

향정신성약물이 마우스 자발운동에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 약리학교실

(지도: 金源准 부교수)

禹 幸 源*

—Abstract—

Effects of Psychotropic Agents on Motor Activity in Mice

Haing Won Woo*

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine

(Directed by Associate Professor, Won Joon Kim)

An animal which is placed in a new environment displays a complex behavioral pattern consisting of locomotion, grooming and rearing. This behavioral pattern is influenced by endogenous and exogenous stimuli, such as hormonal secretion, level of neurohumoral transmitters, drugs and light. It is widely known that the most tranquilizers depressed spontaneous motor activity although their mechanisms of action were different, while antidepressants stimulated except imipramine which showed various action. Until the present time, the hole-board apparatus, which gives rather subjective data, has been used extensively to study the effects of drugs on general activity and exploratory behavior in mice. Recently a new apparatus for mobility measurements, called a "Selective Activity Meter" has been introduced. This instrument supposedly produces more objective data on activity and behavior.

The purpose of the present experiment was to study the influence of psychotropics on motor activity using the Selective Activity Meter. In the experiment, various psychotropic agents such as major tranquilizers(chlorpromazine, haloperidol); minor tranquilizers(meprobamate, diazepam); and antidepressants(amphetamine, imipramine) were used. In each experiment, the drug was administered to five mice and their activity was recorded. Each experiment was run five or more times and the results are based on the mean of each trial.

The results are summarized as follows:

1. The group of mice treated with chlorpromazine showed markedly inhibited motor activity in comparison with controls and the inhibitory action of chlorpromazine was shown to be more intense than any of the other drugs used in the test. Haloperidol administration yielded similar results until 60 minutes, but mice showed less inhibition of motor activity than with chlorpromazine after 90 minutes.

2. In the group treated with diazepam, there was strong inhibition of motor activity until 30 minutes, but after 60 minutes the mice showed less inhibition than with chlorpromazine. In the meprobamate group, motor activity was inhibited in a manner similar to that of other tranquilizers, but the inhibition was less than that of diazepam.

3. In the group treated with imipramine, the inhibition developed gradually after ten

* 이화여자대학교 의과대학 신경정신과학교실

minutes.

4. The effects of amphetamine did not appear until 30 minutes after administration, but then there was a significant increase in the motor activity.

I. 서 론

동물은 새로운 환경에 들어가면 활발한 운동을 보여 주며 약물, 광선등의 외인적요소로도 큰 영향을 줄 수가 있다. 정신장애를 가진 환자들의 흥분, 충동, 공격성, 파괴성 및 정신신체운동 과다를 진정시키는데 향정신성약물들이 유효하고 이들은 대부분 중추신경계를 억압하며 자발운동을 감소시킨다. Major tranquilizer의 대표적 약물인 chlorpromazine은 phenothiazine 계에 속하며 중추신경을 억제한다는 보고에 이어 정신신체운동을 지연시키고 자발운동을 억제시킨다는 보고도 있다(Goodman 및 Gilman, 1970). Major tranquilizer 이면서 phenothiazine 과 작용이 유사한 butyrophenone 계의 haloperidol은 정신분열증에는 물론 다발성 tic, 운동과다 등을 동반하는 병 Gilles de la tourettes에 주효한데 이 역시 동물의 자발운동을 억제한다고 보고되어 있다(Goodman 및 Gilman 1970). Minor tranquilizer 특히 benzodiazepine 계의 diazepam은 불안, 초조, 불면, 근육경련, 골격근육장애등의 신경증에 사용하며 중추신경을 억제하고 이 약물은 뇌간의 망상체에 작용한다고 주장한다(Przybyla 및 Wang 1968). 주로 불안, 초조, 불면, 정신신체장애 등에, 또한 근육이완, 항경련제등으로 사용되는 meprobamate는 일찌기 소개된 minor tranquilizer로 뇌간과 변연계를 억제하고 시상하부의 흥분도 억제시킨다고 한 보고도 있다(Baird 1957). 항우울제의 대표적 인 imipramine은 iminodibenzyl 유도체인데 임상적인 항우울작용에도 불구하고 동물의 자발운동을 저하시킨다는 보고가 있다(Sulser 및 Brodie 1961). 중추신경 흥분제이며 정신신체운동 자극제인 amphetamine은 항우울작용에는 효과가 없으나 불합리 하게도 어린이의 운동과다증상에는 좋은 효과를 보여준다. 동물실험에서 충분한 양의 amphetamine을 투여하면 자발운동의 현저한 증가를 볼 수 있다(Pirnzmetal 및 Bloomborg 1935). 이상의 향정신성 약물들과 자발운동의 상관관계에 대한 연구는 대개가 주관적인 방법으로

