

시상하부내로 투여한 Tetrodotoxin이 혈압 및 시상하부의 전기자극에 의한 승압반응에 미치는 영향

한양대학교 의과대학 생리학교실

김 종 식 · 신 흥 기 · 김 기 순

=Abstract=

Effect of Intrahypothalamically Injected Tetrodotoxin on Pressor Responses to Electrical Stimulation in the Hypothalamus

Jong Shik Kim, Hong Kee Shin and Kee Soon Kim

Department of Physiology, School of Medicine, Han Yang University

It is proposed in the present study to investigate the effects of TTX intravenously or intrahypothalamically administered on the arterial blood pressure and respiration and also to explore effect of intrahypothalamically administered TTX on the pressor responses to electrical stimulation in the hypothalamus. The results obtained are as follows;

1) The pressor responses to electrical stimulation in the hypothalamus were markedly reduced after administration of TTX.

In the 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of TTX administered group, the pressor responses were almost abolished in 6 minutes and there was no tendency toward recovery throughout the experiment.

2) In 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of TTX administered group, the mean arterial blood pressure and heart rate were gradually reduced while there was a transient increase in respiratory rate followed by slow recovery thereafter. On the other hand no changes in arterial blood pressure, heart rate and respiration were observed in 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TTX administered group.

3) Following intravenous administration of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TTX, the arterial blood pressure and heart rate were slowly reduced by 60 minutes while no marked changes were found in respiration.

From the results of present study it is strongly suggested that TTX exerts its depressant effect not only on peripheral nerves but also on central nervous system.

I. 서 론

Tetrodotoxin (TTX)은 복어독의 주성분으로서 주로 동양에서 포획되는 *gymnadontes* 아목에 속하는 네과의 어류의 간, 난소 등의 조직에 많이 함유되어 있다고 한다. 복어독에 대한 체계적인 연구는 19세기말 Remy와 Takahashi¹⁾에 의하여 시작되었다고 하며 *spheroides*속 복어로 부터 독물질을 추출, 정제하여 최초로 *tetradotoxin* 이라고 명명한 이는 Tahara²⁾라고 전하여 진다. 한편 1940년대 초 미국에서는 복어독과 유사한 *tari-*

*chatoxin*이라는 독물질이 조개와 *salmander*의 조직속에 함유되어 있음이 알려졌다³⁾. 1950년대 초에 Yokoo³⁾는 *Spheroides rubripes*의 난소로 부터 *spheroidin*을 추출, 결정화하는데 성공하였고, Tsuda와 Kauamura⁴⁾는 전자와는 독립적으로 같은 종의 복어로 부터 독물질을 분리하여 Tahara처럼 역시 *tetradotoxin*이라 불렀는데, 후일에 와서 이 두 독물질은 동일한 것임이 판명되었다⁵⁾. 그후 1964년에 이르러 TTX는 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8$ 의 분자식을 갖는 일종의 *amino perhydroquinolone* 이라는 것이 밝혀짐으로써^{6,7)} 이는 *tarichatoxin* 하고도 같은 물질임이 확인되었다⁸⁾.

사람이나 동물에서 복어 중독으로 인한 사망원인은 주로 호흡마비와 격심한 혈압하강이라고 알려지고 있으나 이러한 호흡마비나 저혈압이 일어날때 생체내에서 TTX가 작용하는 부위에 관하여서는 학자들간의 의견이 서로 상반되고 있다.

일찍 Ishihara⁹⁾와 Borison¹⁰⁾은 독립적으로 토끼의 뇌실에 TTX를 투여하여 각각 호흡정지와 호흡증강을 관찰하고 TTX는 호흡중추에 직접적인 작용이 있음을 주장하였으나, 최근 Wang 등¹¹⁾에 따르면 TTX는 고농도에서는 호흡마비를 일으키나 저농도에서는 말초신경의 전도능차단에 의하여 오히려 호흡증강을 일으킨다고 한다.

TTX가 포유동물의 심장에 미치는 작용에 관한 연구는 비교적 희소할 뿐만 아니라 보고된 연구결과에서도 서로 상치되는 점이 적지 아니하나, TTX에 의한 심장기능의 약화가 저혈압의 원인이 될 수는 없다는 점에 대하여서는 비교적 의견이 일치되고 있는듯 하다. 한편 TTX에 의하여 저혈압이 초래되는 기전에 관하여서도 이견이 분분한데, 지금까지 제시된 주장들을 보면 혈관운동중추의 마비¹²⁻¹⁵⁾, 히스타민 유리에 의한 혈관확장¹⁴⁾ 혈관평활근에 대한 직접적인 이완작용¹⁶⁾, 교감신경절의 기능차단^{17,18)} 및 말초교감신경의 전도능차단^{9,11,19)}등을 들 수가 있다.

이상에서 열거한 저혈압 유발에 관한 여러 주장중 현제에 있어 가장 유력시되는 것은 혈관운동중추의 마비와 말초교감신경에서의 전도능차단이라 하겠다.

