

Caffeine 및 Phenobarbital 장기투여가 흰쥐 각종 장기에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 약리학교실

곽오향·허숙·채경숙·김혜성

=Abstract=

The Influence of Long Term Treatment with Caffeine and Phenobarbital on Various Organs in Rats

Oh Hyang Kwak, Sook Huh, Kyoung Sook Chai, Hei Sung Kim

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

The present study is concerned with the demonstration of the influence of long term treatment with caffeine and phenobarbital on pentobarbital sleeping time, gastric secretion, increase rate of body weight and brain and liver weight in rats.

The experimental subjects were rats weighing about 140 to 150 g, each of them was isolated in a separate cage. Each group was given 1 ml normal saline solution as control, caffeine 10 mg/kg and phenobarbital 30 mg/kg as experimental groups. All drugs were injected intraperitoneally, daily for 4 weeks.

The results obtained are summarized as follows;

1. There was significant difference between before and after injection of drugs (caffeine citrate 10 mg/kg and phenobarbital 30 mg/kg) on pentobarbital sleeping time. The sleeping time of caffeine treated group was delayed (22.4%, $p < 0.01$) significantly compared with that of before injection. The sleeping time of phenobarbital treated group was markedly shortened (93.6%, $p < 0.001$) compared with that of before injection of drugs.

2. The volume, free and total acidity and pH of gastric juice determined five hours after pyloric ligation in fasting rats were not significantly changed in experimental groups compared with control group. However the volume of gastric juice was increased 25% in both caffeine and phenobarbital treated group.

3. The increased ratio of body weight revealed no remarkable difference compared with initial body weight. However, caffeine treated group showed markedly increased body weight after first and second week of injection.

4. The brain and liver weight in experimental group showed no significant difference compared with control group (as percentage of body weight).

I. 서론

Caffeine (1, 3, 7-trimethyl xanthine)이 정상수면에

영향을 미친다는 보고는 이미 여러 학자들에 의하여 발표된 바 있다. 즉 Goldstein¹⁾은 사람에게 있어서 300 mg의 caffeine을 투여한 결과 수면시작시간이 연장되

는 동시에 작성효과도 얻었다고 하였다. Gresham²⁾은 caffeine citrate 5 mg/kg 을 7명의 대상자에게 투여하였으나 단 1회의 복용으로는 REM (rapid eye movement)에 아무런 영향도 미치지 못하였다고 하였다. 그러나 Schwertz 및 Morbach³⁾는 caffeine alkaloid 200 mg 에 의하여 수면시작시간이 연장되었다고 보고하였다. 한편 Monroe⁴⁾는 caffeine 투여로서 수면시작시간을 연장시킬 수 있을 뿐 아니라 수면 자체도 차단하여 소위 "poor sleep"을 유발한다고 하였다. 동물에 있어서는 각종 수면제에 의하여 야기되는 수면지속시간을 지표로 하여 caffeine 의 작성효과를 측정하고 있다. 허⁵⁾등의 보고에 의하면 caffeine citrate 20 mg/kg 의 전처치에 의하여 thio-barbiturate 인 thiopental sod.에 의한 수면지속시간은 현저하게 단축시켰으나 oxy-barbiturate 인 pentobarbital sod.에 의한 수면지속시간은 오히려 연장되었다고 하였다. 강등⁶⁾ 역시 caffeine citrate 15 mg/kg 을 전처치 하였을 때 가장 작성효과가 컸으며, caffeine 의 양을 증량함에 따라서 오히려 감소되는 경향이 있었다고 하였다. 즉 oxy-barbiturate 와 thio-barbiturate 상호간에 차이가 있었음을 인정하였다.

Roth 및 Ivy⁷⁾는 고양이에게 caffeine 을 비경구적으로나 경구적으로 투여한 양군에서 위액분비가 촉진되는 것을 관찰하였고, 이는 caffeine 이 벽세포를 직접 자극하기 때문이라고 하였다. Wood⁸⁾등은 고양이의 위액분비 증가작용에 있어서 caffeine 과 histamine 이 상승적으로 작용한다고 보고하였다. Roth⁹⁾의 보고에 의하면 고양이에게 caffeine 을 투여한 결과 인공적으로 위폐양을 유발하였다고 보고하였으며, 이는 caffeine 이 혈관운동 조절중추를 흥분시키므로 일어나는 혈관수축작용과 혈관근육에 대한 직접적인 작용이 교대로 반복되므로써 위산이 pepsin 분비를 촉진시키고, 동시에 단백질 분해작용을 왕성하게 하므로써 위점막으로 하여금 폐양 발생에 더욱 민감하게 한다고 보고하였다. Steigman¹⁰⁾등은 수면제인 butisol 이나 phenobarbital 은 사람에게 있어서 위액분비에 아무런 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. Aston¹¹⁾은 pentobarbital 로서 delayed hypersensitivity 를 유발한 雌性 흰쥐에 있어서 수면지속시간이 연장되었으나 간장 중량에는 아무런 변화를 인정하지 못하였다고 보고하였으며, 이는 pentobarbital 의 마취효과가 중추신경계통의 sensitivity 를 증가시키는 데 그 원인이 있으며, hepatic metabolizing activity 에는 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. Lee¹²⁾ 등은 흰쥐에 있어서 단백질 결핍 사료로서 사육한 군에서는 정상군에 비하여 phenobarbital sod.에 의하여 간장 중

