

Naltrexone과 ondansetron의 병합투여가 C57BL/6형 생쥐의 알코올 섭취량에 미치는 영향

김현경¹ · 김성곤^{1*} · 강철중¹ · 박상익² · 김원호²

부산대학교병원 의학연구소, ¹부산대학교 의과대학 정신과학교실,
²질병관리본부 국립보건연구원 생명과학센터 난치성질환팀

Received October 8, 2007 / Accepted October 29, 2007

Effect of Ondansetron Alone and Combination of Naltrexone and Ondansetron on Alcohol Intake in C57BL/6 Mice. Hyeun Kyeong Kim, Sung Gon Kim^{1*}, Cheol Joong Kang¹, Sang Ick Park² and Won Ho Kim². *Medical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, 602-739, Korea, ¹Department of Psychiatry, Pusan National University, Busan, 602-739, Korea, ²Division of Intractable Disease, Center for Biomedical Science, National Institute of Health, Seoul, 122-701, Korea* - Dopamine reward pathway projecting from ventral tegmental area to nucleus accumbens is well known as playing an important role in alcohol dependence. It is supposed that this dopamine pathway is modulated by 5-HT₃ nervous system, and it was reported that ondansetron (OND), 5-HT₃ receptor antagonist, reduced drinking amount and increased abstinence rate in alcohol-dependent patients. The purpose of this study is to investigate the effect of combination of OND and naltrexone (NTX), non-specific opioid receptor antagonist, on alcohol intake in C57BL/6 mice. In 40 C57BL/6 mice in the state of alcohol dependence, vehicle, while OND 0.01 mg/kg, or NTX 1.0 mg/kg administrated respectively, or OND 0.01 mg/kg and NTX 1.0 mg/kg administrated simultaneously for ten days, medication effects on 2-hr alcohol, 22-hr water, 24-hr food intake and body weight were studied. When vehicle group was compared with 3 medication groups respectively, using a repeated measure ANOVA, NTX alone and vehicle groups showed a significant medication by time interaction ($p=0.042$) in 2-hr alcohol intake, but in the other 2 groups, OND and NTX combination group and OND alone group, there was no significant interaction with vehicle group in 2-hr alcohol intake. From these results, it is suggested that there is no effect on alcohol intake in mice treating with OND, and naltrexone's suppression effect on alcohol intake in mice is attenuated when treating with OND and NTX simultaneously. It is supposed that a further study looking at the interactions of serotonin, dopamine and opioid nerves systems will be needed.

Key words : Naltrexone, ondansetron, combine, alcohol intake, C57BL/6 mice

서 론

알코올 의존의 재발 예방에 대한 치료에 관하여 크게 두 가지 방향으로 나눌 수 있다. 즉, 심리 사회학적 치료와 생물학적 치료인 약물 치료이다. 약물치료에 있어서는, 1948년에 혐오반응을 이용한 disulfiram이 미국 Food & Drug Administration (FDA)에서 최초로 공인되어 오랫동안 사용되어 왔다.

한편, 실험동물에서 대뇌의 어떤 특정 부위에 자극을 가할 경우 이러한 자극을 더 원하게 된다는 Olds와 Milner [11]의 결과로부터 대뇌 보상 경로가 있다는 것이 밝혀진 후, 복측 피개 지역(ventral tegmental area; VTA)에서 측좌핵(nucleus accumbens; NA)으로 가는 dopamine성 경로가 대뇌 보상 경로 중 가장 중요한 경로로 알려져 있다. 알코올 의존의 경우 그 원인으로, 알코올을 섭취하게 되면 알코

올이 이러한 보상 경로를 자극하게 되고 따라서 high 혹은 즐거움을 얻을 수 있기 때문에 이것이 긍정적 재 강화(positive reinforcement)로 작용하여 알코올 의존이 발생된다고 생각한다[18]. 그런데 이 경로의 활성도를 결정하는 것으로는 dopamine 뿐만 아니라 VTA 혹은 NA에서 직간접적으로 dopamine의 활성도에 영향을 주고 있는 serotonin, endorphin, GABA 혹은 glutamate를 포함하는 다양한 신경전달물질들이 있다. 이 때문에 이를 이용하여, 결국 이 경로의 활성도에 영향을 줄 수 있는 약물이 알코올 의존의 재발 예방에 효과적일 것이라는 가정 하에, 많은 연구들이 시행되어 왔다.