추구한 것이며 객관적인 방법은 아니다. 새로운 계기인 activity meter는 광전판을 이용하여 동물의 자발운동을 측정할 수 있는 장치로 자발운동의 양적 측정이 가능하게 되었다. 이 activity meter를 이용하여 reserpine과 amphetamine을 투여한 mouse의 자발운동을 측정하면 reserpine 투여후 10분이후부터 현저하게 감소하여 두시간 후에는 영에 이르렀고 amphetamine은 처음에 현저하게 증가하다가 40분이후부터 서서히 감소한다고 보고 하였다(Svensson 및 Thieme 1969). Ögren(1970)은 chlorpromazine, pheniprazine, caffeine 및 D-amphetamine을 투여한 mouse들의 자발운동을 비교하였는데, chlorpromazine은 현저히, pheniprazine은 서서히 자발운동을 감소시키며 caffeine은 특별한 영향을 주지않고 D-amphetamine은 현저한 증가를 보여준다고 하였다. 그의 clopenthixol의 자발운동 억제가 chlorpromazine과 perphenazine에 비해 더 현저하여 perphenazine의 2.7배, chlorpromazine의 4.2배라는 보고가 있다(龜山등 1973).

이상 소개한 단편적인 보고를 참고로 저자는 수종의 주요 향정신성 약물을 택하여 mouse에 투여하고 자발운동에 미치는 영향을 activity meter를 사용하여 종합적으로 검색하였다.

II. 실험재료 및 방법

A. 실험재료

실험동물로는 체중 20~30gm 내외의 건강한 mouse 275마리를 사용하였으며 이들 동물은 동물실에서 일정 조건하에 사육하였고 동일동물을 반복사용하지 않았다 실험약물은 major tranquilizer로 phenothiazine 유도체의 chlorpromazine과 butyrophenone 유도체의 haloperidol*, minor tranquilizer로 benzodiazepine 유도체의 diazepam, 기타계열의 meprobamate, 항우울제로 imipramine, 그의 중추신경흥분제로 D-amphetamine이 사용되었다. Diazepam을 제외한 이상의 약물들은 생리적 식염수에 용해하여 mouse의 복강내로 주사하였고 diazepam은 5% dextrose에 용해하였다.

B. 실험장치

Selective activity meter(Columbus Inst. Co.

* Belgium Janssen Pharmaceutica (Haloperidol-R 1625)에서 제공한 것임.

Table 1. Effects of psychotropic agents on motor activity in mice.

Group	No. of animals	Time(minutes)					
		10	20	30	60	90	120
Control	40	495±25.8	871±86.9	1284±114.7	1923±173.9	2287±279.3	2792±324.0
Chlorpromazine (10mg/kg)	80	447±17.6	587±25.4	699±48.2	922± 89.4	1009± 89.6	1150±103.0
Haloperidol (1mg/kg)	30	352±17.7	574±24.9	701±33.6	961± 39.7	1304±132.7	1522±137.0
Diazepam (5mg/kg)	25	209±29.8	238±32.7	309±33.3	789±106.8	1172±116.6	1360±147.3
Meprobamate (100mg/kg)	45	456±21.2	606±35.4	660±38.5	987± 70.6	1221± 92.7	1484±111.2
Imipramine (25mg/kg)	25	538±33.8	763±41.8	923±36.2	1365± 98.2	1737±149.5	1907±148.3
Amphetamine (2.5mg/kg)	30	543±28.6	931±42.8	1313±62.0	2171± 75.3	2916±127.1	3488±165.0

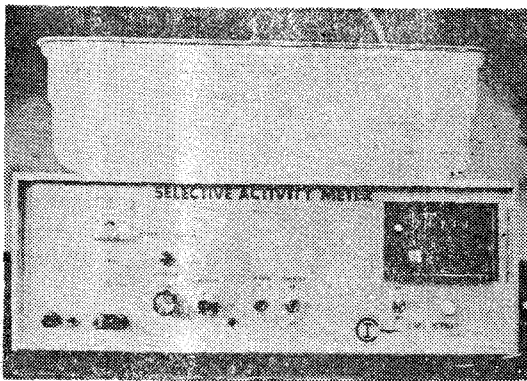


Fig. 1. Selective Activity Meter. (Columbus Instrument Co.)

