

Metoclopramide에 의한 혈장 Aldosterone 치 증가작용에 대한 Dopamine성 영향*

계명대학교 의과대학 약리학교실

金 秀 京

=Abstract=

Dopaminergic Influence on the Increase of Plasma Aldosterone level by Metoclopramide in Mice

Soo Kyung Kim, MD

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

The biosynthesis and secretion of aldosterone in adrenal gland is well known to be regulated by several factors. Especially, angiotensin II, ACTH, extracellular potassium are dominant factors.

Recent studies suggest that dopamine may be a physiological regulator of aldosterone secretion.

Therefore, the present study was undertaken to examine whether change of aldosterone response on metoclopramide is mediated by dopaminergic receptor.

The results obtained were summarized as follows;

1. The plasma aldosterone level was significantly increased by metoclopramide(10mg/kg) and ACTH(5u./kg), but not affected by dopamine (5mg/kg).
2. The metoclopramide-induced increase of plasma aldosterone level was significantly augmented by ACTH, but inhibited by dopamine. The ACTH-induced increase of plasma aldosterone level was slightly inhibited by dopamine.
3. The plasma sodium concentration was slightly increased by metoclopramide and ACTH, but not affected by dopamine.
4. The metoclopramide or ACTH-induced increase of plasma sodium concentration was inhibited by dopamine. The metoclopramide-induced increase of plasma sodium concentration was not affected by ACTH.
5. The plasma potassium concentration was slightly decreased by metoclopramide and ACTH, but significantly increased by dopamine.
6. The metoclopramide-induced decrease of plasma potassium concentration was not affected by ACTH, but significantly inhibited by dopamine. The ACTH-induced decrease of plasma potassium concentration was slightly inhibited by dopamine.

The above results suggest that the increase of aldosterone secretion by metoclopramide is presumably mediated by dopaminergic receptor.

* 이 논문은 1988년도 계명대학교 융종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

서 론

Metoclopramide [N-(diethylaminoethyl)2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide]는 dopamine antagonist이며, 여러가지 pituitary hormone의 분비에 영향을 미친다¹⁻⁵⁾. Norbiato 등⁶⁾이 최초로 동물실험을 통하여 metoclopramide가 혈장 aldosterone 분비를 증가시킨다고 보고한 이래, 사람에서도 electrolyte 변화, 혈압변동, prolactin이나 renin 분비여부와는 관계 없이 혈중 aldosterone을 증가시킨다는 보고⁷⁻¹²⁾들이 있다. 또한 metoclopramide에 의한 혈장 aldosterone 증가작용의 기전에 대하여는 여러가지 주장이 있다. Sowers 등¹³⁻¹⁵⁾은 metoclopramide에 의한 혈장 aldosterone 증가작용은 18-hydroxycorticosterone을 증가시키므로써 혈장 aldosterone 량이 증가되며, 이는 dopamine으로 억제된다고 보고하였으며, 저자¹⁶⁾도 metoclopramide에 의한 corticosterone 증가작용이 dopamine 전처리로 억제됨을 보고 한 바 있으며, 나아가서 dopamine이 aldosterone 분비에 관하여 생리학적인 조절인자임을 주장한 보고¹⁷⁻²²⁾들이 다수 있다. 그러나 dopamine이 aldosterone 생성과정 중, 어느 과정에 작용하는지에 대하여는 아직도 명확치 않다. 즉 aldosterone 생성과정 중 cholesterol에서 pregnenolone으로 전환되는 초기 과정이 차단되는지, corticosterone에서 aldosterone으로 전환되는 후기과정이 차단되는지가 명확치 않다. 이에 대하여 angiotensin II, ACTH, potassium 농도 및 serotonin 등도 aldosterone 합성에 관여되는 주요인자^{23,24)}라고는 하지만 그 작용 부위도 확실하지 않으며,^{24, 25)} 동물종류와 생체 내외 실험에 따라 상이한 결과가 보고되고 있다.

그러므로 저자는 metoclopramide 및 dopamine의 aldosterone 분비 및 sodium과 potassium 농도변동에 관한 작용을 검토하고, metoclopramide의 aldosterone 분비에 대한 작용이 dopamine 및 ACTH를 전처리하였을 때 어떠한지를 알아보고자 한 실험에서 흥미있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

실험동물

동일 장소에서 1주일 이상 일정한 사료로 사육한 체중 25g내외의 건강한 ICR계 mouse를 암수 구별 없이 사용하였으며, 채혈은 오전 11시전후에 mouse

두부를 절단하여 heparin 처리된 병에 채혈한 후 3,000 r.p.m으로 원심분리하여 얻은 혈장을 이용하였다.

실험군

1. 대조군(Saline 주사군)
2. Metoclopramide(10mg/kg) 단독 주사군
3. ACTH(5u/kg) 단독 주사군
4. Dopamine(5mg/kg) 단독 주사군
5. ACTH(5u/kg)와 metoclopramide(10mg/kg) 병합 주사군
6. Dopamine(5mg/kg)과 metoclopramide(10mg/kg) 병합 주사군
7. Dopamine(5mg/kg)과 ACTH(5u/kg) 병합 주사군

모든 약물은 복강내 주사하였으며 mouse 3마리를 1 sample로 하여 각 실험군에는 15마리 이상의 mouse가 이용되었다.