이 중에서 대뇌 보상 경로의 활성도를 조절하고 있는 serotonin (5-HT) 신경계에 작용하는 약물에 대한 연구들이 많이 있는데, 이에 최근에는 VTA에서 이러한 dopamine성 대뇌 보상 신경 경로의 활성도에 영향을 주는 5-HT₃ 수용체를 길항하는 효과가 있는 ondansetron (OND)에 대한 관심이 증가하고 있다. Johnson 등[6]은 알코올 의존 환자를 25세 미만의 조기 발병과 25세 이상으로 늦게 발병된 알코올 의존

*Corresponding author

Tel : +82-51-240-7309, Fax : +82-51-248-3648

E-mail : sungkim@pusan.ac.kr

환자로 구분하여 OND을 1, 4 및 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 구분하여 1일 2회 투여하였을 때, 25세 미만의 조기 발병한 알코올 의존 환자의 주당 평균 음주량과 음주일당 음주량이 위약에 비해 OND의 모든 용량에서 감소하였으며, 금주율과 주당 금주일 수는 위약에 비해 조기 발병한 알코올 의존 환자에게 OND의 4와 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 1일 2회 투여한 군에서 높았다고 보고하였다. 이를 Johnson[5]은 5-HT₃ 수용체 길항제인 OND 투여 시 dopamine성 대뇌 보상 신경 경로의 활성도가 억제 되어 결국 알코올 의존 환자의 재발 예방에 효과가 있다고 설명하였다. 그 외 다른 연구들에서도 OND 투여시 알코올에 대한 갈망을 줄이는 효과[8]와 25세 미만에 발생된 알코올 의존 환자가 25세 이후에 발생된 알코올 의존 환자에 비해 음주량 및 음주와 관계된 문제의 발생이 줄어들어 25세 미만에 발생된 알코올 의존 환자의 경우 알코올 재발 예방에 더 효과적이었다고 보고[6]함으로써 OND의 투여로 알코올 의존 재발 예방 효과가 있음을 지지하고 있다.

한편, 이러한 dopamine성 대뇌 보상 신경 경로의 활성화에 영향을 주는 또 다른 약물로서 아편계 수용체 길항제인 naltrexone (NTX)이 있다. 1992년에 Vopicelli 등[14]이 70명의 알코올 의존 환자를 대상으로 실시한 대조 연구에서 NTX를 12주간 투여하였을 때, 위약군에서는 54%의 높은 재발율을 보인 반면 NTX 투여군에서는 23%의 보다 낮은 재발율을 보였다고 보고하였다. 그리고 Vopicelli 등[15]의 다기관 임상연구에서 NTX 투여군이 위약군에 비해 재발율이 유의하게 낮았으며 알코올 갈망 및 알코올 섭취시의 다행감이 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 이러한 결과들로서 아편계 수용체 길항제인 NTX이 간접적으로 대뇌 보상 경로를 억제함으로써 알코올 강화 효과를 억제하여 알코올 의존 환자의 재발을 예방하는 효과가 있음을 시사하였다.

그런데, 알코올 의존의 생물학적 치료에 있어 다른 신경계에 작용하는 두 가지 이상의 약물을 병합 투여하는 경우 각 약물을 단독으로 투여하는 경우보다 치료 효과가 우수하다는 보고들이 있다[2,12,17]. Rezvani 등[12]은 쥐를 이용한 연구에서 NTX, fluoxetine 및 thyroid releasing hormone (TRH) analogue를 병합 투여한 경우 이들 약물을 각각 단독 투여한 경우에 비해 알코올 섭취량이 유의하게 감소되었다고 보고하였고, Williams와 Mason[17]은 알코올 의존 환자를 대상으로 실시한 연구에서 아편계 수용체 길항제인 nalmefene을 단독 투여한 경우에 비하여 nalmefene과 5-HT 재흡수 길항제인 sertraline을 병합 투여한 경우에 음주일과 음주량이 유의하게 더 감소되었다고 보고하였다.

이에 본 연구에서는 C57BL/6형 생쥐에게 5-HT₃ 수용체 길항제인 OND과 비 특이적 아편계 수용체 길항제인 NTX을 병합 투여하였을 때 각각 약물의 단독 투여 시와 비교하여 알코올 섭취에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

실험 재료

실험재료 4주령의 C57BL/6형 수컷 생쥐(효창 science, 대구)를 사용하였다. 도착일로부터 5일 동안 한 우리당 5마리씩 사육하면서 실험환경에 적응시켰다. 이때 물과 생쥐용 배합사료(삼양유지사료, 서울)는 24시간 동안 자유로이 섭취하도록 하였다.

