

## 精神性藥物이 腦 amine 含量 變動에

### 미치는 影響(第1報告)

梨花女子大學校 醫科大學 藥理學教室

李世珪·金惠聖

=Abstract=

#### Influences of the Psychotropic Drugs on the Brain Amine Concentration (Part 1)

Se Kyu Lee M.D. and Hei Sung Kim M.D.

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Ewha Womans University*

The present study is concerned with the demonstration of the relationship between the behavior and the brain concentration of noradrenaline resulted from pretreatment of amphetamine in isolated or aggregated rats.

The experimental subjects were rats weighing from 120g to 200g housed 1, 2, and 6 in a cage. Analeptic activity of amphetamine was measured by determining the sleeping time induced by pentobarbital sod. The noradrenaline content in brain was determined with Aminco-Bowmann's spectrophotofluorometer by Lee's modification of Shore and Olin method.

Results:

- 1) The analeptic activity of amphetamine on the sleeping time induced by pentobarbital sod. was more increased in the grouped rats than in isolated animal.
- 2) In being isolated and grouped rats, the sleeping time induced pentobarital sod. was markedly prolonged by pretreatment of amphetamine.
- 3) Means of housing rats, e.g., isolation or aggregation did not seem to affect the brain noradrenaline depleting action.
- 4) Repeated daily parenteral administration of amphetamine sulfate for a period 1 to 3 weeks resulted in decrement of brain noradrenaline concentration in being isolated and grouped rats.
- 5) The prolongation of sleeping time of the isolated or aggregated rats, when pretreated with amphetamine, compared with that of stock rats, seems to be attributable rather to the means of housing than the variation of the noradrenaline caused by amphetamine.

#### I. 緒 論

複雜한 社會構造에 適應하고 增加되어가는 社會活動을 能率의 으로 遂行하기 위하여 最近 向精神性藥物 (psychotropic drugs)에 對한 關心이 높아지고 있으며 이에 따르는 研究가 多方面으로 進行되고 있다. 特히

amphetamine은 sympathomimetic amine으로서의 重要性은 勿論이고 覺醒劑로서 널리 使用되고 있기 때문에 많은 關心이 이에 集中되고 있다. 特히 實驗動物에 있어서는 動物의 behavior에 미치는 影響을 觀察코저 飼育條件을 달리하였을때 일어나는 모든 反應이 많은 研究者들의 興味를 끌었다. Gunn and Gurd<sup>4)</sup>는 생쥐에

있어서 amphetamine에 의한 致死率이 單獨隔離飼育한 群에 있어서 보다 集團隔離飼育한 群에서 顯著하게 높음을 最初로 證明하였다. Chance<sup>2,3)</sup>도 amphetamine에 對한 毒性은 騒音이 많거나 集團飼育하였을 때는 增加하며 周圍溫度를 低下시키면 오히려 amphetamine의 毒性도 減少된다고 하였다. Lasagna<sup>7)</sup>는 3마리를 1群으로 하여 飼育한 생쥐와 한마리씩 單獨으로 隔離飼育한 생쥐에 있어서 amphetamine에 對한 LD<sub>50</sub>는 集團隔離飼育한 群이 單獨隔離飼育群의 約 1/8 量에 該當하며 前者가 後者에 比하여 本能的攻擊성과 새로 接하는 生소한 同僚動物에 對한 攻擊성이 增加하였다고 報告하였다. 그러나 Welch et al.<sup>15)</sup>은 長期間 單獨 또는 集團隔離飼育한 생쥐에 있어서 生存競爭이 높아질수록 相互間에 받는 stress가 增加함에 따라 amphetamine에 對한 感受性도 減少됨을 證明하였다. Swinyard<sup>13)</sup>도 생쥐에 있어서 集團隔離飼育群이 單獨隔離飼育群에 比하여 amphetamine의 毒性이 2~5 倍 增加하였을 뿐 아니라 pentylenetetrazole로 因한 痙攣역시 低下시킴을 證明하였다.

한편 이러한 amphetamine에 의한 behavior의 變化와 腦組織內에 常在한 腦 amine의 含量과는 密接한 關係가 있을 것이라고 推測되어 여러 研究者들이 amphetamine의 作用과 腦 noradrenaline 含量의 變動에 關하여 追求하고 있다. 即 McLean et al.<sup>7)</sup>은  $\alpha$ -amphetamine sulfate가 흰쥐에 있어서 腦 noradrenaline 含量을 減少시키며  $\alpha$ -amphetamine 注射後 120 時間까지도 完全히 正常値로 回復되지 못하였으며 iproniazid에 의한 腦 noradrenaline의 增加作用과는 拮抗한다고 하였다. Moor<sup>10,11)</sup>는 腦 noradrenaline 含量이 對照群에 있어서 腦重量 每 g 當 0.30 $\pm$ 0.02  $\mu$ g에 比하여  $\alpha$ -amphetamine을 體重 每 kg 當 30 mg을 注射한 群에 있어서는 0.17 $\pm$ 0.02  $\mu$ g으로 減少되었고 同量의  $\alpha$ -amphetamine을 集團隔離飼育群에 注射하였을 때는 0.06 $\pm$ 0.01  $\mu$ g로 더욱 顯著하게 減少되었으며 endogenous amine이 이와같은  $\alpha$ -amphetamine의 作用에 重要한 要因이 될 것이라고 報告하였다. 한편 Lasagna<sup>7)</sup>는 amphetamine의 毒性에 對한 pentobarbital sod.의 效果를 觀察한 結果 單獨隔離飼育한 생쥐와 集團隔離飼育한 兩群에서 모두 amphetamine에 對한 LD<sub>50</sub>를 增加시켰다고 報告하였다.