위에 가로 47cm, 세로 25.5cm, 높이 13cm의 plastic 상자에 mouse 5마리씩 넣어 실험하였다. 동작의 원리는 6개의 무선주파전장 감지장치가 plastic 뚜껑 감광판 밑에 있어 이 자체가 공명회로의 한 부분을 이루고 있으며 동물이 전장 안으로 들어오면 공명회로 전압이 변화되어 이것이 숫자로 표시된다. Selective activity는 상자바닥에서 평행 또는 수직운동 전부를 측정하게 되어있다.

C. 실험군 배치

mouse 5마리씩을 한 군으로 하여 다음과 같은 실험군으로 배치하였다.

- 1) 식염수 투여군, 2) chlorpromazine 10mg/kg 투여

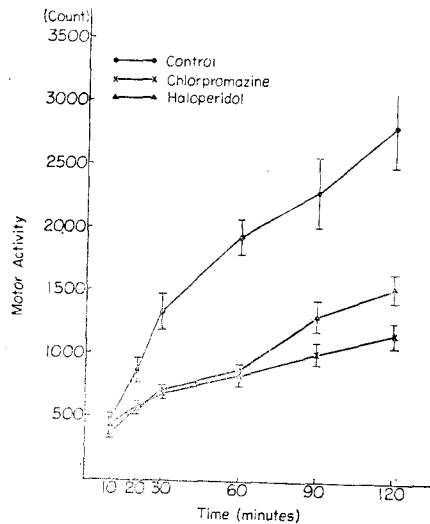


Fig. 2. Effects of Chlorpromazine & Haloperidol on Motor Activity in Mice.

군, 3) haloperidol 1mg/kg 투여군, 4) diazepam 5mg/kg 투여군, 5) meprobamate 100mg/kg 투여군, 6) imipramine 25mg/kg 투여군, 7) amphetamine 2.5mg/kg 투여군으로 나누어 실험하였고 약물주사후 10분, 20분, 30분, 60분, 90분, 120분에 자발운동수를 측정하였다. 실험은 오전중 동일시간에 시행했고 각 군은 5회 이상씩 반복 측정했다.

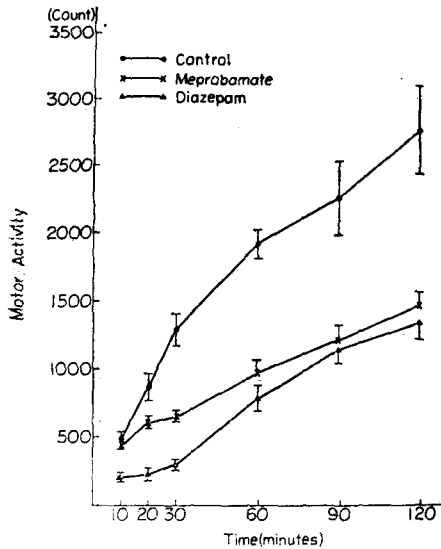


Fig. 3. Effects of Diazepam & Meprobamate on Motor Activity in Mice.

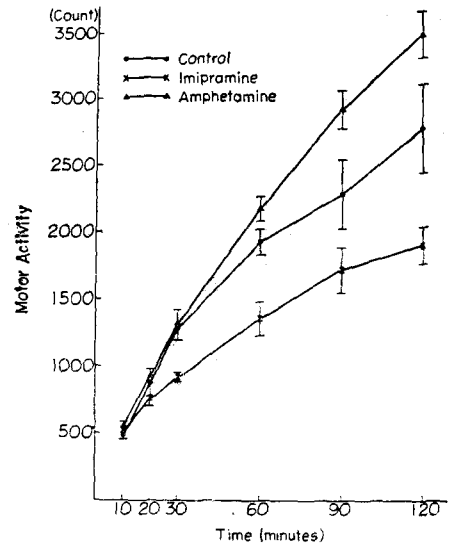


Fig. 4. Effects of Imipramine & Amphetamine on Motor Activity in Mice.

