

향 정신성 약물의 장기투여가 흰쥐 장기에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 약리학교실

김 혜 성

=Abstract=

The Effects of Chronic Administration of Psychotropic Drugs on Various Organs in Rats

Hei Sung Kim, M.D.

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Ewha Womans University
Seoul, Korea*

This paper presents the effect of chronic administration of psychotropic drugs on rats.

The experimental animals were litter mates (average initial body weight 47 ± 1.1 g) whose mother were bred at our laboratory. Each litter mate was treated as one group.

Control animals were treated with tap water and each experimental group was treated with caffeine citrate 0.1%, nialamide 0.1%, ethyl alcohol 2.5%, phenobarbital sod. 0.1%, diphenylhydantoin 0.1%, chlorpromazine 0.1%, reserpine 0.005%, diazepam 0.01%, chlorpheniramine 0.01% solutions respectively in drinking water over a period of ten weeks.

All rats were allowed food and drinking water ad libitum.

The mortality rate and the per cent increase of body weight were recorded weekly throughout the course of the experiment.

The effects of above agents on the pentobarbital sleeping time, gastric secretion, and brain and liver weights were studied at the end of ten weeks treatment.

The obtained results are summarized as follows:

1. Mortality rate was highest in the groups treated with phenobarbital and chlorpromazine respectively. Through the experimental period (ten weeks), the mortality rate was higher in earlier stage than in the later period.
2. During the period of prolonged administration of psychotropic drugs, only diazepam treated group showed remarkable difference in per cent increase of body weight from the control group of rats.
3. Acute treatment with psychotropic drugs delayed the onset of pentobarbital sleeping time. In contrast, the sleeping time was significantly shortened ($p < 0.001$) when the rats were treated chronically with those agents.
4. The effects of chronic treatment with phenobarbital or diphenylhydantoin on the gastric secretion are as follows: the total acidity was remarkably decreased while the pH was increased.
5. The brain weight was significantly decreased in the ethyl alcohol and in the chlorpheniramine treated groups, in the mean time, there was no change in liver weight treated with any psychotropic drugs.

I. 서 론

약물의 장기투여는 약물 상호간에 감수성을 변화시켜 치료효과에 영향을 줄 뿐 아니라, 만성중독을 초래하여 성장, 발육속도 및 각종 장기의 정상기능에도 영향을 미친다고 하였다.

Lee¹⁾ 등은 3주간 동안 ethionine 을 주사한 흰쥐에서 실험초기에 사망율이 높았다고 하였으며, Freund²⁾ 도 비슷한 보고를 하였다. Ratcliffe³⁾ 는 흰쥐에게 2.5~25% ethanol 을 7주간 투여한 결과 alcohol 의 장기섭취가 hypothalamus 에 억제적으로 작용하여 anterior pituitary gland 에서 분비되는 성장호르몬의 양을 감소시켜 체중증가율이 현저하게 감소되었음을 관찰하였다.

Lee¹⁾ 등은 흰쥐에 있어서 pentobarbital 의 전처치에 의하여 secobarbital 의 마취량이 증가되었다고 보고하였다. Kwak⁴⁾ 등도 흰쥐에서 phenobarbital sod. 을 4주간 반복투여하므로써 pentobarbital sod. 의 수면지속시간이 현저하게 단축되었음을 증명하였다. Mello et al.⁵⁾ 은 사람에게 있어서 alcohol 을 섭취하였을 때는 수면시간을 수 시간동안 연장하였다고 한다.

중추신경계 약물의 장기간 반복투여는 수면시간에 영향을 줄 뿐 아니라 위액분비, 뇌중량, 간중량을 변동시킨다는 보고가 많이 있다. Hirschowitz⁶⁾ 는 사람에게 10~40 ml 의 ethanol 을 주사하였을 때 위액총량 및 위산분비를 촉진시켰다고 하였다. 한편 Steigmann⁷⁾ 은 caffeine 의 형태에 따라서 위액분비에 미치는 영향이 다르다고 하였다. 즉 caffeine 을 용액의 형태로서 경구투여하거나 혹은 정맥내 주사하였을 때에는 위액분비 및 위산분비가 증가되었으나 정제의 형태로서 투여하면 위액분비에 아무런 영향도 미치지 않았으며, 정제인 butisol 이나 phenobarbital 을 투여하였을 때에도 같은 결과를 얻었다고 하였다.

Phenobarbital 이 간중량을 증가시킨다는 이미 Katc⁸⁾,⁹⁾ 등이 증명한 바 있다. 즉 흰쥐에 phenobarbital 을 투여하므로써 간중량 및 hepatic microsomal enzyme 이 증량되며, 이러한 작용은 동물이 어릴 수록 현저하며, 성장함에 따라서 차차 감퇴되고, 아주 늙은 동물에서는 볼 수 없었다고 한다. Lee¹⁰⁾ 등도 단백질 결핍동물에게 phenobarbital 을 주사하여 간중량이 증가되었음을 증명하였고, 특히 담낭암을 유발시킨 동물에서는 phenobarbital 을 단 한번 주사하여도 48시간 후에는 30% 이상 간중량이 증가한다고 하였다(Kato¹¹⁾).

중추신경계 약물은 약리작용에 따라서 분류되나, 이들을 장기간 투여하였을 때 각 장기에 미치는 영향을 고찰하는데 있어서는 몇가지 대표적인 변화를 지표로 하여 상호 비교검토한다.

저자는 중추신경계약물 9종을 선정하여 각 약물을 10주간 반복투여하였을 때 체중증가율, 중추신경, 위액 및 위산도에 미치는 영향, 뇌중량, 간중량 등을 측정하여 비교 검토코져 다음의 실험을 시도하였다.

II. 실험방법

A. 실험동물

실험동물은 본 교실에서 표준사료로서 키운 어미 쥐에서 출산한 흰쥐를 사용하였으며, 어미쥐 한 마리에서 얻은 한배를 1군으로 하였으며, 수는 제한하지 않았다. 동물의 체중이 50 g 내외가 되기까지는 어미쥐와 같이 수용하였다.

B. 실험약물

실험기간중 대조군은 일정한 사료와 물을 자유로히 섭취할 수 있도록 하였다.

실험군은 다음의 약물들을 용액으로 만들어서 자유로히 먹도록 하였으며, 실험기간은 약물투여 시작일부터 10주간으로 하였다.

- | | |
|--------------------------------------|---------|
| 1. Caffeine citrate | 0.1% 용액 |
| 2. Nialamide (Niamid) | 0.1% |
| 3. Ethanol | 2.5% |
| 4. Phenobarbital sod. | 0.1% |
| 5. Sod. diphenylhydantoin (Dilantin) | 0.1% |
| 6. Chlorpromazine | 0.1% |
| 7. Reserpine | 0.005% |
| 8. Diazepam (valium) | 0.01% |
| 9. Chlorpheniramine | 0.01% |

C. 실험방법

1. 치사율

대조군 및 약물투여군에 있어서 매주 말에 사망한 동물수를 합계하여 치사율을 계산하였다.

2. 체중증가율

실험시작 전에 체중을 측정함은 물론이고, 매주 말에 측정된 체중을 실험군 별로 평균치를 산출하였다.

3. Pentobarbital sod. 의 수면지속시간에 미치는 영향

Pentobarbital sod. 40 mg/kg 을 복강내 주사한 후,

Table 1. The rate of mortality by chronic administration of various psychotropic drugs in rats

Drugs	No. of Animals	Dose (%)	No. of Deaths										Mortality (%)		
			1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w		Total	
Control	7	—				1	1							2	28.6
Caffeine	8	0.1		1						1				2	25.0
Nialamide	6	0.1												0	0
Ethyl alcohol	9	2.5		3										3	33.3
Phenobarbital sod.	5	0.1						1	1					2	40.0
Diphenylhydantoin	7	0.1												0	0
Chlorpromazine	10	0.1		3			1							4	40.0
Reserpine	7	0.005			1									1	14.3
Diazepam	8	0.01												0	0
Chlorpheniramine	7	0.01				1								1	14.3
Total	67			7	1	2	2	1	2					15	22.4

W=week

동물이 정좌반사를 소실하는 순간부터 시작하여 다시 정좌반사가 회복되는 시간까지를 측정하였다.

4. 위액채취

위액채취는 수면지속시간을 측정한 24시간 후에 측정하였다. 즉 10주간 약물투여가 끝난 후 수술전 24시간은 절식시키고 물만 공급하였다. 수술은 약한 ether 마취하에 상복부 중앙선에서 2cm 정도 절개한 후, 복벽을 열고 Shay¹²⁾방법에 의한 유문결찰을 하였으며, 5시간 후에 역시 ether 마취 하에 개흉, 개복하여 하부 식도를 결찰하고, 위를 적출한 후 내만부를 절개하여 위 내용물을 채취한 후 이를 원심분리하여 얻은 총량을 측정하였다.

