

局所麻酔 및 拔齒手術時의 副腎皮質의 反應에 關한 研究

서울대학교 大學院 博士課程 齒醫學科 口腔外科學 專攻

(指導 李 春 根 教授)

金 基 赫

.....> Abstract <.....

THEREACTION OF THE ADRENAL CORTEX IN THE LOCAL ANESTHESIA AND THE TOOTH EXTRACTION

Kee Hyok Kim, D.D.S., M.S.D.

Dept. of Oral Surgery, Graduate School, Seoul National University

(Director: Prof. Choon Gun Rhee, D.D.S., Ph.D.)

ACTIVATION of the pituitary-adrenocortical system normally occurs in response to a variety of alterations in the environment of the organism(43).

The effects of local anesthesia, routine and surgical tooth extraction on the total urinary 17-hydroxycorticosteroids have been studied in 30 subjects who were apparently healthy young men and women between 20 and 30 years of age.

The subjects were divided into five experimental groups as follow: The ten subjects received injection of 2 per cent lidocaine hydrochloride with epinephrine 1 : 50,000, were injected with lidocaine hydrochloride with epinephrine 1 : 100,000, and given distilled water injections respectively; the ten subjects were carried out routine tooth extraction; the ten subjects were undergone surgical tooth extraction.

Urine samples were collected before injection, after one hour of injection, and after one hour of oral surgery. The activity of the adrenal cortex was estimated by determination of the urine level of 17-hydroxycorticosteroids.

The 17-hydroxycorticoid level in the urine was measured by a modification of the technique of Reddy, Jenkins, and Thorn(39). Color was read in microcuvets at 410 millimicrons on a Beckman model B spectrophotometer.

Here are the results of the present study:

1. Changes in the urinary 17-hydroxycorticosteroid levels at 5 minutes before the administration of the anesthetic were 5.01 ± 1.32 to $5.61 \pm 1.67 \mu\text{g./cc.}$.
2. The different levels of the urinary 17-hydroxycorticosteroids for the postinjection of lidocaine HCl (epinephrine 1 : 50,000), lidocaine HCl (epinephrine 1 : 100,000) and distilled water were suggested that a manifestation of a stress reaction due to the traumatic, psychologic effects of injection itself and a little pharmacologic responses

to the injected agents.

3. The urinary 17-hydroxycorticosteroid levels at 5 minutes before the administration of the distilled water was $5.41 \pm 1.4 \mu\text{g./cc.}$ and at one hour after the administration was $6.71 \pm 1.71 \mu\text{g./cc.}$
4. The psychic trauma of anticipating oral surgery produced a significant increase in preoperative steroid levels.
5. Simple tooth extraction, per se, was not of sufficient to produce cortical response but the stress of procedure incident to removal of impacted lower third molar worked out a significant additional rise in steroid concentrations.

— 目 次 —

第 1 章 緒 論
 第 2 章 研究對象 및 方法
 第 3 章 研究成績
 第 4 章 考 按
 第 5 章 結 論
 參考文獻

第 1 章 緒 論

Selye⁴⁾는 純體液性의 立場에서 腦下垂體副腎皮質系를 中軸으로 하는 生體의 防禦에 關한 所謂 stress學說을 發表하였는데, 生體가 stress(寒熱, 中毒, 感染, 外傷, 恐怖, 疲勞等)을 받으면 腦下垂體로 부터 ACTH(副腎皮質刺戟 “호르몬”)가 分泌되어 ACTH는 여러가지 種類의 副腎皮質 steroid hormone의 合成 및 分泌를 充進시킨다 하였다. (3, 9, 13, 44, 56, 71)

stressors에 對한 防禦機轉中 副腎皮質에서 合成되는 steroid hormone의 役割에 關하여 많은 研究가 繼續되어 왔는데 (8, 23, 25, 29, 31, 43, 45, 46, 53, 61-66) 이와같은 研究는 好酸球, “비타민” C, cholesterol의 變動 및 17-ketosteroids와 17-hydroxycorticosteroids의 尿中 排泄^{18, 30, 39, 42, 55, 64, 66} 或은 17-hydroxycorticosteroids의 血中濃度^{16, 22, 34, 36-38, 55}를 測定 함으로써 可能하였다.

Stress에 關한 研究中 特히 齒科治療時 惹起되는 emotional stress나 organic stress에 對한 生理的反應을 研究하기 爲한 많은 努力이 活潑히 이루어져 왔다. (28, 46, 53, 54, 64, 67)

Ship와 White⁵³⁾는 一般의인 齒科治療施術과 生理的

stress間의 關係를 研究하기 爲하여 副腎皮質의 活動 卽末梢血管內 好酸球數의 變動을 測定觀察하였고, 이보다 앞서 Dalton과 Selye¹⁵⁾는 여러가지의 警戒刺戟을 주었을 때 持續的인 好酸球減少現象을 觀察한바 있으며 其後 Cheraskin¹¹⁾은 診察待合室에서의 血糖의 增加를 齒科患者에서 觀察하였고, Shannon等⁴⁶⁻⁵²⁾은 齒科患者에 있어 副腎皮質機轉(adrenal cortical mechanism)의 反應을 血中 steroid量을 測定함으로써 觀察 한바있다.

今般 著者는 局所麻酔 및 拔牙手術時에 惹起되는 여러가지 形體의 stress에 對한 生體反應을 比較觀察하기 爲하여 麻酔 및 拔牙手術 前後의 尿中 17-hydroxycorticosteroids 濃度를 測定하였든바 興味있는 成績을 얻었기에 茲에 報告하는 바이다.

第 2 章 研究對象 및 方法

本 研究의 對象은 內科的 疾患 및 急性炎, 妊娠, 月經等 現症이 없고 體重이 48kg에서 65kg內인 滿 20歲부터 30歲사이의 大學在學 및 大學卒業의 學歷을 가진 男女 30名을 研究對象으로 하여 다음과 같이 分類하였다.

