

Morphine의 진통작용과 행동변화의 연관성*

계명대학교 의과대학 약리학교실

김수경·이성룡

고하는 바이다.

서 론

Morphine을 비롯한 진통약물의 진통작용과 뇌내 catecholamine(CA)대사와 관련된 보고가 다수 있다¹⁻⁷⁾. 저자도 morphine 10mg/kg 1회 투여 및 장기 투여 시에 뇌내 norepinephrine(NE) 및 dopamine(DA) 함량 변동을 관찰하여 보고⁴⁾한 바 있으며, 그 외에도 monoamine성 신경계가 관련된다는 보고도 다수있다⁵⁻⁷⁾. 특히 morphine에 의해서 뇌내 CA함량 변동은 NE보다는 DA이 더 유의한 변화를 일으킨다고 보고된 바있다^{4,8,9)}.

Apomorphine과 levo-dopa는 중추의 DA수용체를 흥분시켜서 진정작용과 행동변화를 초래하는 것으로 알려져 있으며, apomorphine에 의한 행동변화는 소량일 경우에는 운동성을 감소시키지만 대량일 경우에는 운동성 및 상동행동을 증가시킨다고¹⁰⁻¹²⁾ 한다. 이러한 흥분효과는 접합후 DA수용체의 흥분에 기인되고^{13,14)} 억제효과는 접합전 DA수용체 및 DA auto-receptor에 의하여 DA합성 및 DA성 흥분유발이 억제되기 때문이라고¹⁵⁻¹⁹⁾ 한다. Apomorphine과 levo-dopa에 의한 진정작용은 DA수용체의 흥분에 의하며 이것은 중추신경계에서 DA수용체 길항효과가 있는 신경이완제 계통 약물에 의해 길항된다¹⁸⁾고 알려져 있다.

그리하여 행동변화와 DA는 관련이 깊은 것으로 알려져 있으므로²⁰⁾ 저자는 진통효과가 유발된 morphine용량에서 morphine에 의한 행동의 변화를 dopamine 효현제인 apomorphine 및 CA고갈을 일으키는 reserpine을 투여하여 그 상관성을 알아보고자 다음 실험을 한 결과 흥미로운 결과를 얻었기에 보

재료 및 방법

실험동물로는 일정한 사료로 4주 이상 동일장소에서 사육한 체중 25g내외의 ICR 마우스를 암수 구별없이 사용하였다.

실험군은 1군을 10마리로 하여 다음과 같이 구분하였다.

1. 대조군
2. Morphine투여군: 1, 5 및 10mg/kg씩 각각 투여한 군
3. Naloxone(5mg/kg), apomorphine(400 μ g/kg) 및 reserpine(5mg/kg) 단독 투여군
4. 전처치군
 - a. Naloxone(5mg/kg) 전처치군: morphine 10mg/kg를 투여하기 30분전에 naloxone 5mg/kg 투여한 군
 - b. Apomorphine(400 μ g/kg) 전처치군: morphine 10mg/kg를 투여하기 30분전에 apomorphine 400 μ g/kg 투여한 군
 - c. Reserpine(5mg/kg) 전처치군: morphine 10mg/kg를 투여하기 30분전에 reserpine 5mg/kg 투여한 군

위 약물들은 모두 복강내 주사하였으며 본 실험에 사용된 시약은 morphine(제일약품), naloxone(Sigma chemical사), apomorphine(Sigma chemical사) 및 reserpine(Sigma chemical사) 등이다.

진통작용의 측정은 Nakamura등²¹⁾의 방법, 즉 tail flick법으로 측정하였다. 마우스의 꼬리끝에 infrared등을 비추어서 그 불빛에 의한 열을 마우스가 느껴서 마우스 꼬리를 움직이는 시간을 foot-switch에

* 이 논문은 1990년도 계명대학교 율종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

연결된 초시계에 측정 기록하였다. 이때의 열은 standard routine condition(70 volts, 40 watts)하에서 반응시간이 정상 마우스에서 2~3초 걸리도록 조절 하였으며 각각의 약물 투여전, 투여후 5, 30, 60, 90 및 120분에 측정하였다.

자발운동의 측정은 자유로이 움직이도록 적응된 마우스에 각각의 약물을 투여전 및 투여후 5, 30, 60, 90 및 120분에 투시 가능한 42×42×32cm의 상자 속에 마우스를 놓아두고 5분동안 light beam이 차단 되는 횟수를 computer에 연결 기록하여 자발운동, 상동행동, rearing 행동을 동시에 측정하였다. 이때 사용한 동물행동 측정기는 Digiscan animal activity monitor(Model RXYZCM (16), Columbus, USA)이었다.