以上 모든 文獻에서 보는바와 같이 單獨 또는 集團隔離飼育한 흰쥐나 생쥐에 있어서 amphetamine에 對한 感受性에 顯著한 差가 있으며 amphetamine에 依하여 腦 noradrenaline의 含量이 減少되는 事實로 보아 amphetamine에 依한 behavior의 變化와 腦 noradrena-

line 含量과는 密接한 關係가 있다고 思料되므로 著者は pentobarbital sod.으로 惹起되는 睡眠持續時間을 指標로 하여 amphetamine의 短期間 또는 長期間 繼續投與가 腦 noradrenaline 含量에 미치는 影響과 이들의 相互關係를 究明코져 本實驗에 着手하여 얻은바 成績을 이에 報告하는 바이다.

## 實驗材料 및 實驗方法

實驗動物은 本教室에서 一定한 條件과 飼料로서 1週間以上 飼育한 體重 120~200 g의 흰쥐를 使用하였다. 對照實驗에 있어서는 隔離飼育하지 않은 自然狀況의 動物을 使用하였으며 實驗群에 있어서는 飼育條件을 달리하기 위하여 單獨, 2마리 또는 6마리씩 集團隔離飼育하고 各各 1週間과 3週間 飼育하였다. 以上과 같은 方法으로 飼育하는 동안 各群에게 amphetamine sulfate를 各各 體重 每 kg 當 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 씩을 每日 繼續하여 腹腔內에 注射하였으며 實驗當日에는 注射하지 않았다. 實驗開始後 1週日 및 3週日後에 各群에 있어서 pentobarbital sod.으로 惹起되는 睡眠持續時間에 미치는 amphetamine sulfate의 影響과 腦 noradrenaline 含量을 測定하였다. Amphetamine의 效果는 pentobarbital sod.에 依한 睡眠持續時間을 指標로 하였으며 pentobarbital sod.은 體重 每 kg 當 40 mg을 腹腔內에 注射하였다. Amphetamine sulfate는 pentobarbital sod.을 注射한지 10分後에 體重 每 kg 當 20 mg을 腹腔內에 注射하였다.

Pentobarbital sod.에 依한 睡眠持續時間의 測定은 注射後 動物의 正坐反射가 消失되는 時間부터 始作하여 完全히 覺醒하여 正坐反射가 回復되는 時間까지를 測定하였다. 腦 noradrenaline 含量은 Shore 및 Olin 法의 變法인 李<sup>8)</sup>의 方法에 依據하였다.

## 實驗 結果

### 1. 對照實驗

本實驗에서 對照群으로 使用한 흰쥐는 實驗目的으로 隔離飼育하지 않고 自然狀況下에서 飼育한 動物을 달리 하며 飼料나 其他 飼育條件 等은 實驗群과 同一하다.

#### A) Pentobarbital sod.에 依한 睡眠持續時間

著者は 本實驗에 있어서 amphetamine에 依한 覺醒 效果測定은 pentobarbital sod.에 依한 睡眠持續時間을 指標로 하였다. Pentobarbital sod.(nembutal)은 흰쥐 體重 每 kg 當 40 mg을 腹腔內에 注射하였다. 動物은 注射直後 부터 正坐反射를 消失하고 5分 以內에 睡眠 狀態에 들어갔다. 睡眠持續時間의 測定은 實驗方法에

서 論述한 바와 같으며 持續時間은 實驗例 5 例의 平均値는 108.6±22.6分(第 1 表)이었다.

B) Amphetamine 이 pentobarbital sod.에 의한 睡眠 持續時間에 미치는 影響

Amphetamine 이 覺醒劑로서 barbiturates 의 拮抗藥 物로 使用되고 있음은 周知의 事實이며 本 實驗에서 指 標로 利用한 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間에 미치는 影響을 觀察코져 pentobarbital sod.을 흰쥐 體 重 每 kg 當 40 mg 을 腹腔內에 注射한지 10 分後에 am- phetamine sulfate 를 動物 體重 每 kg 當 20 mg 을 注射 한 後 睡眠持續時間을 測定하였다. 實驗例 5 例에 있어 서 平均値는 25.5±6.9分(第 1 表)이었으며 pentobarbital

sod. 單獨投與群에 比하여 顯著하게 短縮되었으며 統計 學的으로 意義가 있는 差值임을 確認하였다.

