

## 활동스트레스 케양에 대한 항정신성 약물의 효과

장재홍 · 김기석

고려대학교 심리학과

본 연구는 흰쥐를 피험동물로 해서 실시한 활동 스트레스양절차에서 위궤양의 발생에 대한 달리기 활동의 효과를 검토하고, 이 절차에 의해 초래된 신체반응 및 위궤양에 대해 항정신성 약물이 어떠한 효과를 나타내는가를 고찰하고자 하였다. 그 결과 실험 1에서 활동 바퀴에 접근할 수 있고 하루 한 시간씩 급식한 실험집단은 실험집단이 먹은 먹이량만큼만 먹이고 활동바퀴에는 접근할 수 없게 한 먹이-Yoked 통제집단에 비해 체중감소량이 더 컸으며 위궤양의 정도도 더 심하였다. 실험 2에서 benzodiazepine계 약물의 하나인 chlorodiazepoxide 15mg/kg장기투여집단은 생리식염수 투여집단인 통제집단에 비해 더 많은 달리기 활동량을 보였으며 체중 감소량도 통제집단보다 적었고 먹이는 더 많이 먹었으며 위궤양의 발생정도도 더 미약한 것이었다. 그리고 삼환계 항우울제의 하나인 amitriptyline 10mg/kg 장기투여집단은 통제집단에 비해 달리기 활동은 유의미하게 더 적었으나 먹이섭취량과 체중감소량은 통제집단과 차이가 없었으며 위궤양의 정도에서도 통제집단과 차이가 없었다.

소화성 궤양(peptic ulcer)은 스트레스로 야기되는 전형적인 정신신체장애(psychosomatic disorder)로, 이에 대한 연구는 인간과 동물을 대상으로 하여 광범위하게 진행되어 왔었다.

Selye(1932)는 동물을 대상으로 하여 구속(restraint)에 의해 처음으로 스트레스 궤양을 유발시켰으며 이후 여러 연구자들이 전기 쇼크, 갈등, 진동, 먹이박탈, 냉각, 격리등의 스트레스 인자(stressor)를 궤양 발생기법으로 사용하여 왔다(Brodie & Hanson, 1960; Levrat & Lanbert, 1959; Weiss, 1970). 하지만 인간에게서 관찰된 궤양과 동물에게서 실험적으로 야기된 궤양간에는 다소간의 차이가 있다. 엄격하게 말하면 인간에게서 관찰된 궤양(ulcer)은 점막하의 근층까지를 손상시킨 관통성의 손상(lesion)인 반면, 동물연구에서 야기된

손상은 점막부위만을 손상시킨 것으로 수 일간의 회복기간으로 치료될 수 있는 미란(erosion)에 불과하다(Paré et al, 1980; Weiss, 1984). Paré(1980)는 자신이 개발한 활동 스트레스 궤양(activity stress ulcer)기법이 인간의 궤양과 더욱 유사한 관통성 손상 즉, 궤양을 야기시킬 수 있는 방법임을 강조하면서 인간의 궤양에 대한 더 유용한 동물 모델임을 주장하였는데, 이것은 조직검사를 통해서도 증명되었다(Manning et al, 1978; Paré et al, 1980).

Paré가 개발한 활동스트레스절차에서 피험동물들은 매일 하루 한 시간씩의 제한된 급식을 받게되며, 이때 쥐들은 자발적인 달리기 활동, 체중감소, 먹이 섭취량의 감소등과 함께 선위부(glandular portion)의 광범위한 손상을 보인다. Paré와 Hauser(1973)는 이러한 선위

부 손상이 여러 연구자들(Brodie et al, 1960)이 보고한 스트레스 궤양과 유사하며, 진행에 달리기 활동에 의해서 궤양이 진행되기 때문에 이것을 활동 스트레스 궤양이라 명하였다. 이 절차에서 특징적으로 나타나는 과도한 달리기 활동은 궤양의 발생과 진행에 주요한 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Paré, 1973, 1975, 1980; Tsuda et al, 1981a). 그러나 이 절차에 포함되어 있는 음식박탈, 구속, 냉각, 갈증, 강제적 운동등의 스트레스 궤양 발생 기법에서도 음식 박탈은 공통적으로 포함되었다(Robert et al, 1970; Senay, 1967; Weiss, 1990). 음식박탈은 위를 비우게 함으로써 펩신(pepsin)과 염산(HCl)등의 공격적 요인들이 직접 위점막을 공격하게하여 위장의 병리를 악화시키는 것이다(Brodie & Honson, 1960; Weinstein & Driscoll, 1972). 그러나 일반적으로 스트레스 궤양과 아사궤양(starvation ulcer)은 그 부위와 현상에서 차이를 나타내는 것으로 알려져있다. 순수한 아사궤양은 위의 전위부(rumen)에 출혈 또는 충혈을 야기시키지만, 스트레스 궤양은 선위부에 궤양을 야기시키며, 아사 궤양에서만 독특하게 부종(edema)이 나타난다(Paré, 1972; Pfeiffer, 1970; Vincent et al, 1980:). 그런데 Paré et al(1973, 1977)은 이러한 장기적인 음식박탈에도 불구하고 활동 스트레스 절차에서는 스트레스 궤양의 특징인 선위부 손상이 나타난다고 보고하였다.