이후 대상 생쥐의 행동학적 알코올 의존화를 위하여 변형된 우한 접근법(limited access procedure)을 이용하였다[16]. 즉 대상생쥐를 한 우리 당 한 마리씩 사육하면서 일주일 동안(실험 12일까지) 물 대신에 10% (v/v) 알코올(Sigma, St. Louis, MO, USA)만을 사료와 함께 24시간 제공함으로써 알코올 섭취를 강요하고, 이후 실험 33일까지 21일간 매일 오후 2시부터 4시 사이의 2시간 동안 10% (v/v) 알코올만 제공함으로써 이때에 알코올을 섭취할 수 있다는 것을 학습시켰다. 나머지 22시간은 물만 제공하였고, 사료는 모두 24시간 제공하였다. 명암은 오전 6시부터 오후 6시까지 12시간으로 조절하였다.

알코올, 물 및 사료의 섭취량과 체중의 측정

생쥐의 알코올, 물 및 사료 섭취량 측정은 각각 제공하기 직전의 무게와 제공한 뒤의 무게를 측정하여 그 차이를 섭취량(0.001 g까지 측정)으로 하였다. 단, 물과 사료의 섭취량은 오후 2시를 기준으로 하여 각각 22시간 물 섭취량과 24시간 사료 섭취량으로 하였다. 이렇게 측정된 섭취량은 다시 생쥐의 체중 1 kg당으로 환산하였다. 생쥐의 체중은 실험 33, 35, 37, 39, 41일 및 43일에 측정하였다.

실험 방법 및 약물 투여

약물 투여는 실험 34일부터 43일까지 10일간 시행하였으며, 이를 위해 약물 투여 첫날인 실험 34일 오전에 40마리의 생쥐를 무작위로 vehicle(매개체)군, OND (0.01 mg/kg) 단독 투여군과 NTX (1.0 mg/kg) 단독 투여군 및 OND (0.01 mg/kg)와 NTX (1.0 mg/kg) 병합 투여군으로 구분하여 각 처리당 10마리씩 약물을 투여하였다. 일회투여량은 처리군에 관계없이 모두 0.2 ml로 복강 내로 투여하였으며, 약물 투여는 알코올 제공 시작 시간 30분전인 오후 1시 30분에 투여하였다. 그리고 오후 2시 부터 4시 사이의 2시간 동안 물 제공 없이 알코올만을 제공하였고, 알코올 섭취량의 일간 변화가 연구 결과에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 약물 투여 전 2일간(실험 32일과 33일)의 알코올 섭취량의 일일평균을 약물 투여전(base)의 일일 2시간 알코올 섭취량으로 하였다. 10일간의 약물 투여기간(실험 34일부터 43일까지)에 대해서는 각 2일간의 알코올 섭취량의 평균을 일일 2시간 알코올 섭취량으로 하였다.

물 및 사료의 섭취량의 변화도 알코올 섭취량의 변화와 마찬가지로 약물 투여 전 2일간의 물(22시간)과 사료(24시간) 섭취량의 일일 평균을 약물 투여전(base)의 물과 사료의 섭취량으로 하였으며, 10일간의 약물 투여기간에 대해서는 각 2일간의 물 및 사료의 섭취량의 평균을 일일 물 및 사료의 섭취량으로 하였다.

통계 처리

OND 단독 투여군, NTX 단독 투여군과 OND와 NTX 병합 투여군의 3군 각각의 처리군과 vehicle 투여군간의 일일 알코올, 물 및 사료 섭취량의 변화 및 체중의 일일 변화에 대해서는 repeated measure ANOVA를 각각 이용하였으며, 사후 검정으로 vehicle와 약물투여간의 평균의 비교 분석은 independent t-test를 이용하여 검정하였다. 그리고 각 약물투여군내 일별 비교시에는 paired t-test를 이용하였다. 통계처리는 윈도우용 사회과학 통계 프로그램인 SPSS (ver. 12)를 이용하였으며, 유의수준은 0.05 미만으로 양측 검정하였다.

결 과

NTX과 OND의 투여가 2시간 알코올 섭취량에 미치는 영향

약물투여에 따른 2시간 알코올 섭취량의 일변화에 대해 repeated measure ANOVA를 실시하였을 때, vehicle 투여군과 NTX 단독 투여군간에 유의한 교차가 관찰되었다(df=5, F=3.134, p=0.042)(Table 1, Fig. 1). 그러나 vehicle 투여군과 OND 단독 투여군(df=5, F=0.673, p=0.651) 및 NTX과 OND 병합 투여군(df=5, F=1.671, p=0.206) 사이에는 각각 일별 2시간 알코올 섭취량에 대해서는 유의한 차이가 없었다.