- 第 1 群 : 2% Lidocaine HCl(epinephrine 1 : 50, 000) 3.6cc를 注射한 實驗群.
- 第 2 群 : 2% Lidocaine HCl (epinephrine 1 : 100, 000) 3.6cc를 注射한 實驗群.
- 第 3 群 : 蒸溜水 3.6cc를 注射한 實驗群.
(上記 1, 2, 3 群은 10名의 同一 對象者로서 豫告없이 各各 一週日의 間隔으로 實驗 觀察 하였다)
- 第 4 群 : 拔牙施術의 豫告없이 正常 萌出인 下顎 第 3 大白齒牙를 2% Lidocaine HCl (epinephrine 1 : 50, 000) 3.6cc의 麻酔下에 No. 16 拔牙鉗子 用으로 拔去한 單純拔牙施術의 實驗群.
- 第 5 群 : 拔牙施術 1日前에 拔牙豫告를 하여 埋伏된 下

顎第3大白齒牙를 2% Lidocaine HCl (epinephrine 1 : 50,000) 3.6cc의 麻酔下에 mallet과 chisel 方法에 의하여 拔去한 外科的拔齒施術의 實驗群.

第1次 尿採取는 午前 8時에서 9時 사이 麻酔 5分前에 行하였고 곧 이어 治療椅子에 앉은後 1-5/8 inch, 25 gauge 注射針을 가진 吸引式注射器를 使用하여 各群마다 3.6cc의 溶液을 約 2分동안에 下齒槽神經 및 頰舌側神經에 傳達麻酔와 潤潤麻酔를 併行하였다.

第2次 尿採取는 麻酔後 1時間 經過 後에 第1, 2, 3群에서 行하여 졌고, 第4, 5群은 拔齒後 1時間 後에 行하여 졌다. 以리하여 第1次 採尿值를 對照群으로 定하여 第2次 採尿值와 比較觀察하였다.

尿中の 17-OHCS의 濃度는 Reddy, Jenkins 및 Thorn方法의 變法으로 測定하였다.

即 urine steroids는 Butanol속에 抽出되었고 non-specific chromogens는 無水炭酸 “나트륨”에 依하여 除去되었다.

比色은 Phenylhydrazinesulfuric acid 試藥으로서 露呈되게 하여 Beckman model B 分光光度測定器의 410 millimicron 波長에서 判讀하였다.

I. 試藥:

1. 50% Sulfuric acid
2. n-Butyl alcohol
3. Anhydrous sodium sulfate
4. Anhydrous sodium carbonate
5. Phenylhydrazine hydrochloride
6. 62% Sulfuric acid
7. Phenylhydrazine-sulfuric acid reagent

Purification of n-butanol

II. 方法:

A) 抽出 및 澄清

(1) 10ml의 尿를 25ml의 試驗管에 넣고 50%의 黃酸 2~3滴을 떨어뜨려 尿를 pH 1이 되도록한 後에 2.5~3.0gm의 Sodium sulfate를 加하여 飽和시킨다.

(2) 10ml의 再蒸溜된 n-Butanol을 追加하여 5分 동안 잘 混물어 約 2500rpm에서 5分間 遠沈시킨다.

(3) 試驗管의 上部에 있는 Butanol層에서 5ml의 Butanol을 pipette에 의하여 尿層의 不純物이 挿入되지 않도록 하여 깨끗한 Wassermann 試驗管에 옮긴다.

(4) Butanol抽出液에 다시 0.5gm의 無水炭酸 “나트륨”을 넣어 잘 混물어 Parafilm으로 試驗管을 막고 5分 동안 두어 다시 約 2500rpm에서 5分間 遠沈시킨다. 遠沈後 깨끗한 試驗管에 옮긴다.

B) 比色

(1) Urine Extract—2개의 試驗管에 各各 1cc의 Butanol extract를 넣고, 이들중 1개의 試驗管에 4cc의 Phenylhydrazinesulfuric acid reagent를 넣으며, 다른 1개의 試驗管에는 4cc의 Sulfuric acid reagent를 넣는다. Parafilm으로 試驗管을 막고 5~6回 程度 上下로 轉位시킨 後 60C, 20分 동안 water bath에 둔後 5分間 흐르는 물속에 冷却시킨 後 cuvetts에 옮겨 410 millimicrons에서 判讀한다.

(2) Blank—Butanol 1cc씩을 2개의 試驗管에 넣고 urine extract와 同一한 方法으로 比色한다.

(3) Standards—2개의 試驗管에 各各 10 gamma와 20 gamma의 Cortisone이 含有된 butanol standards 溶液에 urine extract와 同一한 方法으로 比色한다.

第3章 研究成績

對象者 30名에 對한 所定時의 尿中 17-OHCS의 測定值 및 平均値는 다음과 같다 (Table 1, 2, 3, 4, 5 參照).

1. 第1群 對象者 [Lidocaine HCl (epinephrine 1 : 50,000) 注射]의 尿中 17-OHCS의 含有量 (Table 1. 參照)

Table 1. Steroid Responses to Intraoral Injection of Lidocaine HCl(epi. 1 : 50,000)

Number of Subjects	Sex & Age	17-OHCS Urine Levels($\mu\text{g.}/\text{cc.}$)	
		Preinjection (5min.)	Postinjection (1hr.)
1	M 28	6.36	10.42
2	F 26	7.09	10.90
3	F 20	5.00	9.09
4	F 20	3.63	7.72
5	M 30	3.72	3.30
6	F 25	6.35	7.05
7	M 27	7.01	7.53
8	M 23	4.25	6.02
9	M 23	3.52	5.51
10	F 22	2.92	4.59
Mean		5.01	7.31
S.D.		± 1.32	± 1.81

第1表에서 보는 바와같이 Lidocaine HCl (epinephrine 1 : 50,000)을 使用한 對象者 10名의 麻酔前 5分과 麻酔後 1時間에 있어서 尿中 17-OHCS變動을 보면 10名 全員이 麻酔 1時間後에 增加하는 傾向을 보였

다. 平均値를 比較하여 보면 麻醉前의 平均値가 5.01 $\mu\text{g./cc.}$ 이었고, 麻醉 1時間 後의 平均値는 7.31 $\mu\text{g./cc.}$ 으로 麻醉前에 比하여 約 45.75%의 增加를 보였다.

