

항불안제와 소화성궤양 치료제가 스트레스로 유발되는 위손상에 미치는 효과

고 경 남 · 김 기 석

고려대학교 심리학과

본 연구에서는 쥐를 피험동물로 사용하여 전기쇼크로 인한 갈등스트레스가 심리적 스트레스를 발생시키는데 효과적인가 보고자하였다. 또한 H₂수용기 차단제로 위궤양치료제로 쓰이고 있는 라니티딘과 벤조디아제핀계 약제의 소진정제인 로라제람이 그와 같은 스트레스로 인한 위손상에 미치는 효과를 알아보고자 하였다. 약물의 효과를 알아보기 위하여 라니티딘 투여집단, 로라제람 투여집단, 라니티딘과 로라제람을 동시에 투여하는 집단, 중류수를 투여하는 집단으로 나누었다. 각집단의 피험동물들 스키너상자에 넣기 30분전에 약물을 양쪽 다리에서 0.05cc씩 근육주사하였고 12시간마다 재주사하였다. 스트레스를 유발시키기 위한 전기쇼크는 1.0mA에서 시작하여 12시간마다 0.3mA씩 올려 주었다. 실험기간은 48시간으로 그동안 쥐가 지렛대를 누른 횟수, 체중감소량, 물섭취량을 측정하였으며 실험이 끝난후 위손상(미란을 포함)의 정도를 파악하였다. 실험결과, 로라제람이 투여된 집단만이 위손상발생이 유의미하게 억제되었다. 그 외의 다른 측정 지표에 있어서는 집단간에 유의미한 차이를 보여주지 않았다. 이러한 결과는 로라제람과 같은 소진정제가 라니티딘과 같은 장에 직접 작용하는 히스타민 억제제보다 갈등스트레스로 인한 궤양 발생을 억제하는데 효과적임을 뜻한다.

소화성궤양은 정신-신체질환의 전형적인 증상이다(Kolb 1977). Selye(1950)가 스트레스라는 개념을 도입한 이래 현대사회에서는 스트레스가 가져다주는 정신·신체적 질병에 많은 관심을 가지게 되었다.

신체가 스트레스를 경험하게 되면 스트레스를 제거시키거나 감소하기 위하여 일련의 생리적, 신체적 반응을 일으키는데 이를 스트레스 대응반응이라고 한다. Selye에 의하면 스트레스 대응반응이란 다양한 자극에 대한 신체의 비특정적(nonspecific) 반응으로 이 비특정적으로 유발된 변화를 일반 적응징후군(general adaptive syn-

drome)이라 하였다(1950, 1979). 이 징후군의 첫단계인 경각반응 단계(alarm reaction phase)는 유기체가 스트레 유발자(stressor)에 직면하게 될때 나타내는 최초의 즉각적인 반응단계로서 체온 감소, 혈압상승 등의 전형적인 증상을 보이며 신체내에서는 부신피질 이 확장되고 아드레날린이 증가한다. 둘째 단계는 저항단계(resistance phase)로 이때에는 스트레스 유발자에 적응하여 유기체는 부신피질 활동을 증가시켜 내적항상성을 회복하려고 한다. 마지막 단계는 고갈단계(exhaustion phase)로 스트레스 자극이 아주 심하거나 지속적인때 생기는 단계로서 질병이 생

기거나 죽음에 이르게 된다.

Selye(1950) 이후 여러 연구에서 스트레스가 소화기계, 호흡기계, 면역계, 심장 혈관계등의 질병에 관여한다는 연구결과들이 보고되었다(Asterita, 1985). 실험동물을 사용하여 가장 용이하게 발생시킬 수 있는 장애가 소화성 궤양이므로 심리적 요인이 신체질환에 어떻게 영향을 미치는가를 연구하기 위하여 많은 실험에서 소화성 궤양을 유발시켜 그 발생과정과 위산분비의 변화를 연구하였으며 각종 약물이 소화성 궤양에 미치는 효과도 연구하였다(박영숙·김기석, 1988).

소화성 궤양을 유발시키기 위하여 피험동물에 가하는 주된 스트레스 유발인자로는 회전드럼을 사용한 강제운동, 조명변화, 소음, 저온, 구금, 음식 박탈, 활동 스트레스, 전기쇼크 등을 들수 있는데, 초기 연구에서는 강제운동, 조명, 소음, 저온 등을 사용하였으며 최근에는 주로 구금, 음식박탈, 활동스트레스, 전기쇼크 등을 단일하게 또는 혼합하여 사용하고 있다(Par'e, 1986).