량이 현저하게 증량되었다고 하였다.

한편, oxy-barbiturate 인 phenobarbital sod.은 수면제, 항경련제로서 널리 애용되는 약물이며, 그 약리작용은 이미 성서에 기록되어 있다. Gruber¹³⁾와 Butler¹⁴⁾등은 barbiturate 의 반복투여가 수면지속시간을 단축시킬 뿐 아니라 각 barbiturate 상호간에는 교차내성이 형성된다고 하였다. 한편 oxy-barbiturate 는 위액분비를 감소시키며 이는 중추신경 억제작용에 의한다고 하였다¹⁵⁾.

저자는 작성제인 caffeine 과 수면제인 phenobarbital 의 장기투여가 pentobarbital sod.에 의한 수면지속시간에 미치는 영향, 위액분비, 체중증가율, 뇌 및 간중량을 측정하여 비교 관찰코저 이 실험을 기도하였다.

II. 실험방법

1. 실험동물

실험동물은 본 교실에서 일정한 조건과 사료로서 1주간 이상 사육한 체중 140~150g 의 건강한 흰쥐를 선택하였다. 흰쥐 10마리를 1군으로 하여 대조군에게는 생리적식염수 1 ml 을, 실험군에게는 caffeine citrate 10 mg/kg, phenobarbital sod. 30 mg/kg 을 각각 4주 동안 매일 복강내 주사하였으며, 실험동물은 한마리씩 격리 사육하였다.

2. 수면지속시간 측정

Pentobarbital sod. 40 mg/kg 에 의한 수면지속시간은 약물을 복강내 주사후에 동물이 정좌반사를 소실하는 순간부터 시작하여 다시 작성하여 정좌반사가 회복되는 시간까지를 측정하였다.

3. 위액채취

위액채취는 수면지속시간을 측정후 24시간 후에 측정하였다. 즉 4주간 동안의 약물투여가 끝난 후 위액채취를 위하여 수술전 24시간은 절식시키고 물만 공급하였다. 수술은 약한 ether 마취하에 상복부 중앙선에서 2cm 정도 절개한 후 복벽을 열고 Shay¹⁶⁾방법에 의한 유문 결찰을 하였으며, 위액을 채취하기까지 물도 공급하지 않았다. 유문결찰 5시간 후에 역시 ether 마취하에 개흉, 개복하여 하부 식도를 결찰하고 위를 적출하고, 대만부를 절개하여 위 내용물을 채취한 후 이를 원심 분리하여 얻은 총량을 측정하였다.

위액의 산도는 photovolt model 126 A pH meter 로 측정하였다. 유리산도 및 총산도는 원심침전시에 얻은 상청액을 pH 7.4까지 1/100 N-NaOH 용액으로 적정하

제 1 표 Caffeine 과 phenobarbital 장기투여가 pentobarbital 의 수면시간에 미치는 영향

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Sleeping Time (min.)		
			Before	After 4 weeks	%
Control		8	141.8±18.8	131.2±21.9	-7.4
Caffeine citrate	10	10	140.7±5.2	*172.3±9.2	+22.4
Phenobarbital sod.	30	10	150.1±22.8	**9.6±1.8	-93.6

Values are Mean±S.E., + prolonged, - shortened, * p<0.01, ** p<0.001,

는 Töpfer 법으로 측정하였다.

4. 체중, 뇌중량 및 간 중량 측정

체중은 실험 시작 전과 caffeine 및 phenobarbital 을 투여하는 동안 매주 한번씩 일정한 시간에 측정하였다.

뇌중량 및 간 중량은 위 적출 수술이 끝난 후에 적출하여 생리적 식염수로 세척한 후 여과지로 수분을 제거한 후 무게를 측정하였다.

