

## Metoclopramide 에 의한 血漿 Corticosterone 과 血糖值變動에 對한 Dexamethasone, Dopamine 및 Chlorpromazine 의 影響

啓明大學校 醫科大學 藥理學教室

金 秀 京

=Abstract=

### Influences of Dexamethasone, Dopamine and Chlorpromazine on the Changes of Plasma Corticosterone and Blood Sugar Levels induced by Metoclopramide in Mice

Soo Kyung Kim, MD

*Department of Pharmacology, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

Metoclopramide have dopaminergic antagonism, cholinergic properties and antiemetic effect so on. In this paper, actions of metoclopramide on the changes of plasma corticosterone and blood sugar level, and influences of dexamethasone, dopamine and chlorpromazine on those level induced by metoclopramide were studied in mice.

The results obtained were summarized as follows;

1. The plasma corticosterone level was significantly increased by metoclopramide (20 mg/kg, 40 mg/kg and 60 mg/kg), but not affected by dopamine (5 mg/kg), chlorpromazine (40 mg/kg) and dexamethasone (0.5 mg/kg), respectively.

2. The metoclopramide (20 mg/kg, 40 mg/kg and 60 mg/kg)-induced increase of plasma corticosterone level was significantly inhibited by dexamethasone, dopamine and chlorpromazine, respectively.

3. The dopamine-induced change of plasma corticosterone level was slightly inhibited by dexamethasone, but chlorpromazine-induced change of plasma corticosterone level was significantly inhibited by it.

4. The blood sugar level was not affected by metoclopramide (20 mg/kg and 40 mg/kg) and dexamethasone, but significantly increased by metoclopramide (60 mg/kg), dopamine and chlorpromazine.

5. The metoclopramide (60 mg/kg)-induced increase of blood sugar level was not affected by dopamine, but significantly increased by dexamethasone and chlorpromazine.

6. The dopamine or chlorpromazine-induced increase of blood sugar level was not affected by dexamethasone.

The above results suggest that the metoclopramide-induced increase of plasma corticosterone level is due to mainly dopaminergic antagonism and partly effect of ACTH on the adrenal cortex. But, interrelationships between changes of plasma corticosterone and blood sugar level induced by metoclopramide were not meaningful.

\* 본 논문은 1986년도 계명대학교 중점연구비 및 특진회교원 조사연구비로 이루어졌음.

緒 論

Metoclopramide 는 procainamide derivative 로서 中樞神經系<sup>1-4)</sup>와 心血管系<sup>5)</sup>에서 dopamine 과 경쟁적 拮抗作用을 나타내는 藥物로서 알려져 있다. 또한 metoclopramide 는 여러가지 pituitary hormone 들의 分泌에도 影響을 미친다고 한다<sup>6-15)</sup>.

Sowers 等<sup>16, 17)</sup>은 metoclopramide 가 정상인의 血漿 aldosterone 値와 18-hydroxycorticosterone 値를 增加시켰다고 報告하였으며 이는 monkey<sup>18, 19)</sup>에서도 實驗된 報告가 있으며 이러한 增加는 血漿內에서 다른 aldosterone biosynthetic precursor 와는 무관하게 增加한다고 하였고, 血漿內 aldosterone 과 18-hydroxycorticosterone 의 增加는 dopamine 으로 抑制되므로써 metoclopramide 에 의한 corticosteroid 增加는 metoclopramide 의 dopamine 拮抗作用에 기인된다고 주장하였다.

또한 chlorpromazine 은 phenothiazine 系의 대표약물로서 精神病치료에 널리 使用되고 있는 약물이다<sup>20)</sup>. 이 약물은 精神病치료제로 뚜렷한 효과가 있을뿐 아니라 鎮吐作用, histamine 拮抗作用,  $\alpha$ -adrenergic 拮抗作用 및 신경전달인자인 dopamine 의 作用을 방해하는 작용도 있다. 반면에 副作用도 다양하여, 여러 學者들<sup>21-24)</sup>에 의하여 많이 研究되고 있으나 그 作用機轉에 對하여는 明確하지가 않을 뿐더러, 中樞神經系에 對하여 內分泌系機能에도 크게 影響을 미쳐서, hypothalamic regulatory hormone 遊離에 변동을 초래하여 정상ホル몬遊離는 抑制되고 prolactin 遊離는 亢進되며 pituitary gonadotropic hormone, ACTH 및 ADH 遊離는 抑制된다고 한다<sup>20)</sup>. 또 insulin 遊離를 방해하고 glucose 에 對한 tolerance 를 변화시켜 血糖量을 增加시킨다고 하였다<sup>25)</sup>.

따라서 著者は dopamine 拮抗藥物로 알려져 있는 metoclopramide 가 血漿 corticosterone 과 血糖值 변화에 미치는 影響을 실험하였고, dexamethasone, dopamine 및 dopamine 拮抗作用이 있다고 알려진 chlorpromazine 의 결과와 비교하였으며, 아울러 dexamethasone, dopamine 및 chlorpromazine 前處置後 나타나는 效果를 實驗觀察하여 다음과 같은 興味로운 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

實驗動物로는 同一場所에서 3日以上 飼育한 體重

25g 内外의 健康한 mouse 를 암수 구별없이 使用하였으며 實驗群은 다음과 같이 구분하였다.

1. 對照群(saline 注射群)
2. Metoclopramide 20 mg/kg, 40 mg/kg 및 60mg/kg 各各 注射群
3. Dopamine (5 mg/kg) 注射群
4. Chlorpromazine (40 mg/kg) 注射群
5. Dexamethasone (0.5 mg/kg) 注射群
6. Dexamethasone 前處置群
  - ① Metoclopramide 60 mg/kg 注射群
  - ② Dopamine 注射群
  - ③ Chlorpromazine 注射群
7. Dopamine 前處置後 metoclopramide 60 mg/kg 注射群
8. Chlorpromazine 前處置後 metoclopramide 60 mg/kg 注射群

모든 藥物은 腹腔內 注射하였으며, dexamethasone 은 1時間 前處置하였고 dopamine 과 chlorpromazine 前處置는 5分前에 하였으며, 各 群은 12마리의 mouse 를 使用하였다.

◎ 測定方法

A. 血漿 corticosterone: 오전 11時경에 mouse 頸部를 切斷하여 oxalate 瓶에 採血한 後 3,000 r.p.m 으로 遠心分離하여 얻은 血漿 0.2 ml 를 使用하여 Zenker-Bernstein 方法에 따라서<sup>26)</sup> Farrand spectrophotofluorometer MK<sub>2</sub> 를 利用하여 測定하였다.

