

히스타민이 腸運動性에 미치는 影響*

The effect of Histamine on the Motility of the Isolated Rabbit Ileum

서울大學校 醫科大學 生理學教室

安承標·金重守·張石鍾·申東薰

緒 論

平滑筋은 一般的으로 橫紋筋에 比하여 收縮의 時間 經過가 길고 收縮力이 작은等 여러가지 點에서 收縮樣 相이 서로 다른 것이 事實이나 收縮機轉을 包含한 平滑筋의 生理的 現象에 關하여서는 아직도 基本的인 疑問을 解決하지 못하고 있는 實情인 바, 이들은 새로운 組織學, 生化學 및 電氣生理學的 方法等을 綜合함으로써 仔細하게 밝혀질 수 있을 것으로 期待되며 많은 學者들은 實驗動物에서 平滑筋 切片을 剔出하여 各種 藥物을 作用시키는 方法으로 平滑筋 收縮에 關한 研究을 거듭하고 있다(Holman, 1968).

이 가운데 히스타민은 guinea pig의 回腸縱走筋과 子宮平滑筋의 收縮을 促進시키며(Daniel, 1968; Dipalma, 1971; Goodman & Gilman, 1970), 토끼에서도 子宮筋의 運動性을 增加시키는 것으로 알려져 있으나(Ahn et al., 1975), 흰쥐에서는 反對로 子宮筋을 弛緩시키고(Nishiyama & Chuma, 1955) 自發的 및 誘發的 收縮運動을 크게 抑制시키며(Blyth, 1972) 사람에서도 妊娠 子宮에 對하여서는 別反應을 惹起시키지 않으나(Dipalma, 1971; Goodman & Gilman, 1970) 大腸의 輪狀筋(Fishlock & Parks, 1963), 大腸紐(Bucknell & Whitney, 1964) 및 回腸筋(Bennett, 1965)을 弛緩시키는 등 實驗動物이나 臟器의 種類에 따라 判異한 反應을 일으키고 있다.

作用經路는 주로 自律神經系統을 經由할 때가 있는가 하면(Emmelin & Feldberg, 1947; Feldberg, 1951) 平滑筋 自體에 直接作用할 수도 있으므로(Ambache & Lessin, 1955; Brownlee & Harry, 1963; Day & Vane, 1963) 結局 히스타민 使用量의 多寡等과 關聯하여(Ahn et al., 1975; Daniel, 1968) 間接的 및 直接的 作用方式이 모두 可能的 것으로 보여지기는 하나(Daniel, 1968) 그 作用機轉을 明白하게 說明하기는 어렵은 듯하다.

본연구의 경비일부는 1976년도 문교부 학술 연구 조성비로 충당하였음. <1977年 1月 28日 接受>

그러므로 많은 種類의 平滑筋을 對象으로 하여 循環器, 呼吸器, 消化器 系統 등 여러 臟器의 平滑筋에 多樣的 影響을 미치는 것으로 알려진 히스타민과 이와 關聯있는 藥物을 作用시켜 그 反應을 觀察하는 것이 平滑筋의 生理的 現象과 히스타민의 作用機轉을 研究하는데 도움이 될 것으로 期待되어 이 實驗을 하였다.

먼저 剔出된 토끼의 回腸 平滑筋의 運動性이 히스타민에 의하여 어떻게 變化되는가를 보고자 하였으며 다음에 副交感神經 遮斷劑인 아트로핀을 使用하여 이 物質이 히스타민의 平滑筋 運動性에 對한 間接的 作用(Daniel, 1968)뿐 아니라 直接的 作用方式에도 關與하는지 與否를 觀察하고 또 強力한 抗히스타민劑인 diphenhydramine이 平滑筋 運動性에 대한 히스타민의 作用過程에 어떠한 影響을 미치는가도 알아 보고자 하였다.

實驗方法

實驗材料는 性을 가리지 않고 體重 2kg內외의 健康한 成熟토끼를 使用하였다. 토끼의 延髓 部位를 打擊하여 瞬間적으로 犧牲시킨 後 開腹하여 回腸을 露出시키고 中央部分에서 3 cm를 切取하여 使用하였다.

實驗方法은 Magnus chamber 속의 링거-타이로드液에 回腸切片을 담그어 한쪽 끝을 固定시키고 反對便 끝에는 彈力性이 없는 실을 매어 myograph B (Narco Co.)에 連結함으로써 切片의 縱走筋 方向으로 發生되는 張力이 이것을 經由하여 피지오그래프에 記錄되게 하였으며 1 gm의 무게가 記錄펜의 偏位 10mm를 가져 오게끔 標準化 操作을 하였다.

