

# Phenytoin 과 Phenobarbital 이 腦內 Catecholamine 含量과 血漿 Corticosterone 值 變動에 미치는 影響

高麗大學校 醫科大學 藥理學教室

金 南 憲 · 千 然 淑

= Abstract =

## Influence of Phenytoin and Phenobarbital on the Changes of Brain Norepinephrine Content and Plasma Corticosterone Level in Mice

Nam Heon Kim and Yun Sook Cheon

Department of Pharmacology, College of Medicine, Korea University

In this paper, the influence of phenytoin and phenobarbital on the changes of brain norepinephrine(NE) content, plasma corticosterone and blood sugar level in mice were studied.

The results obtained were summarized as follows:

- 1) Phenytoin(50 mg/kg) increased the brain NE content but phenobarbital(50 mg/kg) did not affect. The increase of the brain NE content induced by phenytoin was potentiated by phenobarbital pretreatment.
- 2) Phenytoin(25 mg/kg, 50 mg/kg) markedly increased the level of plasma corticosterone but phenobarbital did not affect. The increase of the plasma corticosterone induced by phenytoin was inhibited by phenobarbital pretreatment.
- 3) Phenytoin(50 mg/kg) markedly increased the blood sugar level but phenobarbital did not affect. The increase of the blood sugar induced by phenytoin was not affected by phenobarbital pretreatment.

### I. 緒 論

Phenytoin 은 1938年 Merritt 와 Putnam 에 의해 抗 痙攣 효과가 發見된 이후 모든 형태의 發作性 痙攣 治療에 가장 널리 使用되고 있는 藥物<sup>1)</sup>이지만 그 發作을 抑制하는 作用機轉에 對하여는 아직도 分明하지가 않다.

많은 學者들이 phenytoin 이 catecholamine 또는 5-hydroxytryptamine(5-HT) 같은 putative neurotransmitter 를 含有하고 있는 neuron 에 作用하여 neuronal membrane 을 安定시키므로서 抗痙攣 효과가 나타날 것이라고 報告<sup>1~5)</sup>하고 있다.

Chen 등<sup>2)</sup>은 reserpine 을 前處置時 phenytoin 의 抗

痙攣 효과가 나타나지 않음을 觀察하고 phenytoin 의 作用이 catecholamine 또는 5-hydroxytryptamine 과 關聯성이 있다고 하였으며 Azzaro 등<sup>3)</sup>은 phenytoin 이 最大電氣 충격으로 인한 腦內 5-HT 量의 增加를 防禦하므로서 痙攣을 抑制한다고 하였다. Elliott 등<sup>4)</sup>은 phenytoin 이 大腦 dopamine 系에 作用하여 特히 striatal area 의 dopamine receptor 를 抑制함을 證明하였고 Azzaro 등<sup>5)</sup>은 phenytoin 이 白鼠의 大腦皮質에서 norepinephrine 代謝에 影響을 끼친다고 報告하였다. 또한 phenytoin 은 內分泌系에도 作用하여 anti-diuretic hormone 의 遊離를 抑制하고 血糖量을 上昇시키며 糖尿를 招來케 한다고<sup>1, 6~8)</sup>한다. Kiser 등<sup>9~10)</sup>은 phenytoin 이 臍臟으로부터 insulin 分泌를 抑制하므로

서 血糖量을 上昇시키는데 이 같은 血糖上昇과 hypo-insulinemia 는 藥物의 投與量 增加와 關聯이 있다고 하였고<sup>11)</sup> Woodbury<sup>12)</sup>는 phenytoin 이 腦下髓體와 副腎皮質을 刺戟하여 血糖量 增加를 招來케 한다고 하였으며 Millichap<sup>13)</sup>는 phenytoin 이 視床下部를 刺戟하므로서 sympathetic-adrenal system 을 興奮시켜 血糖이 上昇된다고 하였다.

痙攣 治療에 phenytoin 과 phenobarbital 을 併合하여 使用하면 그 效果가 上昇의으로 作用한다고<sup>14, 15)</sup> 하며, 여러 學者들이 두 藥物을 같이 使用하도록 권하고<sup>16, 17)</sup> 있고, 실제로 임상에서 併合해서 널리 使用하고 있다고<sup>18)</sup> 한다. 그러나 그 藥理學의 相互關係는 아직 分明치가 않다.