C) 正常動物에 있어서의 腦 noradrenaline 含量

正常 흰쥐의 腦 noradrenaline 含量은 研究者들에 依 하여 飼育條件, 測定方法 및 動物의 種類에 따라서 그 測定値에 多少 差異가 있다. 即 McLean<sup>9)</sup>의 報告에 依 하면 흰쥐 8 마리의 平均 腦 noradrenaline 含量은 腦重量 每 g 當 0.32(0.13~0.50)μg 이었으며 Sulser<sup>14)</sup>는 0.62± 0.02 μg 이라고 報告하였다. 本 實驗에 있어서는 實驗例 5 例의 平均値는 0.349±0.02 μg(第 2 表)이었으며 Mc- Lean<sup>9)</sup>의 測定法에 近似하다.

2. 本 實 驗

Table 1. Effects of amphetamine sulfate on the sleeping time induced by pentobarbital sod. in isolated and Aggregated Rats

Size of Group			Sleeping Time (Minutes)		
			1	2	6
Concerning	Doses mg/kg	No. of Rats	Isolation or Aggregation for 1 Week		
Control:					
Pentobarbital Sod.	40	5	108.6±22.6		
Pentobarbital Sod. + (10 minutes) Amphetamine Sulfate	40 20	5	25.5±6.9		
Unpretreated:					
Pentobarbital Sod. + (10 minutes) Amphetamine Sulfate	40 20	5 (each group)	101.5±15.1	94.5±13.7	58.6±6.3
Amphetamine Pretreated:					
Amphetamine Sulfate Pentobarbital Sod. + (10 minutes) Amphetamine Sulfate	5 40 20	"	*167.1±18.5	*189.2±23.2	71.2±13.4
			Isolation or Aggregation for 3 Weeks		
Unpretreated:					
Pentobarbital Sod. + (10minutes) Amphetamine Sulfate	40 20	"	134.6±18.9	98.1±14.8	29.1±6.1
Amphetamine Pretreated:					
Amphetamine Sulfate Pentobarbital Sod. + (10 minutes) Amphetamine Sulfate	5 40 20	"	*186.1±15.1	105.2±12.4	*53.2±12.4

\*Significantly Different from Control (P<0.01)

Mean±S.E.

A) 1 週間 單獨 또는 集團隔離飼育群에 있어서의 實驗

흰쥐를 單獨, 2마리 및 6마리씩 隔離收容하여 1 週日間 飼育하였다. 이 期間에 投與한 飼料 및 其他 飼育條件은 對照實驗群에 있어서와 同一하다. 隔離飼育이 끝난 다음날 下記와 같은 方法으로 實驗을 하였다.

1) Amphetamine 이 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間에 미치는 影響

Amphetamine 의 覺醒效果를 測定하기 위하여 pentobarbital sod. 으로 睡眠을 誘發시킨 흰쥐에다 amphetamine 을 注射하였다. 即 1 週間 隔離飼育이 끝난 흰쥐에게 pentobarbital sod.을 體重 每 kg 當 40 mg 을 腹腔內에 注射한지 10 分後에 amphetamine sulfate 을 體重 每 kg 當 20 mg 을 역시 腹腔內에 注射하였다. 動物은 pentobarbital sod.을 注射한 直後부터 正坐反射를 消失하여 睡眠狀態에 들어갔으며 睡眠持續時間의 測定은 對照群과 같은 方法으로 하였다. 各群에 있어서의 睡眠持續時間은 第 1 表에서 보는 바와 같이 實驗例 5 例의 平均은 各各 101.5±15.1 分, 94.5±13.7 分, 58.6±6.3 分(第 1 表)이었으며 對照群에 比하여 各群에 있어서 睡眠持續時間이 延長되었고 收容動物의 數 即 集團이 커질수록 睡眠持續時間이 短縮되었으며 이와같은 差異는 統計學的으로 檢討하여 意義가 있음을 確認하였다.

2) 腦 noradrenaline 含量

以上과 같은 方法으로 單獨, 2마리 및 6마리씩 隔離하여 1 週間 飼育한 흰쥐의 各群에 있어서의 腦 noradrenaline 含量은 第 2 表에서 보는바와 같이 各各 腦重

量 每 g 當 0.338±0.06 μg, 0.352±0.03 μg, 0.382±0.002 μg(第 2 表)이었으며 收容한 動物의 數, 即 集團의 大小에 따르는 變動은 認定할수 없었다. 以上の 成績으로 보아 短期間의 單獨 또는 集團隔離飼育이 pentobarbital sod.에 의하여 惹起되는 睡眠持續時間에는 顯著한 影響을 미치나 腦 noradrenaline 含量 自體에는 別로 變動을 일으키지 않음이 確實하다.