측정방법

- A. 혈장 aldosterone 측정 : Heparin 처리한 혈액을 원심분리한 후 혈장을 분리하여 -70°C에 냉동 보관한 다음 RIA kit(Diagnostic Products Corporation)를 사용하였으며 gamma counter(Atomikard Gamma 500)를 이용하여 방사능을 측정하였다. 측정치는 logit B/Bo를 Y축, log aldosterone 농도를 X축으로 하여 standard curve를 그린 후 각 sample의 aldosterone 농도를 계산하였다.
- B. 혈장 Na과 K농도 측정 : 위와 같이 분리한 혈장에서 Na과 K농도는 ISE(ion selective electrode) 법에 의하여 Astra-8(Beckman)으로 측정하였다.

*본 실험에 사용한 약물은 다음과 같다.

Metoclopramide(Sigma Chemical Company)
ACTH(Sigma Chemical Company)
Dopamine(Sigma Chemical Company)

성 적

혈장 aldosterone변동에 관한 실험

1. 약물 단독 주사군

정상 혈장 aldosterone 치($45.3 \pm 8.15 \text{ ng/dl}$)에 비하여 대조군의 5, 10, 15, 30 및 45분치는 각각 40.3 ± 10.20 , 45.8 ± 5.29 , 39.2 ± 8.40 , 51.9 ± 8.69 및 $48.0 \pm 5.40 \text{ ng/dl}$ 로서 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. Metoclopramide 10

Table 1. Influences of metoclopramide, ACTH and dopamine on the plasma aldosterone level(ng/dl)in mice

Min.after inj. Medication	5	10	15	30	45
Control:Saline	40.3±10.20	45.8±5.29	39.2±8.40	51.9±8.69	48.0±5.40
Metoclopramide	83.3±6.60**	114.1±8.43**	158.9±29.19**	170.4±23.10**	106.6±25.87**
ACTH	193.1±26.0**	222.7±14.85**	239.0±27.45**	287.7±40.83**	209.1±20.53**
Dopamine	42.5±10.86	56.5±18.48	37.3±11.08	35.7±8.94	51.1±20.61
Dopamine + metoclopramide	91.0±14.06*	83.1±25.43	81.4±19.48	87.2±36.40	80.0±17.69
ACTH + metoclopramide	235.3±39.69**	271.4±34.25**	300.6±28.10**	267.2±34.08**	186.3±23.01**
Dopamine + ACTH	219.3±28.29**	225.5±23.65**	234.8±14.30**	200.6±31.90**	190.3±22.50**

Above value mens M±S.E.

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

mg/kg를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 aldosterone치는 각각 83.3±6.60, 114.1±18.43, 158.9±29.19, 170.4±23.10 및 106.6±25.87ng/dl로서 대조군에 비하여 모두 유의한 증가를 보였다. ACTH 5u/kg를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 aldosterone치는 각각 193.1±26.0, 222.7±14.85, 239.0±27.45, 287.7±40.83 및 209.1±20.53ng/dl로서 대조군에 비하여 모두 유의한 증가를 보였다. Dopamine 5mg/kg를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 aldosterone치는 각각 42.5±10.86, 56.5±18.48, 37.3±11.08, 35.7±8.94 및 51.1±20.61ng/dl로서 대조군에 비하여 모두 뚜렷한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 병합주사군

Dopamine과 metoclopramide를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 aldostetone치는 각각 91.0±14.06, 83.1±25.43, 81.4±19.48, 87.2±36.40 및 80.0±17.69ng/dl로서 대조군에 비하여 증가되는 경향을 보였으나 5분의 증가만이 통계학적으로 유의하였으며(Table 1), metoclopramide 단독 주사군에 비하여는 다소 억제되는 경향을 나타내었으며 15분의 감소는 통계학적으로 유의하였다(Fig 1). ACTH와 metoclopramide를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 aldosterone치는 각각 235.3±39.69, 271.4±34.25, 300.6±28.10, 267.2±34.08 및 186.3±23.01ng/dl로서 대조군 및 metoclopramide 단독 주사군에 비하여 모두 유의한 증가를 나타내었다(Table 1, Fig 1). Dopamine과 ACTH를 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 aldosterone치는 각각 219.3±28.29, 225.5±23.65, 234.8±14.30, 200.6±31.90 및