B. 血糖: Mouse 頸部를 切斷採血하여 Nelson-Somogi 方法<sup>27)</sup>에 따라서 spectronic 20으로 測定하였다.

※ 本 實驗에 使用한 藥物은 다음과 같다.

- Metoclopramide (Sigma Chemical Company)
- Dopamine(Sigma Chemical Company)
- Chlorpromazine(德洋藥品株式會社)
- Dexamethasone(Sigma Chemical Company)

實驗 成績

1. 血漿 corticosterone 에 關한 實驗

(1) 藥物 單獨注射群

正常 血漿 corticosterone 値(231.9±20.2 ng/ml) 에 比하여 對照群(saline 注射群)은 5, 15, 30 및 45分 値가 各各 250.6±36.5, 248.1±29.6, 234.5±26.8 및 230.4±24.4 ng/ml 로서 뚜렷한 差異를 보이지 않았다. Metoclopramide 20 mg/kg 를 mouse 에 注

Table 1. Influences of metoclopramide, dopamine, chlorpromazine and dexamethasone on the plasma corticosterone level in mice

Min. after injection plasma CS(ng/ml)	5	15	30	45
	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.
Medication				
Control: Saline	250.6±36.5	248.1±29.6	234.5±26.8	230.4±24.4
Metoclopramide 20mg/kg	274.6±31.2	314.5±59.8	414.8±43.9**	462.8±91.1*
40mg/kg	321.6±75.9	397.5±65.0	506.9±65.0**	472.6±89.7*
60mg/kg	377.3±56.1	477.4±45.9**	551.9±38.1**	560.8±32.9**
Dopamine	221.6±47.6	232.6±34.6	231.6±16.8	238.9±29.3
Chlorpromazine	215.2±23.1	206.8±22.6	190.6±44.9	186.1±38.4
Dexamethasone	171.0±27.5	189.8±18.8	169.8±18.8	153.5±19.2*

Plasma CS means plasma corticosterone  
M. ±S. E. indicates mean ± standard error  
\*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01

射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 274.6±31.2, 314.5±59.8, 414.8±43.9 및 462.8±91.1 ng/ml 로서 對照群에 比하여 다소 증가하는 경향을 보였으며 30분과 45분의 증가는 統計學的으로 有意義하였다. Metoclopramide 40 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 321.6±75.9, 397.5±65.0, 506.9±65.0 및 472.6±89.7 ng

/ml 로서 對照群에 比하여 30분과 45분의 증가는 統計學的으로 有意義하였다. Metoclopramide 60 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 377.3±56.1, 477.4±45.9, 551.9±38.1 및 560.8±32.9 ng/ml 로서 對照群에 比하여 15, 30분 및 45분에서 統計學的으로 有意義한 증가를 나타내었다. Dopamine 을 mouse 에 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 221.6±47.6, 232.6±34.6, 231.6±16.8 및 238.9±29.3 ng/ml 이었고, chlorpromazine 을 mouse 에 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 215.2±23.1, 206.8±22.6, 190.6±44.9 및 186.1±38.4 ng/ml 로서 對照群에 比하여 모두 別 變동을 보이지 않았다.

Dexamethasone 을 mouse 에 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血漿 corticosterone 値는 171.0±27.5, 189.8±18.8, 169.8±18.8 및 153.5±19.2 ng/ml 로서 對照群에 比하여 다소 減少하는 경향을 보였으며 45분의 減少는 統計學的으로 有意義하였다 (Table 1, Fig. 1).

(2) Dexamethasone, dopamine 및 chlorpromazine 前處置群

(1) Dexamethasone 前處置群

Dexamethasone 을 mouse 에 注射한 1時間後에 metoclopramide 60 mg/kg 를 注射하고 5, 15, 30 및 45分後에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 96.3±27.3, 133.5±8.5, 108.7±24.8 및 114.8±18.8 ng/ml 로서 對照群에 比하여 모두 統計學的으로 有意義한 減少를 보였으며 (Table 2), metoclopramide 60 mg/kg 單獨 注射群에 比하여도 모두 統計學的으로

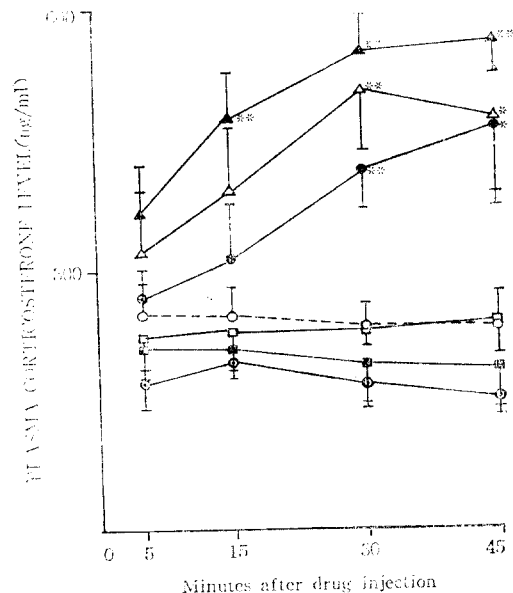


Fig. 1. Influences of metoclopramide (●—●: 20 mg/kg, △—△: 40 mg/kg, ▲—▲: 60 mg/kg), dopamine (□—□), chlorpromazine (■—■) and dexamethasone (○—○) on the plasma corticosterone level in mice. (\*: P < 0.05, \*\*: p < 0.01) ○—○: control

Table 2. Influences of dexamethasone on the changes of plasma corticosterone level induced by metoclopramide, dopamine and chlorpromazine in mice

Min. after injection	5	15	30	45
plasma CS(ng/ml)	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.
Control	212.4±21.5	219.0±19.8	210.4±18.6	211.8±34.3
Dexamethasone+ Metoclopramide 60 mg/kg	96.3±27.3**	133.5±8.5**	108.7±24.8**	114.8±18.8*
Dexamethasone+ Dopamine	258.0±25.8	152.4±23.4**	220.5±25.6	171.8±42.8
Dexamethasone+ Chlorpromazine	185.3±18.2	150.7±14.2*	141.3±18.8*	111.6±17.6*