Magnus chamber를 水槽속에 넣어 溶液의 溫度를 38°C로 維持시키면서 酸素供給을 繼續하였고 링거-타이로드液속에서 拍節적으로 發生되는 張力이 30分 동안 크게 記錄되면 이것을 對照記錄으로 삼고 溶液에 히스타민(Histamine diphosphate, Pfanstiehl Laboratories,

Inc 製)를 添加하여 1 μ g/ml의 濃度가 되도록 한 다음 記錄을 繼續함으로써 誘發되는 反應을 觀察, 比較하고자 하였다. 即 히스타민 添加 後 5分에서 10分사이에 記錄된 張力曲線에서 力積(張力の 크기와 經過時間을 곱한 積分值) 및 收縮頻度を 各各 對照值와 比較함으로써 히스타민 作用에 依한 回腸筋 運動性的 變化를 評價하고자 하였으며 力積은 cut & weigh method(Kim, 1973)로 算出하고 收縮頻度は 描記圖上에서 5分間의 拍節의 收縮發生數를 세었다. 또 같은 方法으로 正常張力 曲線을 記錄 觀察한 後에 아트로핀 (Atropine sulfate, U.S.P., Matheson Coleman & Bell 製) 또는 diphenhydramine (Diphenhydramine hydrochloride, PARK, DAVIS & Co. 製)을 먼저 添加함으로써 各各 1 μ g/ml의 濃度가 되게 한 다음에 위와 같이 히스타민을 添加하고 回腸平滑筋切片의 運動性 變化를 觀察하는 實驗을

實施함으로써 副交感神經 遮斷劑 或은 抗히스타민劑의 效果도 아울러 究明하고자 하였다.

實驗結果

第1表에 히스타민 溶液內에서 얻은 回腸筋切片의 張力力積을 링거-타이로드 液에서 얻어진 力積에 比較하여 나타내었으며 아트로핀 或은 diphenhydramine을 添加한 群의 것을 區分하여 比較하였다. 即 링거-타이로드液에서의 力積을 100으로 하고 이에 對한 相對的인 값을 表示하였는 바, 1 μ g/ml의 히스타민 溶液의 作用에 依하여 力積이 平均 66% 增加하였으며 1 μ g/ml의 濃度로 아트로핀을 添加시키더라도 平均 32%의 增加를 나타내었으나(P<0.01) 아트로핀 自體가 回腸平滑筋 切片의 張力力積을 變動시키지 않는 것을 보인다. 그러나 1 μ g/ml의 diphenhydramine 溶液內에서는 張力

Table 1. Relative magnitude of longitudinal tension impulse of ileal smooth muscle strip. (100 in Ringer-Tyrode Solution)

Group I		Group II			Group III		
No.	Histamine (1 μ g/ml)	No.	Histamine (1 μ g/ml) + Atropine (1 μ g/ml)	Atropine (1 μ g/ml) alone	No.	Histamine (1 μ g/ml) + Diphenhydramine (1 μ g/ml)	Diphenhydramine (1 μ g/ml) alone
1.	198.2	23.	108.0	98.6	36.	78.8	84.7
2.	155.8	24.	123.6	89.6	37.	107.8	98.4
3.	169.5	25.	119.8	103.8	38.	56.1	65.4
4.	178.2	26.	202.4	108.5	39.	49.0	68.0
5.	236.5	27.	119.4	91.2	40.	59.2	66.8
6.	188.9	28.	99.8	90.8	41.	67.1	70.6
7.	182.4	29.	131.1	104.4	42.	74.9	83.6
8.	183.6	30.	131.3	113.7	43.	68.6	82.0
9.	144.7	31.	124.7	105.3	44.	59.1	68.1
10.	191.7	32.	111.4	102.5	45.	79.6	96.1
11.	200.0	33.	100.6	93.4	46.	87.0	87.1
12.	205.7	34.	131.0	105.9	47.	88.3	89.6
13.	173.9	35.	209.5	102.2			
14.	194.9						
15.	158.4						
16.	135.9						
17.	122.7						
18.	147.3						
19.	112.0						
20.	138.1						
21.	134.4						
22.	113.9						
Mean \pm S.E.	166.6 \pm 6.99		131.7 \pm 9.61	100.7 \pm 2.08		80.0 \pm 3.41	72.9 \pm 4.71

II. Atropine—Histamine P<0.01

의 力積이 平均 20% 減少하였고 히스타민을 作用시키더라도 力積增加의 反應을 나타내지 못하였다.

