

# Phenothiazine 誘導體의 溶血作用에 關한 實驗的 研究\*

釜山大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導 金 尙 泰 教授>

李 庠 雨

==Abstract==

## Experimental Studies on the Hemolytic Action of Phenothiazine Derivatives

Sang Wu Lee, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Pusan National University

(Director: Prof. Sang Tae Kim, M.D.)

The author studied the hemolytic action of phenothiazine derivatives such as promazine, prochlorperazine, perphenazine and thiethylperazine on rabbit erythrocytes, and obtained the following results:

1. Promazine, prochlorperazine, perphenazine and thiethylperazine caused hemolysis in vitro in the following order:

Thiethylperazine > perphenazine > prochlorperazine > promazine.

2. Cholesterol inhibited the hemolytic action of prochlorperazine, perphenazine and thiethylperazine, but had no effect on promazine hemolysis.

3. Dextrose, albumin and blood plasma protected erythrocytes against promazine, prochlorperazine, perphenazine and thiethylperazine.

4. The intravenous injection of promazine, prochlorperazine, perphenazine and thiethylperazine caused hemolysis in the same order as they did in vitro.

### I. 緒 論

1967年 本教室의 金<sup>1)</sup>은 chlorpromazine 이 試驗管內에서나, 生體內에서 溶血作用이 있음을 報告하였다. 著者는 phenothiazine 誘導體中 chlorpromazine 과 化學構造가 類似한 promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 의 4者를 擇하여 이들 藥物의 溶血作用을 比較觀察하였다.

Chlorpromazine 및 本研究에 使用한 藥物의 化學構造와 分子量은 第1表와 같다.

### II. 實驗材料 및 實驗方法

1. 生理的食鹽水 : NaCl(Ways and Means Inc.)를 蒸

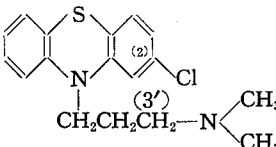
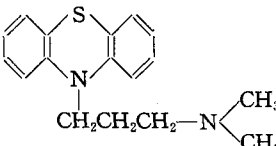
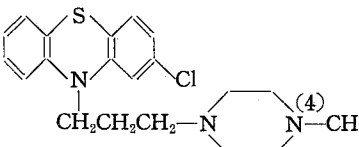
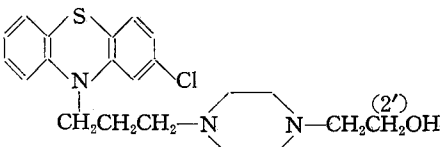
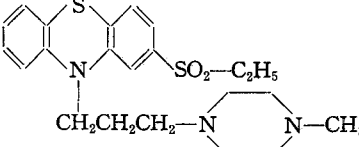
\* 本論文의 要旨은 1968년 11월 2일 제 20 회 大韓藥理學會 學術大會에서 發表하였음.

溜水에 溶解한 0.9% 食鹽水이다. 이 生理的食鹽水를 使用하여 phenothiazine 誘導體의 溶液을 稀釋하였다.

2. pH 7.4 生理的食鹽水 : 0.9% 生理的食鹽水를 調製할 때 Sørensen phosphate buffer 를 加하여 pH 7.4 로 修正한 生理的食鹽水이다. 이 生理的食鹽水를 使用하여 phenothiazine 誘導體 以外의 藥物의 溶解 및 稀釋, 赤血球의 洗滌에 使用하였다.

3. Phenothiazine 誘導體 1,000 倍 稀釋液 : Promazin HCl 2.5% 注射液(Yuhan Co.), prochlorperazine methane sulfate 1.25% 注射液(May & Baker), perphenazine HCl 0.3% 注射液(Shering Co.) 및 thiethylperazine maleate 0.65% 注射液(Sandoz Co.)을 原液으로 하고 이 原液을 生理的食鹽水로 稀釋하여 溶液 1 ml 內에 1 mg 의 藥物이 含有되도록 作成하였다. 이와 같이 作成한 phenothiazine 誘導體 1,000 倍 稀釋液은 4者가 다 같이 pH 4.8 이었으며 pH 7.0 以上에서는 白色濁濁

**Table 1.** Chemical structures of chlorpromazine and the phenothiazine derivatives employed in this investigation

| Generic name     | Structure   | C <sub>2</sub> -atom                            | C <sub>3</sub> '-atom        | Molecular weight |
|------------------|---|---|------------------------------|------------------|
| Chlorpromazine   |    | -Cl   | dimethylamino                | 318.9            |
| Promazine        |    | -H  | dimethylamino                | 284.4            |
| Prochlorperazine |    | -Cl   | 4-methylpiperazinyl          | 374.0            |
| Perphenazine     |    | -Cl   | 4-2'-hydroxyethylpiperazinyl | 404.2            |
| Thiethylperazine |  | -SO <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4-methylpiperazinyl          | 399.6            |

이 일어났다. 그러므로 pH를 修正하지 않은 生理的食鹽水로 稀釋하였다.