B) 比較的 長期間 單獨 또는 集團隔離飼育群에 있어서의 實驗

1) Amphetamine 이 pentobarbital sod. 에 의한 睡眠持續時間에 미치는 影響

長期間에 걸쳐서 飼育條件을 달리할 目的으로 單獨, 2마리, 6마리씩 3 週間 隔離飼育한 後 pentobarbital sod.을 흰쥐 體重 每 kg 當 40 mg 을 腹腔內에 注射하고 10 分後에 amphetamine sulfate 를 體重 每 kg 當 20 mg 을 역시 腹腔內에 注射하고 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間을 測定한 結果는 第 1 表에서 보는바와 같이 各各 實驗例 5 例의 平均이 134.6±18.9 分, 98.1±14.8 分, 29.1±6.1 分(第 1 表)이었으며 1 週間 隔離飼育한 群에 있어서와 같이 收容動物의 數 即 集團이 커질수록 睡眠持續時間이 短縮되었으며 이는 統計學的으로 有意한 差異임이 認定되었다.

2) 腦 noradrenaline 含量

以上과 같은 方法으로 單獨, 2마리 및 6마리씩 3 週間 隔離飼育한 後 各群에서 測定한 腦 noradrenaline 含量은 實驗例 5 例의 平均이 各各 腦重量 每 g 當 0.372±0.05 μg, 0.344±0.02 μg, 0.315±0.01 μg(第 2 表)이

Table 2. Contents of brain norepinephrine in isolated or aggregated rats pretreated with amphetamine sulfate

Size of Group			Norepinephrine in Brain (ug/g)		
			1	2	6
Concerning	Doses mg/kg	No. of Rats	Isolation or Aggregation for 1 Week		
Control:		5	0.349±0.02		
Unpretreated:		5 (each group)	0.338±0.06	0.352±0.03	0.383±0.02
Amphetamine Pretreated:		"			
Amphetamine Sulfate	5	"	*0.244±0.33	*0.211±0.03	0.353±0.01
			Isolation or Aggregation for 3 Weeks		
Unpretreated:		5 (each group)	0.372±0.05	0.344±0.02	0.315±0.01
Amphetamine Pretreated:		"			
Amphetamine Sulfate	5	"	*0.279±0.03	0.307±0.04	*0.205±0.01

\*Significantly Different from Control (P<0.01)

Mean±S.E.

있으며 收容動物의 數 卽 集團의 大小에 따르는 變動은 認定할수 없었다.

以上の 成績으로 보아 1週間 隔離飼育한 各群과 3週間 隔離飼育한 各群에 있어서 腦 noradrenaline 含量에는 差異가 없었으나 amphetamine 이 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間에 미치는 影響은 收容動物數 卽 集團의 大小와 密接한 關係가 있음이 明白하다.

C) 短期間의 amphetamine 前處置群에 있어서의 實驗 이미 前記 實驗에서 amphetamine 은 pentobarbital sod.에 의하여 惹起되는 睡眠持續時間에 미치는 影響이 集團의 크기에 따라 差異가 있음을 確認하였으므로 amphetamine 을 繼續投與하였을 때 일어나는 變動을 觀察하기 爲하여 實驗 A,B에 있어서와 같이 單獨, 2마리, 및 6마리씩 1週間 隔離飼育하는 동안 amphetamine sulfate를 體重 每 kg 當 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 을 每日 一定한 時間에 腹腔內에 注射하였다.

1) 短期間의 amphetamine 前處置가 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間에 미치는 影響

前述한 方法으로 隔離飼育하는 동안 amphetamine sulfate를 體重 每 kg 當 5 mg 을 前處置한 흰쥐에다 實驗 A,B와 같은 方法으로 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間을 測定한 結果는 第1表와 같다. 卽 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間은 實驗例 5例의 平均이 各各 167.1±18.5分, 189.2±23.2分, 71.2±13.4分(第1表)이었으며 對照群이나 amphetamine 을 前處置하지 않은 實驗群에 比하여 顯著하게 延長되었으며 集團의 大小에 따르는 差는 認定할수 없었다.

### 2) 腦 noradrenaline 含量

單獨, 2마리, 6마리씩 飼育한 흰쥐에다 amphetamine sulfate를 體重 每 kg 當 5 mg 을 1週日間 前記와 같은 方法으로 繼續投與한 흰쥐에 있어서의 腦 noradrenaline 含量은 實驗例 5例의 平均이 各各 腦重量 每 g 當 0.244±0.03 μg, 0.211±0.03 μg, 0.353±0.01 μg(第2表)이었으며 對照群이나 amphetamine 을 前處置하지 않은 實驗群에 比하여 顯著하게 減少되었으며 또 이는 統計學으로 有意의 差異임이 確實하고 集團의 크기에 따르는 變動은 認定할수 없다.

