

## 實驗的 Alcoholism에 關한 豫備研究

韓敬勝\* · 金知赫\* · 黃義完\*

### I. 緒 論

알콜리즘이란 일원론적인 단일 질환이 아니기 때문에 한 마디로 정의하기는 어려운 일이다. WHO의 알콜전문위원회에서 1954년에 정의한 바에 의하면 알콜리즘이란 “전통적 습관음주의 영역을 넘거나 혹은 지역 사회 전체의 사회적 음주습관의 범위를 넘어 음주하는 경우를 말하며 그에 부수된 병적 인자나 그 병적 인자가 얼마만큼 유전, 체질 또는 신체병리적, 대사적 영향을 받고 있는가에 관계없이 그것을 알콜리즘이라고 한다”라 했다<sup>2,3)</sup>.

DSM-III-R<sup>1)</sup>에 의하면 알콜이라는 약물에 의한 물질상용장애 (Substance Use Disorders)로 보아 알콜남용 (Alcohol Abuse)와 알콜의존 (Alcohol Dependence)으로 분류하였다. 알콜의 병적이 아닌 오락적 사용, 병적 음주의 양상을 수반하지 않는 중독의 에피소드로 적어도 1개월간 장애가 지속되는 것이 알콜남용이고 알콜의존이란 병적인 알콜을 마시는 양상이 있거나, 알콜을 마심으로써 생기는 사회적 또는 직

업적 기능의 장애가 있으며 알콜에 대해 내성이나 금단이 있는 것이라 했다.

Wyngaarden와 Smith<sup>5)</sup>에 의하면 알콜리즘이란 약물의존 증상으로 지속적으로 ethanol의 과잉에서 초래되는 것으로 이것의 특징은 (1) 개인적인 높은 위험성이 있고 (2) 자발적이고 지속적인 기벽 (addiction)의 증가가 있고 (3) 다소 임상적인 경과를 나타내며 (4) 특이한 합병증과 후유증을 보이는 것이다라고 했으며 임상적인 경과와 진행은 특징적 금단증상에 수반되는 중독기간의 반복으로 현저해진다고 했다.

알콜리즘으로 인한 문제는 매우 급박한 것이 현실임에도 불구하고 이렇게 다양한 알콜리즘의 정의와 분류가 존재한다는 것은 그만큼 진단이 용이하지 않고 따라서 예방과 치료는 더욱 어려운 문제라 하겠다.

이러한 알콜리즘에 접근하기 위한 시도가 있어 왔지만 동물실험모델을 통한 한방적인 처치, 특히 한약의 알콜리즘에 대한 효능보고가 없었기에 동물실험모델의 여러 형태를 살펴보고 그 접근방법을 모색하고자 한다.

\* 慶熙大學校 韓醫科大學 神經精神科教室

## II. 本 論

동물에게 알콜리즘을 일으키는 방법은 어떤 것이 있고 또한 그 증상의 양상은 동물에게서 어떻게 일어나는지 살펴 보았다. 그리고 그러한 증상을 측정하는 평가기준도 기술하였다.

### 1. 방 법

알콜리즘을 진단하는 데 주요 근거인 신체의존에 의한 금단현상을 일으키는 방법으로는 inhalation, self-injection, intubation, feeding in liquid diets가 있고 그 내용은 다음과 같다.

#### 1) INHALATION

##### (1) Becker 등<sup>7)</sup>의 실험예

ethanol 섭취 : 숫컷 C3H/He 생쥐로 무게 27-31 g를 선정. 주야를 12시간 주기로 유지했다. 첫번째 group(N=12)은 ethanol vapor에 4일간 Goldstein chamber<sup>14)</sup>를 약간 변형한 chamber에 노출시켰다. 조절군(control group: N=12)은 동일한 chamber에 같은 시간동안 사육되 ethanol은 넣지 않는다. 동물의 체온을 37°C로 유지하기 위해 inhalation chamber에 온열판을 놓아 chamber의 온도를 28°C정도 유지시켰다. 이로써 ethanol에 의한 체온강하를 막아 실험의 변수를 최소화했다.

ethanol 증독은 1.6 g/kg IP를 하여 유발시키고 혈액알콜농도(BAL)는 alcohol dehydrogenase inhibitor인 pyrazole(1 mmol/kg, IP)를 날마다 주입하여 유지시켰다. 조절군(control group)은 saline을 주고 날마다 pyrazol을 주입했다. ethanol

노출군은 음식과 물의 섭취를 자유롭게 하였고 조절군(control group)은 ethanol 노출군의 체중손실때문에 물과 음식을 제한하였다. 매일 체중과 체온이 기록되었다.

각각 4일과 3일째 되는 날에 동물을 상자(chamber)에서 꺼내기전 상자의 공기를 1 ml 빼내서 공기중 ethanol 농도를 측정했다. 그후 곧 생쥐를 꺼내어 혈액알콜 농도측정을 위해 retro-orbital sinus에서 혈액을 채취했다. 생쥐는 각각 고유번호가 부쳐지고 개별적으로 사육됐다.

##### (2) Goldstein<sup>16)</sup>의 예

Swiss-Webster 생쥐 숫컷으로 무게 34-44 g짜리를 선정하여 알콜 vapor chamber에 노출시킨다. 24마리의 생쥐는 작은 방(chamber)에 계속적으로 사육되는데 단 매일 아침 환약형태의 음식과 물이 있는 상자에서 보내는 30분에서 40분정도는 제외된다. 주입펌프는 순수 ethanol을 30 mg/min으로 플라스크에 있는 여과용 심지(filter paper wick)에 보낸다. 계속적으로 다른 펌프가 공기를 플라스크를 통해 작은방으로 보내 10에서 16 mg/l의 알콜농도가 되게 한다.

pyrazol 주입은 매일 아침 10:00에 1.0 mmol/kg i.p. 했다. 알콜흡입실험에서 매일 적은 양의 pyrazol 사용은 혈중알콜농도를 고농도로 유지시키고 농도의 큰변화를 막아준다(Goldstein and Pal, 1971). 또한 alcohol dehydrogenase의 작용을 시험관 실험상 억제효과를 보이며 생체내에서 알콜제거를 지연시킨다. 작은방의 알콜농도는 매일 0.5 ml씩 채취하여 분석했다. 이와같이 알콜을 생쥐에게 inhalation 방법으로 1일에서 13일의 기간으로 투여됐다. 매일

의 pyrazol 주입은 혈중알콜농도를 유지시켜 주었고 그 결과 계속된 중독상태를 유지하였다.

