

Risperidone의 급성 및 만성 투여가 흰쥐 뇌의 Serotonin과 Dopamine수용체에 미치는 영향

울산대학교 의과대학, 서울 중앙병원 핵의학과, 신경정신과*, 이과대학 물리학과**

최윤영 · 문대혁 · 손혜경** · 김창윤* · 이 철* · 이희경

= Abstract =

Effect of Acute and Chronic Treatment with Risperidone on the Serotonin and Dopamine Receptors in the Rat Brain

Yun Young Choi, M.D., Dae Hyuk Moon, M.D., Hye-Kyung Son, B.S.**
Chang Yoon Kim, M.D.*, Chul Lee, M.D.* and Hee Kyung Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine and Neuropsychiatry, Asan Medical Center,
Department of Physics**, University of Ulsan, Seoul, Korea*

The therapeutic efficacy of antipsychotic drugs is generally attributed to their ability to block dopamine D₂ receptors. Classical D₂ antagonists are not effective to treat negative symptoms and produce extrapyramidal side effects. On the other hand, atypical antipsychotic agents ameliorate negative symptoms without producing extrapyramidal side effects, and it is reported to be associated with blockade of serotonin 5-HT₂ receptors. The purpose of this study was to evaluate the effect of risperidone on neuroreceptors in the rat brain by quantitative autoradiography method.

In acute treatment group, risperidone was injected into peritoneal cavity of male Wistar rats with dose of 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 and 2.0mg/kg in each group(5/group), and they were decapitated after 2 hours. In chronic treatment group, risperidone was injected with dose of 0, 0.1, and 1mg/kg(I.P.) for 21 days and decapitated after 24 hours following last treatment. The effect of risperidone on the binding of [³H]spiperone to 5-HT₂ and D₂ receptors were analysed in 4 discrete regions of the striatum, nucleus accumbens, and frontal cortex by quantitative autoradiography.

Acute treatment with risperidone reduced cortical 5-HT₂ specific [³H]spiperone binding to 32% of vehicle-treated control. Subcortical 5-HT₂ specific [³H]spiperone binding was not affected at all dose groups whereas a significant reduction (57%) in D₂ specific [³H]spiperone binding was observed in risperidone treated group at doses of 1-2mg/kg. Chronic treatment with risperidone produced a decrease in the maximal number of cortical 5-HT₂ receptors to 51% and 46% of control in 0.1mg/kg & 1mg/kg treated group respectively.

In conclusion, risperidone is a cortical serotonin receptor antagonist with relatively weak antagonistic action on dopamine receptors. These effects on neuroreceptors may explain the therapeutic effect of risperidone as a atypical antipsychotic agents.

Key Words : Antipsychotics, Risperidone, Autoradiography, Brain

서 론

항정신병 약물은 대뇌의 여러가지 신경수용체에 대한 자극이나 억제를 통하여 작용하는 것으로 알려져있다. 정신분열증환자의 치료에 쓰이는 chlorpromazine, haloperidol 등의 정형적 항정신병 약물은 정도의 차이는 있으나 모두 도파민 D₂ 수용체를 차단하며¹⁾, 이는 망상, 환상, 흥분, 불면, 공격성 등의 정신분열증에서의 양성증상을 개선시키지만 언어빈곤, 정서둔화, 무감동, 비사회화 등의 음성증상에는 별다른 도움을 주지 못하며, 동시에 강경증 등의 부작용을 자주 일으킨다²⁾. 이에 비하여 뒤늦게 사용되어진 setoperone³⁾, ritanserin⁴⁾, clozapine⁵⁾, risperidone 등⁶⁻¹⁰⁾의 비정형적 항정신병 약물은 정신분열증 환자에서 사용되어 양성증상뿐 아니라 음성증상을 완화시키고 추체외로 증상을 현저히 감소시킴이 알려지면서 이들 약물이 정형적 항정신병 약물과는 다른 신경 수용체에 작용하는 것으로 생각되었다. 이들 비정형적 항정신병 약물은 흑질-선조체(nigrostriatal) 도파민계가 아닌 중뇌-변연계(mesolimbic) 도파민계에 작용할 것으로 추측되었고^{3, 5)}, 동물실험¹¹⁾과 전기생리 연구^{12, 13)}에서도 주장되었다. 이외에 추체외로 증상이 발생하지 않는 이우로 항콜린성 작용과의 관련성이 알려졌지만, 정형적 항정신병 약물을 항콜린제와 함께 장기투여해도 선조체의 D₂ 수용체의 상향조정을 막을 수 없었으며, 항콜린성 작용이 없는 약물이 비정형적 약물과 같은 효과를 나타냄이 밝혀졌다¹²⁾. 비정형적 약물은 또한 정형적 항정신병 약물과 달리 세로토닌 수용체에 대한 친화성을 가지고 있다. 세로토닌 수용체는 포유류의 두뇌에 많이 존재하며 삼환성 항우울증 약물의 투여후 5-HT₂ 수용체가 하향조정되며¹⁴⁾ 정신분열증환자에서 세로토닌의 혈중치가 증가되어 있고¹⁵⁾, LSD에 의한 자각증상이 5-HT₂ 길항제에 의해 소실된다는 보고 등에 근거하여 5-HT₂ 수용체와 작용하는 약물에 대한 연구가 진행되었다.

