

흰쥐를 이용한 에페드린의 약물남용가능성 평가

류승렬[#] · 김혜진 · 홍진태 · 이종권 · 이선희 · 이병무* · 김부영

식품의약품안전청 국립독성연구소, *성균관대학교 약학대학

(Received July 7, 1999)

Evaluation on the Abuse Liability of Ephedrine Using Rats

Seung Rel Ryu[#], Hye Jin Kim, Jin Tae Hong, Jong Kwon Lee,
Sun Hee Lee, Byung Mu Lee* and Pu Young Kim

National Institute of Toxicological Research, Korea Food & Drug Administration,

*College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University

Abstract — Abuse liability of ephedrine was investigated by measurement of locomotor activity and self-administration in Sprague-Dawley rats. Locomotor activity was determined in rats treated with 3, 10 and 30 mg/kg ephedrine for 14 days. Self-administration by ephedrine (0.23, 1 and 2.3 mg/kg) was examined in food-trained rats. We also examined effect of dopamine receptor antagonist (spiperone, 30 µg/kg) on the ephedrine-induced response of self-administration. Body weight was not statistically difference between control and ephedrine treatment group, but locomotor activity was dose-dependently increased. Self-administration for ephedrine was decreased in the early response (day 1 and 2) but the response was increased by higher dose of ephedrine. Self-administration was decreased by dopamine receptor antagonist (spiperone). These data showed that ephedrine increased locomotor activity and induced response of self-administration, and the effects of ephedrine were partially related to the dopaminergic system, which suggest that ephedrine may have abuse liability.

Keywords □ Ephedrine, locomotor activity, self-administration, reinforcing effect, dopamine receptor antagonist.

에페드린(ephedrine)은 인도, 파키스탄 및 중국등지에 서 자생하는 ephedra species의 주성분으로 5000여년 전부터 건초열 및 가래등을 치료할 목적으로 사용되고 있는 active alkaloid의 일종이다.¹⁾ 1923년 이 약초의 주성분이 중추신경 흥분제인 에페드린과 pseudoephedrine임이 밝혀져 일명 마황(ma huang)으로 불리어지고 있다. 또한 미국 등지에서는 에페드린을 함유한 약물로 herbal ecstasy 또는 escalation이란 상품명으로 통신판매가 이루어지고 있고, 일명 “energy pill” 또는 “diet pill”로 선전되어 청소년들의 오남용이 증가되고 있다.²⁾ 최근 에페드린의 부작용에 의한 심장의 박동수와 혈압증가³⁾ 등 심혈관계에 기인하는 뇌졸중

(stroke),⁴⁾ 심근경색(myocardial infarction)⁵⁾ 등의 사례가 증가하고 있으며, 더욱이 카페인 및 아스피린과 동시 복용시 이러한 부작용이 증가한다는 보고도 있다.⁶⁾ 한편 에페드린 장기 복용자를 ephedrine-induced mania라는 별칭이 붙기도 하여 에페드린 부작용이 의존성에 따른 장기남용을 의심하게 되었다.⁷⁾ 1992년 미국 뉴멕시코주 등에서는 에페드린이 주성분으로 함유된 비처방약의 판매를 금지하기도 하였다.⁴⁾ 이는 에페드린이 오남용의 심각성을 나타내는 증거로 판단된다. 또한 에페드린은 중추신경계에 작용하며 의존성이 잘 알려진 (+)amphetamine과 구조적으로 유사한 흥분작용을 나타내는 것으로 알려져 있어,^{4,8)} 에페드린의 의존성 및 약물남용 가능성 등에 대한 새로운 평가가 요구된다.

중추신경흥분제의 의존성 또는 약물남용가능성을 검색하는 방법으로는 약물자발섭취능을 측정하는 직접적

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-380-1783 (팩스) 02-380-1786

인 방법^{9,10})과 오남용되는 약물에 의한 신경계의 반응을 자발운동량 시험법등을 이용하는 간접적인 시험법이 사용되고 있다.¹¹⁾ 따라서 본 실험에서는 에페드린의 약물남용 가능성여부를 평가하기 위하여 자발운동량과 자가섭취능(self-administration)시험을 실시하였으며, 또한 대다수 의존성 약물등의 작용기전이 뇌 중의 dopamine receptor에 작용하여 dopamine 유리등에 관련한다고 알려져 있어^{12,13)} 자가섭취능의 변화와 dopaminergic system과의 상관관계를 연구하였다.