사후 검정으로 NTX 단독 투여군과 vehicle 투여군의 양군을 비교하였을 때, vehicle 투여군에 비하여 NTX 단독 투여군에서 2시간 알코올 섭취량이 유의하게 감소하였으며, 이러한 감소효과는 약물투여 4일부터 10일까지 나타났다(4일, df=18, t=2.874, p=0.010; 6일, df=18, t=2.100, p=0.050; 8일, df=18, t=2.719, p=0.017; 10일, df=18, t=3.212, p=0.005). 그리고 NTX과 OND 병합 투여군과 vehicle 투여군의 양군을 비

교하였을 때에는 vehicle 투여군에 비하여 NTX과 OND 병합 투여군에서 2시간 알코올 섭취량이 4일과 10일에만 유의하게 감소하였다(4일, df=18, t=2.114, p=0.049; 10일, df=18, t=2.507, p=0.022).

한편, vehicle 투여군과 약물 단독 투여군 및 병합 투여군들을 각각 군내비교 하였을 때, NTX를 투여한 경우 일별 2시간 알코올 섭취량이 약물투여 전에 비하여 약물 투여 후 2일째부터 투여 마지막일인 투여 10일까지 유의하게 감소하였다(2일, df=9, t=2.815, p=0.020; 4일, df=9, t=3.478, p=0.007; 6일, df=9, t=2.515, p=0.033, 8일, df=1, t=2.586, p=0.029; 10일, df=9, t=2.490, p=0.034). OND를 투여한 경우

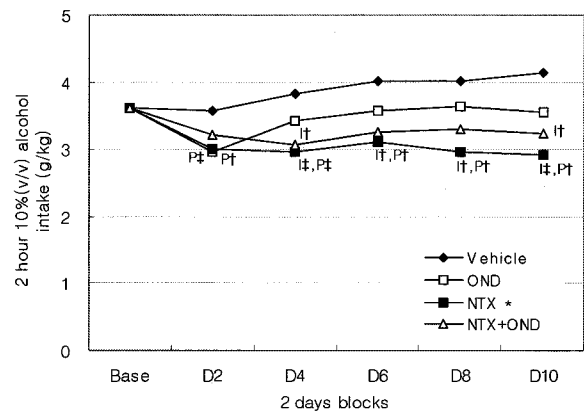


Fig. 1. Two hour 10% (v/v) alcohol intake in C57BL/6 mice before and after drug administration (g/kg), * : p=0.042, drug by day, repeated measure ANOVA, Base : mean of two days just before starting drug administration, D2 : mean of first and second day when drug was administration, D4 : mean of third and fourth day when drug was administration, D6 : mean of fifth and sixth day when drug was administration, D8 : mean of seventh and eighth day when drug was administration, D10 : mean of ninth and tenth day when drug was administration, NTX : naltrexone, OND : ondansetron, NTX+OND : combination of naltrexone and ondansetron, I : independent t-test with vehicle group, P : paired t-test with base, † : p<0.05, ‡ : p<0.01.

Table 1. Two hour 10% (v/v) alcohol intake in C57BL/6 mice before and after drug administration (g/kg)

Drug	Base	D2	D4	D6	D8	D10
Vehicle (n=10)	3.62±0.37	3.57±1.11	3.83±0.66	4.02±1.09	4.01±1.06	4.13±0.94
OND (n=10)	3.62±0.60	2.95±0.44 ^{†*}	3.42±0.69	3.58±1.01	3.63±0.63	3.55±0.91
NTX (n=10)*	3.62±0.57	3.21±0.94 ^{†*}	3.06±0.94 ^{††*}	3.25±0.69 ^{††*}	3.31±0.69 ^{††*}	3.24±0.61 ^{††*}
NTX+OND (n=10)	3.62±0.68	3.01±0.85	2.96±0.69 ^{†*}	3.10±0.86	2.97±0.59	2.91±0.74 ^{†*}

Values are mean±SD, Base : mean of two days just before starting drug administration, D2 : mean of first and second day when drug was administration, D4 : mean of third and fourth day when drug was administration, D6 : mean of fifth and sixth day when drug was administration, D8 : mean of seventh and eighth day when drug was administration, D10 : mean of ninth and tenth day when drug was administration, NTX : naltrexone, OND : ondansetron, NTX+OND : combination of naltrexone and ondansetron, * : p=0.042, drug by day, repeated measure ANOVA, † : independent t-test with vehicle group, †† : paired t-test with base, † : p<0.05, ‡ : p<0.01.

