

Amisulpride의 지속 투여가 생쥐의 성별에 따른 체중 및 대사에 미치는 영향

이효진* · 신윤오* · 전병화** · 박룡진*** · 김정란*†

Effects of Amisulpride Administration on Body Weight and Metabolic Abnormalities in Mice

Hyo-Jin Lee, M.D.,* Yun-O Shin, M.D.,* Byeong-Wha Jeon, M.D.,**
LongZhen Piao, M.D.,*** Jeong-Lan Kim, M.D.*†

ABSTRACT

Objectives : This study was conducted to examine the effects on food intake, body weight, and metabolic parameters by amisulpride administration in male and female mice, comparing the effects of risperidone and vehicle administration.

Methods : Female and male C57BL/6 mice were grouped into low dose amisulpride(1.5mg/kg), high dose amisulpride(15mg/kg), risperidone(0.1mg/kg) and vehicle. Drugs were administered once daily through intraperitoneal injection over 21 days. Body weight was measured weekly and food intake was measured daily. Levels of triglyceride, glucose, insulin and prolactin were determined at the end of experiment(on day 22).

Results : In the female mice, low and high dose amisulpride as well as risperidone caused significant weight gains. But weight gains in amisulpride groups were numerically smaller than that of risperidone group. In male mice, only high dose amisulpride caused significant weight gain. Among weight gain groups, only weight gain of male mice with high dose amisulpride was significantly associated with increased food intake. Weight gain group in female mice did not show significant correlation with food intake. In male mice, both amisulpride groups showed significantly high plasma insulin levels compared to vehicle. In female and male mice, low and high dose amisulpride groups showed significant high plasma prolactin levels compared to vehicle. Triglyceride level were not significantly changed in all groups. Glucose level was changed significantly only in male risperidone group.

Conclusions : Administration of amisulpride caused more significant weight gains in female and male mice than controls but changes of metabolic parameters were different according to sex of mice. Our results suggest that different mechanisms of amisulpride are likely to affect weight gain between male and female mice.

KEY WORDS : Amisulpride · Weight Gain · Metabolism · Sex · Difference · Mice.

*충남대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, Medical College, Chungnam National University, Daejeon, Korea*

**충남대학교 의과대학 생리학교실 *Department of Physiology, Medical College, Chungnam National University, Daejeon, Korea*

***충남대학교 의과대학 약리학교실 *Department of Pharmacy, Medical College, Chungnam National University, Daejeon, Korea*

†교신저자 : 김정란, 301-721 대전광역시 중구 대사동 640번지

전화) (042) 280-7287, 전송) (042) 280-7886, E-mail) kimjl@cnu.ac.kr

서 론

최근 비정형 항정신병 약물(Atypical antipsychotic drug)은 정신분열병 및 양극성 장애 등 주요 정신과 질환에서 널리 사용되고 있다. 비정형 항정신병약물은 전형적 항정신병 약물에 비하여 추체외로 증상과 같은 부작용은 적게 보고되는 반면, 체중 증가를 포함하는 대사성 증후군과의 연관성에 대하여 알려지면서 치료 순응도와 환자의 신체적 안녕 측면에서 중요하게 다루어지고 있다.¹⁻³⁾ Fontaine 등⁴⁾은 정신분열병 환자의 높은 자살율(492/100,000명)은 clozapine으로 10년에 걸쳐 예방이 가능하였으나 비정형 항정신병약물의 사용으로 인한 체중 증가는 심혈관계 질환으로 인한 사망률(416/100,000명)을 증가시켜, 사실상 비정형 항정신병약물의 사용으로 얻어진 수명 연장이 체중 증가 및 이에 관련한 건강상의 문제로 인한 사망으로 인하여 상쇄된다고 지적한바 있다. 또한, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness(CATIE)⁵⁾는 대부분의 비정형 항정신병약물 복용이 소수의 약물을 제외하고는 체중 증가 및 인슐린 저항성의 증가로 인한 당 조절 장애, 혈장 트리글리세라이드(TG) 및 총콜레스테롤 증가, 고밀도 지질 단백질(HDL) 콜레스테롤의 감소 등 대사적 위험도를 높이는 것으로 보고하였다. 이런 일련의 연구들을 종합하면 비정형 항정신병약물의 사용으로 인한 체중 증가는 지질 대사 이상, 2형 당뇨병, 고혈압 등과 같은 다른 대사 증후군의 위험 인자^{6,7)}와도 높은 관련성이 있는 것으로 보인다.

비정형 항정신병약물은 단기간의 치료만으로도 체중 증가를 보이며⁸⁾ 장기 치료는 환자의 50%에서 최소 5kg의 체중 증가를 유발한다고 한다.²⁾ 10주간의 약물 치료 후 olanzapine은 4.5kg, risperidone은 2.1kg,¹⁾ quetiapine은 2.16kg의 체중 증가⁹⁾를 보였다는 보고가 있다. Taylor 등¹⁰⁾은 비정형 항정신병약물 중 clozapine이 체중 증가 위험이 가장 높으며 그 다음으로는 olanzapine, quetiapine, risperidone의 순서라고 보고하였다. 체중 증가의 원인으로는 olanzapine과 quetiapine의 경우 식욕 향진이 체중 증가와 관련이 있었다는 보고가 있기도 하였으나^{11,12)} 정신분열병 환자의 체중 증가 및 대사 이상의 원인으로 유전적 요인과 환경적 요인에 대한 논란이 있어⁵⁾ 현재로는 비정형 항정신병약물과 연관된 체중

증가에 대한 정확한 기전은 알려지지 않았다.