2. 第2群 對象者(Lidocaine HCl(epinephrine 1:100,000)注射)의 尿中 17-OHCS의 變動 (Table 2. 參照)

Table 2. Steroid Responses to Intraoral Injection of Lidocaine HCl(epi. 1:100,000)

Number of Subjects	Sex & Age	17-OHCS Urine Levels($\mu\text{g./cc.}$)	
		Preinjection (5min.)	Postinjection (1hr.)
1	M 28	5.45	8.03
2	F 26	6.19	9.52
3	F 20	8.71	10.00
4	F 20	2.85	3.87
5	M 30	4.63	5.00
6	F 25	6.21	7.02
7	M 27	7.61	7.62
8	M 23	3.50	4.75
9	M 23	4.32	6.93
10	F 22	2.20	3.56
Mean		5.21	6.71
S.D.		± 1.69	± 2.01

第2表에서 보는 바와같이 Lidocaine HCl (epinephrine 1:100,000)을 사용한 對象者 10名의 麻醉前 5分과 麻醉後 1時間에 있어서 尿中 17-OHCS變動을 보면 10名 全員이 增加하였고, 平均値를 比較하여 보면 麻醉前의 平均値가 5.21 \pm 1.69 $\mu\text{g./cc.}$ 이었고, 麻醉 1時間 後의 平均値는 6.71 \pm 2.01 $\mu\text{g./cc.}$ 으로 約 28.8%의 增加를 보였다. 이는 Epinephrine(1:50,000)이 含有된 溶液보다 麻醉後 17-OHCS의 變動이 적은것을 보여 주었다.

3. 第3群 對象者(蒸溜水를 注射)의 尿中 17-OHCS의 變動 (Table 3. 參照)

第3表에서 보는 바와같이 3.6cc의 蒸溜水를 注射한 對象者 10名의 注射前 5分과 注射後 1時間에 있어서 尿中 17-OHCS의 變動을 보면 10名中 2名은 注射後 1時間에 있어서 尿中 17-OHCS含有量의 若干의 減少 傾向을 보였다.

平均値를 比較하여 보면 注射前 平均値가 5.41 \pm 1.40 $\mu\text{g./cc.}$ 이었고, 注射後 1時間後의 平均値는 6.71 \pm 1.72 $\mu\text{g./cc.}$ 로 約 24.05%의 增加를 보였다. 이는 Epine-

Table 3. Steroid Responses to Intraoral Injection of Distilled Water

Number of Subjects	Sex & Age	17-OHCS Urine Levels($\mu\text{g./cc.}$)	
		Preinjection (5min.)	Postinjection (1hr.)
1	M 28	6.51	9.28
2	F 26	4.92	5.90
3	F 20	7.26	7.92
4	F 20	4.45	8.32
5	M 30	4.23	7.28
6	F 25	6.54	6.31
7	M 27	8.40	8.81
8	M 23	3.85	4.76
9	M 23	3.42	5.26
10	F 22	3.91	3.76
Mean		5.41	6.71
S.D.		± 1.40	± 1.72

phrine 1:50,000 및 Epinephrine 1:100,000이 含有된 Lidocaine HCl 溶液을 注射한 것보다 17-OHCS의 尿中 含有量이 적었다.

4. 第4群 對象者(豫告없는 單純拔牙術)의 尿中 17-OHCS의 變動 (Table 4. 參照)

Table 4. Steroid Responses to Normal Erupted Third Molar Tooth Extraction

Number of Subjects	Sex & Age	17-OHCS Urine Levels($\mu\text{g./cc.}$)	
		Preinjection (5min.)	Postoperation (1hr.)
1	F 30	2.81	4.54
2	F 30	2.72	6.12
3	F 24	6.72	8.90
4	F 20	3.21	5.72
5	F 26	5.45	7.45
6	M 21	4.09	9.36
7	M 23	6.64	8.52
8	M 25	8.53	10.62
9	M 23	7.17	11.09
10	M 28	8.62	11.89
Mean		5.61	8.41
S.D.		± 1.67	± 2.08

第4表에서 보는 바와같이 拔牙豫告를 하지 않았던 對象者 10名의 正常萌出한 下顎第3大白齒牙를 拔牙鉗子만으로 拔去한 後의 尿中 17-OHCS含有量은 全員 增加하는 傾向을 보였다.

平均値를 比較하여 보면 手術前(麻醉前)의 平均値가

5.61±1.67μg./cc. 이었고, 拔牙手術後의 平均値는 8.41 ±2.08μg./cc. 으로 約 49.9%의 增加를 보였다.

5. 第5群 對象者 (豫告後 外科的拔牙施術)의 尿中 17-OHCS의 變動(Table 5:參照)

Table 5. Steroid Responses to Impacted Third Molar Tooth Extraction

Number of Subjects	Sex & Age	17-OHCS Urine Levels(μg./cc.)	
		Preinjection (5min.)	Postoperation (1hr.)
1	M 27	13.33	17.14
2	F 20	8.57	15.33
3	M 25	7.63	11.36
4	M 22	12.85	23.42
5	F 20	10.47	25.26
6	F 23	6.28	13.54
7	F 25	3.76	8.16
8	M 25	5.48	10.43
9	F 29	8.91	12.86
10	F 27	9.25	18.86
Mean		8.41	15.61
S. D.		±2.9	±5.71

第5表에서 보는 바와같이 拔牙豫告가 있는 對象者 10名의 埋伏된 下顎第3大臼齒牙를 mallet과 chisel方法으로 拔去한 手術後 尿中 17-OHCS의 變動은 全員 增加하였다.

平均値를 比較하여 보면 拔牙手術前(麻醉前)의 平均値가 8.41±2.9μg./cc. 였고, 手術後의 平均値가 15.61±5.71μg./cc. 으로 約 85.66%의 增加를 보였다.

第4章 考 按

Stress機轉에 關하여 Selye⁴⁴⁾ 以來 認定되고 있는 學說에 依하던 生體가 stress²²⁾을 받을 때에는 이 刺戟이 視床下部를 거쳐서 腦下垂體에서 ACTH의 分泌를 促進시키는데, 이때 腦下垂體에서 遊離된 ACTH는 循環血液을 거쳐서 副腎皮質에 作用하여 Glucocorticoid (cortisone & hydrocortisone)의 産出을 增加시키는데, 이와같은 結果로 循環血液속에서 Glucocorticoid가 增加되면 二次的으로 好酸球數의 減少를 나타내며, 또한 生産된 Glucocorticoid는 그 量이 一定量 以上으로 增加하면 饋還系統(negative feedback mechanism)에 依하여 腦下垂體에서 ACTH가 遊離되는 것을 抑壓한다고 하였다. ^{20,26,66)} 그러나 stress 機轉으로서는 腦下垂體는 거치지 않는 다른 機轉으로 因하여 나타 난다고

報告된 바도 있다.