성 적

1. 진통작용에 대한 실험

Morphine 1, 5 및 10mg/kg를 각각 복강내 투여하여 투여후 5, 30, 60, 90 및 120분후에 측정된 진통효과는 5mg/kg 및 10mg/kg 투여군에서 현저한 증가를 나타내었다(Table 1). Naloxone 5mg/kg를 단독 투여한 군은 대조군에 비해 별 변화를 보이지 않았으나(Table 1), naloxone전처치에 의하여 morphine의 진통효과는 유의하게 억제되었다(Fig 1).

Apomorphine 400µg/kg단독 투여시 60분후의 진통효과만이 대조군에 비하여 유의한 증가를 보였으며 morphine 10mg/kg를 투여하기전에 apomorphine을 전처치한 군에서는 대조군에 비하여 유의한 진통효과와 증가를 나타내었으나(Table 2), morphine단독

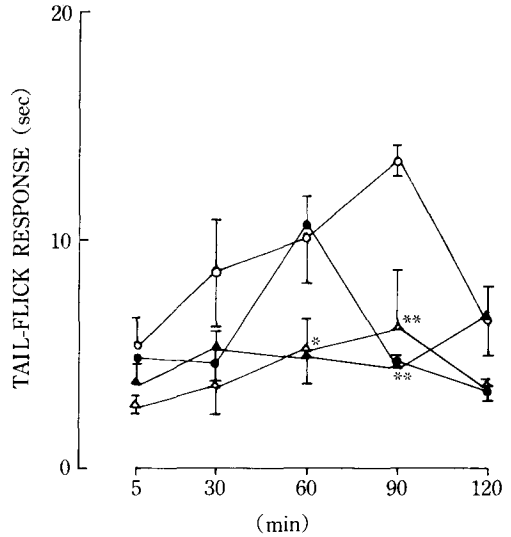


Fig. 1 Influences of naloxone(△—△), apomorphine(●—●) and reserpine(▲—▲) on the increase of analgesic action by morphine (10mg/kg, ○—○) in mice. *: p<0.05, **: p<0.01

투여군에 비하여는 별 변화를 보이지 않았다(Fig 1). Reserpine 5mg/kg단독 투여시 진통효과는 대조군에 비하여 별 변화를 보이지 않았으며 morphine 10mg/kg를 투여하기 전에 reserpine 5mg/kg를 전처치한 군에서는 대조군에 비하여 유의한 증가를 나타내었고 (Table 2), morphine단독 투여군에 비하여는 유의하게 진통효과와 감소의 나타내었다(Fig 1).

2. 자발행동에 대한 실험

Morphine 1, 5 및 10mg/kg를 각각 복강내 투여하여 투여 5, 30, 60, 90 및 120분후에 측정된 자발행동은

Table 1. Influence of naloxone on morphine-induced analgesic action in mice

Treatment	Time(min)	5	30	60	90	120
Control		2.20±0.13				
Morphine 1mg/kg		2.28±0.30	2.68±0.34	2.70±0.07	2.40±0.07	4.55±1.52
5mg/kg		2.83±0.23	4.93±0.59**	3.50±0.48**	3.83±0.22**	4.73±1.41*
10mg/kg		5.28±1.38**	8.59±2.37*	10.14±2.09**	13.50±0.59**	6.52±1.57**
Naloxone 5mg/kg		2.20±0.10	2.20±0.04	2.70±0.34	2.83±0.16	2.03±0.05
Naloxone + Morphine 1mg/kg		2.70±0.69	2.33±0.39	2.43±0.79	2.87±0.80	3.30±1.23
5mg/kg		2.95±0.18	3.34±1.09	3.00±0.70	3.93±1.19	3.98±0.56**
10mg/kg		2.86±0.39	3.85±1.24	5.14±1.37*	6.20±2.48	3.58±0.46**

*: p<0.05, **: p<0.01

Table 2. Influences of apomorphine and reserpine on morphine-induced analgesic action in mice

Treatment	Time(min)	5	30	60	90	120
Control		2.20±0.13				
Apomorphine 400µg/kg		2.78±0.33	2.73±0.12*	3.38±0.58*	2.75±0.19	2.68±0.23
Apomorphine+Morphine 10mg/kg		4.83±1.60	4.57±0.75**	10.67±1.26*	4.77±0.52**	3.30±0.12
Reserpine 5mg/kg		2.40±0.10	2.50±0.30	2.55±0.15	2.10±0.10	2.40±0.10
Reserpine+Morphine 10mg/kg		3.80±0.89*	5.23±0.84**	5.00±1.35*	4.67±0.15**	6.65±1.35**