위액의 산도는 Photovolt model 126 A pH meter 로 측정하였다. 유리산도 및 총산도는 원심침전시에 얻은 상청액을 pH 7.4까지 1/10N NaOH 용액으로 적정하는 Töpfer 법으로 측정하였다.

5. 뇌중량 및 간중량 측정

뇌중량 및 간중량은 위 적출 수술이 끝난 후에 적출하여 생리적 식염수로 세척한 후 여과지로 수분을 제거하고 무게를 측정하였다.

III. 실험 성적

A. 치사율 측정

10주간 약물투여를 반복하는 동안에 사망한 동물의 치사율은 제 1표와 같다.

1) 대조군

평균체중 51.0±3.3g의 흰쥐 7마리를 일정한 조건과 사료로서 10주간 사육하였으며, 약물투여는 하지 않았다. 제 4주 말과 5주 말에 각각 한 마리씩 사망하였으며, 이는 28.6%에 해당한다.

2) Caffeine 투여군

평균체중 54.0±1.6g의 흰쥐 8마리에게 대조군과 같은 사료로서 사육하는 한편, 0.1% caffeine 용액을 10주간 임의로 마실 수 있도록 투여하였다. 제 2주와 7주 말에 각각 1마리씩 사망하였으며, 이는 실험동물 총수의 25%에 해당한다.

3) Nialamide 투여군

평균체중 47.5±1.6g 6마리를 1군으로 하여 사육하는 동시에 nialamide 0.1%용액을 매일 임의로 마실 수 있도록 하여 10주간 사육하였다. 그러나 10주 말까지 전 동물이 생존하였다.

4) Ethyl alcohol 투여군

평균체중 47.0±1.1g 9마리에게 매일 2.5% ethanol 을 10주간 투여한 군에서는 실험시작 제 2주에 3마리가 사망하였으며, 제 3주 이후에 사망한 동물은 없었다. 따라서 33.3%의 사망율을 나타냈다.

5) Phenobarbital sod. 투여군

평균체중 42.0±1.4g 5마리에게 0.1% phenobarbital sod.용액을 10주간 투여한 군에서는 제 1주에서 5주까지는 사망하지 않았으나, 제 6주와 제 7주에 각각 1마리씩 사망하여 10주말에는 3마리가 생존하여 40%의 사망율을 나타냈다.

6) Diphenylhydantoin sod. 투여군

평균체중 44.5±0.7g 9마리에게 diphenylhydantoin

Table 2. The effects of chronic administration of psychotropic drugs on the body weight of rats

Drugs.	Dose (%)	No. of Ani-mals	Mean Body weight, g										
			0	1 w	2 wks	3 wks	4 wks	5 wks	6 wks	7 wks	8 wks	9 wks	10 wks
Control		7	51.0 ±3.3	59.0 ±4.1	65.0 ±6.1	75.0 ±7.5	80.0 ±7.1	98.0 ±7.4	111.0 ±7.4	128.0 ±8.7	133.0 ±10.2	141.0 ±7.4	145.0 ±7.7
Caffeine	0.1	8	54.0 ±1.6	62.5 ±2.2	65.0 ±3.9	78.0 ±5.1	86.0 ±6.5	99.0 ±7.8	113.5 ±7.7	118.3 ±8.1	132.5 ±9.1	138.3 ±8.5	151.7 ±10.9
Nialamide	0.1	6	47.5 ±1.6	48.3 ±1.5	55.0 ±1.9	73.3 ±1.9	85.0 ±2.8	93.3 ±2.5	115.0 ±4.1	121.6 ±2.9	135.0 ±3.3	142.5 ±2.0	150.0 ±4.3
Ethyl alcohol	2.5	9	47.0 ±1.1	58.0 ±2.2	71.0 ±4.0	85.0 ±6.3	104.0 ±7.7	112.0 ±8.1	120.0 ±7.7	134.0 ±9.9	145.0 ±10.5	147.0 ±11.7	173.0 ±11.2
Diphenylhydantoin	0.1	7	44.5 ±0.7	52.1 ±1.5	72.9 ±2.0	95.7 ±1.4	106.4 ±1.6	112.9 ±1.5	127.1 ±1.5	135.0 ±2.5	141.4 ±2.0	142.9 ±1.5	147.1 ±1.9
Phenobarbital	0.1	5	42.0 ±1.4	42.0 ±1.4	52.0 ±3.6	60.0 ±2.4	63.0 ±2.7	80.0 ±4.7	92.0 ±5.9	97.0 ±6.8	112.0 ±4.9	120.0 ±4.7	128.0 ±4.9
Chlorpromazine	0.1	10	39.0 ±0.9	52.0 ±1.1	58.0 ±1.1	70.0 ±1.4	81.0 ±3.3	85.0 ±4.9	92.0 ±6.5	95.0 ±3.7	103.0 ±2.5	111.0 ±2.4	118.0 ±1.1
Reserpine	0.005	7	46.7 ±1.9	53.3 ±2.3	54.2 ±2.7	66.7 ±2.3	84.1 ±2.1	93.3 ±2.3	114.1 ±2.7	125.8 ±1.8	128.3 ±1.9	134.1 ±1.4	135.8 ±2.2
Diazepam	0.01	8	50.0 ±3.1	66.3 ±2.1	75.0 ±4.7	86.3 ±2.5	97.5 ±4.2	103.7 ±2.1	108.7 ±1.1	112.5 ±1.3	123.7 ±2.5	120.0 ±6.1	103.8 ±2.1
Chlorpheniramine	0.01	7	47.5 ±1.6	61.7 ±2.3	74.2 ±1.2	90.8 ±2.5	101.7 ±1.0	110.0 ±2.4	116.7 ±3.0	130.8 ±1.4	132.5 ±2.6	147.5 ±2.3	160.8 ±3.2

* p<0.01

sod. 0.1%용액을 10주간 투여하였으나 7마리가 전부 생존하였다.

7) Chlorpromazine 투여군

평균체중 39.0±0.9g 10마리에게 chlorpromazine 0.1%를 10주간 투여한 군에서는 제 3주에 3마리가, 제 5주에 1마리가 사망하여 합계 4마리로, 40.0%에 해당한다. 이는 전 실험군에서 가장 높은 사망율을 나타냈다.

8) Reserpine 투여군

평균체중 46.7±1.9g 7마리에게 reserpine 0.005% 용액을 10주간 투여한 군에서는 제 3주에 1마리가 사망하였으며, 이는 14.3%에 해당한다.

9) Diazepam (Valium) 투여군

평균체중 50.0±3.1g 8마리에게 diazepam 0.01%를 10주간 투여한 군에서는 전동물이 10주말 까지 사망하지 않았다.

10) Chlorpheniramine 투여군

평균체중 47.5±1.6g 7마리에게 chlorpheniramine 0.01%용액을 10주간 투여한 군에서 제 4주에 1마리가 사망하여 14.3%의 사망율을 나타냈다.

이상 9종의 향 정신성약물을 10주간 투여하였을 때 나타나는 사망율은 제 2주에서 7마리(10.4%)가 사망하였으며, 제 7주까지에는 계속 1~2마리가 사망하였

다. 그러나 8주 이후 실험이 끝나는 10주까지 3주간 동안은 한마리도 사망하지 않았다.

B. 체중증가에 미치는 영향

일정한 사료와 각종 향 정신성약물을 10주간 투여하는 동안에 측정된 체중증가율은 제 2표와 같다.

1) 대조군

일정한 사료와 물만으로 사육한 군의 실험시작전 체중은 평균 51.0±3.3g였고, 제 7주 말에는 128.0±8.7g로 151.0%가 증가하였고, 제 10주말에는 145.0±7.7g로 184.3%가 증가하였다.