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

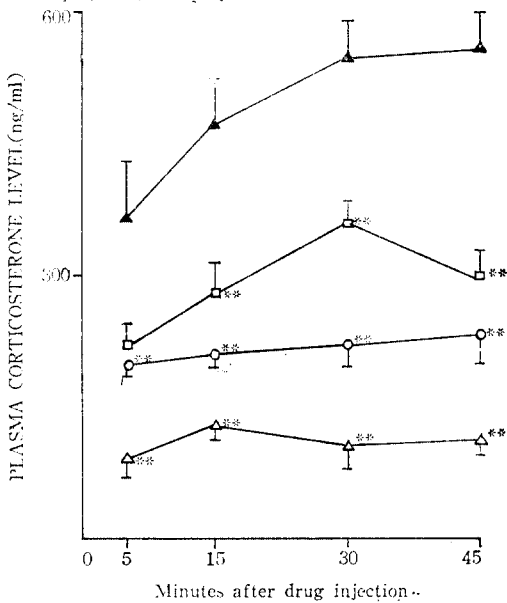


Fig. 2. Influences of dexamethasone(△—△), dopamine(○—○) and chlorpromazine (□—□) on the increase of plasma corticosterone level induced by metoclopramide 60 mg/kg(▲—▲) in mice. (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01)

로 有意義한 減少를 나타내었다(Fig. 2).

Dexamethasone을 mouse에 注射한 1時間後에 dopamine을 注射하고 5, 15, 30 및 45分後에 測定한

血漿 corticosterone 値는 各各 258.0±25.8, 152.4±23.4, 220.5±25.6 및 171.8±42.8 ng/ml로서 對照群에 比하여 15分의 減少는 統計學的으로 有意義하였으나(Table 2), dopamine 單獨注射群에 比하여는 별 變化를 보이지 않았다(Fig. 3(a)). Dexamethasone을 mouse에 注射한 1時間後에 chlorpromazine을 注射하고 5, 15, 30 및 45分後에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 185.3±18.2, 150.7±14.2, 141.3±18.8 및 111.6±17.6 ng/ml로서 對照群에 比하여 15, 30 및 45分의 減少는 統計學的으로 有意義하였으나(Table 2), chlorpromazine 單獨注射群에 比하여는 별 變化를 보이지 않았다(Fig. 3(b)).

### ② Dopamine 前處置群

Dopamine을 mouse에 注射한 5分後에 metoclopramide 60 mg/kg를 注射하고 5, 15, 30 및 45分後에 測定한 血漿 corticosterone 値는 各各 197.5±10.5, 208.5±15.2, 220.0±25.4 및 235.2±31.8 ng/ml로서 對照群에 比하여 별 變化를 보이지 않았으나(Table 3), metoclopramide 60 mg/kg 單獨注射群에 比하여는 모두 統計學的으로 有意義한 감소를 나타내었다(Fig. 2).

### ③ Chlorpromazine 前處置群

Chlorpromazine을 mouse에 注射한 5分後에 metoclopramide 60 mg/kg를 注射하고 5, 15, 30 및 45

Table 3. Influences of dopamine on the increase of the plasma corticosterone level induced by metoclopramide in mice

Min. after injection	5	15	30	45
plasma CS(ng/ml)	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.
Control	212.2±20.8	226.2±30.5	235.2±12.8	233.8±19.2
Dopamine+ metoclopramide 60 mg/kg	197.5±10.5	208.5±15.2	220.0±25.4	235.2±31.8

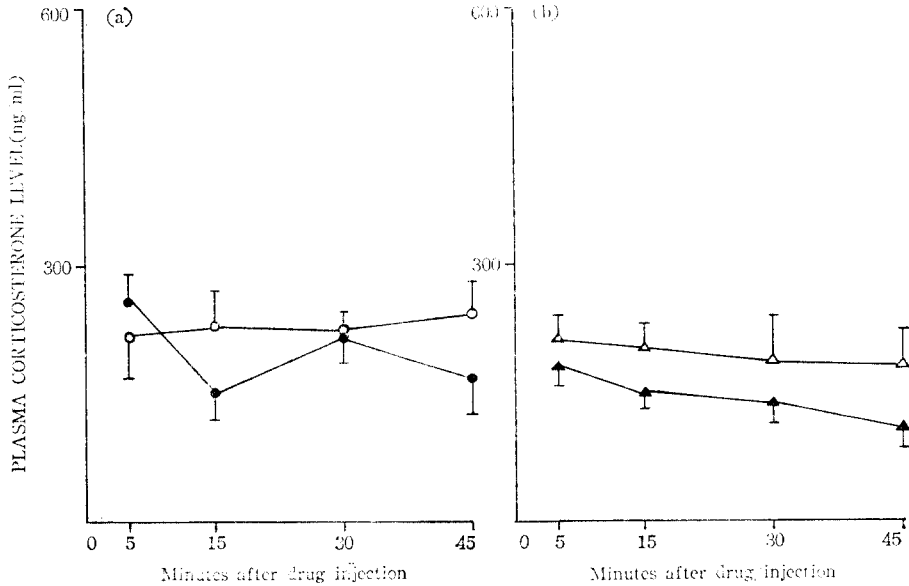


Fig. 3. Influences of dexamethasone(●—● : dexa. + dopamine, ▲—▲ : dexa. + chlorpromazine) on the changes of plasma corticosterone level induced by (a) dopamine(○—○) and (b) chlorpromazine(△—△) in mice.

Table 4. Influences of chlorpromazine on the increase of the plasma corticosterone level induced by metoclopramide in mice

Min. after injection	5	15	30	45
plasma CS(ng/ml)				
Medication	M. ± S. E.	M. ± S. E.	M. ± S. E.	M. ± S. E.
Control	225.8 ± 30.1	215.2 ± 28.3	210.4 ± 30.6	192.7 ± 10.2
Chlorpromazine + Metoclopramide 60 mg/kg	227.2 ± 24.2	283.6 ± 32.4	358.6 ± 20.7**	305.2 ± 27.8**

\*\* : p < 0.01

分後に測定한 血漿 corticosterone 値는 227.2 ± 24.2, 283.6 ± 32.4, 358.6 ± 20.7 및 305.2 ± 27.8 ng/ml로서 對照群에 比하여 15분과 45분에於 統計學的으로 有意義한 증가를 보였으나(table 4), metoclopramide 60 mg/kg 單獨 注射群에 比하여는 모두 統計學的으로 有意義한 감소를 나타내었다(Fig. 2).