*: p<0.05, **: p<0.01

Table 3. Influence of naloxone on morphine-induced locomotor activity in mice

Treatment	Time(min)	5	30	60	90	120
Control		41.40± 2.59				
Morphine 1mg/kg		49.00± 4.08	43.25± 5.66	26.00± 3.63	14.67±10.68*	23.50± 6.98*
5mg/kg		37.50± 5.68	47.25±14.77	54.33±15.76	19.67± 5.21**	33.50± 7.14
10mg/kg		37.80± 9.43	83.60± 6.34**	75.40± 6.31**	69.67±19.81	67.60± 9.24**
Naloxone 5mg/kg		37.00± 8.77	21.00± 5.17	33.25±13.30	10.00± 4.85**	21.50± 7.14*
Naloxone+Morphine 1mg/kg		46.50± 9.50	41.50± 5.74	46.25± 7.25	54.67± 6.17	57.00± 9.65
5mg/kg		42.00±12.01	60.75±13.31	42.75±17.92	46.67±14.26	39.50±14.87
10mg/kg		43.43± 7.90	63.00±11.94	69.60± 5.82**	66.67± 4.63**	48.50± 6.20

*: p<0.05, **: p<0.01

1mg/kg 투여군에서는 90 및 120분 후, 5mg/kg 투여군에서는 90분후 측정치 및 10mg/kg 투여군에서는 30분이후의 측정치에서 대조군에 비하여 통계학적으로 유의한 감소 및 증가를 나타내었다(Table 3). Naloxone 5mg/kg를 단독 투여한 군은 대조군에 비해서 90 및 120분후 측정치에서 유의한 감소를 나타내었으며 naloxone 5mg/kg 전처치후에 morphine 1, 5 및 10mg/kg 투여한 군에서는 10mg/kg를 투여한 군에서만 60 및 90분 측정치에서 유의한 증가를 나타내었으며(Table 3), morphine 10mg/kg 단독 투여군에 비하여는 별 차이를 나타내지 못하였다(Fig 2).

Apomorphine 400µg/kg 단독 투여군은 대조군에 비하여 별 변화를 보이지 않았으며 morphine 10mg/kg를 투여하기전에 apomorphine 400µg/kg 전처치한 군에서는 대조군에 비하여 60 및 90분의 증가는 통계학적으로 유의하였으나(Table 4), morphine 10mg/kg 단독 투여군에 비하여는 30분의 변화만의 유의하였다(Fig 2).

Reserpine 5mg/kg 단독 투여군 및 morphine 10mg/kg를 투여하기전에 reserpine 5mg/kg를 전처치한 군은 대조군에 비하여 60, 90 및 120분후에 현저한 감소를 나타내었으며(Table 4), morphine 10mg/kg

Table 4. Influences of apomorphine and reserpine on morphine-induced locomotor activity in mice

Treatment	Time(min)	5	30	60	90	120
Control		41.00± 2.59				
Apomorphine 400µg/kg		46.50± 5.00	49.25±15.27	26.50± 4.44	35.75±6.43	21.25±1.97
Apomorphine+Morphine 10mg/kg		24.67±10.65	54.00± 9.87	75.67±16.19*	72.33±7.26**	57.00±2.52
Reserpine 5mg/kg		54.80±12.68	32.40±12.27	9.67± 8.36**	2.80±2.08**	1.40±0.93**
Reserpine+Morphine 10mg/kg		23.67±12.35	15.33±11.57	3.33± 2.40**	1.00±0.01**	1.25±0.25**

*: p<0.05, **: p<0.01

단독 투여군에 비하여도 통계학적으로 유의한 감소를

나타내었다(Fig 2).

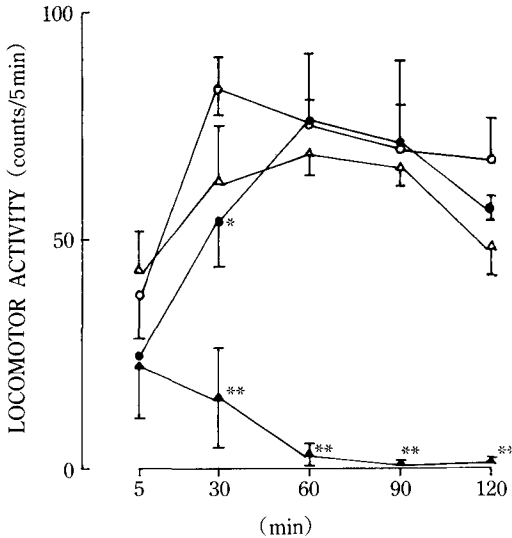


Fig. 2 Influences of naloxone(△—△), apomorphine(●—●) and reserpine(▲—▲) on the change of locomotor activity by morphine (10mg/kg, ○—○) in mice.
*: p<0.05, **: p<0.01

3. 상동행동에 대한 실험

Morphine 1, 5 및 10mg/kg를 각각 복강내 투여하여 투여후 5, 30, 60, 90 및 120분후에 측정된 상동행동 회수는 1mg/kg 및 5mg/kg 투여군에서는 억제하는 경향을 보여 90분후의 측정치는 통계학적으로 유의하였으며, 10mg/kg 투여군에서는 다소 증가하는 경향을 보여 30 및 60분의 측정치는 통계학적으로 유의하였다(Table 5). Naloxone 5mg/kg를 단독 투여한 군은 대조군에 비하여 모두 통계학적으로 유의한 감소를 나타내었으며 morphine 투여하기전에 naloxone을 전처치한 군에서는 대조군에 비하여 모두 별 차이를 볼 수 없었으며(Table 5), morphine 10mg/kg 단독 투여군에 비하여는 감소하는 경향을 나타내었다 (Fig 3).