著者는 phenytoin 이 hypothalamic-pituitary-adrenal system 에 影響을 미칠 것이라 추측되어 phenytoin 25 mg/kg 및 50 mg/kg 를 투여후 腦內 NE 含量, 血漿 corticosterone 值 및 血糖量의 變動을 測定하여 相互關係를 追究하고 phenobarbital 投與時 및 두 藥物을 併合投與時의 效果와 比較觀察하여 다음과 같은 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

實驗動物로는 一定한 飼料로써 一週日 以上 同一場所에서 飼育한 體重 20 g 內外의 健康한 雄性 mouse 를 使用하였다. 이들은 10마리를 一羣으로 하여

- ① 對照群 (Saline 을 藥物投與量과 同量投與하였다)
- ② Phenytoin 注射群
  - ㄱ. 50 mg/kg 注射群
  - ㄴ. 25 mg/kg 注射群
- ③ Phenobarbital (50 mg/kg) 注射群
- ④ Phenobarbital 前處置群

- ㄷ. Phenytoin 50 mg/kg 注射群
- ㄹ. Phenytoin 25 mg/kg 注射群 등으로 區分하였다.

藥物은 腹腔內 注射하였고 phenobarbital 前處置는 30分前에 注射하였다.

### ○ 測定方法

A. 腦內 NE: Mouse 의 頸部를 切斷하고 充分히 瀉血시킨 後 即時 切開한 後 腦를 摘出하여 0.4 N perchloric acid 5 ml 로 homogenate 한 後 4°C 에서 30,000 g 로 10分間 遠心分離하여 얻은 上清液을 使用하여 Anton-Sayre<sup>19)</sup> 方法에 따라서 Aminco-Bowman spectrophotofluorometer 로 測定하였다.

B. 血漿 Corticosterone: Mouse 의 頸部를 切斷하고 oxalate 瓶에 採血한 後 3,000 r.p.m. 으로 遠心分離해서 얻은 血漿 0.2 ml 를 使用하여 Zenker-Bernstein 法<sup>20)</sup>에 따라서 Aminco-Bowman spectrophotofluorometer 로 測定하였다.

C. 血糖: 血漿 corticosterone 測定時처럼 切斷 採血하여 Nelson-Somogyi<sup>21)</sup> 法에 따라서 測定하였다.

\* 本 實驗에 使用된 藥物로는 Phenytoin (Dilantin; Lot. No. GHL 642 Parke, Davis & Company 製), Phenobarbital (Luminal; 大元製藥株式會社製) 등이었다.

## III. 實驗成績

### A) 腦內 NE 含量에 對한 實驗

(1) 對照群: 生理食鹽水를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 腦內 NE 含量은 各各 289.2 ± 15.4, 355.8 ± 10.2 및 250.3 ± 19.7 ng/g 로서 正常 腦內 NE 含量 260.4 ± 20.1 ng/g 에 比하여 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 1).

Table 1. Changes of brain norepinephrine content induced by phenytoin and phenobarbital in mice

Min. after injection	30	60	90
Brain NE content (ng/g)	M. ± S.E.	M. ± S.E.	M. ± S.E.
Medication			
Saline: Control	289.2 ± 15.4	355.8 ± 10.2	250.3 ± 19.7
Phenytoin: 50 mg/kg	310.3 ± 14.2	304.6 ± 18.0 p < 0.05	255.4 ± 14.9
25 mg/kg	310.8 ± 10.1	276.8 ± 12.8	274.6 ± 25.2
Phenobarbital	235.1 ± 25.2	247.3 ± 18.1	288.9 ± 16.0
Phenobarbital + Phenytoin 50 mg/kg	357.2 ± 13.4 p < 0.01	358.6 ± 13.1 p < 0.001	306.0 ± 16.9
Phenobarbital + Phenytoin 25 mg/kg	313.7 ± 16.8	306.8 ± 11.8 p < 0.01	292.4 ± 14.5

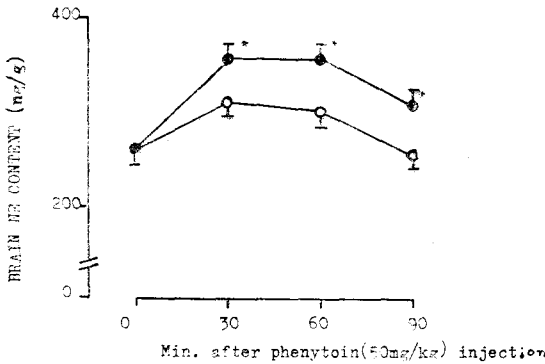


Fig. 1. Influences of phenobarbital on the brain NE content of phenytoin(50 mg/kg) in mice.

○—○ : Phenytoin  
●—● : Phenobarbital+phenytoin  
\*:  $p < 0.05$

(2) Phenytoin 注射群 :

① 50 mg/kg 注射群 : Phenytoin 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 腦內 NE 含量은 各各 310.3 ± 14.2, 304.6 ± 18.0 및 255.4 ± 14.9 ng/g 로서 對照群의 腦內 NE 含量에 比하여 各各 7.3%, 19.1% 및 2.0%의 增加를 보여 60分의 增加는 統計學的으로 有意義하였다 (Table 1).