는 일별 2시간 알코올 섭취량이 약물투여 전에 비하여 약물 투여 후 2일에만 유의하게 감소하였고(df=9, t=3.570, p=0.006), 이에 비하여 vehicle을 투여하는 경우와 NTX과 OND를 병합 투여하는 경우에는 약물 투여전에 비하여 약물 투여 후에도 일별 2시간 알코올 섭취량에는 유의한 차이가 없었다.

NTX과 OND의 투여가 물 및 사료 섭취량, 그리고 체중에 미치는 영향

NTX 단독 투여군과 vehicle 투여군의 양군과 22시간 물 섭취량(Table 2)과 24시간 사료 섭취량(Table 3) 및 체중의 일별 변화(Table 4)에 대한 repeated measure ANOVA를 실시하였을 때에 유의한 교차효과가 없었다(물 섭취량, df=5,

F=1.195, ns; 사료 섭취량, df=5, F=0.413, ns; 체중, df=5, F=1.999, ns). 그리고 OND 단독 투여군과 vehicle 투여군의 양군과의 repeated measure ANOVA를 실시하였을 때에도 22시간 물 섭취량(Table 2)과 24시간 사료 섭취량(Table 3) 및 체중의 일별 변화(Table 4)에 대해서 유의한 교차효과가 없었다(물 섭취량, df=5, F=0.066, ns; 사료 섭취량, df=5, F=0.855, ns; 체중, df=5, F=1.394, ns). 또한 NTX과 OND를 병합 투여군과 vehicle 투여군의 양군과 22시간 물 섭취량(Table 2)과 24시간 사료 섭취량(Table 3) 및 체중의 일별 변화(Table 4)에 대한 repeated measure ANOVA를 실시하였을 때에도 유의한 교차효과가 나타나지 않았다(물 섭취량, df=5, F=0.304, ns; 사료 섭취량, df=5, F=0.355, ns; 체중, df=5, F=1.441, ns).

Table 2. Twenty-two hour water intake in C57BL/6 mice before and after drug administration (g/kg)

Drug	Base	D2	D4	D6	D8	D10
Vehicle (n=10)	224.8±27.9	230.2±42.8	216.2±39.4	221.3±34.0	213.9±27.2	211.9±24.9
OND (n=10)	214.8±48.3	218.3±45.5	209.3±57.4	212.9±53.0	208.7±47.7	203.1±34.3
NTX (n=10)	217.4±39.6	218.5±26.3	214.9±34.5	213.4±22.7	218.6±28.6	215.9±26.4
NTX+OND (n=10)	215.5±42.6	221.6±43.0	208.9±50.4	209.9±40.0	208.8±42.8	202.6±37.5

Values are mean±SD, Non-significant with repeated measure ANOVA, Base : mean of two days just before starting drug administration, D2 : mean of first and second day when drug was administration, D4 : mean of third and fourth day when drug was administration, D6 : mean of fifth and sixth day when drug was administration, D8 : mean of seventh and eighth day when drug was administration, D10 : mean of ninth and tenth day when drug was administration, NTX : naltrexone, OND : ondansetron, NTX+OND : combination of naltrexone and ondansetron.

Table 3. Twenty-four hour food intake in C57BL/6 mice before and after drug administration (g/kg)

Drug	Base	D2	D4	D6	D8	D10
Vehicle (n=10)	206.2±43.8	201.7±62.0	196.7±38.4	185.8±33.7	190.4±32.0	192.5±31.1
OND (n=10)	214.4±55.5	214.2±39.8	192.8±41.4	197.8±53.6	186.4±44.8	176.1±31.7
NTX (n=10)	192.0±36.3	195.2±40.2	189.7±46.5	176.6±40.4	185.9±48.7	173.3±37.2
NTX+OND (n=10)	198.3±66.9	206.3±43.8	183.7±42.6	181.7±51.6	180.6±49.1	183.2±47.0

Values are mean±SD, Non-significant with repeated measure ANOVA, Base : mean of two days just before starting drug administration, D2 : mean of first and second day when drug was administration, D4 : mean of third and fourth day when drug was administration, D6 : mean of fifth and sixth day when drug was administration, D8 : mean of seventh and eighth day when drug was administration, D10 : mean of ninth and tenth day when drug was administration, NTX : naltrexone, OND : ondansetron, NTX+OND : combination of naltrexone and ondansetron.