실험방법

자발운동량 측정

실험동물은 식품의약품안전청 국립독성연구소로부터 분양받은 5주령의 Sprague-Dawley 웅성 흰쥐를 사용하였으며, 자발운동량은 polycarbonate cage (42 × 42 × 21.5 cm)가 구비된 Columbus사(Columbus Instrument, Ohio, USA)의 OPTI-Varimex(Auto Track System V 2.44)를 이용하여 측정하였다. 이 장치는 X 축과 Y축에 15개씩의 적외선 빔이 2.4 cm간격으로 배열되어 있어 실험동물의 운동에 의하여 자외선이 간섭받을 때마다 자발운동량이 측정되게 고안된 것이다. 시험을 시작하기 3일전부터 매일 1시간씩 cage에 두어 환경에 적응시키고, ephedrine-HCl(1,3,7-trimethylxanthine, C-8960, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 생리식염수에 녹여 3, 10 및 30 mg/kg 용량으로 2주간 1일 1회 복강 투여하여 실험에 사용하였다. 약물투여후 20분 간격으로 100분간 자발운동량을 측정하였다.

자가섭취능 측정

학습유도 - 실험동물은 식품의약품안전청 국립독성연구소로부터 분양받은 체중 350~400 g 사이의 Sprague-Dawley 웅성 흰쥐를 사용하였다. 흰쥐를 학습시키기 위하여 1주일 전부터 주야를 바꾸어 놓았으며(밤: 07시~19시, 낮: 19시~07시), 이때부터 사료를 하루에 20g으로 조정하여 원 체중의 85%까지 감량시킨 후 two-lever operant behavioral chamber (Model ENV-001, Med Associates, St. Albans, VT, USA) 내에서 lever누르는 학습을 시켰다. 학습유도는 특별히 고안된 45 mg의 특수사료(Sucrose Reward Pellets Formula F, P. J. Noyes Company Inc., Lancaster,

USA)를 이용하였으며 FR 1(fixed ratio 1)으로 유도시켰다.

외과 수술 - 학습이 이루어진 흰쥐중에서 외과적 수술로 catheter를 우측 경정맥(right jugular vein)에 삽입한 후 1군당 6마리씩 무작위로 선별하여 시험에 사용하였다. 자가섭취능시험을 위한 외과적인 수술은 ketamine-HCl(100 mg/kg)로 마취시킨 후 자가섭취능 시험에 사용토록 특별히 고안된 implant kit(PHM-121A, Med Associates, St. Albans, VT, USA)를 우측 경정맥에 연결하여 고정시킨 후 catheter를 목뒤의 피하로 통과시켜 swivel에 연결할 수 있도록 고정대에 유지시켰다. 이때 2차 오염을 방지하기 위하여 penicilline(100,000 units)을 3일간 복강투여 하였으며, catheter내의 혈액응고를 방지하기 위하여 수술 1~3일까지는 1일에 2회로 헤파린 (30 units/0.1 ml)을 주입하였으며, 4~6일까지는 1일에 1회씩 주입하였다. 그리고 자가섭취능시험 전후로 하여 catheter를 생리식염수로 세척하였다.

자가섭취능시험 - 수술 후 7일간의 회복기간을 둔 후 자가섭취능시험을 실시하였다. 우측 경정맥에 catheter가 연결된 흰쥐를 syringe pump(PHM-100, Med-Associates, St. Albans, VT, USA)에 연결한 후 operant behavioral chamber내에 두었다. 이때 각각의 시험물질의 투여량은 100 µl/6초로 하였으며, time-out은 30초로 하여 1 session을 1시간씩 두었다. 각 session동안 실내등(room light)이 들어오도록 하였으며, 각 lever위에는 cue lamp가 설치되어 있어 lever를 눌러 약물이 투여되는 동안은 cue lamp가 꺼지도록 하였다. 이때 흰쥐의 자가섭취되는 횟수는 Med Associates사(Med Associates, St. Albans, VT, USA)의 interface와 acquisition 프로그램으로 측정하였다.