일찍 Takahashi 및 Inoko¹²⁾와 Koizumi¹⁵⁾등은 TTX 투여로 저혈압이 일어난 동물에서 경수 수준에서 완전 절단된 척수를 전기적으로 자극하면 승압반응이 일어난다고 하였으며 또한 Yano²⁰⁾는 TTX에 의한 저혈압은 analeptics의 투여에 의하여 하등의 영향을 받지 않는다고 하였다. 이들은 이상의 사실로부터 TTX의 작용부위는 바로 혈관운동중추라고 단정하였다.

한편 Feinstein 등¹⁹⁾은 심장, 혈관 및 부신 수질에 분포하는 교감신경에 미치는 TTX의 영향을 추기한 연구로부터 저혈압은 주로 광범위한 말초교감신경의 전도능차단에 기인한다고 강조한 바 있으며, 또한 Kao²¹⁾ 등은 교차순환(cross-circulation)실험을 통하여 저혈압 유발에는 혈관운동중추가 관여하지 않는다고 하였다.

또한 Wang¹¹⁾등은 두부순환을 격리시킨 실험동물의 뇌에 급혈동물을 통하여 TTX를 간접적으로 투여한 후 혈압과 연수혈관운동중추의 전기적 자극에 대한 승압반응을 조사하여 승압반응은 감소되었음에도 혈압의 하강이 없음을 관찰하고 TTX에 의한 저혈압은 역시 말

초신경의 기능차단에 의한다고 주장하였다. 전기적 자극에 대한 흥분성을 바로 중추신경조직의 흥분성의 척도로 삼는 일반적인 통례에 비추어 볼 때 위의 연구에서 연수의 전기자극에 대한 흥분성은 감소하였는데도 혈압에는 변동이 없었다는 사실은 쉽사리 수긍하기 어려운 일이라 하겠다.

한편 지금까지의 연구를 살펴볼 때 연수¹¹⁾, 대뇌피질¹⁵⁾ 및 뇌실내로^{9,10)} TTX를 투여한 예는 있으나 시상하부내로 TTX를 국소적으로 투여한 연구는 없다. 고로 본 실험은 시상하부내로 국소적으로 투여한 TTX가 혈압과 호흡에 미치는 영향과 시상하부의 전기적 자극에 의한 승압반응에 미치는 영향을 구명함과 아울러 특히 TTX 투여후 경과시간에 따른 승압반응의 변동을 추구하고저 시행되었다.

II. 재료 및 실험방법

실험동물로서는 체중 2.0~3.5 kg의 고양이가 26마리 를 압수의 구별없이 사용하였다. 전 실험동물을 체중 kg 당 250 mg의 barbital sodium으로 마취하여 stereotaxic 장치에 고정된 후 Snider의 atlas²²⁾에 따라 시상하부의 최대 승압반응을 일으키는 지점(전 : 8.0 mm, 좌 : 1~1.5 mm, 하 : 3.0 mm)을 미리 확인하였으며, 이때 얻은 승압반응치를 실험 대조치로 삼았다.

시상하부의 전기자극은 본 교실에서 작제한 침상 양극형 전극을 통하여 Grass 회사제 SD 9 stimulator로 10 초간씩 하였으며, 이때 사용한 자극대개변수는 60/sec-2 msec-5V로 고정하였다.

본 실험에서 쓴 TTX는 일본 Sankyo 회사제 tetrodotoxin, crystalline-3X로서 이를 pH 4.8~4.9인 citric acid-sodium citrate 완충액에 1:5의 비율로 용해한 후 냉장고에 저장하였다가 사용하였다.

시상하부내로의 TTX의 국소적 투여는 stereotaxic 장치에 고정된 micropipett을 통하여 동물의 체중 kg 당 각각 0.005 μ g 및 0.01 μ g을 투여하였으며, 한편 정맥내로 투여한 TTX가 혈압 및 호흡에 미치는 영향을 관찰하기 위하여서는 1 μ g/kg의 TTX를 대퇴정맥내로 투입하였다.

TTX 투여후 경과시간에 따른 시상하부의 전기적 자극에 대한 승압반응의 변동을 보고저 TTX 투여후 0.5, 1, 3, 6, 10, 30 및 60분에 시상하부를 각각 자극하여 승압반응을 기록하였다. 전 실험에 있어서 호흡운동 및 혈압은 Grass 회사제 PT5A volumetric pressure transducer 및 P 23 AC Statham pressure transducer를 통

하여 각각 polygraph 상에 연속적으로 기록하였다.

Ⅲ. 연구 결과

시상하부내로 투여된 TTX 가 승압반응에 미치는 영향 :

TTX 의 투여전과 TTX 를 동물체중 kg 당 0.005 μg 및 0.01 μg 을 시상하부내로 각각 투여한 후 30초, 3, 6, 10, 20, 30, 40 및 60분만에 시상하부를 전기적으로 자극하여 유발된 승압반응을 종합해 보면 표 1 및 표 2

에서 보는 바와 같다.