3) 前處置한 amphetamine 量과 腦 noradrenaline 含量과의 關係

以上の 모든 實驗에 있어서 amphetamine sulfate의 前處置가 pentobarbital sod.에 의하여 惹起되는 睡眠持續時間을 延長시키는 同時에 腦 noradrenaline 含量을 減少시키는 關係를 確認하였으므로 前處置하는 amphetamine 의 量과의 關係를 模索하기 爲하여 amphetamine 量을

増減前處置한 成績은 第1圖와 같다. 卽 單獨 또는 6마리씩 隔離飼育하는 동안 amphetamine sulfate를 體重 每 kg 當 2.5 mg 와 10 mg 을 1週間 繼續注射하였다. 兩群에 있어서 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間은 前處置한 amphetamine 量의 多寡와 關係없이 顯著하게 延長되었다. 한편 腦 noradrenaline 含量은 amphetamine 量이 增加함에 따라 増強되었으며 集團의 크기에 따르는 差異는 認定할수 없었다.

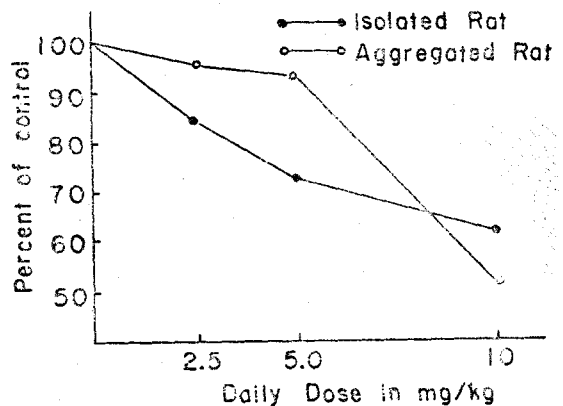


Fig. 1. Brain Noradrenaline Concentration.

D) 比較的 長期間 amphetamine 前處置에 있어서의 實驗

1) 比較的 長期間의 amphetamine 前處置가 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間에 미치는 影響

前述한 方法으로 3週間 隔離飼育하는 동안 amphetamine sulfate를 體重 每 kg 當 5 mg 을 每日 繼續하여 腹腔內에 注射한 後 實驗 A,B에 있어서와 같은 方法으로 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間을 測定하였다. 各群에 있어서의 睡眠持續時間은 實驗例 5例의 平均이 各各 186.1±15.1分, 105.2±12.4分, 53.2±12.4分(第1表)이었으며 對照群이나 amphetamine 을 前處置하지 아니한 實驗群에 比하여 睡眠持續時間이 顯著하게 延長되었다. 그러나 1週間 繼續하여 amphetamine 을 注射한 前處置群에 있어서의 成績과 比較檢討하였을 때 兩群間에 大差를 認定할수 없었으며 比較的 長期間의 amphetamine 의 前處置에 의하여 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間은 오히려 延長되었다.

### 2) 腦 noradrenaline 含量

前述한 바와 같이 amphetamine sulfate를 흰쥐 體重 每 kg 當 5 mg 을 3週間 繼續注射한 群에 있어서의 腦 noradrenaline 含量은 實驗例 5例의 平均은 各各 腦重量 每 g 當 0.279±0.03 μg, 0.307±0.04 μg, 0.205±0.01 μg

(第 2 表)이 있으며 對照群이나 amphetamine 을 前處置 하지 아니한 實驗群의 腦 noradrenaline 含量에 比하여 顯著하게 減少되었으며 amphetamine 을 1 週間 前處置 한 實驗群에 있어서의 腦 noradrenaline 含量과의 差異는 認定할 수 없다.

E) Reserpine 前處置가 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間에 미치는 影響

前述한 여러 實驗成績에서 흰쥐를 單獨, 2 마리 및 6 마리씩 隔離飼育한 各群에 있어서 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間이 顯著히 延長되었고 amphetamine sulfate 의 前處置에 의하여 더욱 增強되었으며 이때 腦 noradrenaline 含量은 減量을 보이었으므로 amphetamine 에 의한 腦 noradrenaline 含量의 減少와 睡眠持續時間 延長間에는 密接한 因果關係가 있음이 明白하므로 著者 등은 이를 闡明코져 다음과 같은 實驗을 하였다. 即 腦 noradrenaline 含量을 減少시킨 目的으로 1 週間 飼育이 끝난 흰쥐에게 reserpine 을 體重 每 kg 當 5 mg 을 腹腔內에 注射하고 12 時間後에 amphetamine 前處置群과 같은 方法으로 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間에 미치는 影響을 觀察하였다. 그 實驗結果는 第 2 圖에 表示한바와 같이 對照群에 比하여 若干 延長되었으나 amphetamine 前處置群에 있어서와 같은 顯著한 差異는 認定할 수 없었다.