최근 비정형 항정신병약물로 유발되는 체중 증가에 대한 연구에 대한 관심의 증가로 그 기전을 밝히기 위해 인간에서의 연구뿐만 아니라 설치류 모델을 대상으로 한 연구들이 진행되고 있다. 이들은 종 간의 차이와 인간과 다른 투약 용량 및 경로에도 불구하고 인간에서와 비슷한 결과를 보이는 경우가 있어 체중 증가의 기전을 이해하는 데 도움을 주는 것으로 평가된다. Coccullo 등¹³⁾은 암컷 생쥐를 대상으로 한 연구에서 olanzapine 유발 체중 증가를 보고 하였는데, 이는 운동성의 저하는 보이지 않으면서, 먹이 섭취량의 증가, 복부 지방 증가, TG와 혈당 증가와 함께 고인슐린혈증을 동반하였다. Cope 등¹⁴⁾은 암컷 C57BL/6형 생쥐를 대상으로 olanzapine, quetiapine, risperidone 및 ziprasidone을 4주간 지속 투여한 결과 모든 약제에서 유의한 체중 증가를 보고하였으나 olanzapine과 quetiapine만이 먹이 섭취량에서 유의한 증가를 보이고 risperidone 및 ziprasidone은 먹이 섭취량에서 변화를 보이지 않아 이 두 가지 약제에 대해서는 호르몬 또는 에너지 소비에 의한 체중 증가 가능성이 있음을 제안하였다.

그러나 이러한 동물 모델이 언제나 만족스럽고 일관된 결과를 보이는 것은 아니다. Batista 등^{15,16)}은 암컷 쥐에서 risperidone 및 sulpride 유발 체중 증가와 먹이 섭취량의 증가를 확인하였지만 수컷 쥐에서는 prolactin의 증가 이외에는 특별한 변화를 확인하지 못하였다. Albaugh 등¹⁷⁾은 암컷 쥐와 생쥐에서 olanzapine 유발 체중 증가를 보고하였으나, Cooper 등¹⁸⁾은 수컷 쥐에서 olanzapine 투여 후 오히려 체중의 감소를 보고하였다. 따라서, 이런 결과로 보아 비정형 항정신병약물 유발 체중 증가는 설치류에서 성별에 따라 차이가 있을 가능성이 있으며, 이렇게 성별에 따른 결과가 일치하지 않는 이유는 설치류 모델에서 비정형 항정신병약물 유발 체중 증가 및 대사적 위험도에 대해 성별 간 다른 기전이 존재할 것이라고 가정할 수 있다.

설치류 모델을 대상으로 한 비정형 항정신병약물 유발 체중 증가 및 대사 위험도에 관한 연구에서 clozapine,¹⁷⁾ olanzapine,^{13,14,17,18)} quetiapine,¹⁴⁾ risperidone^{14,16)} 및 ziprasidone¹⁴⁾ 등에 관한 실험들은 소개가 되어 오고 있으나 amisulpride의 경우는 연구가 많이 알려져 있지 않다. 대부분의 비정형 항정신병약물이 도파민과 세로토닌 수용체 모두에 친화력을 가지는데 비해

amisulpride는 오직 도파민 수용체에만 작용을 하며, 용량에 따라 다른 작용 기전을 가진다. Amisulpride는 저용량(50~300mg)에서는 시냅스 전 도파민 자가수용체를 차단하고 고용량(400~1200mg)에서는 시냅스 전 후 수용체 모두를 차단하여 저용량에서는 음성 증상에 효과를 나타내며 고용량에서는 양성 증상에 효과가 있다.¹⁹⁾ Amisulpride를 사용한 설치류 모델은 수컷 Wister 쥐를 대상으로 한 우울 동물 모델에서, 저용량의 amisulpride를 투여했을 시 1% sucrose 섭취량의 증가를 보였던 예가 있다.²⁰⁾ Amisulpride의 경우 인간에서 체중 증가가 비교적 적은 약물로 인식되고 있는데, 50~1200 mg/day의 용량에서 10주간 치료를 받은 경우 약 0.8 kg의 체중 증가를 보였으며, 약물의 용량에는 관계가 없었고 1년 후에는 평균 1.4kg의 체중 증가를 보여 앞서 소개한 다른 비정형 항정신병 약물에 비해 적은 체중 증가를 보였다.²¹⁾ 그러나 이러한 결과와는 상이하게 첫 발병한 여자 정신분열병 환자의 치료에서 amisulpride를 사용한 후 2개월 만에 체중이 12.9kg이 증가하였고, 6개월 후에는 총 17.3kg의 증가를 보여 약물을 교체하였다는 보고도 있었다.²²⁾ 이와 같이 amisulpride에 대한 연구의 결과들은 일치하지 않아서 혼란스럽게 여겨지기도 하는데, 아마도 이것은 선행 연구가 부족했기 때문으로 추측해 볼 수 있다.