## 2. 血糖에 관한 實驗

### (1) 藥物 單獨注射群

正常 血糖値(120.6 ± 8.7 mg%)에 比하여 對照群(saline 注射群)은 5, 15, 30 및 45분後에 各各 131.9 ± 7.9, 129.5 ± 10.1, 122.0 ± 9.4 및 125.5 ± 15.7 mg%로서 뚜렷한 差異를 보이지 않았다. Metoclopramide 20 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血糖値는 各各 137.8 ± 15.7, 151.2

± 17.8, 155.7 ± 12.7 및 138.6 ± 19.5 mg%이었고, metoclopramide 40 mg/kg 를 mouse 에 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血糖値는 各各 172.0 ± 16.5, 166.7 ± 15.6, 147.2 ± 14.5 및 116.7 ± 22.8 mg%로서 對照群에 比하여 別 變化를 보이지 않았으나, metoclopramide 60 mg/kg 를 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血糖値는 各各 187.4 ± 12.4, 227.8 ± 16.3, 164.8 ± 10.2 및 178.2 ± 15.8 mg%로서 對照群에 比하여 5, 15 및 30분의 증가는 統計學的으로 有意義하였다. Dopamine 을 mouse 에 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血糖値는 各各 181.1 ± 14.3, 203.3 ± 21.0, 211.3 ± 29.6 및 200.4 ± 31.4 mg%이었고 chlorpromazine 을 mouse 에 注射한 後 5, 15, 30 및 45분에 測定한 血糖値는 各各 198.5 ± 19.8, 221.3 ± 23.1, 257.3 ± 15.5 및 262.2 ± 16.0

Table 5. Influences of metoclopramide, dopamine, chlorpromazine and dexamethasone on the blood sugar level in mice

Min. after injection	5	15	30	45
Blood sugar(mg%)	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.
Medication				
Control: Saline	131.0±7.9	129.5±10.1	122.0±9.4	125.5±15.7
Metoclopramide 20 mg/kg	137.8±15.7	151.2±17.8	155.7±12.7	138.6±19.5
40 mg/kg	172.0±16.5	166.7±15.6	147.2±14.5	116.7±22.8
60 mg/kg	187.4±12.4**	227.8±16.3**	164.8±10.2*	178.2±15.8
Dopamine	181.1±14.3**	203.3±21.0**	211.3±29.6*	200.4±31.4*
Chlorpromazine	198.5±19.8**	221.3±23.1**	257.3±15.5**	262.2±16.0**
Dexamethasone	163.9±15.1	133.4±12.3	132.8±3.7	135.9±11.6

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

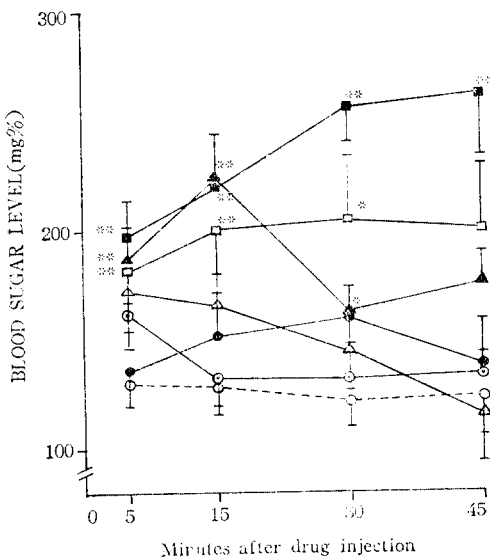


Fig. 4. Influences of metoclopramide(●—● : 20 mg/kg, △—△ : 40 mg/kg, ▲—▲ : 60 mg/kg), dopamine(□—□), chlorpromazine(■—■) and dexamethasone(○—○) on the blood sugar level in mice. (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01), ○.....○ : control

mg%로서 對照群에 比하여 모두 統計學的으로 有意義한 증가를 보였다. Dexamethasone 을 mouse 에 注射한 後 5,15,30 및 45分에 測定한 血糖値는 各各 163.9±15.1, 133.4±12.3, 132.8±3.7 및 135.9±11.6 mg%로서 對照群에 比하여 變화를 보이지 않았다(Table 5, Fig. 4).

(2) Dexamethasone, dopamine 및 chlorpromazine

① Dexamethasone 前處置群

Dexamethasone 을 mouse 에 注射한 1時間 後에 metoclopramide 60 mg/kg 를 注射하고 5,15,30 및 45分後에 測定한 血糖値는 各各 212.4±19.4, 229.5±17.3, 231.0±15.0 및 229.5±12.2 mg%로서 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 증가를 나타내었으며(table 6), metoclopramide 60 mg/kg 單獨 注射群에 比하여 30分과 45分의 增加는 統計學的으로 有意義하였다(Fig. 5). Dexamethasone 을 mouse 에 注射한 1時間 後에 dopamine 을 注射하고 5,15,30 및 45分後에 測定한 血糖値는 各各 215.9±8.6, 212.9±11.4, 219.3±16.3 및 204.4±17.7mg% 로서 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 증가

Table 6. Influences of dexamethasone on the changes of blood sugar level induced by metoclopramide, dopamine and chlorpromazine in mice

Min. after injection	5	15	30	45
Blood sugar(mg%)	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.
Medication				
Control	128.2±10.5	131.6±9.4	131.0±12.1	132.1±7.9
Dexamethasone+ Metoclopramide 60 mg/kg	212.4±19.4**	229.5±17.3**	231.0±15.0**	229.5±12.2**
Dexamethasone+ Dopamine	215.9±8.6**	212.9±11.4**	219.3±16.3**	204.4±17.7**
Dexamethasone+ Chlorpromazine	213.9±5.9**	207.9±17.5**	278.2±28.3**	332.5±21.3**

\*\* : p<0.01

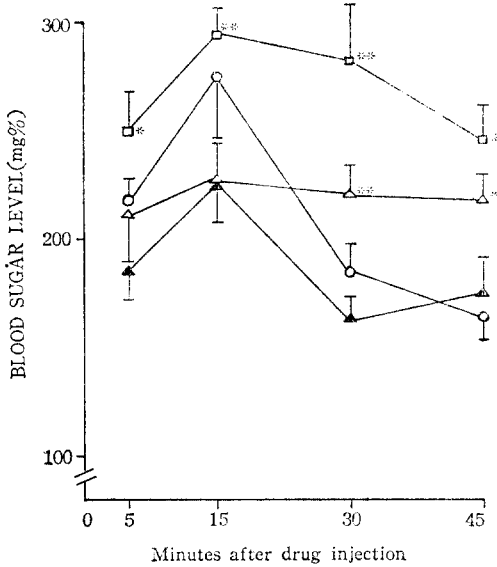


Fig. 5. Influences of dexamethasone( $\Delta$ — $\Delta$ ), dopamine( $\circ$ — $\circ$ ) and chlorpromazine ( $\square$ — $\square$ ) on the increase of blood sugar level induced by metoclopramide 60 mg/kg( $\blacktriangle$ — $\blacktriangle$ ) in mice. (\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ )

를 보였으나(Table 6), dopamine 單獨 注射群에 比하여는 별 變化를 보이지 않았다(Fig.6(a)).

