

# Ephedrine 및 Epinephrine 의 作用에 미치는 Pyrogallol 의 影響

友石大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導 申 萬 鍊 教授>

林 柱 澤

=Abstract=

## The Effect of Pyrogallol on the Pharmacological Action of Ephedrine and Epinephrine

Zoo Taek Lim

Department of Pharmacology, Woo Sok University Medical College, Seoul, Korea

(Director: Professor Man Ryun Shin)

Pyrogallol is recently known to be a inhibitor of catechol-o-methyl transferase (COMT) and increase the action of epinephrine on the isolated rabbit atria. In this experiment, the author attempted to investigate the influence of pyrogallol on the effect of ephedrine and epinephrine on the blood pressure of the rabbit and isolated atria and excised intestine of the rabbit.

The results obtained were summarized as follows;

1. Pyrogallol tends to increase the blood pressure and respiration of the rabbit. But it has no significant effect on the excised rabbit atria and intestine.
2. The effect of ephedrine on the blood pressure and respiration, isolated atria and excised intestine of the rabbit were not influenced by the pretreatment with pyrogallol.
3. The effect of epinephrine on the blood pressure and isolated atria of the rabbit is potentiated with pyrogallol pretreatment.

### I. 緒 論

Pyrogallol 은 phenol 誘導體의 하나로서 強力한 還元作用이 있기 때문에 殺菌 효과가 있는 藥物이다. 體內에 吸收되면 赤血球와 腎臟에 毒性이 나타나서 大量의 methemoglobin 이 形成되고 尿中에 albumin 및 赤血球等 이 排泄된다.<sup>1)</sup> 一面 Izquierdo 및 Kaumann<sup>2)</sup>의 實驗에 의하면 pyrogallol 은 心臟의 catechol-o-methyl transferase (COMT)의 活性을 차단 한다고 報告하였고 Dresse 및 Lecomte<sup>3)</sup>는 家兔 摘出 心臟에서 pyrogallol 은 epinephrine 의 効果에 協同적으로 作用함을 報告하였다. 著者는 pyrogallol 이 ephedrine 및 epinephrine 에 미치는 影響을 보기 위하여 家兔 血壓 및 呼吸, 摘出 心房 그리

고 摘出 腸管에 對한 相互間의 作用을 實驗觀察하였다.

### II. 實驗材料 및 方法

實驗動物로는 一定한 條件과 飼料로 1週日 以上 飼育한 成熟한 白色家兔를 性의 區別없이 使用하였다.

#### 1) 家兔 血壓 및 呼吸에 對한 實驗

白色家兔를 25% urethane 4~6 cc 로서 麻醉固定 시킨 後에 動脈 cannula 를 耐壓 polyethylene 管을 通하여 水銀 manometer 에 連結하고 manometer 는 높이 約 120cm 에 위치한 mariotte 병에 連結하였다. Mariotte 병과 水銀柱間에는 25% sodium thiosulfate 溶液을 채우고 壓差는 80~90 mmHg 를 維持토록 하였다. 右側 頸動脈에 cannula 를 삽입하고 血壓의 變動을 浮動子를 通하여

kymograph 上에 描記 觀察하였고 同時에 呼吸의 變化는 氣管 cannula를 氣管에 挿入하고 tambour를 通하여 血壓과 같이 描記 觀察하였다.

## 2) 家兔 摘出心房에 對한 實驗

家兔 摘出心臟을 酸素飽和 Locke-Ringer 液中에서 右側心房을 摘出하여 38°C의 恒溫槽內에 備置한 100 ml 容積의 硝子筒에 酸素를 飽和시킨 Locke-Ringer 液內에서 運動케 하고 그것을 lever에 懸垂하여 1g의 tension을 加하고 그의 運動을 kymograph 上에 描記 觀察하였다. 運動의 振幅은 10 倍로 增大케 하였다.

## 3) 家兔 摘出腸管에 對한 實驗

家兔 摘出腸管 1.0 cm 長의 斷片을 Locke-Ringer 液을 營養液으로한 magnus 裝置에 懸垂하여 그의 運動을 kymograph 上에 描記 觀察하였다.

本 實驗에 使用된 藥物로는 pyrogallol (E. Merck 製) ephedrine sulfate (Gold Leaf pharmacol Co. 製), epinephrine (Vitarine 社製) 等이다.

# III. 實驗 成績

## A. 血壓 및 呼吸에 對한 効果

### 1. Pyrogallol의 血壓 및 呼吸에 미치는 效果

Pyrogallol 1 mg/kg을 家兔耳靜脈에 注入하면 血壓은 若干 上昇하는듯 하였으나 呼吸도 深度가 깊어지는 傾向이 있었으나 뚜렷한 效果는 볼 수 없었다. 大量에서는 一時 血壓과 呼吸은 亢進되었으나 數分後에 麻痺되었다.