TTX 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한 동물군에서 승압반응의 평균치는 실험대조치 89.0 \pm 3.5 mmHg에서 투여 30초 후에는 55.8 \pm 5.3 mmHg로 현저히 감소하여 이후 60분 까지 계속 서서히 감소함을 볼 수 있었다. 한편 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX 를 투여한 군에서 승압반응의 평균치는 실험대조치 76.4 \pm 4.3 mmHg에서 투여 30초 후에는 13.4 \pm 5.4 mmHg로 3분 후에는 6.9 \pm 4.1 mmHg로 현저히 감소하였다가 6분 후에는 거의 반응이 소실되었

Table 1. The pressor responses to electrical stimulation of the hypothalamus after intrahypothalamic administration of tetrodotoxin (0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in cats

Dosage	Blood pressure (mmHg)								
	Control	0.5 min	3 min	6 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$	98	61	51	50	41	20	15	10	7
	116	66	55	51	47	38	35	34	22
	95	17	12	18	16	0	0	0	0
	100	67	54	55	44	31	28	26	9
	67	49	45	35	32	29	28	26	25
	89	77	71	64	53	39	31	25	19
	75	50	42	40	33	32	28	22	15
	80	61	53	50	47	36	31	28	20
	78	54	48	41	39	30	25	24	18
	mean \pm S.E	89.0 \pm 3.5	55.8 \pm 5.3	47.9 \pm 4.9	44.9 \pm 4.7	39.1 \pm 3.4	28.1 \pm 3.8	24.6 \pm 3.3	21.7 \pm 3.2

Table 2. The pressor responses to electrical stimulation of the hypothalamus after intrahypothalamic administration of tetrodofoxin (0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in cats

Dosage	Blood Pressure (mmHg)								
	Control	0.5 min	3 min	6 min	10 min	20 min	30 min	40 min	60 min
0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$	70	7	2	0	0	0	0	0	0
	80	57	43	21	11	5	0	0	0
	70	17	0	0	0	0	0	0	0
	90	15	8	0	0	0	0	0	0
	59	0	0	0	0	0	0	0	0
	61	16	7	0	0	0	0	0	0
	78	0	0	0	0	0	0	0	0
	103	0	0	0	0	0	0	0	0
	75	12	5	3	0	0	0	0	0
	78	10	4	0	0	0	0	0	0
mean \pm S.E	76.4 \pm 4.3	13.4 \pm 5.4	6.9 \pm 4.1	2.4 \pm 2.0	1.1 \pm 1.2	0.5 \pm 1.7	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0

으며 일단 소실된 반응은 이후 60분까지 계속 회복되지 아니하였다. 두가지 용량의 TTX를 투여하여 승압반응에 미치는 영향을 추기한 실험중 한 예에서 실제 기록한 승압반응의 변동을 보면 그림 2와 같으며 한편 TTX 투여후 경과시간에 따른 승압반응 평균치의 변동을 그림으로 보면 그림 1에서 보는 바와 같다.

한편 5예에서 TTX가 투여된 좌측 시상하부 자극시 승압반응이 감소 및 소실된 후에 우측 대응점을 자극하였던 바 좌측의 실험대조치와 거의 비슷한 반응을 관

찰할 수가 있었다.

시상하부내로 투여된 TTX가 평균동맥압, 심박수 및 호흡에 미치는 영향,

시상하부내로 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX를 투여한 후 5, 10, 20, 30, 40 및 60분만에 평균동맥압, 심박수 및 호흡수에 미치는 영향을 관찰한 결과를 종합해 보면 표 3과 같다. 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX 투여군에서는 혈압, 심박수 및 호흡이 투여 60분까지 다소 감소되는 인상을 주었으나 유의할 차이는 아니었다.

한편 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 혈압 및 심박수는 다소 감소하였으며 호흡수는 10분까지는 오히려 다소 증가되었다가 그 후에 실험대조치로 회복됨을 볼 수 있었다.

정맥내로 투여한 TTX가 호흡에 미치는 영향 ;

동물의 체중 kg 당 1 μg 의 TTX를 정맥내로 투여하였던 바 호흡수에는 별 변동이 없었으나 일반적으로 호흡의 심도는 증대되는 경향을 보였다(그림 3 참조).

정맥내로 투여한 TTX가 혈압, 심박수 및 맥압에 미치는 영향 ;

TTX를 동물체중 kg 당 1 μg 을 정맥내로 투여한 후 1, 3, 5, 10, 15 및 20분에 평균동맥압, 심박수 및 맥압의 변동을 관찰하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다(표 4 및 그림 4 참조).

평균동맥압은 실험대조치 127.2 \pm 6.9 mmHg에서 3분 후에는 62.7 \pm 4.4 mmHg로 최대로 하강하였다가 20분 후에는 113.2 \pm 4.9 mmHg로서 서서히 회복됨을 볼

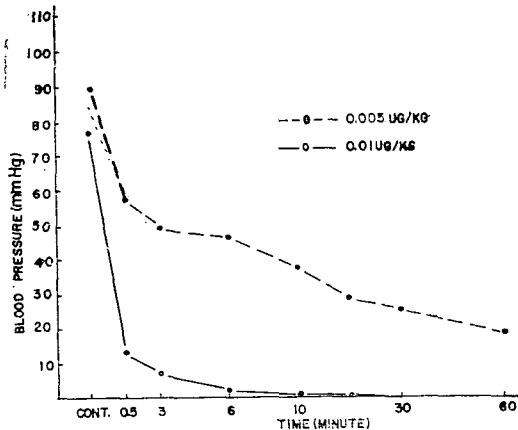


Fig. 1. The pressor responses to electrical stimulation of hypothalamus after intrahypothalamical administration of tetrodotoxin in cats.