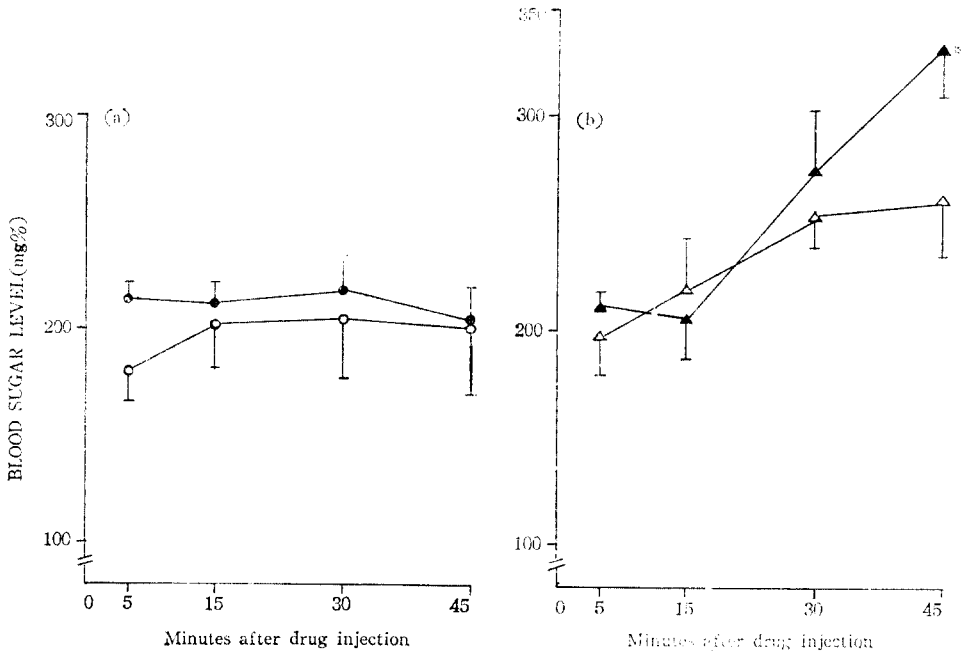


Fig. 6. Influences of dexamethasone( $\bullet$ — $\bullet$ : dexa. + dopamine,  $\blacktriangle$ — $\blacktriangle$ : dexa. + chlorpromazine) on the changes of blood sugar level induced by (a) dopamine( $\circ$ — $\circ$ ) and (b) chlorpromazine( $\triangle$ — $\triangle$ ) in mice. (\*:  $P < 0.05$ )

Dexamethasone을 mouse에 注射하고 1時間 後에 chlorpromazine을 注射하고 5, 15, 30 및 45分後에 測定한 血糖値는 各各 213.9 $\pm$ 5.9, 207.9 $\pm$ 17.5, 278.2 $\pm$ 28.3 및 332.5 $\pm$ 21.3 mg%로서 對照群에 比하여는 統計學的으로 有意義한 증가를 보였으나 (Table 6), chlorpromazine 單獨 注射群에 比하여는 45分의 증가가 統計學的으로 有意義하였다(Fig. 6(b)).

② Dopamine 前處置群

Dopamine을 mouse에 注射한 5分後에 metoclopramide 60 mg/kg를 注射하고 5, 15, 30 및 45分後에 測定한 血糖値는 各各 218.3 $\pm$ 8.1, 275.7 $\pm$ 27.8, 185.5 $\pm$ 14.1 및 165.3 $\pm$ 10.5 mg%로서 對照群에 比하여 15分의 증가는 統計學的으로 有意義하였으나 (Table 7), metoclopramide 60 mg/kg 單獨 注射群에 比하여는 별 變化를 보이지 않았다(Fig. 5).

③ Chlorpromazine 前處置群

Chlorpromazine을 mouse에 注射한 5分後에 metoclopramide 60 mg/kg를 注射하고 5, 15, 30 및 45分後에 測定한 血糖値는 各各 249.5 $\pm$ 18.0, 295.0 $\pm$ 9.0, 214.1 $\pm$ 25.9 및 247.6 $\pm$ 16.2 mg%로서 對照群에 比하여 5分의 증가는 統計學的으로 有意義하였으며 (Table 8), metoclopramide 60 mg/kg 單獨 注射群에 比하여는 모두 統計學的으로 有意義한 증가를 보였따(Fig. 5).

Table 7. Influences of dopamine on the changes of blood sugar level induced by metoclopramide in mice

Min. after injection	5	15	30	45
Blood sugar(mg%)	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.
Medication				
Control	198.1±13.3	192.0±22.4	201.6±15.8	190.2±19.8
Dopamine+ Metoclopramide 60 mg/kg	218.3±8.1	275.7±27.8*	185.5±14.1	165.3±10.5

\*:  $p < 0.05$

Table 8. Influences of chlorpromazine on the changes of blood sugar level induced by metoclopramide in mice

Min. after injection	5	15	30	45
Blood sugar(mg%)	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.	M. ±S. E.
Medication				
Control	200.5±10.8	239.1±25.2	250.0±15.4	278.9±21.0
Chlorpromazine+ Metoclopramide 60 mg/kg	249.5±18.0*	295.0±9.0	284.1±25.9	247.6±16.2

\*:  $p < 0.05$

考 察

Dopamine 길항제로 알려진 metoclopramide 가 血漿 aldosterone 과 18-hydroxycorticosterone 値를 增加시킨다는 것은 잘알려져 있다<sup>16-19, 28, 29)</sup>. 이들 報告에서는 dopamine 이 corticosterone 으로부터 18-hydroxycorticosterone 으로 전환되는 과정에서 抑制적으로 작용하는 modulator 라고 설명하였 으며, metoclopramide 에 의한 血漿 aldosterone 과 18-hydroxycorticosterone 의 增加作用이 noradrenergic, serotonergic, 다른 neurotransmitter system 을 통해서 또는 어떤 미확인된 aldosterone-releasing factor 를 자극하므로써 增加될 수도 있으리라는 가설을 완전히 배제할 수는 없지만 dopamine 受容體를 차단함으로써 增加되었다고 示唆하였다.