5-HT₂ 길항제에 대하여, Maj 등은 cyproheptadine이 설치류 동물의 강경증을 예방하는데 도움이 되었다고 하였고¹⁶⁾ Ceuleman 등은 정신분열증 환자에서 setoperone이 추체외로 증상에 효과적이었음을 보고하

였다³⁾. Duinkerke 등은 ritanserin이 추체외로 증상과 음성증상을 완화시켰다고 하였으며¹⁷⁾, clozapine은 전두엽 피질의 도파민 기능을 증가시킴으로써 증상을 호전시키는 것으로 알려져 있다^{18, 19)}.

Risperidone은 benzisoxazole 유도체로서 임상 실험을 통하여 5-HT₂와 D₂수용체에 길항작용을 모두 갖는 약물임이 알려졌다^{1, 6-9)}. 동물실험에서 risperidone은 LSD의 작용을 강력히 억제하며 haloperidol보다 더 오랫동안 정상 운동을 유지하는 것이 증명되었으며 이러한 5-HT₂와 D₂ 수용체의 길항작용이 임상에서 정신분열증 환자의 양성, 음성 증상에 모두 효과있으며 추체외로 증상의 완화와 관련이 있는 것으로 여겨지고 있다.

한편, 자가방사선사진법은 새로운 약물의 특성을 알기위한 검사로서, 뇌조직 homogenate를 사용하는 것에 비하여 약물-수용체 해리가 매우 적다는 장점이 있고, 특히 risperidone 같이 약물-수용체 해리가 매우 빠른 경우에 유용하다. 정량적 자가방사선사진법은 실험동물의 조직내의 방사성 동위원소의 양을 측정할 수 있으며, 이를 바탕으로 신경수용체의 분포 및 친화도에 대한 정보를 얻을 수 있다. 이 방법은 예민하고 정량적 분석이 가능하며 매우 해상력이 좋은 영상을 얻을 수 있기 때문에 미세한 구조의 수용체에 대한 정보를 주고, 또한 여러 대뇌 조직사이의 수용체 분포 변화를 동시에 평가할 수 있으며 약물의 여러 생화학적 효과와 신경수용체와의 관계를 밝힐 수 있다²⁰⁾.

Schotte 등은 쥐의 자가방사선사진법을 통하여 risperidone의 급성투여후 ¹²⁵I-AMIK, ¹²⁵I-iodosulpride의 수용체 결합 변화를 측정하여 risperidone의 5-HT₂와 D₂ 수용체결합을 증명하였으며¹⁰⁾, risperidone, clozapine, haloperidol 투여후 [³H]spiperone의 신경수용체 결합의 변화를 측정하여 risperidone은 D₂보다 5-HT₂ 수용체에 효과적임을 보고한바 있으나²¹⁾, 만성투여후 수용체 변화는 측정하지 않았으며, 국내에서의 연구보고는 없다. 이에 본 연구에서는 비정형적 항정신병 약물의 신경수용체와의 상호작용을 좀 더 이해하고자, 새로운 비정형적 항정신병 약물의 하나인 risperidone (R64 766)을 급성과 만성 투여한 후에 흰쥐뇌의 5-HT₂와 D₂ 수용체에 미치는 영향을 자가방사선사진법을 통하여 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험 동물

급성 투여군은 Wistar 종의 수컷 흰쥐 30마리를 대상으로 하였으며, 체중은 250-300g으로, 각 군에 5마리씩 6군으로 구분하여 각각 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg의 risperidone을 복강내 주입후 2시간 후에 단두하였다. 만성투여군은 150-200g의 Wistar 종의 수컷 흰쥐 9마리를 3마리씩 3군으로 나누어 0, 저용량으로 0.1, 고용량으로 1.0mg/kg의 risperidone을 21일간 복강내 투여하고 마지막 투여후 24시간 후에 단두하였다. 단두후 뇌는 즉시 절제하여 -40°C isopentane 용액에서 냉각시키고 -70°C에서 보관하였다.

2. 조직 준비(Tissue preparation)

-70°C에서 냉각된 흰쥐 뇌를 -12°C에서 -18°C사이의 microtome chuck에 놓고 20 μ m 두께로 절단한 뒤에 gel-chrome alum으로 칠한 현미경 슬라이드위에 해동시킨후 절편 슬라이드를 실온에서 건조시키고 -70°C에서 보관하였다. 절편 슬라이드는 30일 이내에 사용하였다.

3. 배 양(Incubation)

1) Serotonin 5-HT₂ 수용체 자가방사선사진법

급성 투여군: Paxinos와 Watson의 rat atlas²²⁾ plate 6-8에 해당하는 전두엽 피질과 plate 9-16의 전뇌의 관상절편을 실온상태로 해동, 건조시킨후,^{23, 24, 25)} 1.8nM의 [³H]spiperone (Amersham Corp., Arlington Heights, IL, 77Ci/mmol)으로 60분간 배양시켰다. 이때 완충제로는 50mM의 Tris-HCl 용액(120 mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 0.001% ascorbic acid)을 pH 7.4의 실온하에서 사용하였으며, 전두엽 피질 절편은 100nM의 prazosin (Pfizer, New York)을 첨가하여 [³H]spiperone이 α 1-noradrenergic 수용체에 결합하는 것을 차단하였고, 특이적 결합은 5 μ M의 methysergide (Sandoz, Hannover, NJ)에 의해 치환되는 부분으로 구하였다.⁵⁾ 전뇌 절편은 선조체와 측좌핵을 포함하는 부위로 10 μ M sulpride로 D₂ 수용체 결합을 차단하였고 특이적 결합은 100nM의 ketanserin첨가로 치환되는 부분으로 하