Table 3. Changes in mean arterial blood pressure, heart rate, and respiration on intrahypothalamical administration of tetrodotoxin in cats

		Time		
Dosage		Control	5 min	10 min
0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Mean BP	132.7 \pm 5.7	134.7 \pm 4.6	130.4 \pm 6.0
	Heart rate	206.8 \pm 6.8	205.8 \pm 7.2	203.4 \pm 7.8
	Respiratory rate	18.3 \pm 3.7	16.2 \pm 2.2	17.5 \pm 3.1
0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Mean BP	142.3 \pm 5.5	143.2 \pm 5.0	142.6 \pm 4.9
	Heart rate	193.5 \pm 5.4	189.8 \pm 9.4	183.5 \pm 7.0
	Respiratory rate	18.5 \pm 2.2	21.8 \pm 3.4	24.0 \pm 3.1

		Time			
Dosage		20 min	30 min	40 min	60 min
0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Mean BP	124.1 \pm 6.9	122.6 \pm 9.1	113.7 \pm 8.5	113.1 \pm 9.6
	Heart rate	201.0 \pm 7.5	195.4 \pm 7.0	192.2 \pm 6.4	190.5 \pm 6.3
	Respiratory rate	17.2 \pm 2.9	16.1 \pm 2.5	16.1 \pm 2.5	15.2 \pm 2.6
0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Mean BP	139.6 \pm 4.6	138.5 \pm 4.2	135.1 \pm 4.6	133.4 \pm 6.2
	Heart rate	177.8 \pm 6.5	174.4 \pm 5.9	171.5 \pm 5.9	167.2 \pm 5.1
	Respiratory rate	19.4 \pm 2.2	18.7 \pm 2.2	18.5 \pm 2.3	18.0 \pm 2.0

