혈액—뇌장벽 투과성에 대한 히스타민의영향

서울대학교 의과대학 생리학교실

金 基 珍·申 東 薰

=Abstract=

Influences of Histamine on Permeability across Blood-brain Barrier

Kee Jin Kim and **Dong Hoon Shin**

Dept. of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

Seoul, Korea

Histamine, 0.5 mg as histamine base in 4 m*l* of normal saline solution, was injected into rabbits anesthetized with nembutal and the mean blood pressure was kept in the range of 52~80 mmHg for over one hour by supplemental additions. Following the injection of the test substances, 300 mg of urea and 200 mg of antipyrine intravenously, serial blood samples were obtained from the femoral artery and the internal jugular vein at 0.5~3 minutes interval. The decreasing patterns in the concentrations of arterial and venous blood plasma samples were compared with each other. The ratio of the concentration of brain tissue to that of the final arterial plasma was also studied. By these measures the degrees of penetration of the test substances in the brain in the control and in the histamine treated rabbits were observed.

The concentrations of antipyrine and urea in the arterial blood plasma were decreasing exponentially with respect to the time elapsed. The venous concentrations were anticipated to increase initially and to cross the arterial concentration curve in the point of equlibrium between the plasma and the tissue. On the contrary to the expectation venous concentration also revealed the decreasing tendency similar to that of arterial plasma. The similarity between these two curves, arterial and venous, would be atributable to the fact that the cerebral blood flow rate was large enough and the rising phase in the venous concentration curve was instantly over before serial blood samples were taken.

Inspite of some similarity in the decreasing tedency in both concentration curves there were appreciable discrepancies between the arterial and venous plasma which would reflect the situation far from the equlibria among several compartments in the brain.

Changes in plasma potassium levels caused by the injection of histamine or bleeding were observed, too.

Using 8 rabbits as the control and 12 rabbits for the histamine treated group following results were obtained:

1. Both of the concentration curves, arterial and venous, declined rapidly at first and slowly later on and approached same equilibrium concentration with the passage of time after a single injection. The time at which attained the same concentration was 2.0±0.54 min. in the control and 4.3±1.92 min. in the histamine treated group with respect to antipyrine. On the other hand in the case of urea they were 2.4±0.59 min. in the control and 4.4±1.31min. in the histamine group, respectively. In the histamine treated group enlarged spaces for distribution of test substances were postulated.

2. The concentration of antipyrine in the brain tissue water revealed no significant differences between the control and experimental groups, showing 212±40.2 mg/*l* in the control and 206±64.1

mg/l in the histamine treated group. On the other hand urea revealed higher value in the histamine treated group than in the control, showing an enhanced penetration of urea into the tissue after injection of histamine.

Urea concentration in the brain water was 32.3±3.36 mg% in the control and 39.2±4.25 mg% in the histamine treated group.

3. The distributien ratio of antipyrine in the brain tissue was very close to unity in the histamine treated animals as well as in the control.

4. The average of the distribution ratio of urea in the control animals was 0.77 and it showed the presence of blood-brain barrier with regard to urea. However in the histamine treated animals the distribution ratios climbed up to 0.86 and they were closer to unity than in the control animals.

Out of 12 cases 5 were greater than 0.9 and 8 exceeded 0.85. It appeared that histamine enhanced the penetration of urea through the barrier.

5. Histamine injection and or hemorrhage caused an elevation of the concentration of potassium in plasma. In the event that histamine and hemorrhage were applied together the elevation of potassium exceed the elevation seen at the histamine alone. There was no evidence that the leakage of potassium from the brain tissue was dominant in comparison with the general leakage from the whole body.

서 론

혈관내에 주사한 소형분자(小形分子)의 용질이나 용매인 물이 모세혈관(毛細血管) 부위에서 혈관 밖으로 빠져나가는 속도는 매우 빠른 것이고 또 그 규모도 커서 NaCl을 주사한 것은 몇 분내에 혈관으로 부터 거의 다빠져나갔음을 보이었고 (Landis 및 Pappenheimer, 1963) 수분의 교환율을 보여준 실험으로는 金 및 申(1967)의 D_2O 소실율 관찰 보고가 있다. 특히 urea와 antipyrine의 소실율에 관하여는 Renkin 등(1953, 1955)의 실험보고가 있는 바이며 지질용해성(lipid soluble)인 후자가 더 신속함을 나타내었다.

전신 순환혈액으로 부터 소실하는 속도에는 두 물질 즉 urea와 antipyrine 사이에 그 속도에 다소의 차이가 있을지언정 주로 혈류제한적(flow limited)이라는 점에서 본질적인 차이는 뚜렷하지 않다고 할 수 있으나 뇌를 관류하는 혈액에서는 사정이 다를 것이다. Antipyrine을 혈관내에 주사하면 그의 지질용해성(Steven et al., 1960)으로 인하여 투과성(permeability)이 큰 것과 또 뇌 혈류량이 비교적 많다는 사실(Scheinberg 및 Stead, 1949)로 부터 뇌조직내 분포가 빠르다.

이에 반하여 urea의 경우에는 혈액과 뇌의 세포의 체액(extra cellular fluid)사이에 소위 혈액—뇌장벽(blood-brain barrier)이 가로막아 뇌조직내 침입이 느리다. 뇌 수술시에 뇌를 탈수(dehydration)시켜 뇌의 용적을 줄일 목적으로 고농도의 urea 용액을 혈관내에 주사함은 이 물질이 뇌 모세혈관에서 빠져나가기 어려워 삼투현상(osmosis)으로 물을 혈관내로 끌어들이는 데에 이유가 있다.

Rosomoff(1962)가 개(dog)에서 시행한 실험에서 보면 동물체중 매 킬로그램당 6 gm의 대량 urea를 주사하였을 때에 주사후 20~30분에서 뇌 탈수는 최고로 되었다고 하며 Reed 등(1962)의 흰쥐(rat)실험에서는 복강내에 체중 kg 당 2 gm의 중량을 주사하였을 때에 urea는 8시간까지 서서히 뇌조직내로 침입하여감을 보여주었고 뇌척수액(cerebrospinal fluid)압이 주사후 15분에 60 mmH_2O 만큼 내려갔다고 한다.

이와같은 현상들은 urea가 다른 장기에서와는 달리 뇌에 들어가는 속도가 느려 뇌모세혈관 부위에서 탈수작용을 하는데에 원인이 있다.

혈액—뇌 장벽은 동물이 극히 어렸을 때에는 불완전하다 하며 (Lending et al., 1961) 또 뇌에 외상을 받았을 때(Benedict et al., 1960; Feldberg et al., 1960; Millen et al., 1958), 출혈성 쇽(hemorrhagic shock)때 (朴助烈, 1967)등에서는 뇌혈관으로 부터 각종 물질의 투과성이 큰 것을 보여주고 있다.