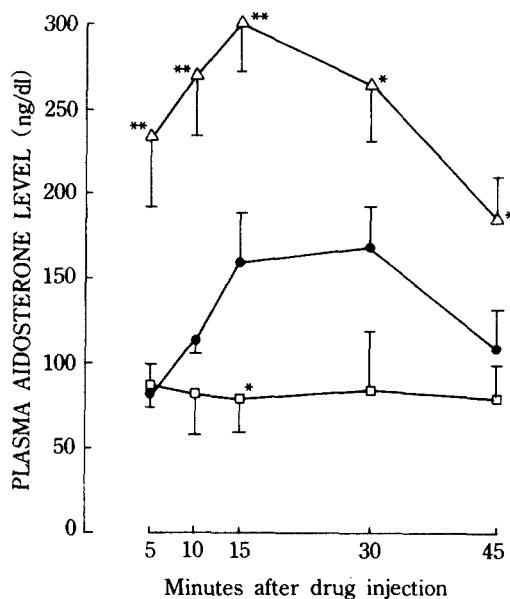


Fig 1. Influences of dopamine(□—□) and ACTH (△—△) pretreatment on the changes of plasma aldosterone level induced by metoclopramide (●—●) in mice.
(*:p<0.05, **:p<0.01)

190.3±22.50ng/dl로서 대조군에 비하여 모두 유의한 증가를 보였으나(Table 1), ACTH 단독 주사군에 비하여는 다소 감소되는 경향을 보였으며 통계학적으로 유의하지는 않았다(Fig 2).

혈장 Sodium 농도 변동에 관한 실험

1. 약물 단독 주사군

정상 혈장 sodium 농도 (151.0±4.0mEq/L)에 비하여 대조군의 5, 10, 15, 30 및 45분치는 각각 149.0±2.

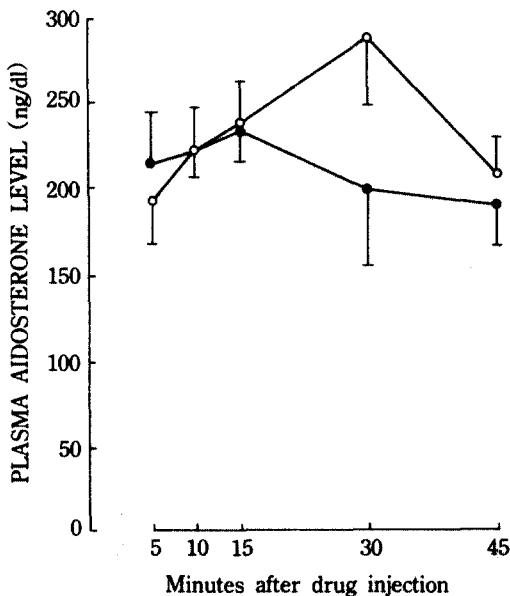


Fig 2. Influence of dopamine (●—●) pretreatment on the changes of plasma aldosterone level induced by ACTH (○—○) in mice.

05, 152.3±5.21, 151.0±3.42, 148.4±7.90 및 151.5±5.44 mEq/L로서 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. Metoclopramide 10mg/kg를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 sodium 농도는 각각 154.7±2.03, 161.0±4.52, 163.0±1.04, 167.0±2.10 및 155.2±1.52 mEq/L로서 대조군에 비하여 다소 증가하는 경향을 보였으며 15분과 30분의 증가는 통계학적으로 유의하였다.

ACTH 5u/kg를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 sodium 농도는 각각 152.3±0.33, 152.3±0.33, 155.0±1.64, 154.9±1.28, 154.4±1.50, 152.8±2.60 mEq/L로서 대조군에 비하여 다소 증가하는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

155.0±1.64, 154.8±1.28, 154.4±1.50 및 152.8±2.60 mEq/L로서 대조군에 비하여 다소 증가하는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. Dopamine 5mg/kg를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 sodium 농도는 각각 151.4±4.31, 151.7±0.67, 151.6±4.62, 153.8±1.88 및 153.4±3.53 mEq/L로서 대조군에 비하여 별 변화를 보이지 않았다(Table 2).

2. 병합주사군

Dopamine과 metoclopramide를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 sodium 농도는 각각 146.4±2.23, 152.8±5.15, 152.6±0.67, 153.8±2.60 및 150.2±1.39 mEq/L로서 대조군에 비하여 별 변화를 보이지 않았으나(Table 2), metoclopramide 단독 주사군에 비하여는 모두 감소되는 경향을 나타내었으며 이중 5, 15, 30 및 45분의 감소는 통계학적으로 유의하였다(Fig 3). ACTH와 metoclopramide를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 sodium 농도는 각각 152.6±3.67, 154.6±2.67, 158.3±1.10, 156.6±1.76 및 155.3±1.20 mEq/L로서 대조군에 비하여 다소 증가하는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았으며(Table 2), metoclopramide 단독 주사군에 비하여는 다소 감소하는 경향을 보여, 15분과 30분의 감소는 통계학적으로 유의하였다(Fig 3). ACTH와 dopamine을 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 sodium 농도는 각각 151.2±0.42, 152.6±1.30, 152.0±0.90, 150.4±1.21 및 151.5±1.62 mEq/L로서 대조군에 비하여 별 변화가 없었으나, ACTH 단독 주사군에 비하여는 다소 감소되는 경향을 나타내었다(Fig 4).

