

백서적출소장편 운동변화에 대한 Morphine 과 Metoclopramide의 영향*

계명대학교 의과대학 약리학교실

김 수 경

=Abstract=

Effects of Morphine and Metoclopramide on the Contractile Response of the Isolated Rat Small Intestine

Soo Kyung Kim, MD

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

Many reports have shown that morphine produces profound effects on the gastrointestinal motility that include changes in peristaltic activity, intramural pressure and sphincter tone. And recently, the effects of opiates on the gastrointestinal tract are complex and apparently involve both a peripheral and a central action, and have variety of animal species. Also, the author has been reported that the stimulatory effect of metoclopramide on gastrointestinal tract is related to augment acetylcholine release partially.

Therefore, the author investigated the peripheral cholinergic property of morphine as comparative with cholinergic action of metoclopramide in the isolated rat (normal and morphine-tolerant: 20mg/kg i.p. for 7days) small intestine.

The results obtained are summarized as follows:

1. Morphine(10^{-8} – 10^{-5} M) decreased dose-dependently the motility of the normal isolated rat small intestine, but increased the tone of it. Metoclopramide (10^{-8} – 10^{-5} M) increased the motility and tone of the isolated rat small intestine.
2. In the morphine-tolerant rat, morphine-induced contractile response of small intestine was less sensitive to morphine than that of the normal rat, and morphine(10^{-8} – 10^{-7} M) produced inhibitory effect on the motility and tone of isolated rat small intestine.
3. Morphine-induced contractile response was inhibited by naloxone markedly, and metoclopramide-induced contractile response was inhibited by atropine pretreatment markedly.
4. Morphine produced partially inhibitory effect on the metoclopramide-induced contractile response in the morphine-tolerant rat.
5. Morphine or metoclopramide-induced contractile response was not affected markedly by dibenamine(10^{-8} M), propranolol(10^{-8} M) and hexamethonium(10^{-8} M) in the normal isolated rat small intestine.

*이 논문은 1988년도 계명대학교 음종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이어졌다.

서 론

Morphine과 기타 나약제통의 약물이 위장관의 운동성에 미치는 영향에 관한 연구는 매우 많으며, Paton¹⁾이 guinea-pig 적출소장에서 morphine의 운동성 억제는 postganglionic cholinergic stimulation에 의한다고 보고한 이래 장관의 연동운동, 관강내의 압력 및 활성근의 긴장도 등에 대한 연구가 활발해졌다. 그러나 위장관에 대한 opiates 계약물효과 및 그 기전에 대해서는 아직 명확치 않으나 동물에 따라서 뿐만 아니라 장관의 부위마다 차이가 있으므로 국소작용¹⁻¹¹⁾과 종주작용¹²⁾에 기인한다고 한다. 사람을 비롯한 여러 동물실험에서 morphine은 소장의 연동운동은 억제시키나, 관강내의 압력 및 활성근의 긴장도는 증가시킨다고 한다^{1-7,13)}. Morphine의 장관운동에 대한 기전에 대하여 Ito와 Tajima¹¹⁾는 neurotransmitter, acetylcholine과의 관련성을 주장하여 morphine이 myenteric plexus 신경탈단에서 acetylcholine 방출을 억제하여 guinea-pig 회장의 수축력을 억제시킨다고 하였으며^{1,9-11)}, North와 Tonini¹²⁾는 mouse vas deferens 실험에서 morphine이 교감신경체탈단에서 norepinephrine 분비를 촉진시켜서 수축력을 억제시킨다고 하였다. 한편 Burks와 Long¹³⁾과 Burks¹⁴⁾는 마약성 진통약물이 개와 배서적출장질편에서 5-hydroxytryptamine(5-HT)의 유리를 증가시켜 소장의 운동성을 흥분시킨다고 하였고 Huidobro-Toro와 Way¹⁵⁾는 morphine이 배서적출장질편에서 흥분적으로 작용하며, 이는 naloxone으로 차단되었고 atropine이나 hexamethonium은 morphine의 작용에 아무 영향을 주지 못한 것으로 보아 choline 성 신경전달파는 무관하며 morphine의 작용은 opiate receptor에 의한다고 하였다.

이렇듯 morphine의 작용 중 국소작용에 대한 여러 학설 이외에도 Jhamandas 등¹⁶⁾은 morphine 금단증성이 중추적으로 choline 성 신경말단에서 유리되는 acetylcholine과 관계가 있다고 보고하였다.