일반적으로 혈액중의 물질이 장기에 분포되는 속도는 그 물질이 모세혈관벽에나 세포막에 대하여 투과성이 클 때에는 조직에 대한 혈류량이 제한인자로 되는 것이고 또 그의 투과성이 작을 때에는 투과성 자체의 정도가 혈류량보다 더 크게 관계하는 것이다. 따라서 동물에 histamine을 투과하였을 때에 antipyrine과 urea의 뇌조직내 분포를 보면 이때의 혈류력학(hemodynamics)과 투과성의 변화를 추론할 수 있을 것으로 보고 이 실험을 하였다.

Histamine은 동물의 몸에 널리 분포되어 있으며 이것이 어떠한 원인으로 순환혈중에 유리되면 혈압과 순환혈량에 큰 변화를 가져오며 (Abrahamson et al.,

1963; Gilbert et al., 1958; Masson et al., 1958) 반응이 심할 때에는 쇽(shock)에 빠지기 까지 한다. 그 때에 나타나는 증상은 다른 원인으로 오는 쇽과 흡사하며 심지어 Logan(1960)같은 이는 조직으로 부터의 histamine 유리가 모든 쇽의 원인이라고 까지 보고 있다.

그러므로 혈액내의 histamine 농도를 높이었을 때에 뇌 혈류력학의 변동과 물질 투과성 변화를 아는 것은 쇽의 본태 이해에 도움을 줄 것으로 믿는 바이다.

실험방법

체중 2 kg 이상의 숫 토끼 20 마리중 8 마리는 대조군으로 하고 남어지 12 마리는 histamine 을 투여한 군이다. 토끼는 nembutal 35 mg/kg 를 정맥내에 주사하여 마취시키고 경부와 대퇴부의 피부를 절개하여 좌측 내경정맥(internal jugular vein)과 고동맥(femoral artery)을 노출시켜 놓고 혈액응고를 방지하기 위하여 heparine 1,000 단위를 주사한 후에 고동맥에 polyethylene tubing 을 삽입하여 타단을 수은압력계에 연결시켰다.

한편 히스타민을 주사하였을 때에 갑자기 쇽(shock) 상태에 빠지는 일이 있을 것에 대비하여 심전도(ECG)의 유도전극을 미리 사지에 부착시켜 놓았으며 실험 도중에 때때로 심전도 소견을 참작하면서 실험을 진행하였다. 또 호흡정지에 대비하여 미리 기관카눌(tracheal canula)을 삽입하여 인공호흡장치(respirator)를 언제든지 동작시킬 준비를 하였다. 이상과 같은 조작은 대조군에서나 실험군에서 똑 같이 하였다.

히스타민을 준 실험군에서는 histamine base (Abbott 회사제) 0.5 mg 를 4 ml 의 생리적 식염수에 용해시킨 것을 귀의 가장자리 정맥을 통하여 서서히 주입시켜 혈압하강을 주시하면서 혈압이 52~80 mmHg 에서 1 시간 이상 머물게 한 후에 시험물질을 주사하였다. 혈압을 이 부근에 고정 유지시키기 위하여는 동물에 따라 자주 히스타민을 보충 주사할 필요가 있었다.

시험물질, 즉 300 mg 의 urea 와 200 mg 의 antipyrine 을 증류수 2 ml 에 용해시킨 것을 우측, 즉 노출시킨 내경정맥과는 반대측의 귀정맥을 통하여 가급적 빠르게 단일주사하고 그 직후 부터 대체로 1 분 간격으로 때로는 2 혹은 3 분 간격으로 노출시킨 혈관에서 정맥혈과 동맥혈을 동시에 받았다.

혈액수분내의 시험물질 농도는 동맥혈에서는 金 및 申(1967)의 D_2O 에 관한 실험에서 처럼 경과시간 t 의 이중 지수함수적(double exponential)으로 내려갈 것이나 정맥혈 수분내 농도는 단순치 않다. Renkin(1955)이 지적한 것 처럼 주사후 처음시기에는 모세혈관 부위에서 조직으로 빼앗기는 시기에는 조직수분내 농도와 더불어 점차로 증가하여 가다가 조직과 혈액사이에 평형(equilibrium)이 이루어지는 점에서 동맥혈과 정맥혈의 농도곡선은 마침내 교차하고 그 후에는 두 곡선이 같이 내려간다. 그러나 뇌에서와 같이 다량이 혈액관류가 있는 장소에서 동맥혈과 정맥혈을 비교하면 antipyrine 처럼 투과성이 큰 물질의 농도는 주사후 극히 초기에 이미 뇌조직에서 포화(saturation)되어 평형을 이룬 후의 혈액을 받게 될 것이므로 곧 동맥혈과 정맥혈의 농도곡선이 일치를 보일 것이다. 또 한편 Huckabee 및 Barron(1961)은 4 amino-antipyrine 을 주사하였을 때에 조직에 대한 관류혈액량이 많은 부위에서는 동맥혈과 정맥혈내의 농도곡선이 처음 부터 일치하고 관류량이 적은 조직에서는 두 곡선사이는 처음에 크게 벌어짐을 보여주고 있다. 즉 두 곡선의 관계는 조직혈류량과 투과성 여하에 따라 좌우될 것이므로 이 실험보고에서는 곡선의 형상(shape)을 비교하여 이를 좌우하는 인자를 고찰하였다.

최종혈액을 받은 후 곧 뇌를 떼어내어 전체무게를 달고 전엽 부위에서 약 1.5 gm 과 300 mg 내외의 두 회백질(gray matter) 조각을 분리하여 작은 것은 105°C 의 건조기에서 무게의 더 이상 감량이 없을 때까지 건조시켜 건조전후의 무게차로 수분량을 측정하고 조직무게에 대한 물함유량의 백분율(%)을 계산하였다. 그것으로 큰 뇌조직편의 수분함량을 계산할 수 있었다. 뇌조직은 산(acid)으로 처리된 모래와 함께 3 ml 의 물을 타서 유발에서 갈아 원심침전 후 상등액에서 시험물질 농도를 측정하고 회석율 즉 $\frac{\text{뇌수분}(ml)+3\,ml}{\text{뇌수분}(ml)}$ 를 곱하여 뇌수분내 농도를 산출하였다.

Urea 의 측정은 Conway 의 microdiffusion(Hawk et al., 1954)법으로 하였다. 사용한 urease 는 Matheson Coleman and Bell 회사 제품이었으며 순도를 높이기 위하여 물을 타서 emulsion 을 만든후 원심침전하여 상등액만을 사용하여 urease 에서 오는 불순물을 만족할만큼 제거하였다.