따라서 본 연구에서는 당뇨와 비만 연구에 대한 유전 연구와 분자 연구에 널리 사용되고 있는 C57BL/6형 생쥐를 암컷과 수컷으로 구분하여 저용량과 고용량의 amisulpride의 지속 투여가 체중 증가 및 대사 이상과 관련이 있는지를 고찰하고자 한다. 3주 동안 실험동물의 먹이섭취량과 체중을 측정하고 3주 후 혈액 검사를 통해 triglyceride, glucose, insulin 및 prolactin 등의 대사관련 지표들의 변화를 이전의 실험에서 체중 증가가 있는 것으로 알려졌던 약물인 risperidone 및 정상 대조군과 비교하여 알아볼 것이다.

대상 및 실험 방법

1. 실험동물

실험에 사용된 동물은 C57BL/6형 생쥐로 7주령의 암컷 20마리와 수컷 20마리였다. 실험 시작 전 실험동물의 체중은 암컷이 평균 20g(±0.5g), 수컷은 24g(±0.9g)이었으며 케이지 당 5마리씩 암수 구분하여 사육하였다.

사육 및 실험은 충남대학교 의과대학 동물생태연구동 내에서 진행되었으며, 사육실의 온도는 22±2℃를 유지하였고 하루에 12시간씩 조명을 주었다. 실험 기간 동안 먹이와 물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였으며, 실험 시작 전까지 약 1주일간의 적응기간을 갖도록 하였다.

2. 연구방법

1) 실험 약물

Amisulpride와 함께 대조군으로 risperidone과 0.9% normal saline을 사용하였다. Amisulpride는 Papp 등²⁰⁾의 실험 및 인간에서의 음성 증상 권장량과 양성 증상 권장량 등을 참고하여 저용량(1.5mg/kg)과 고용량(15mg/kg)으로 구분하였으며, risperidone은 기존의 실험과 인간에서의 사용량(약 4~8mg/60kg 성인·일)을 고려하여 0.1mg/kg을 투여하기로 하였다. 각각의 약제는 극소량의 메탄올(10ml당 25 μl)에 녹인 뒤 0.9% normal saline에 희석하여 사용하였으며, 대조군에 사용하는 saline에도 이의 보정을 위해 10ml당 25 μl의 메탄올을 섞어 사용하였다. 실험에 사용되는 약물은 일주일 마다 실험동물의 체중을 고려하여 용량을 조절하였다.

2) 실험 절차

적응 기간을 거친 실험동물들을 암컷과 수컷에 대해 체중 및 먹이 섭취량에 유의한 차이가 없도록 무작위 배분한 뒤 다음과 같이 각각 4군으로 나누었다. 1) Amisulpride 저용량 투여군, 2) Amisulpride 고용량 투여군, 3) Risperidone 투여군 및 4) 정상 대조군. 모든 실험은 주간(주간)에 시행하였으며 3주 동안 매일 일정 시간에 약물을 하루 1회 복강 주사하였다. 약물 투여 전 매일 먹이 섭취량을 측정하였으며 먹이 섭취량은 케이지 단위로 측정하였고 전날의 먹이양에서 24시간 후 남아 있는 양을 제하는 방식으로 결정하였다. 체중은 실험 시작 전과 실험 시작 후 일주일 단위로 약물 투여 전에 측정하였다.

실험 22일 째 Avertin 5g을 5ml Tert-amyl alcohol에 용해시켜 stock solution을 만든 뒤 60배 희석하여 6시간 동안 금식 시킨 생쥐에 0.2ml/10g의 용량으로 복강 주사하여 전신 마취를 하였다. 마취 후 심장 채혈을 통해 혈액을 최대한 채취하였고 채혈 후 실험동물은 경추탈구법으로 안락사되었다.

채취된 혈액은 원심분리 후 혈청을 사용하였고, TG, glucose, insulin 및 prolactin을 측정하였는데, TG와

glucose는 검체량이 부족하여 3배 희석하여 사용하였다. TG와 glucose는 설치류 전용 시약이 없는 관계로 인간 전용 시약을 사용하였고, insulin과 prolactin은 설치류 전용 시약을 국내에서 구입할 수 없어서 인간 전용 시약으로 검사를 시행하였다. TG는 글리세롤 비소거법을 사용하여 Olympus(Tokyo Japan)의 AU400을 통해 측정하였으며, glucose는 Hexokinase법으로 측정하였다. Insulin은 Biosource(광원)의 INSULIN-IRMA시약을 사용하여 면역방사계수법으로 1470 wizard γ -counter를 통해 측정하였다. Prolactin은 Biosource의 Protein을 시약으로 방사면역정량법을 사용하여 측정하였다.

실험은 충남대학교 의과대학 동물생태연구동 운영위원회(의과대학내 실험동물윤리위원회)의 승인을 받은 후 진행되었다 (승인번호: CNUCOM-2007-015).

