

## Diazepam의 혈장 Corticosterone치 변동에 미치는 GABA성 및 Dopamine성 영향\*

계명대학교 의과대학 약리학교실 및 한국노아복지회 노아의원\*\*

김수경 · 이미은\*\*

### 서 론

Diazepam은 중추적으로 작용하는 항불안제로서, 약물효과는 benzodiazepine(BZD) 수용체가 GABA<sub>A</sub> 수용체와 복합체를 이루어서 나타나는 것으로 알려져 있다<sup>1-5)</sup>. Diazepam은 그외에도 내분비계에 미치는 영향도 알려져 있다<sup>6-12)</sup>. 불안증 및 정서적 육체적 긴장시에 hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA)가 활성화됨은 주지의 사실로서<sup>13-15)</sup>, 항불안제인 benzodiazepine계 약물이 HPAA에 미치는 영향을 살펴봄은 매우 흥미로우리라 생각된다. Maheson과 White등<sup>9)</sup>은 소량의 diazepam을 투여시에는 변화가 없었지만 대량을 투여시에는 혈장 corticosterone치가 증가되었다는 보고를 하였으며 그와 같은 보고는 다수 있다<sup>6,8)</sup>. Diazepam은 stress로 인한 혈장 corticosterone치의 증가시는 억제시키지만 stress가 없는 정상상태에서는 억제되지 않았다는 보고<sup>9-11,15)</sup>도 있으며, 이와 상반되는 보고<sup>12)</sup>도 있다. 부신피질의 steroidogenesis는 corticotropin-releasing factor(CRF)와 ACTH의 중추적 영향으로 촉진되며, 말초적으로는 catecholamine(CA)성 영향, norepinephrine에 의해서 촉진되며<sup>16)</sup>, dopamine에 의해서 억제된다<sup>17)</sup>고 한다. 이때의 부신피질에서의 CA생성은 ACTH와 glucocorticoid에 의해서 또한 증가된다고 한다<sup>18)</sup>.

GABA는 중추신경계에서 prolactin, growth hormone, lutenizing hormone 등 여러홀몬의 분비를 조절<sup>19-21)</sup>하는 중요 신경전달체이며, 부신 수질에서는 nicotine 수용체를 활성화시킴으로서 CA분비를 증가시킨다고 한다<sup>22)</sup>. 홀몬 분비에 관여하는 BZD수용체는 항불안작용을 나타내는 central BZD(cBZD) 수용체와는 다른 peripheral BZD(pBZD) 수용체로서

pBZD수용체는 최근에 뇌내에도 분포함이 밝혀졌고<sup>23,24)</sup> 말초적으로는 부신외에도 신장, 심장, 폐장, 비만세포, 혈소판 등에도 존재하는 것으로 알려져 있으며<sup>25-30)</sup>, BZDs계 약물들이 cBZD와 pBZD수용체에 대한 친화력이 다르다고 한다<sup>2)</sup>. 이 조사에서는 diazepam을 비롯한 clonazepam, flunitrazepam의 혈장 corticosterone치 변동에 대한 영향을 관찰하고, 이에 미치는 GABA성 및 dopamine성 영향을 알아 보고자 하였다.

### 재료 및 방법

실험동물로는 동일장소에서 3주이상 사육한 체중 25g 내외의 건강한 mouse를 암수 구별없이 사용하였으며 실험군은 다음과 같이 구분하였다.

1. 대조군(saline 주사군)
2. 단독 투여군  
diazepam(5mg/kg), clonazepam(5mg/kg), flunitrazepam(5mg/kg) 각각 주사군
3. 전처치군
  - 1) 2의 각 군에 muscimol(5mg/kg), baclofen(5mg/kg), picrotoxin(2.5mg/kg), apomorphine(5mg/kg) 또는 haloperidol(200µg/kg) 전처치군
  - 2) 2의 각 군에 ACTH(5 IU/kg)와 1)의 각 약물 전처치군

모든 약물은 복강내 주사하였으며, muscimol, baclofen, picrotoxin, apomorphine, haloperidol은 1시간 전처치 하였고, ACTH는 10분 전처치 하였다. 각 군은 25마리 내외의 mouse를 이용하였다.

### 혈장 corticosterone 측정 방법

오전 12시경에 mouse 경부를 절단하여 EDTA병에

\* 이 논문은 1992년도 계명대학교 을중연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

채혈한 다음 30분간 방치한 후 3,000 r.p.m.으로 원심분리하여 얻은 혈장 0.2ml를 사용하여 Zenker-Bernstein 방법<sup>31)</sup>에 따라서 Farrand spectrophotofluorometer를 이용하여 측정하였다.