였다.^{26, 27)} 그후, 절편을 냉동완충제에서 5분간 2회 세척하고 냉동 증류수에 5초간 담갔다 꺼내어 차가운 기류에서 5분간 말리고 건조제를 넣은 슬라이드에 넣어 밀봉한뒤 -20°C에서 24시간 동안 보관하였다. Radiolabeled된 절편은 1-35nCi/mg 조직 범위의 [³H] 미세자(microscale, Amersham Corp. Arlington Heights, IL)과 함께 Hyperfilm β -max (Amersham Corp. Arlington Heights, IL)에 21일간 부착시킨후, D-19 (Kodak)로 3-4분간 현상한뒤, Kodak Rapid Fixer로 5-6분간 고정시켰다.

만성 투여군: Paxinos와 Watson(1982)의 rat atlas plate 6-8에 해당하는 전두엽 피질과 plate 9-16의 전뇌의 관상절편을 실온 상태로 해동, 건조시킨후, 각각 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 1.5, 2.0nM의 [³H]spiperone으로 60분간 배양시킨 다음 상기와 같이 실험하였다.

2) Dopamine D₂ 수용체 자가방사선사진법

급성 투여군: Paxinos와 Watson의 rat atlas plate 9-16에 해당하는 전뇌의 관상절편을 실온 상태로 해동, 건조시킨후, 0.6nM의 [³H]spiperone (Amersham Corp., Arlington Heights, IL, 77Ci/mmol)으로 60분간 배양시켰다. 이때 [³H]spiperone의 5-HT₂ 수용체에의 결합을 차단하기 위하여 5-HT₂ 특이적 차단제인 ketanserin(Janssen Pharm. Beerse, Belgium)을 완충제에 첨가하였고 비특이적 결합을 구하기 위하여 바로 옆의 절편을 10 μ M의 sulpride (Sigma chemical Co., St. Louis, MO)를 추가하여 배양시켰다.

만성 투여군: Paxinos와 Watson(1982)의 rat atlas plate 9-16에 해당하는 전뇌의 관상 절편을 실온 상태로 해동, 건조시킨후, 각각 0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 1.5, 2.0nM의 [³H]spiperone으로 60분간 배양시켰다.

4. 자가 방사선 사진 영상 분석

Quantimet 520 Image Analysis System (Cambridge instruments comp. Cambridge, U.K.)를 사용하여 각 뇌 부위의 방사성 핵종의 농도를 구하였는데 전체 결합과 비특이적 결합 각각에 대하여 적어도 3-4개의 뇌절편에서 4번 판독을 시행한 결과의 평균치를 산정하였다. 5-HT₂ 수용체는 피질 수용체와 피질하 수용체로 나누어, 피질 수용체는 배측부 전두 피질의 II-V층에 해당하는 부분에서, 그리고 피질하

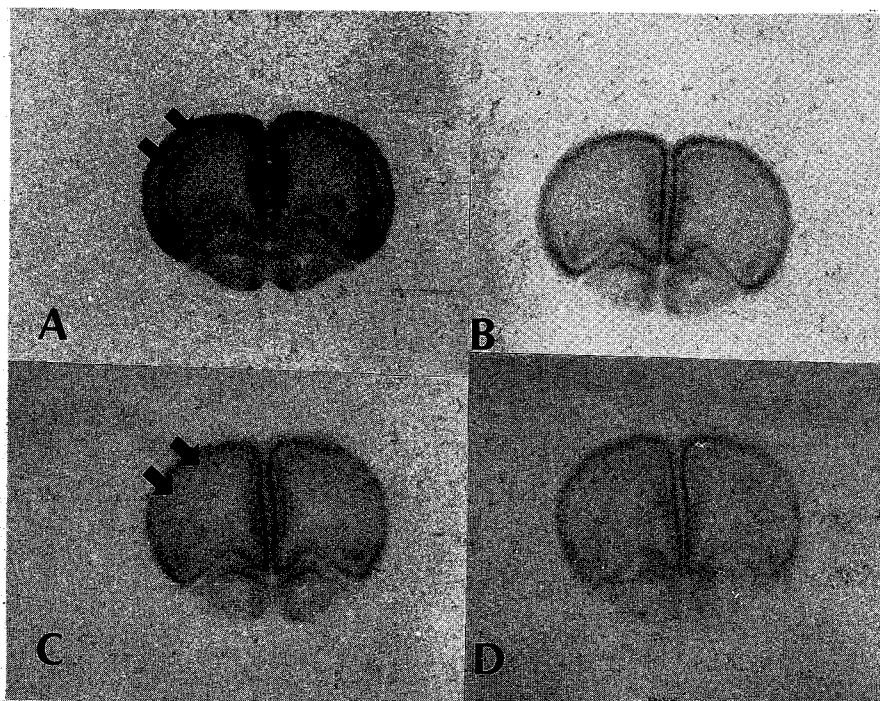


Fig. 1. Cortical 5-HT₂ receptor binding: Images of autoradiogram of [³H]spiperone binding in the dorsal frontal cortex from rats treated with risperidone and vehicle group. Vehicle-treated rat showed increased 5-HT₂ specific binding of [³H]spiperone in the dorsal frontal cortex than the risperidone-treated group in all dose ranges.

A. Total binding of [³H]spiperone in the dorsal frontal cortex (arrow) (incubated in the presence of 100nM prazosin) of vehicle-treated rat.

