減少가 減弱되고 또 小腦延髓槽內 regitine 注入後 心搏減少가 減弱되었음을 觀察하였기에 이 兩藥物을 同時에 投與한 後 atropine 의 效果를 觀察하였다. 즉 小腦延髓槽內에 regitine(250 μ g)을 注入한 30分 後에 methylatropine(1mg/kg i.v.)을 小腦延髓槽內에 注入하였다. 이때 心搏에는 거의 變動이 일어나지 않았다(Fig. 4).

考 按

本實驗에서 atropine 은 側腦室內 注入時에 比하여 小腦延髓槽內 注入時 心搏減少가 顯著하고 注入 5~10分 後에 最高效果가 나타남을 볼 수 있었다. 이 點은 atropine 이 延髓의 어느 곳에 作用하여 心搏減少를 일으킴을 示唆하고 있다. 이러한 atropine 의 效果는 延

視床下部의 adrenergic receptor 에 作用하여 心搏減少를 일으킨다는 norepinephrine, clonidine 이 小腦延髓槽內에 注入하거나 注入 10~30分 後에 最大效果를 나타낸다는 것과는¹⁴⁾ 對照的이다.

Atropine 에 의한 心搏減少가 兩側減走神經幹切斷下 또는 心臟의 muscarinic receptor 를 遮斷하는 methylatropine 下에서는 顯著하게 弱化되는 點은 atropine 이 延髓의 迷走神經中樞에 作用하여 心搏減少를 일으킴을 示唆하고 있다.

그러나 腦內的 adrenergic receptor 를 遮斷하는 regitine 下에서도 小腦延髓槽內 atropine 의 心搏減少效果는 弱化되었음은 atropine 作用이 延髓槽走神經中樞에만 局限되어 있지 않음을 暗示하고 있다.

本實驗에서 腦內的 adrenergic receptor 에 作用하여 心搏減少를 일으키는 norepinephrine 의 心搏減少效果는 regitine 으로는 거의 나타나지 않는 것과는 對照的 이다. 그런데 regitine 을 小腦延髓槽內에 注入하고 겹쳐서 methylatropine 을 靜脈內에 投與한 後에는 atropine 에 의한 心搏減少가 나타나지 않았음은 atropine 의 作用點이 두가지임을 가르키고 있다. 즉 迷走神經中樞와 regitine 의 作用點인 central α -adrenergic receptor 에 作用하여 心搏減少를 일으킴을 示唆하고 있다.

本實驗에서 atropine, 特히 scopolamine 은 家兎心搏減少效果를 일으키는 用量은 컸었다. 成人에서 atropine 200 μ g 으로 徐脈이 나타난다는 點, scopolamine

이 atropine 보다 blood-brain barrier 를 通過하기 쉬우며¹²⁾ 徐脈을 일으키는 能力이 크다는 點¹³⁾ 등을 생각할 때 家兎에서 提示된 本 實驗成績心搏減少의 部機轉은 迷走神經中樞興奮이다. —은 사람의 徐脈發生機轉과는 다른 것 같다. atropine 大量誤用으로 인한 急性中毒症狀과는 有關할지도 모르겠다.

結 論

Urethane 麻酔家兎의 側腦室 또는 小腦延髓槽內에 atropine, scopolamine 을 注入하여 心搏 및 血壓變動을 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

- 1) 側腦室內 atropine(30, 100, 300 μ g) 注入은 輕微한 心搏減少를 일으켰고 同量의 scopolamine 은 減少를 일으키지 않았다.
- 2) 小腦延髓槽內 atropine(30, 100, 300 μ g) 注入은 顯著한 心搏減少를 일으켰고 同量의 scopolamine 은 輕微한 減少를 일으켰다.
- 3) 兩側減走交感神經幹切斷 또는 methylatropine (i.v.) 投與後 家兎의 小腦延髓槽內 atropine 注入에 의한 心搏減少는 弱화되었다.
- 4) 腦內 regitine 注入後에는 小腦延髓槽內 norepinephrine 에 의한 心搏減少는 거의 나타나지 않았음에 比하여 小腦延髓槽內 atropine 效果는 弱化되어 나타났다.
- 5) Methylatropine(i.v.)과 小腦延髓槽內 regitine 을 同時에 投與한 後에는 atropine 은 心搏에 거의 變動을 일으키지 않았다.
- 6) 腦內 atropine 에 의한 心搏減少에는 迷走神經中樞와 central α -adrenergic receptor 가 關係하는 것으로 推測되며, 人에서 나타나는 atropine 에 의한 徐脈은 本 家驗成績과는 다를 것으로 把論하였다.

參 考 文 獻

- 1) Burn JH: *The principles of therapeutics*. Oxford, Blackwell Scientific Publication, oxford

- 1957, p36
- 2) Chalmers JP, Wurtman RJ: *Fate of intracranially cord of the rabbit*. *J Pharmacol Exp Ther* 178:8, 1971
- 3) 崔炳條: Atropine scopolamine 에 의한 心搏減少에 關한 研究 全南醫大雜誌 4:197, 1968
- 4) Eger I: *Atropine, scopolamine and related compound*. *Anesthesiology* 23:265, 1962
- 5) Goodman LS, Gilman A: *The pharmacological basis of therapeutics*. 3rd ed, Newyork, Macmillan publishing Co, 1965, p524
- 6) 河仁鎬: Atropine 에 의한 心搏動에 關한 研究. 全南醫大雜誌 3:191, 1967
- 7) Heinekamp W Jr: *The central influence of atropine and hyoscine on the heart rate*. *J Lab Clin Med* 8:104, 1922
- 8) 文榮壁: 側腦室內 phenoxybenzamine. 5-hydroxy tryptamine 作用에 미치는 影響. 全南醫大雜誌 1:131, 1964
- 9) Ralph D Tano, Anne Kloka Brian Harwood, Deborah Rightmier: *Negative chronotropic and antiarrhythmic properties of atropine atropine analogues on isolated heart preparations*. *Circulation Research* 42:467, 1978
- 10) Sollmann T: *A manual of pharmacology*. 8th ed, 1957, p388
- 11) Y I Kim, I H Ha, KB Cho, et al: *Studies on bradycardia by belladonna alkaloids*. *Seventh Internal Congress of Pharmacology*, 1978
- 12) Goodman LS, Gilman, A: *The pharmacological basis of therapeutics*, Newwork, Mcmillan Publishing Co, 4th ed, 1970, p566
- 13) 河仁鎬: Atropine 에 의한 心搏動에 關한 研究, 全南醫大雜誌 3:204, 1967
- 14) 李延清: 腦內 norepinephrine 에 의한 心搏 및 血壓變動에 關한 研究. 大韓藥理學會誌 14:1, 1978