에페드린의 자가섭취능시험 - 에페드린의 자가섭취능시험은 음성대조군으로 생리식염수를, 양성대조군으로 0.1 mg/kg (+)methamphetamine(M-8750, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)과 1 및 2.3 mg/kg 에페드린 투여군으로 4군을 선정하여 처음 7일간은 각 해당약물을 투여하였으며 8일째에는 모든 투여군에 생리식염수로 교체하여 총 14일간 시험하였다.

Dopamine receptor antagonist에 의한 에페드린 자가섭취능의 변화 - 에페드린에 의한 자가섭취능 변화가 dopaminergic system과 어떤 상관관계가 있는지를 평가하기 위하여 dopamine receptor(D₂ subtype)

antagonist인 spiperone(S-7395, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 사용하였다. 0.1 mg/kg (+)methamphetamine으로 14일간 학습으로 유도시킨 흰쥐를 3군으로 나누어 1군에는 0.1 mg/kg (+)methamphetamine을 계속하여 자가섭취시키면서 대조군으로 설정하였으며 spiperone는 투여하지 않았다. 나머지 자가섭취군은 0.1 mg/kg (+)methamphetamine과 2.3 mg/kg 에페드린을 자가섭취시키면서 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ spiperone으로 자가섭취능시험 1시간 전에 피하주사후 자가섭취능의 변화를 관찰하였으며, 3일째와 4일째는 spiperone을 투여하지 않아 자가섭취능이 dopamine receptor antagonist에 의하여 어떻게 변화하는지를 시험하였다.

통계분석 - 시험 결과치는 one-way ANOVA로 통계 분석을 실시하였으며 유의성 검정은 Newman-Keuls 방법으로 대조군과 처치군에 대하여 동일처치시간에 대한 변화를 비교하여 판정하였다.

실험결과

체중 변화

3, 10 및 30 mg/kg 에페드린에 의한 흰쥐의 체중변화를 투여 후 14일간 관찰하였으나, 대조군과 에페드린 투여군 사이에 유의적인 차이는 나타나지 않았다 (Fig. 1).

자발운동량의 변화

자발운동량시험에서 3 mg/kg 에페드린 투여군은 대

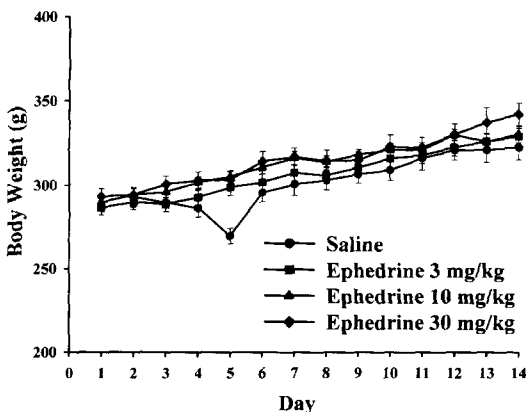


Fig. 1 - Changes of body weight in rats with ephedrine (3, 10 and 30 mg/kg) for 14 days (n=6).

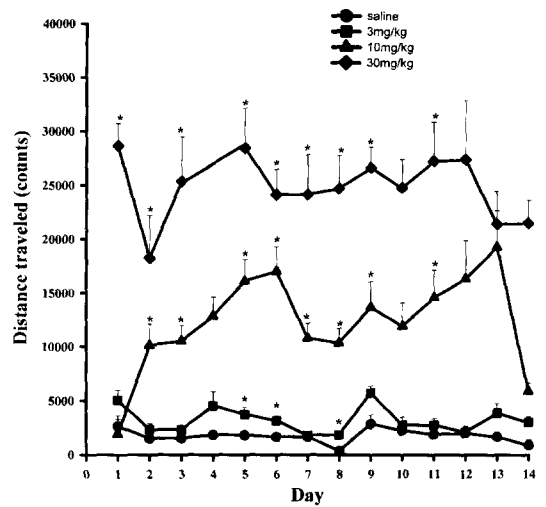


Fig. 2 - Changes of distance traveled (counts) in rats for 100 min after treated with ephedrine (3, 10 and 30 mg/kg, i.p., once a day) for 14 days (n=6).