B. Nonspecific binding of [³H]spiperone (incubated in the presence of 100nM prazosin and 5uM methysergide) in the adjacent brain section of A.

C. Total binding of [³H]spiperone in the dorsal frontal cortex (arrow) of rat treated with 2.0mg/kg of risperidone.

D. Nonspecific binding of [³H]spiperone in the adjacent brain section of C.

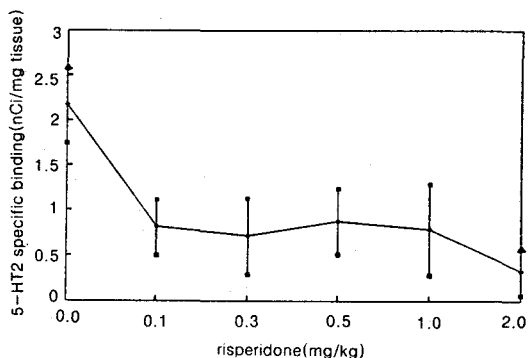


Fig. 2. Effect of acute treatment with risperidone on cortical 5-HT₂ specific [³H]spiperone binding in the dorsal frontal cortex (n=5). Decreased [³H]spiperone binding is seen in all dose ranges of risperidone treatment (Mean ± S.D.).

수용체는 선조체와 측좌핵에서 농도를 구하였고, D₂ 수용체는 측좌핵과 선조체에서 각각 농도를 구하였다. 이상에서 구한 값을 전체 결합에서 비특이적 결합을 감하여 특이적 결합치를 얻었다.

5. 통 계

SPSS 프로그램을 이용하여 single factor analysis of variance (ANOVA)로 투여 용량에 따라 방사선행중 결합양에의 영향에 차이가 있는지를 검정하였다. Neuman-Keul's test로 평균체의 post hoc comparison을 시행하였으며 p<0.05를 통계적 유의성이 있는 것으로 보았다.

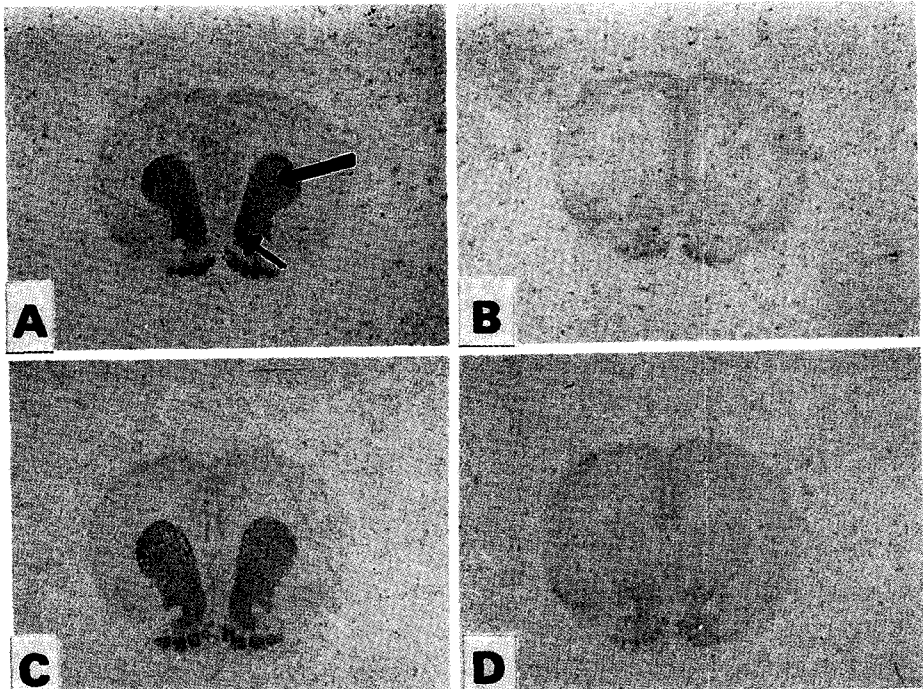


Fig. 3. Subcortical 5-HT₂ receptor binding: Images of autoradiogram of [³H]spiperone binding in the nucleus accumbens and striatum from rats treated with risperidone and vehicle group. Subcortical 5-HT₂ specific [³H]spiperone binding in the nucleus accumbens and striatum is minimal in either risperidone-treated group or vehicle group.

A. Total binding of [³H]spiperone in the striatum (large arrow) and nucleus accumbens (small arrow) (incubated in the presence of 10uM sulpride) of vehicle-treated rat.

B. Nonspecific binding of [³H]spiperone (incubated in the presence of 10uM sulpride and 100nM ketanserin) in the adjacent brain section of A.

C. Total binding of [³H]spiperone in the nucleus accumbens and striatum of rat treated with 2.0mg/kg of risperidone.

D. Nonspecific binding of [³H]spiperone in the adjacent brain section of C.

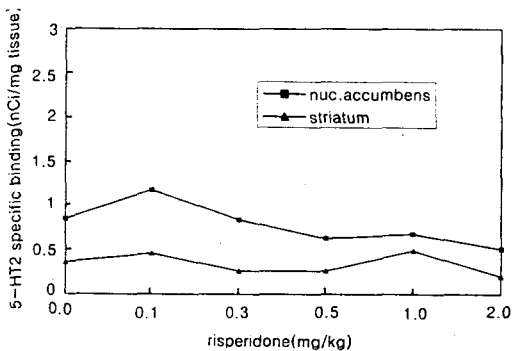


Fig. 4. Effect of acute treatment with risperidone on subcortical 5-HT₂ specific [³H]spiperone binding in striatum. Minimal [³H]spiperone binding in striatum in either vehicle-treated group or risperidone-treated group.