Table 2. Influences of metoclopramide, ACTH and dopamine on the plasma sodium level(mEq/L) in mice

Min. after inj. Medication	5	10	15	30	45
Control: Saline	149.0±2.05	152.3±5.21	151.0±3.42	148.4±7.90	151.5±5.44
Metoclopramide	154.7±2.03	161.0±4.52	163.0±1.04**	167.0±2.10**	155.2±1.52
ACTH	152.3±0.33	155.0±1.64	154.9±1.28	154.4±1.50	152.8±2.60
Dopamine	151.4±4.31	151.7±0.67	151.6±4.62	153.8±1.88	153.4±3.53
Dopamine + metoclopramide	146.4±2.23	152.8±5.15	152.6±0.67	153.8±2.60	150.2±1.39
ACTH + metoclopramide	152.6±3.67	154.6±2.67	158.3±1.10	156.6±1.76	155.3±1.20
Dopamine + ACTH	151.2±0.42	152.6±1.30	152.0±0.90	150.4±1.21	151.5±1.62

Above value means M±S.E.

**: p<0.01

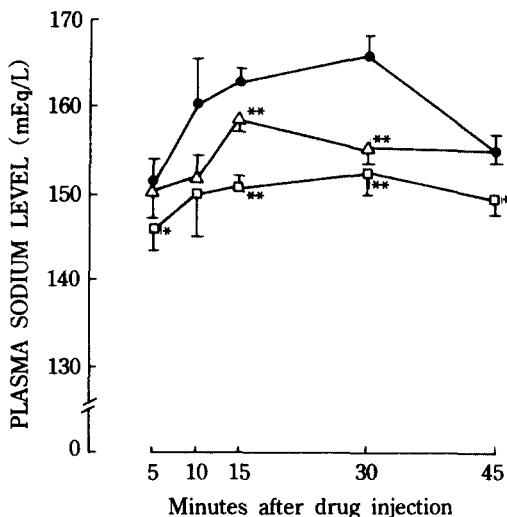


Fig. 3. Influences of dopamine (□—□) and ACTH (△—△) pretreatment on the changes of plasma sodium level induced by metoclopramide (●—●) in mice.
*:p<0.05, **:p<0.01

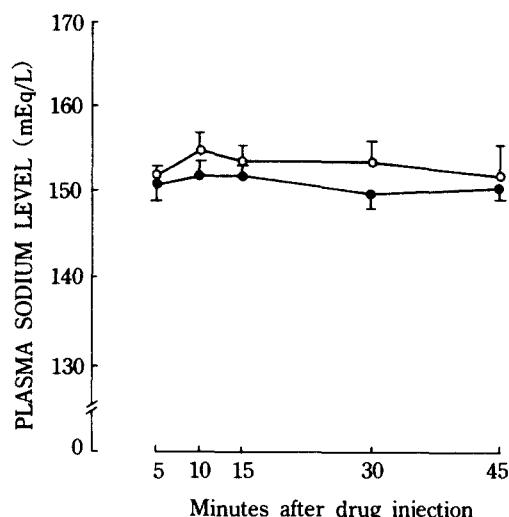


Fig. 4. Influence of dopamine (●—●) pretreatment on the changes of plasma sodium level induced by ACTH (○—○) in mice.

으로 유의하였다. ACTH 5u/kg를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 potassium농도는 각각 6.8 ± 0.30 , 6.7 ± 0.15 , 6.7 ± 0.20 , 6.5 ± 0.23 및 6.8 ± 0.52 mEq/L로서 대조군에 비하여 감소하는 경향을 나타내었으며, 30분의 감소는 통계학적으로 유의하였다. Dopamine 5mg/kg를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 potassium농도는 각각 8.9 ± 0.30 , 9.5 ± 0.24 , 8.7 ± 0.40 , 10.2 ± 0.44 및 9.1 ± 0.30 mEq/L로서 대조군에 비하여 모두 유의한 증가를 나타내었다(Table 3).

2. 병합 주사군

Dopamine과 metoclopramide를 mouse에 주사한

혈장 Potassium농도 변동에 관한 실험

1. 약물 단독 주사군

정상 혈장 potassium 농도(7.2 ± 0.18 mEq/L)에 비하여 대조군의 5, 10, 15, 30 및 45분치는 각각 7.0 ± 0.12 , 6.9 ± 0.20 , 6.8 ± 0.42 , 7.2 ± 0.10 및 7.0 ± 0.05 mEq/L로서 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. Metoclopramide 10 mg/kg를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 potassium농도는 6.6 ± 0.12 , 6.8 ± 0.13 , 6.7 ± 0.21 , $6.6 \pm 0.19^*$ 및 6.9 ± 0.26 mEq/L로서 모두 감소하는 경향을 보였으며, 5분과 30분의 감소는 통계학적

Table 3. Influences of metoclopramide, ACTH and dopamine on the plasma potassium level(mEq/L) in mice