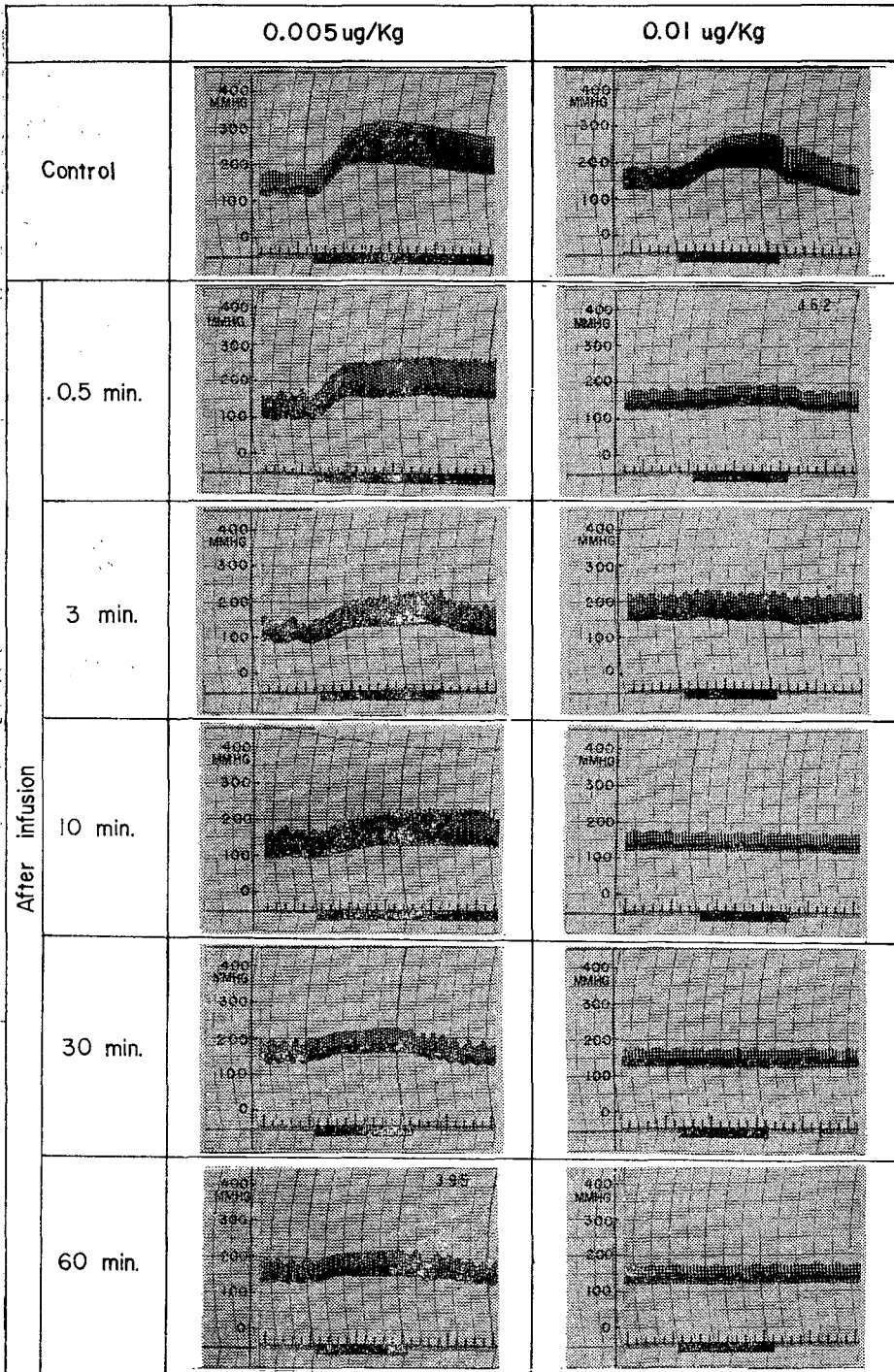


Fig. 2. The pressor responses from the hypothalamus to electrical stimulation in normal and tetrodotoxin administered cats.

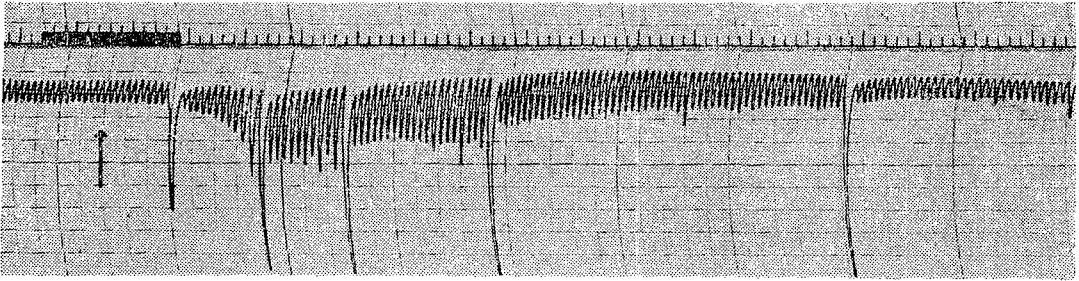


Fig. 3. Changes in respiration on the intravenous injection of tetrodotoxin ($1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$) in cats.

Table 4. Changes in mean arterial blood pressure, heart rate and pulse pressure on intravenous injection of tetrodotoxin ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$) in cats

	Control	1 min	3 min	5 min
Mean BP	127.2 ± 6.9	95.7 ± 6.7	62.7 ± 4.4	71.2 ± 7.1
Heart rate	149.0 ± 3.2	143.0 ± 4.0	130.3 ± 5.8	113.3 ± 5.1
Pulse pressure	60.2 ± 3.6	34.7 ± 3.2	26.2 ± 3.0	28.0 ± 3.5
	10 min	15 min	20 min	
Mean BP	87.7 ± 3.5	102.0 ± 8.4	113.2 ± 4.9	
Heart rate	119.6 ± 5.6	128.0 ± 5.3	137.3 ± 4.2	
Pulse pressure	28.2 ± 5.4	44.2 ± 6.0	57.0 ± 4.3	

수 있었으며, 심박수는 실험대조치 $149.0 \pm 3.2/\text{min}$ 에서 5분 후에는 $113.5 \pm 5.1/\text{min}$ 로 최대의 감소를 보였다가 역시 서서히 회복하였다. 한편 맥압은 $60.2 \pm 3.6 \text{ mmHg}$ 의 실험대조치에 비하여 TTX 투여후 3분만에는 $26.2 \pm 3.0 \text{ mmHg}$ 로 최대의 하강을 보이다가 20분 후에는 거의 회복됨을 볼 수 있었다.

IV. 고 찰

TTX가 생체기능에 미치는 영향으로서는 호흡마비, 저혈압, 체온하강 및 척수반사의 억제등 다양한 작용을 들 수 있으나 이것의 보다 기본적인 작용기전은 흥분초기에 선행되어야 할 세포막의 Na에 대한 투과성 증가의 억제²⁴⁾이며 이것은 거의 모든 마취제가 Na 및 K의 이동을 차단한다는²⁵⁾ 사실과 비교할 때 대단히 흥미로운 일이다. TTX가 Na의 이동을 억제하는 원인에 대하여서는 미상한 점이 많으나 Narahashi 등²⁴⁾은 세포막의 어떤 성분과 결합한 TTX가 세포막에 흡착된 Ca의 유리를 방해하기 때문일 것이라고 시사한 바 있다. 이러한 작용기전으로 볼때 TTX가 말초신경의

기능만을 차단하고 중추신경조직에는 영향을 미치지 않는다고는 단정할 수가 없을 것이다.