결 과

1. 세로토닌 5-HT₂ 수용체

급성 투여군: 전두엽 피질의 5-HT₂ 수용체는 risperidone 투여후 0.1-2mg/kg의 투여 범위 전체에서 [³H]spiperone 결합이 대조군에 비하여 32%이하로 감소하여 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였으며 (Fig. 1, 2), 피질하 5-HT₂ 수용체는 대조군이나 risperidone 투여군에서 risperidone투여에 따른 특이적 결합의 차이가 없었다(Fig. 3, 4).

만성투여군: 전두엽 피질의 5-HT₂ 수용체에의 [³H]spiperone 결합은 저용량 투여군과 고용량 투여군에서 대조군과 비교하여 51%와 46%로 각각 감소하였

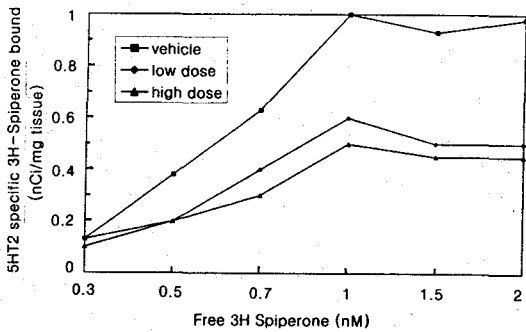


Fig. 5. Effect of chronic treatment with risperidone on 5-HT₂ specific [³H]spiperone binding in dorsal frontal cortex (n=3/group). Decreased number of receptors in risperidone-treated group comparing the vehicle group.

고(Fig. 5), 고용량 투여군과 저용량 투여군 사이에는 차이를 보이지 않았다. 피질하 5-HT₂수용체에의 [³H] spiperone 결합은 대조군과 risperidone 투여군에서 차이를 보이지 않았다.

2. 도파민 D₂ 수용체

급성 투여군: D₂ 수용체는 risperidone 투여량의 증가에 따라 선조체와 측좌핵의 [³H]spiperone 결합이 감소하였으며, 1-2mg/kg의 투여량을 준 경우에는 대조군에 비하여 57%이하로 감소하여 통계적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보였다 (Fig. 6, 7).

만성 투여군: D₂ 수용체에의 [³H]spiperone 결합은 대조군이나 risperidone 투여군에서 차이를 보이지 않았다.

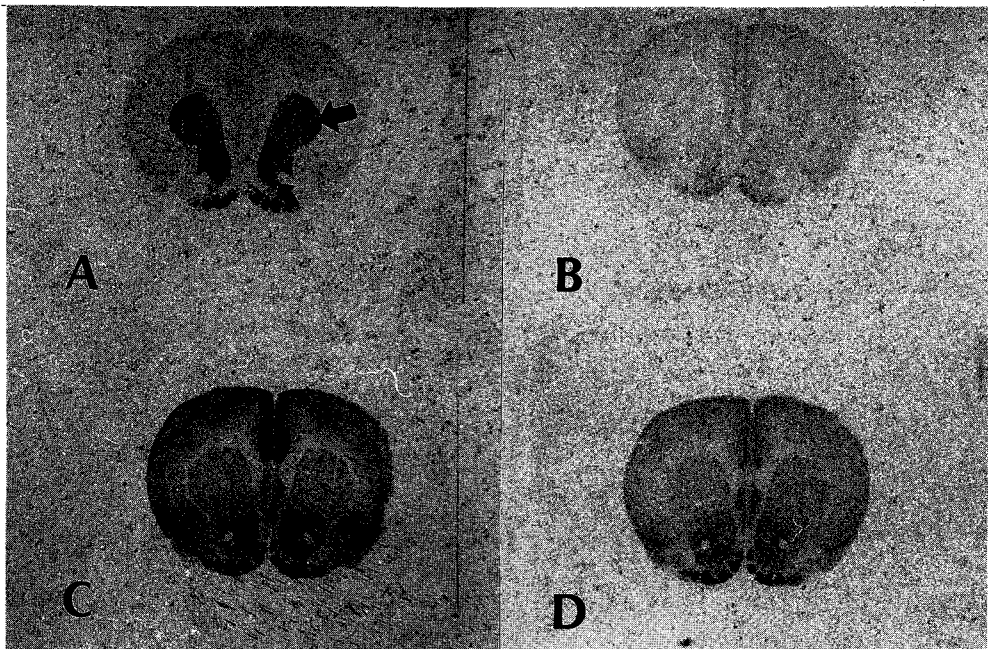


Fig. 6. D₂ receptor binding: Images of autoradiogram of [³H]spiperone binding in the nucleus accumbens and striatum from rats treated with risperidone and vehicle group. D₂ specific [³H]spiperone binding in the nucleus accumbens and striatum is significantly decreased in risperidone-treated group with dose range of 1.0-2.0mg/kg, comparing the small dose-treated group and vehicle group.

- Total binding of [³H]spiperone in the striatum (large arrow) and nucleus accumbens (small arrow) (incubated in the presence of 100nM ketanserin) of vehicle-treated rat.
- Nonspecific binding of [³H]spiperone (incubated in the presence of 100nM ketanserin and 10uM sulpride) in the adjacent brain section of A.
- Total binding of [³H]spiperone in the nucleus accumbens and striatum of rat treated with 2.0mg/kg of risperidone.
- Non specific binding of [³H]spiperone in the adjacent brain section of C.