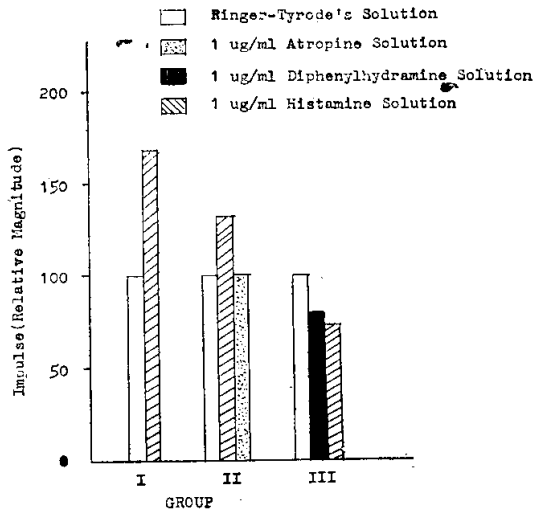


Fig. 1. Average values of tension impulse of ileal smooth muscle strip. Impulse was expressed as fraction of the value obtained Ringer-Tyrode solution.

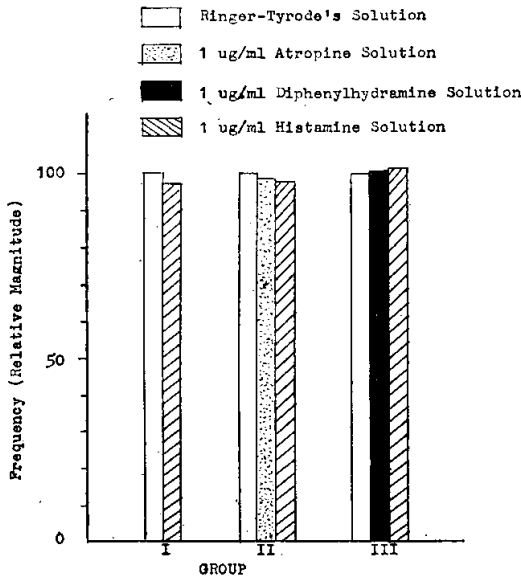


Fig. 2. Average values of contraction frequency of ileal smooth muscle strip. Frequency was expressed as fraction of the value obtained Ringer-Tyrode solution.

이들의 平均値를 그림으로 나타내어 比較한 것이 第1圖이다.

第2表에 같은 方法으로 收縮發生頻度の 相對的인 값을 나타내었는 바, 히스타민에 依한 頻度の 變化를 볼 수 없으며 아트로핀 或은 diphenhydramine 附加의 影響이 없는것을 보인다.

이들의 平均値를 第2圖에 보이었다.

考 察

히스타민은 動物의 體內에서 分泌되거나 實驗的으로 注入되었을 때 急激한 機能上의 變化를 惹起시키나 그 反應樣相은 一定하지 않아서 大部分의 動物에서 血壓의 下降을 招來하나 guinea pig에서는 反對로 上昇시키며 또 이 動物의 膀胱 및 虹體平滑筋에서는 別 效果를 보이지 않는가 하면 氣管枝 및 回腸, 子宮平滑筋 등을 強하게 收縮시키고 원위의 子宮平滑筋은 오히려 弛緩시키는等, 實驗動物 或은 臟器의 種類에 따라 매우 多樣하게 나타난다. (Dipalma, 1971; Goodman & Gilman, 1970; Daniel, 1968). 各種 藥物作用으로 因한 反應을 分析하기 爲하여 平滑筋의 運動性을 그 部位에 發生되는 壓力 或은 張力の 力積 및 自發的 收縮發生의 頻度로서 나타낼 수 있으나(Choi, 1975; Ahn et al., 1975) 力積과 頻度の 變化는 相反되거나 相互 非同期的으로 變化하는 등, 一致하지 않을 때가 있는 것으로 미루어 이들을 左右하는 要因이 相異할 것이라고 推理한 研究가 報告되었는 바(Kim, 1973; Ahn, 1974) 本 實驗에서도 力積의 增加가 顯著한데 比하여 頻度は 거의 變動되지 않음으로써 이와같은 假定이 無理가 아님을 뒷받침하여 주는듯 하다.