### 2. Pyrogallol로 前處置한 家兔血壓 및 呼吸에 對한 ephedrine의 效果

Pyrogallol 1 mg/kg로 前處置하고 30分後에 ephedrine 10 mg/kg를 耳靜脈內에 注入하면 ephedrine 單獨投與時에 比하여 그다지 變動이 없었다. 즉 pyrogallol은 ephedrine의 血壓 및 呼吸에 對한 效果에는 別다른 影響을 볼 수 없었다(Fig. 1).

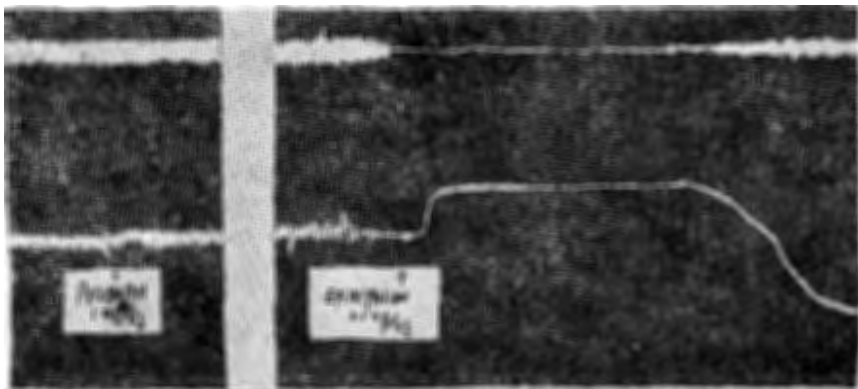


Fig. 2. Effect of epinephrine on the blood pressure of rabbit pretreated with pyrogallol.

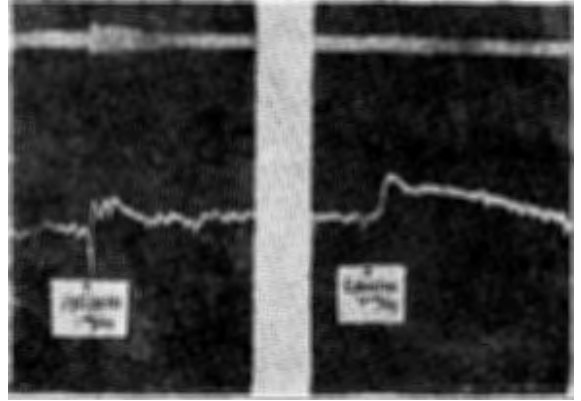


Fig. 1. Effect of ephedrine on the blood pressure of rabbit pretreated with pyrogallol.

## 3. Pyrogallol로 前處置한 家兔 血壓 및 呼吸에 對한 epinephrine의 效果

Pyrogallol 1 mg/kg로 前處置하고 30分後에 epinephrine 0.1 mg/kg를 耳靜脈內에 注入하면 血壓의 上昇高는 epinephrine 單獨 注入時에 比하여 뚜렷하지 않았으나 血壓上昇의 持續時間이 延長됨을 볼 수 있었다. 呼吸은 epinephrine으로 血壓이 上昇한 동안 抑制되었는데 血壓上昇과 더불어 呼吸抑制도 延長되었다(Fig. 2).

## B. 摘出心房에 對한 效果

### 1. Pyrogallol의 效果

Pyrogallol  $10^{-5}$  및  $10^{-4}g/l$ 에서는 心房搏動의 振幅을 漸次 減少하였고  $10^{-6}g/l$ 以上에서는 뚜렷한 振幅의 變動을 볼 수 없었다.

### 2. Pyrogallol로 前處置한 心房에 對한 ephedrine의 效果

Pyrogallol  $10^{-4}g/l$ 로 前處置 하면 心房搏動의 振幅이 減少되는데 ephedrine  $10^{-5}g/l$ 를 注入하면 心搏은 漸次 回復되어 振幅이 增大하였고 (Fig. 3) pyrogallol  $10^{-5}$

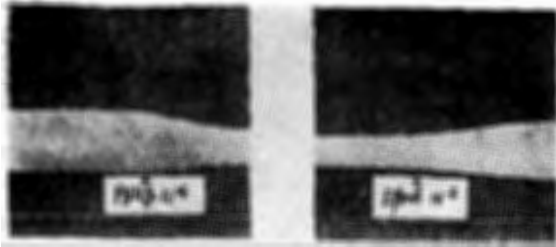


Fig. 3. Effect of ephedrine on the isolated atria pretreated with pyrogallol.