Antipyrine 의 측정은 Brodie(1949)의 침전법으로 하되 가검물은 1 ml 만을 사용하고 부족분 1 ml 는 물로 채우고 나중에 계산시에 이를 교정하였다.

비색은 Lomb & Baush 의 Spectronic 20, 파장 350 mμ 에서 행하였으나 Beckman B Spectrophotometer 를 사용한 것에 못하지 않는 성적을 얻었으므로 간편하게 이 비색계를 사용한 것이다.

심장의 기능상태를 점검하기 위하여 실험도중 심전도를 그렸는데 이때에 유도전극으로는 21 guage 의 주사침을 동물의 네 발에 꽂고 이에 전선을 연결하여 Sanborn 회사의 Twinviso 로 묘기하였다.

어떠한 원인으로 오든간에 쇽(shock)의 비가역적

(irreversible) 상태에 들어갔거나 사망직전에는 혈장 전해질 특히 포타슘(potassium) 농도에 큰 변동이 온다는 것으로(朴助烈, 1967; Walia et al., 1963)보아, 또 MacMillan 등(1956)의 보고와 같이 histamine 투여시에도 포타슘 농도가 상승한다는 보고가 있으므로 histamine 주사로 혈압이 떨어졌을 때에 포타슘농도를 측정하였다. 포타슘의 측정에는 Baird의 Flamephotometer를 사용하였다.

실험결과

동맥혈과 정맥혈에서 urea 및 antipyrine 농도가 점차로 내려가는 모습을 보면 대조군에서는 金 및 申이 D_2O의 동맥혈내 감소율에서 지적한 것과 같이 경과시간 t의 지수함수적(exponential)으로 줄어드는 것을 보이었다(제1도). Histamine을 주사한 것에도 곡선의 모습

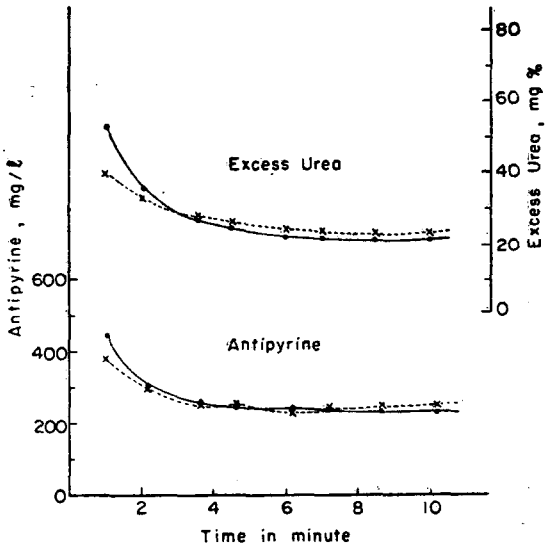

Fig. 1. Pattern of decay in concentration of test-substances in the control rabbit. Double exponential decay with respect to time is common. Excess urea: actual concentration less endogenous urea concentration.
solid line: arterial blood plasma
broken line: venous blood plasma

은 대체로 비슷한 형상을 보이고 있으나 대별하여 두개의 형으로 나눌 수 있었다. 즉, 제2도에서와 같이 시험물질 주사 후 약 2분을 전후하여 동맥혈과 정맥혈에서의 농도가 같아져 그 후 부터는 두 곡선이 일치하여 내려가는 것과 제3도에서 보는바와 같이 두 곡선이 관찰시간내에 교차하지 않는 것들이 구별된다. 후자는 histamine의 약리작용으로 말미암아 혈류력학(hemodynamics)에 심대한 변화를 일으킨 까닭일 것이다.

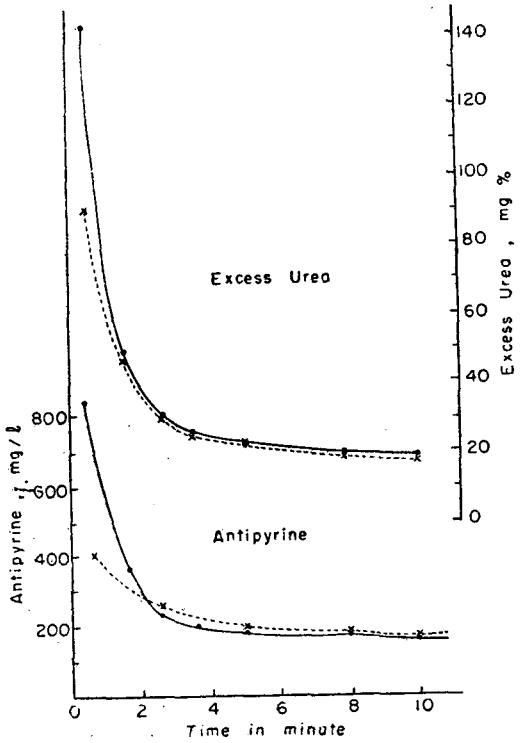

Fig. 2. Usual decay curves of concentration in histamine treated rabbit.
solid line: arterial
broken line: venous

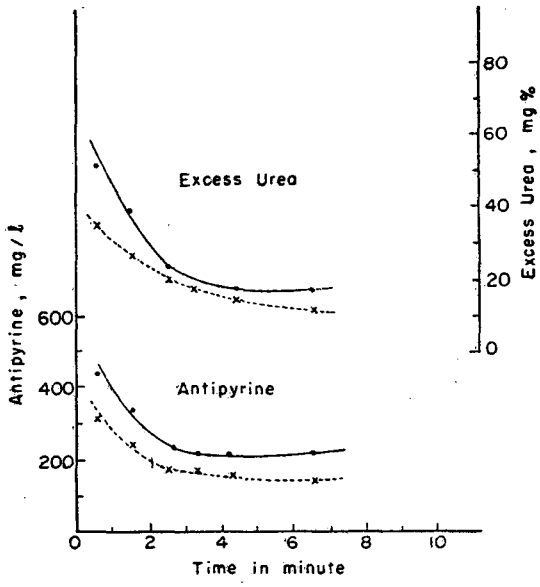

Fig. 3. An example of unusual decay curves of concentration in histamine-treated rabbit. No interception of the arterial and venous curves is obtained in the period of observation.
solid line: arterial
broken line: venous

동맥혈과 정맥혈을 같은 시간에 채혈하였음으로 그라프(graph)에서 같은 시간상에 2개의 점이 있어, 이 그라푸를 보고 뇌에서 추출(extracted)된 물질의 양을 알 수는 없다. 그 까닭은 어느 시간의 동맥혈은 뇌를 순환하고 난 후 즉 뇌순환시간이 경과한 후에 정맥혈로 될 것이어서 그만큼 경과한 후의 정맥혈과 비교하여 뇌를 관류하는 사이에 농도가 얼마나 떨어졌는가를 논하여야 한다.