2) Caffeine 투여군

Caffeine citrate 0.1%용액을 투여한 결과 제 1주와 제 2주에 각각 15.7%, 59.2%가 증가하였으며, 이는 대조군의 증가율과 대차가 없었다. 제 10주말에 있어서의 증가율은 180.9%이며, 대조군과의 차이는 인정할 수 없었다. (제 1 도)

3) Nialamide 투여군

Nialamide 0.1%용액을 10주간 투여한 군에서의 체중 증가율은 215.8%이며, 이는 대조군에 비하여 약간 높은 증가율을 보였으나 통계학적 의의는 없었다. (제 2 도)

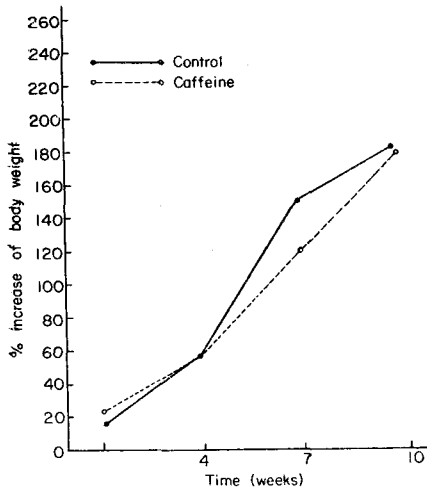


Fig. 1. The effect of chronic administration of caffeine on the body weight of rats. Each point represents the mean of eight observations.

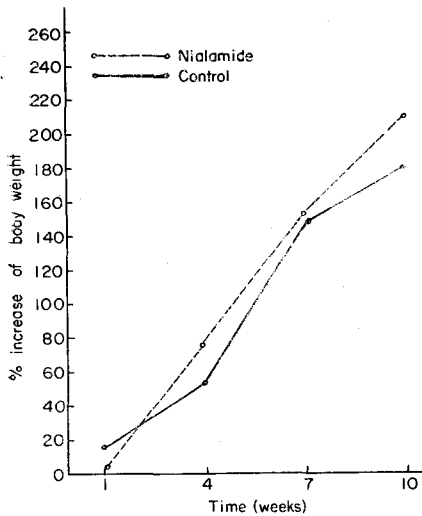


Fig. 2. The effect of chronic administration of nialamide on the body weight of rats. Each point represents the mean of six observations.

4) Ethyl alcohol 투여군

2.5% ethyl alcohol 투여군에서는 제 4 주말에 가장 체중증가율이 높았으며, 제 10 주말에는 268.1%가 증가하였으며, 대조군에 비하여 비교적 높은 수치를 나타냈다. (제 3 도)

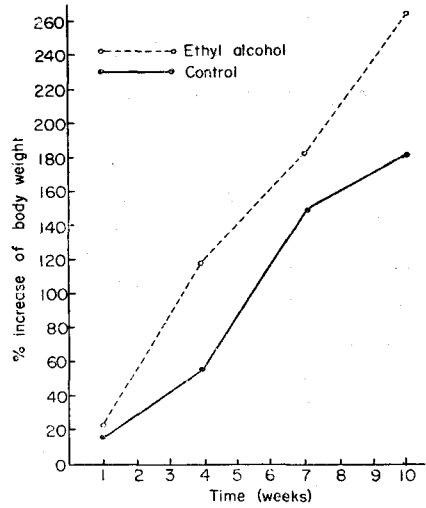


Fig. 3. The effect of chronic administration of alcohol on the body weight of rats. Each point represents the mean of nine observations ($p < 0.01$).

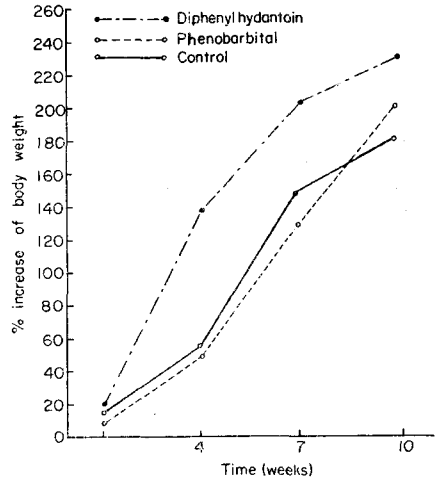


Fig. 4. The effect of chronic administration of anti-convulsants on the body weight of rats. Each point represents the mean of five observations for phenobarbital and seven for diphenylhydantoin. ($p < 0.01$)

5) Phenobarbital sod. 투여군

Phenobarbital sod. 투여군은 실험시작시의 평균체중이 42.0 ± 1.4 g 였으며, 제 4 주말에는 63.0 ± 2.7 g 로 이는 50.0%에 해당하며, 7 주말까지는 대조군에 비하여 약간 완만한 증가율을 나타냈으나 제 8 주부터는 대조군의 증가율보다 높은 경향이 있으나 통계학적인 의의는

없었다. (제 4 도)

6) Diphenylhydantoin 투여군

항 경련제인 dilantin 투여군은 실험시작시의 평균체중이 44.5±0.7 g 였으나 제 4 주말에는 139.1%가 증가하여 106.4±1.6 g 이 되었다. 이는 전 실험군 중 가장 높은 증가율이다. 그러나 투약을 계속할 수록 체중 증가율이 완만하였으며, 제 10 주말에는 147.1±1.9 g 으로 30.5%만이 증가되었다. (제 4 도)

7) Chlorpromazine 투여군

평균체중 39.0±0.9 g 로부터 시작하여 제 1 주말에는 52.0±1.1 g 로 33.3%가 증가하였으며, 제 4 주 말에는 급격하게 증가하여 81.0±3.3 g 로 107.7%가 증가하였다. 그러나 4 주부터는 서서히 증가하여 제 7 주말에는 95.0±3.7 g 로 143.6%가 증가되었으며, 이는 대조군에 비하여 차이가 없었다. (제 5 도)

8) Reserpine 투여군

실험시작시의 평균체중은 46.7±1.9 g 였으며, 제 4

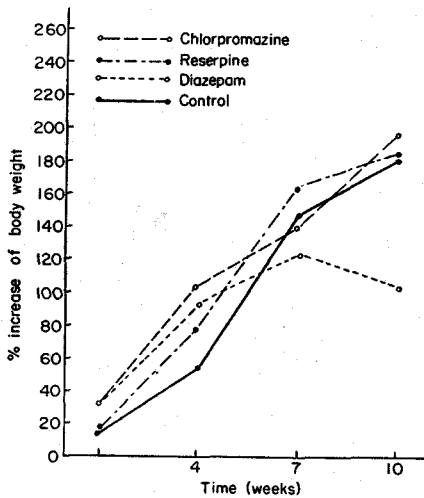


Fig. 5. The effect of chronic administration of tranquilizer on the body weight of rats. Each point represents the mean of ten observations for chlorpromazine, seven for reserpine and eight for diazepam. ($p < 0.01$)

주말에는 84.1±2.1 g (80.1%), 제 7 주말에는 125.8±1.8 g (169.3%), 10 주말에는 135.8±2.2 g (190.8%) 이며, 대조군과 평행하여 증가하였으나 대차는 인정할 수 없었다. (제 5 도)

9) Diazepam 투여군

평균체중 50.0±3.1 g 흰쥐에 diazepam 을 먹인 군에 서는 제 4 주말 까지는 비교적 양호한 성장율을 나타냈

으나, 제 5 주에서 제 7 주 사이에는 성장율이 완만할 뿐 아니라 제 7 주말에는 대조군에 비하여 저하되었고, 약물투여를 계속할 수록 체중이 감소되어서 제 10 주말에는 현저하게 ($p < 0.01$) 감퇴되었다. (제 5 도)

10) Chlorpheniramine 투여군

평균체중 47.5±1.6 g 흰쥐에 0.01% chlorpheniramine 을 10 주간 투여한 군에서의 체중 증가율은 제 6 도와 같다. 즉 제 4 주 말에는 101.7±1.0 g 로 114.1%, 제 7 주 말에는 130.8±1.4 g 로 175.4%, 제 10 주 말에는 160.8±3.2 g 로 238.5%가 증가하였으며 전 실험기간을 통하여 증가율이 일정하였다. (제 6 도)

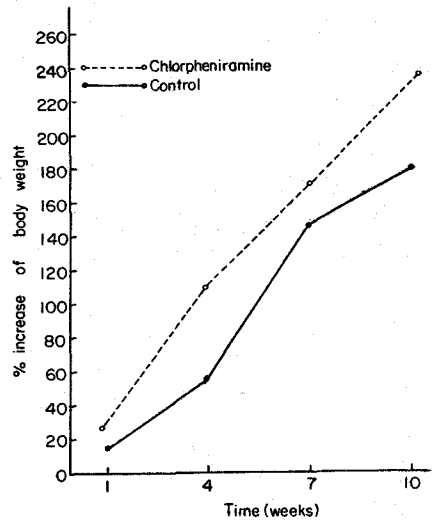


Fig. 6. The effect of chronic administration of chlorpheniramine on the body weight of rats. Each point represents the mean of seven observations.