TTX의 본체가 밝혀진 후 이것에 의한 호흡마비나 저혈압이 초래되는 기전에 관한 초기의 대부분의 연구에서는 TTX의 주작용 부위는 중추신경이라는 결론을 내리고 있는 듯 하다. 예를 들어 동물의 뇌실에 투여한 TTX에 의하여 호흡의 변동이 관찰되었다는 사실^{9,10)}, TTX를 정맥내로 보다는 경동맥내로 투여하였을 때 저혈압이 더 빨리 초래된다는 사실¹³⁾, TTX에 의한 호흡정지가 온 후에도 횡격막신경의 전기자극에 대한 흥분성분이 남아 있다는 사실^{15,26,27)}, TTX로 인한 저혈압시 경수에서 완전 절단된 척수의 전기자극에 의하여 증압반응이 유발된다는 사실^{12,15)} 및 대뇌피질에 직접 투여한 TTX에 의하여 대뇌피질에서 생성되는 활동전위(cortical evoked potential)가 소실된다는 사실¹⁸⁾ 등은 모두가 위의 주장을 뒷받침하는 증거로 인용이 되고 있다.

이와는 대조적으로 비교적 최근에 발표된 수련의 연구보고^{11,19,21)}에 따르면 TTX에 의한 저혈압은 주로 혈관확장에 기인하되 이것은 TTX가 혈관평활근에 직

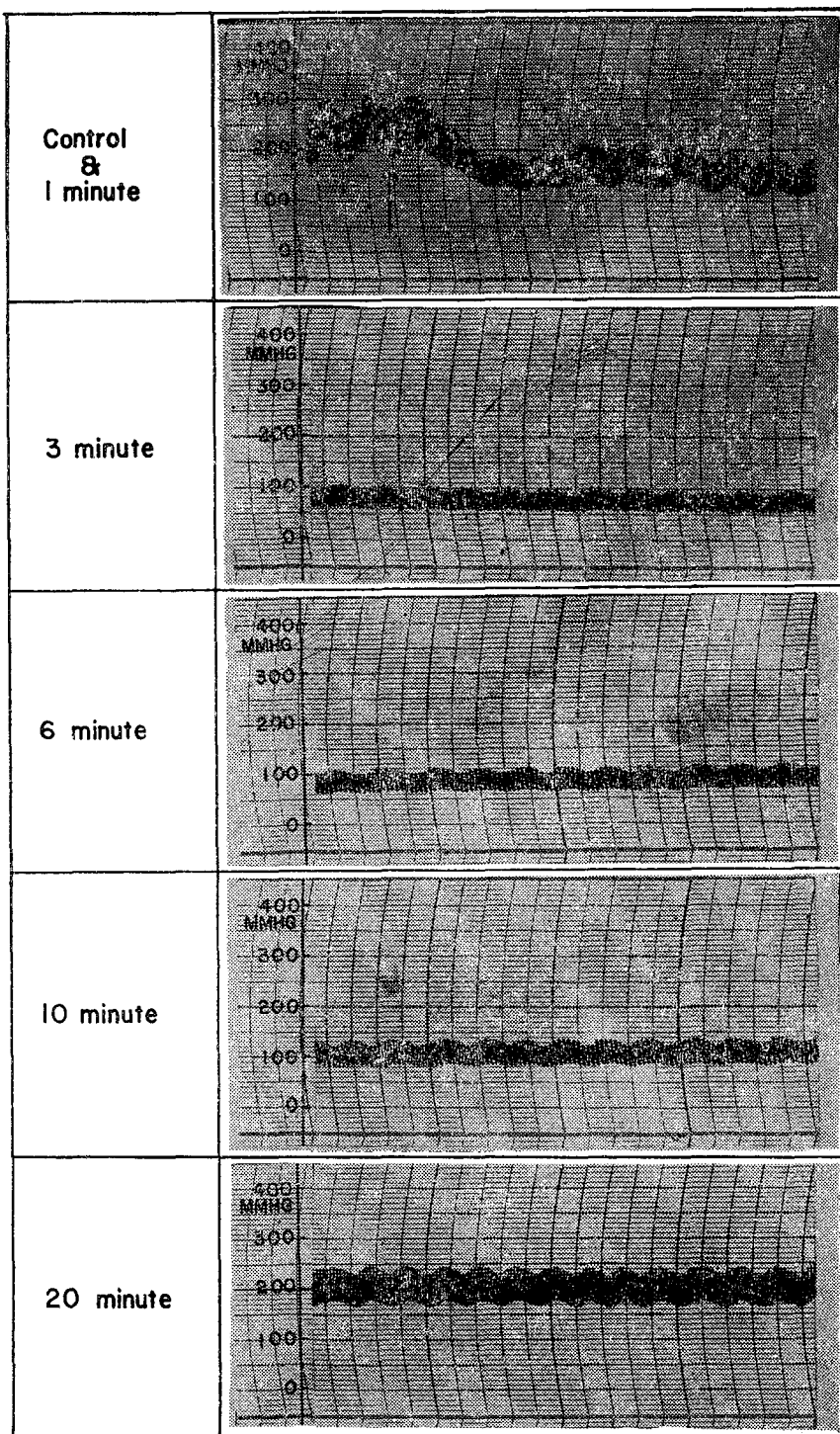


Fig. 4. Changes in mean arterial blood pressure, heart rate, and pulse pressure on intravenous injection of tetrodotoxin (1.0 μ g/kg) in cats.