### (3) Goldstein<sup>18)</sup>의 실험에

알콜섭취 (Alcohol administration):

Swiss-Webster 생쥐 숫컷으로 무게 34에서 44 g 나가는 것이 선정됐다. 알콜중독은 ethanol을 주입 (i.p.) 함으로써 유발시켰고 계속적인 흡수는 Goldstein [10] 이 고안한 vapor chamber를 통해서 했다. 소량 (68 mg/kg)의 pyrazol이 ethanol의 처음 투여용량에 따라 중독기간중 매일 주입 (i.p.) 되었고 금단일에는 하지 않았다.

Pyrazol은 알콜 dehydrogenase 길항제로서 흡입을 통한 알콜농도를 일정하게 유지해준다. 혈중알콜농도는 매일의 pyrazol 주입과 대사로 인한 알콜내성을 없애기 위한 알콜 증기 (vapor) 농도의 조정으로 일정한 상태를 유지했다.

생쥐가 ethanol 흡입을 3일에서 12일을 함으로써 지속적 중독을 일으켰다. 여기서는 3일씩 수차례를 중독기간으로써 실험에 사용하며 중독이 지속되는 이 3일을 주기 (cycle)라 한다.

## 2) SELF-INJECTION

(1) Deneau 등<sup>11)</sup>의 원숭이를 실험한 예

### ① 사육과 조절역제 (Housing and Restraining)

원숭이는 전면이 개방된 작은 방 (높이 36 inches, 폭 30 inches, 길이 26 inches)에서 사육된다. 이것은 각각 4개씩 2단으로 되어 있다. 이런 작은 방의 위와 측벽들은 5/16-inch의 polyethylene으로 만들어 빛의 조명을 최대한으로 했다. 바닥은 1-inch의 격자망구조 (mesh screen)로

4시간마다 자동적으로 정화와 약취를 조절하는 납작한 구조물 (drop-pan)이 부착되어 있다.

후벽중앙에 2개의 스위치가 부착된 판넬이 있어서 원숭이가 주사기 (injector)를 작동할 수 있게 했다. 둘중 하나의 스위치가 정맥주사 (intravenous injection)를 하게 하는 것이다. 다른 하나는 작동시 용액을 약저장소에 운반시킨다. 스위치는 검사자에 의해 위치가 바뀔 수 있다. 수도꼭지도 후벽에 위치한다. 특별히 결핵을 방지하기 위해 183 mg/ton isoniazid를 포함한 원숭이 사료 (Purina monkey chow)가 뒤쪽 구석에 비치된다.

원숭이를 방속에서 제어할 수 있게 하는 장치와 운동을 할 수 있도록 동작을 최대한화한 팔제어장치가 사용된다. 팔제어장치는 인간의 팔의 형태를 따라 구조된 stainless 강관으로 되어 있다. silastic catheter는 주사기에서 팔을 지나 catheter가 이식되어 있는 구조물에 연결된다. 어깨 (joint A)는 회전운동과 hinge 운동, 팔꿈치 (joint B)는 hinge 운동과 300도 정도의 회전운동, 팔목 (joint C)은 수직, 수평 hinge 운동을 구조물착용상태에서 할 수 있다. 구조물은 동물의 크기에 따라 조절가능해야 한다.

### ② 약주입단위 (Drug Infusion Unit)

Unit)

주입기는 원숭이가 lever를 누르거나 또는 계획된 프로그램에 의해 작동된다. 용액은 주사기가 작동되면 syringe에서 catheter에 주입되는데 이것은 원숭이의 등 뒤에 제어되어 있는 팔의 피하를 지나 jugular vein을 통해 우심방에 이르게 된

다.

1 cc 용액이 25 초동안 주입되고 약저장 용기에서 약을 syring에 재충전하는데 25 초가 소요된다.

### ③ 계획과 기록 (Programming and Recording)

주입기는 네가지 상황에서 조절될 수 있다. 1. 원숭이에 의해, 2. 자동시계 (automatic timer)에 의해, 3. 원숭이가 계획된 기간내에 lever를 누르지 못했을 때 시계에 의해, 4. 원숭이가 일정시간이 경과되기 전에 주입기를 작동시키지 못하게 시계로 조절하는 경우이다. lever를 누르는 비율에 따라 주실험용량단위에 부가적인 단위가 추가된다. 누르는 횟수는 event recorder에 기록된다.

### ④ 수술전 처치 (Presurgical Care)

체중이  $3\frac{1}{2}$ 에서 4 kg되는 원숭이를 택하여 구조물에 고정한다. 원숭이는 하루나 이틀내에 고정된 구조물에 적응하게 된다. 원숭이가 구조물에서 벗어나기 위해 난폭하게 움직여서 팔제어장치가 부서지는 경우도 있어 heavy-duty training arm이 사용되고 상자의 전면은 플라스틱유리로 막아 탈출을 방지한다. 구조물이 잘못지 않거나 알맞게 조정되지 못하면 원숭이의 어깨나 등부위에 상처가 생기게 되고 catheter의 연결불량과 위치변동을 초래한다.

### ⑤ 관삽입 (Catheter Implantation)

silicone rubber catheter (2.2 mm OD, 1.0 mm ID)를 barbiturate로 마취된 원숭이의 jugular vein에 삽입한다. 삽입을 우심방근처까지 하는데는 다음 2가지의 목적이 있다. 1) 관의 끝에 긴장압력계 (strain-gauge manometer)로 혈압을 측정하

고, 2) EKG를 측정하기 위해서이다. 관의 삽입으로 인해 우심방의 압력이 2-3 mm 정도 상승되고 우심실에서는 더욱 상승된다. EKG의 P파가 관의 삽입위치를 알려 주는 지표가 된다. 관이 심방에 이르면 P파가 음성(-)을 나타내나 AV valve에서는 양성(+)을 나타낸다. 관의 끝이 심실에 이르면 QRS복합파의 전압차가 극적인 상승을 보인다. 관이 심방에 이른 것이 확인되면 1 cm 정도 빼서 고정시킨다.