4. Albumin 溶液 : Albumin from bovine serum(Sigma Chem. Co.)을 pH 7.4의 生理的食鹽水에 溶解한 것이다.

5. Cholesterol 懸濁液 : Cholesterol(Armour Labs.) 100 mg 과 arabic gum 100 mg 을 乳鉢內에서 磨碎混合하면서 10 ml 의 比로 pH 7.4 의 生理的食鹽水를 加하여 1% suspension 을 作成하였다.

6. Dextrose 溶液 : Dextrose(Corn Products Co.)를 pH 7.4 의 生理的食鹽水에 溶解한 것이다.

7. 血漿 : 健康한 成熟家兔의 心臟으로부터 採取한 血液에 抗凝固劑로서 heparin 을 添加 混合한 後 遠心分離하여 얻은 所謂 heparin 血漿이다. 이 血漿을 稀釋할 때에는 pH 7.4 의 生理的食鹽水를 使用하였다.

8. 赤血球浮遊液 : 上記 血漿을 除去하고 沈澱된 赤血球를 pH 7.4 의 生理的食鹽水로서 3回 洗滌한 後 다시 pH 7.4 의 生理的食鹽水를 加하여 原血液量으로 만든

것이다.

9. Hemoglobin 測定 : Hemoglobin 測定은 cyanmethemoglobin 法<sup>2)</sup>에 依據하여 Coleman Junior Spectrophotometer 를 使用하여 測定하였다.

一部實驗에 있어서는 肉眼的으로 溶血有無를 觀察하였다.

卍 : 完全溶血, + : 不完全溶血, 土 : 極히 輕微한 溶血, - : 完全히 溶血이 없는 것.

### III. 實驗成績

#### A. Phenothiazine 誘導體의 溶血作用

各 phenothiazine 誘導體 1,000 倍 溶液을 10 本의 小試驗管에 倍數稀釋하였다. 各 稀釋液의 液量은 2.0 ml 이며, 赤血球浮遊液 0.1 ml 를 各 稀釋液에 加하여 混合하였다. 이것을 4~6°C 의 氷室에 放置하고 所定時間에 各 試驗管의 溶血有無를 肉眼的으로 判定하였다. 家兔

를 달리하는 赤血球浮遊液을 사용하여 同一한 實驗을 3~4回 反復하였다. 그 實驗成績은 第 2, 3, 4 및 5 表와 같다.

**Table 2.** Hemolytic action of promazine on erythrocyte suspension from rabbits

| Tu-be No. | Dilution of promazine | Time after mixing |       |        |        |        |        |         |
|-----------|-----------------------|-------------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|
|           |                       | 15 min.           | 1 hr. | 2 hrs. | 3 hrs. | 5 hrs. | 7 hrs. | 16 hrs. |
| 1         | 1 : 1,000             | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 2         | 1 : 2,000             | -                 | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 3         | 1 : 4,000             | -                 | -     | -      | ±      | ±      | ±      | ±       |
| 4         | 1 : 8,000             | -                 | -     | -      | ±      | ±      | ±      | ±       |
| 5         | 1 : 16,000            | -                 | -     | -      | ±      | ±      | ±      | ±       |
| 6         | 1 : 32,000            | -                 | -     | -      | -      | ±      | ±      | ±       |
| 7         | 1 : 64,000            | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | +       |
| 8         | 1 : 128,000           | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |
| 9         | 1 : 256,000           | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |
| 10        | 1 : 512,000           | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |

++: Complete hemolysis,      +: Incomplete hemolysis,  
 ±: Slight hemolysis,        -: No hemolysis.