② 25 mg/kg 注射群 : Phenytoin 25 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 腦內 NE 含量은 各各 310.8 ± 10.1, 276.8 ± 12.8 및 274.6 ± 25.2 ng/g 로서 對照群의 腦內 NE 含量에 比하여 各各 7.5%, 8.2% 및 9.7%의 增加를 보였으나 모두 統計學的인 有意性은 不 可 知 였다 (Table 1).

(3) Phenobarbital 注射群 : Phenobarbital 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 腦內 NE 含量은 各各 235.1 ± 25.2, 247.3 ± 18.1 및 288.9 ± 16.0 ng/g 로서 對照群의 腦內 NE 含量에 比하여 各各 30 및 60分値는 18.7% 및 3.3%의 減少를 보였고 90分値는 15.4%의 增加를 보였으나 모두 統計學的인 有意性은 不 可 知 였다 (Table 1).

(4) Phenobarbital 前處置群

① Phenytoin 50 mg/kg 注射群 : Phenobarbital 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30分에 phenytoin 50 mg/kg 를 注射하고 30, 60 및 90分後에 測定한 腦內 NE 含量은 各各 357.2 ± 13.4, 358.6 ± 13.1 및 306.0 ± 16.9 ng/g 로서 對照群의 腦內 NE 含量에 比하여 各各 23.5%, 40.2% 및 22.2%의 增加를 보여 30分과 60分의 增加는 統計學的으로 有意義하였으며 (Table 1),

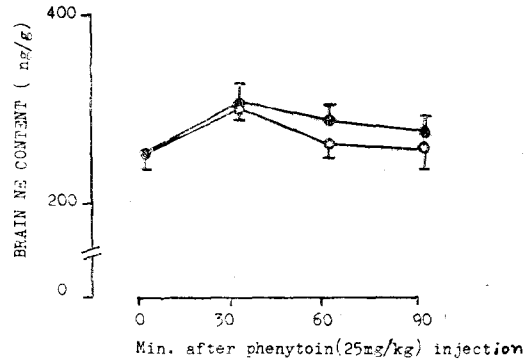


Fig. 2. Influences of phenobarbital on the brain NE content of phenytoin(25 mg/kg) in mice.

○—○ : Phenytoin  
●—● : Phenobarbital+phenytoin

phenytoin 50 mg/kg 單獨注射群의 腦內 NE 含量에 比하여는 各各 15.1%, 17.7% 및 19.8%의 增加를 보여 모두 統計學的으로 有意義하였다 (Fig. 1).

② Phenytoin 25 mg/kg 注射群 : Phenobarbital 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30分에 phenytoin 25 mg/kg 를 注射하고 30, 60 및 90分後에 測定한 腦內 NE 含量은 各各 313.7 ± 16.8, 306.8 ± 11.8 및 292.4 ± 14.5 ng/g 로서 對照群의 腦內 NE 含量에 比하여 各各 8.5%, 19.9% 및 16.8%의 增加를 보여 60分의 增加는 統計學的으로 有意義하였으며 (Table 1), phenytoin 25 mg/kg 單獨注射群의 腦內 NE 含量에 比하여는 各各 0.9%, 10.8% 및 6.5%의 增加를 보였으나 모두 統計學的인 有意性은 不 可 知 였다 (Fig. 2).

B) 血漿 Corticosterone 에 對한 實驗

(1) 對照群 : 生理食鹽水를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 300.1 ± 23.0, 225.2 ± 19.8 및 280.6 ± 22.3 ng/ml 로서 正常 血漿 corticosterone 値 229.8 ± 24.6 ng/ml 에 比하여 別 變化를 不 可 知 였다 (Table 2).

(2) Phenytoin 注射群

① 50 mg/kg 注射群 : Phenytoin 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 825.4 ± 31.4, 975.8 ± 35.3 및 700.4 ± 28.5 ng/ml 로서 對照群의 血漿 corticosterone 値에 比하여 各各 175.0%, 333.3% 및 149.6%의 增加를 보여 모두 統計學的으로 有意義하였다 (Table 2).