관의 다른 끝은 고정된 팔을 지나고 있는 관에 연결된다.

### ⑥ 수술후 처치 (Postsurgical Care)

수술이 끝나면 원숭이를 상자에 넣고 3 시간에서 6 시간 간격으로 프로그램된 saline 용액주사가 시작되는데 이는 수술부위가 치료되기까지 5일 정도 시행된다. 그 후 실험을 실시한다.

### ⑦ 실험조작 (Experimental Procedures)

수술회복후 2개의 lever로 된 스위치가 설치되는데 하나는 작동시 saline이 주입된다. 다른 lever는 작동시 saline (or drug solution)을 저장용기에 보내는 작용을 한다. lever에 연결된 스위치는 서로 바뀌게 할수 있다. 작동을 알리는 신호용 전구(light)가 lever에 설치된다. 불이 들어오면 원숭이는 기계를 작동할 수 있고 lever 스위치를 눌러 약물을 주입받게 된다. 처음 몇일간 saline이 주입되는 동안은 무색의 깨끗한 렌즈가 전구위에 놓인다. 이 기간동안 본능적으로 호기심이 많은 원숭이는 lever를 누르게 될 것이다. lever 작동의 기초비율(baseline rate of lever pressing)이 관찰되면 saline 용액

은 약물로 대체되고 전구에는 색유리가 놓이게 된다. 이후의 lever 작동은 원숭이에게 시험약물을 주입 작용을 하게 된다. 만약 원숭이의 saline 용액 lever 작동비율이 control 기간 끝까지 저조하면 약물을 saline으로 대체하여 최초의 약물경험을 하도록 한다. lever 작동이 현저히 감소하면 건포도나 사탕을 lever에 놓아 작동을 유도한다. 이러한 시도가 원숭이로 하여금 작동법을 익히게 하고 약효과도 경험하게 하여 lever 누르기 횟수를 증가시켜서 자가섭취의 형태를 형성하게 된다. 약물을 싫어한다면 위의 시도에도 반응을 보이지 않을 것이며 관찰자의 손에 건포도나 사탕을 lever에 놓아 두어도 취하지 않을 것이다.

시험약물 자가섭취의 발생이 실패했다는 것은 정신적 의존은 약물효과에 더 많이 노출되어야 한다는 것이다. 이 가능성을 시험하기 위해 약물주입을 프로그램화하여 일정한 간격으로 자동주입시킨다. 동시에 원숭이에 의해서도 작동이 되도록 한다. 원숭이의 약물에 대한 무관심이 선호하는 방향으로 바뀌면 이런 변화는 프로그램된 자동 약물주입기간 중간에 원숭이가 주입기를 작동시킴으로써 알 수 있다. 자가섭취가 한달 이내에 일어나지 않으면 투여 약물에 대해 정신적 의존이 발생하지 않는 것으로 보아야 한다. 물이나 0.9%의 saline에 있는 약물용액의 농도는 체중당 섭취약물단위로 나타내고 매 주입 때마다 0.25 cc 용액이 사용되는데 예외적으로 alcohol은 체중당 20%의 용액이 준비된다.

### 3) INTUBATION

(1) Ellis 등<sup>12)</sup>의 원숭이를 통한 실험에

### ① 동물선정과 사육방법 (Methods, Animals)

체중 4에서 7 kg 정도 되는 숫컷 붉은원숭이를 선정했다. ethanol 중독기간중에 물과 음식섭취가 감소했기 때문에 보충을 하기 위한 식사와 용액이 삽입관(intubation)을 통해서 투여되었는데 이는 비타민과 최소 350에서 600 칼로리의 음식과 250에서 350 ml의 용액으로 원숭이의 크기에 따라 공급된 것이다.

### ② 에탄올 섭취 (Ethanol administration)

25% (w/v)의 ethanol이 액체용액이나 식이용현탁액으로써 위내삽입관(gastric intubation)을 통해 4에서 8 g/kg/day 씩을 두번이나 세번에 나누어 섭취되었다. 매 경우 원숭이를 억제한 상태에서 no.8 French feeding tube를 코를 통해 위내에 삽입하고 적당한 물질을 섭취시킨 후 관을 제거하고 원숭이를 우리속으로 보냈다.

### 4) FEEDING IN LIQUID DIETS

(1) Freund<sup>14)</sup>의 생쥐를 통한 실험에  
동물선정과 사육(Materials and Methods): ICR-DUB 생쥐 암컷으로 30-32 gm 체중의 것이 선정되어 체중이 20.5-22.0 gm 될 때까지 날마다 1.5 gm의 사료(lab chow)를 투여한다. 스테인레스강철로 된 철망으로 실험상자를 만들고 동물이 용액을 섭취할 수 있도록 눈금을 매긴 cylinder에 연결된 관을 상자에 삽입한다. 관은 바닥에서 3 cm 정도로 설치하고 관은 스테인레스로 외관을 씌워 손상을 막았다. 동물이 관을 빠는 것은 매 3시간마다 자동으로 기록되게 했다. 생쥐는 상자에 개별적으로 사육되고 ethanol이나 조절(control) 용액을 자유롭게

게 섭취할 수 있게 했다. 이것은 95%의 ethanol 농도를 포함하고 있다. 고형화된 사료는 4.25 calories/gm를 함유하고 있다. 조절음식은 ethanol 대신 같은 양의 칼로리를 나타내는 sucrose를 함유한다. 체중이 20.5-22.0 gm 될 때까지 날마다 1.5gm의 사료(lab chow)를 투여한다.

## 2. 증 상

이와같은 방법으로 발생한 신체의존성 금단증상들은 다음과 같다.

Becker 등<sup>7)</sup>이 보고한 바에 의하면 C3H/He 생쥐가 계속적으로 ethanol vapor에 4일 또는 3일동안 노출되었을 때 조절군(control group)보다 많은 시간을 기어오르기동작(stereotypic climbing behavior)으로 보냈다. 이런 기어오르기동작은 일시적일 뿐 아니라 집중적인 경우 모두 이전의 논문에서 서술된 ethanol 금단현상과 밀접하게 관련되어 있다. 금단 행동(기어오르기를 포함해서)의 전체 평가는 금단 후 8시간에 최고에 이르렀고 조절군(control group)의 상태로 환원되는데 30-33시간이 걸렸다.