Ⅲ. 실험성적

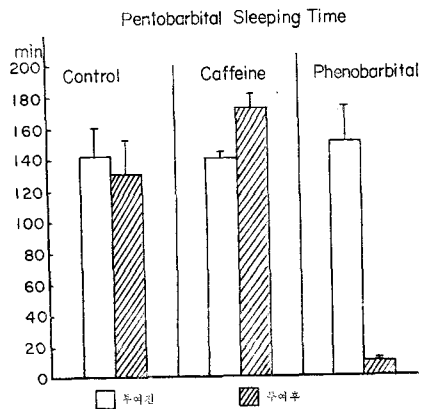
1. Phenobarbital Sod.에 의한 수면지속시간에 미치는 영향

a) 대조군

생리적식염수 1 ml 을 매일 복강내 주사한 대조군에 있어서는 pentobarbital sod. 40 mg/kg 에 의한 수면지속시간은 다음과 같다. 즉 생리적식염수를 지속투여하기전 수면지속시간은 141.8±18.8분이며, 4주후에 식염수 주사가 끝났을 때에는 131.2±21.9분이었으며 양자간에 유의있는 차이는 인정하지 못하였다. 이는 식염수 지속투여가 pentobarbital sod.에 의한 수면지속시간에는 아무런 영향을 미치지 못하였음을 시사한다.

b) Caffeine 투여군

Caffeine citrate 10 mg/kg 을 4주간 장기투여한 군에서는 pentobarbital sod. 40 mg/kg 에 의한 수면지속시간이 caffeine 투여를 시작하기 전에는 140.7±5.2분이었으며, caffeine 투여를 종료한 후는 172.3±9.2분이었



제 1 도 Caffeine 및 phenobarbital 장기 투여에 의한 pentobarbital 수면시간 변동.

으며 22.4%연장되었다. 이는 통계학적으로 유의의 차가 있었다. (p<0.01)(제 1 표, 제 1 도)

c) Phenobarbital 투여군

Phenobarbital sod. 30 mg/kg 을 매일 복강내에 주사한 군에 있어서 pentobarbital sod. 40 mg/kg 에 의한 수면지속시간은 pentobarbital 투여전에는 150.1±22.8분이었으며, 투여를 종료한 후는 9.6±1.7분으로 약물투여전에 비하여 현저히 수면지속시간이 단축되었으며 이는 통계학적으로 유의의 차가 있음이 인정되었다. (p<0.001) (제 1 표, 제 1 도)

제 2 표 Caffeine 및 phenobarbital 장기투여가 위액분비에 미치는 영향

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Volume (ml)	Free acidity (mEq/L)	Total acidity (mEq/L)	pH
			Mean±S.E.	Mean±S.E.	Mean±S.E.	Mean±S.E.
Control		9	3.5±0.4	57.7±4.6	105.3±5.3	1.79±0.04
Caffeine citrate	10	8	4.4±0.7	56.1±6.1	107.1±6.5	1.86±0.08
Phenobarbital sod.	30	10	4.4±0.6	60.0±5.2	111.5±22.3	1.79±0.07

제 3 표 Caffeine 및 phenobarbital 장기 투여에 의한 체중 변동

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Mean Body Weight, g				
			0	1 w	2 wks	3 wks	4 wks
			Mean±S.E.	Mean±S.E.	Mean±S.E.	Mean±S.E.	Mean±S.E.
Control		10	149.3±1.7	150.0±3.6	161.6±4.7	176.5±6.5	183.0±6.8
Caffeine citrate	10	10	136.0±3.9	148.0±4.3	156.0±4.7	158.5±6.5	170.0±5.8
Phenobarbital sod.	30	10	146.4±3.1	148.5±4.2	158.9±7.1	175.0±7.6	181.0±7.2

2. 위액분비에 미치는 영향

a) 대조군

대조군에게는 생리적식염수 1 ml 을 매일 복강내 주사하였고, 실험전 24시간동안 절식시킨 후에 실험방법에 대한 바와 같이 위문절찰 5시간 후에 소정의 검사를 한 결과는 제 2 표와 같다. 즉, 위액총량은 3.5±0.4 ml, 유리산도는 57.7±4.6 mEq/L, pH는 1.79±0.04이다.

b) Caffeine 투여군

Caffeine citrate 10 mg/kg 을 4주간 매일 복강내 주사한 군에서의 위액총량은 4.4±0.7 ml 로 대조군에 비하여 25.7% 증가하였고, 유리산도는 56.1±6.1 mEq/L 로 오히려 감소된 경향이 있으며, 총산도는 107.1±6.5 mEq/L 로 1.7% 증가하였고, pH는 1.86±0.08로 3.9% 높아졌다.

c) Phenobarbital 투여군

Phenobarbital sod. 30 mg/kg 을 4주간 매일 복강내 주사한 군에서는 위액총량은 4.4±0.6 ml 로 대조군에 비하여 25.7% 증가하였고, 유리산도는 60.0±5.2 mEq/L 로 3.9% 증가하였으며, 총산도는 111.5±22.3 mEq/L 로 5.8% 증가하였고, pH는 1.79±0.07로 대조군과 비교하여 변동이 없었다.