한편, 항정신성 약물이 스트레스에 의해 일어나는 신체변화, 행동변화 및 소화성 궤양을 완화시킨다는 실험 연구들이 보고 되었다. 이러한 연구에서는 주로 항불안효과가 특징적인 benzodiazepine계 약물과 우울증 치료에 사용되는 삼환계 항울제(tricyclic antidepressant: TCA)가 사용되었다. Benzodiazepine계 약물은 GABA(gamma-aminobutyric acid)성 뉴런에 작용하거나(Clark et al, 1988; Haggerty & Drossman, 1985; Insel, 1984; Ushijima et al, 1986)  $\alpha_2$ 아드레날린성 수용기( $\alpha_2$  adrenergic receptor)에 작용하여(Charney et al, 1984) 스트레스에 대한 중추신경계의 반응을 감소시키며 불안과 소화성 궤양을 완화시킨다고 보고되었다. 또한, 20년 동안 우울증 치료에 사용되었던 삼환계 항울제가 최근에 소화성 궤양에 효과가 있는 것으로 밝혀졌는데, 이것은  $\alpha_2$ 아드레날린성 수용기에 작용하여 우울증에서 나타나는 노어에피네프린(Norepinephrine: NE)

활동의 증가와 시상하부-뇌하수체-부신피질축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)의 과활동을 감소시키며(Price, 1986), 적은 용량에서는 공황 불안(panic anxiety)을 감소시킨다(Charney et al, 1984). 또한 histamine 2 수용기를 차단함으로써 위산분비를 감소시키는 작용을 한다(Green & Mayani, 1977; Haggerty & Drossman, 1985; Reis et al, 1984).

최근까지 이러한 불안의 생화학적 가설과 관련하여 위궤양에 대한 항정신성 약물의 효과를 살펴본 다수의 동물연구들이 있었다. 그러나 이 연구들은 대부분 구속 스트레스 절차와 갈증 스트레스 절차에 의해 얻어진 결과들(박영숙, 1988; 박한중, 1980; Dairman & Juhase, 1980; File et al, 1980; File & Pearce, 1981)로서 이들 실험의 상황은 활동 스트레스 절차와 다른 상황이다. 구속 스트레스는 신체를 속박하는 구속절차가 주 스트레스 요인이며, 단시간(주로 2시간)의 스트레스를 가하는 방법인 반면, 활동 스트레스는 장기간에 걸친 만성적 스트레스 궤양 발생 기법으로 주 스트레스 요인도 음식 박탈이다. 또한 갈증 스트레스 상황에서의 약물연구(박영숙, 1988)도 스트레스 기간이 2일이었으며 다소는 활동도 제한되는 절차였다. 이러한 절차들은 정도의 차이는 있지만 신체를 속박하는 것으로 정상적인 신체운동을 방해하는 단점을 지니고 있다. 활동면에서 더 자유로운 절차인 활동 스트레스 절차에서 항정신성 약물의 효과를 검증해본 실험은 아직 없었으므로 이 절차에서도 그 약물들이 효과가 있는가를 검토해 볼 필요가 있다.

한편, 활동 스트레스 절차에서의 과도한 달리기 활동은 유기체의 항상성 법칙을 위반하면서까지 자발적으로 나타나는 것으로, 연구자들은 그 과활동의 직접적인 원인에 흥미를 갖게 되었다. 그러나 다양한 가설과 실험들에도 불구하고 그 원인에 대한 확실적인 연구결과를 아직은 얻지 못한 상태이다. 비록 과도한 달리의 직접적인 원인이 불분명하지만 그 과정속에 불안이나 좌절등의 심리적 요인들이 내재해 있을 가능성이 높다. Hara(1981a, 1981b)는 활동 스트레스 절차에서 항체 생산의 저하, 흉선과 이자의 위축등 면역계 억압현상이 나타남을 보고한 바 있는데, 이러한 면역계 억압은 정서적 고통이나 스트레스에 의해서도 야기될 수 있는 것이다(Asterita, 1985; Johnsson et al, 1962;

Marsh & Rasmussen, 1960; Rasmussen, 1969; Solomon, 1974). 그리고 활동 바퀴에 접근할 수 있고 자유롭게 먹을 수 있었던 쥐는 과도한 활동이 나타나지 않은 반면, 활동 바퀴에 접근할 수 있고 제한된 급식을 받았던 쥐만이 과도한 달리기 활동이 나타났다는 것(Hara et al, 1981; Tsuda et al 1982b)은 제한된 급식 스트레스에 의해 불안, 갈등이나 정서적 고통 등의 심리적 고통이 유발되었으며 스트레스 상황에 대한 스트레스 반응으로 과도한 달리기 활동이 나타난 것이라 유추해 볼 수 있다. 그렇다면 이 활동 스트레스 절차에서도 benzodiazepine계 약물과 삼환계 항우울제는 항불안효과와 항쾌양효과를 보일 것이며 스트레스 반응인 달리기 활동 또한 감소될 것이다.

본 연구에서는 Paré의 연구를 반복해봄으로써, 활동 스트레스절차에서 나타나는 쾌양이 스트레스 쾌양의 일반적 특징만을 나타내는지를 관찰하고(실험 1), 항정신성 약물중 항불안효과가 특징적인 chlordiazepoxide 및 항울제인 amitriptyline이 활동스트레스절차에서도 항쾌양효과를 나타내는지를 검토하고자 한다(실험 2).

## 실험 1

본 연구에서는 Paré의 연구를 반복해봄으로써 장기적인 음식박탈에도 불구하고 활동스트레스절차에서 나타나는 쾌양이 스트레스 쾌양의 일반적 특징만을 나타내는지를 관찰해 보고자 한다. 또한 활동바퀴에 접근할 수 있게한 실험집단의 쾌양과 실험집단이 먹은 먹이량만큼만 먹게 한 통제집단에서 나타난 쾌양을 비교해봄으로써 활동 스트레스 쾌양절차에서 달리기 활동의 역할을 고찰하겠다. 그리고 스트레스 상황에 대한 신체적 반응의 지표이자 위쾌양의 발생을 예견하는 지표로 사용되는 체중감소량(Brady et al, 1963, 1973; Weiss, 1970, 1971a)을 측정하고자 한다.