Table 4. Body weight in C57BL/6 mice before and after drug administration (g)

Drug	Base	D2	D4	D6	D8	D10
Vehicle (n=10)	26.2±2.7	26.3±2.6	26.5±2.6	26.6±2.8	26.9±2.6	26.7±2.9
OND (n=10)	26.0±1.8	25.9±1.9	26.2±1.8	26.0±2.0	26.1±2.2	26.0±2.1
NTX (n=10)	26.5±1.4	26.7±1.3	26.8±1.5	27.0±1.4	26.9±1.8	27.1±1.6
NTX+OND (n=10)	26.5±1.4	26.4±1.6	26.4±1.7	26.7±1.8	26.6±2.0	26.8±1.9

Values are mean±SD, Non-significant with repeated measure ANOVA, Base : mean of two days just before starting drug administration, D2 : mean of first and second day when drug was administration, D4 : mean of third and fourth day when drug was administration, D6 : mean of fifth and sixth day when drug was administration, D8 : mean of seventh and eighth day when drug was administration, D10 : mean of ninth and tenth day when drug was administration, NTX : naltrexone, OND : ondansetron, NTX+OND : combination of naltrexone and ondansetron.

고 찰

본 연구의 결과로서 vehicle을 투여하는 경우에 비하여 NTX 1.0 mg/kg을 단독 투여하는 경우 NTX 단독 투여 4일부터 10일까지 알코올 섭취량이 유의하게 감소된 반면, OND 0.01 mg/kg과 NTX 1.0 mg/kg을 병합 투여하였을 때에는 병합 투여 4일과 10일에만 나타났다. 한편, OND 0.01 mg/kg을 단독 투여하였을 때에는 알코올 섭취량 감소 효과가 없었다. 또 NTX를 단독 투여하였을 때에는 투여 전에 비하여 투여 후 2일부터 10일까지 알코올 섭취량이 유의하게 감소하였으나, OND와 NTX 병합 투여하였을 때에는 투여 전에 비하여 차이는 없었다. 그러나 OND 단독 투여했을 때에는 투여 전에 비하여 투여 후 2일에만 알코올 섭취량이 유의하게 감소하였다.

Dopamine성 대뇌 보상 신경 경로의 활성화에 영향을 주는 5-HT₃ 수용체를 길항하는 효과가 있는 OND과 관련한 이전의 연구 결과는 Tomkins 등[13]에 의하면 Wistar rat에 OND를 0.001, 0.01과 0.1 및 1.0 mg/kg의 농도로 22일간 투여하여 물과 알코올을 동시에 공급하여 1일 1시간씩 12%알코올 섭취량을 조사하였을 때, OND를 0.01과 0.1 mg/kg의 농도로 투여한 경우 알코올 섭취량이 35%나 줄었다. 그러나 저용량인 0.001 mg/kg과 고용량인 1.0 mg/kg을 투여하였을 경우에는 알코올 섭취량을 줄이는 효과는 없었다. 그리고 동일한 방법으로 C57BL/6 mice에 OND를 0.001, 0.01과 0.1 및 1.0 mg/kg을 알코올 섭취 전 30분에 22일간 투여하였을 때에도 OND 0.01과 0.1 mg/kg의 농도에서 알코올 섭취량이 줄었다고 보고하였다[13]. 그러나 본 실험에서는 이전의 연구 결과와는 다르게 OND의 0.01 mg/kg을 투여한 경우 알코올 섭취량의 감소가 나타나지 않았다. 한편, 실험동물의 알코올 섭취량에 영향을 미치는 요인으로 실험동물의 종류와 유전성 및 섭취하는 알코올의 농도와 약물 투여 후 알코올 섭취 방법과 시간 등이 알코올 섭취량에 영향을 미칠 수 있다고 보고하였는데[1,3,9], 본 실험의 결과가 이전의 연구 결과와는 다르게 나타난 것은 제공되는 알코올의 농도와 알코올 섭취 시간 및 알코올의 섭취방법 등의 차이에서 기인되었을 가능성도 있을 것 같다.