② 25 mg/kg 注射群 : Phenytoin 25 mg/kg 를 mouse

—金南憲·千然淑: Phenytoin 과 Phenobarbital 이 腦內 Catecholamine 含量과 血漿 Corticosterone 值 變動에 미치는 影響—

Table 2. Changes of plasma corticosterone level induced by phenytoin and phenobarbital in mice

Min. after injection	30	60	90
Plasma CS (ng/ml)	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.
Medication			
Saline: Control	300.1±23.0	225.2±19.8	280.6±22.3
Phenytoin: 50 mg/kg	825.4±31.4 p<0.001	975.8±35.3 p<0.001	700.4±28.5 p<0.001
25 mg/kg	841.7±37.2 p<0.001	385.2±29.2 p<0.001	281.7±29.7
Phenobarbital	322.5±21.0	232.5±18.5	221.7±27.2
Phenobarbital+Phenytoin 50 mg/kg	703.3±20.6 p<0.001	665.0±29.5 p<0.001	363.3±38.7
Phenobarbital+Phenytoin 25 mg/kg	467.5±45.9 p<0.01	303.8±42.7	231.7±26.8

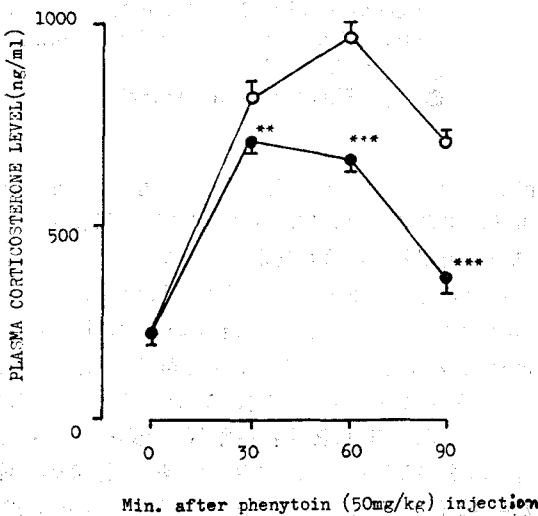


Fig. 3. Influences of phenobarbital on the plasma corticosterone level of phenytoin (50 mg/kg) in mice.

○—○ : Phenytoin  
●—● : Phenobarbital+phenytoin  
\*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001

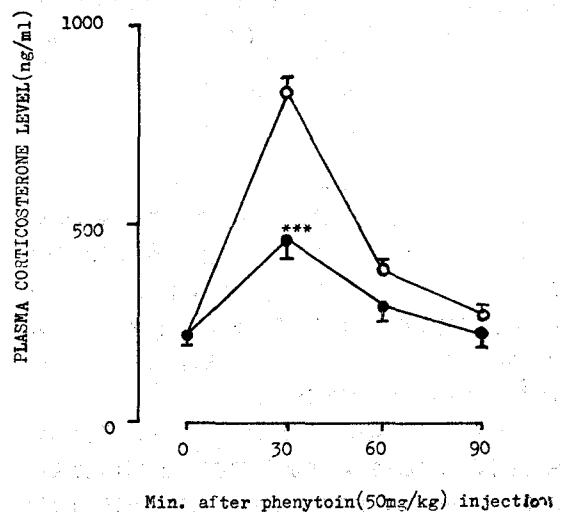


Fig. 4. Influences of phenobarbital on the plasma corticosterone level of phenytoin (25 mg/kg) in mice.

○—○ : Phenytoin  
●—● : Phenobarbital+phenytoin  
\*\*\*: p<0.001

에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 血漿 corticosterone 值는 各各 841.7±37.2, 385.2±29.2 및 281.7±79.3 ng/ml 로서 對照群의 血漿 corticosterone 值에 比하여 各各 180.5%, 71.0% 및 0.4%의 增加를 보여 30 및 60分의 增加는 統計學的으로 有意義하였다 (Table 2).

(3) Phenobarbital 注射群 : Phenobarbital 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 血漿 corticosterone 值는 各各 322.5±21.0, 232.5±18.5 및 221.7±27.2 ng/ml 로서 30 및 60分值는 各各 7.5% 및 3.2%의 增加를 보였고 90分值는 21.0%의 減少를 보였으나, 모두 統計學的인 有意性은 볼 수 없었다

(Table 2).

#### (4) Phenobarbital 前處置群

① Phenytoin 50 mg/kg 注射群 : Phenobarbital 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30分에 phenytoin 50 mg/kg 를 注射하고 30, 60 및 90分後에 測定한 血漿 corticosterone 值는 各各 703.3±20.6, 665.0±29.5 및 363.3±38.7 ng/ml 로서 對照群의 血漿 corticosterone 值에 比하여 134.4%, 195.3% 및 29.5%의 增加를 보여 30 및 60分의 增加는 統計學的으로 有意義하였으 며 (Table 2), phenytoin 50 mg/kg 單獨 注射群의 血漿 corticosterone 值에 比하여는 各各 14.8%, 31.9% 및 48.1%의 減少를 보여 모두 統計學的으로 有意