**Table 3.** Hemolytic action of prochlorperazine on erythrocyte suspension from rabbits

| Tu-be No. | Dilution of prochlorperazine | Time after mixing |       |        |        |        |        |         |
|-----------|------------------------------|-------------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|
|           |                              | 15 min.           | 1 hr. | 2 hrs. | 3 hrs. | 5 hrs. | 7 hrs. | 16 hrs. |
| 1         | 1 : 1,000                    | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 2         | 1 : 2,000                    | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 3         | 1 : 4,000                    | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 4         | 1 : 8,000                    | +                 | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 5         | 1 : 16,000                   | -                 | -     | -      | -      | ++     | ++     | ++      |
| 6         | 1 : 32,000                   | -                 | -     | -      | -      | +      | +      | +       |
| 7         | 1 : 64,000                   | -                 | -     | -      | -      | ±      | ±      | ±       |
| 8         | 1 : 128,000                  | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |
| 9         | 1 : 256,000                  | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |
| 10        | 1 : 512,000                  | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |

Promazine의 溶血作用은 第 2 表에서 보는 바와 같이 15分 後에는 1,000 倍에서, 1時間 後에는 2,000 倍에서 完全溶血이 일어났다.

Prochlorperazine 에 있어서는 15分 後에 4,000 倍, 1時間 後에 8,000 倍, 5時間 後에는 16,000 倍에서 完全溶血이 일어났다(第 3 表).

Perphenazine 溶血은 15分 後 4,000 倍, 1時間 後 8,000 倍, 3時間 後 16,000 倍에서 일어났다(第 4 表).

**Table 4.** Hemolytic action perphenazine on erythrocyte suspension from rabbits

| Tu-be No. | Dilution of perphenazine | Time after mixing |       |        |        |        |        |         |
|-----------|--------------------------|-------------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|
|           |                          | 15 min.           | 1 hr. | 2 hrs. | 3 hrs. | 5 hrs. | 7 hrs. | 16 hrs. |
| 1         | 1 : 1,000                | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 2         | 1 : 2,000                | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 3         | 1 : 4,000                | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 4         | 1 : 8,000                | -                 | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 5         | 1 : 16,000               | -                 | ±     | ±      | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 6         | 1 : 32,000               | -                 | -     | -      | -      | +      | +      | +       |
| 7         | 1 : 64,000               | -                 | -     | -      | -      | ±      | ±      | ±       |
| 8         | 1 : 128,000              | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |
| 9         | 1 : 256,000              | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |
| 10        | 1 : 512,000              | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |

**Table 5.** Hemolytic action of thiethylperazine on erythrocyte suspension from rabbits

| Tu-be No. | Dilution of thiethylperazine | Time after mixing |       |        |        |        |        |         |
|-----------|------------------------------|-------------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|
|           |                              | 15 min.           | 1 hr. | 2 hrs. | 3 hrs. | 5 hrs. | 7 hrs. | 16 hrs. |
| 1         | 1 : 1,000                    | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 2         | 1 : 2,000                    | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 3         | 1 : 4,000                    | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 4         | 1 : 8,000                    | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 5         | 1 : 16,000                   | ++                | ++    | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 6         | 1 : 32,000                   | -                 | ±     | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 7         | 1 : 64,000                   | -                 | -     | ++     | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 8         | 1 : 128,000                  | -                 | -     | -      | ++     | ++     | ++     | ++      |
| 9         | 1 : 256,000                  | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |
| 10        | 1 : 512,000                  | -                 | -     | -      | -      | -      | -      | -       |

Thiethylperazine의 溶血作用은 4 者中 가장 强하였으 며, 15分에는 16,000 倍에서, 2時間 後에는 128,000 倍에서 完全溶血이 일어났다(第 5 表).

第 2 章에서 陳述한 바와 같이 이들 phenothiazine 誘導體의 1,000 倍 溶液은 pH 4.8 이었으며, pH 7.0 以上에서는 白色濁濁이 일어나므로 pH를 修正하지 않은 生理的食鹽水로 稀釋하였다. 低 pH가 溶血에 미치는 影響을 觀察하기 爲하여 Sørensen phosphate buffer를 使用하여 pH 4.4 및 5.2의 生理的食鹽水를 作成하고 赤血球浮遊液을 添加하여 溶血有無를 試驗하였으나 溶血을 볼 수 없었다.

以上の 實驗成績을 要約하면

(i) Promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thi-

ethylperazine 은 in vitro 에서 溶血을 일으켰다. 그 溶血作用의 強度는 thiethylperazine > perphenazine > prochlorperazine > promazine 의 順位이었다.

(ii) 이들 phenothiazine 誘導體의 溶血은 溶液의 低 pH 4.8에 基因하는 것이 아니었다.