Shannon⁴⁶⁾은 齒科患者에 있어서 stress樣相을 純粹한 客觀的 및 實驗的方法을 利用하여 觀察하였는데, 이들은 實驗對象者에서 血中 遊離 17-OHCS를 測定하여 齒科治療時의 患者에 對한 副腎皮質에 關한 反應의 指標로서 使用할바 있다.

1. 麻醉와 尿中 17-OHCS의 變動에 對하여

麻醉時 血中 17-OHCS 및 好酸球의 變動은 많은 論議의 對象이 되어 왔다. ^{23,33,40,46,49,53)} Moore³³⁾은 脊髓麻醉는 副腎皮質反應을 實際적으로 抑制하며, Cyclopropane은 副腎皮質에 微小한 刺戟을 주고, Ether는 相當한 刺戟으로 作用하나 一般外科에서 局所麻醉는 副腎皮質에 效果가 없는 것으로 推定하였다.

그러나 Tainter⁵⁷⁾은 543名의 患者에서 Epinephrine 1:25,000, 1:50,000이 各各 含有된 2% Procaine溶液 5.5cc.를 注射한 境過에 脈搏과 最大血壓이 上昇하는 것을 報告하였으며, Epinephrine 1:25,000이 含有된 溶液이 1:50,000이 含有된 溶液보다 높은 上昇을 보여 주었다고 報告하였다.

Cheraskin¹²⁾은 Epinephrine의 濃度가 크면 물수분 麻醉效果의 深度, 範圍 및 持續時間이 크고, 빠르다고 報告하였으며, Thorn⁵⁹⁾ 및 Bisso⁵⁾는 各各 0.3mg의 Epinephrine을 皮下注射한 경우 副腎皮質을 刺戟하여 steroid hormone을 分泌시키기 爲한 充分한 ACTH를 腦下垂體前葉에서 放出할 수 있다는 事實을 報告한바 있으며, Archer⁶⁾에 依하면 患者가 局所麻醉下에서 手術을 받으려고 하면 매우 銳敏하여지고 恐怖에 사로잡하여 이와같이 不安하고 興奮된 狀態下에서 患者는 其自身 平常時 가지고 있는 Epinephrine量보다 過량을 分泌된다고 하였고, 이리하여 患者의 神經過敏症은 이런 Epinephrine의 全身作用으로 因하여 急激히 增加하게 된다고 報告한바 있다. 著者의 實驗에서도 Epinephrine 1:50,000이 含有된 溶液은 Epinephrine 1:100,000

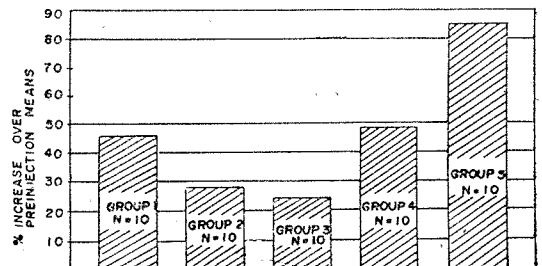


Fig 1. Urinary 17-OHCS Response to Local Anesthetic and Exodontic Procedures.

Table VI. Means for Steroid Responses to Intraoral Injections and Exodontic Procedures

Treatment Group	Number of Subjects	17-OHCS Urine Levels($\mu\text{g.}/\text{cc.}$)	
		Preinjection	Postinjection & Postoperation
Lidocaine HCl with epinephrine 1 : 50,000.	10	5.01 \pm 1.32	7.31 \pm 1.81
Lidocaine HCl with epinephrine 1 : 100,000.	10	5.21 \pm 1.69	6.71 \pm 2.01
Distilled water	10	5.41 \pm 1.40	6.71 \pm 1.72
Normal erupted third molar tooth extraction	10	5.61 \pm 1.67	8.41 \pm 2.08
Impacted third molar tooth extraction	10	8.41 \pm 2.90	15.61 \pm 5.71

이 함유된 용액 및 蒸溜水를 注射한 例보다 尿中 17-OHCS의 含有量이 높았음을 보여 주었다.

Shannon等⁴⁶⁾은 17歲에서 22歲에 이르는 114名을 對象으로 한 實驗에서 局所麻酔後에 있어서 血中 17-OHCS의 副腎皮質反應이 없음을 觀察하였으나 其後 實驗⁴⁹⁾에서 局所麻酔後 15分과 30分頃에 emotional stress에 依한 顯著한 反應이 있었음을 다시 報告하였다.

著者の 實驗에서는 第 6 表에서 보는 바와같이 同一實驗對象者에 나타나는 尿中 17-OHCS의 變動의 差異는 Shannon等⁵³⁾이 말한바와 같이 麻酔施術의 自覺의 行爲 및 不安感에 一次의인 要因이 있으며, 其外 疼痛의 豫見, 疼痛에 對한 不安感에 基因되는 現象으로 生覺되며, 아울러 若干의 藥理의 作用 등이 對象者의 體內에 化學的 變化를 惹起시키는 原因이 되었다고 解釋되어 진다.

Selye⁴⁴⁾에 依하여 生體가 stress를 받은 境遇에는 먼저 警戒反應期에 들어가 shock stage와 counter shock stage를 經過하고 이어서 抵抗期에 이르면 모든 反應이 正常에 가깝게 되고 stress에 견디는 힘 卽 耐力이 增加함에 따라서 여러가지 不利한 環境條件에 適應할 수 있게 된다고 한다. 그러므로 警戒反應期과 抵抗期라는 見地에서 本實驗의 結果를 解釋한다면 蒸溜水를 注射한 實驗群에 있어서는 stress를 받은 後에나 혹은 받는 동안에 警戒反應期로부터 抵抗期로 移行하는 速度가 Lidocaine HCl을 使用한 第 1 群이나 第 2 群보다 매우 빠르고 微弱하다고 生覺할 수도 있으며, 第 3 群에 있어서 2例는 麻酔前보다 麻酔後에 尿中 17-OHCS의 含有量이 약간 減少하는 現象은 蒸溜水속에 Epinephrine의 不在 및 警戒反應期의 shock 狀態에서 Corticoid量이 減少하는 現象과 有關한 것으로 生覺할 수 있을지 모르겠다.