최근 스트레스로 발생한 위궤양에 항정신성 약물이 유효하다는 여러 연구 결과가 발표되었다. 활동스트레스를 사용한 장재홍과 김기석의 연구(1989)에서는 벤조디아제핀(benzodiazepine)계 약물의 하나인 클로르다이제폭사이드(chlordiazepoxide: CDP)를 장기투여한 집단과 삼환성 항우울제의 하나인 아미트립틸린(amitriptyline: AMI)을 장기투여한 집단으로 나누어 실험한 결과, CDP투여집단은 생리식염수 통제집단에 비해 달리기와 체중감소량등의 스트레스반응은 감소하였고 위궤양 정도도 유의미하게 감소하였는데 이는 기존의 다른 연구 결과들(박영숙·김기석, 1988; Dairman & Juhase, 1978; Dasgupta & Mauhenjee, 1967; File, 1984; File & Pearce, 1981)과 일치하는 결과이다. 그러나 AMI투여집단은 달리기 활동에서만 완화되었을 뿐 체중과 먹이 섭취량에서는 통제집단과 차이를 나타내지 않았고 위궤양에서는 악화되는 경향성이 있었으나 통계적으로 유의미하지는 않았다.

항정신약물중 하나인 클로르프로마진(chlorpromazine)은 위산분비를 감소 시키지만 유리산도는 현저하게 변화시키지 않는다(Haverback, Stevenson, Siverdsma & Terry, 1955). 스트레스성 질환의 보조치료제로 널리 이용되는 다이아제팜(diazepam)은 시상하부와 변연계에 작용하며 위장운동을 억제하여 위의 내용물을 비우는데 현저히 지연시키고(Birnbaum, Ben-Menachen & Schwarz, 1970) 위산분비를 억제한다고 간주되어 소화성궤양 치료에 사용되고 있다.

소화성궤양은 위액중 펩신(pepsin)이나 염산(HCL)과 같은 공격요인(aggressive factor)과 위점막(mucosa)등의 점막방어요인(mucosal defensive factor)간의 균형이 깨어질 때 발생한다(Shay, 1961). 벽세포(parietal cell)에서 분비되는 염산과 주세포(chief cell)에서 분비되는 펩신은 자가소화(autolysis)작용으로 점막과 근층을 파괴시킨다. 점막은 이러한 공격요인으로부터 위점막을 보호하는 기능을 가지고 있다. 그러나 공격요인의 양이 상대적으로 증가하여 방어능력을 초과하거나 공격요인의 양이 증가하지 않더라도 점막허혈(mucosal ischemia)로 혈량이 감소하거나 점막이 파괴될 경우에는 두 요인간의 균형이 깨어져서 위벽에 미란이나 궤양이 발생한다(Kivilaakso, 1985; Mozisik & Javor, 1988).

공격요인의 생산은 히스타민 수용기(histamine receptor)가 자극됨으로써 일어나게 된다. 히스타민 수용기는 두 가지 형태로 H_1 수용기와 H_2 수용기가있다. H_1 수용기는 메피라민(mepyramine)으로 차단되며 장 및 기관지 등의 평활근 수축에 관여한다. H_2 수용기는 아데닐레이트 사이클레이스(adenylate cyclase)를 통해 위산분비와 심박율 증가를 억제하며 췌의 경우에 자궁수축을 억제한다.

염산을 분비하는 벽세포는 아세틸콜린, 히그타민, 가스트린 등에 의해서 자극되기 때문에(Soll & Grossman, 1979), 염산분비를 감소시키려고 할 경우에는 항콜린성 약물이나 항히스타민제인

시메티딘(cimetidine), 라니티딘 등을 사용한다(Haggerty & Drossman, 1985).

항히스타민제에 대하여 여러 연구가 진행되었다. 그리하여 개발되지 오래되지 않은 라니티딘의 H_2 수용기에 대한 길항작용이 널리 사용되고 있는 시메티딘보다 용량에 따라 4배에서 19배까지 더 강력한 효과를 나타낸다는 결과가 보고되었다(Cheret, Pignal & Lewin, 1981). 따라서 이와 같은 강력한 H_2 수용기 차단제는 전기쇼크 스트레스에 의해 발생하는 위궤양 발생을 감소시킬 것이라고 생각할 수 있다.

본 연구에서는 소진정제(minor tranquilizer) 중의 하나인 로라제팜이 스트레스로 유발되는 위궤양 발생에 강력한 억제효과를 나타낼 것인가 검증하고자 하였다. 그 이유는 모든 소진정제들은 공통되는 다섯가지의 약리적 작용을 보여주기 때문이다. 그 약리적 작용이란 1)항불안 2)항경련 3)진정-수면 4)근육이완 및 5)고통에 대한 망각이다(Rinaldi, 1975). 로라제팜은 다른 벤조디아제핀계 약물에 비해 특히 예언적 항-불안검사(preditive anti-anxiety test)에서, 즉 돌림바퀴 회피연구(treadmill avoidance study)나 조건억제 학습검사(conditioned suppression learning test)에서 강력한 효과를 나타내었다. 이외에도 메트라졸 경련(metrazol convulsant)과 전기쇼크 발작(electric shock seizure)에 대해 강력한 항경련(anticonvulsant)을 나타낸다.