따라서 이 실험에서와 같이 횡축의 같은 시간에 동맥혈 농도와 정맥혈 농도를 나타내면 주사후 초기에 즉 농도의 급강하시기에는 왕왕 정맥혈 농도가 동맥혈 농도보다 위에 위치할 수 있다. 그러한 예에서 urea 와 antipyrine 두 물질에 관하여 같이 정맥혈 곡선이 위에 위치하는 것으로 보아 물질투과성에 관계되는 현상이 아니라 혈류역학에 관계되는 일로 보인다. 즉 동일한 실험예에서는 두 물질에 관하여 같은 태도를 보인다는 것을 나타내었다.

Table 1. Interception time of arterial and venous concentration curves, that is the time elapsed to attain same concentration in both curves. The period was prolonged in histamin-treated animal.

Animal number	Group	Antipyrine curves(min.)	Urea curves (min.)
1	control	2.0	2.5
2	〃	2.0	2.0
3	〃	1.5	1.5
4	〃	1.8	3.3
5	〃	3.0	3.0
6	〃	1.3	2.0
7	〃	2.5	2.0
8	〃	2.0	2.5
Mean		2.0	2.4
Standard deviation		0.54	0.59
9	Histamine-treated	4.0	4.0
10	〃	3.0	5.0
11	〃	3.5	2.6
12	〃	8.0	4.5
13	〃	10.0*	9.0*
14	〃	2.0	2.5
15	〃	infinite*	infinite*
16	〃	2.5	5.0
17	〃	7.0	5.0
18	〃	4.0	6.0
19	〃	5.0	5.0
20	〃	3.5	4.5
Mean		4.3	4.4
Standard deviation		1.92	1.31

* omitted from the calculation of the mean.

동맥혈과 정맥혈의 두 농도곡선이 교차되는 시간을 보면 제 1 표에서와 같다. 대조군에서 antipyrine 은 2.0±0.54 min., urea 는 2.4±0.59 min.을 보이나 histamine 투여군에서는 대체로 시간이 길게 나와있고 심지어 교차하지 않는 예도 있었다. 이는 histamine 에 대한 반응양상이 개체에 따라 크게 다르다는 것을 나타내는 것 같다.

제 2 표에 대조군 및 실험군 토끼에서의 뇌조직수분과 혈장 수분내의 시험물질 농도를 제시하였다. 혈장은 최종혈장, 즉 뇌조직을 떼어내기 직전에 동맥에서 받은 것이었다.

개체차이가 많고 특히 histamine 투여군에서 심하였다. Antipyrine 은 그의 지질용해성(lipid solubility)때문에 뇌로 쉽게 들어가 조직농도와 혈장농도의 비율, 즉 분포비율(distribution ratio)에 두 군사이에 이렇다 할 차이를 볼 수 없었다. 그러나 urea 의 조직내 분포 특히 뇌조직에 대한 분포는 혈관벽 투과성에 좌우되는 것으로 믿어지는데 분포비율을 보면 대조군의 평균 0.77 에 비하여 histamine 투여군의 평균은 0.86 으로 1 에 접근하였다. 분포비율이 1.0 과의 차가 클수록 혈액과 조직사이는 평형상태(equilibrium)에서 멀리 떨어져있음을 뜻하는데 histamine 투여군에서 평형상태에 더욱 접근

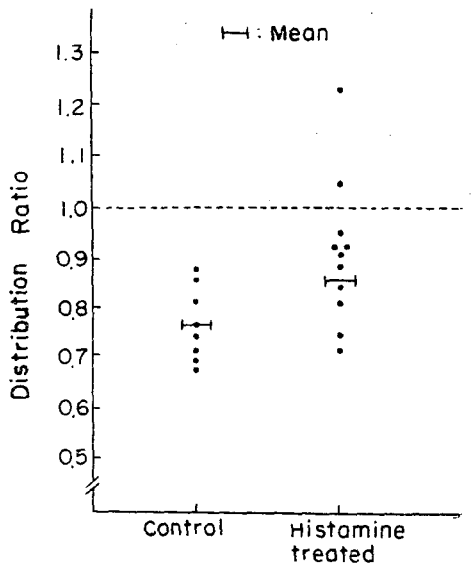

Fig. 4. Distribution ratio of urea in rabbit. Urea, 30 mg, was injected intravenously. Penetration of urea across blood-brain barrier was enhanced in histamine-treated rabbit.

Table 2. The concentrations of the test-substances in brain tissue water and in blood plasma. The penetration of urea into brain was enhanced in histamine-treated rabbit.

Interval: From the injection time of the test-substance to the time of the last sampling.
Ratio: The ratio of the concentrations, brain water vs. plasma.
C: control group, H:histamine group

Animal number	Group	Weight (kg)	Blood pressure (mmHg)	Interval (min.)	Antipyrine			Urea		
					Brain (mg/l)	Plasma (mg/l)	Ratio	Brain (mg/l)	Plasma (mg/l)	Ratio
1	C	2.0	110	20	187	183	1.02	30.6	35.3	0.87
2	C	2.2	115	13	144	192	0.75	35.9	47.2	0.76
3	C	2.1	112	14	194	195	1.00	33.5	44.4	0.75
4	C	1.9	120	10	266	284	0.94	36.2	42.2	0.86
5	C	2.2	118	6	262	222	1.18	28.4	39.7	0.71
6	C	2.1	98	6	208	194	1.07	35.4	43.8	0.81
7	C	2.0	110	7	229	214	1.05	28.7	41.5	0.69
8	C	2.0	108	8	205	209	0.98	29.3	43.0	0.68
Mean					212	212		32.3	42.1	0.77
Standard deviation					40.2	31.9		3.36	3.53	
9	H	2.0	52	12	198	187	1.06	76.5*	80.0*	0.95
10	H	2.5	60	13	210	206	1.02	33.7	37.0	0.91
11	H	2.4	62	28	168	171	0.98	41.2	57.0	0.72
12	H	2.1	75	13	159	150	1.06	39.6	38.0	1.04
13	H	2.2	76	8	152	142	1.07	31.4	37.1	0.85
14	H	2.0	65	7	664*	605*	1.10	39.0	44.5	0.88
15	H	2.3	80	10	313	250	1.25	39.4	42.9	0.92
16	H	2.1	68	10	240	227	1.05	41.9	45.8	0.92
17	H	1.9	80	15	325	292	1.11	36.8	49.0	0.75
18	H	2.3	75	7	151	150	1.01	38.7	45.0	0.86
19	H	2.4	62	9	141	142	0.99	42.1	34.4	1.22*
20	H	2.1	65	8	208	181	1.15	47.2	58.5	0.81
Mean					206	191		39.2	44.5	0.86
Standard deviation					64.1	48.9		4.25	7.95	

* omitted from the calculation of the mean.