그리고 dopamine성 대뇌 보상 신경 경로의 활성화에 영향을 주는 약물로서 아편계 수용체 길항제인 NTX과 관련한 이전의 연구에 의하면, Kim 등[7]은 C57BL/6 mice에 NTX를 0.025와 1.0 mg/kg의 농도로 8일간 투여하여 1일 2시간의 10% 알코올 섭취량을 조사하였을 때, NTX 0.025 mg/kg의 농도로 투여하였을 때에는 투여 전에 비하여 알코올 섭취량의 감소는 없었다. 그러나 NTX 1.0 mg/kg을 투여하였을 때에는 투여 후 1일부터 감소하기 시작하여 투여 후 3일 이후에는 투여 전에 비하여 알코올 섭취량이 유의하게 감소하였다고 보고하였다. Heyser 등[4]의 실험 결과도 NTX의 경우

고용량 투여시에는 알코올 섭취량이 감소되지만, 저용량 투여시에는 알코올 섭취량에는 변화가 없었다고 보고하였다. 이러한 결과는 투여하는 약물의 용량에 따라 알코올 섭취량에 미치는 영향이 다를 수 있음을 시사하는데, 본 실험의 경우 알코올 섭취량을 감소시키는데 가장 효과적인 농도라고 보고된 NTX 1.0 mg/kg의 농도로 투여하여 알코올 섭취량이 NTX 단독 투여 4일부터 10일까지 알코올 섭취량이 유의하게 감소되어 같은 결과를 보였다.

그리고 약물의 병합 투여시 알코올 섭취량은 단일약물의 투여시 알코올 섭취량과 비교하여 차이를 보이는데, 이는 병합 투여시 약물의 종류와 약물의 투여 용량에 따라서 알코올의 섭취량이 더 감소하기도 하지만 알코올 섭취량이 증가하기도 하였다는 결과들도 있다[7,10]. 한편, 본 실험에서는 NTX와 OND의 병합투여시 알코올의 섭취량의 변화는 NTX 단독 투여에 비하여 감소 효과가 나타나지 않았는데 OND 단독 투여시 보다는 알코올의 섭취량이 다소 감소한 듯하였다. 5-HT₃ 수용체 길항제인 OND는 세로토닌과 도파민의 상호작용을 조절하는 작용을 나타내어 알코올 섭취량에 영향을 미치며, 아편계 수용체 길항제인 NTX는 간접적으로 대뇌 보상 경로의 dopamine 유리를 억제하여 알코올 섭취량을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 NTX 단독 투여시의 알코올 섭취량의 감소 효과가 OND와 NTX의 병합 투여시 감소된 본 연구 결과에 대해 앞으로 5-HT₃ 신경계와 도파민 및 아편 신경계와의 상관관계에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

알코올 의존의 음주 행동에 VTA에서 NA로 뿜어 있는 도파민 대뇌 보상 경로가 중요하다. 이러한 경로의 도파민 활성화도가 5-HT₃계 신경에 의하여 조정되고 있으며, 5-HT₃ 수용체 길항제인 ondansetron (OND)이 알코올리즘 환자에서 음주량을 감소시키고 금주율을 높인다는 보고가 있다. 이에 생쥐의 섭취량에 대하여 5-HT₃ 수용체 길항제인 ondansetron의 투여 효과와, 이러한 ondansetron 및 비 특이적 아편계 수용체 길항제인 naltrexone (NTX)과의 병합 투여 효과를 검증하는데 목적이 있다.

알코올 의존화된 C57BL/6형 수컷 생쥐를 4군으로 나누어, 10일간 각 군에 vehicle, OND 0.01 mg/kg 단독, NTX 1.0 mg/kg 단독, 및 OND 0.01 mg/kg과 NTX 1 mg/kg 병합 투여하면서 2시간 알코올의 섭취량, 22시간 물 섭취량, 24시간 사료 섭취량 및 체중을 조사하였다.

본 연구의 결과로 2시간 알코올 섭취량의 10일간 변화에 대해 vehicle 투여 군과 나머지 3군의 약물 투여군과 repeated measure ANOVA를 이용하여 각각 비교하였을 때, vehicle 투여군과 NTX 단독 투여군간에 유의한 교차가 관찰