Min. after inj. Medication	5	10	15	30	45
Control: Saline	7.0 ± 0.12	6.9 ± 0.20	6.8 ± 0.42	7.2 ± 0.10	7.0 ± 0.05
Metoclopramide	$6.6 \pm 0.12^*$	6.8 ± 0.13	6.7 ± 0.21	$6.6 \pm 0.19^*$	6.9 ± 0.26
ACTH	6.8 ± 0.30	6.7 ± 0.15	6.7 ± 0.20	$6.5 \pm 0.23^*$	6.8 ± 0.52
Dopamine	$8.9 \pm 0.30^{**}$	$9.5 \pm 0.24^{**}$	$8.7 \pm 0.40^{**}$	$10.2 \pm 0.44^{**}$	$9.1 \pm 0.30^{**}$
Dopamine + metoclopramide	$8.6 \pm 0.43^{**}$	$9.1 \pm 0.03^{**}$	$9.3 \pm 1.24^{**}$	$9.2 \pm 0.66^{**}$	$9.5 \pm 0.05^{**}$
ACTH + metoclopramide	6.3 ± 0.13	6.6 ± 0.42	6.0 ± 0.15	$6.2 \pm 0.19^{**}$	$6.3 \pm 0.12^{**}$
Dopamine + ACTH	7.4 ± 0.24	7.2 ± 0.41	7.3 ± 0.33	7.6 ± 0.20	$8.0 \pm 0.20^{**}$

Above value means M±S.E.

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

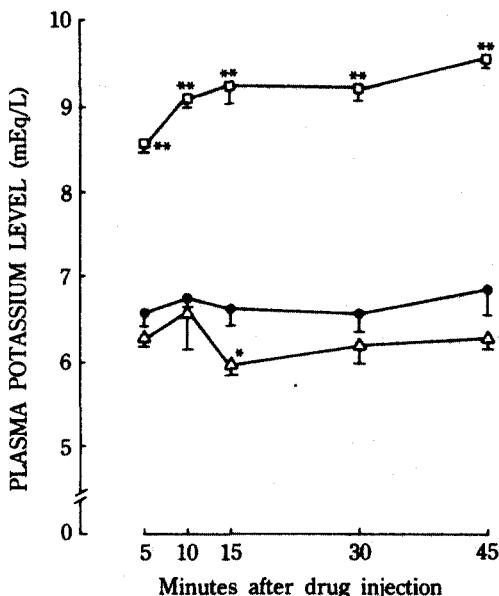


Fig. 5. Influences of dopamine (□—□) and ACTH (△—△) pretreatment on the changes of plasma potassium level induced by metoclopramide (○—○) in mice.
(*:p<0.05, **:p<0.01)

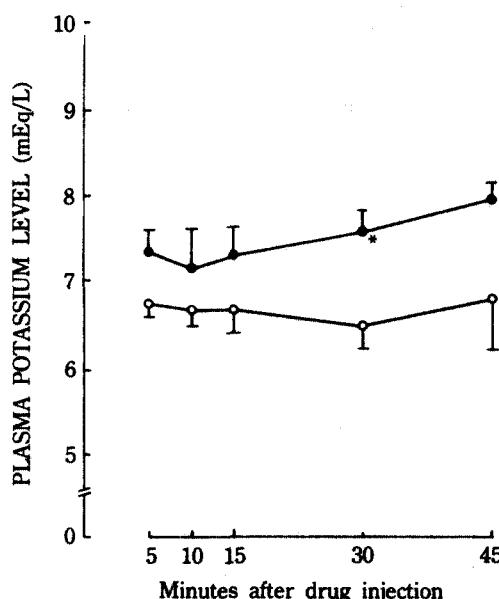


Fig. 6. Influence of dopamine (●—●) pretreatment on the changes of plasma potassium level induced by ACTH (○—○) in mice.
(**:p<0.01)

후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 potassium 농도는 각각 8.6 ± 0.43 , 9.1 ± 0.03 , 9.3 ± 1.24 , 9.2 ± 0.66 및

9.5 ± 0.05 mEq/L로서 대조군과 metoclopramide 단독 주사군에 비하여 유의한 증가를 나타내었다(Table 3, Fig 5). ACTH와 metoclopramide를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 potassium 농도는 각각 6.3 ± 0.13 , 6.6 ± 0.42 , 6.0 ± 0.15 , 6.2 ± 0.19 및 6.3 ± 0.12 mEq/L로서 대조군에 비하여 감소하는 경향을 보여, 30분과 45분의 감소는 통계학적으로 유의하였으며(Table 3), metoclopramide 단독 주사군에 비하여도 감소하는 경향을 보여 15분의 감소는 통계학적으로 유의하였다(Fig 5). Dopamine과 ACTH를 mouse에 주사한 후 5, 10, 15, 30 및 45분에 측정한 혈장 potassium 농도는 각각 7.4 ± 0.24 , 7.2 ± 0.41 , 7.3 ± 0.33 , 7.6 ± 0.20 및 8.0 ± 0.20 mEq/L로서 대조군에 비하여 증가하는 경향을 나타내어 45분의 증가는 통계학적으로 유의하였으며(Table 3), ACTH 단독 주사군에 비하여도 증가하는 경향을 보여 30분의 증가는 통계학적으로 유의하였다(Fig 6).