해 있음을 나타내고, 그만큼 이 물질에 대한 투과성이 항진되어 있는 것으로 보겠다. 제 4도에 두 군에서의 urea 분포비율을 보이었다.

조직내 urea 농도도 histamine 투여군에서 높은 값을 보이었다. 즉 대조군에서 32.3±3.36 mg%이었고 히스타민 군에서 39.2±4.25 mg%이었다($P<0.005$).

이들 표에 나타낸 여러 값들은 시험물질을 동물에 주사하고 일련의 혈액채취가 끝난후에 동물을 희생시키기 직전(혈액)과 직후(뇌조직)에 얻은 검사물에서 측정한 것이어서 주사후 경과시간이 일정하지 않다. 그러나 동맥혈과 정맥혈에서의 농도—시간 곡선이 평행으로 내려가서(제 3도) 교차하지 않는 것을 제외하고는 두 곡선이 교차한 후 적어도 5분을 경과했든 것으로 혈액과 뇌조직사이의 물질교환과 평형상태로의 접근여부를 관찰하는 데에는 큰 지장은 없었을 것이다.

이 실험에서와 같이 histamine 투여와 동맥 및 정맥으로 부터의 채혈로 인하여 변동이 있을 것으로 예상되었든 혈장 포타슘(potassium)의 값을 제 3표에 보이었다. 동맥혈과 정맥혈에서 포타슘 값이 일치하는 것은 아니었고 또 일관하여 어느쪽이 더 높다든가 하는 경향도 볼 수 없었다. 제 3표에서 대조군의 처음(initial) 값과 최종(final) 값을 비교하면 그 차이는 출혈만의 영향이라 보겠고 대조군의 처음값과 histamine 투여군의 처음값을 비교하여 그 차이를 보면 histamine 투여의 영향을 나타낼 것이다. 또 히스타민 투여군의 처음값과 최종값의 차이는 histamine을 투여한 후에 또 다시 출

Table 3. Potassium concentration in plasma of rabbit. It was elevated either by bleeding or by histamine administration.

concentration in mEq/*l*. Group C: control, Group *H*: histamine-treated group Initial: plasmabofore injection of test substances. Final: plasma of the last blood sample.

Animal number	Group	Arterial plasma		Venous plasma	
		Initial	Final	Initial	Final
1	C	2.1	3.0	2.5	3.0
2	C	2.1	3.0	2.5	3.2
3	C	2.4	3.0	2.5	2.7
4	C	2.3	3.4	2.0	3.6
5	C	3.2	4.3	2.9	3.6
6	C	3.0	4.0	3.2	2.8
7	C	4.0	4.6	3.7	4.1
8	C	—	—	—	—
Mean		2.7	3.6	2.8	3.3
Standard deviation		0.71	0.68	0.59	0.50
9	H	3.2	7.1	5.6	5.3
10	H	4.7	10.0	6.3	5.4
11	H	2.6	4.1	3.0	3.0
12	H	3.4	4.0	4.2	3.5
13	H	2.0	2.7	2.0	2.5
14	H	4.2	10.0	7.1	7.4
15	H	3.0	3.8	3.4	3.4
16	H	3.4	3.0	3.2	3.1
17	H	3.2	3.7	2.6	3.0
18	H	5.0	4.7	4.4	4.2
19	H	2.6	3.1	2.6	3.2
20	H	3.4	3.4	2.5	2.8
Mean		3.4	5.0	3.9	3.9
Standard deviation		0.87	1.52	1.64	1.04

혈이 겹치는 경우 그것이 혈장포타슘에 영향을 미치는 정도를 나타낼 것이다.

출혈의 영향 즉 동맥혈과 정맥혈을 합하여 5~6 m*l* 씩 최소한 6 회의 채혈은 혈장 포타슘 농도의 상승을 가져온 것이 분명하다. 즉 동맥혈에서 보면 채혈전 값이 2.7 ±0.71 mEq/*l* 이고, 채혈후 것이 3.6±0.68 mEq/*l* 이었다($P<0.05$).

Histamine 의 영향을 보면 히스타민투여군의 처음 동맥혈장값이 3.4±0.87 mEq/*l* 인 것으로 보아 역시 혈장 포타슘 농도를 상승시키는 경향이 있으나 통계학적으로 의미있는 것은 아니었다($P>0.05$).

히스타민을 주고 또 겹쳐서 채혈을 시행한 영향은 위에서 적은바와 같이 제 3 표의 히스타민 투여군 최종혈장값 5.0±1.52 mEq/*l* 에서 볼 수 있는바 포타슘농도 상승원인의 하나가 단독으로 작용하였을 때 보다 더 큰 영향을 미치었다.

고 찰

토끼에서는 뇌를 관류하는 동맥과 정맥사이에 말단 분합(terminal anastomosis)의 정도가 개(犬)나 고양이(猫)에 비하여 덜 함으로 (Costa 및 Aprison, 1958)이 실험에서와 같이 동맥과 내경정맥에서 혈액을 채취하면 뇌조직과 혈액사이의 물질교환 양상을 보기에 편리하다. 사람에서도 동맥혈과 내경정맥혈의 산소 함유량의 차로써 뇌혈류량을 측정한 바 있다(Scheinberg 및 Stead, 1949).

일반적으로 혈액에 의하여 물질이 조직에 분포될 때에는 동맥혈 농도는 점차로 내려가고 정맥혈 농도는 점차로 올라가 마침내 양자가 교차하는 점이 혈액과 조직이 평형에 도달하였음을 말하는데(Huckabee 및 Walcott, 1960) 투과성이 큰 물질을 사용하고 또 혈류량이 많으면 주사후 극히 짧은 시간내에 동맥혈 농도와 정맥혈 농도 곡선은 교차하고 합쳐서 함께 내려간다(Huckabee 및 Barron, 1961) 따라서 뇌순환에서와 같이 혈류량이 많은 경우에는 단일주사를 하였을 때에 정맥혈 농도의 상승부분은 노치기 쉽고 처음부터 농도가 내려가는 것 만이 얻어지기 쉽다. 또 만약에 어떠한 물질이 뇌조직으로 전연 들어가지 못한다면 뇌를 관류하는 동맥혈과 정맥혈 사이에 차이가 없어 처음 부터 두 곡선은 함께 내려 갈 것이나 이때에는 뇌조직내에 그 물질을 검출하지는 못할 것이다. 이 실험에서는 antipyrine 은 더 말할 나위도 없고 urea 도 주사후 뇌조직 수분내에 상당량을 증명하였음으로 후자의 가능성은 부정된다.