2. 拔牙手術과 尿中 17-OHCS의 變動에 對하여

Stress condition의 研究中 外科的施術은 特別한 興味를 가지고 研究되어 왔다. ^{32,45,58,60,64,67)} 特別히 胸廓手術와 胃腸手術은 手術患者에 두렵한 stress를 惹起시키는 것으로 生覺하였다. ⁶¹⁾

Franksson¹⁹⁾에 依하면 33名의 患者中 Nelson과 Samuels³⁴⁾方法에 依한 測定으로 手術前 1日의 血中 17-OHCS의 濃도가 8.55 \pm 1.02/100ml. 이었는데, 手術後에는 14.51 \pm 1.46/100ml. 으로 增加하는 것을 보았다고 하였다.

또한 Viikari⁶²⁾도 膽囊切除術과 胸廓手術을 行한 患者의 血中 17-OHCS의 增加를 보았고, 이와같은 增加現象은 1~2時間 繼續되었다 하며, 林⁶⁹⁾은 實驗家兔의 齒牙拔去後에 好酸球數의 減少를 보았고, Ship⁵⁴⁾은 局所麻酔下의 拔牙手術時에 好酸球의 減少를 역시 보았다고 發表한 바 있다.

Tyler等⁵⁸⁾과 Sandberg等⁴⁵⁾은 手術의 經過時間과 手術의 大小에 依하여 血中 17-OHCS의 變動에 密接한 關係가 있음을 暗示한 바 있고, 特別히 血中內 17-OHCS의 變動의 速度는 Kallio와 Tala²⁵⁾에 依하여 亦是 強調되었다. 이들은 電氣刺戟療法을 받는 精神病 患者에 있어서 血中 遊離 17-OHCS濃도가 19.6 gamma per cent의 對照群의 值平均로부터 刺戟療法을 施行한後 15分 經過時에는 29.4 gamma per cent로 增加함을 보았고, 1時間 15分 經過時에는 이보다 3.8 gamma per cent가減少하는 現象을 보았다고 하였다. Helmreich²³⁾은 手術中에는 尿排泄의 減少가 顯著하게 나타나지만 手術後 尿中 17-OHCS의 增加는 對照群의 平均値가 11 mcg./hr. 인데 比하여 138mcg./hr. 까지 增加하는 것을 4名의 患者에서 觀察報告하였다.

Shannon等⁴⁷⁾은 單純拔牙手術後 血中 遊離 17-OHCS의 變動을 관찰하여 보았는데 15分과 30分頃에서는 各 增加하였고, 1時間 經過後부터는 減少하는 現象을 보

었다 한다. 한편 Ship와 White⁵³⁾는 拔牙手術時의 stress反應은 다른 齒科治療時 惹起되는 stress反應보다 높았으며, Barbiturate 準備投藥을 한 境遇 26 per cent의 stress反應의 減少가 있었다고 하였다.

著者の 實驗에서는 切開와 縫合까지 1時間에 걸친 mallet과 chisel方法을 使用한 拔牙患者에 있어서 尿中 17-OHCS의 對照群의 平均値가 $8.41 \pm 2.9 \mu\text{g./cc.}$ 이었으나, 手術後 1時間 지나서 17-OHCS의 手術後의 平均値는 $15.61 \pm 5.71 \mu\text{g./cc.}$ 으로 約 85.66%의 增加를 第 1圖와 第 6表에서 볼 수 있다. 한편 30分以內의 組織의 損傷이 적은 單純拔牙에서는 拔牙後 1時間 經過後 若干의 增加가 있었으나 麻醉術時 發生하였을 尿中 17-OHCS의 變動을 生覺하면 單純拔牙 其 自體단으로는 顯著한 變化가 없는 것으로 解釋되며, 이와같은 結果는 Shannon⁴⁶⁾과 White와 Ship⁵³⁾의 報告와 一致하는 一面을 보여 주었다.

3. Emotional stress와 尿中 17-OHCS의 變動에 對하여

Cheraskin¹⁰⁾과 Langa²⁷⁾에 依하면 不安에 사로잡힌 患者는 大概 心臟의 鼓動이 빨라지며 瞳孔의 擴大가 오며 呼吸이 깊어지는데, 이와 같은 現象은 外界刺戟의 危險에 對處하기 爲한 生理的反應現象으로 보여지며, 萬一 이런 狀態가 慢性不安으로 繼續되면 機能的 或은 組織的變化가 일어나며 特히 心臟循環器系統와 消化器系統에 일어나게 된다고 하였다.

Ship와 White⁵³⁾는 齒科治療時 惹起되는 emotional stress에 對한 人體反應의 現象으로 好酸球數의 減少를 報告한바 있으며, Board⁷⁾와 Shannon⁵¹⁾은 不安과 內分泌의 關係를 血中 17-OHCS의 量을 測定함으로써 觀察한바 있다.

특히 Shannon⁵²⁾은 實際의인 組織內 局所麻醉注射와 함께 精神의 外界刺戟을 알아보기 위한 方法의 하나로서 注射針을 口腔內에 挿入하지만 결코 口腔粘膜에 刺入되지 않는 狀態下에서 말로만 注射行爲를 하는 境遇와 實際 口腔粘膜에 麻醉液을 注射하는 實驗과의 比較에서 거의 同等한 血中 17-OHCS의 增加를 보았다고 하였다. Von Euler⁶³⁾에 依하면 相當히 짧은 emotional stress로 副腎皮質 및 髓質을 活性化 시킬 수 있다고 하였고, 또한 Bliss⁶⁾도 試驗으로 緊張된 醫大生의 血中 및 尿中 17-OHCS濃度の 增加를 보았으며, Dreyfuss¹⁶⁾은 口頭試驗을 받기前 31명의 醫大生에서 好酸球數가 試驗後 24時間 經過 後의 好酸球數보다 44%가 減少한 事實을 보았으며, Hetzel²⁴⁾은 恐怖 및 興奮과 같은 感情 狀態가 17-OHCS分泌를 增加시키는데 密接한 關係가 있다 하였고, Franksson¹⁹⁾은 33名の 환자중 26名은 手

術前 血中 steroids濃도가 增加함을 보았는데 이는 精神的緊張에 依한 手術前 增加를 招來하였다고 推定한바 있다.

그러나 Helmreich²³⁾은 手術直前 血中 17-OHCS의 變化가 없었음을 報告 하였다. 한편 Gemzell²¹⁾은 分娩後 血中 17-OHCS의 濃度は 多產婦보다 初產婦에서 더 높았는데 이는 一次妊娠이 二次妊娠時나 三次妊娠時보다 甚한 不安 및 緊張狀態에 있었기 때문이라고 하였다.