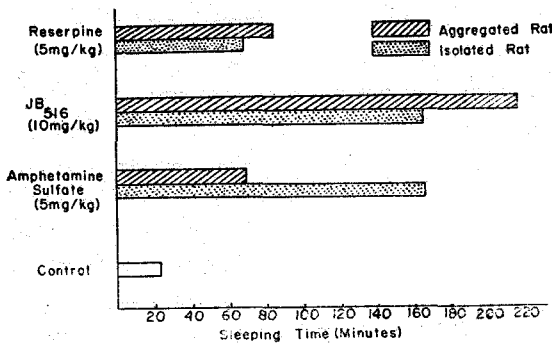


Fig. 2. Effects of amphetamine sulfate, JB<sub>516</sub>, and reserpine on the sleeping time induced by pentobarbital sod. in isolated and aggregated rats.

F) JB<sub>516</sub>(phenylisopropyl-hydrazone HCl)의 前處置가 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間에 미치는 影響  
上記 實驗 E에서 reserpine 의 前處置로 因하여 腦 noradrenaline 含量이 減少되는데도 不拘하고 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間의 延長은 認定할 수 없었으며

로 이와 反對로 腦 noradrenaline 含量을 增加시킬 目的으로 MAO inhibitor 인 JB<sub>516</sub> 을 흰쥐 體重 每 kg 當 10 mg 을 腹腔內에 注射하였다. 注射 12 時間後에 實驗 A, B에 있어서와 같은 方法으로 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間을 測定하였다. 第 2 圖에 表示한 바와 같이 睡眠持續時間은 對照群이나 amphetamine 前處置群에 比하여 顯著하게 延長되었으며 이는 統計學的으로 有意한 差異를 알았다.

## 總括 및 考察

Gunn et al.<sup>4)</sup>이 向精神藥物로 amphetamine 을 最初로 紹介한 以來 여러 研究者에 依하여 amphetamine 의 中樞神經에 미치는 影響은 多方面으로 究明되고 있으며 近來에는 精神藥理學의 發展에 따라 behavior 에 關與하는 向精神藥物로 크게 關心이 集中되어 이에 關한 研究가 活發하게 進行되고 있다. Amphetamine 의 毒性 및 向精神藥理學의 發展에 따라 behavior 에 關與하는 精神性作用은 여러 周圍環境의 條件 即 室溫의 上昇, 騒音, 體重의 變化, 照光度에 따라서 差異가 있다고 하였으며 (Hohn and Lasagna<sup>6)</sup>), 또한 Chance<sup>2,3)</sup>, Gunn et al.<sup>4)</sup>, Lasagna,<sup>7)</sup> Swinyard,<sup>13)</sup> Welch,<sup>15)</sup> Weiss<sup>16)</sup> 등은 集團飼育時에 더욱 毒性이 增加된다고 報告하였고 Glowinski,<sup>5)</sup> Sulser,<sup>9)</sup> Moor,<sup>10)</sup> Moor,<sup>11)</sup> 등의 報告에 依하면 amphetamine 의 毒性은 腦 catecholamine 의 含量에 左右된다고 하였다.

本 實驗에 있어서도 amphetamine 이 behavior 에 미치는 影響과 腦 amine 含量과의 相互關係를 究明코져 몇 가지 要約下에서 實驗을 試圖하였다.

動物에 있어서서는 사람에 있어서와 같은 社會環境을 만들수가 없기 때문에 飼育條件을 달리하여 飼育한 動物을 利用치 않을 수 없다. 本 實驗에 있어서서는 同棲하는 動物의 數에 差를 둠으로써 各 動物이 相互間에 받는 stress 를 달리하게 하였다.

對照實驗에 있어서 中樞神經興奮毒인 amphetamine 은 pentobarbital sod.에 依하여 惹起되는 睡眠持續時間을 顯著하게 短縮시켰으며 흰쥐를 1 週間 單獨, 2 마리 및 6 마리씩 隔離飼育한 群에 있어서의 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續作用은 amphetamine 에 依하여 隔離飼育한 動物의 集團이 커질수록 더욱 短縮되었으며 이는 動物 한마리 當의 飼育面積이 커질수록 amphetamine 의 毒性이 減少된다는 Chance,<sup>2,3)</sup> Gunn et al.<sup>4)</sup> Lasagna,<sup>7)</sup> Swinyard,<sup>13)</sup> Welch<sup>15)</sup>의 報告와 一致되는 것이라 하겠다. 即 本 實驗結果로써 amphetamine 의 覺醒效果에 있어서도 역시 動物의 收容數가 增加할수록 더

속 增強됨을 알수 있다.