또한 저자는 위장관계통에 흥분적으로 작용하는 약물 metoclopramide가 acetylcholine 유리와 관계가 있다고 보고한 바¹⁷⁾ 있으므로 본 실험에서 적출서소장에서 metoclopramide의 cholinergic action과 morphine의 cholinergic property 및 morphine의 장관운동에 대한 효과 및 그 기전을 알아보기 위하여 정상백서와 하루에 20mg/kg 씩

복강내로 1주일간 투여하여 morphine에 대한 내성을 유발케 한 백서를 비교관찰하여 다음과 같은 흥미있는 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

실험동물로는 동일장소에서 1주일 이상 사육한 채 중 200-300g의 건강한 백서를 암수 구별없이 사용하였다. 백서를 단두하여 즉사케 하고 즉시 장관을 적출하여 Locke액에 저장한 후 1.0±0.1cm로 절단하여 실험에 사용하였다. 장편은 37±0.1°C로 유지케 한 향온조종의 10ml 용기의 magnus 장치에 연결하고 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스를 계속 공급하여 그 장편의 자발운동을 isometric transducer(Narco Biosystem 사, F-60)에 연결하여 physiograph(Narco Biosystem 사, MK-IV-P)로 기록 관찰하였다.

각 실험에 사용한 적출소장편수는 6예 이상이었으며, 각 약물은 일정시간 경과후 장편의 수축운동이 일정하여졌을때 용기내에 추가하였다.

실험군은 다음과 같이 구분하였다.

1. 정상군

2. Morphine-tolerant군: 20mg/kg/d로 복강내에 1주일간 투여한 군

* 실험에 사용한 약물은 다음과 같다.

Metoclopramide: Sigma Chemical Company

Morphine: Jeil Pharm. Company

Naloxone: Sigma Chemical Company

Atropine: Sigma Chemical Company

Dibenamine: Sigma Chemical Company

Propranolol: Sigma Chemical Company

Hexamethonium: Sigma Chemical Company

성 적

1. Morphine과 metoclopramide의 작용

1) 정상군

적출소장 평활근에 morphine 10⁻⁸M부터 절차적으로 증량하여 10⁻⁷M, 10⁻⁶M 및 10⁻⁵M 농도까지 4분간격으로 계속 주가하면, 그 주가한 농도에 따라 수축성은 감소하였으나 긴장성은 계속 상승하여 10⁻⁶M 농도에서 최고효과를 나타내고 차츰 감소되었다(Fig 1-A). 적출소장 평활근에 metoclopra-

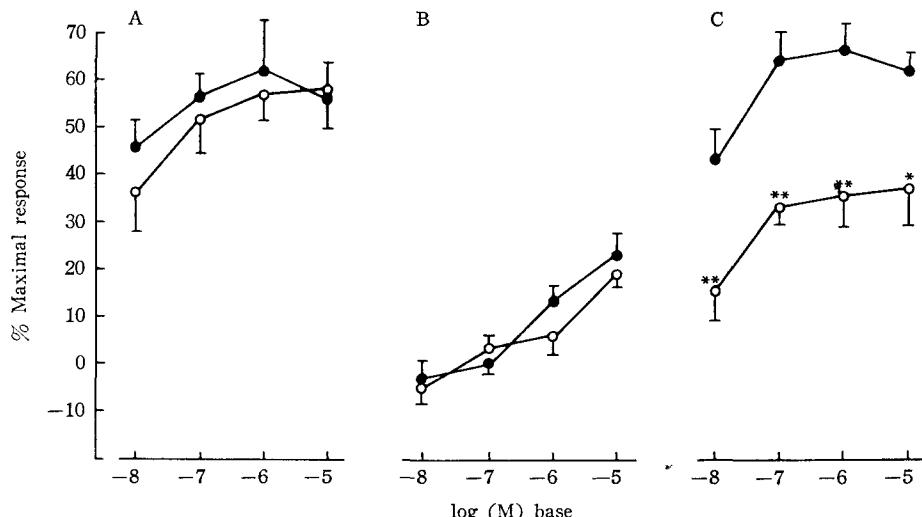


Fig 1. Effects of morphine and metoclopramide on the contractile response of the isolated rat small intestine. Dose-response curves for morphine (normal: A, morphine-tolerant: B) and metoclopramide (C) were performed before (●) and after (○) the pretreatment of atropine (10^{-8} M). **: $p < 0.02$, *: $p < 0.05$

mide 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 증량하여 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성과 긴장성이 계속 상승하여 10^{-5} M의 농도에서 최고의 효과를 나타내고 감소되었다(Fig 1-C).

2) Morphine-tolerant 군

적출소장 평활근에 morphine 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 증량하여 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성 및 긴장성이 다소 증가하였으나 그 변화가 뚜렷하지는 않았다(Fig 1-B).

2. Metoclopramide 수축작용에 미치는 morphine 의 작용

1) 정상군

적출소장 평활근에 morphine 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 metoclopramide 10^{-8} M과 10^{-7} M 농도를 4분 간격으로 주가시 metoclopramide에 의한 평활근의 수축성과 긴장성이 더욱 증가하는 경향을 보였다(Fig 2-A).