3) 통계처리

모든 자료의 통계적 분석은 윈도우용 SPSS 12.0 한글판으로 하였다. 체중 증가와 혈액학적 대사 지표들은 ANOVA(analysis of variances)와 사후 분석으로 Bonferroni법을 사용하여 분석하였다. 유의한 체중 증가가 있는 그룹에 대해서는 먹이 섭취량과 체중 사이의 상관관계 분석을 위해 Pearson's correlation을 사용하였다. 통계적인 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 암컷 생쥐의 실험 결과

1) 암컷 생쥐에서 체중 증가에 대한 그룹 별 영향(그림 1)

Vehicle을 투여한 정상 대조군은 기준점에 비하여 3주 후에 유의한 체중 증가가 없었으며, 약물을 투여한 세군에서는 유의한 체중 증가가 있었다. Amisulpride 저용량 투여군 및 고용량 투여군, risperidone 투여군의 체중

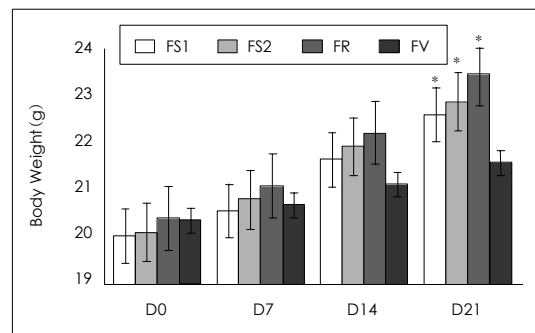


Fig. 1. Group mean (\pm S.E.M) body weight in female C57BL/6 mice. FS1 : Amisulpride(1.5mg/kg), FS2 : Amisulpride(15mg/kg), FR : Risperidone(0.1mg/kg), FV : vehicle. * : $p < 0.05$ for FS1, FS2 and FR compared to the FV.

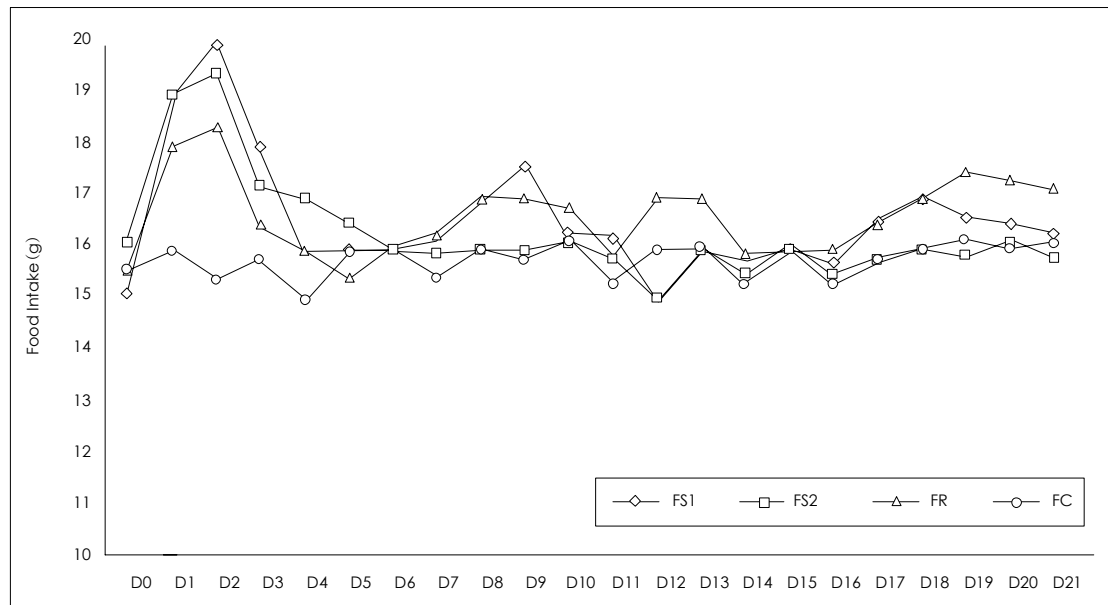


Fig. 2. Group total food intake in female C57BL/6 mice. FS1 : Amisulpride(1.5mg/kg), FS2 : Amisulpride(15mg/kg), FR : Risperidone(0.1mg/kg), FV : vehicle.

Table 1. Comparison of Fasting circulating levels of metabolic serum markers and hormone following treatment with amisulpride, and risperidone with those of vehicle in female C57BL/6 mice (Mean \pm S.D.)

	TG (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Insulin (μ U/ml)	Prolactin (ng/ml)
Amisulpride (1.5mg/kg)	25.95 \pm 17.69	73.8 \pm 41.87	4.51 \pm 1.35	2.21 \pm 0.37*
Amisulpride (15mg/kg)	24.51 \pm 18.36	93.0 \pm 27.25	5.34 \pm 1.52	2.18 \pm 0.46*
Risperidone (0.1mg/kg)	25.84 \pm 7.74	68.4 \pm 38.15	4.52 \pm 0.82	1.93 \pm 0.21
Vehicle	25.30 \pm 5.73	86.4 \pm 32.01	4.95 \pm 1.63	1.54 \pm 0.17

* : p<0.05, ANOVA

증가를 정상 대조군과 비교하였을 때, 유의한 체중 증가가 관찰되었다(p<0.05). 유의한 체중 증가를 보였던 그룹 내에서는 risperidone 투여군, amisulpride 고용량 투여군, amisulpride 저용량 투여군의 순서(3.1g>2.8g>2.6g)로 산술적으로 큰 증가량을 보였다.