원숭이의 자가섭취기간중 나타난 증상은 심한 운동장애, 무감각, 가벼운 국소마취이다. 금단증상기간중의 특징적인 금주증상은 진전, 구토, 환각적인 행동, 경련으로 최후의 약 섭취후 6시간만에 나타났다.

ethanol 자가섭취과정중 음식섭취는 매우 적어서 모든 원숭이에게서 심한 체중감소와 영양불량상태를 보였다(Deneau, et al, 1969)<sup>11)</sup>.

다른 원숭이의 실험에 있어서는 10일에서 18일의 ethanol 섭취후 금단현상기간

중에 일련의 과흥분상태가 일어났으며 이는 진전성, 강직성, 경련성 단계로 구분되었다. 이런 단계의 점진적인 악화는 혈중 ethanol 농도의 감소와 관련되어 있다. 경련증상의 역치(convulsive threshold)는 ethanol의 완전한 소실 이전에 나타난다.

ethanol 만성중독을 일으키기 전 처음 2-3일동안 위장관으로 ethanol을 투여했을 때의 증상은 진정(sedation), 혼수(lethargy) 무력감(ataxia), 협조운동실조(incoordination), 가끔씩 일어나는 수면(occasionally induced sleep)이며 ethanol 금단반응은 BEC(blood ethanol concentration)의 정도에 따라 3단계로 관찰됐다(Ellis 등, 1970)<sup>12)</sup>.

*tremulous stage* (150-200 mg/100ml): generalized tremors, muscle fasciculations, elicited hyperreflexia.

*spastic stage* (50-150 mg/ml): spasticity, rigidity, spontaneous hyperreflexia, behavioral changes, apparent fright, salivation, mydriasis, retching/vomiting, spastic or convulsive "pose"

*convulsive stage* (20-85 mg/ml): clonic-tonic convulsion

Freund<sup>14)</sup>는 생쥐에게서 알콜금단증상을 유발시켰고 그 증상의 발전은 다음의 4단계로 나누었다.

stage 1 : 외부자극에 과잉반응, 진전 :

stage 2 : 몸을 활처럼 휨, 빠른 꼬리동작(바닥을 꼬리로 때리는 행위), 폭이 넓은(다리를 넓게 벌린) 걸음, 뒷걸음질 :

stage 3 : 전반적인 경련 :

stage 4 : 경련후 사망.

Goldstein 등<sup>16,19)</sup>은 금단현상을 생쥐

의 꼬리를 잡아 올림으로써 관찰했는데 그 증상은 등을 활처럼 휘고, 얼굴근육을 긴장시켜 비정상적으로 찡그린 표정을 만들고 (얼굴이 일그러짐), 갑작스런 경련성 동작(jerks)을 하고, 몸을 과격하게 비트는 것이었다.

반면에 Majchorwicz<sup>23)</sup>은 금단기간동안 다음의 2가지의 현상을 관찰하였다. ① 해독의 전구적 현상은, 증상의 범위와 심각성의 감소반응으로 특징지워지고 혈중 ethanol 농도( $mg/dl$ )의 감소와 관련되어 있다 (사망  $>640 mg/dl$  : 혼수  $780-460 mg/dl$  : 즉각 반응 소실  $640-440 mg/dl$  : 무력증 3에서 1 단계  $570-250 mg/dl$  : 안정  $340-190 mg/dl$  : 정상적  $340-190 mg/dl$ ). ② ethanol 의존은, 금단증상의 범위와 혈중 ethanol 농도가  $100 mg/dl$ 에 가까워짐에 따라 점진적인 악화증가의 반응으로 특성지워지며 증상은 과흥분, 진전, 무동증상, 강직성 경직, 인위적으로 유발되거나 자발적인 경련이었다.

### 3. 평 가

평가방법에는 stereotypic climbing behavior에 대한 측정, convulsion on handling에 의한 측정, open-field procedures를 통한 측정이 있었다.

#### 1) Stereotypic climbing behavior에

대한 측정<sup>7,24)</sup>.

Protais 등<sup>24)</sup>이 서술한 한 방식으로 stereotypic climbing behavior 실험에 사용된다. 동물은 원통형상자(지름  $13 cm$ , 높이  $15 cm$ )에 단위실험시간(test session)인 10분간 놓이게 된다. 몸을 세운 상태(기어오르는 자세)를 유지하는 시간의 총합이 timer에 의해서 기록된다. 기어오르는 자세(climbing behavior)는 다음의 기준에 의해서 채점된다. 4다리를 모두 바닥에 딛고 있다(0점). 뒷다리로 버티고 기댄다(1점). 4다리 모두 바닥에서 떨어져 매달린 상태(2점). 단위실험시간(test session)의 시작후 5분과 10분에 채점을 하여 평균치를 구했다. 4마리를 동시에 실험했다.

#### 2) Convulsion on handling에 의한 측정

(1) Goldstein과 Pal<sup>19)</sup>의 금단반응 채점(Graded withdrawal reaction)

생쥐는 마지막 용량의 pyrazol을 투여 받고 24시간 후에 알콜 vapor chamber에서 꺼내어 진다. 혈중알콜의 감소는  $1\frac{1}{2}$ 이나 2시간 간격으로 측정했다. 관찰은 14시간동안 계속됐고 매 시간마다 채점을 했다.

금단증상에 대한 채점방식은 다음 표와 같다.