3. 체중증가에 미치는 영향

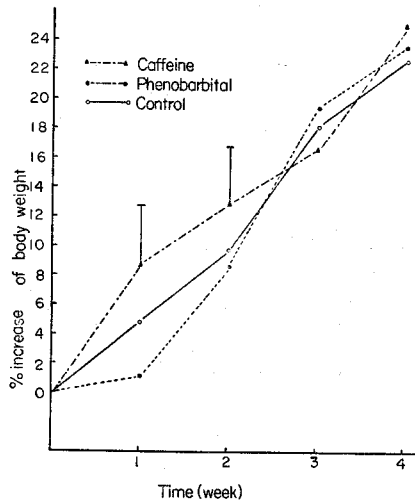
Caffeine 및 phenobarbital 의 장기투여가 체중증가에 미치는 영향은 제 3 표, 제 2 도에 표시한 바와 같다.

a) 대조군

생리적식염수 1 ml 을 매일 복강내 주사한 군에서는 실험시작 전에는 149.3±1.7 g 이며, 실험 일수가 경과함에 따라서 서서히 증가하여 제 4 주에는 183.0±6.8 g 으로 실험시작 전에 비하여 22.6% 증가율을 나타냈다.

b) Caffeine 투여군

Caffeine citrate 10 mg/kg 을 매일 복강내 주사한 군



제 2 도 Caffeine 및 phenobarbital 장기 투여에 의한 체중 변동.

에서는 약물투여를 시작하기전 체중은 136.0±3.9 g 이며 caffeine 을 주사한 제 1 주와 2 주 후에는 상당한 체중 증가율을 보였다. 그러나 제 3 주와 4 주에 있어서의 증가율은 대조군과 비교하여 대차가 없었다.

c) Phenobarbital 투여군

Phenobarbital sod. 30 mg/kg 을 매일 복강내 주사한 군에서는 실험시작 전에는 체중이 146.4±3.1 g 이었으며, phenobarbital 투여 4 주 후에는 181.0±7.2 g 으로서 23.9% 증가하였다.

4. 뇌중량에 미치는 영향

a) 대조군

위적출 수술후 뇌를 적출하여 생리적식염수로 세척하고 여과지로 수분을 제거한 후 중량을 측정하였다. 대조군에서는 1.60±0.02 g 이며 체중 100 g 당 0.87±0.03 g 이었다. (제 4 표)

b) Caffeine 투여군

Caffeine citrate 10 mg/kg 을 4주간 매일 복강내 주

제 4 표 Caffeine 및 phenobarbital 장기투여가 뇌중량 및 간중량에 미치는 영향

Organ	Control		Caffeine citrate		Phenobarbital sod.	
	No. of Animals	g/100g B.W.	No. of Animals	g/100g B.W.	No. of Animals	g/100g B.W.
Brain	9	0.87±0.03	8	0.93±0.03	10	0.89±0.02
Liver	9	3.8±0.10	8	3.9±0.13	10	4.0±0.14

Values are Mean±S.E.

사한 군에 있어서는 뇌중량이 1.55±0.02 g이며 체중 100 g 당 0.93±0.03 g 으로 대조군과 대동소이하었다.

c) Phenobarbital 투여군

Phenobarbital sod. 30 mg/kg 을 4주간 매일 복강내 주사한 군에서의 뇌중량은 1.61±0.04 g이며 체중 100 g 당 0.89±0.02 g 으로 대조군과 대동소이하었다.

5. 간중량에 미치는 영향

a) 대조군

위적출 수술후 간장을 적출하여 생리적식염수로 세척하고 여과지로 수분을 제거한 후 간중량을 측정하였다. 대조군에서는 7.02±0.29 g이며, 체중 100 g 당 3.80±0.01 g 이었다. (제 4 표)

b) Caffeine 투여군

Caffeine citrate 10 mg/kg 을 4주간 매일 복강내 주사한 군에서는 간중량이 6.64±0.30 g이며 체중 100 g 당 3.90±0.13 g 으로 대조군과 대동소이하었다.

c) Phenobarbital 투여군

Phenobarbital sod. 30 mg/kg 을 4주간 매일 복강내 주사한 군에서의 간중량은 7.30±0.33 g이며 체중 100 g 당 4.0±0.14 g 으로 대조군과 차이가 없었다.