Table 3. Changes of blood sugar level induced by phenytoin and phenobarbital in mice

Min. after injection	30	60	90
Blood sugar (mg%)	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.
Medication			
Saline: Control	130.6±9.4	128.9±8.8	126.8±7.7
Phenytoin: 50 mg/kg	262.5±13.8 p<0.001	198.2±11.0 p<0.001	149.6±10.3
25 mg/kg	132.2±6.2	153.3±6.5	147.3±10.9
Phenobarbital	134.7±15.4	147.7±11.8	146.7±8.3
Phenobarbital+Phenytoin 50 mg/kg	208.5±24.4 p<0.02	221.5±14.1 p<0.001	194.3±21.8 p<0.02
Phenobarbital+Phenytoin 25 mg/kg	154.8±11.6	161.3±10.2 p<0.05	183.3±21.2 p<0.05

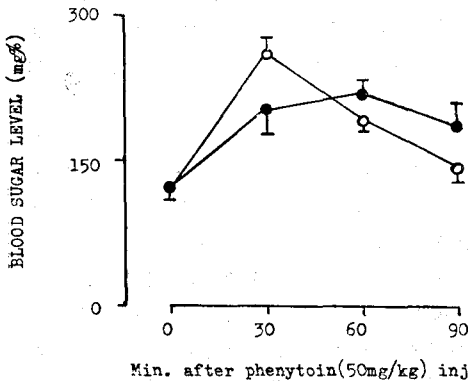


Fig. 5. Influences of phenobarbital on the hyperglycemic effect of phenytoin (50 mg/kg) in mice.

○—○ : Phenytoin  
●—● : Phenobarbital + phenytoin

義하였다 (Fig. 3).

⊖ Phenytoin 25 mg/kg 注射群 : Phenobarbital 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30分에 phenytoin 25 mg/kg 를 注射하고 30, 60 및 90分後에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 467.5±45.9, 303.8±42.7 및 231.7±26.8 ng/ml 로서 對照群의 血漿 corticosterone 値에 比하여 30 및 60分値는 各各 55.8% 및 34.9%의 增加를 보였고 90分値는 17.4%의 減少를 보여 30分의 增加는 統計學的으로 有意義하였으며 (Table 2), phenytoin 25 mg/kg 單獨 注射群의 血漿 corticosterone 値에 比하여는 各各 44.5%, 21.1% 및 17.7%의 減少를 보여 30分의 減少는 統計學的으로 有意義하였다 (Fig. 4).

### C. 血糖에 對한 實驗

(1) 對照群 : 生理食鹽水를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 血糖値는 各各 130.6±9.4, 128.9

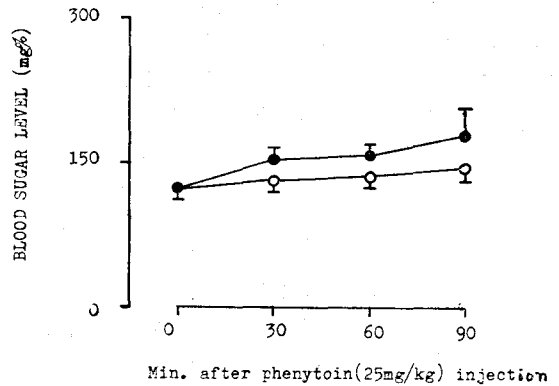


Fig. 6. Influences of phenobarbital on the hyperglycemic effect of phenytoin (25 mg/kg) in mice.

○—○ : Phenytoin  
●—● : Phenobarbital + phenytoin

±8.8 및 126.8±7.7 mg% 로서 正常血糖値 125.2±11.6 mg% 에 比하여 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 3).

#### (2) Phenytoin 注射群

⊕ 50 mg/kg 注射群 : Phenytoin 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 血糖値는 各各 262.5±13.8, 198.2±11.0 및 149.6±10.3 mg% 로서 對照群의 血糖値에 比하여 各各 101.0%, 53.8% 및 18.0%의 增加를 보여 30 및 60分의 增加는 統計學的으로 有意義하였다 (Table 3).

⊖ 25 mg/kg 注射群 : Phenytoin 25 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 血糖値는 各各 132.2±6.2, 153.3±6.5 및 147.3±10.9 mg% 로서 正常群의 血糖値에 比하여 各各 1.2%, 5.0% 및 16.2%의 增加를 보였으나, 모두 統計學的인 有意性은 볼 수 없었다 (Table 3).

(3) Phenobarbital 注射群 : Phenobarbital 50 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 30, 60 및 90分에 測定한 血

糖値는  $131.7 \pm 15.4$ ,  $147.7 \pm 11.8$  및  $146.7 \pm 8.3$  mg%로서 對照群의 血糖値에 比하여 各各 3.1%, 14.6% 및 15.7%의 增加를 보였으나, 모두 統計學的인 有意性은 볼 수 없었다(Table 3).