고 찰

부신의 zona glomerulosa cell에서 aldosterone이 합성되어 배설되는 과정을 조절하는 인자에는 여러 가지가 관여되며, 그 중 angiotensin II, potassium 및 ACTH 등이 중요한 인자로 알려져 있다^{23, 24)}. 이 인자들의 작용에 관해서 Aguilera와 Catt²⁵⁾는 cholesterol에서 pregnenolone이 생성되는 과정과 corticosterone에서 aldosterone으로 전환되는 과정에 작용한다고 하였다. Angiotensin II에 의한 혈장 aldosterone 량의 변동을 norepinephrine, epinephrine은 증가시키고²⁶⁾, dopamine은 억제시킨다고 하는 보고가 있으며³⁰⁾, 이러한 catecholamine 성 영향은 plasma renin activity와는 무관하다는 보고도 있다³¹⁾. 세포외액의 potassium 농도에 의한 aldosterone 량의 변동을 보면 초기의 과정, 즉 cholesterol에서 pregnenolone으로 전환되는 과정은 아무 영향을 받지 않으며 후기 과정 즉 corticosterone에서 aldosterone으로 전환되는 과정이 촉진되므로써 혈중 aldosterone 량이 증가된다고 한다²⁸⁾. ACTH도 corticosterone에서 aldosterone으로 전환되는 과정을 촉진시킴으로써 혈장 aldosterone 량이 증가된다고 하는 보고가 있는 반면 Mahafey 등³¹⁾은 백서실험에서 ACTH를 투여하였더니 부신의 fasciculata zone에서 mitochondria 내의 free cholesterol 량이 증가되었다고 하였으며, William과 Braley³²⁾는 인체에 ACTH를 투여한 결과 corticosterone에서 aldose-

terone으로 전환되는 과정이 촉진되지 않았음을 보고하였다. Newton과 Laragh³³⁾은 ACTH투여 초기에는 aldosterone양이 일시적으로 증가되지만 장기간 투여하면 오히려 억제되는데 초기 aldosterone의 일시적인 증가는 aldosterone생합성 초기과정이 촉진되어 증가하지만 장기투여시의 감소는 corticosterone에서 aldosterone으로 전환되는 과정, 즉 후기과정이 억제되기 때문이라고 하였으며 이는 장기간 저영섭취를 하는 경우와³⁴⁾ renin을 투여하는 경우에 aldosterone이 증가하는 현상과는 반대현상이라고 보아진다. ACTH에 의한 혈장 aldosterone변동에 대한 dopamine성 영향에 관해서 다수의 보고가 있는데, 그 중 Birkhauser등³⁵⁾은 ACTH에 의한 aldosterone증가작용이 dopamine agonist인 bromocriptine에 의해서 억제되었다고 하였고 angiotensin II에 의한 aldosterone분비 증가작용도 aldosterone분비를 증가시키는 다른 어떤 기전²⁹⁾보다도 dopamine에 의한 영향이 크다고 하였으며, 이에 대한 보고가 다수^{7, 30, 37)} 있다.

이렇듯 aldosterone합성 및 분비에 대한 연구가 많지만 본 저자는 aldosterone 분비에 대한 dopamine성 영향에 대하여 추구하고자 하였으며 또한 aldosterone 분비에 대한 ACTH의 영향을 비교하여 보고자 하여, metoclopramide단독, dopamine단독, ACTH 단독 및 병합주사하여 혈장 aldosterone양 및 혈장 sodium과 potassium농도를 동시에 측정하였다. 그 결과 metoclopramide와 ACTH단독 주사군에서는 aldosterone치가 현저하게 증가하였으며, dopamine 단독 주사군에서는 별 변화를 나타내지 않았다. Metoclopramide와 ACTH병합주사군에서 metoclopramide단독 주사군보다 aldosterone증가작용이 상당히 적으로 나타났고 metoclopramide가 혈장 corticosterone치를 증가시키고¹³⁾ aldosterone치도 증가시킨다고 한다면, metoclopramide가 dopaminergic antagonist로서 작용하는 부위가 aldosterone합성과정중 어느 부분인가를 알아보고자 2가지 약물을 병합투여하였다. 그리하여 metoclopramide와 dopamine을 병합주사시 metoclopramide단독 주사군과 비교해 볼 때 aldosterone의 증가작용에 대한 dopamine의 억제효과 (Fig 1)가 나타났으며, dopamine과 ACTH병합주사시는 ACTH단독 주사군과 비교하여 ACTH의 혈장 aldosterone증가작용이 다소 억제되었다.

Sowers¹⁵⁾등은 dopamine은 glucocorticoid합성의 조절에는 관여하지 않으며, metoclopramide는 18-hydroxycorticosterone 및 혈장 aldosterone치는 증가시

키지만, deoxycorticosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone 및 cortisol은 증가시키지 않는다고 하였고, metoclopramide에 의한 혈장 aldosterone증가작용은 18-hydrogenase의 작용을 촉진하므로 혈장 aldosterone치가 증가한다고 하였다. Metoclopramide에 의한 corticosterone의 증가가 aldosterone증가작용과 시간적으로 일치되지 않는다는¹³⁾ 보고도 있지만 metoclopramide에 의해서 corticosterone량이 증가되었고¹⁶⁾ aldosterone량의 증가는 dopamine으로 ACTH에 의한 aldosterone증가작용 보다 더욱 억제되는 결과를 얻었다.