Histamine 을 동물에 주사하였을 때의 반응은 소동맥의 확장과 모세혈관에서의 물질 투과성 증대라 보는데 그 결과는 혈장이 혈관외로 빠져나가는 일이다(Andres, 1966). 모세혈관도 확장하는 것이나 이는 소정맥의 수축으로 말미암아 피동적으로 온다는 증거도 있다(Hendy, 1960).

혈압은 일과적으로 잠시 올랐다가 곧 내려갔고 저혈압상태를 유지하기 위하여 히스타민을 자주 보충주사해주었다. 따라서 히스타민은 계속 몸안에 잔류하여 작용한 것으로 보인다. 원래 이 물질은 세포내에 널리 분포되어 있는 것으로 조직이 손상되거나 어떠한 자극이 있을 때에 혈류중에 유리되는 것으로 논자에 따라서는 과민성 속도 이 물질의 유리에 원인을 돌리고 있다 (Andres, 1966).

이 실험에서 히스타민 투여하의 뇌순환혈중 시험물질 특히 urea 농도의 변동을 보려고 한 것은 실혈성 비가역적 쇽 때에 뇌혈관으로 부터 조직으로 urea가 나가는 것이 용이하다는 증거가 있고(朴助烈, 1967)또 뇌에 손상이 있을 때에 혈액—뇌 장벽(blood-brain barrier)이 무너진다는 것이 알려져 있으며 (Benedict 및 Richard, 1960; Feldberg 및 Fleischhauer, 1960; Millen Hess, 1958) 이때에 혹시 히스타민이 작용하였을 가능성이 있는 것으로 보이기 때문이었다.

Antipyrine의 뇌조직내 농도나 분포비율이 대조군에서와 히스타민 투여군에서 뚜렷한 차이를 보이지 않는 것은 이 물질의 뇌혈관 투과성이 몸의 다른 부분에서와 같이 큰 것과 뇌관류 혈액량이 많다는데에 기인한다. 즉 히스타민을 주사하는 여부와 관계없이 언제나 대량 분포를 보이는 까닭이다.

주지하는 바와 같이 urea에 대하여는 혈액—뇌장벽이 있으며 개에서 Bradbury등 (1962)이 본 바로는 혈중농도를 정상치의 10배에 까지 올렸을 때에 뇌조직내 농도가 혈장값에 접근해 가는 속도가 느려 45분후에 분포비율이 겨우 0.5이었고, 9시간에도 0.91에 지나지 않았다. Rosomoff(1962)에 의해서도 개에 과장성(hypertonic) urea 용액을 주사하였을 때에 뇌조직과 혈액 사이의 평형에 도달하는 것은 12시간 후이었다고 보고된 바 있다.

정상 동물에서는 이와 같이 뇌 모세혈관으로 부터의 통과장벽이 뚜렷하게 증명되는 것이나 이 실험에서는 그 장벽이 약화되어 urea의 통과가 비교적 잘 된다는 것을 보여주었다. Histamine 투여로 평균혈압은 대부분 60~80 mmHg 사이에 머물었고 시간이 경과하면 점차로 상승하는 경향이 있었음으로 자주 히스타민 주사를 추가하여야 할 실정이었다. 따라서 朴(1967)이 대량출혈을 일으켜 비가역적(非可逆的)쇽에 이르게 하였던 상태와는 조건이 판이하였다. 비가역적 쇽이 아님에도 불구하고 urea의 뇌조직내 침입이 쉬었다는 것은 뇌모세혈관 부위에서도 히스타민은 물질투과성을 항진시킨 까닭이라고 보겠다.

한편 또 히스타민 투여로 혈류력학에 현저한 변화가 와서 그로 인하여 뇌조직내 분포가 달라지지 않았겠는가 하는 가능성도 검토되어야 한다. Lending등(1961)이 개에서 RISA를 사용하여 시행한 실험보고에 지적한바와 같이 통과가 신속하지 못한 물질의 조직내 분포를 규정짓는 제한인자(limiting factor)는 혈류량이 아니라 투과성(Permeability)이라 하겠고 Fieschi등(1953)도 뇌순환 혈액량은 자동조절이 되어 혈압하강이나 심장박출량의 변동에 대하여 곧잘 보상기전이 발동된다고 하였다. 또 Corday등(1960)에 의하여서도 쇽(shock) 때에 골격근, 피부 혹은 복부내장등에는 혈류량이 줄어들음에도 불구하고 뇌와 심장에 대한 혈류는 보장된다고 하였다. 이 실험의 결과에서도 극단적인 몇개의 실험예 즉 전신의 혈액유통이 나빠 동맥혈장내 농도와 정맥혈장내 농도곡선이 교차하지 않는 실험예를 제외하고는 혈액유통에 변화가 있더라도 그것은 물질분포에는 이렇다 할 영향은 주지 않았을 것이고 역시 투과성 증대가 와서 urea의 조직내 침입이 촉진되었다고 보겠다.

포타슘에 대하여도 urea에서와 같이 혈액—뇌장벽이 증명되어 있다(Bradbury et al., 1965). 뇌조직에서 세포외 체액에 포타슘 농도가 높으면 신경세포의 흥분성이 높아질 것임으로 조직액에서 일정한 농도 즉 3 mEq/ℓ 내외로 유지될 것이 필요하다(Katzman 및 Leiderman, 1953). 히스타민의 작용으로 말미암아 혈액—뇌 장벽 즉 뇌 모세관벽에서의 투과장애가 부분적으로라도 제거되고 또 세포막의 투과성이 커진다면 세포내의 포타슘이 확산해 나와 간질액과 정맥혈내 포타슘 농도는 높아질 것이다. 제 3표에서 동맥혈과 정맥혈에서의 포타슘 농도를 비교하면 히스타민을 준 12예중에서 정맥혈이 동맥혈 보다 높은 값을 보인 것은 6예이었고 2예는 같은 값, 또 4예는 오히려 줄어든 값이어서 일정한 경향은 없었다. 만약에 정맥혈이 항상 높은 값을 나타내는 것이라면 이는 뇌조직에서의 포타슘 유리가 몸전체조직에서의 유리 보다 많다는 것을 의미할 것인데 그러한 일은 있음직 하지 않다.