C. Pentobarbital sod. 에 의한 수면지속시간에 미치는 영향

1) 대조군

Pentobarbital sod. 40 mg/kg 에 의한 수면지속시간에 미치는 영향을 관찰하는데 있어서 대조군은 실험방법에서 논한 바와 같이 일정한 사료와 물 만으로 사육하였다. 제 10 주말에서 pentobarbital sod. 40 mg/kg 의 수면지속시간은 101.5±11.2 분이였다. (제 3 표)

약물 처치군은 각 약물별로 10 주간 장기투여군과 1 일투여군으로 나누어서 pentobarbital sod. 40 mg/kg 의 수면지속시간에 미치는 영향을 비교고찰하였다.

2) Caffeine 투여군

Caffeine citrate 0.1% 용액을 실험하기전 하루동안 암

의로 먹인 군에서의 pentobarbital sod. 40 mg/kg 의 수면지속시간은 평균 114.2±3.6분이었다. 이는 대조군에 비하여 12.5%연장되었으며, 허¹³⁾등의 보고와 근사하다. 한편 caffeine citrate 0.1%용액을 10주동안 장기 투여한 군에서는 58.0±6.5분이며, 하루동안만 투여한 군에 비하여 49.2%가 단축되었다.

3) Nialamide 투여군

0.1% nialamide 용액을 1일간 투여한 군에서는 pentobarbital sod. 40 mg/kg 을 주사한 결과 300분이상 수면을 지속한 후 전 동물이 자성하였다. 그러나, 10주 말에 측정된 군은 60.5±2.0분 동안 수면을 지속하였으며, 단기간 투여한 군에 비하여 79.8%가 단축되었다.

4) Ethyl alcohol 투여군

2.5% ethyl alcohol 을 1일간 투여한 군에서는 pentobarbital sod. 40 mg/kg 에 의한 수면지속시간이 106.6분이었다. 한편 10주간 장기 투여한 군에서는 오히려 연장되어 131.0±7.7분으로 21.0%가 연장되었다.

5) Phenobarbital sod. 투여군

0.1% phenobarbital sod. 용액을 1일간 공급한 군은 pentobarbital sod. 40 mg/kg 에 의한 수면지속시간이 34.8±1.2분이며, 대조군에 비하여 65.7%가 단축되었다. 그러나 10주간 phenobarbital sod. 을 투여한 군에서는 한마리도 수면상태에 들어가지 않았다. 즉 장기간

에 걸친 phenobarbital sod. 투여는 pentobarbital sod. 의 수면지속시간을 완전히 차단하였음을 증명한다.

6) Diphenylhydantoin 투여군

0.1% diphenylhydantoin 용액을 실험전 1일간만 공급한 군에서의 pentobarbital sod. 에 의한 수면지속시간은 130.0±4.5분이며, 이는 대조군에 비하여 28.1%가 연장되었으나 통계학적인 유의의 차는 증명되지 않았다. 그러나 0.1% diphenylhydantoin 을 10주간 투여한 군에서의 수면지속시간은 39.3±2.1분이며, 단기투여군에 비하여 69.8% 단축시켰다.

7) Chlorpromazine 투여군

0.1% chlorpromazine 용액을 1일간 투여한 군에서의 pentobarbital sod. 40 mg/kg 의 수면지속시간은 189.0±0.1분이며, 대조군보다 86.2%가 연장되었다. 한편 장기투여한 군에게 동량의 pentobarbital sod. 을 주사하였을 때는 27.6±1.3분 동안만 수면을 지속하였으며, 이는 단기간 투여군에 비하여 85.4%가 단축된 시간이다.

8) Reserpine 투여군

0.005% reserpine 을 24시간동안 투여한 군에게 pentobarbital sod. 40 mg/kg 을 주사하였을 때 지속되는 수면시간은 140.0±3.5분이며, pentobarbital sod. 단독투여군에 비하여 39.1%가 연장되었다. 즉 reserpine 의 단기간 투여는 pentobarbital sod. 의 수면지속시간을 연

Table 3. Pentobarbital sleeping time after acute and chronic administration of various psychotropic drugs in rats

Drugs	Dose (%)	No. of Animals	Sleeping time (min.)		
			Pentobarbital sod. 40 mg/kg		
			Acute (1 day)	Chronic (10 weeks)	Per cent change (%)
Control			101.5±11.2		
Caffeine	0.1	6	114.2±3.6	58.0±6.5	** -49.2
Nialamide	0.1	6	300	60.5±2.0	** -79.8
Ethyl alcohol	2.5	5	106.6±3.3	131.0±7.7	+21.0
Phenobarbital	0.1	3	34.8±1.2	—	** -100.0
Diphenylhydantoin	0.1	6	130.3±4.5	39.3±2.1	** -69.8
Chlorpromazine	0.1	5	189.0±0.1	27.6±1.3	** -85.4
Reserpine	0.005	6	140.0±3.5	77.8±3.2	** -44.4
Diazepam	0.01	4	217.0±3.5	121.3±2.0	** -44.1
Chlorpheniramine	0.01	6	267.2±4.6	96.7±3.4	** -63.8

Values are Mean±S.E.

+ Prolonged

- Shortened

* p<0.01

** p<0.001

장시킴을 시사한다. 그러나 10주동안 장기간 투여한 군은 pentobarbital sod.의 수면시간을 77.8 ± 3.2 분 지속하였으며 단기간 투여군에 비하여 44.4%가 단축되었다.

9) Diazepam 투여군

0.01% diazepam 용액을 1일간 임의로 섭취케 한 군에서는 pentobarbital sod. 40 mg/kg 에 의한 수면지속시간이 217.0 ± 3.5 분이며, 대조군에 비하여 113.8%가 연장되었으며, 이는 통계학적으로 유의적 차이가 있음이 증명되었다. ($p < 0.001$)

한편 diazepam 을 10주간 장기투여한 군은 pentobarbital sod. 의 수면지속시간을 현저하게 단축시켜 평균 121.3 ± 2.0 분이며, 이는 단기투여군에 비하여 44.1%가 단축되었음에도 불구하고 diazepam 을 전혀치하지 않은 대조군보다는 오히려 수면지속시간이 길었다.

10) Chlorpheniramine 투여군

항 히스타민제인 chlorpheniramine 0.1%용액을 1일간 투여한 군 역시 pentobarbital sod. 40 mg/kg 에 의한 수면지속시간을 현저하게 연장시켰다. 즉 267.2 ± 4.6 분 동안 수면을 지속하였으며, chlorpheniramine 을 전혀치하지 않은 대조군에 비하여 164.2%가 연장되었다.

그러나 10주간 투여한 군은 pentobarbital sod.의 수면지속시간을 현저하게 단축시켜 96.7 ± 3.4 분이며, 이는 단기투여군 보다 63.8%가 단축되었으며, 통계학적으로도 유의적 차이가 있음이 증명되었다.

이상의 성적을 종합하면 본 실험에서 사용한 중추신경계 약물중에서 ethyl alcohol 을 전혀치한 군을 제외하고는 장기간 투여에 의하여 pentobarbital sod.의

수면지속시간을 단축시킴을 알 수가 있었다. 특히 phenobarbital sod.투여군에서는 전 동물이 pentobarbital sod.에 대한 반응을 나타내지 않았다.

D. 위액분비에 미치는 영향

대조군 및 10주간 약물투여를 한 각 실험군을 실험방법에서 논한 바와 같은 방법으로 위를 적출하여 위액총량, 위산도, 총산도 및 pH를 측정 한 결과는 다음과 같다. (제 4표)

1) 대조군

본 교실에서 지정한 사료와 물만으로 사육한 군에서 채취한 위액총량은 평균 5.6 ± 0.9 ml, 유리산도 87.0 ± 1.1 mEq/L, 총산도 116.3 ± 4.2 mEq/L, pH는 1.56 ± 0.04 였다.

2) Caffeine 투여군

0.1% caffeine citrate 를 10주간 투여한 흰쥐에 있어서 위액총량은 4.8 ± 0.7 ml, 유리산도는 73.3 ± 5.5 mEq/L 로 대조군에 비하여 각각 14.2%, 15.6%가 감소되었으며, pH는 1.94 ± 0.05 로 대조군보다 높았다.

3) Nialamide 투여군

0.1% nialamide 를 10주간 투여한 군에 있어서 위액총량은 5.2 ± 0.2 ml로 대조군보다 7.1%가 감소되었고 유리산도는 86.0 ± 4.1 mEq/L 로 대조군과의 차이가 없었다. 그러나 pH는 2.13 ± 0.06 으로 대조군에 비하여 높았으며, 이는 통계학적으로 유의적 차이가 있었다.