IV. 고 찰

Caffeine 이 각성제로서 임상적 가치가 클 뿐 아니라 coffee 의 형태로서 일상생활에 있어서도 적지 않은 양을 섭취하고 있음은 주지의 사실이다.

한편 oxy-barbiturate 인 phenobarbital sod. 은 중추신경 억제약물로서 caffeine 못지 않게 널리 이용되고 있으며, 이 두가지는 서로 길항제로서도 그 효과를 인정받고 있다.

Caffeine 및 phenobarbital 은 사람이나 동물에 있어서 단 1회 투여로 나타나는 증상이나 효과에 있어서 보다 이들을 장기간 지속투여 하였을 때 일어나는 내성, 습관 및 만성중독이 주는 영향이 크므로 저자는 흰쥐에 caffeine citrate 와 phenobarbital sod. 을 장기간 계속 투

여하였을 때 이들이 중추신경계, 소화기계통에 미치는 영향을 검토하였다.

Caffeine 과 phenobarbital 의 중추신경에 대한 영향을 측정하는데 있어서 지표로 pentobarbital sod. 에 의한 수면지속시간을 이용함은 이미 허⁵⁾, 강⁶⁾ 등이 발표한 바 있고, pentobarbital sod. 40 mg/kg 복강내 주사하였을 때가 가장 적당하다고 보고하였기 때문에 저자 역시 같은 양을 채택하였다.

본 실험의 대조군과 처치군에 있어서 약물투여 전에 pentobarbital sod. 수면지속시간을 측정 한 결과 144.2±15.6분이었다. 이는 허⁵⁾, 강⁶⁾ 등이 발표한 수치와 대차가 없었다. 그러나 caffeine citrate 10 mg/kg 및 phenobarbital sod. 30 mg/kg 을 4주간 장기 투여 후에 측정 한 수면지속시간은 caffeine 투여군에 있어서는 22.4% 연장되었고 phenobarbital sod. 투여군에서는 무려 93.6% 단축되었다. 이는 xanthine 유도체와 pentobarbital sod. 상호간에 특수성이 있을 것이라는 허⁵⁾, 강⁶⁾ 등이 발표한 보고와도 일치되는 바가 있다.

한편 phenobarbital sod. 을 장기투여한 군에서 pentobarbital sod. 의 수면지속시간을 현저하게 단축시킨 것은 성서¹⁷⁾에 기록된 바와 같이 phenobarbital 이 간장에 있는 약물대사 효소계를 활성화 시켜서 내성이 형성된 결과 barbiturate 의 해독작용이 항진되기 때문인지의 여부는 본 실험만으로는 규명하기가 어렵다. 그러나 Conney¹⁸⁾는 phenobarbital sod. 의 전처치가 microsomal enzyme 의 합성을 증가하여 약물의 작용지속시간을 단축한다고 하였고, Gruber 및 Keyser¹³⁾도 토끼, 개, 흰쥐에 있어서 각 barbiturates 간의 후천성 내성 및 교차내성을 보고하였다. Kato 및 Chiesera¹⁹⁾도 phenobarbital 등 중추신경 억제제를 흰쥐에 전처치하였을 때 pentobarbitone 의 대사작용이 증가하고 동시에 pentobarbitone 에 의한 수면지속시간도 현저하게 감소하였다고 보고하였다. Remmer²⁰⁾도 phenobarbital 투여로서 hepatic microsome 에서의 barbiturate 의 대사가 증가되었음을 발견하였고, Kato²¹⁾도 phenobarbital 의 전처치가 barbiturates 의 대사를 138% 촉진 시킨다고 하였다. 이

상 여러 학자들의 보고를 종합하여 볼 때 본 실험에서 phenobarbital sod.의 장기투여가 pentobarbital sod.의 수면지속시간을 단축시킨 것은 Kato¹⁹⁾가 주장하는 바와 같은 기전에 의한 것이 아닌가 사료된다.