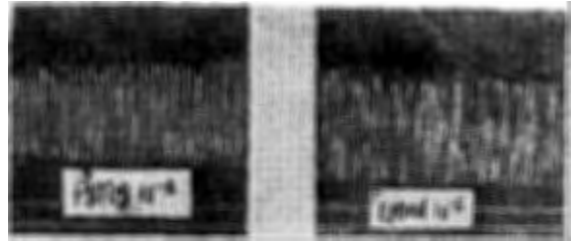


Fig. 6. Effect of ephedrine on the isolated rabbit intestine pretreated with pyrogallol.

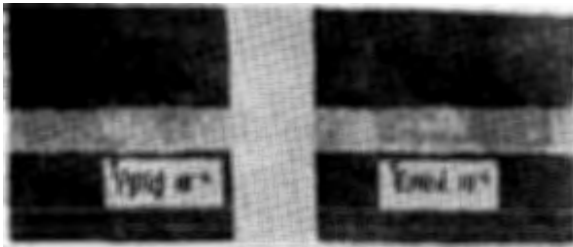


Fig. 4. Effect of ephedrine on the isolated atria pretreated with pyrogallol.



Fig. 7. Effect of epinephrine on the isolated rabbit intestine pretreated with pyrogallol.

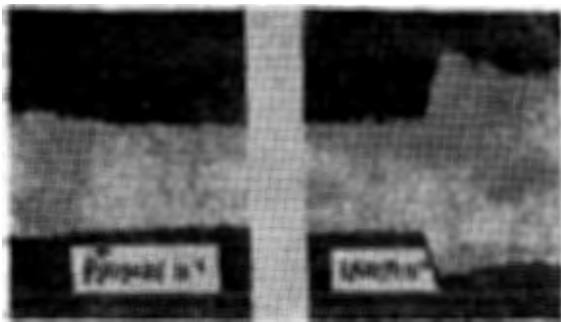


Fig. 5. Effect of epinephrine on the isolated rabbit atria pretreated with pyrogallol.

g/l로 前處置하여 心搏振幅의 變動이 없는데 ephedrine 10<sup>-6</sup>g/l를 注入하면 心搏은 若干 亢進되었다(Fig. 4). 그러나 그러한 ephedrine의 心房에 對한 効果는 ephedrine 單獨投與時의 效果에 比하여 別差異를 볼 수 없었다.

本 實驗을 通하여 家兔 摘出心房에서 pyrogallol은 ephedrine의 效果에 別다른 影響을 미치지 못함을 알 수 있었다.

3. Pyrogallol로 前處置한 心房에 對한 epinephrine의 效果

Pyrogallol 10<sup>-6</sup>g/l로 前處置한 心房에 對하여 epinephrine 10<sup>-6</sup>g/l를 注入하면 心搏의 振幅은 顯著히 增大하는데 同濃度의 epinephrine 單獨投與時에 比하여 더욱

增大하였다(Fig. 5). Pyrogallol은 家兔 摘出心房에 對하여 epinephrine의 效果에 協同의으로 作用함을 알 수 있었다.

### C. 家兔 摘出腸管에 對한 效果

1. Pyrogallol의 腸管에 對한 效果

Pyrogallol 10<sup>-5</sup>g/l에서는 腸管의 運動이 徐徐히 抑制되어 腸管收縮의 振幅이 減少하였고 pyrogallol 10<sup>-6</sup>g/l에서는 腸管運動에 뚜렷한 變動을 볼 수 없었다.

2. Pyrogallol로 前處置한 腸管에 對한 ephedrine 및 epinephrine의 效果

Pyrogallol 10<sup>-6</sup>g/l로 前處置한 摘出腸管에 對하여 ephedrine 10<sup>-5</sup>g/l를 注入하면 若干 腸管의 緊張度가 抑制되는듯 하였으나 뚜렷하지 않았고(Fig. 6) epinephrine 10<sup>-7</sup> 및 10<sup>-6</sup>g/l를 注入하면 腸管의 緊張度가 급격히 그리고 뚜렷하게 低下되었다(Fig. 7). Epinephrine 同濃度의 單獨投與時에 比하여 緊張度가 甚한듯 하였으나 뚜렷하지 못하였다.

## IV. 考 察

Pyrogallol이 COMT를 抑制하고 家兔摘出心臟에 對하여 epinephrine과 協同의으로 作用한다는 것은 興味 있는 일이라고 하겠다. 그러나 아직 그러한 面에 關한 研究業績은 그다지 많지 않다. 著者의 家兔血壓 및 家兔摘出心房에 對한 實驗에 있어서도 pyrogallol은 epinephrine의 效果에 協同의으로 作用함을 觀察하였고 摘出腸管에 對해서는 뚜렷한 協同作用을 볼 수 없었다.