## 방 법

### 피험동물

낮추기는 06:00에서 18:00까지로 인위적으로 통제하였으며 사육실 온도는  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 일정하게 유지시켰

다.

실험전 체중이  $210 \pm 15\text{g}$ 의 흰쥐를 피험동물로 사용하였다.

### 실험기구

표준 활동바퀴취장(Standard activity wheel cage)을 사용하였고 통제집단은 일반적인 취장을 사용하였다. 활동바퀴(Wahmann Mfg. Co.)는 지름이 36cm이며 너비가 10.5cm인 것으로 바닥은 격자형 철망으로 덮혀져 있다. 활동바퀴 옆에는  $225 \times 155 \times 125\text{mm}$ 의 인접 취장이 부착되어 있으며 미닫이문이 활동바퀴와 인접취장을 구분해 준다. 인접취장의 상단에는 계수기(counter)가 부착되어 있으며 바퀴 돌리는 횟수를 기록할 수 있다. 그리고 먹이는 측정하기 편리하도록 가루로 만들어서 제공하였다. 실험실의 낮추기는 사육실과 동일하게 06:00에서 18:00로 조절하였으며 온도는  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 유지시켰다.

### 실험절차

동물들을 실험집단과 통제집단으로 무선배정하였으며, 각 실험동물마다 통제동물을 배당하여 그 실험동물이 먹은 양만큼 먹였다. 실험집단은 표준 활동바퀴 취장에서 3일간 순응시켰는데, 그 동안은 미닫이문을 열어두어 활동 바퀴와 인접취장을 마음대로 오갈 수 있게 하였으며 물과 먹이를 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다. 통제집단은 실험집단보다 하루 늦게 실험실로 옮겨서 개별취장에 넣었으며 3일 동안 먹이와 물은 자유롭게 먹을 수 있게 하였다. 실험집단에서 3일간의 습관화가 끝나는 네째날에는, 10:00에 실험동물들의 먹이를 박탈하고 체중을 측정하였다. 5일째 부터는 09:00에 실험동물에게 50g의 먹이를 공급하고 10:00에 먹이를 박탈하였으며 하루 달리기 활동 수와 체중, 먹이 섭취량을 측정하였다. 6일째부터는 실험집단에 계속 09:00 - 10:00에만 급식을 시키고 그외에는 먹이를 제공하지 않았다. 통제집단에는 실험집단이 전날 먹은 먹이량만큼만 매일 09:00에 공급하였다. 실험은 실험집단이 죽을 때까지 계속되었는데, 그 쥐가 죽을 경우 그 쥐에 상응한 통제쥐는 다음날에 위를 절개하여 쾌양의 정도를 평가하였다.

표 1 집단별 위계양 지수의 평균과 표준편차 및 검정 통계치

	실험집단 (N=18)	먹이-Yoked 통제집단(N=18)	검정 통계치
위계양의 수	20.78 (1.99)	2.83 (1.60)	t =7.06 **
전체길이	56.33 (6.09)	7.34 (4.41)	t =6.52 **
손상면적의 비율	0.037 (0.030)	0.003 (0.008)	U =14.0 **
슬라이드 평점	2.71 (0.42)	0.60 (0.74)	U =90.0 **
수술현미경 평점	2.94 (0.24)	0.78 (0.08)	U =10.5 **

전체 길이에서의 단위는mm. ( )는 표준편차 \* : p<.05, \*\* : p<.01

### 위계양 검사

실험 1에서는 실험 쥐가 죽었거나 행동관찰에서 거의 죽은 것으로 판명될 때 위를 절개하여 궤양을 관찰하였다. 통제 쥐는 실험 쥐를 시술한 다음날에 sodium thiopental로 마취시키고 위를 절개하여 궤양을 관찰하였다. 시술은 위의 분문 상단 0.5cm 부위의 식도와 십이지장 하단부를 각각 결찰한 다음 8cc-10cc 정도의 생리식염수를 주입하여 팽대시킨 후 10% 포르말린 용액에 3분간 처리하여 위표면을 경화시키고 대만부를 따라 절개하였다. 본 연구에서 사용된 위계양의 지표는 궤양의 수, 전체 길이, 수술 현미경(operational microscope)에 의한 평점, 슬라이드에 의한 평점, 면적계(planimeter)에 의한 손상면적의 비율등이다. 위계양의 전체 길이는 optic micrometer가 부착되어 0.1mm까지 측정할 수 있는 수술 현미경으로 측정하였으며 궤양의 수는 1mm이하인 것은 제외시키고 합산하였다. 수술 현미경에 의한 평가와 슬라이드 평가는 0-3 점으로 하였는데, 슬라이드 평가의 지수는 4명의 평가자가 독립적으로 평가한 점수들을 합산하고 그평균을 낸 것이다. 위계양의 면적비율은 위장의 슬라이드 사진을 환등기로 비추면서 1/2 절지 크기의 백지 위에 투영된 위장의 전체크기와 궤양의 크기를 정확히 복사 한 후, 위의 전체 면적 가운데 위계양의 면적비율을 면적계를 사용하여 백분율로 표시한 것이다.

### 결 과

실험집단의 쥐들은 실험 4일째부터 죽기 시작했으며 9일째 되는 날 18마리 모두가 사망하였다. 그러나 통제 쥐는 짝지워져 있는 실험 쥐가 죽기전까지 한 마리도 죽지 않았다. 실험전과 실험후간의 체중감소량은 두 집단간에 유의미한 차를 보였다(t=4.41, p<.01). 그리고 실험집단은 18마리 모두가 위계양을 나타냈으며, 반면 통제집단 어디에서도 아사 궤양의 특징인 전위부 궤양은 나타나지 않았다.