제 3표의 대조군에서 동맥혈이나 정맥혈에서 다 같이 볼 수 있는바, 몇차례의 채혈을 하고난 후에는 혈장 포타슘이 높은 값을 보이었다. 이는 Thaler(1935) 및 朴(1967)에 의하여 보고된바 대량 실혈 동물에서는 혈장 포타슘의 농도가 상승한다는 것과 일치되는 소견이다.

또 시험물질 주입전의 포타슘값끼리를 비교하면 히스타민을 투여한 동물에서 높은 값을 보인 것은 Mac Millan등(1956)의 보고성적과 같다. 그러나 두개의 요인 즉 출혈과 히스타민 투여가 함께 작용하였을 때에는 그들이 혈장 포타슘 농도에 미치는 영향이 가중되는 경향이 있었다.

혈장 포타슘 농도의 상승이 뇌조직 수분내의 포타슘 농도에 어떻게 영향을 미치는가는 알기 어렵다. 그 이유는 세포내 포타슘 농도가 워낙 높고 또 세 포외액의 공간(space)이 적음으로(Davson et al., 1961) 혈장 포타슘의 변동으로 뇌조직 전체의 함량변동을 말하기는 곤란하기 때문이다. 다만 Rosomoff(1962)가 뇌에서의 물질이동에 관하여 논한 것처럼 혈액, 뇌척수액(CSF), 뇌조직 수분 및 뇌조직 고형물질(solid) 사이 즉 4구분(compartment)사이에 출입을 아울러 고려하여야 가능할 것 같다.

총 괄

벰뷰탈로 마취한 토끼에 히스타민을 주사하여 혈압을 52~80 mmHg 로 1 시간 이상 유지한 상태에서 300 mg 의 urea 와 200 mg 의 antipyrine 용액을 주사한 직후부터 이들 시험물질이 동맥혈과 내경정맥혈에서 감소해가는 모습을 보고 뇌조직 수분내 농도와 아울러 비교하여 조직내 분포를 관찰하였다.

히스타민은 histamine diphosphate 를 썼으며 histamine base 0.5 mg 를 4 m*l* 의 생리적 식염수에 용해시킨 것을 귀정맥에 서서히 주사하고 내려갔든 혈압이 도로 상승할 기미가 보이면 다시 주사를 거듭하였다.

동맥혈내 농도는 경과시간의 지수함수적으로(exponential) 내려가는 것이었다. 내경정맥혈내 농도는 처음에 상승하여 동맥혈내 농도곡선과 교차한 후에 같이 내려갈 것이 예기되었으나 이 실험의 결과로 보면 처음부터 감소하는 것 만이 관찰되었다. 이는 뇌혈류량이 많은 까닭으로 주사후 초기에 이미 antipyrine 은 뇌조직에 대량 분포되어 그후는 조직으로부터 빠져 나가는 과정만이 포촉된 것으로 보인다.

정상토끼에서 urea 에 관하여는 혈액과 뇌조직사이에 통과장벽이 있어 혈액으로 부터 빠지는 것이 제한 받는 고로 내경정맥혈내 농도가 동맥혈에서와 같이 처음부터 내려가는 경향을 보인다고도 할 수 있으나 뇌조직내에 상당한 량이 침입해 있으므로 통과장벽을 뚫고 들어가는 것도 있음을 나타내었다. 히스타민을 주사한 후에 urea 에 관한 통과장벽이 변하는가의 여부를 관찰하는 것이 이 실험의 가장 큰 목적이었다.

Urea 나 antipyrine 은 다같이 소형분자이므로 혈액으로 부터 급속히 빠져나감으로 같은 시간에 받은 동맥혈과 정맥혈에서 비교할때에 정맥혈내 농도가 높은 것이 여러 실험예에서 있었는데 혈액이 뇌를 순환하는데에 시간이 걸린다는 것을 고려하여 정맥혈은 순환시간 만큼 앞선 동맥혈과 비교하면 낮은 값을 보일 것이 틀림없었을 것이다.

히스타민을 주사하거나 동물이 실혈하였을 때에는 여러 조직에서 포타슘(potassium)을 유리함으로 이 실험에서도 혈장 포타슘의 변화를 관찰하였으며 뇌조직으로부터의 포타슘 유리도 검토되었다.

대조군으로 8 마리, 히스타민을 주사한 실험군은 12 마리를 사용하였으며 얻은 결론은 다음과 같다.

1. 주사한 antipyrine 이나 urea 의 농도가 동맥혈과 정맥혈에서 처음에는 급속하게 또 나중에는 서서히 내려갔으며 두 농도곡선이 교차하여 뇌조직의 전부 혹은 물질침입이 용이한 구분(compartment)과 혈액사이에 평형이 이루어졌다고 보이는 시간은 antipyrine 에서는 대조군이 2.0±0.54 분이었고 히스타민 투여군이 4.3±1.92 분이었다.

Urea 에서는 대조군 2.4±0.59 분, 히스타민군 4.4±1.31 분이었다. 이와같이 히스타민 주사동물에서 평형도달에 더 긴 시간이 걸리는 것은 시험물질의 분포용적이 커졌기 때문이라 보인다.

2. 뇌조직 수분내 antipyrine 농도를 보면 대조군 212±40.2 mg/*l*, 히스타민군 206±64.1 mg/*l* 로 유의한 차를 볼 수 없으나 urea 는 대조군 32.3±3.36 mg%, 히스타민군 39.2±4.25 mg% ($P<0.005$)으로 히스타민 투여로 혈액내 urea 가 뇌조직으로 들어가는 량이 증가하였음을 보이었다.

3. 뇌조직 수분내 농도와 혈장수분내 농도의 비 즉 분포비율(distribution ratio)을 보면 antipyrine 에 관하여는 대조군과 히스타민 투여군에서 다같이 1.0 에 가까운 숫자이어서 혈장과 뇌조직 사이에 평형이 이루어졌음을 보여주었다.

4. Urea 에 관한 분포비율은 대조군의 평균이 0.77 이어서 조직내 농도가 혈장농도보다 상당히 낮아 이 물질에 대한 혈액—뇌 장벽의 존재를 뚜렷이 하였다. 그러나 히스타민 주사를 한 동물에서는 분포비율이 대조군에서보다 1.0 에 접근하여 평균 0.86 이었고 총 12 예중에서 1.0 과의 차이가 0.1 미만인 것이 5 예이었고 0.15 미만인 것은 8 예이었다. 이와 같이 대조군에 비기면 혈장과의 사이에 평형상태에 가까와져 혈액—뇌 장벽이 부분적으로 약화되었음을 보이었다.