**B. Phenothiazine 誘導體의 溶血에 미치는 cholesterol, dextrose, albumin 및 血漿의 影響**

Phenothiazine 誘導體의 溶血에 對한 cholesterol, dextrose, albumin 및 血漿의 影響을 觀察한 實驗에 있어서는 一貫하여 promazine 1:2,500, prochlorperazine 1:10,000, perphenazine 1:10,000 및 thiethylperazine 1:25,000 稀釋液을 使用하였다. 그 理由는 이들 稀釋液이 1 時間에 完全溶血을 일으키는 最大稀釋液인 까닭이다.

(1) Cholesterol의 影響

1% cholesterol 懸濁液을 pH 7.4의 生理的食鹽水로 稀釋하여 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 및 0.9% 稀釋液을 만들어 各 1.0 ml를 No.2로부터 No.10에 이르는 9本の 沈澱管에 注入하고 No.1 沈澱管에는 pH 7.4의 生理的食鹽水를 注入하였다. 다음에 1,250倍 promazine, 5,000倍 prochlorperazine, 5,000倍 perphenazine, 또는 12,500倍 thiethylperazine 稀釋液 0.9 ml를 各管에 加하고 最後에 赤血球浮遊液 0.1 ml를 添加하여 混合하였다. 그러므로 各管의 液量은 2.0 ml 이고, phenothiazine 誘導體의 濃度は 約 2倍로 稀釋되며 cholesterol의 濃度は 위에 羅列한 濃度の 1/2이 되었다. 이것을 室溫에 60分間 放置한 後 遠心沈澱하여 그 上澄液의 hemoglobin 濃度を 測定하였다. cholesterol를 含有하지 않은 沈澱管 No.1의 Hb量을 100으로 하고 各 稀釋液의 溶血百分率을 求하였다. 第1圖에 表示한

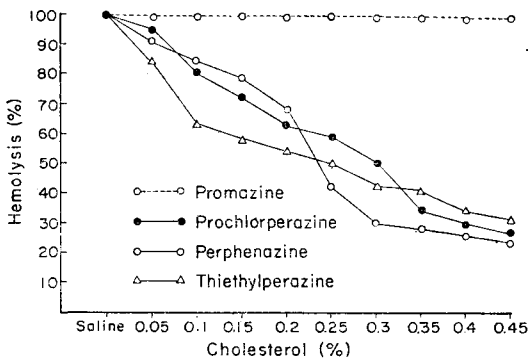


Fig. 1. The effect of cholesterol on hemolytic action of the phenothiazine derivatives.

各 phenothiazine 誘導體의 溶血 百分率은 家兎를 달리 하는 赤血球浮遊液을 使用하여 同一한 實驗을 3~4回 反復하여 얻은 溶血百分率의 平均值이다.

그 實驗成績은 第1圖에 表示한 바와 같이 cholesterol은 promazine(1:2,500)溶血에 對하여는 何等의 影響을 주지 아니하였고, prochlorperazine(1:10,000), perphenazine(1:10,000) 및 thiethylperazine(1:25,000) 溶血은 cholesterol의 濃도가 增加함에 따라 徐徐히 抑制되었다.

(2) Dextrose의 影響

Dextrose(H<sub>2</sub>O) 6.16 g을 蒸餾水 100 ml에 溶解하여 5.6% dextrose 溶液(等張溶液)을 作成하고, 이것을 pH 7.4의 生理的食鹽水로 稀釋하여 0.56, 1.12, 1.68, 2.24, 2.8, 3.36, 3.92, 4.48 및 5.04% dextrose 溶液을 만들었다. 10本の 沈澱管中 No.1에는 pH 7.4의 生理的食鹽水 1.0 ml를 注入하고 No.2로부터 No.10에 이르는 9本の 管에는 上記 各 dextrose 溶液 1.0 ml를 注入하였다. 다음에 phenothiazine 誘導體의 稀釋液 0.9 ml와 赤血球浮遊液 0.1 ml를 各管에 加하여 混合하였다. 그러므로 各 管의 液量은 2.0 ml 이고 phenothiazine 誘導體의 濃度は 約 2倍로 稀釋되며 dextrose의 濃度は 위에 羅列한 濃度の 1/2이 되었다.

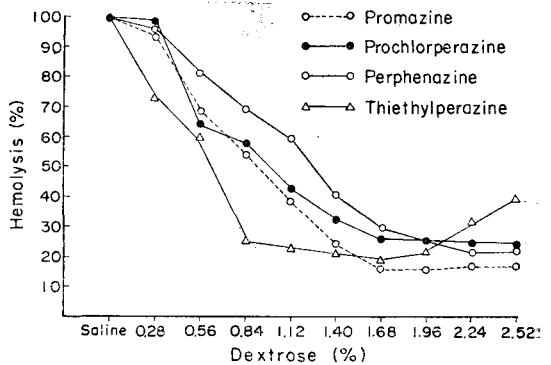


Fig. 2. The effect of dextrose on hemolytic action of the phenothiazine derivatives.