Sowers 等<sup>30-33)</sup>은 白鼠實驗에서 metoclopramide 에 의한 aldosterone 分泌의 增加가 levodopa 와 dopamine 의 容량을 증가시킴에 따라 효과적으로 차단되었다고 하였으며, Carey 等<sup>34, 35)</sup>은 人體에서도 이와같은 實驗結果를 報告하였다. 이와같이 metoclopramide 에 대한 aldosterone 의 增加는 dopamine receptor 에서 antagonist 로 作用하기 때문이라는 說이 지대하며, Dunn 等<sup>36)</sup>은 dopamine 이 副腎皮質에서 steroid 合成機轉을 억제시키는 작용이

있다고도 하였으나, 아직 그 精確한 作用機轉은 밝혀져 있지 않다.

또한 中樞神經系에 作用하는 藥物들은 神經傳達物質遊離에 變化를 일으켜 hypothalamic-pituitary function 에 영향을 줄 수 있는데 phenothiazine 系統 藥物중에서 chlorpromazine 은 endocrine system 에 많은 影響을 끼친다<sup>37)</sup>. 그 중에서도 adrenal-pituitary axis 에 關한 作用, 즉 adrenal function 을 抑制<sup>38)</sup>시키는지 增加<sup>39)</sup>시키는지에 對해서는 상반된 主張이 있으나 Hung 等<sup>40)</sup>은 corticotropin 遊離에 對한 chlorpromazine 의 直接作用은 확실하지 않으나, chlorpromazine 투여로 corticosterone 量이 減少되는 경우에도 adrenal gland 무게는 증가되어 있는 것으로 보아 hypothalamic-pituitary function 이 抑制되는 것이 아니라, chlorpromazine 에 의하여 steroid 合成機轉이 선택적으로 抑制되는 것이라고도 하였으며, 그 외에 dopamine 拮抗作用을 비롯하여 여러가지 藥理作用이<sup>29)</sup> 알려져 있기도 하다.

이와 더불어 血糖調節에 關여하는 조절인자로서는 이미 많은 學者들에 의해 報告되어 있으며<sup>41-43)</sup>, ACTH, growth hormone, glucocorticoid, thyroxine, glucagon 및 epinephrine 등 여러 hormone 과 신세노판에서의 glucose 재흡수 능력에 따라 血糖値가 調節된은 周知의 사실이다. 그리하여 血漿 corticosterone 値와 병행하여 血糖値를 測定하여 關聯性을 알아보고자 하였다.



本實驗에서는 metoclopramide가 血漿 corticosterone 値와 血糖値變動에 미치는 影響을 알아보고, 이에 대한 dopamine, dexamethasone, dopamine 과 拮抗作用이 있는 것으로 알려진 chlorpromazine 의 效果와 比較觀察하였다.

그 結果, 血漿 corticosterone 値에 대한 實驗에서 metoclopramide 을 20 mg/kg, 40 mg/kg 및 60 mg/kg 로 劑量을 增加하여 부어함에 따라 血漿 corticosterone 値는 增加하는 傾向을 보였으며, dexamethasone 을 前處置하였을 때 metoclopramide 60 mg/kg 에 의한 血漿 corticosterone 增加作用이 현저하게 억제되었는데, chlorpromazine 으로 보 더스 減少하는 傾向을 나타내었던 血漿 corticosterone 値는 dexamethasone 前處置로 현저히 抑制되었다. 정상 血漿 corticosterone 値가 dexamethasone 에 의하여도 多少 減少되는 傾向을 보였으나, 현저하게 억제되지는 않았다. 이것을 本實驗에서 부어 後 測定한 時間이 짧았기 때문이라 생각된다.

Chlorpromazine 에 의한 血漿 corticosterone 値 減少作用은 Hung 等<sup>40)</sup>에 의해 副腎에서 steroid 合成機轉이 선택적으로 抑制되었다고 볼 수도 있고, Hodges 等<sup>46)</sup>에 의해 corticotropin-regulatory hormone 의 分泌가 減少되어서 血漿 corticosterone 減少가 초래되었으리라고 볼 수도 있으나, dexamethasone 前處置로 metoclopramide 의 血漿 corticosterone 增加作用은 현저히 억제되었고, chlorpromazine 의 血漿 corticosterone 値는 더욱 억제된 것으로 보아 ACTH 에 의한 steroid 合成機轉이 抑制되었으리라 추측된다.

또한 dopamine 과 chlorpromazine 各各의 前處置에 의하여 metoclopramide 60 mg/kg 의 血漿 corticosterone 增加作用이 현저히 抑制되는 傾向을 보였는데, chlorpromazine 이 metoclopramide 의 血漿 corticosterone 의 增加作用을 억제시켰으나, dopamine 이 더욱 뚜렷하게 metoclopramide 血漿 corticosterone 增加作用을 억제시킨 것으로 보아 metoclopramide 의 血漿 corticosterone 增加作用은 dopamine 受容體에 拮抗적으로 作用한다는 많은 報告와 일치하는 結果로 思料된다.

— 血糖値에 對한 實驗에서 metoclopramide 는 60mg/kg 에서 增加를 보였을 뿐 별 變化를 보이지 않았으나, dopamine 과 chlorpromazine 에 의해서는 현저한 增加를 나타내었다. Chlorpromazine 에 의한 血糖增加作用은 血糖量調節에 관여하는 인자 중 gluco-

corticoid 作用 外에도 insulin 遊離에도 影響을 미치고<sup>25,47)</sup> glucose 에 對한 耐성이 장애를 일으키 血糖을 上昇<sup>48,49)</sup>시킨다는 견해와 일치된 結果로 思料된다. Dexamethasone 으로 血糖値의 變化는 볼 수 없었으나, dexamethasone 前處置 後 metoclopramide 60 mg/kg, dopamine 과 chlorpromazine 은 모두 현저한 增加를 보이므로써 dexamethasone 으로 血糖增加作用이 抑制되지 않았음을 보여 주어 血漿 corticosterone 値변동과 관련성을 證明하기에는 어려운데 直面하였다.