* Significantly different from saline group ($p < 0.05$)

조군과 유사한 자발운동량을 나타내었으나, 10 mg/kg 에페드린 투여군에서는 투여 2일째부터 서서히 증가하여 일정한 운동량(대조군의 약 5~8배)이 14일까지 나타났으며, 30 mg/kg 에페드린 투여군에서는 투여 1일째부터 14일까지 대조군의 약 10배에 달하는 운동량을 나타내었다(Fig. 2).

에페드린의 자가섭취능시험

14일간의 자가섭취능시험 결과 생리식염수 투여군에서는 1일에 평균 14회의 자가섭취능을 보였으며, 0.1 mg/kg (+)methamphetamine 투여군에서는 6회의 반응을 보였으며, 에페드린의 경우는 3회의 반응을 나타내었다. 2일째부터 생리식염수 투여군과 0.1 mg/kg (+)methamphetamine 투여군에서는 점점 약물자가섭취 반응횟수가 감소하였다. 그러나 에페드린 투여군은 3~4회 정도로 일정하게 반응을 나타내었다. 8일째에 투여약물을 생리식염수로 교체하여 약물에 의한 강화 효과가 나타나는가를 관찰하였다. 이때 생리식염수 투여군은 자가섭취 반응횟수가 평균 5회에서 3회로 감소하였으나, 0.1 mg/kg (+)methamphetamine과 에페드린투여를 중단한 군에서는 약 2배로 반응횟수가 증가하였으나 통계학적인 유의성은 나타나지 않았으며 자가섭취능이 증가하는 경향은 3일간 지속되었다(Fig. 3). 에페드린의 용량변화에 따른 자가섭취능의 변화를

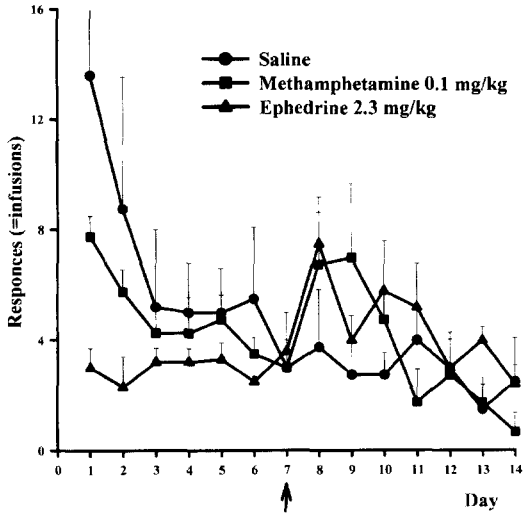


Fig. 3 – Self-administration and reinforcing effect in rats after intravenous infusion ephedrine (2.3 mg/kg), (+) methamphetamine (0.1 mg/kg) and saline during 1 hr session (n=6).

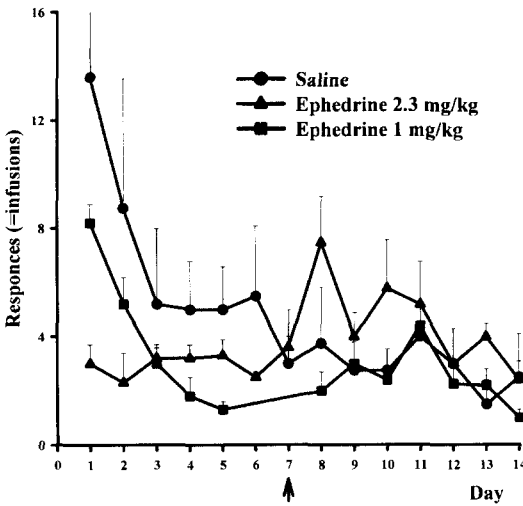


Fig. 4 – Dose-related reinforcing effect on self-administration after intravenous infusion by ephedrine (1 and 2.3 mg/kg) during 1 hr session (n=6).

기 위하여 두 용량(1 및 2.3 mg/kg)의 에페드린을 투여한 후 자가섭취능에 따른 강화효과를 관찰한 결과 고용량에서 자가섭취반응 횟수가 증가하는 것이 관찰되었다(Fig. 4).