其他 操作은 第1節에 記述한 바와 같다.

第2圖에서 보는바와 같이 promazine(1:2,500), prochlorperazine(1:10,000) 및 perphenazine(1:10,000)에 依한 溶血은 dextrose에 依하여 抑制되며, dextrose의 濃도가 增加함에 따라 그 抑制作用도 增大하나, 1.68%以上에서는 dextrose의 抑制作用이 거의 增大되지 아니하였다. thiethylperazine(1:25,000)溶血은 低濃度の dextrose에 依하여 比較的 急激히 抑制되고 그 後 dextrose 濃도가 增加하여도 큰 變化를 보이지 않으나, 1.68%以

上에서는 濃度가 增加함에 따라 dextrose 의 抑制作用은 도리어 漸次 減退되었다.

以上の 實驗成績으로 보아 dextrose 는 phenothiazine 誘導體의 溶血作用에 對하여 抑制的으로 作用함을 알수 있다.

(3) Albumin 의 影響

먼저 bovine alumin 을 pH 7.4 의 生理的食鹽水로 稀釋하여 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4 및 1.6 %의 稀釋液을 作成하였다. 各液稀釋 1.0 ml 를 No.2 로 부터 N.10에 이르는 9本의 沈澱管에 注入하고 No.1 에는 pH 7.4 의 生理的食鹽水 1.0 ml 를 注入하였다. 다음에 phenothiazine 誘導體의 稀釋液 0.9 ml 와 赤血球 浮遊液 0.1 ml 를 各管에 加하여 混合하였다. 그러므로 各管의 液量은 2.0 ml 이고 phenothiazine 誘導體의

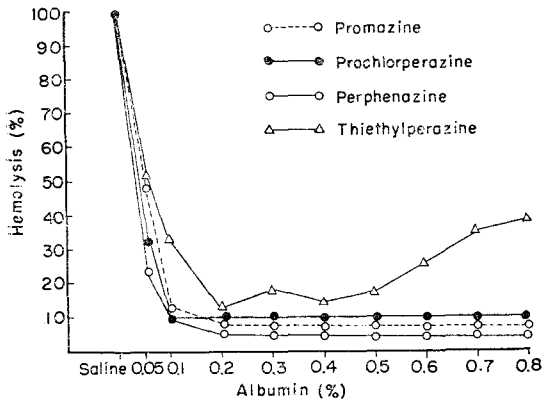


Fig. 3. The effect of albumin on the hemolytic action of the phenothiazine derivatives.

濃度는 2倍로 稀釋되며 albumin 의 濃度는 위에 羅列한 濃度의 1/2 이 되었다. 其他 操作은 第1節에 記述한 바와 같다. 그 實驗成績을 圖示하면 第3圖과 같다.

第3圖에서 보는 바와 같이 promazine(1:2,500), prochlorperazine(1:10,000), perphenazine(1:10,000) 및 thiethylperazine(1:25,000)의 溶血作用은 低濃度의 albumin 에 依하여 甚히 抑制되었다. 0.2% 以上의 albumin 濃度에 있어서는 前3者의 phenothiazine 誘導體의 溶血百分率에는 큰 變化가 없었고, thiethylperazine 의 溶血百分率은 albumin 의 濃度가 增加함에 따라 도리어 漸次 增大하였다.

(4) 血漿의 影響

家兎 heparin 血漿을 pH 7.4 의 生理的食鹽水로 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 및 90%의 血漿稀釋液을

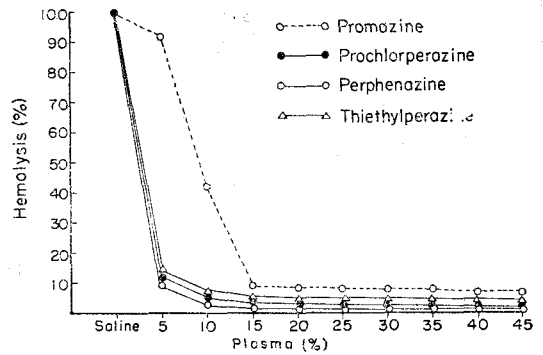


Fig. 4. The effect of plasma on hemolytic action of the phenothiazine derivatives.