Buchanan⁹⁾은 emotional stress가 齒周疾患의 原因이 될수 있다고 하였으며, Garsh²⁰⁾은 齒科治療約束이 어떤 stress反應을 誘發할 수 있다고 했다. 李와 金⁷⁰⁾도 麻醉時에 있어서 好酸球數의 減少現象을 情緒的刺戟으로 推定하였으며, Shannon^{48, 51)}은 拔牙手術의 豫告 및 治療 豫告가 一種의 精神的 不安要素로 作用하여 副腎皮質에 뚜렷한 刺戟이 되는 것을 보았다고 하였다.

著者の 實驗에 依하면 同一對象者는 아니지만 拔牙를 豫告하지 않은 患者의 手術前에 있어서 對照群의 平均値가 $5.61 \pm 1.67 \mu\text{g./cc.}$ 이었는데 比하여 拔牙手術 1日前에 豫告한 患者에 있어서는 對照群의 平均値는 $8.41 \pm 2.9 \mu\text{g./cc.}$ 으로 約 31.22%의 差異를 볼 수 있었다. 이와같은 現象은 麻醉時 發生하는 尿中 17-OHCS의 變動의 機轉과 같이 拔牙手術의 豫告가 副腎皮質의 活性化에 크게 作用함을 보여 준다고 할 수 있으며, Archer¹⁾가 말한바와 같이 emotional stress가 自律神經系에 作用하여 大腦皮質이 刺戟을 받아 stress機轉을 誘發시켰다고 生覺할수 있겠다.

第 5 章 結 論

著者は 齒科診療時에 加하여지는 몇가지 形態의 stress를 測定하기 위하여 健康한 男女 30名을 對象으로 麻醉前, 麻醉後 및 拔牙手術後의 尿中 17-OHCS含有量의 變動을 觀察한바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 局所麻醉術 5分前의 尿中 17-OHCS의 含有量은 5.01 ± 1.32 及至 $5.61 \pm 1.67 \mu\text{g./cc.}$ 이었다.

2. Epinephrine 1 : 50,000 및 1 : 100,000이 各各 含有된 2% Lidocaine HCl의 局所麻醉 1時關後의 尿中 17-OHCS의 含有量은 各各 7.31 ± 1.81 , $6.71 \pm 2.01 \mu\text{g./cc.}$ 로써 Epinephrine의 量이 많을수록 17-OHCS의 尿中含有量이 높았다.

3. 溜蒸水의 注射 5分前의 尿中 17-OHCS의 含有量은 $5.41 \pm 1.4 \mu\text{g./cc.}$ 이었고, 注射 1時間後의 尿中含有量은 $6.71 \pm 1.71 \mu\text{g./cc.}$ 로써 Epinephrine 1:100,000이 含有된 2% Lidocaine HCl의 麻醉術時의 尿中含有量과 거의 같았다.

4. 拔牙豫告를 하지 않은 對象者의 麻醉(手術) 5分前

의 尿中 17-OHCS의 含有量은 $5.61 \pm 1.67 \mu\text{g./cc.}$ 이었고, 單純拔牙施術 1時間後의 尿中 17-OHCS의 含有量은 $8.41 \pm 1.08 \mu\text{g./cc.}$ 으로 單純拔牙施術時에는 尿中 17-OHCS의 含有量의 큰 變動을 招來하지 못하였다.

5. 外科의 拔牙施術 1日前에 拔牙豫告를 하였든 對象者의 麻酔(手術) 5分前의 尿中 17-OHCS의 含有量은 $8.41 \pm 2.9 \mu\text{g./cc.}$ 이었고, 拔牙施術 1時間後의 尿中 17-OHCS의 含有量은 $15.61 \pm 5.71 \mu\text{g./cc.}$ 로서 外科的 拔牙施術時에는 尿中 17-OHCS의 含有量이 實驗 調査 第一量이 增加하였다.

(本 論文을 作成함에 있어서 始終 指導校閱하여 주신 李春根教授님께 深謝하오며 助言을 베풀어 주신, 金用階教授님, 金圭植教授님 및 閔丙一教授님과 醫局 員 諸先生님에게 深甚한 感謝드립니다)

References

- 1) Archer, W.H.: "A Manual of Dental Anesthesia," 2d ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia & London, 1958, pp. 63-64.
- 2) Baldwin, D.C. Jr.: An Investigation of Psychological and Behavioral Responses to Dental Extraction in Children, J. Dent. Res. Supplement to No. 6, 45: 1637-1651, 1966.
- 3) Beeson, P.B., and McDermott, W.: "Cecil-Loeb Textbook of Medicine," W.B. Saunders Company, Philadelphia & London, 11th ed., 1963, pp. 1385, 1391-1392.
- 4) Bernier, J. L.: "The Management of Oral Disease," 2d ed., The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1959, pp. 24-27.
- 5) Bisso, A.: Comparison of the Effects of Epinephrine and Norepinephrine on Circulating Eosinophils, J. Clin. Endocrinol. and Metab., 13: 1226-1231, 1953.
- 6) Bliss, E.L., Migeon, C.J., Branch, C.H.H., and Samuels, L.T.: Reaction of the Adrenal Cortex to Emotional Stress, Psychosom. Med., 18: 56-75, 1956.
- 7) Board, F., Persky, H., and Hamburg, D.A.: Psychological Stress and Endocrine Functions, Psychosom. Med., 18: 324-333, 1956.
- 8) Brown, H., Willardson, D.G., Samuels, L.T., and Tyler, F.H.: 17-Hydroxycorticosteroid Metabolism in Liver Disease, J. Clin. Invest., 33: 1524-1532, 1954.
- 9) Buchanan, B.J.: Emotional Stress as an Etiological Factor in Periodontal Disease, J. Amer. Dent. Hyg. Ass., 40: 21-23, 1966.
- 10) Cheraskin, E., and Prasertsuntarasai, T.: Use of Epinephrine with Local Anesthesia in Hypertensive Patients: III. Effect of Epinephrine on Blood Pressure and Pulse Rate, J. A.D.A., 57: 507-519, 1958.
- 11) Cheraskin, E., Flynn, F.H., and Fess, L.R.: Blood Sugar Levels during the Dental Experience: I. Blood Sugar Level in the Waiting Room, J. Oral Surg. Anesth. and Hosp. D. Serv., 18: 54-62, 1960.
- 12) Cheraskin, E., and Brown, C. Jr.: The Concentration Factor in Local Anesthetic Solutions, J. Oral Surg. Anesth. and Hosp. D. Serv., 18: 275-290, 1960.
- 13) Cheraskin, E.: "Diagnostic Stomatology," McGraw-Hill Book Company, Inc., New York-Toronto-London, 1961, pp. 166-188, 243-247.
- 14) Corah, N.L., and Pantera, R.E.: Controlled Study of Psychologic Stress in a Dental Procedure, J. Dent. Res., 47: 154-157, 1968.
- 15) Dalton, A.J., and Selye, H.: The Blood Picture during the Alarm Reaction, Folia Haematol., 62: 397-407, 1939.
- 16) Dreyfuss, F., and Feldman, S.: Eosinopenia induced by Emotional Stress, Acta Med. Scand., 144: 107-113, 1952.
- 17) Eik-Nes, K., Sandberg, A.A., Nelson, D. H., Tyler, F.H., and Samuels, L.T.: Changes in Plasma Levels of 17-Hydroxycorticosteroids during the Intravenous Administration of ACTH: I. A Test of Adrenocortical Capacity in the Human, J. Clin. Invest., 33: 1502-1508, 1954.
- 18) Ely, R.S., Ainger, L.E., Seely, J.R., Done, A. K., and Kelley, V.C.: Studies of 17-Hydroxycorticosteroids: X. Urinary Excretion of 17-Hydroxycorticosteroids in Patients with Rheumatic Fever, J. Clin. Endocrinol. and Metab., 15: 523-536, 1955.
- 19) Franksson, C., and Gemzell, C.A.: Adrenocortical Activity in the Preoperative Period, J. Clin. Endocrinol., 15: 1069-1072, 1955.
- 20) Garsh, D.R.: Stress in Patients on Cortico-