위계양의 정도를 나타내는 지표들 중, 위계양의 수에서는 집단간에 유의미한 차가 있었으며, 위 궤양의 전체 길이에서도 유의미한 차가 나타났다. 그리고 손상 면적의 비율, 수술 현미경 평가, 슬라이드 평가는 Mann-Whitney U test로 두 집단간의 궤양 발생정도를 비교하였는데, 손상 면적의 비율, 수술 현미경 평점, 슬라이드 평점이 모두 집단간에 유의미한 차가 있었다(표 1 참조).

### 실험 2

본 연구에서는 benzodiazepine계 약물인 chlordiazepoxide(CDP)와 삼환계 항울제인 amitriptyline(AMI)을 사용하여 활동 스트레스절차에서도 이 약물들이 항레

양효과를 나타내는지를 검토해 보려한다. 그런데, 선행 연구에 의하면 활동 스트레스 절차에서의 달리기 활동은 케양의 발전에 영향을 미치는 중요한 요인이다. 그러므로 benzodiazepine계 약물의 근육 이완효과는 제거되어야 한다. CDP는 장기투여했을 경우 근육 이완효과에는 내성(tolerance)이 생기지만 항불안효과와 항쾌양효과는 계속 유지된다(File & Hyde, 1978; File & Pearce, 1981; Margules & Stein, 1968:). 또한 TCA는 임상적으로 1-3주간의 투여에서 그 효과가 나타나는 것으로 알려져 있다(Reis등, 1984). 그래서 실험 2에서는 CDP와 AMI를 장기투여한 후 이 약물의 효과를 살펴보고자 한다. 더불어 스트레스 반응의 지표이자 위궤양 발생의 예측에 사용되는 체중감소량, 먹이 섭취량과 위궤양의 발생에 영향을 주는 달리기 활동을 측정하여 항정신성 약물들의 효과를 고찰하겠다.

## 방 법

### 피험동물

220±15g인 흰쥐 수컷 33마리를 피험동물로 사용하였다. 생리식염수를 주사하는 통제집단, benzodiazepine계 약물인 chlordiazepoxide 15mg/kg 투여집단, 항울제인 amitriptyline 10mg/kg 투여집단에 각각 11마리를 할당하였다.

### 실험기구

실험집단과 통제집단 모두 표준 활동바퀴취장을 사용하였다.

### 실험절차

실험실 온도는 23±1°C로 계속 유지시켰으며 각 집단은 실험에 들어가기 5일 전부터 약물투여를 시작하였다. 쥐의 체중이 200g에 도달할 경우 각 집단을 개별 취장에 넣고 이틀동안 실험실에 놓아두면서 오후 2:00시에 각 집단에 사전 약물 처치를 시작하였다.

먹이의 투여는 실험 1과 같은 제한급식이였다.

그 이외의 절차는 실험 1의 실험집단과 동일했다. 약물의 용량을 결정하기 위하여 CDP 3-30mg/kg, AMI 3-30mg/kg 장기투여로 예비실험을 한 결과, CDP 20mg/kg이상과 AMI 20mg/kg 이상은 달리기 활동을 억제시키므로 실험에서는 CDP 15mg/kg과 AMI

10mg/kg을 사용하였다. 생리식염수와 CDP 15mg/kg은 근육주사하였으며, AMI는 높은 용량의 근육주사에서 근육마비현상을 보이므로 AMI 10mg/kg은 복강주사로 약물을 투여하였다. CDP와 AMI는 증류수에 용해시켜서 1cc/kg로 투여하였다. 순용기간 이후의 본 실험은 6일간 실시되었으며 그 동안 약물투여는 계속되었다. 6일째 되는 날 10:00에 모든 쥐의 위를 절개하여 위궤양을 측정하였다.

## 결 과

약물을 투여하기 전 실험준비 단계에서는 각 집단에 11마리씩을 할당하였으나, 순용기간에 AMI집단에서 2마리, CDP집단에서 1마리가 질병등으로 각각 죽었으므로 총 30마리의 피험동물로 실험을 실시하였다. 6일간의 실험이 끝나기 전인, 다섯째 날에 통제집단 11마리 중 3마리, TCA집단 11마리 중 2마리가 각각 죽었으며, 죽은 쥐들은 모두 심각한 위궤양을 보였다.

실험 도중 죽은 쥐들은 선행 연구들을 토대로 볼 때 심각한 스트레스를 겪고있었던 쥐이며, 따라서 그 자료가 통계 처리에서 제외되어서는 안된다. 이러한 이유로 검증은 5일까지만의 자료를 토대로 실시하였다. 그림 1은 각 집단의 1일 달리기 활동량을 나타내는 것이며 그림 2는 체중의 변화, 그림 3은 1일 먹이 섭취량의 변화를 나타낸 것이다.