III. 실험 성적

A. Chlorpromazine 투여군

Fig. 2에서 보는바와 같이 mouse의 자발운동수는 약물투여후 30분 이후에서는 약 반으로 감소되었으며 그후 계속 감소하여 120분에서는 대조군 2792 ± 324.0 에 비해 1150 ± 103.0 으로써 현저히 감소되었다.

B. Haloperidol 투여군

대조군에 비해 자발운동수는 전 실험시간을 통해 현저하게 저하되었고 chlorpromazine 투여군보다 10분에서는 더 감소되었으나 120분후는 약간 증가되었다(Fig. 2).

C. Diazepam 투여군

Fig. 3에서 보는바와 같이 대조군에 비해서 10분에 이미 반 이하로 감소되었고 20분에서 1/3, 30분에서 1/4로 감소되어 초기에 가장 많이 저하되었으며 90분에서 1172 ± 116.6 , 120분에서 1360 ± 147.0 으로 chlorpromazine 투여군 보다는 증가되었으나 타 약물투여군 보다는 저하된 상태를 보여주었다(Table 1).

D. Meprobamate 투여군

대조군에 비해서는 현저하게 감소한 경향이 있으나 같은 minor tranquilizer인 diazepam 투여군 보다는 덜 저하되었다(Fig. 3). 오히려 haloperidol이나 chlorpromazine 투여군과 비슷한 양상을 보여준다(Table 1)

E. Imipramine 투여군

Fig. 4에서 보는 바와 같이 10분에서는 538 ± 33.8 로 대조군 495 ± 25.8 보다 증가했으나 20분 이후부터는 저하되었다. 그러나 amphetamine을 제외한 타 실험약물 투여군보다는 증가된 상태다(Table 1).

F. Amphetamine 투여군

대조군에 비해 30분까지는 별 차이를 보여주지 않았으나 60분부터 증가하기 시작하여 120분에는 대조군 2792 ± 324.0 에 비해 3428 ± 165.0 으로 현저한 증가를 나타내었다(Fig. 4).

IV. 고 찰

일반적으로 동물의 자발운동에 관여하는 부위는 대

뇌피질의 운동영역, 전운동영역, 보조운동영역, 체성 감각영역, 대상구, 두정엽 후부분이 포함되고 피질하 구조로 기저핵, 뇌간 망상체, 시상, 및 시상하부가 관련된다. Chlorpromazine의 중추신경 작용점은 뇌피질, 시상하부, 변연계, 뇌간 망상체등 광범위하나 주로 뇌간 망상체, 기저핵 및 시상피질투사핵군이라고 주장했고 (De Marr 등 1958; Kolb, 1973), 체성감각 영역에 작용한다는 보고도 있다(Bradley, 1963). Svensson 및 Waldeck(1969)는 동물의 자발운동저하와 뇌의 epinephrine 저하와 평행한다고 하였는데 chlorpromazine은 뇌피질운동영역에 직접 자극을 주는 것이 아니고 중추신경전달물질의 하나인 norepinephrine의 분비를 억압하여 교감신경을 차단하고 뇌피질의 산화를 저하시켜 ATP 합성을 방해한다고 하였다. (Krantz 및 Carr, 1967; Kolb, 1973). Chlorpromazine이 mouse의 자발운동을 억제한다는 연구는 De Marr (1958), Minck 등 (1974)과 Sandra 및 Pope(1974)가 꾸준히 진행시켜왔고 새로운 activity meter를 이용한 객관적 측정방법의 결과에서도 현저하게 저하되었다는 보고가 있는데(Leonard 등, 1955; Ögren, 1970; 龜山 등, 1973) 본 연구의 성격에서도 mouse 자발운동의 현저한 저하를 관찰할 수 있었다. Glowinski 및 Axelrod(1966)와 Schildkraut(1967)들은 haloperidol이 신경세포막으로의 catecholamine 이동을 억제하고 따라서 중추신경 전달 물질작용을 억제시킨다고 하였고 Gyorgy 등 (1969)은 신진대사를 억제시켜 자발운동 저하, 및 심지어 무운동 상태등을 보여준다고 주장했다. Minck(1974)도 haloperidol이 mouse의 정위운동, 탐색운동등의 자발운동저하를 보고한 바 있다. 본 실험에서도 역시 현저한 자발운동 저하를 보여줌으로써 상기 실험결과와 일치하였다.