— dopamine 前處置는 metoclopramide 60mg/kg 의 血糖値에 별 影響을 주지 못하였으나, chlorpromazine 前處置는 metoclopramide 60 mg/kg 血糖値를 顯著히 增加시키므로써 metoclopramide 血糖增加作用의 機轉을 血漿 corticosterone 增加作用과는 달리 dopamine 受容體와는 관련 짓기가 어렵다고 본다.

이로써, metoclopramide 의 血漿 corticosterone 增加作用과 血糖增加作用의 相互關係를 闡明할 수 있게 說明하기는 어려운 것으로 思料되지만 metoclopramide 에 의한 血漿 corticosterone 增加作用은 dopamine 에 對한 拮抗作用과 일부 ACTH 에 의한 steroid 合成과정의 變化에 基因하는 것으로 생각되며, metoclopramide 의 血糖增加作用에 對한 精確한 기전과 metoclopramide 의 dopamine 性調節에 對해서는 中樞에서의 작용과 아울러 catecholamine 과의 關係 등 많은 研究가 뒤따라야 할 것으로 思料되는 바이다.

## 結 論

Sowers 等<sup>16,17)</sup>은 dopamine 과 拮抗作用이 있는 metoclopramide가 血漿 18-hydroxycorticosterone 値를 增加시킨다고 하였고, dopamine 은 副腎皮質의 steroid 合成을 抑制하는 作用이 있다<sup>39)</sup>고 하였기에 metoclopramide 의 血漿 corticosterone 과 아울러 血糖値變動에 對한 機轉을 알아보고자 dexamethasone, dopamine 및 chlorpromazine 을 使用하여 實驗 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 血漿 corticosterone 値는 metoclopramide(20 mg/kg, 40 mg/kg 및 60mg/kg)에 의하여 顯著的 增加를 보였으나, dopamine, chlorpromazine 및 dexamethasone 에 依하여는 別 變化를 보이지 않았다.

2. Metoclopramide(20 mg/kg, 40 mg/kg 및 60

mg/kg)의 血漿 corticosterone 增加作用은 dexamethasone, dopamine 및 chlorpromazine 에 의하여 顯著히 抑制되었다.

3. Dopamine 의 血漿 corticosterone 値는 dexamethasone 에 의하여 다소 抑制되었으나, chlorpromazine 의 血漿 corticosterone 値는 顯著히 抑制되었다.

4. 血糖値는 metoclopramide(20 mg/kg 및 40mg/kg)과 dexamethasone 에 의하여는 別 變化를 보이지 않았으나, metoclopramide(60 mg/kg), dopamine 과 chlorpromazine 에 의하여 顯著히 增加되었다.

5. Metoclopramide(60 mg/kg)의 血糖增加作用은 dopamine 에 의하여는 別 變化를 보이지 않았으나, dexamethasone 과 chlorpromazine 에 의하여 顯著히 增加되었다.

6. Dopamine 과 chlorpromazine 의 血糖增加作用은 dexamethasone 에 의하여 抑制되지 않았다.

本 實驗結果는 metoclopramide 에 의한 血漿 corticosterone 과 血糖値의 變化의 일관성을 설명하기에는 부족하나, 以上の 成績으로 미루어 보아, metoclopramide 의 血漿corticosterone 增加作用은 抗 dopamine 性 作用과 일부 腦下垂體 ACTH 遊離作用에 기인된다고 생각되며, 血糖値의 變動에 대한 작용의 詳細으로는 glucocorticoid 類의 血糖上昇作用으로 보기 어려우며, 이에 대해서는 交感神經系 및 中樞神經系에 대한 作用 등이 앞으로 追究되어야 할 것이다.

參 考 文 獻

1. Dolphin A, Jenner P, Marsden CD, Pycock C, Tarsy D: Pharmacological evidence for cerebral dopamine receptor blockade by metoclopramide in rodents. *Psychopharmacologia (Berl)* 1975 ; 41 : 133.
2. Jenner P, Marsden CD, Peringer E: Behavioural and biochemical evidence for cerebral dopamine receptor blockade by metoclopramide in rodents. *Proc Br Pharmacol Soc* 1975, p 275.
3. Peringer E, Jenner P, Donaldson IM, Marsden CD: Metoclopramide and dopamine receptor blockade. *Neuropharmacology* 1976 ; 15 : 463.

4. Jenner P, Einott PNC, Clow A, Reavill C, Marsden CD: A comparison of in vitro and in vivo dopamine receptor antagonism produced by substituted benzamide drugs. *J Pharm Pharmacol* 1978 ; 30 : 46.
5. Day MD, Blower PR: Cardiovascular dopamine receptor stimulation antagonized by metoclopramide. *J Pharm Pharmacol* 1975 ; 27 : 276.
6. McNeilly AS, Thorner MO, Volans G, Besser GM: Metoclopramide and prolactin. *Br Med J* 1974 ; 2 : 279.
7. Delitala G, Masala A, Alagna S, Devilla L: Metoclopramide and Prolactin secretion in man: effects of pretreatment with L-dopa and 2-bromo- $\alpha$ -ergocryptine (CB-154). *IRCS Med Sci* 1975 ; 3 : 274.
8. McCallum RW, Sowers JR, Hershman JM, Sturdevant RAL: Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976 ; 42 : 1148.
9. Sowers JR, McCallum RW, Hershman JM, Carlson HE, Sturdevant RAL, Meyer N: Comparison of metoclopramide with other dynamic tests of prolactin secretion *J Clin Endocrinol Metab* 1976 ; 43 : 679.
10. Sowers JR, Carlson HE, Brantbar N, Hershman JM: Effect of dexamethasone on prolactin and TSH responses to TRH and metoclopramide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 ; 44 : 237.
11. Healy DL, Burger HG: Sustained elevation of serum prolactin by metoclopramide: a clinical model of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46 : 709.
12. Aono T, Shioji T, Kinugasa T, Onishi T, Kurachi K: Clinical and endocrinological analyses of patients with galactorrhea and menstrual disorders due to sulpiride or metoclopramide. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 ; 47 : 675.
13. Carlson HE, Briggs JE, McCallum RW: Stimulation of prolactin secretion by metoclopramide in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1977 ; 154 : 475.