(4) Phenobarbital 前處置群

① Phenytoin 50 mg/kg 注射群: Phenobarbital 50 mg/kg를 mouse에 注射한 後 30分에 phenytoin 50 mg/kg를 注射하고 30, 60 및 90分에 測定한 血糖値는 各各  $208.5 \pm 24.4$ ,  $221.5 \pm 14.1$  및  $194.3 \pm 21.8$  mg%로서 對照群의 血糖値에 比하여 各各 59.6%, 71.8% 및 53.2%의 增加를 보여 모두 統計學的으로 有意義하였으며 (Table 3), phenytoin 50 mg/kg 單獨注射群의 血糖値에 比하여 30分値는 20.6%의 減少를 보였고 60 및 90分値는 各各 11.8% 및 29.9%의 增加를 보였으나, 모두 統計學的인 有意性은 볼 수 없었다(Fig. 5).

② Phenytoin 25 mg/kg 注射群: Phenobarbital 50 mg/kg를 mouse에 注射한 後 30分에 phenytoin 25 mg/kg를 注射하고 30, 60 및 90分 後에 測定한 血糖値는 各各  $154.8 \pm 11.6$ ,  $161.3 \pm 10.2$  및  $183.3 \pm 21.2$  mg%로서 對照群의 血糖値에 比하여 各各 18.5%, 25.1% 및 44.6%의 增加를 보여 60 및 90分의 增加는 統計學的으로 有意義하였으며 (Table 3), phenytoin 25 mg/kg 單獨注射群의 血糖値에 比하여는 各各 17.1%, 19.2% 및 24.4%의 增加를 보여 90分의 增加는 統計學的으로 有意義하였다(Fig. 6).

IV. 考 察

여러 學者들이 phenytoin의 抗痙攣作用이 腦內 catecholamine 또는 5-hydroxytryptamine 같은 neurotransmitter와 關聯된다고 報告<sup>1~5)</sup>하였다.

Mendez等<sup>22)</sup>은 phenytoin은 Parkinson씨 질병에 對한 L-dopa의 治療反應을 減少시킨다고 하였고 Elliott等<sup>4)</sup>은 phenytoin은 특별히 striatal dopamine system에 作用한다고 하여, rat에 phenytoin 40 mg/kg를 投與時 全腦 NE turnover는 增加되나 striatum의 dopamine turnover는 큰 變動이 없음을 觀察하였고, Hadfield는<sup>23)</sup> phenytoin이 rat corpus striatum에서 [<sup>3</sup>H]-dopamine의 蓄積을 抑制한다고 하였으며 Azzaro等<sup>5)</sup>은 rat cerebral cortex tissue 實驗에서 phenytoin은 [<sup>3</sup>H]NE의 neuronal uptake를 抑制하고 또한 oxidative catabolism을 抑制함으로써 norepinephrine의 蓄積을 超來케한다고 하였다.

사람이나 動物이 stress를 받았을때 그 防禦機轉으로

corticosterone과 catecholamine이 遊離됨은 周知의 事實이며 血漿 또는 尿中의 cortisol値는 hypothalamic-pituitary adrenal system의 index로서 重要한 의미를 갖고<sup>24)</sup>있다. 또한 phenytoin은 사람이나 實驗動物에서 血糖을 上昇시킨다는 많은 報告<sup>6~13)</sup>가 있으나 아직 그 作用機轉에 對해서도 明確하지가 않다. Kiser等<sup>9~10)</sup>은 phenytoin이 末梢의 末梢으로 insulin分泌를 抑制하므로서 hypoinsulinemia가 招來되고 따라서 血糖이 上昇된다고 하였고 Millichap<sup>13)</sup>는 phenytoin이 中樞的으로 視床下部를 刺戟하므로서 sympathicoadrenal system을 興奮시켜 血糖이 上昇된다고 하였으며 Woodbury<sup>12)</sup>는 rat 實驗에서 phenytoin이 腦下髓體와 副腎皮質을 刺戟하여 血糖을 增加시킨다고 하였다. 그런데 이같은 phenytoin의 血糖上昇作用은 그 投與量 增加와 關聯이 있다고<sup>11)</sup>한다.