2) 암컷 생쥐에서 그룹별 먹이 섭취량과 체중의 상관관계 (그림 2)

전체 4군의 먹이 섭취량은 실험 초기에 증가양상을 잠시 보였으나 이후 큰 차이를 보이지 않았다. 먹이와 체중 사이의 상관관계를 Pearson's correlation coefficient를 통해 구하였으며 결과는 amisulpride 저용량 투여군, amisulpride 고용량 투여군, risperidone 투여군 모두에서 먹이와 체중 증가 간의 상관관계를 보이지 않았다.

3) 암컷 생쥐에서 혈액학적 대사 지표에 미치는 영향 (표 1)

정상대조군에 비하여 risperidone군, amisulpride 저용량군, 그리고 amisulpride 고용량군 모두 TG, glucose, insulin에서 유의한 차이가 없었다. 정상 대조군에 비하여 amisulpride 저용량 투여군과 고용량 투여군은 prolactin에서 유의하게 증가하였으며(p<0.05), risperidone 투여군은 prolactin의 증가를 보이기는 하였지만 유의하지 않았다.

2. 수컷 생쥐의 실험 결과

1) 수컷 생쥐에서 체중 증가에 대한 그룹 별 영향(그림 3)

실험 3주 후 Vehicle을 투여한 생쥐와 약물을 투여한 생쥐 모두에서 체중이 증가하는 경향이 있었으나, 통계학적 유의성은 amisulpride 고용량 투여군에서만 확인되었다(p<0.05).

2) 수컷 생쥐에서 먹이 섭취량에 대한 그룹 별 영향(그림 4)

유의한 체중 증가를 보였던 amisulpride 고용량 군의

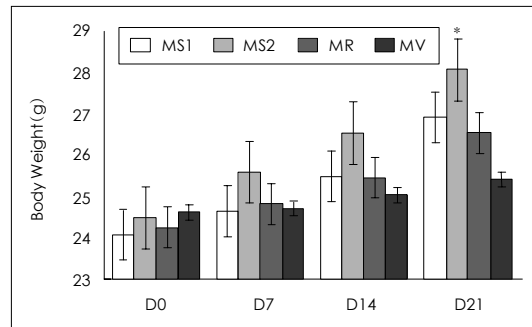


Fig. 3. Group mean (\pm S.E.M) body weight in male C57BL/6mice. MS1 : Amisulpride (1.5mg/kg), MS2 : Amisulpride (15mg/kg), MR : Risperidone (0.1mg/kg), MV : vehicle. * : p<0.05 for FS2 compared to the FV.

먹이 섭취량과 체중 증가 사이의 상관관계를 분석한 결과 먹이와 체중 사이에서 양의 상관관계를 보였다(Pearson coefficient=0.604, p<0.01).

3) 수컷 생쥐에서 혈액학적 대사 지표에 미치는 영향 (표 2)

TG는 vehicle을 투여한 생쥐군과 비교했을 때 약물을 투여한 세 군 모두 유의한 차이가 없었고 glucose는 risperidone 군에서만 유의하게 낮은 소견을 보였다(p<0.05). Insulin은 amisulpride 저용량 투여군과 고용량 투여군에서 유의하게 높은 수치를 보였다(p<0.05). Prolactin은 amisulpride 저용량 투여군과 고용량 투여군에서 대조군에 비해 유의한 증가 소견을 보였고(p<0.05), risperidone 군에서 약간 증가하였으나 통계학적 유의성은 없었다.

3. 약물 용량 및 종류별 암컷과 수컷 생쥐의 결과 비교

실험 결과를 토대로 amisulpride 저용량 투여군, amisulpride 고용량 투여군 및 risperidone 투여군으로 분류하여 성별간 차이를 비교하여 정리하였다. 저용량의 amisulpride 투여시 암컷 생쥐에서만 체중 증가를 보였으며, 수컷 생쥐에서는 체중 증가가 없었다. 반면 암컷 생

취는 insulin의 증가를 보이지 않았지만 수컷 생쥐에서는 insulin의 증가를 보였다(표 3). 고용량의 amisulpride 투여시 암컷과 수컷 생쥐 모두에서 체중 증가를 보였으며 수컷 생쥐의 경우에는 먹이 섭취량의 증가와 체중 증가가 상관성을 보였고, insulin 수치의 증가를 보

였다(표 4). Risperidone 투여군에서는 암컷 생쥐에서 유의한 체중 증가가 있었고 glucose의 경우 수컷 생쥐에서 유의하게 감소되었으며, 그 외의 지표에 대해서는 성별 차이가 없었다(표 5).