Dopamine receptor antagonist 에 의한 에페드린 자가섭취능의 변화

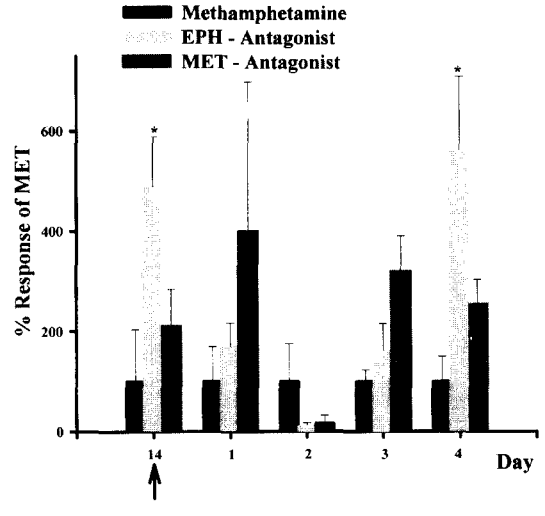


Fig. 5 – Effect of dopamine antagonist on methamphetamine and ephedrine-induced self administration in rats for intravenous infusion of ephedrine (EPH, 2.3 mg/kg) and (+) methamphetamine (MET, 0.1 mg/kg) during 1 hr session (n=6). The acquisition was induced by (+) methamphetamine (0.1 mg/kg) for 14 days and then spiperone (30 ug/kg) was injected for 2 days following acquisition by methamphetamine.

* Significantly different from day 2 (p<0.05).

0.1 mg/kg (+)methamphetamine과 2.3 mg/kg 에페드린으로 14일간 자가섭취시킨 흰쥐를 dopamine receptor antagonist인 spiperone(30 ug/kg)을 시험 1 시간 전에 피하주사시켜 dopaminergic effect를 관찰하였는데, spiperone를 투여한 1일째 에페드린 자가섭취군에서는 자가섭취능이 약 1/3정도 감소하였으나, (+)methamphetamine 자가섭취군에서는 자가섭취능이 증가하였다. Spiperone 투여 2일째에는 에페드린과 (+)methamphetamine 자가섭취군에서 spiperone을 투여하지 않은 (+)methamphetamine 자가섭취군보다 1/5정도의 자가섭취능을 나타내었다. 그러나 spiperone을 투여하지 않은 3일째와 4일째는 에페드린과 (+)methamphetamine 자가섭취군에서 다시 자가섭취능이 증가하는 것으로 나타났으며, 에페드린 투여군에서 14일째와 4일째의 자가섭취능이 spiperone 투여를 중단한 2일째와는 통계학적인 유의성이 있는 것으로 나타났다(Fig. 5).

고 찰

에페드린을 흰쥐에 14일간 투여한 결과 체중의 변

화는 관찰되지 않았으나, 자발운동량은 용량의존적으로 증가하였으며 또한 자가섭취능시험에서 2.3 mg/kg 에페드린은 먹이로 유도된 학습반응을 초기(시험1~2일간)에는 감소시켰으나, 시험 3일 이후부터는 그 반응이 일정한 경향을 보였으며, 에페드린 투여중단에 따른 자가섭취능이 증가하는 강화효과가 관찰되었다. 이 강화효과는 높은 용량의 에페드린에 의해 증가하였으며, dopamine receptor antagonist처치에 의하여 감소하는 것으로 나타났다.

일반적으로 중추신경계에 반응하는 약물의 과다복용시 나타나는 체중감소 현상은 본 실험에서 나타나지 않았으나 입모, 비강출혈, 맥박수 및 호흡수의 증가가 관찰되었다.