사람에 있어서 amphetamine 等 向精神性藥物은 比較的 長期間에 걸쳐 利用하는 傾向이 많으므로 本實驗에 있어서도 動物을 一定期間동안 隔離飼育하면서 比較的 長期間 동안 繼續하여 amphetamine 을 前處置하고 各群에 있어서 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間을 測定한 結果 睡眠持續時間이 多리히 延長되었을 뿐 아니라 集團이 커질수록 延長은 減縮되었으며 飼育期間의 長短이나 amphetamine 前處置 期間의 長短과는 別로 큰 關係를 認定할수 없었다. 卽 amphetamine 의 長期間 繼續投與는 오히려 그 覺醒效果를 減少시킴을 示唆하는 것이다.

McLean,<sup>9)</sup> Moor,<sup>10)</sup> Moor,<sup>11)</sup> Sulser<sup>14)</sup> 等은 amphetamine 의 毒性을 左右하는 여러가지 條件中에서 特히 腦 noradrenaline 含量과의 相互關係를 重視하였다. 卽 amphetamine 은 腦 noradrenaline 含量을 減少시키며 이러한 減少作用이 amphetamine 의 毒性을 增強시키는 重要な 要因이 된다고 하였다. 特히 Sulser<sup>14)</sup>는 amphetamine 의 中樞神經에 對한 作用은 amphetamine 이 腦 noradrenaline 合成을 抑制하기 때문이라고 하였다.

著者は 本實驗에 있어서 amphetamine 前處置群이 對照群 卽 隔離飼育단 施行한 實驗群에 比하여 腦 noradrenaline 含量이 顯著히 減少됨을 確認하였으므로 amphetamine 의 長期間 繼續投與에 의한 覺醒效果의 減少는 腦 noradrenaline 含量의 減少에 起因되는 것으로 推測되나 Moor<sup>10,11)</sup>가 集團飼育한 動物에 있어서 單獨隔離飼育한 動物에 比하여 腦 noradrenaline 含量의 減少가 尤甚하였다는 報告와는 相異한 點이 없지않다. 또 한 amphetamine 前處置에 의한 腦 noradrenaline 含量의 減少는 前處置한 amphetamine 의 量의 增加에 따라 더욱 增強되었을 뿐 아니라 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間 역시 顯著히 延長되었다.

以上の 여러 實驗結果로 보아 amphetamine 의 長期間 投與가 腦 noradrenaline 含量에 顯著한 變動을 일으키므로 이같은 變動과 amphetamine 의 覺醒效果間에는 密接한 相互關係가 있지 않으나 생각되어 腦 noradrenaline 含量에 變動을 일으킬수 있는 數種의 藥物을 適用 實驗하였다.

Reserpine 이 腦 noradrenaline 含量을 減少시키는 이 미 Brun,<sup>1)</sup> Glowinski<sup>2)</sup>에 의하여 立證된바 있고 reserpine 과 amphetamine 과의 相互關係는 研究者에 따라 相反된 報告를 한바있다. 卽 Glowinski<sup>2)</sup>는 reserpine 前處置한 動物에 있어서는 amphetamine 에 의한 覺醒作用이 抑制되었다고 하였고 Rech<sup>12)</sup>는 이와 反對로 am-

phetamine 에 의한 興奮作用이 增強되었다고 하였다.

本實驗에서 著者は 腦 noradrenaline 을 減少시킬 目的으로 reserpine 을 投與한 動物에 있어서 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間이 amphetamine 前處置群에 比하여 오히려 短縮되었으며 이와같은 結果는 Rech<sup>12)</sup>의 報告와 一致된바 있다고 하겠다. 한편 이와 反對로 JB<sub>516</sub>을 前處置하여 腦 noradrenaline 含量을 增加시킨 動物에 있어서는 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間이 amphetamine 前處置群에 比하여 多리히 顯著하게 延長되었다.

以上の 모든 實驗成績을 綜合 考察하면 amphetamine 은 腦 noradrenaline 含量을 減少시키며 隔離飼育한 動物에 있어서 그 覺醒效果가 抑制되나 飼育動物의 集團의 大小와 招來되는 腦 noradrenaline 含量 變動이 이와 같은 amphetamine 의 覺醒效果에 미치는바 影響은 顯著하지 않으므로 隔離飼育動物에 있어서 amphetamine 이 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間을 短縮케하는 作用은 隔離飼育 自體가 要因이 될 것이다. 또 隔離飼育단으로는 腦 noradrenaline 의 含量에 別 變動이 없었으며 amphetamine 을 繼續投與하므로써 腦 noradrenaline 含量이 減少되는 事實이나 reserpine 또는 JB<sub>516</sub> 을 適用하여 腦 noradrenaline 含量을 變動시킨 動物에 있어서의 實驗結果로 보아 amphetamine 에 의한 腦 noradrenaline 含量의 變動이 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間을 直接 左右하는 要因은 되지못하는 것으로 생각된다. 이와같은 amphetamine 의 影響의 機轉 및 其他 여러 向精神性 腦 amine 의 影響에 關하여 以後 여러 要約下에 實驗을 繼續하여 이를 闡明코져 하는 바이다.