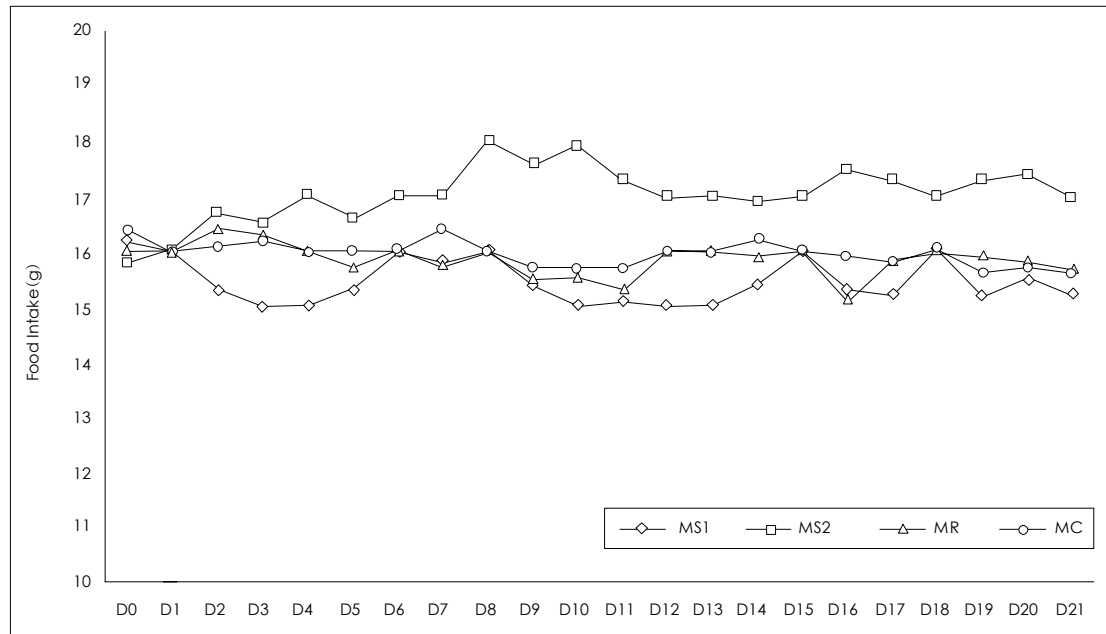


Fig. 4. Group total food intake in male C57BL/6 mice. MS1 : Amisulpride (1.5mg/kg), MS2 : Amisulpride (15mg/kg), MR : Risperidone (0.1mg/kg), MV : vehicle.

Table 2. Comparison of Fasting circulating levels of metabolic serum markers and hormone following treatment with amisulpride, and risperidone with those of vehicle in male C57BL/6 mouse (Mean ± S.D.)

	TG (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Insulin (μU/ml)	Prolactin (ng/ml)
Amisulpride (1.5mg/kg)	43.98 ± 23.56	127.2 ± 12.83	5.96 ± 0.48*	2.08 ± 0.42*
Amisulpride (15mg/kg)	24.54 ± 13.12	114.6 ± 34.88	6.13 ± 0.83*	2.45 ± 0.36*
Risperidone (0.1mg/kg)	40.15 ± 17.28	51.6 ± 20.28*	5.11 ± 0.64	1.76 ± 0.11
Vehicle	18.31 ± 10.28	97.8 ± 19.85	4.39 ± 0.89	1.51 ± 0.08

* : p<0.05, ANOVA

Table 3. Summaries of effects of low does amisulpride (1.5mg/kg) in male and female C57BL/6mice

Variable	Males	Females
Weight gain	NC	↑
Food intake	NC	NC
Glucose	NC	NC
Insulin	↑	NC
Triglyceride	NC	NC
Prolactin	↑	↑

↑ : increased. NC : no change

Table 4. Summaries of effects of high does amisulpride (15mg/kg) in male and female C57BL/6mice

Variable	Males	Females
Weight gain	↑	↑
Food intake	↑	NC
Glucose	NC	NC
Insulin	↑	NC
Triglyceride	NC	NC
Prolactin	↑	↑

↑ : increased. NC : no change

Table 5. Summaries of effects of risperidone (0.1 mg/kg) in male and female C57BL/6 mice

Variable	Males	Females
Weight gain	NC	↑
Food intake	NC	NC
Glucose	↓	NC
Insulin	NC	NC
Triglyceride	NC	NC
Prolactin	C	C

↑ : increased, ↓ : decreased. NC : no change, C : change but, not significant

고 찰

본 연구는 C57BL/6형 생쥐를 저용량 및 고용량의 amisulpride의 지속 투여가 성별에 따라 체중 증가 및 대사 지표에 차이를 보이는지를 알아보고자 risperidone 및 정상 대조군과 비교하여 실험하였다.

암컷 생쥐에서 amisulpride 용량에 따른 체중 변화를 비교하였을 때 amisulpride 저용량과 고용량 모두에서 유의하게 체중이 증가되었으며 고용량에서 체중 증가의 정도가 더 큰 것으로 볼 때 체중 증가는 amisulpride에 대해 용량 의존적이라고 볼 수 있다. 그러나 수컷 생쥐의 경우에는 고용량인 경우에만 체중 증가가 있는 것으로 보여 어느 정도 이상의 고용량인 경우에서만 체중 증가와 용량과 관련이 있는 것으로 보인다. 그리고, insulin에 대한 변화는 성별로 차이가 있어서 암컷 생쥐는 증가하지 않은 반면, 수컷 생쥐에서는 증가하였다. Baptista 등¹⁶⁾ 과 Cooper 등¹⁸⁾은 각각 risperidone과 olanzapine 유발 체중 증가 실험에서 설치류의 성별에 따라 체중 증가나 대사적 영향에 다른 결과를 보였으며, 이들은 비정형 항정신병 약물의 성별에 따른 대사 과정의 차이가 체중 조절 기전의 차이와 연관될 것이라고 제안하였는데, 본 연구 결과는 이들의 가정을 뒷받침한다고 볼 수 있다.