혈중 sodium과 potassium농도는 dopamine성 영향과는 관계없이 aldosterone분비를 자극하며, potassium은 직접적으로, sodium은 renin-angiotensin-system을 활성화시켜 간접적으로 작용한다고 볼 수 있다.

본 실험에서는 metoclopramide, dopamine, ACTH를 단독 또는 병합주사한 후 측정된 sodium과 potassium농도는 혈장 aldosterone증감에 따라 다소 변화를 보였으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다. Metoclopramide의 prolactin분비에 대한 중추작용, norenergic, serotonergic 등을 비롯한 가능성을 배제할 수는 없지만 상의 실험결과를 미루어 볼 때 dopamine성 조절부위에 대해서는 명확치는 않지만 metoclopramide에 의한 혈장 aldosterone증가작용은 corticosterone 및 18-hydroxycorticosterone을 증가시키는 과정과 18-hydroxycorticosterone에서 aldosterone으로 전환되는 과정이 촉진되므로서 일어나는 것으로써, dopamine성 조절이 관련된다고 사료되는 바이다.

요 약

Aldosterone분비에 영향을 미치는 인자들이 여러 가지가 있지만 dopamine성 조절에 대해 알아보자, mouse에 metoclopramide, dopamine 및 ACTH단독 투여 및 병합투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 혈장 aldosterone치는 metoclopramide(10mg/kg)와 ACTH(5u/kg)에 의하여 현저한 증가를 보였으나 dopamine(5mg/kg)에 의하여는 별 변화를 보이지 않았다.

- Metoclopramide에 의한 혈장 aldosterone증가작용은 ACTH전처치에 의하여 현저히 증가되었으며, dopamine전처치에 의하여 억제되었다. ACTH의 혈장 aldosterone증가작용은 dopamine전처치에 의하여 다

소 억제되는 경향을 보였다.

3. 혈장 sodium 농도는 metoclopramide와 ACTH에 의하여 다소 증가하는 경향을 보였으며, dopamine에 의해서는 별 영향을 나타내지 않았다.

4. Metoclopramide에 의한 혈장 sodium 농도 증가작용은 ACTH에 의하여는 별 변화를 보이지 않았으나 dopamine에 의해서는 억제되었다. ACTH의 혈장 sodium 농도 증가작용도 dopamine에 의하여 다소 억제되는 경향을 보였다.

5. 혈장 potassium의 농도는 metoclopramide와 ACTH에 의하여 감소하는 경향을 나타내었고 dopamine에 의해서는 증가되었다.

6. Metoclopramide에 의한 혈장 potassium 농도 감소작용은 ACTH에 의하여는 별 변화를 보이지 않았으나, dopamine에 의해서 현저히 억제되었다. ACTH의 혈장 potassium 농도 감소경향은 dopamine에 의해서 다소 억제되었다.

이상의 실험결과로 볼 때 metoclopramide에 의한 혈장 aldosterone 증가작용과 sodium과 potassium의 변동에 대한 영향을 중추적인 영향과 기타 다른 기전을 배제할 수는 없지만 metoclopramide가 18-hydroxycorticosterone을 증가시키는 dopamine성 조절 및 18-hydrogenase가 작용하는 부위에서 작용하여 혈장 aldosterone을 증가시키는 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

- McNeilly AS, Thorner MO, Volans G, Besser GM: Metoclopramide and prolactin. *Br Med J* 1974; 2: 729.
- McCallum RW, Sower JR, Hershman JM, Sturdevant RAL: Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 1148.
- Sowers JR, Carlson HE, Brautbar N, Hershman JM: Effect of dexamethasone on prolactin and TSH responses to TRH and metoclopramide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 237.
- Scanlon MF, Weighman DR, Mora B, Heath M, Shale DJ, Snow MH, Hall R: Evidence for dopaminergic control of thyrotrophin secretion in man. *Lancet* 1977; II: 421.
- Quigley ME, Judd SJ, Gilliland GB, Yen SSC: Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal woman and woman with hyperprolactinemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 718.
- Norbiato G, Bevilacqua M, Raggi U, Micossi P, Moroni C: Metoclopramide increases plasma aldosterone concentration in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 1313.
- Carey RM, Thorner MO, Ortt EM: Effect of metoclopramide and bromocriptine on the renin-angiotensin-aldosterone system in man: dopaminergic control of aldosterone. *J Clin Invest* 1979; 63: 727.
- Noth RH, McCallum RW, Contino C, Havelick J: Tonic dopaminergic suppression of plasma aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 64.
- Carey RM, Thorner MO, Ortt EM: Dopaminergic inhibition of metoclopramide-induced aldosterone secretion in man: dissociation of responses to dopamine and bromocriptine. *J Clin Invest* 1980; 66: 10.
- Sowers JR, Sollars E, Barrett JD, Sambhi MP: Effect of L-dopa and bilateral nephrectomy on the aldosterone response to metoclopramide. *Life Sci* 1980; 27: 497.
- Sowers JR, Tuck ML, Golub MS, Sollars E: Dopaminergic control of aldosterone secretion is independent of alterations in renin secretion. *Endocrinology* 1980; 137: 937.
- Sowers JR, Tuck ML, Barrett J, Sambhi MP, Golub MS: Dopaminergic control of aldosterone secretion is independent of the renin-angiotensin system in rats. *Clin Sci* 1980; 59: 1015.
- Sowers JR, Beck FWJ, Stern N, ASP N: Effects of metoclopramide on plasma corticosteroid level in sheep. *Endocrinology* 1983; 113: 903.
- Sowers JR, Berg G, Tuck ML, Montin VI, Chandler DW, Mayes DM: Dopaminergic modulation of 18-hydroxycorticosterone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 523.
- Sowers JR, Berg G, Martin VS, Mayes DM: Dopaminergic modulation of aldosterone secretion in the Rhesus Monkey: Evidence that dopamine affects the late pathway of aldosterone biosynthesis by inhibiting the conversion of corticosterone to 18-hydroxycorticosterone. *Endocrinology* 1982; 110: 1173.
- 金秀京: Metoclopramide에 의한 血漿 corticosterone과 血糖值變動에 對한 dexamethasone, dopamine 및 chlorpromazine의 影響. 계명의대논문집 1986; 5(2): 188.
- Norbiato G, Bevilacqua M, Raggi U, Microssi P,