14. Scanlon MF, Weightman DR, Mora B, Heath M, Shale DJ, Snow MH, Hall R: Evidence for dopaminergic control of thyrotrophin secretion in man. *Lancet* 1977; 2: 421.
15. Quigley ME, Judd SJ, Gilliland GB, Yeu SSC: Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 718.
16. Sowers JR, Beck FWJ, Stern N, ASP N: Effect of metoclopramide on plasma corticoid levels in sheep. *Endocrinology* 1983; 113: 903.
17. Sowers JR, Berg G, Tuck ML, Martin VS, Chandler DW, Mayes DM: Dopaminergic modulation of 18-hydroxycorticosterone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 523.
18. Sowers JR, Sharp B, Levin ER, Golub MS, Eggena P: Metoclopramide, a dopamine antagonist, stimulates aldosterone secretion in rhesus monkeys but not in dogs or rabbit. *Life Sci* 1981; 29: 2171.
19. Sowers JR, Berg G, Martin VS, Mayes DM: Dopaminergic modulation of aldosterone secretion in the rhesus monkey: Evidence that dopamine effects the late pathway of aldosterone biosynthesis by inhibiting the conversion of corticosterone to 18-hydroxycorticosterone. *Endocrinology* 1982; 110: 1172.
20. Goodman LS, Gilman A: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 7, MacMillan, 1985, p 391.
21. Crame GE: Clinical Psychopharmacology in its 20th year. *Science* 1973; 181: 124.
22. Gardos G, Cole JO: Maintenance antipsychotic therapy: is the cure worse than the disease? *Am J Psychiatry* 1976; 133: 32.
23. Synder SH, U Pritchard D, Greenberg DA: Neurotransmitter receptor finding in the brain. In *psychopharmacology* eds, Lipton MA, Dimascio A, Killan KF, Raven Press, 1978, p 361.
24. Garlession A: Mechanism of action neuroleptic drugs. In *psychopharmacology*, (eds), Lipton MA, Dimascio A, Kilam KE, Raven Press, 1978, p 1057.
25. Erle G, Basso M, Federspil G, Siculo N, Scan dellari C: Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 15.
26. Zenker N, Bernstein DE: The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma. *J Biol Chem* 1958; 231: 695.
27. Nelson N: A Photometric adaptation of the Somogy method for the determination of glucose. *J Biol Chem* 1944; 153: 375.
28. Brown RD, Wisgerhof M, Jiang N, Keo P, Hegstad R: Effect of metoclopramide on the secretion and metabolism of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1014.
29. Edwards CRW, AL-dujaili EAS, Boscaro M, Quyyumi S, Miall PA, REES LH: In vivo and in vitro studies on the effect of metoclopramide on aldosterone secretion. *Clin Endocrinol* 1980; 13: 45.
30. Sowers JR, Tuck ML, Barrett J, Sambhi MP, Golub MS: Dopaminergic control of aldosterone secretion is independent of the renin-angiotension system in rats. *Clin Sci* 1980; 59: 1015.
31. Sowers JR, Sollars E, Barrett JD, Sambhi MP: Effect of L-dopa and bilateral nepirectomy on the aldosterone response to metoclopramide. *Life Sci* 1980; 27: 497.
32. Sowers JR, Sollars E, Turk ML, ASP N: Dopaminergic modulation of renin activity, aldosterone and prolactin secretion in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 164: 598.
33. Sowers JR, Tuck ML, Golub MS, Sollars E: Dopaminergic control of aldosterone secretion is independent of alterations in renin secretion. *Endocrinology* 1980; 137: 937.
34. Carey RM, Thorner MO, Ortt EM: Dopaminergic inhibition of metoclopramide-induced aldosterone secretion in man. *J Clin Invest* 1980; 66: 10.

35. Sowers JR, Brickman AS, Sowers DK, Berg G: Dopaminergic modulation of aldosterone secretion in man is unaffected by glucocorticoids and angiotensin blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 ; 52 : 1078.
36. Dunn MG, Bosmann HB: Peripheral dopamine receptor identification: Properties of a specific dopamine receptor in the rat adrenal zona glomerulosa. *Biochem Biophys Res Comm* 1981 ; 98 : 892.
37. De wide D: Chlorpromazine and endocrine function. *Pharmacol Rev* 1967 ; 19 : 251.
38. Egdahl RL, Richards JB: Effect of chlorpromazine on pituitary ACTH secretion in the dog. *Am J Physiol* 1956 ; 185 : 235.
39. Mark BH, Hall MM, Bhattacharya AN: Psychopharmacological effects and pituitary adrenal activity. *Prog Brain Res* 1970 ; 32 : 57.
40. Hung F, Chan MY: The effect of long-term chlorpromazine and desipramine treatment on adrenal corticosterone, cyclic AMP and cholesterol distribution in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1981 ; 8 : 567.
41. Mayer J: Regulation of energy intake and the body weight, the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 1961 ; 63 : 15.
42. Shimazu T, Ogasawara SL: Effects of hypothalamic stimulation on gluconeogenesis and glycolysis in rat liver. *Am J Physiol* 1975 ; 228 : 1787.
43. Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW, Granner DK: *Harper's review of biochemistry*, ed 20. Lange Medical Publications, 1985, p 265.
44. Rivier C, Brown stein M, Spiess J, River J, Vale W: In vivo corticotropin-releasing factor-induced secretion of adrenocorticotropin,  $\beta$ -endorphin and corticosterone. *Endocrinology* 1982 ; 110 : 272.
45. Vale W, Vaughan J, Smith M, Yamamoto C, River J, Rivier C: Effects of synthetic ovine corticotropin-releasing factor, glucocorticoids, catecholamines, neurohypophyseal peptides and other substances on cultured corticotropic cells. *Endocrinology* 1983 ; 113 : 1121.
46. Hodges JR, Witex U: Brain-hypothalamo-pituitary activity in the chlorpromazine-treated rat. *J Endocrinol* 1978 ; 77 : 54.
47. Erle G, Basso M, Federspil G, Siculo N, Scandellari C: Effect of Chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977 ; 11 : 15.
48. Bonaccorsi A, Garattini S, Yori A: Studies on the hyperglycemia induced by Chlorpromazine in rats. *Br J Pharmacol* 1964 ; 23 : 93.
49. Mennear JH, Miya TS: Chlorpromazine induced glucose intolerance in the mouse. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970 ; 133 : 770.