( 표 1 )

Sign	Score	Minimum degree	Maximum degree
Lethargy	0-4	Slow movement, dragging limbs	Coma
Tremor	0-4	Twiching, occasional trembling	Continuous tremor
Tail lift	0-4	One per hour	Four per hour
Stable to noise	0-4	Twitch	Convulsion
Convulsion on handling	0-4	Mild, tonic	Sever, clonic
Spontaneous convulsion	0-4	Mild, tonic : jumping	Three or more general- alized tonic-clonic convulsions per hour
Death	10		Death

(2) Goldstein<sup>16)</sup>의 금단반응채점  
(Graded withdrawal reaction)

채점방법은 이미 보고된 실험<sup>19)</sup>의 방법을 변형하여 기록했다. 이전의 방법은 5-6 시간의 계속적 관찰을 필요로 했다. 55 마리를 실험한 결과 이전의 채점방법에 기준이 되는 7가지 증상과 그중 한 증상인 "convulsion on handling"과는 0.94의 상수관계가 있음을 알게 됐다. convulsion on handling 증상은 전체점수의 40%를 차

지하며 모든 생쥐에게서 나타났다. 이 증상의 특성은 꼬리를 들어 올렸을 때 전반적인 진전현상과 함께 강직된 자세를 보이는 것이다. 점수는 아래의 표와 같이 1점에서 4점까지 매겨진다. 이는 매시간 채점하고 금단 후 정상으로 복귀하기까지 대략 14시간에서 15시간정도 이뤄진다. 금단기간중 혼수에 빠지거나 즉각반응(righting reflex)을 상실하고 사망한 것은 평가에서 제외시켰다.

( 표 2 )

Score 1 : tonic convulsion when the mouse is lifted and given a gentle 180° turn
Score 2 : tonic-clonic convulsion elicited by the gentle spin, or tonic convulsion when lifted without turning
Score 3 : tonic-clonic convulsion not requiring any spin
Score 4 : violent tonic-clonic convulsion, often continuing after release of the mouse



3) Open-field procedures 를 통한 측정<sup>21)</sup>

(1) 기 구

OF 시험장은 나무상자 (60 × 60 × 50 cm) 로 위는 개방되어 있고 바닥은 16으로 나누어져 있다. 중심부에 원이 그려져 있고 16개로 구획되어 있는 바닥은 아크릴판 (6 × 60)으로 덮는다. 보통 일반적인 방의 조명 (OF 상자 바닥에서 215Lux가 측정됨)이 사용됐다.

(2) Open-field procedure

실험시 rats를 독립된 커다란 상자에 놓았다. ethanol과 식염수 각각을 투여하여 2개의 동물군은 10분 (1.5 g/kg과 15 ml/kg) 후에, 다른 2개의 동물군은 60분 (1.8 g/kg과 18 ml/kg) 후에 실험을 하였다. ethanol 중독곡선의 상향선과 하향선을 위한 동등한 농도를 얻는 시간/용량 관계의 결정은 Hiltunen et al.(1989)에 의해 제시된 자료에 근거했다. 실험에서는 rat가 OF 시험장의 중앙에 놓여졌고 5분간의 관찰을 했다. 기록은 Hiltunen et al.(1988)에 의해 제시되고 정의되어진 행동을 나타냈다. 아크릴 판은 전번 동물실험으로 인한 오물을 최소화하기 위해 물로 매 실험전에 닦았다.

(3) 측정기준<sup>20)</sup>

OF 시험장에 rat를 5분동안 놓아 둔다. 기록은 다음의 기준에 따라 한다. Ambulation = 네다리로 지나간 정방향 (구획) 수; Rearing = 뒷다리로 서있는 시간수; Defecation = 배설물 덩어리수; Urination = 배뇨한 흔적수; Latency = 네다리가 중앙의 원에서 떠나기전 초(sec)수; Grooming = 단정하게 하는 행위수로 앞발로 얼굴을 닦

고 털을 다듬는 행위를 포함한다.

이외에 Freund<sup>14)</sup>는 다음과 같은 방법으로 금단현상을 관찰하고자 했다. 행동에 대한 관찰은 육안적인 방법과 활동사진기 (촬영기)로서 동일한 조건에 놓여 있는 조절군(control group)과 비교하여 이루어졌다. 21 × 30 × 15 cm 크기의 플라스틱상자 위 70 cm에 설치된 사진기로 동작을 매 5초마다 찍었다. 상자는 같은 크기의 4개의 구획으로 나누었다. 알콜중독은 적어도 매일 3회씩 다음과 같은 기준으로 관찰 평가됐다. stage 1 : 운동실조상태이나 촉박한 보행, stage 2 : 모든 단계의 중독양태를 보이며 stage 1 또는 stage 3도 아니 상태. 현저한 보행장애와 운동장애, 옆으로 쓰러질 것 같음, stage 3 : 혼수상태와 방향을 변경시켰을 때 즉각적 반응이 없음.

ethanol 중단은 24시간동안 ethanol 대신 같은 칼로리량으로 sucrose를 투여하거나 2가지 용액을 자유선택하게 하는 방법을 썼다. 금단현상은 최소 하루에 2/3 가량 투여하여 4일 내지 5일 중독시킨 후 시작됐다. 알콜과 acetone의 혈중농도분석을 위해 꼬리정맥에서 2.0 μg의 혈액을 채취했다.

III. 考 察

Ethanol에 대한 신체의존에 관한 연구는 계속 발전되어 왔다. ethanol 신체의존에 대한 몇몇 다른 실험방법이 시행되어 왔는데 intubation<sup>12)</sup>, self-injection<sup>11)</sup>, feeding in liquid diets<sup>14)</sup>, inhalation<sup>17,18)</sup>이다. 신체의존은 금단증상의 발생으로 인식되고 의존의 정도는 금단으로 인한 행동

(증상)의 강도, 심각성에 따른다. 대부분의 신체의존평가는 측정에 있어서 비지속적(noncontinuous scale)인 상태의 행동관찰을 점수화 한 것이다.

Becker 등<sup>7)</sup>은 생쥐에 대한 ethanol 신체의존 평가에 새롭고 유용한 측정방법인 기어오르기(stereotypic climbing behavior)를 inhalation 상태에서 시도했다. 이것은 기어오르기에 보내는 시간의 총합 즉 측정에 있어서 지속적(continuous scale) 상태를 계량화할 수 있고 이미 보고된 ethanol 금단지표와 관련이 있는 것으로 나타난다. C3H/He 생쥐가 계속적으로 ethanol vapor에 4일 또는 3일동안 노출되었을 때 조절군(control group)보다 많은 시간을 기어오르기동작(stereotypic climbing behavior)으로 보냈다. 이런 기어오르기동작은 일시적일 뿐 아니라 집중적인 경우 모두 이전의 논문에서 서술된 ethanol 금단현상과 밀접하게 관련되어 있다.