Giles 및 Miller<sup>4)</sup>의 實驗考察에서 보면 pyrogallol은 epinephrine 効果에 相乘的으로 作用하는데, 그것은 o-methylation이 抑制되는 것도 關與하는 것 같다고 한다.

Axelrod<sup>5)</sup>는  $\beta$ -adrenergic blocking agent인 dichloroisoproterenol은 摘出心臟에서 tritiated catecholamine의 o-methylation을 遮斷하였으나 COMT에는 效果가 없었다고 하였다.

Ephedrine은 epinephrine과는 構造가 다르고 catecholamine에 屬하지 않는 adrenaline 効能藥의 하나로서 Adrenergic receptor에 對하여서는  $\alpha$ - 및  $\beta$ -receptor를 다 같이 興奮케한다. Krogsgaard<sup>6)</sup> 및 Goldberg 등<sup>7)</sup>에 의하면 epinephrine의 末梢作用은 norepinephrine의 遊離와 receptor에 對한 直接作用으로 나타나는데 reserpine으로 治療한 動物에서도 같은 效果를 나타낸다고 하였다.

그리고 ephedrine은 acetylcholine과 類似한 物質을 遊離하는 藥物과 같이 筋肉에 對하여 直接抑制시키는 作用이 있다고 Aviado 등<sup>8,9)</sup>은 報告하였다.

Ephedrine의 作用에 對한 pyrogallol의 影響도 epinephrine과 같은가를 보기 위하여 pyrogallol로 前處置한 家兎血壓 및 呼吸 그리고 家兎摘出心房과 腸管에 對하여 ephedrine을 適用하였는데 epinephrine과는 달리 協同的으로 作用하지 않고 ephedrine 單獨投與時의 效果와 別다른 差異를 볼 수 없었다. 즉 pyrogallol은 ephedrine 效果에는 影響을 미치지 않는 것을 알 수 있었다.

## V. 結 論

Pyrogallol가 ephedrine 및 edinephrine의 效果에 미치는 影響을 보기 위하여 家兎血壓 및 呼吸, 家兎摘出心房 및 腸管에 對하여 實驗하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Pyrogallol 1 mg/kg에서는 家兎血壓을 若干上昇시키고 呼吸을 興奮케 하는 傾向을 볼 수 있었으나 뚜렷하지 않았고 摘出心房 및 腸管에 對하여도 뚜렷한 效果를 볼 수 없었다.

2. Pyrogallol은 家兎血壓 및 呼吸, 摘出心房 및 腸管에 對하여 ephedrine의 作用에 影響을 미치지 않았다.

3. Pyrogallol는 家兎血壓 및 摘出心장에 對하여 epinephrine과 協同的으로 作用하였다.

(撰筆함에 있어서 始終 指導와 校閱을 하여주신 恩師 申萬鍊教授任과 아울러 藥理學教室 全員에게 深甚한 謝意를 表합니다)

## REFERENCES

- 1) Goodman, L. S. and Alfred Gilman; *The pharmacological basis of therapeutics*, p. 1082, 2nd ed., 1958.
- 2) Izquierdo, J.A. and A.J. Kaumann; *Effect of pyrogallol on the duration of the cardiovascular action of catecholamines*. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.*, 144:437, 1963.
- 3) Dresse, A. and J. Lecomte; *Action des polyphenols et de la metanephrine sur les effets myocardiques de l'adrenaline*. *Compt. rend Seances Soc. Biol.*, 154:851, 1960.
- 4) Giles, R.E. and J.W. Miller; *Studies on the potentiation of the inotropic actions of certain catecholamines by U-0521 (3', 4'-dihydroxy- $\alpha$ -methyl propiophenone)*. *J.P.E.T.*, 157:59, 1967.
- 5) Axelrod, J.; *Methylation reactions in the formation and metabolism of catecholamines and other biogenic amines*. *Pharmacol. Rev.*, 18:95, 1966.
- 6) Krogsgaard, A.R.; *The effect of intravenously injected reserpine on blood pressure, renal function and sodium excretion*. *Acta Med. Scand.*, 154:41, 1956.
- 7) Goldberg, A.M. and F.E. Shideman; *The negative inotropic action of ephedrine and its modification by various agents*. *J.P.E.T.*, 157:49, 1967.
- 8) Aviado, D.M., Jr., Wnuck, A.L. and E.J. DeBeer; *Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators; epinephrine, ephedrine, pseudoephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine and isopropenamine*. *J.P.E.T.*, 122:406, 1958.
- 9) Pepeu, G., Masi, R. and A. Giotti; *Nicotine-like actions of ephedrine on isolated guinea pig auri-cles*. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.*, 119: 335, 1959.