접 작용한 것은 아니며^{28,29)} 말초교감신경의 전도능 차단에 의한다고 하였다.

즉 척수동물에서도 정맥내로 투여한 TTX가 저혈압을 유발한다는 사실¹⁹⁾, TTX 투여동물에서 심장, 혈관 및 부신수질에 분포하는 말초교감신경의 전기적 자극에 대한 흥분성 감소와 일치하여 저혈압이 일어난다는 사실¹⁹⁾ 및 한 동물의 정맥내로 TTX를 투여한 후 이 혈액이 다른 동물의 두부를 순환하도록 한 교차순환 실험에서 저혈압은 급혈동물에서만 관찰할 수 있었다는 사실^{11,21)} 등은 TTX에 의한 저혈압은 말초교감신경에서의 전도능 차단이 일어난다는 주장을 뒷받침하는 근거들이라 하겠다.

본 실험에서 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX를 투여한 군에서는 시상하부의 전기적 자극에 의한 승압반응이 TTX 투여 30초만에 현저히 감소하여 그후 60분까지 서서히 하강하였으며 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 초기의 현저히 감소한 승압반응이 TTX 투여 6분 후에는 거의 완전히 소실하였다는 사실과 아울러 이러한 경우 반대측 시상하부의 대응점의 자극에 의한 승압반응은 별 변동이 없었다는 사실들은 TTX가 중추신경조직에 직접적으로 작용한 결과라고 풀이된다. 또한 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX를 시상하부내로 투여한 후 60분까지 평균동맥압과 심박수가 서서히 감소된 것은 Redgate와 Gellhorn³⁰⁾의 주장처럼 시상하부에서도 교감신경계의 긴장유지를 위한 충격파의 발사(tonic discharge)가 억압된 때문은 아니며 정맥제로 흡수된 TTX가 말초신경이나 연수의 혈관운동중추에 작용한 때문이라 사료된다. 한편 호흡운동이 초기에 오히려 증가된 사실은 투여후 작용기간으로 보아서는 호흡중추에 미친 직접적인 영향으로 생각할 수도 있으나 Wang¹¹⁾ 등의 설명에 따르면 호흡중추로 들어오는 구심성 신경의 차단에 의한다고 한다.

또한 TTX를 정맥내로 투여하였을 때는 혈압 및 심박수가 TTX 투여후 3분 및 5분에 각각 최대로 감소되었다가 차차 회복되었으며 호흡회수에는 영향이 없었으나 호흡의 심도는 증대되는 경향을 볼 수 있었다.

한편 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX 투여군에서 일단 소실된 승압반응은 이후 회복되지 않는다는 사실은 TTX를 정맥내로 투여하였을 때와는 다르나 Wang¹¹⁾ 등이 연수에서 관찰한 결과와는 일치한다. TTX를 정맥내로 투여하였을 경우 혈압등이 회복됨은 투여 용량이 적기 때문이라 사료된다.

Wang 등¹¹⁾은 연수의 혈관운동중추의 흥분성은 감소하였으나 평균동맥압이 크게 변동하지 않은 사실을 들어 교감신경계의 기본 긴장(tonic discharge)은 영향을 받지 않는 것으로 풀이하여 이러한 경우의 저혈압은 말

초교감신경의 전도능 차단에 기인한다고 단정하였다.

이것은 중추신경조직의 흥분성은 전기자극에 대한 흥분성과 일치한다는 일반적인 통념에서 벗어나는 모순된 결론이라 생각된다. 분자량으로 볼 때 TTX의 분자는 비교적 크기때문에 정맥내로 투여한 TTX가 중추신경 조직내로의 흡수가 느려서 말초신경에 미치는 영향이 더 두드러져 보일 수는 있겠으나 일단 흡수되어 전기자극에 대한 흥분성이 감소된 이상 연수의 혈관운동중추도 TTX의 영향을 받는다고 보아야 할 것이다. 혈관운동중추의 흥분성이 감소되었는데도 평균동맥압이 비교적 잘 유지되었다는 사실은 척수 절단을 서서히 할 경우 척수동물에서도 혈압이 비교적 잘 유지되는 것처럼 TTX의 흡수가 느려 그 작용이 서서히 나타나기 때문이라고 설명될 수 있을 것이다.

이상의 결과로 볼 때 TTX는 말초교감신경에서 뿐만 아니라 중추신경에도 작용하며, 또한 그 작용은 대단히 강력하고도 신속하다는 것을 알 수 있었다.