### 結 論

1. 單獨, 2마리 및 6마리씩 隔離飼育한 흰쥐에 있어서 pentobarbital sod.에 의한 睡眠作用에 對한 amphetamine 의 覺醒效果는 飼育集團의 크기가 커질수록 增強된다.
2. 隔離飼育한 흰쥐에 있어서 1週間 以上 amphetamine 을 前處置하므로써 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間이 顯著하게 延長된다.
3. 隔離飼育한 흰쥐에 있어서 reserpine 의 前處置가 pentobarbital sod.에 의하여 誘發되는 睡眠持續時間에는 顯著한 影響을 미치지 못한다.
4. 隔離飼育한 흰쥐에 있어서 pentobarbital sod.에 의한 睡眠持續時間은 JB<sub>516</sub> 을 前處置하므로써 顯著하게 延長된다.
5. 흰쥐에 있어서 隔離飼育에 의한 腦 noradrenaline

含量的 變動은 認定할수 없다.

6. Amphetamine sulfate 의 繼續的인 腹腔內 注射는 腦 noradrenaline 含量을 減少시키며 이는 amphetamine sulfate 의 量이 增加됨에 따라 增強된다

7. 隔離飼育한 흰쥐에 있어서 amphetamine sulfate 의 前處置에 依하여 pentobarbital sod.으로 惹起되는 睡眠 持續時間이 延長된은 隔離飼育 自體가 그 要因이 되며 amphetamine 에 依하여 이러나는 腦 noradrenaline 含量의 變動과는 特別한 關係를 認定하기 困難하다.

## REFERENCES

- 1) Burn, J.H., Rand, M.J.: *The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine. J. Physiol.*, 144:314, 1958.
- 2) Chance, M.R.A.: *Aggregation as a factor influencing the toxicity of sympathomimetic amines in mice. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 87:214-219, 1946.
- 3) Chance, M.R.A.: *Factors influencing the toxicity of sympathomimetic amines to solitary mice. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 89:289-296, 1947.
- 4) Gunn, J. A., Gurd, M.R.: *The action of some amines related to adrenaline, cyclohexylalkylamines. J. Physiol.*, 97:453, 1940.
- 5) Glowinski, J., Iversen, L.L., Axelrod, J.: *Storage and synthesis of norepinephrine in the reserpine-treated rat brain. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 151:385-399, 1966.
- 6) Hoehn, R., Lasagna, L.: *Effects of aggregation and temperature on amphetamine toxicity in mice. Psychopharmacologia*, 1:210, 1960.
- 7) Lasagna, L.: *Effect of "Tranquilizing" drugs on amphetamine toxicity in aggregated mice. Science*, 125:1241-1242, 1957.
- 8) Lee, J.M.: *The influence of ovarian hormones on the response to epinephrine or norepinephrine of rabbit uterus. J. Korean Modern Medicine*, 7: 157-170, 1967.
- 9) McLean, J.R., McCartney, M.: *Effect of D-amphetamine on rat brain Noradrenaline and serotonin. Proc. Soc. exp. Biol, N.Y.*, 107:77, 1961.
- 10) Moor, K.E.: *Toxicity and catecholamine releasing actions of d-and l-amphetamine in isolated and aggregated mice. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 142:6-12, 1963.
- 11) Moor, K.E.: *The role of endogenous norepinephrine the toxicity of d-amphetamine in aggregated mice. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 144:45-51, 1964.
- 12) Rech, R.H.: *Antagoism of reserpine behavioral depression by d-amphetamine. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 146:369-376, 1964.
- 13) Swinyard, E.A., Clark, L.D., Miyahara, J.T., Wolf, H.H.: *Studies on The mechanism of amphetamine toxicity in aggregated mice. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 132:97-102, 1961.
- 14) Sulser, F., Owens, M.L., Norvich, M.R., Dingell, J.V.: *The relative role of storage and synthesis of brain norepinephrine in the psychomotor stimulation evoked by amphetamine or by desipramine and tetrabenzine. Psychopharmacologia (Berl.)*, 12:322-332, 1968.
- 15) Welch, B.L., Welch A.S.: *Graded effect of social stimulation upon d-amphetamine toxicity, aggressiveness and adrenal weight. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 151:331-338, 1966.
- 16) Weiss, B., Laties, V.G., Blanton, F.L.: *Amphetamine toxicity in rats and mice subjected to stress. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 132:366-371, 1961.
- 17) Weiss, B., Laties, V.G.: *Effects of amphetamine, chlorpromazine and pentobarbital on behavioral thermoregulation. J. Pharmacol. Exp., Therap.* 140:1-7, 1963.