금단현상이 최고에 달했을 때 ethanol 섭취 생쥐는 기어오르기 자세를 단위실험시간의 85%가량 취했고, 이에 비해 조절군(control group)은 40-45%의 시간을 소요했다. ethanol 섭취 동물은 시간이 경과할수록 조절군(control group)에 비해 기어오르기자세의 점진적인 증가추세를 보였다. 이런 현상은 금단후 8시간에 최고점에 달했고 조절군(control group) 수준으로 돌아오는데 30-33시간이 걸렸다.

이 실험에서 ethanol 섭취 3일이나 4일이나 금단증상의 정도는 통계적으로 차이점이 없었다.

현재 ethanol 금단현상의 작용기전이 밝혀지지 않았으나 dopamine agonists(e.g.

apomorphine)가 stereotypic climbing behavior를 촉진한다는 보고가 있다<sup>9,10,15,24)</sup> 또한 apomorphine이 nucleus accumbens가 아닌 striatum에 직접 작용하여 기어오르기행동을 유발시킨다는 보고<sup>24)</sup>가 있는 바, 이는 stereotypic climbing behavior가 nigrostriatal dopamine의 작용 상승에 기인하는 것으로 여겨진다. 실험적<sup>13)</sup> 임상적<sup>6)</sup>인 보고가 추정이긴하나 ethanol 금단시 dopamine 흥분상태를 나타냄을 보였다. 반면에 ethanol 금단시 dopamine작용저하 상태를 보였다는 보고<sup>22)</sup>도 있다. 그리고 여러 신경전달체계가 만성적인 ethanol 흡수에 의해 바뀌는 것이 stereotypic climbing behavior에 영향을 미치는 것을 통해 알 수 있다. norepinephrine<sup>26)</sup>과 opioids<sup>8,25)</sup>에서도 같은 현상이 발생한다.

약에 대한 정신적인 의존(psychological dependence)은 순수한 원숭이의 자발적(self-administration)이고 지속적인 약물섭취에서 발생한다. 또한 약의 남용은 직접적인 psychotoxicity(정신위해작용)와 갑작스런 금단증상을 일으킬 수 있다.

Deneau 등<sup>11)</sup>은 원숭이에 있어서 morphine, codeine, cocaine, d-amphetamine, pentobarbital, ethanol, caffeine이 정신적의존을 일으켰다. 이런 약들은 caffeine을 제외하고는 모두 정신위해작용을 일으켰다.

이 실험에서의 Ethanol사용 경우를 보면 5마리중 4마리가 200mg/kg의 ethanol 용량에서 자가섭취를 일으켰다.

자가섭취기간 중 나타난 증상은 심한 운동장애, 무감각, 가벼운 국소마취이다. 금단증상기간중의 특징적인 금주증상은 진전,

구토, 환각적인 행동, 경련으로 최후의 약 섭취후 6시간만에 나타났다.

ethanol 자가섭취과정 중 음식섭취는 매우 적어서 모든 원숭이에게서 심한 체중감소와 영양불량상태를 보였다. 이 실험은 정신적 의존평가에 대한 동물 model 이 없어서 그 개념형성을 위해 시도되었다.

Costall 등<sup>10)</sup>에 의하면 생쥐에게 기어오르기반응 (climbing response)을 일으키는 apomorphine의 작용은 6-OHDA (6-hydroxydopamine)의 용량에 의존하고 있는 것으로 밝혀졌다. 0.5  $\mu$ g이 역치이고 2 $\mu$ g이 최대치이다. 기어오르기반응은 수술후 5일만에 현저해졌고 10일째에 최대에 이르렀고 반응은 실험기간(6-8주)내내 유지됐다.

Haloperidol, sulpride, thioridazine, clozapine, metoclopramide 각각은 apomorphine에 의한 기어오르기반응을 정상군과 6-OHDA (6-hydroxydopamine)처리군 모두에서 감소현상을 일으켰다.

실험적으로 유도된 ethanol에 의한 명백한 신체의존은 붉은털원숭이를 비교적 단기간의 ethanol의 만성적인 중독현상유지로 발생시킬 수 있음을 알게 되었다. 10일에서 18일의 ethanol 섭취후 금단현상기간중에 일련의 과흥분상태가 일어나는데 이는 진전성, 강직성, 경련성단계로 구분되어질 수 있다. 이런 단계의 점진적 악화는 혈중 ethanol 농도의 감소와 관련되어 있다. 이런 관찰들은 실험적 알콜리즘이 붉은털원숭이의 섭생으로 유도될 수 있다는 것을 동물적 모델로서 제시한다.

금단현상기간중의 혈중 ethanol 농도(BEC)의 감소에서 재발될 수 있는 현상들은 CNS

의 과흥분상태시 잘 나타나는 증상들로서 이는 명백히 신체의존으로 인정되는 것이며 ethanol 섭취기간중 발생함을 보였다. 이들 동물은 영양과 건강상태가 양호한 상태를 유지하였기 때문에 이런 의존현상은 ethanol 자체의 작용이며 영양상태불량과는 무관했다.

Mendelson(1968) 등에 의하면 금주증상의 시작은 증상의 출현과 뇌의 BEC의 감소에서 형성되어지는 것 같고 ethanol의 섭취후 시간의 경과나 몸에서 ethanol의 완전소실에서 초래되는 것 같지 않다(Ellis 등, 1970)<sup>12)</sup>

Freund<sup>14)</sup>의 실험에서 알콜금단증상을 생쥐에게서 유발시킬 수 있었다. 다음의 4단계의 점진적 악화로 나누어 진다. stage 1 : 외부자극에 과잉반응, 진전 : stage 2 : 몸을 활처럼 휩, 빠른 꼬리동작(바닥을 꼬리로 때리는 행위), 폭이 넓은(다리를 넓게 벌린) 걸음, 뒷걸음질 : stage 3 : 전반적인 경련 : stage 4 : 경련후 사망. 증상은 ethanol의 형태로 35%의 칼로리를 함유한 liquid diet로서 생쥐에게서 유발됐고 체중은 25%에서 30%의 감소를 보였다. 24시간동안 섭취된 이 식이로 인해 운동실조에서 혼수에 이르는 중독증상의 범위를 보였다.