Diazepam은 뇌간망상체에 작용하여 동물의 자발운동을 저하시킨다고 하였고 (Przybyla 및 Wang, 1968) librium이나 oxazepam과 더불어 소량을 투여하면 정위운동을 증가시키고 대량에서는 탐색운동을 저하시킨다고 하나 결국에는 자발운동을 저하시킨다고 보고했다 (Minck, 1974). 본 실험에서도 자발운동의 현저한 저하를 볼 수 있었고 특히 약물투여 30분에서 대조군의 1/4로 현저하게 저하되었고 약물투여후 60분까지 chlorpromazine 투여군보다 더 저하된것은 diazepam은 치료용량의 10배를 투여한데 비해 chlorpromazine은 약 2배를 투여하였으므로 양적차이라고 추측한다. Meprobamate는 중추신경계의 시상, 시상하부, 기저핵, 및 변연계에 작용하여(Headley 등, 1974; Baird 등,

1957)동물의 자발운동을 저하시킨다는 설이 있고 최근에는 간뇌에 작용하여 동물의 공격성을 저하시킨다는 보고도 있다. (Krantz 및 Carr, 1967). 본 실험에서도 역시 mouse 자발운동의 현저한 저하를 관찰할 수 있었다.

Imipramine은 변연계를 흥분시키고 뇌의 norepinephrine을 증가시키거나 그 작용을 강화시켜 흥분된 행동이나 항우울작용을 나타낸다고 한다(Kolb, 1973). 그러나 동물의 자발운동은 억제한다고 하였고(Sulser 및 Brodie, 1961) 대량투여를 한 경우에는 정위운동이나 탐색운동 전부를 저하시킨다고 하였다(Minck 1974) 본 실험에서는 약물투여후 10분에서 다소 증가한 경향이 있으나 그후 전 실험시간동안 현저하게 운동저하를 나타냈다.

강력한 교감신경 흥분촉진제인 amphetamine은 뇌간 망상체에 직접작용하여 동물의 행동을 항진시키며(Bradley, 1963) 또한 전반적인 반응수행력도 증가시킨다고 한다 (Jonason 등, 1970). Svensson 및 Thieme (1969)는 amphetamine 투여후 10~40분에서 운동이 최대로 증가되고 그후 서서히 저해된다고 하였고 Ögren (1970)도 약물투여후 처음 30분에서 현저히 증가한다고 하였는데 본 실험에서는 30분까지 특별한 증가가 없었고 오히려 그 이후에 현저하게 증가하였다. 이는 계기나 실험조건 차이에 기인된 것이 아닌가 한다. 여러가지 향정신성약물들의 용량과 반응의 상관관계를 객관적으로 연구하면 임상환자치료에도 유의하게 도움이 될것으로 사료된다.

V. 결 론

수종의 향정신성약물이 mouse의 자발운동에 미치는 영향을 activity meter로 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Major tranquilizer 계통의 chlorpromazine(10mg/kg)투여군의 자발운동은 대조군에 비해 현저하게 저하되었으며 90분이후의 감소율은 다른 약물보다 현저하였다. Haloperidol(1mg/kg)도 chlorpromazine 투여군과 비슷한 자발운동 저하를 나타냈으나 90분 이후에는 chlorpromazine 투여군에 비해 다소 증가한 경향을 보였다.

2) Minor tranquilizer 계통의 diazepam(5mg/kg)의 자발운동은 대조군에 비해 30분에 1/4로 저하되었으나 90분이후 부터 chlorpromazine 투여군 보다 다소 증가하였다. Meprobamate(100mg/kg)는 대조군보다 현저

하게 저하된 경향이 있으나 diazepam 투여군 보다는 경하게 저하되었고 haloperidol 투여군과 유사한 양상을 나타냈다.