2) Morphine-tolerant 군

적출소장 평활근에 morphine 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 metoclopramide 10^{-8} M 농도를 주가시 metoclopramide에 의한 평활근의 수축성과 긴장성이 별 변화를 주지 못하였으며(Fig 2-B-1), 10^{-5} M 및 10^{-4} M 농도 metoclopramide 주가시 metoc-

lamine에 의한 평활근의 수축성과 긴장성이 다소 억제되었다(Fig 2-B-2).

3. Atropine, dibenamine, proranolol 및 hexamethonium 의 작용

1) Atropine 의 작용

① 정상군

적출소장 평활근에 atropine 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성과 긴장성이 atropine 10^{-8} M 농도를 전처치하지 않은 군에 비하여 다소 억제되었다(Fig 1-A). 적출소장 평활근에 atropine 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 metoclopramide 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성과 긴장성이 atropine 10^{-8} M 농도를 전처치하지 않은 군에 비하여 험저히 억제되었다(Fig 1-C).

② Morphine-tolerant 군

적출소장 평활근에 atropine 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 증량하여 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성 및 긴장성의 변화는 atropine 10^{-8} M 농도를 전처치하지 않은 군에 비하여 별 변화를 보이지 않았다

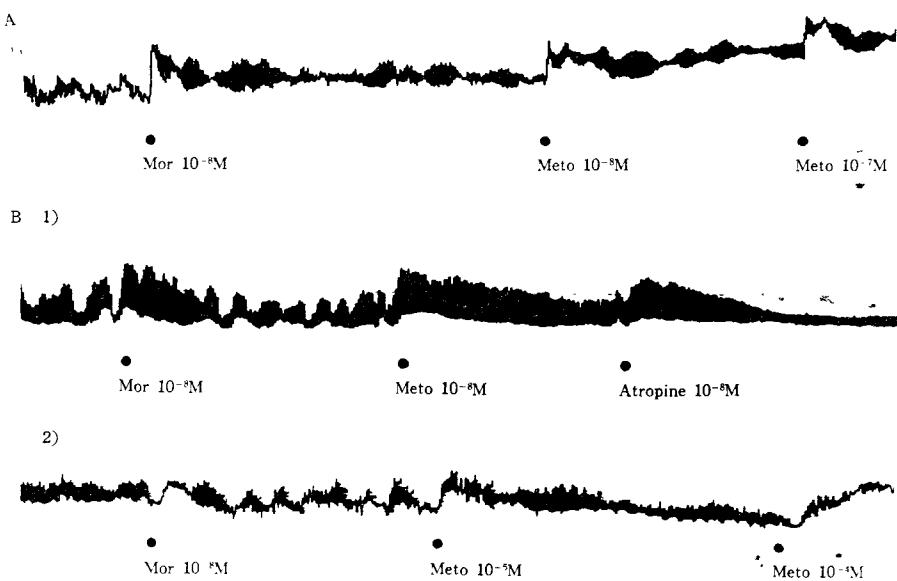


Fig 2. Effect of morphine on the contractile response of metoclopramide in the normal (A) and morphine-tolerant(B) isolated rat small intestine.

(Fig 1-B).

2) Dibenamine의 작용

① 정상군

적출소장 평활근에 dibenamine 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분 간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성은 억제되었으나 긴장성은 점차 증가하였다(Fig 3-A). 적

출소장 평활근에 dibenamine 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 metoclopramide 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분 간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성과 긴장성이 점차 증가하였다(Fig 3-C).

② Morphine-tolerant 군

적출소장 평활근에 dibenamine 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-8} M 농도부터 점차적으로

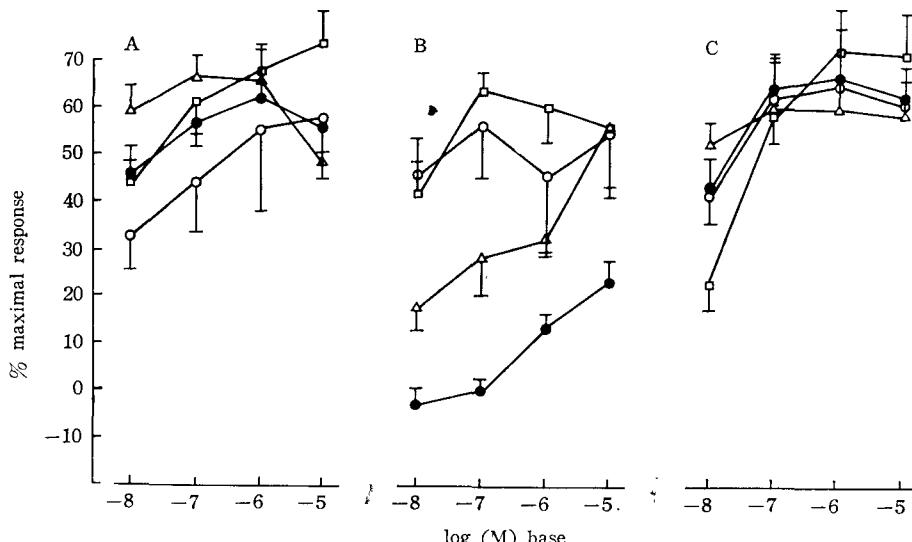


Fig 3. Effects of dibenamine 10^{-8} M(○-○), propranolol 10^{-8} M(△-△) and hexamethonium 10^{-8} M(□-□) on the contractile response of morphine (normal:A, morphine-tolerant:B) and metoclopramide(C) in the isolated rat small intestine.
●---●: control

10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분 간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 다소 수축성은 억제되었으나 긴장성은 증가하였다(Fig 3-B).