또한 로라제팜은 쥐에게서 공포조건화(fear-conditioning)를 억제하는 데 있어서 벤조디아제핀계의 약물 중에서도 가장 효과가 좋은 약이라는 결과가 보고되었다(Alps, Harry & Southgate, 1973). 따라서 로라제팜은 전기쇼크에 대한 공포조건화를 억제하고 혐오적 자극에 대해 안정효과를 가져다 주므로해서 전기쇼크로 인한 스트레스를 줄일 것으로 생각된다.

본 연구에서는 전기쇼크로 유발되는 스트레스가 효과적인 심리적인 스트레스인가 살펴보고 또한 소진정제인 로라제팜과 히스타민차단제로, 위

궤양 치료제로 사용되고 있는 라니티딘이 전기쇼크 스트레스로 유발된 위손상에 어떠한 효과가 있는지 살펴보고자 한다. 아직까지 라니티딘과 로라제팜을 동시에 투여하여 스트레스로 유발된 위궤양에 대한 약의 효과를 자세히 밝힌 연구는 최소하기 때문에 본연구에서는 또한 라니티딘과 로라제팜을 함께 투여하면 상승효과를 나타낼 것인지도 살펴보고자 한다.

방 법

피험동물

피험동물로는 수컷 흰쥐를 사용했다. 사육실 온도는 섭씨 23°C로 일정하게 유지하였고 10:00에서 22:00까지 낮주기로 통제하였다. 실험이 시작되기전에 24시간동안 먹이를 박탈하였다. 실험이 시작될 때의 피험동물 몸무게는 200-280 g이었다.

실험기구

실험상자는 실험동물이 한 마리씩 들어가도록 되어 있는 표준스키너 상자이며 그 안에 불투명 아크릴로 격막을 설치하여 지렛대를 향한 전후운동과 약간의 좌우 운동이 가능한 공간을 제공하였다. 따라서 지렛대누르기 반응이 용이하고 불필요한 탐색활동이 제한되었으며 실험기간 중 물 섭취는 자유롭게 하였다. 이 스키너 상자를 방음장치 안에 넣었다. 이러한 방음상자는 8개가 한 세트로 일회 실험시 동시에 사용되었고, 실험동물이 스키너 상자 앞쪽에 위치한 지렛대를 누르는 순간, 전기쇼크가 중단되거나 지연되도록 장치되었다. 쇼크발생에는 0~1400V A.C 가변전원을 사용하며 280K Ω 의 저항이 직렬로 연결되어 0에서 5mA까지의 범위에서 임의로 쇼크강도를 조정할 수 있다. 또한 꼬리의 쇼크 민감도를 실험기간동안 계속 유지하기 위하여 12시간마다 쇼크 강도를 0.3mA씩 수동으로 증가시켰다. 전기 쇼크는 쥐꼬리에 부착된 전극과 발바닥 밑의 바닥에 연결된 전극을 통해

가하여졌다. 1cm×1cm의 동판전극을 꼬리에 부착하였고 떨어지지않도록 면반창고로 감았다. 꼬리 앞 부분에 플라스틱 판을 끼운 다음 중간 부위의 꼬리둘레에 부드러운 고무 완충물을 두르고 면반창고로 감아 고정시켰다. 고무완충물과 플라스틱 보호판 사이에 아크릴결벽을 설치함으로써, 동물의 행동에는 최소한의 제한을 가하면서도 꼬리 전극을 안전하게 유지할 수 있었다.

실험절차

본 실험에 들어가기 최소한 30분 전에 실험군 I, II, III 및 통제군에게 각각 근육주사로 양쪽다리에 0.05cc씩 약물을 주사하였는데, 그 자세한 내용은 다음과 같다. 실험군 I은 라니티딘을, 0.05cc씩 양쪽 다리에, 실험군 II는 로라제팜을 0.05cc씩 양쪽 다리에, 실험군 III은 오른쪽 다리에 라니티딘을, 왼쪽 다리에 로라제팜을 각각 0.05cc씩 주사하였다. 그리고 통제집단은 주사용 증류수를 0.05cc씩 12시간마다 주사하였다. 한쪽 다리에만 0.1cc의 약물을 주사할 수 있었음에도 불구하고 양쪽 다리에 나누어 준 까닭은 세번째 실험집단과 투여량을 동일하게 하기 위해서이다.