本 實驗의 結果, 히스타민에 依하여 力積이 增加한 것은 平滑筋切片의 運動性이 增加한 것으로서 히스타민이 Feldberg(1951)와 Emmelin 및 Feldberg(1947)가 主張한 바 主로 神經 構造에 對하여 作用하는 것 以外에 트기의 回腸筋에 直接的으로 作用하여 收縮運動을 強化시킬 수 있는 것으로 보여지며 이는 사람의 回腸筋을 弛緩시키는 事實(Bennett, 1965)과는 正反對이나 guinea pig에서 回腸筋收縮을 促進시키는 작용(Daniel, 1968)과는 符合되는 反應이라 할수 있겠다. 또 히스타민이 子宮平滑筋 運動性을 增加시키는 事實(Ahn et al., 1975)과도 類似한 所見이라 볼 수 있다.

아트로핀이 回腸筋 切片의 運動性에 影響을 주지 못하고 히스타민의 收縮促進作用을 遮斷하지 못하는點으로 보아 이 物質이 副交感神經 抑制效果 以外에 回腸筋 或은 히스타민에 對하여 直接的으로 作用하는 能

Table 2. Relative magnitude of contraction frequency of ileal smooth muscle strip.
(100 in Ringer-Tyrode Solution)

Group I		Group II			Group III		
No.	Histamine (1 μ g/ml)	No.	Histamine (1 μ g/ml) + Atropine(1 μ g/ml)	Atropine (1 μ g/ml) alone	No.	Histamine (1 μ g/ml) + Diphenhydramine (1 μ g/ml)	Diphenhy- dramine (1 μ g/ml) alone
1.	93.3	23.	100.0	100.0	36.	100.0	100.0
2.	100.0	24.	96.4	100.0	37.	100.0	100.0
3.	96.4	25.	100.0	100.0	38.	100.0	100.0
4.	100.0	26.	96.3	96.3	39.	105.0	100.0
5.	100.0	27.	96.9	100.0	40.	95.0	95.0
6.	100.0	28.	110.0	100.0	41.	105.6	105.6
7.	99.8	29.	93.8	96.9	42.	100.0	100.0
8.	100.0	30.	92.3	100.0	43.	100.0	100.0
9.	100.0	31.	100.0	100.0	44.	104.8	100.0
10.	96.6	32.	95.0	100.0	45.	96.0	96.0
11.	100.0	33.	100.0	93.8	46.	105.3	100.0
12.	95.8	34.	93.3	93.3	47.	104.3	104.3
13.	100.0	35.	100.0	100.0			
14.	93.8						
15.	100.0						
16.	100.0						
17.	95.0						
18.	100.0						
19.	94.4						
20.	90.0						
21.	92.9						
22.	91.3						
Mean ±S.E.	97.2±1.13		98.0±1.27	98.5±0.69		100.9±1.00	100.5±0.92

力을 가지고 있는것 같지는 않으며 이는 guinea pig의 回腸筋에서 自律神經 經由의 間接的作用方式에만 關與 할뿐, 直接的 作用方式에는 無關하였던 事實(Daniel, 1968)과 一致하는 所見이다.

한편 diphenhydramine에는 히스타민의 平滑筋 收縮作用을 遮斷할 뿐 아니라 直接力積을 減少시키는 効果도 있는 듯하나 어떠한 機轉에 依據하는지는 밝히기 어렵다.

總 括

히스타민이 토끼의 回腸筋 運動性에 미치는 影響을 보기 위하여 正常토끼에서 剔出한 回腸筋切片에 1 μ g/ml의 히스타민 溶液을 直接 作用시키거나 副交感神經遮斷劑인 아트로핀 或은 抗히스타민劑인 diphenhydramine을 併用하여 筋切片에 發生하는 張力の 力積과 拍節의

收縮發生의 頻度を 分析 檢討하였는 바 얻은 結論은 다음과 같다.

1. 成熟토끼의 回腸平滑筋 切片은 1 μ g/ml의 히스타민 溶液에서 運動性이 크게 增加하였으며 이 反應은 아트로핀에 依하여 遮斷되지 않고 diphenhydramine에 依하여 抑制 되었다.
2. 아트로핀은 成熟토끼의 回腸平滑筋切片의 運動性에 거의 影響을 미치지 않았다.
3. Diphenhydramine은 히스타민의 回腸筋 收縮促進作用을 遮斷 할 뿐 아니라 直接 筋運動性을 減少시키는 效果를 가지고 있는 듯 하였다.

以上的 結果로 미루어 히스타민이 神經經路 以外에 적어도 토끼의 回腸平滑筋에 對하여 直接 作用함으로써 收縮運動을 促進하는 反面, diphenhydramine은 弛緩시킬 수 있는것을 알 수 있으나 히스타민 或은 抗히스

타민劑 等의 作用機轉에 關하여 明白하게 說明하기는 어려우며 이는 앞으로 더 많은 研究가 이루어짐으로써 밝혀질 수 있으리라 期待된다.