3) Propranolol의 작용

① 정상군

적출소장 평활근에 propranolol 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분 간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성과 긴장성이 10^{-6} M 까지 증가하였다(Fig 3-A). 적출소장 평활근에 propranolol 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 metoclopramide 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분 간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성과 긴장

성이 증가하였다(Fig 3-C).

② Morphine-tolerant 군

적출소장 평활근에 propranolol 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분 간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 다소 수축성은 억제되었으나 긴장성은 점차 증가하는 경향을 나타내었다(Fig 3-B).

4) Hexamethonium의 작용

① 정상군

적출소장 평활근에 hexamethonium 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분 간격으로 계속 주가하면 주가한 농도에 따라 수축성과

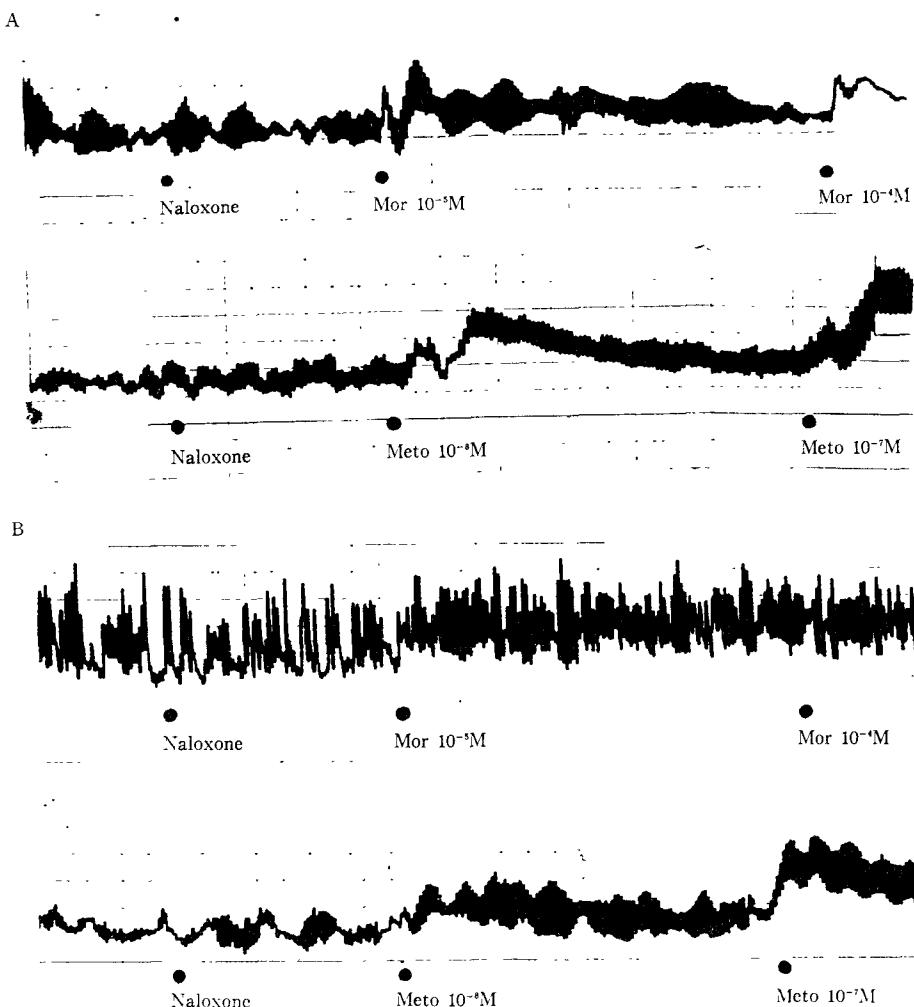


Fig 4. Effect of naloxone on the contractile response of morphine or metoclopramide in the normal (A) and morphine-tolerant (B) isolated rat small intestine.

긴장성이 점차 증가하는 경향을 나타내었다(Fig 3-A). 적출소장 평활근에 hexamethonium 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 metoclopramide 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분 간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 수축성과 긴장성이 증가하였다(Fig 3-C).