作成하여 各 1.0 ml 를 9本의 沈澱管에 注入하고 다른 1管에는 pH 7.4 의 生理的食鹽水 1.0 ml 를 注入하였다. 다음에 phenothiazine 誘導體의 稀釋液 0.9 ml 와 赤血球 浮遊液 0.1 ml 를 各管에 加하여 混合하였다. 그러므로 各管의 液量은 2.0 ml 이고 phenothiazine 誘導體의 濃度는 2倍로 稀釋되며, 血漿의 濃度는 위에 羅列한 濃度의 1/2 이 되었다.

그 實驗成績은 第4圖에서 보는 바와 같이 15% 以下의 血漿溶液은 phenothiazine 誘導體의 溶血作用을 甚히 抑制하였다. 그 以上의 濃度에 있어서는 血漿濃度가 增加하여도 抑制作用은 增大하지 아니하였다. 그리고 低濃度의 血漿에 依한 抑制作用은 promazine(1:2,500) 溶血에 있어서 보다 prochlorperazine(1:10,000), perphenazine(1:10,000) 및 thiethylperazine(1:25,000) 溶血에 있어서 더욱 急激하였다.

C. Phenothiazine 誘導體의 生體內 溶血作用

體重 2.0 kg 內外의 健康家兎를 背位로 固定하고 心臟으로 부터 血液 2.0 ml 를 採取하여 그 一部는 全血內 hemoglobin 濃度測定에 使用하고, 나머지 一部는 遠心沈澱하여 血漿內에 hemoglobin 遊出이 없음을 確認하였다. 이때에 測定한 hemoglobin 濃度を 注射前 全血內 hemoglobin 濃도로 하였다.

다음에 生理的食鹽水로 稀釋한 各 phenothiazine 誘導體 500倍 稀釋液을 體重 kg 當 5 ml 即, 10 mg/kg 를 耳殼靜脈內 注射하였다. 그 動物의 一般現象을 注視하면서 1分間 1 ml 의 速度로 徐徐히 注射하였다. 그리고 注射終了直後, 30, 60, 120, 180 및 300分에 心臟을 穿刺하여 血液 2 ml 式을 採取하였다. 이들 血液을 遠心沈澱하여 血漿內 hemoglobin 濃度を 測定하였다.

또 一群의 動物에는 生理的食鹽水로 稀釋하는 代身 5.6% 等張 dextrose 溶液으로 稀釋한 phenothiazine 誘導體 10 mg/kg 을 注射하여 上記와 同一한 實驗을 行하였다.

兩群의 實驗成績은 第 6 및 7 表와 第 5 및 6 圖에 表示한 바와 같다. 圖表內의 溶血百分率은 各各 3 匹의 動物을 使用하여 얻은 平均値이다.

**Table 6.** The Hb content of the plasma (mg/100 ml) of the rabbits which were injected intravenously with 10 mg/kg of phenothiazine derivatives diluted with saline

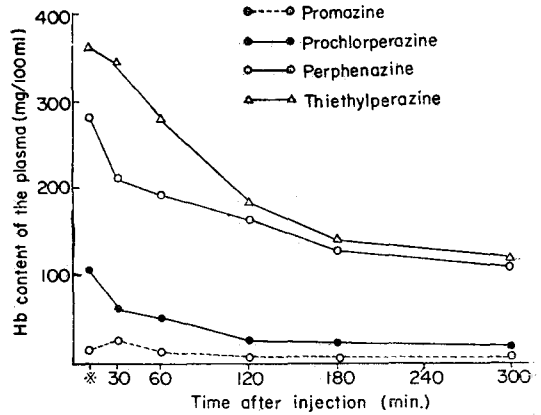
| Phenothiazine derivatives | Time after injection |         |         |          |          |          |
|---------------------------|----------------------|---------|---------|----------|----------|----------|
|                           | Immediately          | 30 min. | 60 min. | 120 min. | 180 min. | 300 min. |
| Promazine                 | 18                   | 28      | 18      | 9        | 4        | 3        |
| Prochlorperazine          | 102                  | 64      | 52      | 21       | 20       | 20       |
| Perphenazine              | 281                  | 216     | 198     | 176      | 130      | 127      |
| Thiethylperazine          | 370                  | 354     | 285     | 180      | 145      | 134      |

**Table 7.** The Hb content of the plasma (mg/100 ml) of the rabbits which were injected intravenously with 10 mg/kg of phenothiazine derivatives with 5.6% dextrose