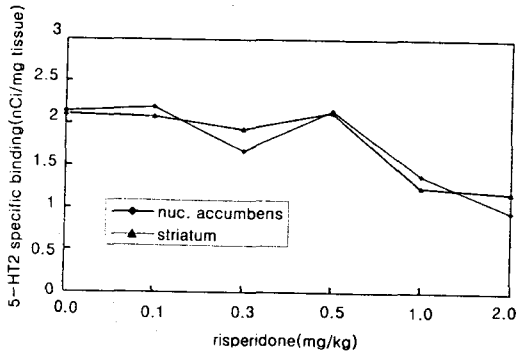


Fig. 7. Effect of acute treatment with risperidone on D₂ specific [³H] spiperone binding in the striatum. [³H]spiperone binding is diminished in 1.0 and 2.0mg/kg treated group, while no significant changes are seen in lower dose group

고 찰

본 연구에서는 흰쥐 뇌의 정량적 자가방사선사진법 분석을 통하여 risperidone이 D₂ 수용체보다 5-HT₂ 수용체에 대한 길항작용이 높은 약물임을 알 수 있었다. 전두엽 피질의 5-HT₂수용체는 급성 투여군에서 0.1-2mg/kg의 투여 범위 전체에서 [³H]spiperone 결합이 대조군에 비하여 32%이하로 감소하였고 투여용량 증가에 따라 수용체의 [³H]spiperone 결합의 감소는 보이지 않았다. 만성 투여군에서도 역시 고용량군과 저용량군에서 모두 대조군에 비하여 전두엽 피질의 5-HT₂ 수용체의 수가 각각 51%와 46%로 감소하여, 대조군과 투여군은 5-HT₂ 수용체 수는 차이를 보였으나 고용량군과 저용량군간의 차이는 보이지 않았다. Schotte와 Leysen 등이 쥐의 정량적 자가방사선사진법 분석을 통하여 보고한 바에 의하면, risperidone을 0.067 mg/kg를 투여한 경우 이미 전두엽피질의 5-HT₂ 수용체의 50%에 결합을 보이며, 이는 이미 알려진 강력한 5-HT₂ 수용체인 clozapine에 비하여 20배, 그리고 정형적인 항정신병약물인 haloperidol에 비하여 170배의 친화력을 갖는다고 하였다^{21, 28)}. 그러므로 본 연구에서는 전반적으로 risperidone을 0.1-2.0mg/kg의 고용량을 주었기 때문에 용량에 따른 차이를 보기 어려웠던 것으로 생각된다. 만성 투여군의 수용체 포화 실

험에서 구한 대조군과 저용량, 고용량군 차이는 있는 것으로 보이지만, 실제 1.5nM과 2nM의 [³H]spiperone 농도에서는 이미 포화상태여서(Fig. 5), [³H]spiperone 농도를 1nM 이하의 낮은 농도에서 실험하였다면 두 군간의 차이를 보다 더 잘 알 수 있었을 것으로 생각된다.

피질하 5-HT₂ 수용체로 선조체와 측좌핵을 선택하여 정량 분석을 시행하였으나 실제 전두엽 피질에 비하여 상대적으로 5-HT₂ 수용체가 적기 때문에 피질하 5-HT₂ 수용체에의 [³H]spiperone 결합은 대조군과 risperidone 투여군에서 차이를 보이지 않았던 것으로 해석된다.

선조체와 측좌핵의 D₂ 수용체는 급성 투여군에서 risperidone 투여량의 증가에 따른 [³H]spiperone 결합의 감소는 미미하였으나, 1-2mg/kg의 투여량을 준 경우에는 대조군에 비해 57%이하로 감소하였다. 비정형적 항정신병 약물의 강력한 5-HT₂ 길항작용이 정신분열증환자의 양성, 음성증상에 모두 효과가 있으며 추체외로 증상의 위험을 감소시키지만²⁹⁻³¹⁾, D₂ 수용체를 충분히 block시킬 정도로 고용량의 risperidone을 사용했을 경우(6mg/kg이상)에는 세로토닌-도파민 상호작용이 추체외로 증상을 완화시키지 못하는 것으로 보고되고 있다^{32, 33)}. 최근 PET연구에서도 정형적 항정신병 약물을 투여받은 환자중 D₂ 수용체 점유율이 75-80%이상인 환자에서만 추체외로 증상이 발생하였다는 보고가 있으며³⁴⁾, Bligh-Glover등도 5-HT₂ 길항제인 ritanserin이 저용량의 haloperidol 치료군에서는 강경증을 감소시켰으나, 고용량의 haloperidol 치료군에서는 효과가 없었다고하여 5-HT₂ 길항제의 D₂ 차단 효과가 제한적임을 보고하였다³⁵⁾. 본 연구에서도 급성투여군에서 0.1-0.5mg/kg의 저용량의 risperidone투여시 D₂ 수용체 점유율은 대조군과 차이없었으나, 1-2mg/kg의 고용량의 risperidone을 투여한 경우에 D₂ 수용체 점유율이 57%로증가하여, 다른 보고들에서 고용량의 risperidone이 추체외로 증상을 일으키는데 대한 설명이 된다고 하겠다.