($p < 0.001$)

4) Ethyl alcohol 투여군

2.5% ethyl alcohol 을 10주간 투여한 군에서는 위액

Table 4. Gastric secretion after chronic administration of various psychotropic drugs in rats

Drugs	Dose (%)	No. of Animals	Volume (ml)	Free acidity mEq/L	Total acidity mEq/L	pH
			Mean \pm S.E.	Mean \pm S.E.	Mean \pm S.E.	Mean \pm S.E.
Control		4	5.6 ± 0.9	87.0 ± 1.1	116.3 ± 4.2	1.56 ± 0.04
Caffeine	0.1	6	4.8 ± 0.7	73.3 ± 5.5	123.2 ± 8.8	** 1.94 ± 0.05
Nialamide	0.1	6	5.2 ± 0.2	86.0 ± 4.1	126.3 ± 2.4	** 2.13 ± 0.06
Ethyl alcohol	2.5	5	4.2 ± 0.4	75.2 ± 5.7	111.2 ± 5.4	1.68 ± 0.51
Phenobarbital	0.1	3	6.6 ± 0.7	** 50.5 ± 1.8	** 68.5 ± 1.1	** 2.05 ± 0.01
Diphenylhydantoin	0.1	6	4.9 ± 0.8	** 66.0 ± 2.0	** 99.3 ± 3.8	** 2.08 ± 0.04
Chlorpromazine	0.1	5	4.1 ± 0.8	** 57.8 ± 1.4	100.6 ± 4.5	** 1.96 ± 0.05
Reserpine	0.005	6	* 7.8 ± 0.4	85.2 ± 3.1	113.5 ± 3.8	** 1.90 ± 0.02
Diazepam	0.01	4	* 3.5 ± 0.2	79.5 ± 2.7	126.8 ± 2.5	** 1.98 ± 0.01
Chlorpheniramine	0.01	6	4.1 ± 0.3	81.5 ± 3.1	122.3 ± 3.6	** 2.09 ± 0.03

** $p < 0.001$

* $p < 0.01$

총량이 4.2±0.4 ml, 유리산도는 75.2±5.7 mEq/L로 대조군에 비하여 각각 25%, 13.5%가 감소되었다. 그러나 pH는 1.68±0.51로 대조군과 차이가 없었다.

5) Phenobarbital sod. 투여군

0.1% phenobarbital sod.을 10주간 투여한 군에 있어서 위액총량은 6.6±0.7 ml로 대조군에 비하여 1.7% 증가되었으나 유의성은 없었다. 그러나 유리산도는 50.5±1.8 mEq/L로 대조군보다 41.9%가 감소되었으며, 이는 통계학적으로 의의가 있음이 밝혀졌다(p<0.001). 한편 pH는 2.05±0.01로 역시 대조군에 비하여 유의적 차이가 있음이 증명되었다.

6) Diphenylhydantoin 투여군

0.1% diphenylhydantoin 투여군은 위액총량이 4.9±0.8 ml로 12.5%가 감소되었으며, 유리산도 역시 66.0±2.0 mEq/L로 대조군보다 24.1%가 감소되었다. pH 역시 2.08±0.04로 대조군에 비하여 높았으며 유의적 차이가 있음이 밝혀졌다.

7) Chlorpromazine 투여군

0.1% chlorpromazine을 10주간 투여한 군에서의 위액총량은 4.1±0.8 ml, 대조군에 비하여 26.7%가 감소되었으나 유리산도는 57.8±1.4 mEq/L로서 대조군보다 현저하게 감소되었다. (p<0.001) pH 역시 1.96±0.05로 대조군보다 높았다. (p<0.001)

8) Reserpine 투여군

0.005% reserpine을 투여한 군에서는 위액총량이 현

저하게 증가되어(p<0.01) 7.8±0.4 ml로서 이는 대조군보다 39.2%가 증가되었고, 통계학적으로도 유의적 차이가 있다. 그러나 유리산도는 85.2±2.1 mEq/L로서 대조군과의 차이를 인정할 수 없었고, pH는 1.90±0.02로 대조군보다 높았다. (p<0.001)

9) Diazepam 투여군

0.01% diazepam을 10주간 투여한 군에서의 위액총량은 3.5±0.2 ml로 대조군에 비하여 37.5%가 감소되었으며, 실험군 중 가장 현저한 감소율을 나타냈다(p<0.01). 한편 유리산도는 79.5±2.7 mEq/L로서 8.6%가 감소되었으나 대조군과의 차이는 인정할 수 없었으며, pH는 1.98±0.01로서 유의적 차이가 있었다. (p<0.001)

10) Chlorpheniramine 투여군

0.01% chlorpheniramine 투여군에서의 위액총량은 4.1±0.3 ml로 대조군에 비하여 26.7%가 감소되었다. 그러나 유리산도는 81.5±3.1 mEq/L로서 대조군과의 차이를 인정할 수 없었다. pH는 2.09±0.03으로 대조군보다 상당히 높았으며, 이는 통계학적으로 유의적 차이가 있었다.

E. 뇌중량에 미치는 영향

1) 대조군

평균체중 51.0±3.3g의 흰쥐를 10주간 사육하여 평균체중이 145.0±7.7g이 되었을 때, 실험방법에 의

Table 5. Weight of brain and liver after chronic administration of various psychotropic drugs in rats

Drugs	Dose (%)	Organs			
		Brain		Liver	
		No. of Animals	g/100 g B.W.	No. of Animals	g/100 g B.W.
Control		4	1.06±0.03	4	3.77±0.13
Caffeine	0.1	6	1.04±0.04	6	4.18±0.04
Nialamide	0.1	6	1.00±0.01	6	3.70±0.17
Ethyl alcohol	2.5	5	*0.89±0.01	5	3.64±0.18
Phenobarbital	0.1	3	1.05±0.01	3	4.35±0.04
Diphenylhydantoin	0.1	6	1.06±0.03	6	3.47±0.05
Chlorpromazine	0.1	5	1.18±0.04	5	3.99±0.11
Reserpine	0.005	6	1.10±0.03	6	3.66±0.09
Diazepam	0.01	4	1.28±0.07	4	3.25±0.07
Chlorpheniramine	0.01	6	*0.89±0.03	6	4.14±0.07

Values are Mean±S.E.

* p<0.01

B.W. = Body weight

하여 측정된 평균 뇌중량은 1.53 ± 0.07 g이며, 이는 체중 100 g 당 1.05 ± 0.03 g에 해당한다.

2) 약물투여군

본 실험에서 사용한 9가지 중추신경계 약물을 10주간 투여한 군에 있어서의 뇌중량은 제 5 표에 표시한 바와 같다. 즉 caffeine citrate, nialamide, phenobarbital sod., diphenylhydantoin, chlorpromazine, reserpine, diazepam 투여군의 뇌중량은 대조군과의 차이를 인정할 수 없었으나 ethyl alcohol과 chlorpheniramine을 투여한 양군에서는 뇌중량이 감소되었으며, 이는 통계학적으로 유의의 차이가 있음이 증명되었다. ($p < 0.01$)

F. 간중량에 미치는 영향

1) 대조군

본 교실에서 지정한 사료와 물로서 사육한 흰쥐에 있어서의 간중량은 평균 5.45 ± 0.28 g이며, 이는 체중 100 g 당 3.77 ± 0.13 g에 해당한다.

2) 약물투여군

본 실험에서 사용한 중추신경계약물을 10주간 투여한 후에 측정된 간중량은 제 5 표에 표시한 바와 같다. 즉 caffeine citrate, nialamide, ethyl alcohol, diphenylhydantoin, chlorpromazine, reserpine, diazepam, chlorpheniramine 투여군의 간중량은 대조군과 근사하였으며, phenobarbital sod. 투여군만이 5.57 ± 0.21 g, 체중 100 g 당 4.35 ± 0.04 g로 대조군에 비하여 증량된 경향을 보였으며 통계학적으로 유의의 차를 인정하지 못하였다. ($p < 0.05$)

IV. 고 찰

동물실험에 있어서 약물의 효과를 비교 검토하기 위하여서는 사육조건 등이 동일하여야 하며, 특히 성장속도 등을 비교하는 실험에서는 한 어미쥐에서 얻은 동물을 이용하는 것이 이상적이며, 정확한 성적을 얻을 수 있으리라고 생각한다. 따라서 본 실험에 있어서도 실험동물 자체에서 야기될 수 있는 여러가지 오차를 감소시키기 위하여 한마리의 어미쥐가 낳은 한배를 수에 는 구애하지 않고 1군으로 하였다.