Apomorphine 400µg/kg 단독투여시 60, 90 및 120 분후의 측정치는 통계학적으로 유의한 감소를 나타내었으며, morphine 10mg/kg를 투여하기전에 apomorphine을 전처치한 군에서는 대조군에 비하여 다소 감소하는 경향을 나타내어 5분 및 90분의 감소는

Table 5. Influence of naloxone on morphine-induced stereotyped behavior in mice

Treatment	Time(min)	5	30	60	90	120
Control		39.88± 2.50				
Morphine 1mg/kg		36.33± 1.33	39.00± 7.02	31.25±7.36	15.67±8.68*	27.50± 9.51
5mg/kg		30.67± 2.96	34.00±10.01	25.50±7.77	22.33±3.84**	31.00± 6.52
10mg/kg		28.67±10.48	51.60± 1.57**	55.60±2.86**	48.00±6.66	39.20± 6.62
Naloxone 5mg/kg		19.50± 3.48**	24.00± 3.79**	16.75±5.47**	9.50±1.90**	11.75± 3.64**
Naloxone + Morphine 1mg/kg		30.50± 4.50	43.50± 6.38	34.00±9.06	34.50±7.09	46.75± 9.70
5mg/kg		31.50± 6.62	41.75± 5.94	31.00±9.00	37.00±7.64	29.25± 9.35
10mg/kg		32.00± 2.94	35.60± 6.15	38.20±4.85	39.00±6.66	25.00±10.89

*: p<0.05, **: p<0.01

Table 6. Influences of apomorphine and reserpine on morphine-induced stereotyped behavior in mice

Treatment	Time(min)	5	30	60	90	120
Control		39.88±2.50				
Apomorphine 400µg/kg		32.25±3.45	37.25±9.94	23.50±2.10**	22.75±0.85**	21.50±1.55**
Apomorphine + Morphine 10mg/kg		15.67±5.24**	37.00±5.51	37.67±7.26	25.67±6.06*	20.00±5.00**
Reserpine 5mg/kg		30.20±4.98	28.20±8.34	8.60±6.62**	10.80±5.98**	3.00±0.10**
Reserpine + Morphine 10mg/kg		9.67±4.06**	9.33±6.98**	1.00±0.20**	2.33±1.22**	4.67±2.91**

*: p<0.05, **: p<0.01

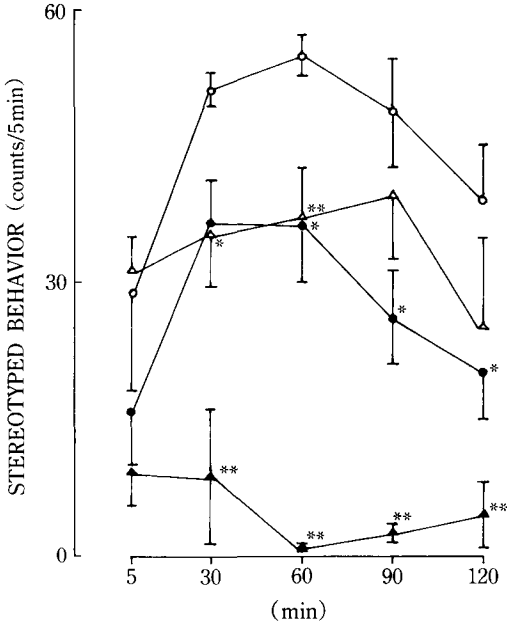


Fig. 3 Influences of naloxone(△—△), apomorphine(●—●) and reserpine(▲—▲) on the change of stereotyped behavior by morphine(10mg/kg, ○—○) in mice.
*: p<0.05, **: p<0.01

통계학적으로 유의하였으며(Table 6), morphine 단독 투여군에 비하여도 통계학적으로 유의한 감소를 나타내었다(Fig 3). Reserpine 5mg/kg 단독 투여시 상동행동 횟수는 대조군에 비하여 감소되어 모두 통계학적으로 유의하였으며, morphine 10mg/kg를 투여하기전에 reserpine 5mg/kg를 전처치한 군에서는 대조군 및 morphine 10mg/kg 단독 투여군에 비하여 모두 유의한 감소를 나타내었다(Table 6, Fig 3).