금단성 경련의 강도는 알콜증기(vapor)에 노출된 시간과 혈중알콜농도에 따라 증가한다. 중독현상에 따른 신체의존의 정도는 전체알콜농도의 변화에 따른다(혈중알콜농도 $\times$ 날짜수). 가벼운 금단현상은 pyrazol 사용의 유무와 관계없이 알콜의 단회 주입으로 일어난다. 현상들은 중독되어 있을때 나타나기 시작했다. 중등도(중간정

도)의 신체의존을 일으키기에 충분한 용량의 알콜은 간의 alcohol dehydrogenase의 활성에 영향을 주지 않았다. 간의 catalase 활성은 pyrazol에 의해 *in vivo*에서는 감소했고 *in vitro*에서는 그렇지 않았다.

알콜흡입실험에서 매일 적은 양의 pyrazol 사용은 혈중알콜농도를 고농도로 유지시키고 농도의 큰 변화를 막아준다(Goldstein and Pal, 1971). 또한 alcohol dehydrogenase의 작용을 시험관 실험상 억제효과를 보이며 생체내에서 알콜제거를 지연시킨다.

결국 생쥐에 있어서 지속적 알콜중독이 산출하는 신체의존의 정도는 알콜섭취시간과는 관계없이 전체 알콜용량의 변화에 따른다(Goldstein, 1972)<sup>16)</sup>.

금단성 강직발작(seizures)에 대한 신경화학물질의 효과가 관찰되었다. cholinergic system에 작용하는 약물(atropine, physostigmine or dihydro- $\beta$ -erythroidine)은 효과가 적거나 없었다. 유사하게  $\rho$ -chlorophenylalanine, tryptophan 또는 5-hydroxytryptophan으로 serotonergic neurons를 변화시키려는 시도는 금단반응에 영향을 미치지 못했다. 그러나  $\gamma$ -aminobutyric acid neurons에 작용하는 약물은 강직발작을 변화시켰다. 즉, picrotoxin은 경련을 촉진시켰고 aminooxyacetic acid는 경련을 억제시켰다. catecholamine 경로에 관여하는 약물(reserpine,  $\alpha$ -methyltyrosine, phentolamine or propranol)은 금단발작을 악화시켰다. Reserpine은 가장 강력하고도 장기적으로 효과를 나타냈다. 확실히  $\gamma$ -aminobutyric acid와 catechol-

amine 경로물질 모두는 알콜금단상태의 과흥분현상을 억제하는 경향이 있다(Goldstein, 1973)<sup>17)</sup>.

Goldstein<sup>18)</sup>에 의하면 신체의존의 증가는 중독 9일까지 점진적이었고 그 후에는 상승하지 않았다. 의존은 또한 중독기간중 계속되는 혈중알콜농도의 변화에 따라 달랐다. 신체의존의 감소비율을 측정하기 위해 생쥐에게 짧은 간격을 두고 3일을 중독단위로 한 4회의 실험을 하였다. 간격이 24시간정도 길게 한 경우는 금단발작이 4번째 중독주기에서는 첫번째에 비해 심하지 않았으며 이는 매주기에서 축적되는 의존현상이 24시간내에 완전히 감소되었음을 보여주는 것이다. 간격이 3, 8 또는 12시간인 경우는 다음 주기에 의존현상이 부분적으로 전이되었다. 결과를 통해서 알 수 있는 것은 신체의존은 지속적인 중독의 연속에서 많이 일어나며 절주가 단 1일도 회복에는 충분하다는 것이다.

신체의존의 소실은 생쥐가 알콜섭취를 중단한 후 매우 빨리 일어났다. 이는 왜 동물실험에서 알콜의 신체의존을 일으키는데 계속적인 중독이 필요한지를 설명해 준다.

금단후 24시간안에 소실되는 신체의존현상이 일시적 상태인지 또한 각 주기에 보다 긴 간격이 주어지면 어떤 결과가 나타나게 될지 의문스러울 것이다. 이에 대해 4일의 간격과 6주의 간격을 둔 두가지 주기의 실험이 시도됐었는데(Goldstein, 1973) 결과는 24시간 주기와 동일했다.

보다 심한 알콜금단증상은 실험기간동안 얻게 되는 더 많은 양의 알콜섭취에서 비롯되는 것 같다.

소량의 apomorphine를 투여한 생쥐는 상

자의 벽을 대고 버티는 자세를 취하려 한다. 이런 특별한 행동은 Striatum에 있는 Dopamine 수용체를 자극하여 일어난다. 이것은 이 구조의 응집(coagulation) 후에 억제되고 반면에 이미 6-hydroxydopamine이나 haloperidol에 의해 수용체가 과민 반응상태가 되었을 때는 촉진작용을 한다. 또 다른 측면으로 이 행동은 nucleus accumbense의 응집으로 인해 변화하지 않는다. 관련된 여러가지 Dopamine 수용체 길항 및 촉진물질의 효과가 이 실험에서 규명되었다. 이런 정형화된 행동이 Striatum의 Dopamine 수용체의 자극을 평가하는데 편리한 방법이 될 수 있다 하겠다(Protais 등, 1976)<sup>24)</sup>.

이상에서 살펴본 결과, 동물모델을 통한 알콜리즘, 즉 신체의존현상의 발생이 가능함을 알 수 있었고 자발적이든지 인위적 유발된 것이든지 증상의 서술 및 정도의 단계가 제시되어 객관적 평가가 가능하게 되었다.

현재 한방처방중에 對金飲子<sup>4)</sup>에 黑丑, 赤茯苓, 葛根, 良薑, 草豆蔻, 砂仁등을 가미한 임상경험방인 醒酒清肝湯이 알콜리즘에 응용되고 있는데 이 처방을 동물에 강제 유발시킨 신체의존증상에 투여하여 그 변화를 관찰해 보는 것이 의미있을 것으로 여겨지며 특히 금단후 8시간에 나타나는 신체의존현상 정도의 변화와 정상 상태로 복귀하는데 걸리는 시간의 변화, 이미 규명된 신경화학전달물질의 작용과의 비교등을 해 보아야 하리라고 생각된다. 이런 과정을 통해 알콜리즘의 예방 및 처치에 객관적이고 구체적인 제시가 궁극적으로 가능할 것으로 생각된다.