자발운동량시험에서 에페드린을 3 mg/kg 투여한 시험군은 대조군과 유사한 자발운동량을 나타내었으나, 10 mg/kg 투여군에서는 투여 2일째부터 서서히 증가하여 일정한 운동량(대조군의 약 5~8배)이 측정기간인 14일까지 나타났으며, 30 mg/kg 투여군에서는 투여 1일째부터 14일까지 대조군의 약 10배에 달하는 운동량을 나타내었다. 10 mg/kg과 30 mg/kg 에페드린 투여군에 대하여 20분간의 행동양상을 분석한 결과 초기 20분부터 자발운동량이 증가하여 투여후 40분에 가장 높은 자발운동량을 나타내었다. 약물투여후 20~40분 사이에 자발운동량이 증가하였으나, 40~100분 사이의 자발운동량은 에페드린 투여후 40분 이내의 자발운동량과 비교하면 약 50%이상 감소하는 것으로 나타났다 (결과는 나타내지 않음). Wellman 등¹⁴이 에페드린에 의한 자발운동량의 측정에서 보고한 바와 같이 약물 투여후 20~40분 사이에 자발운동량이 증가하였다는 보고와 본 실험 결과는 유사한 것으로 판단된다. 이와 같이 자발운동량의 증가는 다른 중추신경작용약물인 caffeine 또는 amphetamine의 투여에서도 관찰되는데 에페드린에 의한 자발운동량 변화도 이들 약물의 작용기전과 유사한 것으로 사료된다. Zarrindast 등¹⁵은 methamphetamine 또는 amphetamine의 β -hydroxy 유사체인 에페드린이 이들 약물과 유사한 자발운동량을 증가시켰고 이는 dopaminergic system과 관련 있다고 보고하였다. 3 mg/kg methamphetamine¹⁶과 30 mg/kg 에페드린의 자발운동량은 유사하게 일어남이 본 연구서도 밝혀졌다.

자가섭취능시험은 약물의 의존성을 탐색하는 직접적인 방법으로 사용되고 있어,^{9,10} 본 실험에서도 에페드

린의 의존성을 연구하기 위하여 자가섭취능시험을 실시하였다. 그 결과 에페드린이 자가섭취능에 미치는 영향은 (+)methamphetamine과 유사하게 먹이로 학습유도된 대조군의 자가섭취반응 횟수에 비하여 감소하였으나 강화효과를 나타내고 있다. 2.3 mg/kg 에페드린 자가섭취군에서 약물을 생리식염수로 교체하여 에페드린의 자가섭취를 중단하였을 때에 자가섭취능이 (+)methamphetamine과 유사한 강화효과가 관찰되었다. 그러나 이러한 강화효과는 3일 이후에는 다시 감소하는 것으로 나타났다. Briscoe 등¹⁷은 자가섭취능시험을 통하여 에페드린과 카페인을 동시에 자가섭취시킨 결과 제한적이거나 강화효과가 나타난다고 보고하였으며, Young 등¹⁸은 약물의 의존성을 검색하는 약물분별능 시험법으로 에페드린이 amphetamine에 비해 1/10정도의 흥분효과가 있다고 보고하였다. 그러나 본 실험결과 amphetamine과 유사체인 (+)methamphetamine과 비교시 에페드린은 1/2정도의 강화효과를 나타냈다. 이는 본 실험에 사용한 (+)methamphetamine의 용량과 일치하지 않아 나타난 결과이거나, 약물의존성을 검색한 방법의 차이 때문일 것으로 사료되나 더 구체적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 한편, Martin 등¹⁹은 헤로인을 이용한 자가섭취능시험에서 강화효과에 미치는 요소로 자가섭취능시험시의 약물의 용량, 학습유도시 사용한 약물의 용량과 자가섭취능 시험시간이 중요한 요소라고 보고하였다. Wellman 등²⁰은 에페드린의 N-demethylation에 의하여 체내에서 생성되는 phenylpropanolamine의 자가섭취능시험에서 학습유도약물로 코카인의 사용시 자가섭취능이 유도되지 않았으나, amphetamine을 이용한 학습유도시 자가섭취능이 형성되어 학습유도약물의 중요성에 대하여 보고하였다.

본 실험에서는 또한 자가섭취능시험에서 14일간 에페드린에 의하여 자가섭취된 실험군에 dopamine receptor antagonist인 spiperone(30 μ g/kg)을 피하주사하였을 때 자가섭취능이 감소하였고, spiperone 투여를 중단하였을 때 다시 자가섭취능이 증가하는 것으로 나타났다. 이는 에페드린의 자가섭취능변화가 dopamine receptor와 관련이 있음을 시사하는 것이다. 의존성여부를 간접 평가하는 방법중의 하나인 자발운동량의 변화가 dopamine receptor와 관련 있다는 보고가 있는데, Zarrindast 등¹³은 dopamine receptor antagonist를 전 처리한 흰쥐의 자발운동량이 감소하였