Amisulpride 투여군의 실험과 비교하기 위해 risperidone 투여군을 포함하였는데, 이 군의 생쥐를 성별로 비교하면 먹이 섭취량은 차이가 없고 체중 증가는 암컷에서 유의한 차이가 있었으며 insulin 농도의 차이가 암수 모두에서 없이 혈중 glucose가 수컷에서 유의하게 낮은 결과였다. 이것은 Cope 등¹⁴⁾과 Baptista 등¹⁶⁾와 같은 이전의 다른 연구들과 결과가 유사하였다. 암컷 생쥐에서 실험 3주 후 risperidone 투여군의 체중 증가량은 amisulpride 저용량 투여군 및 고용량 투여군과 비교하여

보다 큰 폭으로 증가되었는데, 이는 일반적으로 amisulpride가 일반적인 다른 비정형 항정신병 약물에 비해 비교적 적은 체중 증가를 보인다는 인간에서의 연구 결과들과 일치한다.²¹⁾ Risperidone 투여군에서 특이한 점은 체중 증가를 보이지 않았던 수컷 생쥐에서 유의하게 낮은 glucose 수치를 보였는데, 이는 sulpride 유발 체중 증가를 보였던 쥐에서 정상 또는 낮은 수치의 glucose를 보였다는 Lacruz 등²³⁾의 실험 결과를 고려한다면 가능한 결과로 판단된다.

이번 실험에서는 체중과 대사 이상과 관련된 혈액 지표 이외에도 prolactin이 같이 평가 되었는데 이는 amisulpride¹⁹⁾와 risperidone²⁴⁾이 다른 비정형 항정신병 약물에 비해 prolactin을 높이는 약물로 알려져 있어, 결과 비교를 통해 실험의 신뢰성을 평가하고 체중 증가와의 관련성에 대해서도 고찰해 보기 위함이었다. 두 약물 모두에서 prolactin의 수치는 정상 대조군에 비해 증가하였지만, amisulpride 투여군에서만 유의하게 높은 수치를 보였다. 이러한 유의성의 차이는 인간 용량에 필적하는 용량을 설치류에 사용하기 위해 다른 실험에 비해 risperidone의 투여 용량이 적었던 것과 혈청 분석 시 설치류 전용 시약을 사용하지 않고 인간 전용 시약을 사용함으로 인해 측정이 부정확하였을 가능성이 고려된다. Sauve 등은 prolactin이 암컷 쥐에서 먹이 섭취량을 증가시키고 adiposity에 의한 체중 증가와 관련이 있는 것으로 보고하였는데,²⁵⁾ 본 실험에서는 암컷 생쥐의 경우 amisulpride 투여군에서 prolactin의 증가가 유의하였으나 risperidone 투여군에서는 prolactin의 증가가 유의하지 않았는데도 체중 증가가 있었던 점, 수컷 생쥐에서는 amisulpride 저용량 군에서도 prolactin이 유의하게 증가하였지만 체중 증가가 없었던 점을 고려한다면 prolactin만에 의한 체중 증가 기전을 강력하게 뒷받침하지는 못하는 것으로 보인다.

본 연구의 제한점으로 다음이 고려되어야 할 것이다. 첫째, 인간과의 비교 연구를 위한 실험이면서도 인간에서 가장 흔하게 투약되는 경로인 경구 투여가 아니었다. 둘째, 약물의 복강 주사로 인해 실험동물에게 스트레스를 유발하여 먹이 섭취나 체중에 영향을 줄 수 있었을 것이다. 셋째, 종 간의 대사적 차이와 치료적으로 사용되는 용량의 넓은 범위로 인해 실험에서 사용하였던 용량이 결과값을 위한 최적의 용량이 아니었을 가능성을 있다 넷째, 설치류 전용 시약이 아닌 인간 전용 시약을

사용하였다. 다섯째, 각 군의 개체수가 적었다.

본 실험을 통해 여러 가지 제한점에도 불구하고 amisulpride의 지속적인 투여가 용량에 따라 암컷과 수컷 생쥐에서 체중 증가를 차별적으로 일으킬 수 있으며, 이러한 증가는 risperidone과 비교하여 유의하게 적은 체중 증가를 일으킴을 알 수 있었다. 또한 대사 이상과 관련된 지표들의 변화에서는 암컷 생쥐의 경우에는 체중 증가와 관련된 변수를 찾지 못하였으나 수컷 생쥐의 경우에는 insulin의 증가가 관련될 수 있음을 알 수 있었다.

본 실험에서는 체중 증가와 먹이 섭취량 및 대사적 지표와의 관련성만을 다루었는데 향후에는 운동량, 대사율, 호흡률과 같은 에너지 소비, 식욕 및 체중과 관련 호르몬, 유전적 연구 등으로 확대하여 설치류 모델을 통한 인간에서의 비정형 항정신병 약물 유발 체중 증가의 기전을 밝히는 노력이 지속되어야 할 것이다.

요 약

목 적

이 연구는 수컷과 암컷 생쥐에서 amisulpride를 투여하였을 때 먹이 섭취량, 체중 및 대사 지표에 대한 영향을 risperidone 및 정상 대조군과 비교하여 알아보고자 하였다.