주사한 뒤 스키너 상자에 넣고 사전훈련을 실시하여 피험동물에게 전기쇼크를 피하기 위하여 지렛대를 누르도록 학습시켰다. 사전 훈련의 절차는 뒤에 전기쇼크가 따를 것이라는 경고 청각신호를 5초간 제시해 주고, 청각신호 종결과 동시에 전기쇼크를 가했는데, 전기쇼크의 지속시간은 10초였고, 전기쇼크의 강도는 0.5mA로 부터 1.0mA로 수동으로 피험동물의 학습상태의 여하에 따라 조정하며 학습시켰고, 1분 간격으로 실시하였다. 처음에는 피험동물이 경고신호에 주의를 기울이거나 지렛대 방향으로 자세를 취하거나 몸을 움직이는 행동에 대해서도 전기쇼크를 중단시키는 피이드백을 주다가 점차 지렛대 누르기 행동에 대해서만 피이드백을 주고, 어느 정도 지렛대누르기 행동이 학습되면 훈련간 시간 간격을 2분으로 늘려서 2분 간격훈련에서도 고정된 학습 결과를 보이면 사전

학습훈련을 완료하였다.

본 실험 절차에서는 먼저 전기쇼크를 경고해주는 경고신호가 5초간 연속음(1KHz, 90dB)으로 제시될 때 피험동물이 지렛대 누르기 대응행동을 보이지 않으면 경고신호가 종결되면서 전기쇼크가 가해지는데, 전기쇼크는 10초 동안 지속된다. 피험동물이 경고신호시 지렛대를 누르면 전기쇼크는 2분간 지연되고 2분후에 경고신호가 다시 시작된다. 만약 전기쇼크가 제시되는 동안 지렛대를 누르면 전기쇼크는 즉각 종결되고 그로부터 2분후 경고신호가 다시 제시된다. 그 외 어느 때라도 지렛대를 누를 때마다 2분 동안 전기쇼크를 회피할 수 있게 된다. 전시쇼크는 1초 가운데, 200msec 동안에는 쇼크가 가해지고 800msec 동안에는 쇼크가 꺼지는 단속적인 펄스로써 실험 시작시의 쇼크 강도는 1.0mA였다.

실험 동물의 꼬리에 두 전극을 부착하는 Weiss 방식을 피하고 박영숙과 김기석(1988)이 개발하여 사용한 뒷발 부위의 바닥의 격자와 꼬리 부착전극을 통해서 쇼크를 가하였으며, 12시간마다 0.3mA씩 수동으로 올려주었다. 예비 실험에서 관찰한 바에 의하면 실험 동물이 오랜동안 동일한 강도의 쇼크를 받게 되면 쇼크에 따른 통증을 느끼는 정도가 감소되어 지렛대누르기 반응이 현저하게 저하되었는데 12시간 마다 0.3mA씩 전시를 올려줌으로써 지렛대 누르기 수준이 양호하게 유지되었다. 이러한 조건에서 48시간동안 실험하였다. 모든 실험 절차는 컴퓨터에 의해 자동적으로 통제되었다.

실험이 실시되는 동안 자유롭게 물을 마실 수 있도록 100ml의 물을 메스실린더에 넣어서 실험상자에 부착하였다. 실험후 물섭취량을 측정하였다. 실험이 종결된 후 체중을 잰 다음 위장을 적출하고 위궤양을 평가하였다.

측정지표

본 실험에서는 지렛대 누르기의 빈도, 전기쇼크 받은 빈도 및 시간, 체중 감소량, 물 섭취량, 위 손상을 측정지표로 선정하였다.

(1) 지렛대 누르기: 스트레스 상황에서 일반 활동이나 탐색 활동은 감소 하나 대응 행동은 증가한다고 보고되었다. 스트레스 유발인자로써 전기쇼크를 가하는 본실험에서 이러한 자극에 대한 대응 반응의 지표로서 지렛대 누르기를 선택하였다. 총 지렛대 누르기 반응뿐 아니라 경고신호가 울리는 동안의 지렛대 누르기 회피반응, 전기쇼크 동안의 지렛대 누르기 도피반응 및 도피실패 횟수를 측정하였다.

(2) 체중감소: 체중감소 역시 장기간 스트레스 자극에 따라 나타나는 예민한 행동 지표이므로 선정하였다.

(3) 물 섭취량: 스트레스 자극후 갈증을 느끼게 되고 물 섭취량이 증가된다고 알려져 있기 때문에 스트레스 기간중의 물 섭취량을 지표로 삼았다.