4. Rearing행동에 대한 실험

Morphine 1, 5 및 10mg/kg를 각각 복강내 투여하여 투여후 5, 30, 60, 90 및 120분 후에 측정된 rearing 행동횟수는 1mg/kg 투여군에서는 90분 및 120분 측정치에서 통계학적으로 유의한 증가를 나타내었고 5mg/kg 투여군에서는 30 및 120분 측정치에서 증가를 나타내었으며 10mg/kg 투여군에서는 90 및 120분 측정치에서 유의한 증가를 나타내었다. Naloxone 5 mg/kg를 단독 투여한 군은 대조군에 비하여 증가하는 경향을 나타내어 60 및 120분의 증가는 통계학적으로 유의하였으며 morphine 1, 5 및 10mg/kg를 투여하기전에 naloxone을 전처치한 군에서는 다소 증가하는 경향을 보였으며(Table 7), morphine 10mg/kg 단독 투여군에 비하여는 60분의 증가만이 통계학적으로 유의하였다(Fig 4).

Apomorphine 400µg/kg 단독 투여시 5 및 30분에서 유의한 감소를 나타내었고 morphine 10mg/kg를 투여하기전에 apomorphine 400µg/kg를 전처치한 군에서는 억제되는 경향을 나타내어 5, 30, 60 및 90분 후의 측정치에서 모두 유의한 억제를 보였으며(Table 8), morphine 10mg/kg단독 투여군에 비하여도 모두 통계학적으로 유의한 감소를 나타내었다(Fig 4). Reserpine 5 mg/kg 단독 투여시 rearing 행동횟수는 대조군에 비하여 모두 유의한 증가를 나타내었고 morphine 10mg/kg를 투여하기전에 reserpine 5mg/kg를 전처치한 군에서는 대조군에 비하여 30 및 60분 측정치에서는 증가 및 5, 90 및 120분 측정치에서는 유의한 감소를 나타내었으며(Table 8), morphine 10mg/kg 단독 투여군에 비하여는 모두 통계학적으로 유의한 변화를 나타내었다(Fig 4).

Table 7. Influence of naloxone on morphine-induced rearing activity in mice

Treatment	Time(min)	5	30	60	90	120
Control		17.29± 3.20				
Morphine 1mg/kg		15.67± 2.72	18.67± 8.17	32.50±8.12	80.50± 4.50**	71.75± 5.01**
5mg/kg		20.00± 5.51	26.67± 3.97*	21.25±3.20	20.67± 1.38	42.75±13.75**
10mg/kg		14.33± 1.20	17.20± 4.76	14.42±0.83	38.67± 5.60**	36.00± 7.39*
Naloxone 5mg/kg		25.25±15.07	25.75±12.15	30.75±0.31**	38.25±12.76	45.75±10.25*
Naloxone+ Morphine 1mg/kg		18.50± 8.50	10.50± 6.17	11.50±3.97	31.00±14.43	31.00± 5.39*
5mg/kg		19.75± 3.12	32.75± 4.94*	26.50±4.91	33.00± 3.28**	13.50± 3.90
10mg/kg		20.67± 9.48	27.80±12.52	35.80±6.34*	27.67± 8.09	29.00±10.26

*: p<0.05, **: p<0.01

Table 8. Influences of apomorphine and reserpine on morphine-induced rearing activity in mice

Treatment	Time(min)	5	30	60	90	120
Control		17.29±3.20				
Apomorphine 400µg/kg		6.00±0.35**	1.25± 0.95**	17.25±7.49	10.25±4.07	19.25±15.80
Apomorphine+ Morphine 10mg/kg		7.00±3.51*	6.33± 4.37*	4.33±2.85**	7.33±2.20**	16.67± 9.02
Reserpine 5mg/kg		37.00±6.10**	81.20±39.91	59.20±9.10**	61.80±5.53**	58.60±17.60*
Reserpine+ Morphine 10mg/kg		9.67±6.89	100.33±15.85**	99.33±6.35**	6.67±1.67**	0

*: p<0.05, **: p<0.01

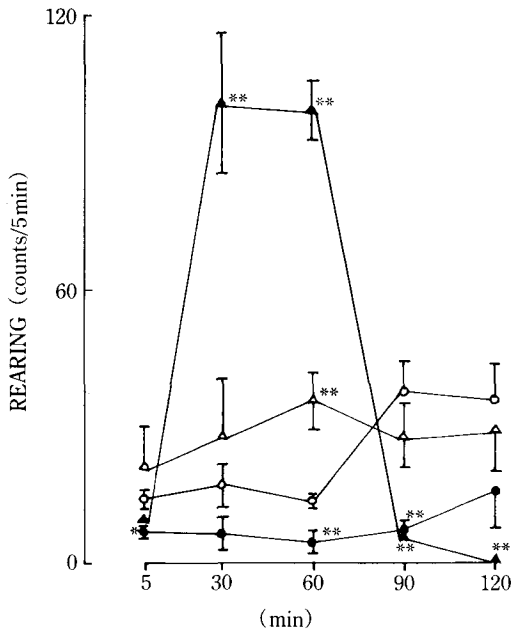


Fig. 4 Influences of naloxone(△—△), apomorphine(●—●) and reserpine(▲—▲) on the change of rearing by morphine(10mg/kg, ○—○) in mice.