그림 1에서 볼 수 있는 것처럼 AMI투여집단과 CDP투여집단은 통제 집단보다 더 많이 달렸다(F(2, 27)=8.3, P<.01). 즉 이들 집단간에서 유의미한 차(F(2,

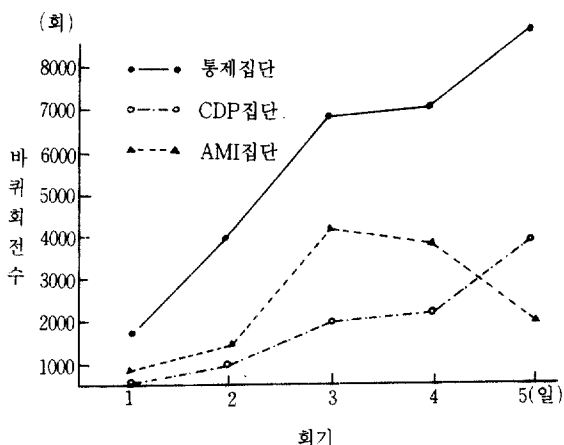


그림 1. 각 집단별 1일 달리기 활동량

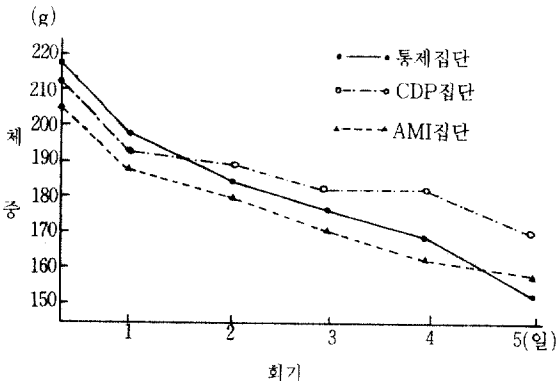


그림 2. 집단별 체중변화

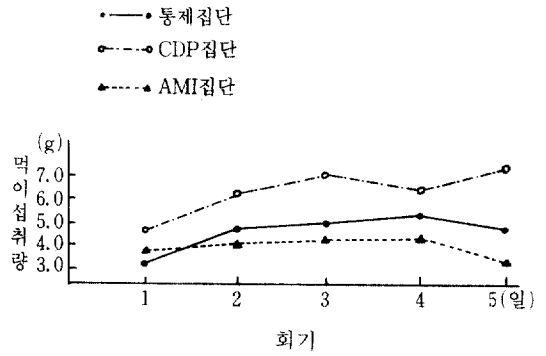


그림 3. 집단별 1일 먹이 섭취량

27)=8.3,  $P < .01$ )가 나타났으며 회기효과, 회기와 집단간의 상호작용효과도 유의하였다( $F(4, 108)=18.85, P < .01; F(8, 108)=3.57, P < .01$ ).

그림 2에서 볼 수 있는 것처럼 체중 감소량에서도 집단간의 유의미한 차( $F(2, 27)=5.82, P < .01$ )가 있었으며 회기, 집단과 회기의 상호작용효과도 나타났다( $F(4, 108)=39.21, P < .01; F(8, 108)=2.72, P < .01$ ). Duncan Multiple Range Test( $\alpha = .05$ )로 각 회기별로 사후비교를 실시한 결과 3,4회기에서 CDP투여 집단이 통제집단보다 체중이 더 적게 감소하였으며 5회기에서는 AMI 투여집단이 통제집단보다 더 적게 감소하였다.

그림 3에서 보듯이 먹이 섭취량에서도 집단간 효과와 회기효과가 유의하였다( $F(2, 27)=5.25, P < .01$ ;

$F(4, 108)=6.30, P < .01$ ). Duncan Multiple Range Test( $\alpha = .05$ )로 회기별로 분석해본 결과, 3회기와 5회기에서 CDP투여집단이 통제집단보다 유의미하게 더 많이 먹었으며 AMI투여집단은 통제집단과 유의미한 차이가 없었다.

위궤양의 정도는 위궤양의 수, 전체 길이, 손상면적의 비율, 수술 현미경 평점, 슬라이드 평점의 지수들로 집단간을 비교하여 표 2에서 제시하였다. 검증은 집단의 사례수가 적으며 집단간의 변량이 동질적이라 가정할 수 없으므로 Kruskal-Wallis Test로 분석하였으며 두 집단간의 비교는 Mann-Whitney U Test를 실시하여 분석하였다. CDP투여집단은 위궤양의 수( $U=22.0, P < .05$ ), 손상면적의 비율( $U=22.5, P < .05$ ), 수술 현미경 평점( $U=14.5, P < .01$ ), 슬라이드 평점

표 2 집단별 위궤양 지수의 평균과 표준편차 및 검정 통계치

	통제 집단 (N=11)	CDP 집단 (N=10)	AMI 집단 (N=9)	검정통계치
위궤양의 수	12.37 (12.08)	1.00 (1.76)	4.89 (6.66)	$\chi^2 = 6.64 *$
전체길이	17.59 (18.49)	2.47 (3.31)	10.19 (15.73)	$\chi^2 = 3.81$
손상면적의 비율	0.0124 (0.0111)	0.0003 (0.0004)	0.0067 (0.0149)	$\chi^2 = 6.07 *$
슬라이드 평점	1.66 (0.99)	0.33 (0.47)	1.08 (1.01)	$\chi^2 = 8.37 *$
수술현미경 평점	1.82 (0.98)	0.40 (0.70)	1.00 (1.00)	$\chi^2 = 8.97 *$