- steroid Therapy, *Dent. Stud. Mag.*, 44:9-11, 1965.
- 21) Gemzell, C.A.: Variations in Plasma Levels of 17-Hydroxycorticosteroids in Mother and Infant Following Parturition, *Acta Endocrinol.*, 17:100-105, 1954.
 - 22) Guyton, A.C.: "Textbook of Medical Physiology," 2d ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1961, pp. 1005-1007.
 - 23) Helmreich, M.L., Jenkins, D., and Swan, H.: The Adrenal Cortical Levels in Man, *Surgery*, 41:895-909, 1957.
 - 24) Hetzell, B.S., Schottstaedt, W.W., Grace, W.J., and Wolff, H.G.: Changes in Urinary 17-Hydroxycorticosteroid Excretion during Stressful Life Experiences in Man, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 15:1051-1068, 1955.
 - 25) Kallio, I.V.I., and Tala, E.O.J.: Changes in Free 17-Hydroxycorticosteroid Levels in Plasma Electroshock Therapy, *Acta Endocrinol.*, 30:99-108, 1959.
 - 26) Kupperman, H.S.: Stress and the General Adaptation Syndrome, *J. Dent. Med.*, 11:53-61, 1956.
 - 27) Langa, H.: Relative Analgesia in Dental Practice Inhalation Analgesia with Nitrous Oxide, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1968, pp. 71-73.
 - 28) Lazarus, R.S.: Some Principles of Psychological Stress and Their Relation to Dentistry, *J. Dent. Res. Supplement to No. 6*, 45:1620-1626, 1956.
 - 29) Long, C.N.H.: Conditions associated with Secretion of Adrenal Cortex. *Federation Proc.*, 6:461-471, 1947.
 - 30) Mason, H.L.: Isolation of Adrenal Cortical Hormones from Urine: 17-Hydroxycorticosterone and 17-Hydroxy-11-Dihydrocorticosterone, *J. Biol. Chem.*, 182:131-149, 1950.
 - 31) Migeon, C.J., Tyler, F.H., Mahoney, J.P., Florentin, A.A., Castle, H., Bliss, E.L., and Samuels, L.T.: The Diurnal Variation of Plasma Levels and Urinary Excretion of 17-Hydroxycorticosteroids in Normal Subjects, Night Workers and Blind Subjects, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 16:622-633, 1956.
 - 32) Mittelman, A. and Barker, H.G.: Corticoid Changes During and Following Operation, *Surg. Forum.*, 7:133-135, 1956.
 - 33) Moore, F.D.: Endocrine Changes after Anesthesia, Surgery and Unanesthetized Trauma in Man, *Recent Progress in Hormone Research* 13:511-5, 1957.
 - 34) Nelson, D.H. and Samuels, L.T.: A Method for the Determination of 17-Hydroxycorticosteroids in Blood: 17-Hydroxycorticosterone in the Peripheral Circulation, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 12:519-526, 1952.
 - 35) Paschkis, K.E., Rakoff, A.E., Cantarow, A., and Rupp, J.J.: "Clinical Endocrinology," 3d ed., Hoeber Medical Division, Harper & Row, Publishers, New York, Evanston, and London, 1967, pp. 963-964.
 - 36) Peterson, R.E., Karrer, A., and Guerra, S. L.: Evaluation of Silber Porter Procedure for Determination of Plasma Hydrocortisone, *Anal. Chem.*, 29:144-149, 1957.
 - 37) Porter, C.D., and Silber, R.H.: A Quantitative Color Reaction for Cortisone and Related 17, 21-Dihydroxy-20-Ketosteroids, *J. Biol. Chem.*, 185:201-207, 1950.
 - 38) Reddy, W.J., Haydar, N.A., Laidlaw, J.C., Renold, A.E., and Thorn, G.W.: Determination of Total 17-Hydroxycorticosteroids in Plasma, *J. Clin. Endocrinol.*, 16:380-390, 1956.
 - 39) Reddy, W.J.: Modification of the Reddy-Jenkins-Thorn Method for the Estimation of 17-Hydroxycorticoids in Urine, *Metabolism*, 3: 489-492, 1954.
 - 40) Roche, M., Thorn, G.W., and Hills, A.G.: The Levels of Circulating Eosinophils and Their Response to ACTH in Surgery, *New Engl. J. Med.*, 242:307-314, 1950.
 - 41) Rohdenburg, G.L., and Manheims, P.J.: A Clinical Laboratory Procedure for the Study of the General Adaptation, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 12:1031-1039, 1952.
 - 42) Romanoff, L.P., Plager, J., and Pincus, G.: The Determination of Adrenocortical Steroids in Human Urine, *Endocrinology*, 45:10-19, 1949.