약물을 장기투여하는데 있어서 항상 수반되는 문제는 치사율이므로 본 실험에서도 각군에서 약물별로 치사율을 조사하였다. 제 1 표에 표시된 바와 같이 약물 투여를 하지 않은 대조군에서 제 4주와 제 5주에 각각 한마리씩 사망하였으며, chlorpromazine과 phenobarbital 투여군은 40%, ethyl alcohol 투여군은 33.3%,

caffeine 투여군은 25%, reserpine과 chlorpheniramine 투여군은 14.3%였다. 그러나 nialamide와 diazepam 두군에서는 10주 까지에 한마리도 치사하지 않았으며 이 약물의 독성과 상관계가 있는지의 여부는 명확하지 않으나, diazepam 투여군이 제 7주 이후에 현저한 체중감소가 되는 것으로 미루어 보아 10주 이후에 치사율이 증가할 수 있을 것이라고 추측된다. 또한 치사율 만으로는 본 실험에 사용한 약물 중 phenobarbital sod.과 chlorpromazine이 가장 독성이 강하다고 단정할 수는 없다.

실험에 사용한 중추신경계약물을 10주간 투여하였을 때 치사율을 종합하여 보면, 제 1주에 한마리도 사망하지 않았고, 제 2주에 7마리로 10.4%, 제 7주 까지에 1마리 내지 2마리가 사망하여 전 실험동물의 22.4%가 사망하였다. 그러나 8, 9, 10주에는 사망하는 동물이 없었다. 즉 약물의 장기투여에 의한 치사율은 전반에서 비교적 높으며, 투약을 반복함에 따라서 감소되기 때문에 약물의 장기투여에 의한 영향을 고찰하기 위하여서는 적어도 8주 이상을 지속함이 타당하다고 생각된다.

이러한 결과는 Freund²⁾가 36주 동안 ethyl alcohol을 투여한 mice에서도 2주와 3주 사이에 한마리가 사망하였고, 14주 까지는 한마리도 사망하지 않았다고 하였으며, Lee¹⁾도 약물투여를 시작한 초기에 사망율이 높았다고 보고하였다.

동물실험에 있어서 약물의 장기투여가 실험동물의 성장에 영향을 미친다는 것은 이미 Ratcliffe³⁾, Park⁴⁾ 등이 보고한 바가 있으며, 이때 동물의 체중을 지표로 하는 것이 관례이므로 본 실험에서도 각종 중추성 약물을 10주간 투여하는 동안 매 주 한번씩 체중증가율을 조사하였다. 제 2 표에서 보는 바와 같이 대조군에 있어서는 규칙적인 증가율을 보였으며, 10주말에는 184.3%가 증가하였다. 이는 Ratcliffe³⁾의 보고에 비하여 낮았으며 투여한 alcohol의 농도에 의한 차이가 아닌가 사료된다. Caffeine 투여군은 대조군과 차이가 없었다. 그러나 diazepam 투여군은 제 7주까지 비교적 규칙적으로 체중이 증가하였으나 제 8주에서 제 9주 사이에는 오히려 감퇴되었고, 제 10주말에는 현저한 감소현상을 보였으며, 이는 통계학적으로 차이가 있음이 인정되었다. ($p < 0.01$)

한편 ethyl alcohol 투여군은 가장 높은 체중 증가율을 보였으며, 이는 Ratcliffe³⁾의 보고와 상반되나 본 실험으로는 그 원인을 규명하기가 어렵다.

중추신경에 대한 각종 약물의 영향을 고찰하는데 있

어서 pentobarbital sod.의 수면지속시간을 지표로 함은 이미 허¹³⁾, 광⁴⁾, 강¹⁴⁾ 등이 보고한 바 있고, 또한 이때 pentobarbital sod. 40 mg/kg을 복강내 주사하였을 때가 가장 적당하다고 지적하였기 때문에 본 실험에서도 같은 양을 채택하였다.

본 실험에서 약물투여를 하지 않은 대조군에게 pentobarbital sod. 40 mg/kg을 주사한 결과 평균 수면지속시간이 101.5±11.2분이었다.

약물 투여는 각 약물마다 1일간만 투여한 군과 10주간 반복투여한 군에게 각각 pentobarbital sod. 40 mg/kg을 주사하여 수면지속시간을 측정하였다.

Xanthine 유도체인 caffeine은 각성제로서 사람에게 있어서는 coffee의 형태로서 투여하거나 또는 caffeine을 주사하므로써 수면시작시간을 연장시킬수 있을 뿐 아니라 수면의 성질도 변화시킨다고 Goldstein^{15, 46)}, Schwertz¹⁶⁾, Monroe¹⁷⁾, Calton¹⁸⁾ 등은 보고하고 있다.

그러나 Gresham¹⁹⁾ 등은 caffeine의 단 1회 복용으로는 REM (rapid eye movement)에 아무런 영향도 미치지 못한다고 하였다. 또한 허¹³⁾는 xanthine 유도체는 pentobarbital sod.의 수면시간을 오히려 연장한다고 하였으며, 이 작용은 caffeine보다 theophylline이 더 현저하다고 하였다. 광⁴⁾은 caffeine을 4주간 반복한 결과 22.4% 수면지속시간이 연장되었다고 한다. 그러나 본 실험에서는 오히려 49.2%가 단축되었다. 즉 caffeine의 반복투여로 인한 pentobarbital sod. 수면지속시간에 미치는 영향은 투여하는 기간에 따라서 차이가 있다고 생각된다.

MAO inhibitor인 nialamide (niamid)는 항 우울제로서 정상수면에 영향을 미친다고 한다. Toyoda²⁰⁾는 사람에게 있어서 REM 수면을 억제한다고 하였으며, Jouv²¹⁾는 이러한 작용이 1주간 지속되었다고 하였다.

본 실험에 있어서도 nialamid 0.1%을 하루동안 투여한 군에서는 pentobarbital sod.의 수면시간이 300분이상 지속하였으나 10주간 반복투여한 군은 60.5±2.0분으로 79.8%가 단축되었다.

Ethyl alcohol이 barbiturates와 상협작용을 가지고 있음은 이미 Drill²²⁾, Hughes²³⁾, Graham²⁴⁾ 등이 증명한 바 있다. Mello⁵⁾는 사람에게서 alcohol 섭취에 의하여 일일 평균 수면시간이 연장되었으나 장기간 투여한 사람에서는 오히려 불면증을 초래한다고 보고하였다. 본 실험에서 1일간 alcohol을 투여한 흰쥐의 pentobarbital sod. 수면지속시간은 대조군과 같았으며, 10주간 반복한 군은 오히려 21.0% 연장되었다. 그러나 이는 통계

학적으로 유의의 차는 아니었다. 즉 흰쥐에서는 사람과 달리 alcohol을 장기간 반복투여하여도 pentobarbital sod.의 수면시간을 단축시키지 않고 오히려 연장시키는 경향이 있다.

그러나 Ratcliffe²⁵⁾는 흰쥐에서 alcohol의 장기투여는 오히려 중추신경 흥분성을 증가시킨다고 하였다. Alcohol은 pentobarbital sod.뿐 아니라 non-barbiturate인 chloral hydrate와도 수면작용에 있어서 상협적으로 작용하며 급성중독의 우려가 있다고 하였다. (Gessner²⁶⁾)

Phenobarbital은 수면작용 및 항 경련작용을 가지고 있을뿐 아니라 간장에서 microsomal enzyme의 합성을 증가시켜 병용하는 약물의 작용지속시간에 영향을 미친다고 하였다. 즉 Kato²⁷⁾는 흰쥐에서 phenobarbital sod.을 실험 24시간 전에 주사하면 pentobarbital sod.의 수면지속시간을 단축시켰다고 하였다. 이는 hepatic microsomal enzyme activity가 증가되었기 때문이라 한다. Gruber²⁸⁾와 Butler²⁹⁾ 역시 barbiturate의 반복투여는 수면지속시간을 단축시켰을 뿐 아니라 barbiturate 상호간에 교차내성이 형성된다고 하였다.

광⁴⁾이 시행한 실험결과와 본 실험결과 phenobarbital sod. 단독투여군에서의 수면지속시간은 150.0±22.8분이었으며, 1일간만 투여한 군은 34.8±1.2분, 4주간 투여군은 9.6±1.8분이나 저자가 시행한 10주간 투여군은 전혀 수면을 취하지 않았다. 즉 phenobarbital의 반복투여는 pentobarbital sod.의 수면시간을 단축시키며, 이는 phenobarbital sod.을 전처치하는 기간이 길수록 단축된다.

항 경련제인 diphenylhydantoin (dilantin) 역시 장기간 투여하는 약물의 하나이다. Cohen³⁰⁾는 dilantin 9 mg/kg을 3주간 투여한 고양에서 REM 수면이 현저하게 감소되었다고 하였다.