(4) 위손상 검사: 본 연구는 신경 안정제와 제양 치료제가 스트레스 유발인자에 의해 유발되는 제양에 어떠한 효과가 있는지를 살펴 보고자 하였으므로 스트레스 자극후 위손상을 측정지표로 하였다. 실험이 종료되면 위손상 평가를 위해 실험 동물을 치오펜탈소듐(thiopental sodium)으로 마취하고 위 부분상단 0.5cm정도에 있는 식도와 유문하단의 십이지장을 아래로 10cm정도로 절찰하여 적출하였다. 적출한 위-십이지장에 10cc 정도의 식염수를 주입하여 팽대시킨 후 10% 포르말린 용액에 처리하여 3분 정도 지나 위표면이 적절히 경화되면 위와 십이지장을 분리시킨 다음 위는 대만 부를 따라 절개하여 펼치고, 십이지장은 안쪽 중양선을 따라 절개하여 펼쳐 식염수로 깨끗이 씻은 다음 9×9cm의 투명 아크릴판 위에 펼쳐서 제양의 수, 길이, 면적, 색조를 수술 현미경하에서 평정하였다.

결 과

각각의 네 집단에서 8마리에 대한 자료를 얻었다. 스트레스기간동안 로라제팜집단, 라니티딘집

단, 로라제팜과 라니티딘 동시투여집단, 중류수통제집단 순으로 나타난 체중변화량의 평균과 표준편차는 27.00 (2.52), 33.14 (3.91), 28.88 (4.30), 30.38 (3.68)이다. 로라제팜집단, 라니티딘집단, 로라제팜과 라니티딘 동시투여집단의 각집단의 체중변화량을 통제집단의 체중변화량과 비교하기 위하여 t검정한 결과, 어떠한 집단에서도 유의미한 차이가 나지않았다. 로라제팜집단, 라니티딘집단, 로라제팜과 라니티딘 동시 투여집단, 중류수통제집단순으로 나타난 물섭취량의 평균과 표준편차는 24.50cc(2.99), 15.88cc(4.30), 27.63cc(4.31), 33.13cc(5.37)로 세 실험 집단중 어떠한 집단도 통제집단과 유의미한 차이를 나타내지 않았으며, 총반응수에서는 3979.5(606.2), 3815.0(611.9), 3513.8(390.9), 2948.3(393.1)으로 이 측정치에서도 세 실험집단은 통제집단과 유의미한 차이를 보이지 않았다.

그러나 위제양정도는 약물투여에 따라 차이를 보였다. 로라제팜집단, 라니티딘집단, 로라제팜과 라니티딘 동시투여집단, 중류수통제집단순으로 나타난 위제양수의 평균편차를 보면 0.25(0.16), 0.75(0.41), 0.25(0.25), 1.50(0.73)으로 세 실험집단의 위제양 수를 통제집단의 위제양수와 비교하기위하여 t-검정한 결과, 로라제팜의 처치에 의한 효과는 통계적으로 의의가 있으나, $t(14) = -1.67, p < .06$, 라니티딘의 처치와 로라제팜과 라니티딘의 동시투여는 효과가 없었다. 로라제팜집단, 라니티딘집단, 로라제팜과 라니티딘의 동시투여집단, 중류수통제집단순으로 나타난 위제양의 절대길이의 평균과 표준편차는 0.18(0.13), 1.37(0.73), 0.25(0.25), 2.50(1.49)로, 위제양의 절대길이에서도 로라제팜의 처치는 효과를 나타내었다, $t(14) = -1.55, p < 0.07$. 그러나 라니티딘의 효과는 없었으며 로라제팜과 라니티딘의 동시투여도 효과를 나타내지 못했다. 위제양에 대한 평가치는 제양의 수 이외에도 위 전체가 붉어진 정도를 고려하여 5점 척도로 하여 얻은 수치이다. 로라제팜집단, 라니티딘집단, 로라제팜과 라니티

던 동시투여집단, 증류수통제집단이 나타난 위궤양 평점점수의 평균과 표준편차는 0.43(0.15), 1.13(0.15), 0.88(0.21), 1.13(0.38)로 위궤양에 대한 평가치도 위의 측정치에서와 마찬가지로, 로라제팜투여집단에서는 평가치가 낮았으나 $t(14) = -1.71, p < .05$, 라니티딘집단과 두 약물의 동시투여집단에서는 증류수통제집단과 유의미한

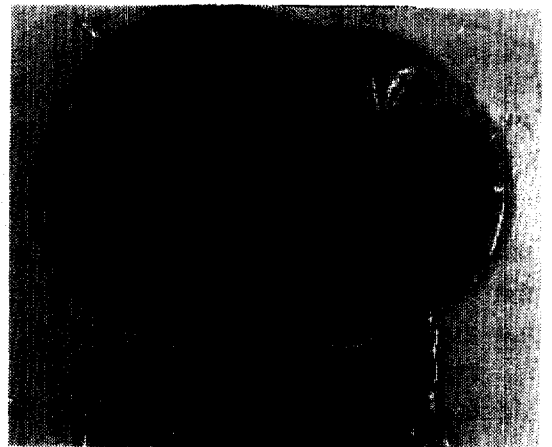
차이가 없었다. 이러한 결과로 본 실험에서 사용한 전기쇼크로 야기된 스트레스상황은 신체적인 스트레스보다 심리적 스트레스발생에 효과적인 것으로 보인다.