\* 전체 길이에서의 단위는 mm. ( )는 표준편차 \* :  $p < .05$ , \*\* :  $p < .01$

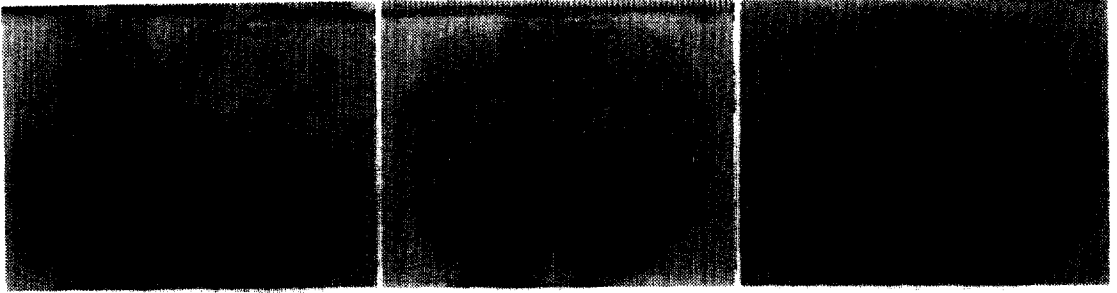


그림4. 대표적 위궤양사진 왼쪽에서부터 통제집단, CDP투여집단, AMI투여집단

( $U=16.0$ ,  $P<.01$ )에서 통제집단보다 유의미하게 적게 나타났으며, AMI 투여집단은 5가지 지표 어디에서도 통제집단과 차이를 보이지 않았다. 그림 4는 3집단에서 나타난 대표적인 위궤양 사진으로서, 왼쪽에서부터 통제집단, CDP투여집단, AMI 투여집단이다.

실험2의 결과를 종합해 보면, CDP투여 집단은 달리기 활동량과 체중 감소량에서는 통제집단에 비해 더 적었으며, 먹이 섭취량은 통제집단보다 더 많았다. 그리고 위궤양의 정도는 통제집단보다 덜 심각하였다. 이것은 실험2의 가설을 지지하는 것으로 CDP가 스트레스 반응과 스트레스 궤양을 약화 또는 억제시킴을 나타내는 것이다. 그러나 AMI 집단은 달리기 활동만을 감소시켰을 뿐 체중 감소량과 먹이 섭취량에서는 통제집단과 차이를 보이지 않았으며 위궤양 발생도 억제시키지 못하였다.

## 논 의

본 연구의 실험1에서는 활동 스트레스 절차를 사용하여 스트레스 궤양을 유발시켜보고, 이 절차에 포함되어있는 제한된 급식의 효과를 실험적으로 통제 한 후 달리기 활동이 위궤양의 발생에 미치는 영향을 고찰하고자 하였다. 그 결과 하루 한 시간씩 급식하고 달리기 활동을 할 수 있었던 실험 집단은 달리기 활동을 할 수 없고 실험 집단이 먹은 먹이량 만큼만 먹었던 통제집단에 비해 체중 감소량이 유의미하게 컸으며 위궤양도 더 심하게 나타났다. 실험1에서 실험집단이 체중이 크게 감소하고 위궤양도 더 심하게 나타났다는 결과는 선행연구들(Paré, 1975; Paré et al, 1980)과 일치하는

것으로 활동스트레스절차에서 달리기 활동이 위궤양을 악화시키는 주요한 요인임을 시사한다. 한편 실험집단과 통제집단에서는 아사 궤양의 특징인 전위부 궤양이나 십이지장 궤양은 관찰되지 않았다. 하루 한 시간씩의 급식 계획에도 불구하고 전위부의 손상이 발견되지 않았으며 선위부에만 미란 및 궤양이 생성되었다는 것은 선행 연구(Paré, 1973, 1975)와 일치하는 결과로 활동 스트레스 절차가 스트레스 궤양을 유발시키는 절차임을 지지하는 현상이다.

그러나 실험1의 결과는 몇몇 점에서 선행연구와 차이를 보이고 있다. paré등(1975, 1980)의 연구에서 활동바퀴에 접근할 수 있고 하루 한 시간씩 급식받은 쥐들은 실험 7일째부터 사망하기 시작하였으며 16일까지도 생존하였다. 그러나 본 연구의 실험1에서는 실험 4일째부터 죽기 시작하였으며 9일째 날까지 18마리 모두가 사망하였다. 이렇게 사망시작일자 및 생존기간이 선행 연구들에 비해 더 빨라진 현상은 선행연구와 본 연구간의 실험환경과 실험절차의 차에 의한 것으로 생각된다. 선행연구들에서는 실험실 온도를  $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였지만 본 연구의 실험1은 실험을 실시할 때가 겨울철인 관계로 실험실 온도를  $20\pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 밖에 유지할 수가 없었다. 이러한 실험실 온도에서의 차이가 쥐의 사망률을 높였다고 해석된다. Paré(1976)는 달리기 활동이 체온유지행동(thermoregulatory behavior)임을 주장한 바 있으며 본 연구의 예비실험에서도 실험실 온도는 달리기 행동 및 위궤양에 지대한 영향을 미치는 요인이었다. 이러한 사실로 미루어 볼 때 달리기 활동은 체온조절과도 관련있는 요인이며 실험1과 선행연구간에 사망 시작일과 생존 기간에서 차이를 보이는 것은

두 실험실 온도간의 차에 의한 것으로 여겨진다. 또한 선행 연구와 실험1은 실험 절차에서도 다소간의 차이가 있다. Paré(1975, 1980)의 연구에서는 순용기간이 각각 4일(1980), 5일(1975)이었으며 순용기간동안 미닫이문을 닫아서 활동 바퀴에 접근할 수 없게 하였으나 본 실험에서는 순용기간이 3일이었으며 그 기간동안 미닫이문을 열어두어 달리기 활동을 할 수 있게하였다. Tsuda등(1982b)은 순용 기간에 활동 바퀴에 접근하여 달리기 활동을 할 수 있었던 쥐는 이후의 제한급식 절차에서 위궤양의 발생률이 증가된다고 보고하면서 이러한 현상을 점화 효과(priming effect)라 명하였다. Tsuda의 실험 절차에서, 3일간의 순용기간 동안 활동 바퀴에 접근할 수 있었던 집단은 6일간의 실험 기간 동안 모두 궤양이 발생하였다. 이러한 선행 연구들로 미루어 볼 때 실험1의 실험집단이 사망시작일과 생존 기간에서 Paré의 연구 결과와 차이를 보이는 것은 실험실 온도와 순용 절차에서의 차에 기인한 것이라 볼 수 있다.