임상에서 phenytoin과 phenobarbital을 痙攣治療에 併合하여 使用하면 더욱 效果가 있는 것으로 알려져 있으나<sup>14~18)</sup> 두 藥物들의 相互作用은 복잡하다. 즉 phenobarbital은 hepatic microsomal enzyme system을 誘導하므로서 phenytoin의 代謝를 促進시키기도 하고 반면에 그 酵素에 對하여 경쟁적으로 抑制하여 藥物의 代謝를 지연시키기도 한다. 또 phenobarbital은 phenytoin의 吸收를 減少시키기도 하고 또 가끔 phenytoin에 의해 phenobarbital의 농도가 減少되기도 한다.

따라서 著者は phenytoin과 phenobarbital이 部分的으로나마 hypothalamic-pituitary-adrenal system에 미치는 影響을 追究하고자 이들 藥物을 mouse에 各各 投與後 腦內 NE含量, 血漿 corticosterone 値 및 血糖値의 變動을 測定하여 相互關係를 검토하고 두 藥物을 併合投與時 나타나는 이들에 對한 效果와 比較觀察하였다.

正常 mouse에 phenytoin 25 mg/kg 및 50 mg/kg와 phenobarbital 50 mg/kg를 各各 投與後 30分, 60分 및 90分에 腦內 NE含量을 測定한 바 phenytoin 50 mg/kg 投與群은 60分에 NE含量이 顯著히 增加하였고 phenobarbital 單獨注射群에서는 別變動을 볼 수 없었으며 phenobarbital 50 mg/kg를 前處置하고, phenytoin 50 mg/kg 注射群에서는 phenytoin 單獨注射群보다 30分 및 60分에 腦內 NE含量이 더욱 顯著하게 增加하였다. 즉 phenytoin은 腦內 NE代謝에 影響을 끼쳐 NE含量이 增加된 것<sup>5)</sup>으로 생각되며 phenobarbital도 catecholamine secretion에 影響을 끼친다는 Holmes等<sup>25)</sup>의 報告에 비추어 phenytoin과 phenobarbital은 腦內 NE含量 增加에 對하여 더욱 上昇

의으로 作用하였을 것으로 추측된다. 또 正常 mouse 에 phenytoin 25 mg/kg 및 50 mg/kg 와 phenobarbital 50 mg/kg 를 各各 投與 後 30分, 60分 및 90分에 血漿 corticosterone 値와 血糖値를 測定한 바 phenytoin 投與群은 全般的으로 血漿 corticosterone 値와 血糖値가 增加하였으며 특히 50 mg/kg 注射群에서 더욱 顯著하게 增加하였고 phenobarbital 單獨注射群에서는 別變動을 볼 수 없었다. Phenobarbital 前處置時는 phenytoin 에 의한 血漿 corticosterone 値의 增加는 顯著히 抑制되었으나 血糖値增加에는 別影響을 끼치지 않았다.

이같은 成績을 綜合하여 생각하면 phenytoin 의 血糖增加作用이 그의 血漿 corticosterone 增加作用과 어느 정도 關聯性이 있는 것으로 생각된다. 또한 phenytoin 이 직접 視床下部에 作用하여 corticosterone 分泌를 促進하고 交感神經系를 興奮시켜 血糖値를 增加시키는 것으로 생각되며 phenobarbital 前處置時 phenytoin 에 의한 血漿 corticosterone 의 增加가 抑制된 것은 앞으로 더욱 追究해 보아야 할 興味로운 課題라고 생각된다.

## V. 結 論

Phenytoin 과 phenobarbital 이 雄性 mouse 의 腦內 NE 含量, 血漿 corticosterone 値 및 血糖値에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Phenytoin 50 mg/kg 는 腦內 NE 含量을 增加시켰고 phenobarbital 50 mg/kg 은 別影響이 없었으며 phenytoin 50 mg/kg 投與로 인한 腦內 NE 含量은 phenobarbital 前處置로 더욱 增加되었다.

2) Phenytoin 25 mg/kg 및 50 mg/kg 는 血漿 corticosterone 値를 顯著히 增加시켰고 phenobarbital 은 別影響이 없었으며 phenytoin 投與로 인한 血漿 corticosterone 値 增加는 phenobarbital 前處置로 顯著히 抑制되었다.

3) Phenytoin 50 mg/kg 는 血糖値를 顯著히 增加시켰고 phenobarbital 은 別影響이 없었으며 phenytoin 50 mg/kg 投與로 인한 血糖値增加에도 別影響이 없었다.

## REFERENCES

- 1) Goodman, L.S., and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics.*, 6th Ed., pp. 452-455, MacMillan, 1980.
- 2) Chen, G., Ensor, C.R. and Bohner, B.: *A facilitation action of reserpine on the central nervous system.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 86:506, 1954.