ABSTRACT

The Effect of Histamine on the Motility of the Isolated Rabbit Ileum

Seung Woon Ahn, Joong Soo Kim, Seok Jong Chang and Dong Hoon Shin

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

The effect of histamine on the motility was investigated in the isolated ileum of rabbit. The longitudinal tension of muscle strips in Ringer-Tyrode's and 1 μ g/ml histamine solution was recorded on a physiograph by way of the force transducer (Narco Biosystem, Model B). Atropine or diphenhydramine was used as a companion drug.

The motility was represented by the magnitude of impulse which was obtained from the area beneath tension curve and contraction frequency which was counted by the number of rhythmic waves on recording paper.

The results obtained were as follows:

1. The motility of the rabbit ileum increased in 1 μ g/ml histamine solution. The effect of histamine on the motility of the muscle strip was blocked by diphenhydramine, but not by atropine.

2. The motility of the isolated rabbit ileum was not influenced by atropine.

3. The motility of the isolated ileum decreased in 1 μ g/ml diphenhydramine.

It was inferred that rabbit ileum might contract with histamine and relax with diphenhydramine by their direct effects.

REFERENCES

Ahn, S.W.: *Effect of human chorionic gonadotropin on motility of nonpregnant uterus. The Seoul Journal of Medicine*, 15:106, 1974.
Ahn, S.W., Kim, K.K. and S. J. Lee: *The effect of histamine on the uterine motility in nonpregnant*

adult rabbits. The Seoul Journal of Medicine, 16:81, 1975.
Ambache, N. and A.W. Lessin: *Classification of intestinal motor drugs by means of type D botulinum toxin. J. Physiol., London*, 127:449, 1955.
Bennett, A.: *A pharmacological investigation of human isolated ileum. Nature*, 208:1289, 1965.
Blyth, D.I.: *The effect of histamine on the electrical activity of rat uterus. Brit. J. Pharmacol.*, 45:126, 1972.
Brownlee, G. and I. Harry: *Some pharmacological properties of the circular and longitudinal muscle strips from the guinea-pig isolated ileum. Brit. J. Pharmacol.*, 21:544, 1963.
Bucknell, A. and B. Whitney: *A preliminary investigation of the pharmacology of the human isolated taenia coli preparation. Brit. J. Pharmacol.* 23:164, 1964.
Choi, K.S.: *The effect of osmolar stimulation on motility of nonpregnant uterus. Kor. J. Ob. & Gyn.*, 18: 17, 1975.
Daniel, E.E.: *Pharmacology of the gastrointestinal tract. Handbook of physiology, Alimentary canal IV*, p. 2299-2300, Amer. Physiol. Society, Washington, D.C., 1968.
Day, M. and J. R. Vane: *An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea-pig ileum. Brit. J. Pharmacol.*, 20:150, 1963.
Dipalma, J.R.: *Drill's pharmacology in medicine*, 4th ed. p. 999-1001, McGraw-Hill Book Co., New York, 1971.
Emmelin, N. and W. Feldberg: *The smooth muscle contracting effects of various substances supposed to act in nervous structures in the intestinal wall. J. Physiol., London*, 106:482, 1947.
Feldberg, W.: *Effects of ganglion-blocking substances on the small intestine. J. Physiol., London*, 113:483, 1951.
Fishlock, D.J. and A.G. Parks: *A study of human colonic muscle in vitro. Brit. Med. J.*, 2:666, 1963.
Goodman, L.S. and A. Gilman: *The pharmacological basis of therapeutics* p. 621-627, The MacMillan Co., London, 1970.
Holman, M.E.: *Introduction to electrophysiology of*

- visceral smooth muscle. Handbook of Physiology, Alimentary canal IV, pp. 1665-1667, Amer. Physiol. Society, Washington, D.C., 1968.*
- Kim, S.S.: *Experimental study on motility of nonpregnant uterus in acute hemorrhage. Kor. J. Ob. & Gyn., 16:433, 1973.*
- Nishiyama, Y. and S. Chuma: *Pharmacological studies on the uterine movement of Albino rat, in vitro and in vivo. Osaka City Med. J., 2:1-6, 1955, cited from Dipalma, J.R. ed. Drill's pharmacology in medicine, 4th ed., p. 1001, McGraw-Hill Book Co., New York, 1971.*