- 43) Selye, H. : General Adaptation Syndrome and Disease of Adaptation, *J. Clin. Endocrinol.*, 6:117-230, 1946.
- 44) Selye, H. : The Physiology and Pathology of Exposure to Stress, Acta, Inc., Medical Publishers, Montreal Canada, 1950, pp. 240, 504-506.
- 45) Sandberg, A. A., Eik-Nes, K., Samuels, L. T. and Tyler, F. H. : The Effects of Surgery on the Blood Levels and Metabolism of 17-Hydroxycorticosteroids in Man, *J. Clin. Invest.*, 33:1509-1516, 1954.
- 46) Shannon, I. L., Prigmore, J. R., Hester, W. R., McCall, C. M., Jr., and Isbell, G. M. : Stress in Dental Patients: I. Serum Free 17-Hydroxycorticosteroids, Sodium and Potassium in Subjects Undergoing Local Anesthesia and Simple Exodontic Procedures, *J. Oral Surg. Anesth. and Hosp. D. Serv.*, 19:486-491, 1961.
- 47) Shannon, I. L., Isbell, G. M., Prigmore, J. R., and Hester, W. R. : Stress in Dental Patients: II. The Serum Free 17-Hydroxycorticosteroid Response in Routinely Appointed Patients Undergoing Simple Exodontia, *Oral Med. and Oral Path.*, 15:1142-1146, 1962.
- 48) Shannon, I. L., Szmyd, L., and Prigmore, J. R. : Stress in Dental Patients: III. Impaction Cases, *Oral Surg. Oral Med. and Oral Path.*, 15:1389-1394, 1962.
- 49) Shannon, I. L., Isbell, G. M. and Hester, W. R. : Stress in Dental Patients: IV. Effect of Local Anesthetic Administration on Serum Free 17-Hydroxycorticosteroid Patterens, *J. Oral Surg. Anesth. and Hosp. D. Serv.*, 21: 50-54, 1963.
- 50) Shannon, I. L., Isbell, G. M., and Szmyd, L. : Stress in Dental Patients: V. Effect of Time of Day on Adrenocortical Response to Surgery, *J. Oral Surg. Anesth. and Hosp. D. Sery.*, 21:101-105, 1963.
- 51) Shannon, I. L., Prigmore, J. R., Szmyd, L., and Davis, W. V. : Stress in Dental Patients: VI. Preoperative Serum Steroid Responses in Patients schedules for Operative Dentistry and for Impaction Surgery, *J. Dent. Med.*, 18: 176-179, 1963.
- 52) Shannon, I. L., and Isbell, G. M. : Stress in Dental Patients: VII. Adrenocortical Response in Patients Receiving Intraoral Injections, *Oral Surg. Oral Med. and Oral Path.*, 16:1145-1149, 1963.
- 53) Ship, I. I., and White, C. L. : Physiologic Response to Dental Stress, *Oral Surg.*, 13: 368-376, 1960.
- 54) Ship, A. G. : Physiologic Response to Stress in Dental Patients, *Oral Surg. Oral Med. and Oral Path.*, 10:377-382, 1957.
- 55) Silber, R. H., and Porter, C. C. : The Determination of 17, 21-Dihydroxy-20-Ketosteroids in Urine and Plasma, *J. Biol. Chem.*, 210: 923-932, 1954.
- 56) Silberman, S. I. : "Oral Physiology," The C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1961, pp. 153-158.
- 57) Tainter, M. L., Thronson, A. H., and Moore, S. M. : Vasoconstrictors on the Clinical Effectiveness and Toxicity of Procaine Anesthetic Solution, *J. A. D. A.*, 25:1231-1334, 1938.
- 58) Tyler, F. H., Schmidt, C. D., Eik-Nes, K., Brown, H., and Samuels, L. T. : The Role of the Liver and the Adrenal in Producing Elevated Plasma 17-Hydroxycorticosteroid Levels in Surgery, 33:1517-1523, 1954.
- 59) Thorn, G. W. : "The Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency," Charles C Thomas, Springfield, Ill, 1949, pp. 53-57.
- 60) Unozawa, A. : Fluctuation of Adrenal Cholesterol and Corticosterone Levels during Stress induced by Histamine, *Shikwa Gaku*, 68:1650-1659, 1968.
- 61) Viikari, S. J., and Thomasson, B. H. : On the Changes in Plasma 17-Hydroxycorticosteroid Levels during Surgical Procedures, *Acta Endocrinol.*, 24:361-369, 1957.
- 62) Virtue, R. W., Helmreich, M. L., and Gainza, E. : The Adrenal Cortical Response to Surgery: I. The Effect of Anesthesia on Plasma 17-Hydroxycorticosteroid Levels, 41:549-566, 1957.
- 63) Von Euler, U. S., Gemzell, C. A., Levi, L.,

- and Ström, G.: Cortical and Medullary Adrenal Activity in Emotional Stress, *Acta Endocrinol*, 30:567-573, 1959.
- 64) Zicha, V. L., Schmid, E., Süß, E., Süß, G., Weiss P., and Bergner, D.: Über das Verhalten der Nebennierenrinden-Steroidausscheidung im Harn and ihre Beziehung zur Vanillinmandelsäure bei emotioneller Belastung durch zahnärztliche Behandlungsmaßnahmen, *Endocrinologie*, 47: 281-289, 1965.
- 65) 文東鎮: Cold Stress가 Cholesterol代謝에 미치는影響, *現代醫學*, 5:87-106, 1966.
- 66) 宋台錫, 金潤洙: Stress와 17-Ketosteroid 尿中排泄量, *海軍軍醫團雜誌*, 5:99-103, 1960.
- 67) 李在賢: 拔齒手術時에 있어서 好酸球의 變動에 對하여, *齒科會報*, 4:5-8, 1962.
- 68) 李熙永: 泌尿器科 領域에서 본 副腎, *綜合醫學*, 11:656-665, 773-779, 1966.
- 69) 林采均: 拔齒現象에 관한 實驗的研究, *綜合醫學*, 12:979-989, 1967.
- 70) 李点植, 金基燐: 局所麻醉時에 있어서 好酸球數의 變動, *大韓齒科醫師協會誌*, 8:481-484, 1970.
- 71) 吳鎮燮, 金尙泰, 尹基寧, 金鍾石, 申萬鍊, 洪思岳: “藥理學” 第二改訂版, 東明社, 서울, 1964, pp. 115, 128, 390, 408.