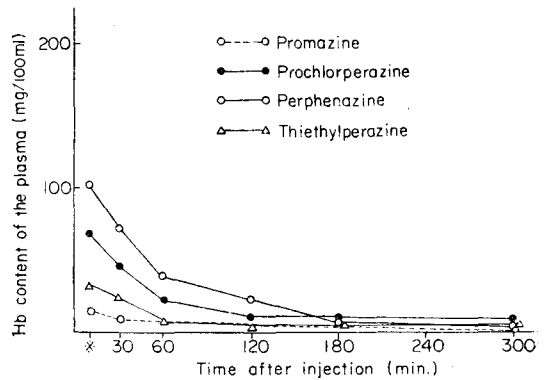
| Phenothiazine derivatives | Time after injection |         |         |          |          |          |
|---------------------------|----------------------|---------|---------|----------|----------|----------|
|                           | Immediately          | 30 min. | 60 min. | 120 min. | 180 min. | 300 min. |
| Promazine                 | 15                   | 10      | 9       | 5        | 3        | 3        |
| Prochlorperazine          | 72                   | 48      | 24      | 13       | 13       | 6        |
| Perphenazine              | 109                  | 76      | 40      | 24       | 8        | 4        |
| Thiethylperazine          | 33                   | 27      | 9       | 7        | 5        | 5        |

第 5 및 6 圖에서 보는 바와 같이 生理的食鹽水로 稀釋한 phenothiazine 誘導體를 注射할 때, promazine 에서는 18mg, prochlorperazine 에서는 102mg, perphenazine 에서는 281mg, 그리고 thiethylperazine 에서는 370mg의 hemoglobin 이 注射直後 血漿內에 出現하며, 時間이 經過함에 따라 比較的 急激히 消失되는 傾向을 보였다. 5.6% dextrose 溶液으로 稀釋한 phenothiazine 誘導體를 注射할 때에는 注射直後 promazine 에서는 15mg, prochlorperazine 에서는 72mg, perphenazine 에서는 109mg, 그리고 thiethylperazine 에서는 33mg 의 hemoglobin 이 血漿內에 檢出되며, 그 後 時間이 經過함에 따라 徐徐히 消失되었다.

以上の 實驗成績으로 보아, phenothiazine 誘導體의 靜注는 生體內에서 溶血을 일으키는 力을 알 수 있으며, 그 溶血



**Fig. 5.** The Hb content of the plasma (mg/100 ml) of the rabbits which were injected intravenously with 10 mg/kg of phenothiazine derivatives diluted with saline. ※ Immediately



**Fig. 6.** The Hb content of the plasma (mg/100 ml) of the rabbits which were injected intravenously with 10 mg/kg of phenothiazine derivatives with 5.6% dextrose. ※ Immediately

作用의 強度는 試驗管內 溶血에 있어서와 같이 Thiethylperazine > perphenazine > prochlorperazine > promazine 의 順位이었다.

또 生理的食鹽水代身 等張 dextrose 溶液을 溶媒로 할 때에는 그 生體內 溶血作用이 顯著히 抑制되었다.

#### IV. 總括 및 考察

著者が 本 研究를 通하여 얻은 成績을 總括하고 이에

考察을 加하면 다음과 같다.

(1) Phenothiazine 誘導體, promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 은 in vitro 에서 溶血을 惹起하였다. 그 溶血作用의 強度는 다음과 같은 順位이었다.

Thiethylperazine > perphenazine > prochlorperazine > promazine

또 이들 藥物의 溶血作用을 金<sup>1)</sup>이 報告한 chlorpromazine 의 그것과 比較하면 다음 順位이었다.

Thiethylperazine > Chlorpromazine > perphenazine > prochlorperazine > promazine

Phenothiazine 誘導體의 化學構造와 그 溶血作用間에는 一定한 關係가 있는 것 같이 생각된다. 即

i) Promazine 과 chlorpromazine 은 兩者가 phenothiazine 核과, 같은 side chain 을 가지고 있다. 다만 後者는 C<sub>2</sub>-atom 에 -H 代身 -Cl 를 所有한다. 그러므로 C<sub>2</sub>-atom 의 Cl 置換은 溶血作用을 強化시킨다고 봐야하겠다. 또 prochlorperazine, perphenazine 도 C<sub>2</sub>-atom 에 -Cl 를 所有하며, 이들의 溶血作用도 promazine 보다 強하였다.