- Nitti F, Lanfredini M, Burbieri S: Effect of metoclopramide, a dopamine inhibitor, on renin and aldosterone in idiopathic edema: possible therapeutic approach with levodopa and carbidopa. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 37.
18. Carry RM, Thorner MO, Ortt EM: Effect of metoclopramide and bromocriptine on the renin angiotensin-aldosterone system in man: dopaminergic control of aldosterone. *J Clin Invest* 1979; 63: 727.
19. Brown RD, Wisgerhof M, Jiang N, Kao P, Hegstad R: Effect of metoclopramide on the secretion and metabolism of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1014.
20. McKenna TJ, Island DP, Nicholson WE, Liddle GW: The role of dopamine in aldosterone biosynthesis. *Clin Res* 1978; 26: 16.
21. Edwards CRW, Mial PA, Hanker JP, Thorner MO, Al-Dujili EA, Besser GB: Inhibition of the plasma-aldosterone response to furosemide by bromocriptine. *Lancet* 1975; II: 902.
22. Whitfield L, Sowers JR, Tuck ML, Golub MS: Dopaminergic control of plasma catecholamine and aldosterone response to acute stimuli in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 724.
23. Ganong WF, Biglieri EG, Mulrow PJ: Mechanisms regulating adrenocortical secretion of aldosterone and glucocorticoids. *Recent Prog Horm Res* 1966; 22: 381.
24. Müller J: *Regulation of Aldosterone Biosynthesis*. Springer-Verlag, New York, 1971, p 108.
25. Kaplan NM, Bartter FC: The effect of ACTH, angiotensin II and various precursors on the biosynthesis of aldosterone by adrenal slices. *J Clin Invest* 1962; 41: 715.
26. Haning RS, Tait AS, Tait JF: Effect of ACTH, angiotensins, serotonin and potassium on steroid output and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated adrenal cells. *Endocrinology* 1970; 87: 1147.
27. Aguilera G, White A, Marusic ET: The importance of sodium balance in the effect of angiotensin II on aldosterone production. *Acta Endocrinol* 1975; 80: 104.
28. Aguilera G, Catt KJ: Loci of action of regulators of aldosterone biosynthesis in isolated glomerular cells. *Endocrinology* 1979; 104: 1046.
29. McKenna TJ, Island DP, Nicholson WE, Liddle GN: *International Congress of Endocrinology*, Melbourne, Australia, 1980(abstract 395).
30. McKenna TJ, Island DP, Nicholson WE, Liddle GN: Dopamine inhibits angiotensin-stimulated aldosterone biosynthesis in bovine adrenal cells. *J Clin Invest* 1979; 64: 287.
31. Mahafee D, Reitz RC, Ney RL: The mechanism of action of adrenocorticotrophic hormone. *J Biol Chem* 1974; 249: 227.
32. Williams GH, Braley LM: Effects of dietary sodium and potassium intake and acute stimulation on aldosterone output by isolated human adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 55.
33. Newton MA, Laragh JH: Effect of corticotropin on aldosterone excretion and plasma renin in normal subjects, in essential hypertension and in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 1006.
34. Marusic ET, Mulrow PJ: Stimulation of aldosterone biosynthesis in adrenal mitochondria by sodium depletion. *J Clin Invest* 1967; 46: 2101.
35. Aguilera G, Marusic ET: Role of the renin-angiotensin system in the biosynthesis of aldosterone. *Endocrinology* 1971; 89: 1524.
36. Birkhauser M, Riondel A, Vallation MB: Effect of angiotensin, ACTH and upright posture on plasma aldosterone levels in subjects receiving 2-bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1979; 91: 294.
37. Whifford L, Sowers JR, Tuck ML, Golub MS: Dopaminergic control of plasma catecholamine and aldosterone responses to acute stimuli in normal man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1980; 51: 724.