② Morphine-tolerant 군

적출소장 평활근에 hexamethonium 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-8} M 농도부터 점차적으로 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도까지 4분 간격으로 계속 주가하면 그 주가한 농도에 따라 다소 수축성은 억제되었으나, 긴장성은 증가하는 경향을 보였다(Fig 3-B).

4. Morphine 또는 metoclopramide 수축작용에 미치는 naloxone의 작용

① 정상군

적출소장관 강활근에 naloxone 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-5} M 및 10^{-4} M 농도를 주가하면 morphine에 의한 수축성의 감소 및 긴장성이 현저히 억제되어 상호 결합작용을 볼 수 있었으며, naloxone 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 metoclopramide 10^{-8} M 및 10^{-7} M 농도를 주가하면 metoclopramide에 의한 수축성 및 긴장성이 별 영향을 받지 않았다(Fig 4-A).

② Morphine-tolerant 군

적출소장 강활근에 naloxone 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 morphine 10^{-5} M 및 10^{-4} M 농도를 주가하면 morphine에 의한 수축성의 감소 및 긴장성의 증가가 억제되지 않았으며, naloxone 10^{-8} M 농도를 전처치한 후 metoclopramide 10^{-8} M 및 10^{-7} M 농도를 주가하면 metoclopramide에 의한 수축성 및 긴장성이 별 영향을 받지 않았다(Fig 4-B).

고찰

Gillan과 Pollock⁶⁾는 morphine에 의해서 맥서 terminal colon의 수축력이 용량의존적으로 증가된다고 하였고 이는 Long Evans rat가 Sprague-Dawley나 Wister rat보다 더 민감한 반응을 보였다고 하였으며 Ito와 Tajima¹¹⁾는 guinea-pig 회장이나 mouse의 vas deferens에서 morphine (10^{-8} M 및 10^{-7} M)은 acetylcholine 유리를 억제하여 수축력이 억제된다고 보고하였다. Morphine에 의한 장관수축 운동의 변화는 동물 종류에 따라 차

이가 있을 뿐만 아니라, 동일한 동물에서도 부위간에도 차이가 있으며 그 기전에 대해서도 명확치가 않다. Paton¹²⁾은 적출 guinea-pig 회장의 신경 말단에서 acetylcholine 유리를 억제시키기 때문에 수축력이 억제된다고 하였으며, Szerb¹³⁾은 morphine과 교감신경계의 관계를 본 실험에서 morphine이 adrenaline이나 histamine에 의한 장관 수축억제효과에는 유의한 관계를 나타내지 못하였으나 dopamine의 억제작용은 억제시켰다고 하였다.

Jhamandas 등¹⁴⁾에 의하면 morphine의 금단증상이 중추적으로 choline 성 신경 말단에서 유리되는 acetylcholine과 관계가 있다고 하여 morphine과 acetylcholine과의 중추에서의 관련성도 시사하였다. 그러나 Grumbach¹⁵⁾는 이에 상반되는 보고를 하였던 바 장관운동에 대해서는 기전이 명확하지가 못하다. 본 실험에서는 정상군과 morphine을 하루에 20mg/kg로 1주일간 복강내 주사하여 내성을 유발케 한 군에서 morphine의 백서적 출소장 수축 운동에 미치는 영향을 관찰하였으며, metoclopramide의 적출백서장의 수축작용의 기전이 부분적으로는 choline 성 작용에 기인한다고 하므로^{17,20-22)} morphine의 장관에 대한 작용을 관찰함에 있어 metoclopramide와 병합두여시 및 항choline 성 대표약물인 atropine 및 교감신경차단 및 자율신경절차단약물을 전처치하여 morphine 및 metoclopramide에 의한 장관운동의 변화를 관찰하였으며 또한 morphine 결합제인 naloxone을 전처치하여 morphine 및 metoclopramide의 작용반응을 비교 관찰하였다.

Metoclopramide는 10^{-8} M, 10^{-7} M 및 10^{-6} M 농도로 중량함에 따라 적출소장편의 수축성과 긴장성이 증가되었으며 10^{-8} M 농도 atropine을 전처치하므로써 metoclopramide에 의한 평활근의 수축성과 긴장성이 현저하게 억제되었다. 정상군에서 morphine은 10^{-8} M, 10^{-7} M 및 10^{-6} M 농도로 중량함에 따라 적출장관편의 수축성은 억제되었지만, 긴장성은 증가되었으며 10^{-8} M 농도의 atropine을 전처치하므로써, morphine에 의한 평활근의 수축성과 긴장성이 다소 감소되는 경향을 보였으나 유의하지는 않았다. Morphine-tolerant 군에서 morphine 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도로 중가함에 따라 적출소장편의 수축성 및 긴장성이 10^{-8} M 및 10^{-7} M에서는 별 변화가 없었으나 10^{-6} M 및 10^{-5} M 농도에서는 수축성은 다소 억제되고 긴장성은 다소 증가하는 경향을 보였으며, atropine 10^{-8} M 농도를 전