되었으나 ($p=0.042$), OND 단독 투여군과 NTX과 OND 병합 투여군은 vehicle 투여군과 유의한 차이가 없었다. 일별 2시간 알코올 섭취량에 대하여 NTX 투여군과 vehicle 투여군의 군간 비교시 vehicle 투여군에 비하여 NTX 투여군에서 약물 투여 4일부터 10일까지 유의하게 감소하였다(4일 $p=0.010$; 6일 $p=0.050$; 8일 $p=0.017$; 10일 $p=0.005$). 그리고 NTX과 OND 병합 투여군과 vehicle 투여군의 양군을 비교하였을 때에는 2시간 알코올 섭취량이 4일과 10일에만 유의하게 감소하였다(4일 $p=0.049$; 10일 $p=0.022$). 그러나 22시간 물 섭취량, 24시간 사료 섭취량 및 체중의 10일간 변화에 대해 vehicle 투여군과 나머지 3 군의 약물 투여군과의 repeated measure ANOVA를 이용하여 각각 비교하였을 때, 모두 유의한 교차효과가 없었다. 이상의 결과는 생쥐의 섭취량에 대하여 OND의 투여 효과는 없었으며, OND과 NTX의 병합 투여시에는 NTX의 알코올의 섭취량 억제 효과가 감소되었다. 따라서 앞으로 5-HT₃ 신경계와 도파민 및 아편 신경계와의 상관관계에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

이 논문은 2006년도 부산대학교 의학연구소 연구비(과제 번호 : 2006-43)에 의하여 연구되었음.

참 고 문 헌

1. Elmer, G. I., R. A. Meisch and F. R. George. 1986. Oral ethanol reinforced behavior in inbred mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **24**, 1417-1421.
2. Farren, C. K., D. Catapano and S. O'Malley. 1997. Sertraline with naltrexone versus naltrexone alone in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **21**, 64A.
3. Grahame, N. J., T. K. Li and L. Lumeng. 1999. Limited access alcohol drinking in high-and low-alcohol preferring selected lines of mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **23**, 1015-1022.
4. Heyser, C. J., G. Schulteis, P. Durbin and G. F. Koob. 1998. Chronic acamprosate eliminates the alcohol deprivation effect while having limited effects on baseline responding for ethanol in rats. *Neuropsychopharmacology* **18**, 125-133.
5. Johnson, B. A. 2003. The role of serotonergic agents as treatments for alcoholism. *Drugs Today* **39**, 665-672.
6. Johnson, B. A., J. D. Roache, M. A. Javors, C. C. DiClemente, C. R. Cloninger, T. J. Prihoda, P. S. Bordnick, N. Ait-Daoud and J. Hensler. 2000. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *J.A.M.A.* **284**, 963-971.
7. Kim, S. G., B. D. Han, J. M. Park, M. J. Kim and M. F. Stromberg. 2004. Effects of the combination of naltrexone and acamprosate on alcohol intake in mice. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **58**, 30-36.
8. Kranzler, H. R., A. Pierucci-Lagha, R. Feinn and C. Hernandez-Avila. 2003. Effects of ondansetron in early-versus late-onset alcoholics: a prospective, open-label study. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **27**, 1150-1155.
9. Le, D. A., J. Ko, S. Chow and B. Quan. 1994. Alcohol consumption by C57BL/6, BALB/c, and DBA/2 mice in a limited access paradigm. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **47**, 375-378.
10. Le, D. A., C. X. Poulos, B. Quan and S. Chow. 1993. The effects of selective blockade of delta and mu opiate receptors on ethanol consumption by C57BL/6 mice in a restricted access paradigm. *Brain Res.* **630**, 330-332.
11. Olds, J. and P. Milner. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **47**, 419-427.
12. Rezvani, A. H., D. H. Overstreet, G. A. Mason, D. S. Janowsky, M. Hamed, E. Jr. Clark and Y. Yang. 2000. Combination pharmacotherapy : a mixture of small doses of naltrexone, fluoxetine, and a thyrotrophin-releasing hormone analogue reduces alcohol intake in three strains of alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol.* **35**, 76-83.
13. Tomkins, D. M., A. D. Le and E. M. Seller. 1995. Effect of the 5-HT₃ antagonist ondansetron on voluntary ethanol intake in rats and mice maintain on limited access procedure. *Psychopharmacology(Berl)* **117**, 479-485.
14. Volpicelli, J. R., A. I. Alterman, M. Hayashida and C. P. O'Brien. 1992. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* **49**, 876-880.
15. Volpicelli, J. R., N. T. Watson, A. C. King, C. E. Sherman and C. P. O'Brien. 1995. Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics. *Am. J. Psychiatry* **152**, 613-615.
16. Wegelius, C. J., A. J. Roberts, G. Schulteis and G. F. Koob. 1999. Central administration of an opiate antagonist decreases oral ethanol self-administration in rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **23**, 1468-1476.
17. Williams, L. D. and B. J. Mason. 1997. Combination pharmacotherapy in nalmefene nonresponders. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **21**, 33A.
18. Wise, R. A. 1996. Neurobiology of addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.* **6**, 243-251.