각 실험군과 증류수통제군의 위궤양 발생모습이 그림1에 제시되어있다.

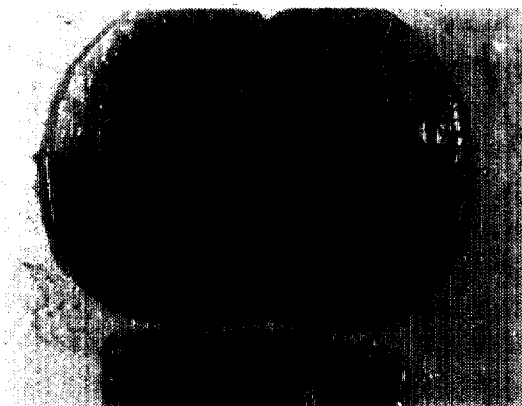
로라제팜집단



라니티딘집단



로라제팜과 라니티딘 동시투여집단



증류수통제집단



그림1. 로라제팜집단, 라니티딘집단, 로라제팜과 라니티딘 동시투여집단 및 증류수통제집단에서 전형적으로 발생한 위손상모습, 좌측상단은 로라제팜집단, 우측상단은 라니티딘집단, 좌측하단은 로라제팜과 라니티딘 동시집단, 우측하단은 증류수통제집단에서 나온 위손상사진이다.

논 의

본 연구결과, 전기쇼크로 인한 갈등스트레스상황이 심리적 스트레스발생에 효과적이었다. 이러한 전기쇼크 갈등스트레스에 대해 항불안제인 로라제팜은 위손상에 억제적인 효과를 나타내었으나 H_2 수용기 차단제로 케양치료제로 쓰이는 라니티딘을 투여했을 때에는 위손상 발생에 억제적인 효과가 관찰되지 않았다. 또한 로라제팜과 라니티딘을 동시에 투여했을 때에도 위손상발생에 억제적인 효과가 관찰되지 않았다.

위 손상은 생리적, 환경적, 심리적 요인들이 역동적으로 상호작용한 결과로 나타난다. Cannon (1902)의 고전적 연구는 그러한 관계는 특징적인 정서 변화와 함께 특정적 생리 변화가 생길 때 나타난다고 보고하고 있다. 스트레스는 장기에서 발생하는 질병에 상당한 원인이 되므로 치료의 방향 또한 불안을 감소시키는 방향으로 향하여야 할 것으로 생각된다.

본 연구결과에서 항불안제인 로라제팜이 전기쇼크로 야기된 스트레스상황에서 위손상에 억제적이었다는 연구결과는 이전의 다른 연구결과, 즉 로라제팜이 중추신경계에 작용하는 벤조다이아제핀계 약물중 하나로 예언적인 항불안 활동에 대하여 다른 수많은 벤조다이아제핀계통의 약보다 더 효과가 좋다고 보고된 결과(Glucknan, 1971; Alps et al., 1973; Eaves, Jain & Swinson, 1973; Sherliker, 1973)와 함께 생각해 볼 때 본 연구에서 발생시킨 전기쇼크 갈등스트레스상황이 생리적 스트레스보다 심리적 스트레스를 발생시키는데 효과적이었다고 볼 수 있다. 이러한 결과로 전기쇼크는 심리적으로 상당히 불안을 주는 스트레스라고 유추할 수 있다.

본 실험결과에서 위궤양 치료제로 쓰이고 있는 라니티딘은 전기쇼크 갈등스트레스상황에서 일어나는 위손상 발생에 억제적인 효과를 나타내지 못했다. Pignal과 Lewin(1981)은 라니티딘이 H_2

수용기를 차단시킨다는 실험결과를 보고하였는데, 이러한 결과를 본 실험에서 나타난 라니티딘의 결과와 함께 고려해보면 스트레스시 발생하는 위궤양에 H_2 수용기가 필수적으로 관여한다고는 볼 수 없다. 왜냐하면 전기쇼크 스트레스시에도 라니티딘이 H_2 수용기를 차단한다고 가정하면, 그 수용기를 차단하였음에도 불구하고 위궤양이 발생했기 때문이다.

로라제팜과 라니티딘을 동시에 사용하면 상승작용이 생겨 미란(erosion)을 포함해서 위궤양 발생에 강력한 억제 효과를 가져 올 것이라는 실험전 생각과는 달리 로라제팜과 라니티딘을 동시 투여한 것이 위궤양 발생억제에 아무런 효과를 미치지 못했는데 이러한 결과는 약물의 상호작용이 복잡함을 시사하는 것으로 생각된다.