처치하여도 morphine에 의한 평활근의 수축성 및 긴장성의 변화에 별 영향을 주지 못하였다. 이것은 장관운동에 대한 내성이 생긴 것으로 사료되며 Mattila 등^{23~25)}의 결과와 일치한다. Morphine 10⁻⁸M 농도와 metoclopramide 10⁻⁸M 농도를 병합 투여시 각각의 약물에 의한 평활근의 수축성과 긴장성의 증가보다 현저하게 증가되었으며 이것은 atropine 10⁻⁸M 투여로 억제되므로써 choline 성 기전이 관계되는 것으로 생각된다. Dibenamine, propranolol 및 hexamethonium 점쳐치는 morphine 정상군 및 morphine-tolerant 군에서 morphine이나 metoclopramide에 의한 평활근의 수축성과 긴장성변화에 현저한 영향을 주지 못하였으나, propranolol 점쳐치시 morphine-tolerant 군에서 morphine의 평활근에 대한 수축성과 긴장성변화가 정상군과 별 차이가 없었다. 정상군에 naloxone 10⁻⁸M 농도 전처치시에 morphine에 의한 평활근의 수축성과 긴장성의 증가는 현저하게 억제되었으나, metoclopramide에 의한 평활근의 수축성과 긴장성에는 별 영향을 미치지 못하였다. Morphine-tolerant 군에 naloxone 10⁻⁸M 농도 전처치시에는 morphine 및 metoclopramide의 평활근에 대한 작용에 별 영향을 미치지 못한 것으로 보아 morphine에 대한 충분한 내성이 생긴 것으로 생각된다.

Huidobro-Toro 와 Way¹⁶⁾은 백서결장에서 morphine의 수축기전은 5-hydroxytryptaminergic neuron에 의해서 수축된다고 하였다. Surprenant 와 North²⁶⁾는 Guinea-pig의 myenteric plexus에는 한 neuron에 μ -opioid receptor와 α_2 -adrenergic receptor가 동시에 존재하며 morphine의 작용은 이 μ -type의 receptor가 관여된다고 하였다. Huidobro-Toro 와 Way¹⁶⁾는 Ca⁺²의 관계실험에서 Ringer액 중에서 Ca⁺²의 농도를 내리면 morphine의 작용이 소실되는 것으로 보아 morphine과 Ca⁺²는 서로 non-competitive antagonism의 관계가 있다고 하였다^{27,28)}.

Mihara 와 North²⁹⁾는 opioid receptor 중 guinea-pig 장점막에 있는 δ -receptor의 흥분으로 potassium 전도가 증가되어 장기능에 영향을 주게 되어 lumen에서 blood 쪽으로 전해질(물)의 이동 일어나며, 따라서 morphine과 같이 δ -agonist activity가 없는 opioid는 주축성에도 별 영향을 못 줄 뿐만 아니라 장관의 ion 전달에도 영향이 없다고 하였다.

Mattiler²³⁾는 morphine이 guinea-pig의 장관의

평활근의 수축성을 억제시키며 이러한 작용기전은 acetylcholine 유리억제가 주이고^{4,18)} 5-HT, nicotine 및 barium 등의 stimulant가 있을 때 더욱 현저했다고 하였다. 한편 말초적인 작용 이외에도 장관운동은 종주에 의한 것이 더욱 작용한다고 하는 보고가 있는데, morphine을 전신투여한 것보다 대내강투여시 50배나 더 장관운동을 억제시킨다고 하였다³⁰⁾. David 등³¹⁾은 ventricle로 투여된 morphine이 장관의 추진력을 억제시켰으며 naloxone으로 억제되므로써 central opioid receptor가 장관의 추진력에 관여된다고 하였다. 사람의 결장을 적출하여 radioactive acetylcholine이 유리되는 양을 choline 성 신경활성의 지표로 한³²⁾ 실험에서 acetylcholine 유리를 interneuron에서 억제, 즉 non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory nerve의 활성을 억제시 장관평활근의 진장도는 증가되고 추진력은 억제된다고³³⁾ 하였다.

Metoclopramide 작용에 있어서도 사람의 적출결장³⁴⁾, guinea-pig 결장³⁵⁾ 및 guinea-pig 회장^{36,37)}에서 choline 성 작용이 직접 또는 간접적기전이라고 하였고, Fontaine과 Reuse³⁸⁾ 등은 metoclopramide가 noradrenaline, dopamine, procaine 및 morphine의 억제효과³⁷⁾를 모두 경합한다고 하였다.