*: p<0.05, **: p<0.01

고찰

뇌내 DA함량이 외부의 levo-dopa투여 또는 amphetamine등의 투여에 의해서 많아지면 정신과적인 질환 및 이상행동이 흔히 초래될 수 있다는 것은 주지의 사실이다. 그러나 임상적으로 초래되는 levo-dopa 또는 amphetamine에 의한 dyskinesia 및 psychosis에 대한 병리생리학적인 기전은 잘 알지 못하고 있다. 또한 진통작용은 중추신경내 CA대와 관계가 있음은 Vogt의 첫 보고²²⁾ 이래 다수 있으며^{1,7)} morphine의 내성 발현과도 CA함량변동이 관련있음이 보고되었

다²³⁾. 저자 또한 morphine 1회 투여군과 10일간 장기 투여한 군에서 뇌내 NE 및 DA의 함량변동을 비교해 본 결과 1회 투여군에서는 뇌내 NE함량보다 DA의 함량이 더 유의한 함량변동을 일으켰고 장기 투여군에서는 DA의 함량만이 유의하게 억제에 대한 내성이 유발되었다는 보고를 한 바 있다⁴⁾. 본 연구에서는 morphine에 의하여 진통작용이 유의하게 나타나며 naloxone에 의해 길항효과가 나타나는 용량(10 mg/kg)에서 마우스의 행동반응의 차이를 관찰하여 morphine에 의한 CA변동, 특히 DA함량변동과 어떤 관계가 있는지를 알아보려고 apomorphine 및 reserpine을 투여하였다. 그 결과 morphine 투여에 의해 자발행동은 현저하게 1, 5 및 10mg/kg 용량에 비례하여 증가하였으며, 이는 naloxone에 의하여 길항되지 않았다. Morphine에 의한 자발행동의 증가는 opiate 수용체에 의한 반응이 아닌 것으로 사료되었다. 뇌내 DA계가 행동변화^{20,24,25)}에 주 영향을 끼치며, apomorphine을 투여하면 저농도에서는 운동성이 억제되고 고농도에서는 증가된다고 하였다. 이것은 저농도에서는 집합전 수용체가 선택적으로 흥분되고 고농도에서는 집합후 수용체가 흥분되는 것으로 생각하고 있으며^{10-19,26)} 본 실험에서 사용된 농도의 apomorphine은 자발행동의 감소를 일으켰으나 apomorphine 전처치에 의해 morphine의 자발행동은 별 영향을 받지 않고 증가되는 양상을 나타내었다. 행동변화가 NE계에 의해서도 영향을 받기도 하지만^{27,28)} 이것은 morphine에 의한 행동변화가 뇌내 CA함량은 NE보다는 DA이 더 유의한 변화를 나타내었다고 한 김⁴⁾, Paalzow와 Paalzow⁸⁾ 및 Glisson⁹⁾등의 결과와 일치한 성적으로 보아진다. DA함량에 의해 가장 많이 영향을 받는다는 상동행동을 살펴보면 morphine 1mg 및 5 mg/kg에서는 90분에 유의한 감소를 10mg/kg에서는 30 및 60분에서 증가되는 양상을 보였다. 이것은 naloxone에 의해서 길항되었다. 즉 morphine에 의해서

일관된 상동행동변화는 볼 수 없었으나 다소 opiate 수용체 길항제로 영향을 받은 것으로 사료되며, 상동행동은 운동성 증가와 같은 기전 즉 접합후 DA 수용체를 흥분시켜서 일어나는 행동변화¹⁶⁾로 생각되므로 본 실험에서 사용된 용량에서는 apomorphine에 의한 상동행동의 변화의 증가는 볼 수 없었다. Rearing 행동은 morphine 1, 5 및 10mg/kg의 용량별로 유의한 증감의 변화에 대한 결과를 얻지 못하였으나 다소 증가하는 경향을 나타내었으며, naloxone 전처치에 의해 별 변화가 없었다. Reserpine 단독 투여에 의하여 진통작용은 별 변화가 없었으나, 자발행동, 상동행동은 감소되었고 rearing 행동은 증가하는 성적을 얻었다. Reserpine 전처치후 morphine의 진통작용은 더욱 상승되고 자발행동 및 상동행동은 더욱 감소되었으며, rearing 행위는 30분 및 60분에서는 증가되었다가 시간이 지남에 따라 90분 및 120분에서는 현저한 감소를 나타내었다.