실험2에서 활동 스트레스 궤양에 대한 항정신성 약물의 효과를 고찰하기 위해 생리식염수 1cc/kg를 투여하는 통제 집단, CDP 15mg/kg, 1cc/kg 투여집단, 삼환계 항울제의 하나인 AMI 10mg/kg, 1cc/kg 투여집단을 설정하고 스트레스 반응과 위궤양의 정도에 각 약물들이 어떠한 효과를 나타내는가를 관찰하였다. 그 결과 benzodiazepine계 약물인 CDP 투여집단이 보여준 활동량, 섭식량, 체중감소량 및 위궤양 정도의 특징적 변화는 CDP가 스트레스 반응과 스트레스 궤양을 억제한 것으로 보고된 기존의 연구 결과들(박영숙, 1988; Dasgupta & Mauhenjee, 1967; File, 1980, 1984; File & Pearce, 1981)과 일치한다.

그러나 AMI 투여집단은 달리기 활동만을 완화시켰을 뿐 체중과 먹이 섭취량에서는 통제집단과 차이를 나타내지 않았으며, 위궤양도 약화시키는 경향성은 있었으나 통계적으로 유의미한 차는 아니었다. 선행연구들에 의하면 AMI는 불안과 관련되어 나타나는 시상하부-뇌하수체-부신피질계의 과활동을 감소시키며 공황불안을 감소시킨다. 그러나 이 약물이 일반적인 불안을 감소시킨다는 연구결과는 아직 보고되어진 바 없으며 심리적인 고통이나 좌절등에서 어떤 작용을 하는지도 보고된 바 없다. 활동 스트레스 상황에서 가정되는

불안은 갑작스런 먹이박탈과 제한된 급식계획에서 비롯된 만성적이고 일반화된 불안으로 AMI가 이러한 불안을 감소시키지 못했을 수도 있다.

본 실험을 통해 관찰된 또 하나의 현상은 피험동물의 생리적인 활동수준이 위궤양의 발전과 깊이 연관되어 있다는 것이다. Paré(1975)는 순용기간 동안에 높은 활동성을 보이는 쥐는 낮은 활동성을 보이는 쥐보다 실험 중 달리기 활동이 더 많았으며 더 빨리 사망한다고 보고하였다. 실험 후 행동 변화에 관한 자료를 면밀히 검토해 본 결과, 순용 기간 동안의 달리기 활동 수준은 실험기간 동안의 달리기 활동 및 궤양의 발생에 큰 영향을 미치는 요인임을 알 수 있었다. 순용 기간 동안 평균보다 더 많이 달렸던 쥐들은 실험 기간 동안에도 더 많이 달렸으며 궤양도 심했던 반면, 평균보다 적게 달렸던 쥐들은 실험 기간 동안 낮은 달리기 활동을 보였으며 궤양도 심하지 않았다. 이처럼 동물의 생리적인 활동수준이 달리기 활동 및 위궤양의 심각도에 영향을 미친다는 사실을 고려해 볼 때, 앞으로의 실험들은 생리적 활동 수준이 동일한 집단을 대상으로 실험을 행하거나 각 수준에 따라 집단을 나누어서 약물의 효과를 고찰하는 것이 유용할 것이다.

## 참고문헌

- 박영숙·김기석(1988). 스트레스 반응에 항정신성 약물이 미치는 효과. *임상심리학회지*, 7(1), 1-20.
- 박종환(1980). 항정신성 약물 및 Ethanol이 위장 기능에 미치는 영향. 연세 대학교 대학원 박사학위 청구논문.
- Asterita, Mary F.(1985). *The physiology of stress*. New York: Human Science Press.
- Brady, J.V.(1963). Further comments on the gastrointestinal system and avoidance behavior. *Psychological Report*, 12, 742.
- Brodie, D.A., & Hanson, H.M.(1960). A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology*, 38, 353-360.
- Clark, W.G., Brater, D.C., & Johnson, A.R.(1988). *Goth's medical pharmacology*. Toronto. The C. V.