## IV. 結 論

이상에서 동물모델을 통한 여러가지 알콜리즘 유발실험인 에탄올의 신체의존에 관한 자료를 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생쥐(mice)와 붉은털원숭이에서 모두 신체의존증상이 발생함을 알 수 있었다.
2. 신체의존을 일으키는 방법에는 inhalation, self-injection, intubation, feeding in liquid diets이 있었다.
3. 발생된 신체의존증상에 대한 평가방법에는 Stereotypic climbing behavior에 대한 측정, Convulsion on handling에 의한 측정, Open-field procedures를 통한 측정방식이 있었다.
4. 발생된 신체의존증상은 다음과 같이 관찰되었다.

### 1) 원숭이의 경우

증상은 진정(sedation), 혼수(lethargy), 무력감(ataxia), 협조운동실조(incoordination), 가끔씩 일어나는 수면(occasionally induced sleep)이며 ethanol 금단반응은 BEC(blood ethanol concentration)의 정도에 따라 3단계로 관찰됐다.

### 2) 생쥐의 경우

외부자극에 과잉반응, 진전(stage 1), 몸을 활처럼 휨, 빠른 꼬리동작(바닥을 꼬리로 때리는 행위), 폭이 넓은(다리를 넓게 벌린) 걸음, 뒷걸음질(stage 2), 전반적인 경련(stage 3), 경련후 사망(stage 4)

## V. 參 考 文 獻

1. 이근후 : DSM-III-R 정신장애의 분류와 진단편람, 서울, 하나의학사, pp. 109-111, p. 289, 1984.
2. 李定均 : 改訂版 精神醫學, 서울, 一潮閣, pp. 388-389, 1990.
3. 黃義完, 金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp. 427-428, 1987.
4. 陳師文 等編 : 太平惠民和劑局方, 臺北, 旋風出版社印行, 卷之二 p. 72.
5. Wyngaarden, J.B. and Smith, L.H.: cecil TEXTBOOK OF MEDICINE 18th edit., Philadelphia, US, W.B. Saunders Company, 1:49-50, 1988.
6. Balldin, J., C. Alling, C. G. Gottfries, G. Lindstedt and G. Langstrom.: Changes in dopamine receptor sensitivity in humans after heavy alcohol intake. *Psychopharmacology (Berlin)* 86:142-146, 1985.
7. Becker, H.C., R.F. Anton, C.L. Randall.: Stereotypic Wall Climbing in Mice During Ethanol Withdrawal: A New Measure of Physical Dependence. *Alcohol* 4:443-447, 1987.
8. Cabib, S., S. Puglisi-Allegra and A. Oliverio.: Chronic stress enhances apomorphine-induced stereotyped behavior in mice: Involvement of endogenous opioids. *Brain Res* 298: 138-140, 1984.
9. Costall, B., R.J. Naylor and V. Nohria.: Hyperactivity response to apomorphine and amphetamine in the mouse: The importance of nucleus accumbens and caudate-putamen. *J Pharm Pharmacol* 31:259-261, 1979.
10. Costall, B., D.H. Fortune, R.J. Naylor and V. Nohria.: The Mesolimbic system, denervation and Climbing response in the mouse. *Eur J Pharmacol* 66:207-215, 1980.
11. Deneau, G., T. Yanagita and M.H. Seevers.: Self-Administration of Psychoactive Substances by the Monkey. *Psychopharmacology* 16:30-48, 1969.
12. Ellis, F.W. and J.R. Pick.: Experimentally induced ethanol dependence in Rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 175:88-93, 1970.
13. Engel, J. and S. Liljequist.: The effect of long-term ethanol treatment on the sensitivity of the dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berlin)* 49:253-257, 1976.
14. Freund, G.: Alcohol Withdrawal Syndrome in Mice. *Arch Neurol* 21: 315-320, 1969.
15. Gianutsos, G. and J.L. Palmiari.: Effect of three dopamine agonists on cage climbing behavior. *Psychopharmacology(Berlin)* 79:329-331, 1983.
16. Goldstein, D.B.: Relationship of alcohol dose to intensity of withdrawal sign in mice. *J Pharmacol Exp*

- Ther 180:203-215, 1972.
17. Goldstein, D.B.: Alcohol withdrawal reactions in mice: Effects of drugs that modify neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther* 186:1-9, 1973.
  18. Goldstein, D.B.: Rates of onset and decay of alcohol physical dependence in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 190: 377-383, 1974.
  19. Goldstein, D.B. and N. Pal.: Alcohol dependence produced in mice by inhalation of ethanol: Grading the withdrawal reaction. *Science* 172: 288-290, 1971.
  20. Hitunen AJ, Jarbe TUC, Wangdahl K (1988): Cannabinol and Cannabidiol in Combination: Temperature, Open-field Activity, and Vocalization. *Pharmacol Biochem Behav* 30:676-678.
  21. Hitunen AJ, Jarbe TUC (1990): Acute tolerance to ethanol using drug discrimination and open-field procedures in rats. *Psychopharmacology* 102:207-212.
  22. Hunt, W.A.: Neurotransmitter function in the basal ganglia after acute and chronic ethanol treatment. *Fed Proc* 40:2077-2081, 1981.
  23. Majchorwicz, E.: Induction of Physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacologia* 43:245-254, 1975.
  24. Protais, P., J. Costentin and J. C. Schwartz.: Climbing behavior induced by Apomorphine in mice: a simple test for the study of Dopamine receptors in Striatum. *Psychopharmacology(Berlin)* 50:1-6, 1976.
  25. Quock, R.M. and T.S. Lucas.: Enhancement of apomorphine-induced climbing in mice by reversible and irreversible narcotic antagonist drugs. *Life Sci* 28:1421-1424, 1981.
  26. Quock, R.M., A.S. Bloom and J.S. Sadowski.: Possible noradrenergic involvement in naloxone potentiation of apomorphine-induced stereotypic climbing in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 21:733-736, 1984.