DA수용체가 Keabian 및 Calne²⁹⁾이 D₁, D₂ 수용체 2종류로 분류한 이후, DA 수용체의 종류 및 약리학적인 특이성등이 계속 연구되어 왔으나³⁰⁻³²⁾ 아직 확실하게 규명되지는 못하였으며, 이상의 성적으로 보아 morphine은 진통용량에서 자발행동, 상동행동 및 rearing 행동의 변화가 초래되며, 뇌내 CA의 함량변동이 morphine의 진통작용 및 여러 행동변화에 영향을 줄 수 있으나 이는 opiate 수용체에 의하지 않는 morphine에 의한 CA함량변동 특히 DA 함량변동에 의한 것으로 사료되는 바이다.

요 약

행동의 변화는 뇌내 CA함량과 관련성이 많은 것으로 알려져 있고 morphine의 진통작용도 뇌내 CA 대사와 관련성이 많은 것으로 알려져 있다. Morphine에 의해 행동변화와 진통효과의 관련성을 알아보고자 dopamine agonist인 apomorphine을 투여하여 진통작용 및 5분 동안의 자발행동, 상동행동 및 rearing 행동횟수등을 측정하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

Morphine 5mg/kg 및 10mg/kg 투여에 의하여 진통효과가 유의하게 유도되었으며, 이는 opioid 길항제 naloxone에 의하여 길항되었다. 자발행동 및 상동행동은 morphine 1, 5 및 10mg/kg 용량증가에 따라 증가를 보였으며 rearing 행동은 1, 5 및 10mg/kg 투여에 의하여 다소 증가하는 경향을 나타내었다.

그러나 이들 행동변화는 naloxone 전처치에 의하여 별 영향을 받지 않았다.

Apomorphine 400µg/kg 투여에 의하여 morphine의 진통효과는 영향을 받지 않았으며 자발행동은 별 변화가 없었으나, 상동행동 및 rearing 행동횟수는 유의한 감소를 나타내었다.

Reserpine 5mg/kg 투여에 의하여 morphine의 진통효과는 억제되는 경향을 나타내었고 자발행동 및 상동행동은 유의한 감소를 나타내었으며, rearing 행동 횟수는 증가 또는 감소를 나타내었다.

이상의 성적으로 보아서 morphine에 의해서 행동변화가 초래되며 그것은 진통효과와는 다른 기전, 즉 opiate 수용체와 관계와는 관계없이 morphine에 의한 뇌내 CA 함량변동에 기인되는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Paalzw L: Studies on the relationship between the analgesic activity of salicylic acid and the brain catecholamines in mice. *Acta Pharmacol (Kbh)* 1973; 32: 11-21
2. Paalzw L, Paalzw G: Studies on the relationship between morphine analgesia and the brain catecholamine in mice. *Acta Pharmacol (Kbh)* 1971; 30: 104-114.
3. Paalzw L: Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26: 361-363.
4. 김수경 : 뇌조직 catecholamine 함량변동에 미치는 ketamine 및 morphine의 영향. 계명대의 논문집 1990; 9: 61-70.
5. Görnitz BD, Frey HH: Central monoamines and antinociceptive drug action. *Eur J Pharmacol* 1972; 20: 171-180.
6. Reinhole K, Blasig J, Herz A: Changes in brain concentration of biogenic amines and the antinociceptive effect of morphine in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Acta Pharmacol* 1973; 278: 69-80.
7. Buxbaum DM, Yarbrough GG, Carter ME: Biogenic amines and narcotic effects. 1. Modification of morphine-induced analgesia and motor activity after alteration of cerebral amine level. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 185: 317-327.
8. Paalzw G, Paalzw L: Morphine-induced inhibi-