다고 보고하여 에페드린에 의한 간접적인 의존성여부를 밝히는 자발운동량의 변화가 dopamine receptor와 관계가 있음을 시사하였으며, Wellman 등¹²⁾은 미세투척법으로 dopamine과 에페드린 투여용량과의 관계를 보고하였는데 에페드린 투여군에서 dopamine의 농도가 대조군에 비하여 79%(5 mg/kg), 130%(10 mg/kg) 및 400%(20 mg/kg)로 용량-의존적으로 증가하는 경향을 나타내었다. 그리고, Corrigan 등²¹⁾은 spiperone (30 µg/kg)을 투여하여 니코틴의 자가섭취능이 무치군에 비하여 1/2감소시킨다는 결과를 보고하였다. 이들의 결과를 통해 볼 때 에페드린에 의한 자발운동량 및 자가섭취능의 변화가 dopaminergic system과 관련이 있음을 시사한다. 그러나 dopamine이 관여하는 강화효과는 dopamine subtype인 D₁과 D₂ 모두 관여하고 있다는 보고가 있어,^{12,13)} 본 실험에서 사용한 D₂ subtype antagonist 이외에 D₁ subtype를 투여하였을 때의 경향과 두 개의 subtype를 동시에 투여하였을 때 나타나는 자가섭취능변화에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 사료된다.

이상의 결과에서 에페드린은 자발운동량을 증가시키고, 자가섭취능의 강화효과를 보여줌으로써 약물남용에 따른 약물의존가능성이 있을 수 있어 추후 다른 의존성여부 시험방법을 이용한 연구와 작용기전등을 밝히는 연구를 통해 에페드린의 의존성여부를 밝히는 시험이 더 필요하다고 사료된다.

결 론

에페드린은 구조적으로 (+)methamphetamine과 유사할 뿐 만 아니라 중추신경흥분작용이 있는 물질로 알려져 있으며 미국 등에서 오남용으로 인한 부작용이 보고되어 있어 동물모델을 이용하여 기존에 알려진 (+)methamphetamine과 에페드린에 대한 자발운동량 및 자가섭취능을 측정하여 의존성여부를 검색하였다. 흰쥐에 에페드린(3, 10 및 30 mg/kg)을 2주간 투여하여 이들 약물에 의한 임상관찰, 체중변화와 자발운동량을 측정하여 약물에 대한 직접적인 독성현상과 행동양상을 관찰하였다. 또한 자가섭취능 실험을 위해 흰쥐를 1주일간 일정한 양(20 g/day)의 사료를 섭취시켜 먹이에 의한 학습을 유도한 후 (+)methamphetamine (0.1 mg/kg) 및 에페드린 (0.23, 1 및 2.3 mg/kg)에 의한 자가섭취능과, (+)methamphetamine에 의해 학

습된 흰쥐를 이용하여 (+)methamphetamine과 2.3 mg/kg 에페드린에 의한 자가섭취능의 강화효과 변화를 관찰하고, 자가섭취능 작용메커니즘이 dopaminergic system과 관련이 있는지를 알아보기 위해 dopamine receptor antagonist인 spiperone(30 µg/kg)을 투여하여 자가섭취능의 변화를 실험하였다. 그 결과 에페드린에 의한 체중의 변화는 나타나지 않았으나, 용량-의존적으로 자발운동량을 증가시켰다. 또한 에페드린은 먹이로 유도된 학습반응을 초기(1~2일)에는 감소시켰으나 시험 3일 이후 부터는 그 반응이 일정한 경향을 보였으나, 에페드린 투여 중단에 의한 자가섭취능을 유지하려는 강화효과를 증가시켰다. 고용량에서 이와 같은 영향은 더욱 컸으며, dopamine receptor antagonist인 spiperone에 의한 자가섭취능이 감소하였다. 본 실험결과 에페드린은 자발운동량을 증가시키고, 자가섭취능 강화효과가 있으며 이 효과는 dopamine receptor와 관련되어 나타나는 것으로 사료되어, 추후 작용기전 및 다른 의존성여부 확인실험을 통해 에페드린의 의존성 여부를 밝히는 실험이 필요하다고 판단된다.