V. 결 론

정맥 및 중추신경조직내로 국소적으로 투여한 TTX가 혈압 및 호흡에 미치는 영향을 추구하고 또한 TTX 투여후 경과시간에 따른 중추신경의 흥분성의 변동을 관찰하고자 시상하부내로 TTX를 투여하여 전기자극에 대한 승압반응을 관찰하였던 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 동물의 체중 kg 당 TTX 0.005 μg 및 0.01 μg 을 시상하부내로 각각 투여하였던 바 시상하부의 전기자극에 대한 승압반응은 현저히 감소하였다.

2. 시상하부내로 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX를 투여한 군에서 승압반응은 TTX 투여후 60분까지 서서히 감소하였으며 또한 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 승압반응이 TTX 투여후 6분만에 거의 소실되어 이후 60분까지 회복되지 아니하였다.

3. 시상하부내로 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX를 투여한 군에서 평균 동맥압 및 심박수가 투여후 60분까지 서서히 하강함과 아울러 호흡은 투여 10분후에 다소 증가하다가 그후 서서히 회복한데 반하여, 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX 투여군에서는 혈압, 심박수 및 호흡에 별 변동이 없었다.

4. 정맥내로 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX를 투여한 경우 혈압 및 심박수는 TTX 투여후 60분까지 서서히 감소하였으며 한편 호흡은 심도만 증대되는 경향을 보였다.

본 실험의 결과로 볼 때 TTX는 말초교감신경뿐만 아니라 중추신경의 흥분성도 억제함을 알 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Kao, C.Y.: *Pharmacological review*, 18(2), 997-1649, 1966.
- 2) Tahara, Y.: *Biochem. Zeitsch.*, 10, 255-275, 1910.
- 3) Yokoo, A.: *J. Chem. Soc. Jap.*, 71, 590-592, 1950.
- 4) Tsuda, K. and M. Kauamura, *J. Pharm. Soc. Jap.*, 72, 771-772, 1952.
- 5) Arakawa, H.: *J. Chem. Soc. Jap.*, 77, 1295-1297, 1956.
- 6) Tsuda, K., R. Tackikawa, K. Saka, C. Tamura, D. Amakasu, M. Kawamura, and S. Ikuma: *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 642-645, 1964.
- 7) Goto, T., Y. Kishi, S. Takahashi, and Y. Hirata: *Tetrodotoxin XI, Tetrahedron*, 21, 2059-2088, 1965.
- 8) Buchwald, H.D., L. Durham, H.G. Fischer, R. Harada, H.S. Mosher, C.Y. Kao, and F.A. Fuhrman: *Science*, 143, 474-475, 1965.
- 9) Ishihara, F.: *Mittheil. Med. Fak. Tokio Univ.*, 20, 375-426, 1918.
- 10) Borison, H.L., L.E. McCarthy, W.G. Clark, and N. Radhak-Rishan: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 5, 350-357, 1963.
- 11) Wang, H.H., T.F. Huang, N. Kahn and S.C. Wang: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 180(3), 580-590, 1972.
- 12) Takahashi, D. and Y. Inoko: *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 26, 401, 1890.
- 13) Murtha, E.F., D.E. Stabile, and J.H. Wills: *J. Pharmacol.*, 122, 247, 1957.
- 14) Li, K.M.: *Nature*, 200, 791, 1963.
- 15) Koizumi, K., D.G. Levine, and C. McC. Brooks: *Neurology*, 17, 395, 1967.
- 16) Lipsius, M., M.J. Siegman, and C.Y. Kao: *Federation Proc.*, 26, 736, 1967.
- 17) Kao, C.Y. and F.A. Fuhrman: *J. Pharmacol.*, 140, 31, 1936.
- 18) Ozawa, H. and K. Sugawara: *Jap. J. Pharmacol.*, 17, 287-297, 1967.
- 19) Feinstein, M.B. and M. Paimre: *Cir. Res.*, 23, 553-565, 1968.
- 20) Yano, J: *Fukuka Acta Med.*, 30, 1669-1704, 1937.
- 21) Kao, C.Y., T. Suzuki, A.L. Kleinhaus, and M.J. Siegman: *Arch. Int. Pharmacodyn Ther.*, 165, 438-450, 1967.
- 22) Snider, R.S. and W.T. Niemer: *The University of Chicago Press*, 1961.
- 23) Kim, K.S. and W.C. Randall: *Federation Proc.*, 26, 439, 1967.
- 24) Narahashi, T., J.W. Moore, and W.R. Scott: *J. Gen. Physiol.*, 47, 965-974, 1964.
- 25) Inoue, F. and G.B. Frank: *J. Pharmacol. Exp. Ther* 136, 190-196, 1962.
- 26) Iwakawa, K. and S. Kimura: *Naunyn-Sehmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 93, 305-331, 1922.
- 27) Kimura, S.: *Tokoku J. Exp. Med.*, 9, 41-65, 1927.
- 28) Keatinge, W.R.: *J. Physiol.*, 194, 169, 1968.
- 29) Holman, M.E., C.B. Kasby, M.B. Suthers, and J. A.F. Wilson, *J. Physiol.*, 196, 111, 1968.
- 30) Red'ate, E. and E. Gellhorn: *Arch. Int. Pharmacodyn*, 105, 193-198, 1956.