위액분비는 자율신경의 지배를 받을 뿐 아니라 정서 및 감정의 변동도 위액분비에 영향을 준다고 한다. 특히 항정신성약물에 의하여서도 좌우되는 바 크다고 한다. Harris²²⁾의 보고에 의하면 흰쥐에 있어서 caffeine의 계속투여는 위점막에 대한 직접작용과 부교감신경 흥분작용을 통하여 위액총량 및 위산분비를 증가시키며, 이 과정에는 cyclic adenosin-3, 5-diphosphate가 관여한다고 하였다. Roth²³⁾등도 caffeine 등 xanthine 유도체가 위산 및 위액분비를 촉진시킨다고 하였으며, Roth 및 Ivy²⁷⁾, Roth²⁸⁾는 고양이와 guinea pig에서도 caffeine이 위액분비를 증가시키기를 보고하였다. 그러나 Shay 및 Sun²⁴⁾에 의하면 흰쥐에 있어서 위액분비 속도와 위산분비량은 체중증가에 정비례하여 증가하였다고 한다. 따라서 본 실험에 있어서 체중에 따르는 위액분비량의 차이를 고려하여 체중 140~150 g 사이의 건강한 흰쥐를 선택하였다. 위액채취도 유문결찰방법, 유문결찰 polyethylene tube 삽입방법 및 위루를 통하여 얻는 방법등이 있으며, 연구자들에 의하여 그 장단점이 논의되어 왔다. 즉, Donald 및 Code²⁵⁾는 유문결찰 후 일정한 시간에 일시에 채취한 위액과 유문결찰과 동시에 polyethylene tube를 삽입하여 채취한 위액의 산도 간에는 차이가 없었다고 하였다. 그러나 Brodie²⁶⁾는 위루를 만든 흰쥐보다 유문결찰한 흰쥐에서 위산농도가 현저히 증가하였으며, 이는 유문결찰로 인하여 vagal reflex로 antral mucosa에 있는 pressure receptor를 자극하기 때문이라고 하였다. Ogawa²⁴⁾ 역시 유문결찰군에서 채취한 위액의 산도가 polyethylene tube 삽입군의 위산도 보다 높다고 하였으나 vagus의 영향 때문이라고는 주장하지 않고, 다만 polyethylene tube로 인한 직접적인 자극이 원인이라고 하였다.

성서¹⁷⁾에 의하면 barbiturate의 최면용량은 중추신경을 억제하는 동시에 위의 긴장도를 완화시키므로 위액분비를 약간 감소시킬 수 있다고 하였고, 본 실험에서는 중추신경 흥분제인 caffeineicitrate와 최면제인 phenobarbital sod.을 4주간 장기투여 하므로써 위액분비에 미치는 영향을 상호 비교 검토하였다. 생리적식염수 1 ml을 주사한 대조군에서 5시간 유문결찰 후 채취한 위액 총량은 3.5 ± 0.4 ml, 총산도 103.3 ± 5.3 mEq/L, pH 1.79 ± 0.04 이다. 이는 金²⁸⁾등의 보고치에 비하여 위액 총량이 약간 많으며, 위액은 더욱 산성이다. 그러나

Shay²⁴⁾가 체중 120~140 g의 흰쥐에서 얻은 보고치와는 일치한다. Caffeine 10 mg/kg 및 phenobarbital 30 mg/kg을 4주간 주사한 군에서는 위액총량이 증가하는 경향을 보였으나 총산도, pH에는 아무런 가감을 인정하지 못하였다. 즉 caffeine 및 phenobarbital의 장기투여로는 위액분비에 영향을 미치지 못하였다. 그러나 흰쥐에 있어서 caffeine 및 phenobarbital sod.의 양을 가감시키거나 투여기간을 연장하더라도 같은 결과를 얻을 수 있는지의 여부는 앞으로의 연구과제로 생각된다.

동물실험에 있어서 약물의 장기간 투여가 실험동물의 성장에 영향을 미칠 수가 있으며, 이때 동물의 체중의 증감을 성장의 지표로 삼는 것이 관례이다. 본 실험에서도 caffeine과 phenobarbital의 장기투여가 흰쥐 성장에 미치는 영향을 고찰하고자 약물 투여전과 투여하는 기간동안 매주 한번씩 체중을 측정하였다. 체중변동의 오차를 줄이기 위하여 가급적 동일한 체중의 흰쥐를 선택하였다. 실험시작전 평균체중은 대조군이 149.3 ± 1.7 g, caffeine 투여군이 136.0 ± 3.9 g, phenobarbital 투여군은 146.4 ± 3.1 g이었다. 각 약물을 투여한 1주 후에 측정된 체중은 caffeine 투여군은 8.8% 증가하였고, 정상군의 증가율에 비하여 약 50%, phenobarbital 투여군은 1.4%의 증가율을 나타냈다. 제 2주에서 역시 caffeine 투여군의 증가율이 현저하였으나 제 3주 및 제 4주에서는 각 군간의 차이를 인정하지 못하였다. Radcliff²⁹⁾는 흰쥐에 ethyl alcohol (2.5~25%)을 7주이상 투여한 군에서는 정상군에 비하여 체중증가율이 낮았으며, 투여가 지속될 수록 차이가 현저하였다. 이는 hypothalamus의 억제작용으로 인하여 anterior pituitary gland에서 부터 성장호르몬의 분비가 감소되었기 때문이라고 하였다. 그러나 본 실험에서는 중추신경 억제제인 phenobarbital과 성장호르몬 분비간의 상호관계를 인정할 수 있는지는 명백치 않다.