방 법

수컷과 암컷 C57BL/6형 생쥐를 저용량 amisulpride 투여군(1.5mg/kg), 고용량 amisulpride투여군(15mg/kg), risperidone 투여군(0.1mg/kg)과 Vehicle군으로 나누었다. 약물은 21일간 매일 하루에 한 번 복강 주사를 통해 투여되었다. 체중은 일주일에 한 번씩 측정하였으며 먹이 섭취량은 매일 측정하였다. Triglyceride(TG), glucose, insulin 그리고 prolactin은 실험 종료 시에 측정하였다(실험 22일).

결 과

암컷 생쥐의 경우, 저용량과 고용량의 amisulpride 투여군에서는 유의한 체중 증가를 보였으며, risperidone 역시 유의한 체중 증가를 보였다. 그러나, 두 amisulpride군의 증가량은 risperidone군의 증가량에 비해 수치적으로 작았다. 수컷 생쥐의 경우, 고용량의 amisulpride만이 유의한 체중 증가를 가져왔다. 체중 증가를 보였던 집단 중에서, 고용량의 amisulpride를 투여하였던 수컷 생쥐만이 유의하게 증가된 먹이 섭취량과 연관

성이 있었다. 암컷 생쥐에서 체중 증가를 보였던 군들은 먹이 섭취량과 유의한 상관성을 보이지 않았다. 수컷 생쥐에서, 두 개의 amisulpride 투여군 모두는 vehicle에 비해 유의하게 높은 혈장 insulin 수치를 보였다. 암컷과 수컷 생쥐에서, 저용량과 고용량의 amisulpride 투여군은 vehicle과 비교하여 유의하게 높은 혈장 prolactin 수치를 보였다. Triglyceride는 모든 집단에서 유의하게 변화하지 않았으며 glucose는 수컷 risperidone 투여군에서만 유의하게 변화하였다.

결 론

Amisulpride는 암수 생쥐에서 체중 증가를 일으키지만, 대사 이상에 대한 결과는 성별에 따라 차이가 있었다. 본 연구의 결과는 amisulpride에 의한 체중 증가에 암수 생쥐에서 서로 다른 기전이 작용할 가능성을 시사한다.

중심 단어 : 아미설프라이드 · 체중증가 · 대사 · 성별 · 생쥐.

참고문헌

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-1696.
2. Batista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: Mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.
3. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;66:51-57.
4. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE, et al. Estimating the consequences of antipsychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001 Apr 15;101:277-288.
5. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: A review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68 (Suppl 1):20-27.
6. NCEP Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
7. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19(suppl 1):1-93.
8. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: A review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 7): 22-31.

9. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 (Suppl 1):83-96.
10. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain-a systemic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:416-432.
11. Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2002;159:1055-1057.
12. Theisen FM, Linden A, König IR, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J. Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *J Neural Transm* 2003;110:111-121.
13. Coccorello R, Caprioli A, Ghirardi O, Conti R, Ciani B, Daniele S, et al. Chronic administration of olanzapine induces metabolic and food intake alterations: A mouse model of the atypical antipsychotic-associated adverse effects. *Psychopharmacology* 2006;186:561-571.
14. Cope MB, Nagy TR, Fernández JR, Geary N, Casey DE, Allison DB. Antipsychotic drug-induced weight gain: Development of an animal model. *International Journal of Obesity* 2005;29:607-614.
15. Baptista T, Contreras Q, Teneud L, Albornoz MA, Acosta A, Páez X, et al. Mechanism of the neuroleptic-induced obesity in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:187-98.
16. Baptista T, Araújo de Baptista E, Ying Kin NM, Beaulieu S, Walker D, Joober R, et al. Comparative effects of the antipsychotics sulpiride or risperidone in rats. I: Bodyweight, food intake, body composition, hormones and glucose tolerance. *Brain Research* 2002;957:144-151.
17. Albaugh VL, Henry CR, Bello NT, Hajnal A, Lynch SL, Halle B, et al. Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents. *Obesity* 2006;14:36-51.
18. Cooper GD, Pickavance LC, Wilding JP, Harrold JA, Halford JC, Goudie AJ. Effects of olanzapine in male rats: enhanced adiposity in the absence of hyperphagia, weight gain or metabolic abnormality. *Journal of psychopharmacology* 2007;21:405-413.
19. Curran MP, Perry CM. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001;61: 2123-2150.
20. Papp M, Wieronska J. Antidepressant-like activity of amisulpride in two animal models of depression. *Journal of Psychopharmacology* 2000;14:46-52.
21. Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W. Amisulpride is an "atypical" antipsychotic associated with low weight gain. *Psychopharmacology* 2004;173: 112-115.
22. Papadimitriou GN, Theleritis CG, Dikeos DG, Psarros CJ, Soldatos CR. Acute weight gain induced by amisulpride monotherapy in a first-episode schizophrenic patient. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:181-184.
23. Laceruz A, Baptista T, de Mendoza S, Mendoza-Guillén JM, Hernández L. Antipsychotic drug-induced obesity in rats: Correlation between leptin, insulin and body weight during sulpride treatment. *Mol Psychiat* 2000;5:70-76.
24. Kim YS, Kang WG, Kim IR, Kim CH, Kim CW, Shin YM, et al. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Ilchokak*;2002. p.100-105.
25. Sauvé D, Woodside B. Neuroanatomical specificity of prolactin-induced hyperphagia in virgin female rats. *Brain Res* 2002;868:306-314.