- 3) Azzaro, A.J., Wenger, G.R., Craig, C.R. and Stitzel, R.E.: *Reserpine-induced alterations in brain amines and their relationship to changes in the incidence of minimal electroshock seizures in mice.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 180:558, 1972.
- 4) Elliott, P.N.C., Jenner, P., Chadwick, D., Reynolds, E. and Marsden, C.D.: *The effect of diphenylhydantoin on central catecholamine containing neuronal system.* *J. Pharm. Pharmac.*, 29:41, 1977.
- 5) Azzaro, A.J., Gutrecht, J.A. and Smith, D.J.: *Effect of diphenylhydantoin on the uptake and catabolism of L-[<sup>3</sup>H] norepinephrine in vitro in rat cerebral cortex tissue.* *Biochem. Pharmac.*, 22:2719, 1973.
- 6) Klein, J.P.: *Diphenylhydantoin intoxication associated with hyperglycemia.* *J. Pediat.*, 69:463, 1966.
- 7) Dahl, J.R.: *Diphenylhydantoin toxic psychosis with associated hyperglycemia.* *California Med.*, 107:345, 1967.
- 8) Said, D.M., Fraga, J.R. and Reichelderfer, T.E.: *Hyperglycemia associated with diphenylhydantoin intoxication.* *M. Ann. District of Columbia*, 37:170, 1968.
- 9) Kiser, J.S., Vargas-Cordon, M., Brendel, K. and Bressler, R.: *The in vitro inhibition of insulin secretion by diphenylhydantoin.* *J. Clin. Invest.*, 49:1942, 1970.
- 10) Levin, S.R., Booker, J., Smith, D.F. and Grodsky, G.M.: *Inhibition of insulin secretion by diphenylhydantoin in the isolated perfused pancreas.* *J. Clin. Endocr. and Metab.*, 30:400, 1970.
- 11) Fariss, B. and Litcher, C.L.: *Diphenylhydantoin-induced hyperglycemia and impaired insulin release.* *Diabetes*, 20:177, 1971.
- 12) Woodbury, D.M.: *Effects of chronic administration of anticonvulsant drugs, alone and in combination with desoxycorticosterone, on ele-*

- ctroshock seizure threshold and tissue electrolytes. J. Pharmacol. Exp. Ther., 105:46, 1952.*
- 13) Millichap, J.G.: *Hyperglycemic effect of diphenylhydantoin. Engl. J. Med., 281:447, 1969.*
  - 14) Wallin, R.F., Blackburn, W.H. and Napoli, M.D.: *Pharmacological interaction of albutoin with other anticonvulsant drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther., 174:276, 1970.*
  - 15) Masuda, Y., Utsui, Y., Shiraishi, Y., Karasawa, T., Yoshida, K. and Shimizu, M.: *Evidence for a synergistic interaction between phenytoin and phenobarbital in experimental animals. J. Pharmacol. Exp. Ther., 217:805, 1981.*
  - 16) Aird, R.B. and Woodbury, D.M.: *The management of epilepsy. Charles & Thomas, pp. 149-303, Springfield, 11, 1974.*
  - 17) Schmiut, R.P.: *Variation of therapeutic plasma concentration of phenytoin and phenobarbital with the type of seizure and comedication. In Epilepsy, Ed. by Penry, J.K., pp.219-221, Raven Press, New York, 1977.*
  - 18) Guelen, P.J.M., Klelin, E. and Woudstra, V.: *Statistical analysis of pharmacokinetic parameters in epileptic patients chronically treated with antiepileptic drugs. Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs. Ed. by Schneider, H., pp. 2-10, Springer Verlag, Berlin, 1975.*
  - 19) Anton, A.H., and Sayre, D.F.: *A study of the factors affecting the aluminum oxide trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamine. J. Pharmacol. Exp. Ther., 138:360, 1962.*
  - 20) Zenker, N. and Bernstein, D.E.: *The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma. J. Biol. Chem., 231:695, 1958.*
  - 21) Nelson, N.: *A photometric adaptation of the Somogy method for the determination of glucose. J. Biol. Chem., 153:375, 1944.*
  - 22) Mendez, J.G., Cotzias, G.C., Mena, I. and Papavasiliou, P.S.: *Diphenylhydantoin, blocking of levodopa effects. Arch. Neurol., 32:44, 1975.*
  - 23) Hadfield, M.G.: *Effects of diphenylhydantoin and a new mechanism of action. Arch. Neurol., 26:78, 1972.*
  - 24) Carrol, B.J.: *Psychopharmacology-A Generation of Progress. Ed. by Lipton, M.A. and Killam, K.F., p.487, Raven Press, New York, 1978.*
  - 25) Holmez, J.C. and Schneider, F.H.: *Phenobarbitone inhibition of catecholamine secretion. Br. J. Pharmac., 49:205, 1973.*