이 실험으로 보아 morphine의 백서적출소장 평활근의 수축성의 억제 및 긴장성의 증가작용과 metoclopramide의 백서적출소장 평활근에 대한 작용이 서로 협동적으로 나타났지만 choline 성이라고 단정지울 수는 없다. atropine 점쳐치로 metoclopramide의 장관운동은 현저하게 억제되었으나 morphine에 의한 장관운동에 대해서는 다소 억제되는 경향을 보였으나 유의하지 않았다. 그러나 morphine의 장관운동이 그의 결합제인 naloxone으로 억제되는 것으로 보아 opioid receptor에 의한 것으로 생각되며, 20mg/kg/d로 morphine 투여를 1주일간 한 군에서는 내성이 생긴 것으로 사료된다. 그러나 choline 성 기전 및 opiate receptor 관여에 대한 확실한 규명이 있기에 더욱 추구되어야 할 과제로 생각되는 바이다.

요 약

Morphine과 metoclopramide의 장관운동에 관한 기전을 규명코자 정상군과 morphine-tolerant (20mg/kg/d i.p. for 7days) 군에서 백서적출소장평활근의 수축성과 긴장성에 관해서 실험하여 다

음과 같은 결론을 얻었다.

1. Morphine은 투여 농도 증가(10^{-8} — $10^{-5}M$)에 따라 백서적출소장평활근의 수축성은 억제시키고 긴장성은 증가시켰으며, metoclopramide는 투여 농도 증가(10^{-8} — $10^{-5}M$)에 따라 백서적출소장 평활근의 수축성 및 긴장성이 증가되었다.

2. Morphine-tolerant 군에서는 morphine에 의한 백서적출소장평활근의 수축반응이 정상군보다 두화되었으며, $10^{-8}M$ 및 $10^{-7}M$ 의 morphine으로 백서적출소장평활근의 수축성과 긴장성은 억제되었다.

3. Morphine에 의한 수축반응은 naloxone으로 현저하게 억제되었으며, metoclopramide에 의한 수축반응은 atropine으로 현저하게 억제되었다.

4. Morphine은 morphine-tolerant 군에서 metoclopramide에 의한 수축반응을 다소 억제시켰다.

5. Morphine이나 metoclopramide에 의한 수축반응은 dibenamine($10^{-8}M$), propranolol($10^{-8}M$) 및 hexamethonium($10^{-8}M$) 친화제에 의해 정상군에서는 별 영향을 받지 않았다.

이상의 성적으로 보아 morphine과 metoclopramide의 장관수축반응에 대한 기전은 상이하나, morphine의 장관수축반응기전은 neurochemical 한면이 더 주구되어야겠지만 본 실험으로 보아서는 장관에 존재하는 opiate receptor의 작용에 기인되는 것으로 사료되는 바이다.

참 고 문 현

- Paton WDM: The action of morphine and related substances on contraction and on acetylcholine output of coaxially stimulated guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol Chemother* 1957; 12: 119—127.
- Kaymacalan S, Temelli S: Response of the isolated intestine of normal and morphine tolerant rats to morphine and nalorphine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1964; 151: 136—141.
- Pruitt DB, Grubb MN, Jaquette DL, Burks TF: Intestinal effects of 5-hydroxytryptamine and morphine in guinea pigs, dogs, cats and monkeys. *Eur J Pharmacol* 1974; 26: 298—305.
- Grubb MN, Burks TF: Selective antago-
- nism of the intestinal stimulatory effects of morphine by isoproterenol, prostaglandin E₁ and theophylline. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 193: 884—891.
- Huidobro-Toro JP, Way EL: The effect of narcotic agonists and antagonists on the rat colon. *Proc West Pharmacol Soc* 1976; 19: 278—281.
- Gillan MGC, Pollock D: Investigation of the effects of drugs on morphine-induced contractions of the isolated colon of the rat. *Br J Pharmacol* 1976; 57: 444.
- Huidobro-Toro JP, Harris RA, Loh HH, Way EL: Effects of hypothyroidism on the response of the rat colon to morphine. *Eur J Pharmacol* 1978; 52: 191—195.
- Gyang EA, Kosterlitz HW: Agonist and antagonist actions of morphine-like drugs on the guinea-pig isolated ileum. *Br J Pharmacol Chemother* 1957; 12: 119—127.
- Greenberg R, Kosterlitz HW, Waterfield AA: The effects of hexamethonium, morphine and adrenaline on the output of acetylcholine from the myenteric plexus-longitudinal muscle preparation of the ileum. *Br J Pharmacol* 1970; 40: 533—534.
- Kosterlitz HW, Waterfield AA: In vitro models in the study of structure activity relationships of narcotic analgesics. *Ann Rev Pharmacol* 1975; 15: 29—47.
- Ito Y, Tajima K: Action of morphine on the neuro-effector transmission in the guinea-pig ileum and in the mouse vas deferens. *J Physiol* 1980; 307: 367—383.
- North RA, Tonini M: The mechanism of action of narcotic analgesics in the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1977; 61: 541—549.
- Burks TF, Long JP: Release of intestinal 5-hydroxytryptamine by morphine and related agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 156: 267—276.
- Burks TF: Mediation by 5-hydroxytryptamine of morphine stimulant actions in dog intestine. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;