이러한 결과는 신경안정제를 투여하면서 위궤양 치료제를 동시에 투여했을 때 더 나은 효과를 보인다는 많은 임상결과들(Pontes & Castro, 1973; Duhamel, 1974; Pupita, 1972)과는 차이가 있다. 그렇지만 임상은 치료적인 측면인 반면 이 실험은 예방적 측면이라는 것을 감안해 볼 때 직접적인 비교가 어려워진다.

그러나 로라제팜과 같은 벤조다이제핀 계통의 약인 다이아제팜(diazepam)이 스트레스성 장기질환의 보조치료제로 사용되고 있으며, 이는 시상하부와 변연계(limbic system)에 작용하며 위장 운동에 항콜린성 작용을 나타내며 위액분비작용을 현저히 억제하므로 소화기궤양 치료에 사용된다는 Birnbaum등(1970)의 견해와 본 실험에서 로라제팜이 위궤양에 억제적인 효과를 나타낸 결과들을 종합해 볼 때 스트레스성 위손상에 대해 치료이든 예방이든 관계없이 로라제팜은 유효한 약물임을 알 수 있다.

본 실험을 통해 볼 때 전기쇼크 갈등스트레스시에 H_2 수용기 차단제인 라니티딘은 단독으로 투여되든지 로라제팜과 같이 투여되든지 효과가 없는 것 같다. 한 가지 의문시 되는 것은 로라제팜을 단

독으로 썼을 때는 위궤양 발생을 억제하였는데 H_2 차단제인 라니티딘과 함께 쓰면 오히려 위궤양 발생에 억제적인 효과를 나타내지 못한 점이다. 앞으로의 연구에서는 이 두 약물에 어떤 상호작용이 있는지를 연구해 보아야 할 것이다.

요약하면, 본 연구에서는 전기쇼크로 인한 갈등스트레스에 대한 측정지표로 대응행동의 수, 몸무게, 물섭취량, 위손상들을 측정하였는데 이들 각 수치에 대해 통계 분석을 해본 결과, 어떤 약물을 투여하든지 간에 대응행동의수, 몸무게, 물섭취량에는 유의미한 효과를 나타내지 않았고, 다만 로라제팜이 다른 약물에 비해 위손상발생을 억제하는 효과를 가졌음이 나타났다.

한 가지 간과해서는 안될 사실은 근육으로 투여하는 라니티딘주사액의 효과는 흔히 6시간 이상 지속하지 못한다는 점이다. 이와 같은 점이 있음에도 불구하고 실험상의 애로 때문에 12시간마다 투여할 수 밖에 없었다. 이러한 점을 고려한다면 라니티딘의 경우에 6시간마다 주사하면 위손상 발생을 유의하게 억제하였을지도 모르고, 아울러 로라제팜과 라니티딘을 동시에 투여한 집단에서도 상승 효과를 나타내었을지는 모른다. 그러나 로라제팜 역시 근육주사를 하면 비슷한 지속시간을 가지는데도 이 약물만이 유의하게 위손상을 억제시켰다는 점은 주목할 만한 사실이다.

본 연구에서는 로라제팜과 라니티딘을 동시에 0.05cc씩 투여 하였는데 이집단에서도 로라제팜을 0.1cc를 투여하였다면 위궤양에 효과가 나타났을지도 모른다.

본 실험을 통해서 로라제팜은 스트레스로 발생하는 위궤양에 예방효과가 있는 것을 알 수 있으며 라니티딘은 치료제는 될 수 있을 지 모르나 예방제로는 별로 효과롭지 못하다고 생각된다. 또한 본 실험을 통해서 본연구에서 유발시킨 전기쇼크 갈등스트레스상황이 심리적 스트레스발생에 효과적인 것으로 생각된다.