3) 항우울제인 imipramine(25mg/kg)투여군은 대조군에 비해 10분에서 다소 자발운동이 증가하였으나 20분 이후부터는 저하되었다.

4) 중추신경 흥분제인 amphetamine(2.5mg/kg)투여군에서는 30분까지 대조군의 자발운동과 별차 없었으나 60분에 증가하기 시작하여 120분에는 현저한 증가를 나타냈다.

참 고 문 헌

- Baird, H.W., Szekely, E.G., Wycis, H.T. and Spiegel, E.A.: *The effect of meprobamate on the basal ganglia. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 67 : 873, 1957.
- Bradley, P.B.: *Tranquilizers. 1. Phenothiazine derivatives: Physiological Pharmacology Vol. 1, Academic Press, Co., New York, pp441, 1963.*
- De Maar, E.W.J., Martin, W.R. and Unna, R.: *Chlorpromazine. II. The effects Chlorpromazine upon evoked potentials in the midbrain reticular formation. J. Pharmac. exp. Ther.*, 123:77, 1958.
- Glowinski, J. and Axelrod, J.: *Effects of drugs on the disposition of H³-norepinephrine in the rat brain. Pharmacol. Rev.*, 18:775, 1966.
- Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The Pharmacological basis of therapeutics, 4th ed. The Macmillan Co., New York, pp155, 1970.*
- Gyorgy, L., Klaraa, P. and Hattman, B.: *Modification of certain central nervous effects of haloperidol during long-term treatment in the mous and rat. Psychopharmacologia(Berl)*, 16:223, 1969.
- Hendley, H.D., Lynes, T.E., and Berger, F.M.: *Effects of 2-methyl-n-propyl-1, 3-propanediol discarbamate(miltown) on central nervous system. Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 87:608, 1954.
- Jonason, K.R., Lauber, S.M., Robbins, M. J., and Mayer, D.R.: *Effects of amphetamine upon learning pattern and black white discriminations following neocortical lesion in rats. J. Comp. Physiol. Psychol.*, 73:47, 1970.
- 龜山 勉, 佐佐木健一, 兒玉卓也 高牛 明: *Clophenixol의 精神藥理作用, 應用藥理*, 7:575, 1973.
- Kolb, L.C.: *Modern clinical Psychiatry. 8th ed. W.S. Saunders Co. Philadelphia., pp621, 1973.*
- Krantz, J.C. and Carr, C.J.: *Pharmacologic Principles of medical practics 7th ed. Williams and Wilkins Co. Baltimore., pp282, 1967.*
- Leonard, C., Edwin, F.W., Robert, W.M. and Paul, A.M.: *Neuropharmacological and behavioral effects of chlorpromazine. J. Pharmac. exp. Ther.*, 113:11, 1955.
- Minck, K., Danneberg, P. und Knappen, F.: *Wirkungen von Psychopharmaka auf das explorationsverhalten von Mausen. Psychopharmacologia (Berl)*, 39:245, 1974.
- Ögren, S.O.: *Motor activity measured with a new activity meter. Science tools*, 17:65, 1970.
- Prinzmetal, M. and Bloomberg, W.: *The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. J. Am Med. Ass.*, 105:2051, 1935.
- Przybyla, A.C. and Wang, S.C.: *Locus of central depressant action of diazepam. J. Pharmac. exp. Ther.*, 163:439, 1968.
- Sandra, E.F., and Pope, J.H.: *The action of chlorpromazine on exploration in pairs of rats. Psychopharmacologia(Berl)*, 37:249, 1974.
- Schildkraut, J.J., Schamberg, S.M., Breese, G.R., and Kopin, I.J.: *Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: A possible mechanism of action. Am. J. Psychiat.*, 124:600, 124:6 1969.
- Sulser, F., and Brodie, B.B.: *On Mechanism of the antidepressant action of imipramine. Biochem. Pharmacol.*, 8:16, 1961.
- Svensson, T.H., and Thieme, G.: *An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. Psychopharmacologia*, 14:157, 1969.
- Svensson, T.W., and Waldeck, B.: *On the significance of central noradrenaline for motor activity: Experiments with a new dopamine β-hydroxylase inhibitor. European J. Pharmacol.*, 7:278, 1969.