Wilmot 등의 쥐에서의 자가방사선사진법 분석에 의하면, D₂ 수용체에 길항작용을 하는 haloperidol을 만성투여한 경우, 선조체의 D₂ 수용체의 상향조정이 일어나 수용체 숫자가 증가하였다고 하였으며, 강력한

5-HT₂ 길항제인 clozapine을 만성투여한 경우에는 D₂ 수용체는 상향조정되지 않으며, 이로써 정형적 항정신병 약물의 만성투여시에 발생하는 부작용의 설명이 될 것이라고 하였다⁵⁾. 본 연구에서는 만성투여군의 대조군과 risperidone투여군에서 D₂ 수용체 숫자의 증가 혹은 감소효과를 뚜렷이 보이지 않았는데 이는 첫째, risperidone이 haloperidol과는 다른 경로로 D₂ 수용체에 작용하여 D₂ 수용체의 상향조정을 일으키지 않았을 가능성이 있으며, 이에 대해서는 risperidone의 만성투여후 변화에 대한 연구가 앞으로 좀더 시행되어 증명되어야 할 것으로 생각된다. 둘째, risperidone은 haloperidol에 비하여 2-3배 가량 D₂ 수용체에 대하여 덜 효과적인 것으로 보고되고 있음을 감안할 때²⁸⁾, 본 연구에서 risperidone의 투여용량이 적어서 D₂ 수용체의 변화가 없었을 가능성이 있으므로 앞으로의 실험은 risperidone의 용량을 좀더 늘려서 실험해보는 것이 필요하리라고 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 risperidone은 D₂ 수용체를 약하게 차단하며, D₂ 수용체에 영향을 주는 양보다 적은 양을 투여해도 5-HT₂ 수용체를 차단하는 효과를 보임으로써 5-HT₂ 수용체에 강력히 작용하는 비정형 항정신병 약물임을 알 수 있었으며, 이러한 세로토닌-도파민 상호작용을 이해함으로써 정신분열증 환자의 양성, 음성 증상의 완화, 추체외로 증상의 발현에 대한 이해에 도움이 되었다.

요 약

목적 : 본 연구에서는 정량적 자가방사선사진법을 이용하여 비정형 항정신병 약물의 하나인 risperidone이 백서 뇌의 신경수용체에 어떻게 작용하는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 급성투여군은 백서 30마리를 6군으로 나누어 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2mg/kg의 risperidone을 복강내 투여하고 2시간후에 단두하였고, 만성투여군은 0, 0.1, 1mg/kg의 risperidone을 21일간 복강내 투여후 단두하여 정량적자가방사선사진법으로 5-HT₂과 D₂ 수용체에 대한 [³H]spiperone 결합을 측정함으로써, 선조체, 측좌핵, 전두엽피질 각각의 5-HT₂과 D₂수용체의 분포변화를 측정하고 투여량에

따른 수용체의 영향을 ANOVA 검정으로 분석하였다.

결과 : 급성투여군에서 5-HT₂ 수용체는 전두엽 피질에서 risperidone 투여후 0.1-2mg/kg의 투여 범위 전체에서 [³H]spiperone 결합이 대조군에 비하여 32% 이하로 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 선조체와 측좌핵의 피질하 수용체에서는 거의 결합을 보이지 않았다. D₂ 수용체는 risperidone 투여량의 증가에 따라 선조체와 측좌핵의 [³H]spiperone 결합이 감소하였으며, 1-2mg/kg의 투여량을 준 경우에는 대조군에 비해 57% 이하로 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 만성투여군에서는 피질의 5-HT₂ 수용체가 대조군에 비하여 저용량투여군과 고용량투여군에서 각각 51%와 46%로 감소하였다.

결론 : Risperidone은 D₂ 수용체를 약하게 차단하며 D₂ 수용체에 영향을 주는 양보다 적은 양을 투여해도 5-HT₂ 수용체를 차단하는 효과를 보임으로써 5-HT₂ 수용체에 강력히 작용하는 비정형 항정신병 약물임을 알 수 있었다.

감사의 글

본 연구를 위해, Autoradiography 방법을 수행한 서울중앙병원 핵의학과 천준홍 기사에게 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Gelders YG: *Thymosthenic agents, a novel approach in the treatment of schizophrenia*. *Br J Psychiatry* 1989;155:33-36
- 2) Tandon R, Greden JF: *Negative symptoms of schizophrenia: the need for conceptual clarity (editorial)*. *Biol Psychiatry* 1991;30:321-325
- 3) Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Reytjens AJ, Jassen PA: *Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone*. *Psychopharmacology* 1985;85:329-332
- 4) Leysen JE, Gommeren W, van Gompel P, Wynants J, Janssen PFM, Laduron PM: *Receptor-binding properties in vitro and in vivo ritanserin: a very potent and long acting serotonin-S₂ antagonist*. *Molecular pharmacol* 1985;27:600-611
- 5) Wilmot CA, Szczepanik WA: *Effect of acute and chronic treatment with clozapine and haloperidol on serotonin and dopamine receptors in the rat*