참고문헌

- 박영숙·김기석(1988). 스트레스 반응에 항정신성 약물이 미치는 효과. *임상심리학회지*, 7(1), 1-20
- 장재홍·김기석(1989). 활동스트레스 궤양에 대한 항정신성 약물의 효과, *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 1, 66-76
- Alps, P.J., Harry, T.V.A., & Southgate, P. J.(1973). The pharmacology of lorazepam, a broad-spectrum tranquilizer. *Current Medical Research & Opinion*, 1 239-261.
- Asterita, M.F.(1985). The physiology of stress. New York: Human Science Press.
- Birnbaum, D., Ben-Menachen, J., & Schwartz, A (1970). The influence of oral diazepam on gastrointestinal motility, *American Journal of Physiology*, 21, 263-266.
- Cannon, W.B.(1902). The movement of the intestines studied by means of the Roentgen rays, *American Journal of Physiology*, 6, 251.
- Duhamel, J.(1974). A new product of great interest in gastrointestinal and anorectal pathology, particularly for the preparation for colonoscopy, remedication and following minor anal surgery. *Review of Forsch Gastroenterology*, 79-80.
- Eaves, D., Jain, V.K., & Swinson, R.P. (1973). A double-blind controlled study of lorazepam and diazepam in treatment of anxiety. *Current Medical Research & Opinion* 1, 265.
- File, S.E.(1984). The stress of intruding: Reduction by chlordiazepoxide. *Physiology and Behavior*, 33, 345-347.
- File, S.E., & Pearce, J.B.(1981). Ben-

- zodiazepines reduce gastric ulcers induced in rats by stress. *British Journal of pharmacology*, 74, 593-599.
- Gluckman, M.I.(1971). Pharmacology of 7-chloro-5-(0-chlorophenyl)-1, 3-dihydro-3-hydroxy-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) (Wy-4036). *Aizeneim Forsch Drug research*, 21, 1049.
- Haggerty, J.J., & Drossman, D.A.(1985). Use of psychotropic drugs in patients with peptic ulcer. *Psychosomatics*, 26, 277-284.
- Haverback, B.F., Stevenson, T.D., Siverd sma, A., & Terry, L.L.(1955). Effects of reserpine and chlorpromazine in gastric secretion, *American Journal of Medical Science*, 230, 601-604.
- Kivilaakso, E.(1985). Pathogenetic mechanisms in experimental gastric stress ulceration, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 20, 57-62.
- Kolb, L.C.(1977). *Modern Clinical Psychiatry*. (9th ed.) WI Saunders Co. Philadelphia.
- Mozisik, K.G., & Javor, T.(1988). A biochemical and pharmacological approach to the genesis of ulcer disease. *Digestive Disease and Sciences*, 33, 92-105.
- Pignal, F., & Lewin, J.M.(1981). Effects of H₂-receptor antagonists cimetidine, ranitidine and ICI125, 211 on histamine-stimulated adebylate cyclase activity in guinea pig gastric mucosa. *Molecular Pharmacology*, 20, 326-330.
- Pontes, J.F., & Castro, R.C.D.E.(1973). Evaluation of the effect of anxiolytic drugs in patients with functional gastrointestinal disorder: A double blind study. *Archives of Gastroenterology*, 10, 45-49.
- Pupita, F., & Bargensi, P.(1972). Controlled double-blind studies on benzodiazepine drugs: Lorazepam versus diazepam. *Gazz, Medical Italy*, 131, 585-591.
- Rinaldi, F.(1975). Worldwide review of a new benzodiazepine, lorazepam. *Lorazepam Symposium*, 7-10.
- Selye, H.(1950). *The physiology and pathology of exposure to stress*. Montreal: Acta Inc. Medical publishers.
- Selye, H.A.(1979). The stress concept and some of its implications. In V. Hamton, & D.M. Warburton (Eds.), *Human Stress and Cognition* (pp.1-30). New York: John Wiley & Sons.
- Shay, H., Komorov, S.A., Fels, F.F., Moranz, D., Gruenstein, M., & Siplet, H.A.A.(1945). Simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology*, 5, 43-61.
- Shay, H.(1961). Etiology of peptic ulcer. *American Journal of Digestive Diseases*, 6, 28-48.
- Sherliker, J.(1973). A comparison of lorazepam and in general practice. *Current Medical Research & Opinion* 1, 269.
- Soll, A.H. & Grossman, M.I.(1979). Cellular mechanisms in acid secretion. *A Review of Medicine* 29, 495-507.
- Weiss, J., M.(1984). Behavioral and psychological influences on gastrointestinal pathology: Experimental techniques

and findings. In W.D. Gentry (Ed.).
Handbook of behavioral medicine.

New York : The Guilford Press.

Effects of Ranitidine and Lorazepam on Inhibiting the Development of Stomach Lesion Made by Electric Shock Stressor

Kyung-Nam Ko and Ki-Suk Kim

Korea University

This experiment used electric shock as stressor and observed effects of ranitidine (a H_2 -receptor antagonist) and lorazepam (a minor tranquilizer) on inhibiting the development of stomach lesion, administering each one or together. A total of 32 rats were put in Skinner Box and received electric shocks for 48 hours. They were randomly assigned to each of the four groups, that is, a lorazepam, a ranitidine, a ranitidine+lorazepam, and a control group. Results show that the group administered lorazepam exhibited significantly less stomach lesion than the other groups. There was no group difference in terms of bodyweight-loss, lever pressing and water drinking except for the index of stomach lesion.