- Mosby Company.
- Charney, D.S., Heninger, G.R., & Breier, A.(1984). Noradrenergic function in panic anxiety. *Archives of General Psychiatry*, *41*, 751-763.
- Dairman, W.M. & Juhase(1978). A Study in mice of benzodiazepine-anticholinergic interaction: protection against restraint-immersion and forced exertion-induced gastric mucosal erosion. *Pharmacology*, *17*, 104-112.
- Dasgupta, S.R., & Mukherjee, B.P.(1967). Effect of Chlordiazepoxide on stomach ulcers in rabbit induced by stress. *Nature*, *215*, 1183.
- File, S.E., Mabbutt, P.S., & Pearce, J.B.(1980). How do benzodiazepines reduce formation of gastric stress ulcer? *Proceedings of the B.P.S.*, 228-229.
- File, S.E., & Pearce, J.B.(1981). Benzodiazepines reduce gastric ulcers induced in rats by stress. *British Journal of Pharmacology*, *74*, 593-599.
- Green, J.P., Maayani, S.(1977). Tricyclic Antidepressant drugs block histamine H<sub>2</sub> receptor in brain. *Nature*, *269*, 163-165.
- Haggerty, J.J., & Drossman, D.A.(1985). Use of psychotropic drugs in patients with peptic ulcer. *Psychosomatics*, *26*, 277-284.
- Hara, C., Manabe, k., & Ogawa, N.(1981). Influence of activity-stress on thymus, spleen and adrenal weights of rats; possibility for an immunodeficiency model. *Physiology and behavior*, *27*, 243-248.
- Insel, T.R., Ninan, T., & Aloji, J.(1984). A benzodiazepine receptor mediated model of anxiety. *Archives of General Psychiatry*, *41*, 741-750.
- Levrat, M., & Lambert, R.(1959). Experimental ulcers produced in rats by modification of environment. *Gastroenterology*, *37*, 421-426.
- Manning, F.J., Wall, H.G., Montgomery, C.A., Simmons, C.J., & Sessions, G.R.(1978). Microscopic examination of the activity-stress ulcer in the rat. *Physiology and behavior*, *21*, 269-274.
- Marqules, D.L., & Stein, L.(1968). Increase of "anti-anxiety" activity and tolerance of behavioral depression during administration of oxazepam. *Psychopharmacologia*, *13*, 74-80.
- Marsh, J.T., & Rasmussen, A.F.(1960). Response of adrenals, thymus, spleen and leucocytes to shuttle box and confinement stress *Proceedings Society for Experimental Biology and Medicine*, *104*, 180-184.
- Paré, W.P., & Houser, V.P.(1973). Activity and food-restriction effects on gastric glandular lesions in the rat; the activity-stress ulcer. *Bulletin of psychonomic society*, *2*, 213-214.
- Paré, W.P.(1975). The influence of food consumption and running activity on the activity-stress ulcer in the rat. *Digestive Disease*, *20*, 262-273.
- Paré, W.P., Natelson, B.H., Vincent, G.P., & Isom, K.E.(1980). A clinical evaluation of rats dying in the activity-stress ulcer paradigm. *Physiology and Behavior*, *25*, 417-420.
- Pfeiffer, C.J.(1970). Gastrointestinal response to malnutrition and starvation. *Postgraduate medicine*, 110-116.
- Rasmussen, A.F.(1969). Emotions and immunity. *Annals of the New York academy of science*, *164*, 458-461.
- Reis, R.K., Guilbert, d.A., Wayne, K.(1984). Tricyclic antidepressant therapy for peptic ulcer disease. *Archives of international medicine*, *144*, 566-569.
- Price, L.H., Charney, D.S., Rubin, A.L., & Heninger, G.R.(1986).  $\alpha_2$ -adrenergic receptor function in depression. *Archives of General Psychiatry*, *43*, 849-858.
- Senay, E.C. & Levine, R.J.(1967). Synergism between cold and restraint for rapid production of stress ulcer in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *124*:1221-1228.
- Solomon, G.F.(1969). Stress and antibody response in rats. *International Archives of Allergy*, *35*, 97-104.
- Tsuda, A., Tanaka, M., Iimori, K., Ida, Y. & Nagasaki, N.(1981a). Effects of divided feeding on activity-stress ulcer and the thymus weight in the rats. *Physiology and Behavior*, *27*, 349-353.

- Tsuda, A., Tanaka, M., Kohno, Y., Nishikawa, T., Iimori, K., Nakagawa, R., Hoaki, Y., Ida, Y. & Nagasaki, N.(1982a). Marked enhancement of noradrenaline turnover in extensive brain regions after activity-stress in rats. *Physiology and Behavior*, **29**, 337-341.
- Ushijima, I., Mizuki, Y., Hara, T., Kudo, R., watanabe, k., & yamada, M.(1986). The role of adenosinergic, GABAergic and benzodiazepime systems in hypermotuality and ulcer formation in stressed rat. *Psychopharmacology*, **89**, 472-476.
- Vincent, G., Pare, W.P., & Glavin, G.B.(1980). The effects of food deprivation on restraint induced gastric lesions in the rat. *Physiology and Behavior*. **25**, 727-730.
- Weiss, J.M.(1970). Somatic effects of predictable and unpredictable shock. *Psychosomstic Medicine*, **32**, 397-408.
- Weiss, J.M.(1984). Behavioral and psychological influences on gastrointestinal pathology :experimental technique and findings. In Gentry, W.D. *Handbook of behavioral medicine*. New York;The Guilford: 174-221

원고 초본 접수 : 1989. 10. 23  
 최종 수정본 접수 : 1989. 11. 22

## **Effects of Psychotropic Drugs on Activity Stress Ulcer**

Jae-Hong Chang and Ki-Suk Kim

Korea University

This study investigated the impact of stress by activity stress ulcer paradigm on the physical and behavioral changes and ulceration, and examined the effects of psychotropic drugs. In experiment I, 36 male albino rats were randomly allocated into two groups: (1) experimental group and (2) food-yoked control group. Rats in the experimental group were given continuous access to food, water and the running wheel during a 3-day habituation period, while the control group did not have the running wheel. The experiment was conducted until all experimental rats were dead. The food-yoked control rats were killed 24 hours after their experimental mate had died and their body weight loss and ulcer severity were measured. Results indicated that the ulceration and body weight loss of the control group was less than that of the experimental group. In experiment II, each of the 33 albino rats was randomly assigned to one of the following three groups: saline group, chlordiazepoxide(15mg / kg, i.m.), amitriptyline(10mg / kg, i.p.). Each of the rats was injected with respective drug or saline once a day during habituation and experiment. After 3-day habituation period, the experiment has been conducted for 6 days and the rats were killed on the last day. The CDP group showed a significant reduction in activity wheel revolution, their body weight loss was less, their food consumption was more, and their ulceration was less than the control group. There were no significant differences between the amitriptyline and control group in terms of body weight loss, food consumption and ulceration except a reduction in activity wheel revolution.