- brain. *Brain Research* 1989;487:288-298
- 6) Leysen JE, Gommeren W, Eens A, Stoof JC, Jassen PAJ: *Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. J Pharm Exper Therapeu* 1988;247:661-670
 - 7) Castelao JF, Ferreira L, Gelders YG, Heylen LE: *The efficacy of the D₂ and 5-HT₂ antagonist risperidone (R 64 766) in the treatment of chronic psychosis. Schizophrenia Reser* 1989;2:411-415
 - 8) Meert TF, de Haes P, Jassen PAJ: *Risperidone (R 64 766) a potent and complete LSD antagonist in drug discrimination by rats. Pshycho-pharmacology* 1989;97:206-212
 - 9) Janssen PJA, Niemegreers CJE, Awouters F, Schellekens KHL, Megems AAPH, Meert TF: *Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S₂ and dopamine-D₂ antagonistic properties. J Pharm Exper Therapeu* 1987;244:685-693
 - 10) Schotte A, de Bruyckere K, Jassen PFM, Leysen JE: *Receptor occupied by ritanserin and risperidone measured using ex vivo autoradiography Brain Research* 1989;500:295-301
 - 11) Rupniak NMJ, Kilpatrick G, Hall MD, Jenne P, Marsden CD: *Differential alterations in striatal dopamine receptor sensitivity induced by repeated administration of clinically equivalent doses of haloperidol, sulpride or clozapine in rats. Psychopharmacology* 1984;84:512-519
 - 12) Szewezak M, Cornfeldt ML, Dunn RW, Wilker JC, Geyer III HM, Glamkowski EJ, Chiang Y, Fielding S: *Pharmacological evaluation of HP 370, a potential atypical antipsychotic agent. Drug Dev Res.* 1987;11:157-168
 - 13) White FJ, Wang RY: *Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10 dopamine neurons. Science* 1983;221:1054-1057
 - 14) Peroutca SJ, Snyder SH: *Regulation of serotonin-2(5-HT₂) receptors labelled with [³H] spiroperidol by chronic treatment with the antidepressant amitriptyline. J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:582-587
 - 15) De List LE, Nexcers LM, Weinberger DR: *Increased whole body serotonin concentrations in chronic schiaophrenic patients. Arch Gen Psych* 1981;38:647-650
 - 16) Maj J, Sarnek J, Illimek V, Rawlow A: *On the anticataleptic action of cyproheptadine. Pharmacol Bilchem Behav* 1976;5:201-205
 - 17) Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen AA, van Dongen PA, van Haafden AJ, Boom AJ, van Laarhoven JH, Busard HL: *Ritanserin, a selective 5-HT₂/5-HT_{1c} antagonist, and negative symptoms in schizophrenia: a placebo-controlled double-blind trial. Br J Psychiatry* 1993;163:451-455
 - 18) Moghaddam B: *Preferential activation of cortical dopamine neurotransmission by clozapine: functional significance. J Clin Psychiatry* 1994;55:27-29
 - 19) Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT Jr: *Effect of clozapine on positive and negative symptoms in out patients with schizophrenia Am J Psychiatry* 1994;151:20-26
 - 20) Lear JL: *Autoradiography. In: Wagner HN, Szabo Z, Buchanan JW, eds. Priciples of Nuclear Medicine. pp267-274 Philadelphia, Saunders, 1995*
 - 21) Schotte A, Jaassen PFM, Megens AAHP, Leysen JE: *Occupancy of central neyrotransmitter receptors by risperidone, clozapine and haloperidol, measured ex vivo by quantitative autoradiography. Brain Research* 1993;631:191-202
 - 22) Paxinos G, Watson C: *The rat brain atlas in the stereotaxic coordinates. Academic, New York, 1982.*
 - 23) Saavedra JM, Himeno A: *Autoradiographic studies of 5-HT₂ receptors. Adv Exp Med Biol* 1991;107:107-113
 - 24) Jacobs BL, Azmita EC: *Structure and function of the brain serotonin system. Physiol Rev* 1992;72:165-229
 - 25) Pazos A, Probst A, Palacio JM: *Serotonin receptos in the human brain, IV: autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. Neuroscience* 1987; 21: 123-139
 - 26) Laduron PM, Janssen PFM, Leysen JE: *In vivo binding of [³H]ketanserin on serotonin S₂ receptors in rat brain. Euro J Pharmacology* 1982;81:43-48
 - 27) Schotte A, Leysen JE: *Distinct autoradiographic labelling of serotonin 5-HT₂ receptors, α₁-adrenoceptors and histamine-H₁ receptors and of tetrabenazine-displaceable ketanserin binding sites in rodent brain with [¹²⁵I]7-amino-8-iodo-ketanserin. Euro J Pharmacol* 1988;145:213-216
 - 28) Leysen JE, Janssen PFM, Megens AAHP, Schotte A: *Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. J Clin Psychiatry* 1994;55(5):5-12

- 29) Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloon D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beaulclair L, Arnott W: A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-4
- 30) Marder SR, Meibach RC: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-835
- 31) Mesotten F, Suy E, Pietquin M, Burton P, Heylen S, Gelders Y: Therapeutic effect and safety of increasing doses of risperidone (R 64 766) in psychotic patients. *Psychopharmacology* 1989; 99:445-449
- 32) Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S: The D_2 dopaminergic receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* 1995;57:103-107
- 33) Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Ericsson B: Positron emission tomography studies on D_2 and $5-HT_2$ receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Clin. Psychopharmacol* 1995;15:19S- 23S
- 34) Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G: Positron emission tomographic analysis of central D_1 and D_2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-544
- 35) Bligh-Glover W, Jaskiw GE, Vrtunski B, Ubogy D, Meltzer HY: $5-HT_2$ receptor antagonists can attenuate submaximal haloperidol-induced catalepsy in rats. *Schizophr Res* 1995;15:153-15