- 185 : 530—539.
15. Huidobro-Toro JP, Way EL: Contractile effect of morphine and related opioid alkaloids, β -endorphin and methionine enkephalin on the isolated colon from Long Evans rats. *Br J Pharmacol* 1981 ; 74 : 681—694.
 16. Jhamandas K, Pinsky C, Phllis JW: Effect of morphine and its antagonists on release of cerebral cortical acetylcholine. *Nature (London)* 1970 ; 228 : 176—177.
 17. 김수경 : Metoclopramide에 의한 배설적출입 이지장평 운동변화에 대한 각종 자율신경계 약물의 영향. 고려대학교 의과대학 논문집 1986 ; 23 (1) : 289—298.
 18. Szerb JC: The effect of morphine on the adrenergic nerves of the isolated guinea-pig jejunum. *Br J Pharmacol* 1961 ; 16 : 23—31.
 19. Grumbach L: The effect of cholinergic and cholinergic blocking drugs on the abstinence syndrome in the rat. *Committee on Problems of Drug Dependence*, National Research Council, 1969, pp 5773—5785.
 20. Hay AM, Man WK: Effect of metoclopramide on guinea-pig stomach: critical dependence on intrinsic stores of acetylcholine. *Gastroenterology* 1979 ; 76 : 492—496.
 21. Johnson AG: Gastroduodenal motility and synchronization. *Postgrad Med J* 1973 ; 49 (suppl 4) : 29.
 22. Hay AM: Pharmacological analysis of the effects of metoclopramide on the guinea-pig isolated stomach. *Gastroenterology* 1977 ; 72 : 864—869.
 23. Mattila M: The effects of morphine and nalorphine on the small intestine of normal and morphine-tolerant rat and guinea-pig. *Acta Pharmacol Toxicol* 1962 ; 19 : 47—52.
 24. Burks TF, Jaquette DL, Grubb MN: Development of tolerance to the stimulatory effect of morphine in dog intestine. *Eur J Pharmacol* 1974 ; 25 : 302.
 25. Weisbrodt NW, Badial-Aceves F, Dudrick SJ, Burks TF, Castro GA: Tolerance to the effect of morphine on intestinal trans-
 - sit. *Proc Soc Exp Biol Med* 1977 ; 154 : 587—590.
 26. Surprenant A, North RA: μ -opioid receptors and α_2 -adrenoceptors coexist on myenteric but not submucous plexus neurones. *Neuroscience* 1985 ; 16 : 425—430.
 27. Opmeer FA, Van Ree JM: Competitive antagonism morphine action in vitro by calcium. *Eur J Pharmacol* 1979 ; 53 : 395—397.
 28. Harris RA, Loh HH, Way EL: Antinociceptive effects of lanthanum and cecium in nontolerant and morphine tolerant-dependent animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1976 a ; 196 : 288—297.
 29. Miura S, North RA: Opioids increase potassium conductance in submucous neurons of guinea-pig caecum by activating δ -receptors. *Br J Pharmacol* 1986 ; 88 : 315—322.
 30. Schulz R, Wüster M, Herz A: Centrally and peripherally mediated inhibition of intestinal motility by opioids. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1979 ; 308 : 255—260.
 31. Burleigh DE, Galligan JJ, Burks TF: Subcutaneous morphine reduces intestinal propulsion in rats partly by a central action. *Eur J Pharmacol* 1981 ; 75 : 283—287.
 32. Wikberg J: Release of 3 H-acetylcholine from isolated guinea-pig ileum. a radiochemical method for studying the release of the cholinergic neurotransmitter in the intestine. *Acta Physiol Scand* 1977 ; 101 : 302—317.
 33. Burleigh DE, Trout SJ: Morphine attenuates cholinergic nerve activity in human isolated colonic muscle. *Br J Pharmacol* 1986 ; 88 : 307—313.
 34. Eisner M: Gastrointestinal effects of metoclopramide in man. In vitro experiments with human smooth muscle preparation. *Br Med J* 1968 ; 4 : 679—681.
 35. Beani L, Bianchi C, Crema C: Effects of metoclopramide on isolated guinea-pig

- colon. 1) Peripheral sensitization to acetylcholine. *Eur J Pharmacol* 1970; 12: 320—331.
36. Fontaine J, Reuse J: Stimulation transmurale de l'iléon isolé de cobaye: action du métoclopramide et du sulpiride. *Arch Int Pharmacodyn* 1972; 197: 396—398.
37. Fontaine J, Reuse J: Pharmacological analysis of the effects of metoclopramide on the guinea-pig ileum in vitro. *Arch Int Pharmacodyn* 1973; 204: 293—305.
38. Fontaine J, Reuse J: Pharmacological analysis of the effects of metoclopramide on the transmurally stimulated guinea-pig ileum. *Arch Int Pharmacodyn* 1979; 242: 149—158.