약물이 생체내에 존재하는 효소계에 작용하여 약리작용을 일으킨다는 보고는 이미 여러 학자들에 의하여 인정되어 있다. 소위 hepatic microsomal enzyme system에 작용하는 약물은 약물대사효소의 활성을 저지 또는 증가시키므로써 병용하거나 전치치하는 약물의 약효를 변화시킨다. Remmer²⁰⁾는 phenobarbital을 반복 투여하였을 때 hepatic microsome에서 barbiturates의 대사가 항진된 것을 보고하였다. Conney³⁰⁾와 Remmer³¹⁾등은 phenobarbital 단기투여에 의하여 간중량이 증가하며, 간중량 1g 당의 단백질 및 지질의 함유량이 증가하였다고 보고하였다. Burger 및 Henderson²²⁾도

원취에서 대량의 phenobarbital 단기투여가 간장의 무게를 증가시켰다고 하였다. 그러나 Aston¹¹⁾은 쥐에게 barbiturate로 latent hypersensitivity를 유발시켰으나 간장중량에는 아무런 변화가 없었다고 하였다. Lee 및 Hospador³³⁾도 간장효소계가 약물해독에 관여한다고 하며, 동물이 섭취하는 사료 및 연령에 의하여 간중량에 차이가 있다고 하였다. 저자는 phenobarbital의 단기투여가 간장중량을 증가시킨다는 여러 연구자들의 고찰을 종합 검토하고, caffeine 및 phenobarbital의 장기투여가 간장중량에 변동을 가져올 수 있을 것으로 사료하였으나 본 실험에서는 대조군과 비교하여 차이를 보지 못하였다. 이는 phenobarbital의 용량에 관계한 것인지 혹은 phenobarbital 장기투여 자체가 간세포에 주는 영향 때문인지 좀더 규명되어야 한다고 생각한다.

Caffeine 및 phenobarbital이 pentobarbital sod.에 의한 수면지속시간에 영향을 미치므로 저자는 뇌중량과의 관계를 고찰하고자 각군에서 뇌중량을 측정하였으나: caffeine 및 phenobarbital 투여군도 대조군과 대동소이하였다. 그러므로 이들 약물이 pentobarbital 수면시간을 연장 또는 단축시키는 것과 뇌중량과는 아무런 상관성이 없는 것이 아닌가 생각된다.

이상의 여러 연구결과를 종합하여 보면 caffeine citrate 10 mg/kg 과 phenobarbital sod. 30 mg/kg 의 장기투여는 pentobarbital sod. 40 mg/kg에 의한 수면지속시간에 영향을 미치나 위액분비, 체중증가율, 간중량 및 뇌중량에는 별 영향을 미치지 못하였다.

V. 결 론

원취에 있어서 caffeine 및 phenobarbital의 장기투여가 pentobarbital 수면시간, 위액분비, 체중, 뇌중량 및 간중량에 미치는 영향을 고찰하고자 대조군에게는 생리적식염수 1 ml 을, 실험군에게는 caffeine citrate 10 mg/kg, phenobarbital sod. 30 mg/kg 을 각각 4주간 복강내 주사한 결과를 상호 비교 관찰하였다.

1. Pentobarbital 수면시간은 caffeine 장기투여군에서 현저하게 연장되었고 phenobarbital 장기투여군에서 현저하게 단축되었다.

2. Caffeine 과 phenobarbital 의 장기투여군에 있어서 위액분비량은 대조군에 비하여 경한 증량 경향을 나타내나 위액의 유리산도, 총산도 및 pH의 변화는 볼 수 없었다.

3. Caffeine 과 phenobarbital 투여기간중의 체중증가

율은 대조군과 별차이가 없었으나 caffeine 투여군은 제 1~2주에서 증가경향을 보였다.