5. 동맥혈장 포타슘 농도는 정상치인 2.7±0.71 mEq/*l* 에 비기면 히스타민 투여나 혹은 실혈로 그 값이 올라갔다. 전자의 경우 3.4±0.87 mEq/*l* ($P<0.1$)이 었고, 후자의 경우에는 3.6±0.50 mEq/*l* 이었다($P<0.05$). 히스타민 투여와 실혈이 겹쳤을 때에 히스타민 단독만일 때보다 더 증가한 값인 5.0±1.52 mEq/*l* 를 나타내었다.

동맥혈장과 내경정맥혈장에서의 포타슘 농도를 비교하였을 때에 이렇다 할 차이를 볼 수 없었고 따라서 뇌조직으로 부터의 포타슘 유리가 몸의 다른 기관에서 보다 월등하다는 증거는 없었다.

REFERENCES

Abrahamson, D.I., S. Tuck, Jr., A.M. Zayas, T. M. Donatello, S.W. Chu, and R.E. Mitchell: *Vascular responses produced by histamine ion transfer, J. Appl. Physiol. 18:305, 1963.*

Bradbury M.W., et al.: *The transport of potassium between blood, cerebrospinal fluid and brain. J. Physiol. (London) 181:151, 1965.*

Bradbury M.W.B., and R.V. Coxon: *The penetration*

of urea into the central nervous system at high blood levels. J. Physiol. 163:423, 1962.

Brodie, B.B., J. Axelrod, R. Soberman, and B.B.Levy: *The estimation of antipyrine in biological materials. Biol. Chem. 179:25, 1949.*

Cassen, B., and R. Neff: *Blood-brain barrier behavior during temporary concussion. Am. J. Physiol. 198(6):1296, 1960.*

Corday, E., and J.H. Williams, Jr.: *Effect of shock and of vasopressor drugs on the regional circulation of the brain, heart, kidney, and liver. Am. J. Med. 29:228, 1960.*

Costa, E., and M. H. Aprison: *Distribution of Intracarotidly Injected Serotonin in the Brain. Am. J. Physiol. 192:95, 1958.*

Davson, H.,C.R. Kleeman, and E. Levin: *Blood-brain barrier and extracellular space. J. Physiol. 159:67, 1961.*

Feldberg, W., and K. Fleischhauer: *Pentration of bromophenol blue from the perfused cerebral ventricles into the brain tissue. J.Physiol.(London) 150:451, 1960.*

Fieschi, C., A. Agnoli, and E. Galbo: *Effects of Carbon Dioxide on Cerebral Hemodynamics in Normal Subjects and in Cerebrovascular Disease Studied by Carotid Injection of Radioalbumin. Circulation Research 13:436, 1963.*

Gilbert, R.P., L.B. Hinshow, H. Kuida, and M. B. Visscher: *Effect of histamine, 5 hydroxytryptamine and epinephrine on pulmonary hemodynamics. With particular reference to arterial and venous segment resistance. Am. J. Physiol. 194:165, 1958.*

Goth, A.: *Medical Pharmacology. 3rd Ed.: The C.V. Mosby Co., Saint Louis, 1966.*

Hendy, F.J.: *Effect of histamine on small and large vessel pressures in the dog foreleg. Am. J. Physiol. 198:161, 1960.*

Hawk, P.B., B.L. Oser, and W.H. Summerson: *Practical Physiological Chemistry. 13th Ed.: p 886, Blakiston, New York, 1954.*

Huckabee W.E., and G. Walcott: *Determination of organ blood flow using 4-aminoantipyrine. J. Appl. Physiol. 15:1139, 1960.*

Huckabee, W.E., and D.H. Barron: *Factors affecting the determination of uterine blood flow in vivo. Circulation Research 9:312, 1961.*

Katzman, R. and P.H. Leiderman: *Brain potassium exchange in normal adults and immature rats. Am. J. Physiol. 175:263, 1953.*

金庚台, 申東薰：토끼동맥혈로 부터의 D_2O 소실률에 대한 히스타민의 영향. 대한생리학회지 *1권 1호 23, 1967.*

Landis, E.M., and J.R. Pappenheimer: *Exchange of substances through the capillary walls. Hamilton, W.E. Ed. Handbook of Physiology Section 2. Vol. 2 Circulation: pp. 961 American Physiological Society, Washington, 1963.*

Lending, M., L.B. Slobody, and J. Mestern: *Effect of hyperoxia, hypercapnia and hypoxia on blood cerebrospinal fluid barrier. Am. J. Physiol. 200(5):959, 1961.*

Logan, G.B.: *Histamine in intestinal lymph of white rat during anaphylactic shock. Proc. Soc. Expt. Biol. Med 104:532, 1960.*

MacMillan, W.H., and Vane, J.R.: *The effects of histamine on the plasma potassium levels of cats. J. Pharmacol. & Expt. Therap. 118: 182, 1956.*

Masson, G.M.C., A.C. Corcoran, and S. Franco-Browder: *Mechanism of arterial pressure response to histamine-liberators. Am.J. Physiol. 195: 407, 1958.*

Mayer, S.E.,R. P. Maickel & B. B. Brodie: *Disappearance of various Drugs from the Cerebrospinal Fluid. J. Pharmacol. & Experimental Therapeutics 128:41, 1960.*

Millen, J. W., and A. Hess: *The Blood-Brain Barrier: An Experimental study with vital Dyes. Brain 81:248, 1958.*

朴助烈：실혈시의 혈액—뇌 장벽 투과성 변화와 뇌조직 손상. 釜山醫大雜誌 *7卷1號：1, 1967.*

Reed, D.J., and D.M. Woodbury: *Effect of hypertonic urea on crrebrospinal fluid pressure and brain volume. J. Physiol. 164:252, 1962.*

Renkin, E.M.: *Effects of Blood Flow on Diffusion Kinetics in Isolated, perfused Hindlegs of Cats. Am. J. Physiol. 183:125, 1955.*

Renkin, E.M.: *Capillary & cellular permeability to some compounds related to Antipyrine. Am. J. Physiol. 173:125, 1953.*

Rosomoff, H.L.: *Distribution of intracranial contents after hypertonic urea. J. Neurosurg. 19:859, 1962.*

Scheinberg P., and E.A. Stead, Jr.: *The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilization, glucose utilization, and peripheral resistance, with observation on the effect of tilting and anxiety. J. Clin. Invest. 28:1163, 1949.*

Thaler, J.I.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 33: 368, 1935.*
Cited from MacMillan and Vane. J. Pharmacol. & Exper. Therap. 118:182, 1956.

Walia, B.N.S., R.K. Chardra, G.S. Sarin, and O.P. Ghai: *Preterminal and Postmortem Changes in Serum-Patassium of Children. Lancet 1:1187, 1963.*