ii) Prochlorperazine 과 thiethylperazine 에 있어서는 兩者가 phenothiazine 核과, 同一한 side chain 을 所有한다. 다만 後者는 C<sub>2</sub>-atom 에 -Cl 代身 -SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 를 所有한다. 그러므로 C<sub>2</sub>-atom 의 -SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 置換은 prochlorperazine 의 溶血作用을 強化시킨 것이 아닌가 생각된다.

iii) Chlorpromazine 과 prochlorperazine 間의 化學構造의 差異는 前者는 Side Chain 에 dimethylamine 을 所有하고, 後者는 methylperazine 을 所有한다. 兩者간의 溶血作用의 差異는 이에 基因하는 것이 아닌가 생각된다.

iv) Prochlorperazine 과 perphenazine 間의 化學構造의 差異는 perazine 의 -CH<sub>3</sub> 를 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH 로 置換한 것뿐이다. 그러나 兩者의 溶血作用은 輕微한 差異를 보였다.

(2) Cholesterol 은 promazine 溶血에 對하여는 何等의 影響을 주지 않으나, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 溶血에 對하여는 抑制的으로 作用하였다.

金<sup>1)</sup>은 cholesterol 이 chlorpromazine 溶血에 對하여 큰 影響을 주지 않음을 報告하였다. Cholesterol 이 saponin 과 化學的으로 結合하여 saponin 溶血을 抑制함은 既知의 事實이다<sup>3)</sup>. Cholesterol 이, dimethylamine 을 side chain 으로 하는 promazine 및 chlorpromazine 의 溶血作用에는 影響을 주지 않고, piperazine 을 side chain 으로 하는 phenothiazine 誘導體의 溶血에는 抑制的으로 作用한다는 事實은 興味있는 問題이다.

(3) Dextrose 및 albumin 은 低濃度에서 promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 의 溶血을 抑制하였다.

다만 thiethylperazine 溶血에 對한 dextrose 및 albumin 의 抑制作用은 高濃度의 dextrose 및 albumin 에 依하여 多리히 減退되었다. 이것은 今後 研究를 要하는 問題이다.

(4) 血漿은 promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 의 溶血에 對하여 強한 抑制作用을 나타내었다.

以上の (3) 및 (4)項은 chlorpromazine 溶血에 對하여 dextrose, albumin 및 血漿에 依하여 抑制된다는 金<sup>1)</sup>의 報告와 一致한다.

(5) Promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 의 靜脈內注射는 in vitro 溶血에 있어서와 同一한 順位로 生體內에서 溶血을 惹起하였다. 生理的 食鹽水를 溶媒로 할 때보다 等張 dextrose 溶液을 溶媒로 할 때에는 그 溶血은 顯著히 減退되었다.

이 結果는 金<sup>1)</sup>이 chlorpromazine 을 使用하여 얻은 實驗成績과 完全히 一致하며, phenothiazine 誘導體를 實地 使用할 때 考慮되어야 할 問題라고 생각한다.

## V. 結 論

著者는 phenothiazine 誘導體 promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 의 溶血作用을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 은 in vitro 에서 溶血을 惹起하였다. 그 溶血作用의 強度는 다음과 같은 順位이었다.

Thiethylperazine > perphenazine > prochlorperazine > promazine

2. Cholesterol 은 promazine 溶血에 對하여는 何等의 影響을 주지 않고 prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 溶血에 對하여는 抑制的으로 作用하였다.

3. Dextrose 및 albumin 은 低濃度에서 promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 의 溶血을 抑制하였다.

4. 血漿은 promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 의 溶血에 對하여 強한 抑制作用을 나타내었다.

5. Promazine, prochlorperazine, perphenazine 및 thiethylperazine 의 靜脈內注射는 in vitro 溶血에 있어서와 同一한 順位로 生體內에서 溶血을 惹起하였다. 生理的 食鹽水를 溶媒로 할 때보다 等張 dextrose 溶液을 溶媒로 할 때에는 그 溶血은 顯著히 減退되었다.

(本 研究에 있어서 始終 指導해 주시고 또 本稿를 校閱해 주신  
金尙泰 教授님께 滿腔의 謝意를 表하나다.)

## VI. REFERENCES

- 1) 金奎泰 : *Chlorpromazine* 의 溶血作用에 關한 研究,  
大韓藥理學雜誌, 3:31, 1967.
- 2) Drabkin, D.L. and Austin, J.H. : 關根隆光及 共同  
編輯者, 生物學領域ニ於ケル光電比色法, p. 131,  
1959에서 引用
- 3) 朴永禧 : *Saponin* 溶血에 對한 血漿 및 그 代用劑의  
影響, 釜山醫大雜誌, 5:65, 1965.