4. Caffeine 및 phenobarbital 장기투여로 뇌 및 간중량의 증가변동은 관찰하지 못하였다.

REFERENCES

- 1) Goldstein, A., Kaizer, S. and Warren, R.: *Psychotropic effects of caffeine in man. II. Alertness, psychomotor coordination and mood. J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 150, No. 1:149, 1965.*
- 2) Gresham, S.C., Webb, W.B. and Williams, R.L.: *Alcohol and caffeine effect on inferred visual dreaming. Science, 140:1226, 1963.*
- 3) Schwertz, M.T. and Marbach, G.: *Effets physiologiques de la Caffeine et du Meprobamate au cours du sommeil chez l'homme. Arch. Sci. Physiol., 19:425, 1965. Oswald, Ian.: Drugs and sleep. Pharmacological Review Vol 20, No. 4:273, 1968.*
- 4) Monroe, L.J.: *Psychological and physiological differences between good and poor sleep. J. Abnor. Psychol., 72:255, 1967.*
- 5) Huh, S., Chai, K.S. and Kim, H.S.: *The influence of various drugs acting on the central nervous system on sleeping time of barbiturates and non-barbiturate. Korean J. of Pharmacol., Vol. 7, No. 1:21, 1971.*
- 6) Kang, S.K., Kang, W.S., et al.: *The influences of analeptics on sleeping time of barbiturates. The J. of Ewha Medical Ass., No. 4:30, 1971.*
- 7) Roth, J.A. and Ivy, A.C.: *Caffeine and peptic ulcer. J. Am. Med. Ass. 126:814, 1944.*
- 8) Wood, D.R., et al.: *Caffeine and gastric secretion. Brit. M. J., 2:283, 1948.*
- 9) Roth, J.A., et al.: *The pathogenesis of caffeine-induced ulcers in cat. Surgery, 17:633, 1945.*
- 10) Steigman, F. and Hardt, L.L., et al.: *The effect of some commonly used vasodilator and sedative substances upon the acidity and volume of gastric juice. Gastroenterology, Vol. 21, No. 2:271, 1952.*
- 11) Aston, R.: *Latent hypersensitivity to pentobarbital*

- in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 121: 623, 1966.
- 12) Lee, N.H., Kim, K. and Hong, S.S.: *Effects of phenobarbital and ethionine on hepatic and pancreatic functions of protein deprived rats. Arch. Int. Pharmacodyn.*, Vol. 196, No. 1:70, 1972.
 - 13) Gruber, C.M. and Keyser, G.F.: *A study on the development of tolerance and cross tolerance to barbiturates in experimental animals. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 86:186, 1964.
 - 14) Butler, T.C., Makaffee, L. and Aaddell, W.J.: *Phenobarbital excretion in man. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 111:425, 1954.
 - 15) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*, 4th ed., p 106, 1970.
 - 16) Shay, H. and Komarov, S.A.: *A simple method for the uniform production of gastric ulceration in rats. Gastroenterology*, 5:43, 1945.
 - 17) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*, 4th ed., p 107, 1970.
 - 18) Conney, A.H.: 高木博司: 藥物의作用點 p 245에서 引用.
 - 19) Kato, R. and Chiesera, E.: *Increase of pentobarbitone metabolism induced in rats pretreated with some centrally acting compounds. Brit. J. Pharmacol.*, 18:29, 1962.
 - 20) Remmer, H.: 高木博司: 藥物의作用點 p 251에서 引用.
 - 21) Kato, R.: 高木博司: 藥物의作用點 p 243에서 引用.
 - 22) Harris, J.B., Alonso, D.: *Stimulation of the gastric mucosa by adenosin-3, 5-diphosphate. Federation Pro.*, 24:1368, 1965.
 - 23) Roth, J.A., Ivy, A.C. and Atkinson, A.J.: *Caffeine and peptic ulcer. Gastroenterology*, Vol. 7:576, 1946.
 - 24) Shay, H. and Sun, D.: *A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. Gastroenterology*, 26:906, 1954.
 - 25) Donald, D.E. and Code, C.F.: *A study of gastric secretion in fasting rats. Gastroenterology*, 20: 298, 1952.
 - 26) Brodie, D.A.: *The mechanism of gastric hyperacidity produced by pyloric ligation in the rat. Am. J. Dige. Dise.*, 11:231, 1966.
 - 27) Ogawa, T. and Necheles, H.: *Gastric secretion in the mouse. Am. J. Physiol.*, 1942:303, 1958.
 - 28) Kim, C.H.: *The influence of reserpine on the gastric secretion and total acidity of rats to catecholamine. Korean J. of Pharmacol.*, Vol. 6, No. 2:59, 1970.
 - 29) Radcliff, F.: *The effect of chronic ethanol administration on the growth of rats. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 197:19, 1972.
 - 30) Conney, A.H., Davidson, C., Gastel, R. and Buns, J.J.: *Adaptive increase in drug-metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 130:1, 1960.
 - 31) Remmer, H. and Merker, H.J.: 高木博司: 藥物의作用點 p 246에서 引用.
 - 32) Burger, P.C. and Henderson, P.B.: *Phenobarbital induced fine structure changes in rat liver. Am. J. Pathol.*, 48:793, 1966.
 - 33) Lee, N.H. and Hospador, A.: *Influence of age and dietary stress on hexobarbital activity in mice. Proc. Soc. Exp. Biol.*, 125:153, 1967.