본 실험에서는 dilantin을 1일간 투여한 군에서의 pentobarbital sod.의 수면시간은 130.0±4.510분이었으나 10주간 장기투여한 군은 39.3±2.1분이었다.

Phenothiazine 유도체인 chlorpromazine은 정온제로서 이미 오래 전에 동물에 있어서 자발적인 운동력을 감소시킨다고 되어왔다. 또한 pentobarbital의 대사를 항진시키므로써 수면지속시간을 단축시킨다고 Kato²⁷⁾는 보고하였으며, Green³¹⁾ 역시 promethazine이 pentobarbitone의 수면시간을 단축시킨다고 하였다. 본 실험에서도 chlorpromazine의 1일간 투여군에서는 pentobarbital sod.의 수면지속시간이 189.0±0.1분이었으나 10주간 반복투여군은 27.6±1.3분으로 현저하게 단축되었다. (p<0.001) 그러나 간장내 microsomal enzyme

영향의 결과라고는 단언할 수 없다.

Reserpine 역시 10주간 장기투여로서 pentobarbital sod.의 수면시간을 44.4% 단축시켰다. 그러나 Salmoraghi³²⁾는 reserpine이나 serotonin이 pentobarbital의 수면시간을 오히려 연장시켰으며, 저자³³⁾ 역시 같은 보고를 한 바 있다. 즉 reserpine 과 중추억제약물은 장기투여 하므로서 pentobarbital sod.의 수면작용을 연장하나 장기간 반복투여에 의하여서는 오히려 단축시킨다고 사료된다.

정온제인 diazepam 과 chlorpromazine 역시 10주간 장기투여 하므로서 pentobarbital sod.의 수면지속시간을 현저하게 단축($p < 0.01$) 시켰다.

이상의 여러 결과로서 중추신경계약물중 ethyl alcohol 을 제외한 전군에서 10주간 반복 투여에 의하여 pentobarbital sod.의 수면지속시간이 현저하게 단축되었다. 그러나 이것이 반드시 장관내 효소계에 영향을 미친 결과라고는 단언할 수 없다.

약물의 장기간 내복은 위액분비 및 위산도에 영향을 줄 가능성이 농후하며, 여기에 관한 보고 역시 적지 않다. Roth³⁴⁾는 caffeine 의 위액분비 항진작용은 동물의 종족에 따라서 차이가 있다고 하였다. 즉 개에서는 위액분비 항진작용을 인정하지 못하며 고양이에서 만 볼 수 있다고 하였다. 사람에 있어서는 위액총량은 변화하지 않고 정상보다 산도가 높은 위액을 분비한다고 하였다. 그러나 Roth et al³⁵⁾의 또 다른 발표에 의하면 caffeine 은 경구적 또는 주사에 의하여서만 위산 및 pepsin 의 분비가 현저하게 증가되었다고 하였다. Wood⁴¹⁾는 xanthine 유도체를 용액의 형태로서 내복시키거나 정맥내 주사하였을 때는 위산도를 증가시키나 고형제로서 투여하였을 때는 위케양 환자 일지라도 위산이나 위액의 분비량이 증가하지 않는다고 하였다. 따라서 본 시험에 있어서도 수용액으로 내복시켰으나 caffeine 투여군에서는 위액분비에 변동이 없었으며, phenobarbital 투여군에서는 오히려 감소되었다.

한편 alcohol 도 histamine 을 유리하므로서 위액분비를 항진시킨다고 Dragstedt³⁶⁾은 보고하였다. Steigmann⁷⁾, Noble³⁷⁾등도 phenobarbital 을 정제의 형태로 투여하면 위액분비량이나 위산도에 영향을 미치지 못하였다고 한다.

위액채취방법에 대하여서도 연구자 간에 논의의 대상이 되어왔다(Donald³⁸⁾, Brodie³⁹⁾, Shay⁴²⁾). 그러나 예비실험 결과 Shay⁴²⁾방법에 의한 유문결찰을 하였다.

본 실험에서 대조군의 위액총량에 비하여 reserpine 투여군은 39.2%증가되었고, diazepam 투여군은 37.5%

감소되었을 뿐 기타 실험군에서 변동을 인정하지 못하였다.

Phenobarbital sod.와 diphenylhydantoin 투여군의 위액총량은 대조군에 비하여 차이가 있었으나 유리산도의 양이 현저하게 감소($p < 0.001$)하였고, 따라서 pH는 높아졌다.

중추신경에 작용하는 많은 약물이 장기간 사용하므로서 정신기능에 변화를 가져올 수 있기 때문에 뇌중량에 영향을 미치는지의 여부를 규명코저 약물별로 뇌중량을 측정하였다.

Ethyl alcohol 과 chlorpromazine 투여군에서 만 뇌중량이 현저하게 감소되었고($p < 0.01$), diazepam 과 chlorpromazine 은 다소 증량시키는 경향이 있으나 통계학적인 의의는 없었다. 뇌중량 변동과 체중증가를 및 pentobarbital sod.의 수면지속시간과의 상호관계는 인정하지 못하였다.

약물의 반복투여가 간중량에 영향을 미친다는 보고는 이미 Remmer⁴⁰⁾, Lee⁴³⁾가 발표한 바 있다. 즉 phenobarbital 을 반복투여하므로서 hepatic microsome 에서 barbiturate 대사가 항진되어 이들의 전처치에 의하여 병용하는 약물의 효과를 증감시켰다고 하였다. 한편 Conney⁴²⁾는 phenobarbital 의 전처치에 의하여 간중량이 증가되었다고 보고하였다. 그러나 Aston^{43, 44)}은 phenobarbital 의 장기투여가 간중량에 변동을 주지 못하였다고 하였다.

본 실험에서는 caffeine, phenobarbital, chlorpromazine 투여군에서 다소 증량된 경향이 있으나 통계학적인 유의 차는 인정하지 못하였다. ($p < 0.05$)

이상의 여러 연구결과를 종합하여 보면 약물의 장기투여는 적어도 8주 이상 반복하여야 약물에 대한 적응이 형성되어 치사율을 감소시킬 수 있다. 또한 향정신성 약물의 10주간 장기투여는 pentobarbital sod.의 수면지속시간을 현저하게 단축시키며, ethanol 과 chlorpromazine 은 뇌중량이 감소되었다. 그러나 위액분비에 미치는 영향은 약물별로 차이가 있었으며, 본 실험에 사용한 향정신성계 약물로서는 간중량변동을 인정하지 못하였다.

V. 결 론

향 정신성 약물의 장기투여가 흰쥐에 미치는 영향을 고찰코저 다음과 같은 실험을 하였다.

실험동물은 본 교실에서 지정한 표준사료로서 사육한 어미쥐가 낳은 한배 전부를 수에는 구애없이 1군으로

로 하였다.

실험방법은 대조군은 일정한 사료와 물로서 사육하고, 실험군은 caffeine citrate 0.1%, nialamide 0.1%, ethyl alcohol 2.5%, phenobarbital sod. 0.1%, sod. diphenylhydantoin 0.1%, chlorpromazine 0.1%, reserpine 0.005%, diazepam 0.01%, chlorpheniramine 0.01% 용액을 각각 투여하였다. 약물 투여기간은 10주간이며 사망율, 체중증가율은 매주 한번씩 측정하였으며 pentobarbital sod.의 수면지속시간에 미치는 영향, 위액분비, 뇌중량 및 간중량에 미치는 영향을 10주간의 약물 투여가 끝나는 대로 측정하였다.

실험성적은 다음과 같다.

1. 10주간 약물투여를 계속하는 동안 phenobarbital sod.과 chlorpromazine 투여군이 가장 사망율이 높았다. 전 실험군을 통하여 약물투여를 시작한 제 2주에 가장 사망율이 높았으며, 제 8주 부터는 사망하는 동물이 없었다. 따라서 약물을 장기간 투여할 때는 적어도 8주 이상 계속함이 타당하다고 사료된다.

2. 체중증가율은 투여하는 약물에 따라서 차이가 있으나 diazepam 을 제외한 각군에서 비교적 규칙적으로 체중이 증가하였음을 볼 수 있다.

3. 본 실험에서 사용한 항 정신성약물을 10주간 반복 투여하므로써 pentobarbital sod.의 수면지속시간을 현저하게 단축시켰으며($p < 0.001$), 특히 phenobarbital sod.은 전처치하는 기간이 길 수록 pentobarbital sod.의 수면을 더욱 단축시켰다.

4. 위액분비는 phenobarbital 과 diphenylhydantoin 투여군에서만 위산도, 총산도가 현저하게 감소되었기 때문에 pH는 상대적으로 높았다.