- tion of different pain responses in relation to the regional turnover of rat brain noradrenaline and dopamine. *Psychopharmacologia*(Berl) 1975; 45: 9-20.
9. Gilsson SN, El-Etr AA, Bloor BC: The effect of ketamine upon norepinephrine and dopamine levels in rabbit brain parts. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1976; 295: 149-152.
 10. Strömberg U, Svensson TH: Differences between (+) and (-)-amphetamine in effects on locomotor activity and L-dopa potentiating action in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1975; 287(2): 171-197.
 11. Strömberg U: Catecholamine receptor agonist. Effects on motor activity and rate of tyrosine hydroxylation in mouse brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1976; 292: 167-176.
 12. Carlsson A: Pre- and post-synaptic receptors, in Usidn E, Bunney WE Jr (eds): *Receptor-mediated control of dopamine metabolism*, New York, Dekker, 1975, pp 49-63.
 13. Kelly PH, Seviour PW, Iversen SD: Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Res* 1975; 94: 507-522.
 14. Roberts DSC, Zis AP, Fibiger HC: Ascending catecholamine pathways and amphetamine-induced locomotor activity importance of dopamine and apparent non-involvement of norepinephrine. *Brain Res* 1975; 93: 441-454.
 15. Van Ree JM, Wolterink G: Injection of low doses of apomorphine into the nucleus accumbens of rats reduces locomotor activity. *Eur J Pharmacol* 1981; 72: 107-111.
 16. Di Chiara G, Porceddu ML, Vargin L, et al: Evidence for dopamine receptors mediating sedation in the mouse brain. *Nature* 1976; 264: 564-567.
 17. Fink JS, Smith GP: Mesolimbicocortical dopamine terminal fields are necessary for normal locomotor and investigatory exploration in rats. *Brain Res* 1980; 199(2): 359-384.
 18. Costall B, Fortune DH, Hui SCG: Neuroleptic antagonism of the motor inhibitory effects of apomorphine within the nucleus accumbens: Drug interaction at presynaptic receptors. *Eur J Pharmacol* 1980; 63: 347-358.
 19. Costall B, Hui SCG, Naylor RJ: Denervation in the dopaminergic mesolimbic system: Functional changes followed by using(-)-N-n-propyl-norapomorphine depend on the basal activity levels of rats. *Neuropharmacol* 1980 b; 19(1): 1039-1048.
 20. Benninger RJ: The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res Rev* 1983; 6: 173-196.
 21. Nakamura H, Kadokaws T, Nakatsuji K, et al: Pharmacological studies of a new antiinflammatory drug, 1-phenylsulfonyl-5, 5-diphenylhydantoin in experimental animals. *Arzneimittel-Forsch* 1970; 20: 1032-1046.
 22. Vogt M: The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J Physiol(Lond)* 1954; 123: 451-481.
 23. Maynert EW, Klingman GI: Tolerance to morphine. 1. Effects on catecholamines in the brain and adrenal glands. *J Pharmacol Exp Thera* 1962; 135: 285-295.
 24. Denenberg VH: Open-field behavior in rats: What dose it mean? *Ann NY Acad Sci* 1969; 159: 852-859.
 25. Walsh RN, Cummins RA: The open-field test: A critical review. *Psychol Bull* 1976; 83: 482-504.
 26. Scatton B, Dubois A: Autoradiographic location of D₂-dopamine receptors in the rat brain with [³H] SKF-38393. *Eur J Pharmacol* 1985; 111: 145-146.
 27. Mason ST, Fibiger HC: Altered exploratory behavior after 6-OHDA lesions to the dorsal noradrenergic bundle. *Nature(Lond)* 1977; 269: 704-705.
 28. Britton DR, Ksir C, Thatcher Britton K, et al: Brain norepinephrine depleting lesions selectively enhance behavioral responsiveness to novelty. *Physiol Behav* 1984; 33: 473-478.
 29. Keibian JE, Calne DB: Multiple receptors for dopamine. *Nature*; 1979: 277: 93-96.
 30. Stoof JC, Keibian JW: Two dopamine receptors.

- Life Sci* 1984; 35: 2281-2296.
31. Grigoriadis D, Seeman P: The dopamine/neuroleptic receptor. *Can J Neurol Sci* 1984; 11(suppl. 1): 108-113.
32. Martres MP, Sokoloff P, Schwartz JC: Dopaminergic binding sites in rat striatal slices and the action of guanyl nucleotides. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1984; 325: 116-123.

= Abstract =

The Relationship between the Analgesic Action and Behavioral Change by Morphine in Mice

Soo Kyung Kim, MD; Seong Ryong Lee, MD

*Department of Pharmacology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Many studies have suggested a relationship between the analgesic action of morphine and monoaminergic systems of the brain. In this paper, the influences of morphine on the analgesic effect, locomotor activity, stereotyped behavior and rearing by alteration of brain catecholamine contents were studied in mice. Morphine (5 and 10mg/kg) significantly increased analgesic action and increase of analgesic action was inhibited by naloxone pretreatment. Morphine significantly increased locomotor activity, stereotyped behavior (1, 5 and 10mg/kg) and rearing (5 and 10mg/kg), but were not affected by naloxone pretreatment. Apomorphine(400 μ g/kg) did not significantly affect increase of analgesic action and locomotor activity, but significantly inhibited increase of the stereotyped behavior and rearing activity by morphine(10mg/kg). Reserpine(5mg/kg) slightly inhibited increase of analgesic action but significantly inhibited the increase of locomotor activity and stereotyped behavior, and significantly increased or inhibited the change of rearing activity by morphine.

These results suggest that morphine induces behavioral changes in analgesic dose and these changes are probably due to changes of catecholamine contents rather than opiate receptors in mice.

Key Words: Analgesic action, Behavioral change, Morphine.