문 헌

- 1) Whitehouse, A. M. and Duncan, J. M. : Ephedrine psychosis rediscovered. *Br. J. Psychiatry* **150**, 258 (1987).
- 2) White L. M., Gardner, S. F., Gurley, B. J., Marx, M. A., Wang, P. and Esters, M. : Pharmacokinetics and cardiovascular effects of Ma-Huang in normotensive adults. *J. Clin. Pharmacol.* **37**, 116 (1997).
- 3) Sever, P. S., Dring, L. G. and Williams, R. T. : The metabolism of (-)-Ephedrine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **9**, 193 (1975).
- 4) Bruno, A., Nolte, K. B. and Chapin, J. : Stoke associated with ephedrine use. *Neurology* **43**, 1313 (1993).
- 5) Cockings, J. G. L. and Brown, M. A. : Ephedrine abuse causing acute myocardial infraction. *Med. J. Aust.* **167**, 199 (1997).
- 6) Pentel, P. : Toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA* **252**(14), 1898 (1984).
- 7) Capwell, R. R. : Ephedrine induced mania from an herbal diet supplement. *Am. J. Psychiatry* **152**(4), 647 (1995).

- 8) Walker, R. B., Fitz, L. D., Williams, L. M., Liton, H. Jr. and Smith, C. C. : The effect of ephedrine isomers and their oxazolidine on locomotor activity in rats. *Gen. Pharmacol.* **24**(3), 669 (1993).
- 9) Caine, S. B., Lintz, R. and Koob, F. F. : Intravenous drug self-administration techniques in animals; Behavioral neuroscience Vol. II(Sahgal A. ed.), IRL press, 117 (1996).
- 10) Richardson, N. R. and Roberts, D. C. : Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *J. Neurosci. Meth.* **66**(1), 1 (1996).
- 11) Caine, S. B., Lintz, R. and Koob, F. F. : Intravenous drug self-administration techniques in animals; Behavioral neuroscience Vol. I (Sahgal A. ed.), IRL press, p.117 (1996).
- 12) Ikemoto, S., Glazier, B. S., Murphy, J. M. and McBride, W. J. : Role of dopamine D₁ and D₂ receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. *J. Neurosci.* **17**(21), 8580 (1997).
- 13) Garrett, B. E. and Holtzman, S. G. : D₁ and D₂ dopamine receptor antagonists block caffeine-induced stimulation of locomotor activity in rats. *Pharmacol. Biochem. Behavior* **47**, 89 (1994).
- 14) Wellman, P. J., Miller, D. K., Livermore, C. L., Green, T. A., McMahon, L. R. and Nation, J. R. : Effect of (-)-ephedrine on locomotor, feeding and nucleus accumbens dopamine in rats. *Psycho-pharmacology* **135**, 133 (1998).
- 15) Zarrindast, M. R. : Dopamine like property of ephedrine in rat brain. *Br. J. Pharmac.* **74**, 119 (1981).
- 16) 이선희, 이종권, 류승렬, 류종훈, 김대병, 김동구, 김부영 : 중추신경흥분제의 의존성시험법 개발에 관한 연구, 식품의약품안전연보 **1**, 372 (1996).
- 17) Briscoe, R. J., Vanecek, S. A., Vallett, M., Baird, T. J., Holloway, F. A. and Gauvin, D. V. : Reinforcing effects of caffeine, ephedrine, and their binary combination in rats. *Pharmacol. Biochem. Behavior* **60**(3), 685 (1998).
- 18) Young, R. and Glennon, R. A. : Discriminative stimulus properties of (-)ephedrine. *Pharmacol. Biochem. Behavior*, **60**(3), 771 (1998).
- 19) Martin, T. J., Smith, J. E. and Dworkin, S. I. : Training dose and session time as contextual determinants of heroin self-administration in rats. *Pharmacol. Biochem. Behavior* **60**(2), 415 (1998).
- 20) Wellman, P. J., Shelton, K. and Schenk, S. : Self-administration of phenylpropanolamine(PPA) by rats previously trained to self-administer amphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behavior* **34**, 187 (1989).
- 21) Corrigan, W. A. and Coen, K. M. : Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration. *Psychopharmacology* **104**, 171 (1991).