5. Ethyl alcohol 과 chlorpheniramine 투여군에서는 뇌중량이 현저하게 감소되었다. (< 0.01)

6. 전 실험군에서 간중량 변동은 인정하지 못하였다.

(이 논문을 위하여 수고하여 주신 교실원 여러분께 감사드립니다.)

REFERENCES

1) Lee, N.H., Kim, H.K., Hong, S.S.: *Effects of phenobarbital and thionine on hepatic and pancreatic function of protein deprived rats. Archives internationales de pharmacodynamie et de Therapie, Vol. 196, No. 1, March, 1972.*

2) Freund, G., Walker, D.W.: *Impairment of avoidance learning by prolonged ethanol consumption*

in mice. J.P.E.T., 179:284-292, No. 2, 1971.

3) Ratcliffe, F.: *The effect of chronic ethanol administration on the growth of rats. Arch. int. Pharmacodyn., 197:19-30, 1972.*

4) Kwak, O.H., Huh, S., Chai, K.S., Kim, H.S.: *The influence of long term treatment with caffeine and phenobarbital on various organs in rats. Korean J. of Pharmacology, Vol. 8, No. 2, 1972.*

5) Mello, N.K., Mendelson, J.H.: *Behavioral studies of sleep patterns in alcoholics during intoxication and withdrawal. J.P.E.T., 175:94-112, No. 1, 1970.*

6) Hirschowitz, B.I., Pollar, H.M., Hartwell, S.W.: *The action of ethyl alcohol on gastric acid secretion. Gastroenterology, 30:244-253, 1956.*

7) Steigmann, F., Hardt, L.L., S., Schlensinger, R.: *The effect of some commonly used vasodilator and sedative substances upon the acidity and volume of gastric juice. Gastroenterology, 21:271-275, No. 2, 1952.*

8) Kato, R.: *Experimentia 17, 520, 1962 by sites of action of drugs edited by Hirosh Takagi, Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 1968.*

9) Kato, R., Takanaka, A.: *J. Biochem., 63, 406, 1968. By ibid.*

10) Lee, N.H., Hospador, A.: *Influence of age and dietary stress on hexobarbital activity in mice. Proc. Soc. Exp. Biol., 125:153, 1967.*

11) Kato, R., Takanaka, A., Onoda, K.: *Japan. J. Pharmacol., 18:224, 1968.*

12) Shay, H., Sun, D.: *A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. Gastroenterology, 26:906, 1954.*

13) Huh, S., Chai, K.S., Kim, H.S.: *The influence of various drugs acting on the central nervous system on sleeping time of barbiturate and non-barbiturate. Korean J. of Pharmacology, Vol. 7. No. 1, 1971.*

14) Kang, S.K., Kang, W.S., Won, Y.H., Lee, S.Y.: *The influences of analeptics on sleeping time of barbiturates. J. of Ewha Medical Association, No. 4, 1972.*

15) Goldstein, A., Kaizer, S., Warren, R.: *Psychotro-*

- pic effects of caffeine in man II. Alertness, Psychomotor coordination and mood. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 150:149, No. 1, 1965.
- 16) Schwertz, M. T., Morbach, G.: *Effets physiologiques de la caffeine et du Meprobamate au cours du sommeil chez l'homme. Arch. Sci. Physiol.*, 19: 425, 1965.
By Oswald, Ian: *Drugs and sleep. Pharmacological Review*, Vol. 20, No. 4, 273, 1968.
- 17) Monroe, L. J.: *Psychological and physiological differences between good and poor sleep. J. Abnorm. Psychol.*, 72:255, 1967.
- 18) Calton, T., Gosselin, R.E., Smith, R.P.: *The tolerance of coffee drinkers to caffeine. Clinical Pharm. Therap.*, 9:31-39, 1968.
- 19) Gresham, S.C., Webb, W.B., Williams, R.L.: *Alcohol and caffeine effect on inferred visual dreaming. Science*, 140:1226, 1963.
- 20) Toyoda, J.: *The effects of chlorpromazine and imipramine on the human nocturnal sleep electroencephalogram. Folia Psychiat. Neural. Jap.*, 18:198-221, 1964.
- 21) Jouvet, M.: *Mechanism of the states of sleep. A neuropharmacological approach. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. Res. Publ.*, 45:86-126, 1967.
- 22) Drill, J.M., Ahlquist, R.P.: *Synergism of ethyl alcohol and sod. pentobarbital. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 61:385-392, 1937.
- 23) Hughes, F.W., Rountree, C.G.: *Influence of alcohol-tranquilizer combinations on choice discrimination in rats. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 126: 158-170, 1960.
- 24) Graham, J.D.P.: *Ethanol and the absorption of barbiturate. Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2:14-22, 1960.
- 25) Ratcliffe, F.: *Ethanol dependence in the rats: Its production and characteristics. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 196:146-156, 1972.
- 26) Gessner, P.K., Cabana, B.E.: *A study of the interaction of the hypnotic effects and of the toxic effects of chloral hydrate and ethanol. J.P. E.T.*, 174:247-259, No. 2, 1969.
- 27) Kato, R., Chiesera, E.: *Increase of pentobarbital metabolism induced in rats pretreated with some centrally acting compounds. Brit. J. Pharmacol.*, 18:29, 1962.
- 28) Gruber, C.M., Keyser, G.F.: *A study on the development of tolerance and cross tolerance to barbiturates in experimental animals. J.P.E.T.*, 86: 186, 1946.
- 29) Butler, T.C., Mahaffee, L., Waddell, W.J.: *Phenobarbital: Studies of elimination, accumulation, tolerance and dosage schedules. J.P.E.T.*, 111: 425, 1954.
- 30) Cohen, H.B., Duncan, R.F., Dement, W.C.: *The effect of diphenylhydantoin on sleep in the cat. Electroencephalogs. Clin. Neurophysiol.*, 24:401-408, 1968.
- 31) Green, W.F., Ireson, J.D.: *Pentobarbitone sleeping time after haloperidol and promethazine. Arch. int. Pharmacodyn.*, 196:112-116, 1972.
- 32) Salmoraghi G.C., Sollero, L., Page, I.H.: *Blockade by bromlysergic-acid-diethylamide (BOL.) of the potentiating action of serotonin and reserpine on hexobarbital hypnosis. J.P.E.T.*, 117:166, 1956.
- 33) Kim, H.S.: *Experimental studies concerning the effects of serotonin on the sense of pain. The Korean Choong Ang Medical Journal*, Vol. 5, No. 3, Sep. 1963.
- 34) Roth, J.A., Ivy, A.C., Atkinson, A.J.: *Caffeine and "peptic" ulcer. Relation of caffeine and caffeine-containing beverages to the pathogenesis, diagnosis and management of "peptic" ulcer. J.A. M.A.*, 25, Nov. 1944.
- 35) Roth, J.A., Ivy, A.C.: *The Effect of caffeine upon gastric secretion in the dog, cat and man. Am. J. Physiol.*, 141:455, 1944.
- 36) Dragstedt, C.A., Gray, J.S., Laston, A.H., Ramirez de Arellano, M.: *Dose alcohol stimulate gastric secretion by liberating histamine? Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 43:26, Jan. 1940.
- 37) Noble, R.L.: *The stimulation and inhibition of gastric secretion in cats by barbiturate and thiourea derivatives. Canad. M.A.J.*, 60:55, 1949.
- 38) Donald, D.E., Code, C.F.: *A study of gastric secretion in fasting rats. Gastroenterology*, 20: 298, 1952.
- 39) Brodie, D.A.: *The mechanism of gastric hypera-*

- acidity produced by pyloric ligation in the rat. Am. J. Dige. Dise., 11:231, 1966.*
- 40) Remmer, H.: 高木博司, 薬物の作用點, 南江堂, p. 251에서 引用.
- 41) Wood, D.R.: *Caffeine and gastric secretion. Brit. M.J., 2:283, 1948.*
- 42) Conney, A.H., Davison, C., Gastel, R., Buns, J.J.: *Adaptive increase in drug-metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. J. Pharmacol. E.T., 130:1, 1960.*
- 43) Aston, R.: *Induced hypersensitivity to barbital in the female rat. Science, N.Y., 157:1463-1464, 1967.*
- 44) Aston, R.: *Latent hypersensitivity to pentobarbital in rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 121:623-626, 1966.*
- 45) Goldstein, A., Warren, R., Kaizer, S.: *Psychotropic effects of caffeine in man. I: Individual difference in sensitivity to caffeine-induced wakefulness. J.P.E.T., 149:156-159, 1965.*
-