이번 실험에 사용된 약물은 diazepam, clonazepam, 및 flunitrazepam은 한국로슈(주)로부터 기증 받았으며 muscimol(Sigma Chemical Company), baclofen(Sigma Chemical Company), picrotoxin(Sigma Chemical Company), apomorphine(Sigma Chemical Company), haloperidol(Sigma Chemical Company) 과 ACTH(Sigma Chemical Company) 등이다.

성적

Benzodiazepines 단독 투여군 :

Diazepam(5mg/kg)을 복강내 투여한 후 1, 2 및 3 시간후에 측정된 혈장 corticosterone치는 각각 417.36±71.49, 478.84±84.64, 146.86±21.58ng/ml로서 1 및 2 시간후의 혈장 corticosterone은 유의하게 증가하였으며 3시간후의 혈장 corticosterone치는 감소하였다. Clonazepam(5mg/kg)을 복강내 투여한 후 1, 2 및 3 시간후의 혈장 corticosterone치는 각각 269.05±47.97, 251.38±54.60, 159.02±17.11ng/ml로서 증가의 경향을 다소 보였으나 3시간후에는 감소하였다. Flunitrazepam(5mg/ml)을 복강내 투여한 후 1, 2 및 3 시간후의 혈장 corticosterone치는 각각 245.99±42.49, 211.42±40.72, 113.01±26.26ng/ml로서 증가의 경향을 다소 보였으나 3 시간후에는 감소하였다(Table 1).

Benzodiazepines의 혈장 Corticosterone치 변동에 미치는 GABA효현제 및 길항제의 영향 :

1) Muscimol의 영향 : Diazepam, clonazepam, flunitrazepam을 각각 투여하기 1시간전에 muscimol

(5mg/kg)을 투여하고 1시간후에 측정된 혈장 corticosterone치는 각각 86.93±10.86, 68.87±30.27, 94.61±15.16ng/ml로서 대조군에 비하여 감소하였으나 (Table 2), diazepam, clonazepam, flunitrazepam 단독투여시의 증가에 비하여 현저히 억제되었다(Fig 1, 2, 3).

2) Baclofen의 영향 : Diazepam, clonazepam, flunitrazepam을 각각 투여하기 1시간전에 baclofen (5 mg/kg)을 투여하고 1시간후에 측정된 혈장 corticosterone치는 각각 73.10±13.1, 109.98±8.42, 100.76±15.25ng/ml로서 대조군에 비하여 별변화가 없었으나 (Table 2), diazepam, clonazepam, flunitrazepam 단독투여시의 증가에 비하여 현저히 억제되었다(Fig 1, 2, 3).

3) Picrotoxin의 영향 : Diazepam, clonazepam, flunitrazepam을 각각 투여하기 1시간 전에 picrotoxin(2.5mg/kg)을 투여하고 1시간 후에 측정된 혈장 corticosterone치는 각각 660.96±68.22, 684.79±86.72, 820.03±34.08ng/ml로서 대조군에 비하여 현저히 증가되었으며 (Table 2), diazepam, clonazepam, flunitrazepam 단독투여시의 증가에 비하여 모두 유의한 증가를 나타내었다(Fig 1, 2, 3).

Benzodiazepines의 혈장 Corticosterone치 변동에 미치는 Dopamine효현제 및 길항제의 영향 :

1) Apomorphine의 영향 : Diazepam, clonazepam, flunitrazepam을 각각 투여하기 1시간 전에 apomorphine(5mg/kg)을 투여하고 1시간후에 측정된 혈장 corticosterone치는 각각 202.55±35.46, 287.49±10.74, 197.59±22.49ng/ml로서 대조군에 비하여 증가를 나타내었다 (Table 3). Diazepam은 단독투여군의 증가에 비하여 억제되었으며 (Fig 4), clonazepam과 flunitrazepam은 단독투여시의 증가에 비하여 별변화를 보이지 않았다(Fig 5, 6).

2) Haloperidol의 영향 : Diazepam, clonazepam,

Table 1. Influences of diazepam, clonazepam and flunitrazepam on the change of plasma corticosterone concentration(ng/ml) in mice

Treatment	Hr. after injec.	1	2	3
Diazepam		417.36±71.49*	478.84±84.64*	146.86±21.58*
Clonazepam		269.05±49.97	251.38±54.60	153.02±17.11*
Flunitrazepam		245.99±42.49	211.42±40.72	153.01±26.26

Control(Saline) : 225.21±25.8ng/ml.

Normal : 196.05±23.59ng/ml.

\* : p<0.05 significance vs. control.

flunitrazepam을 각각 투여하기 1시간전에 haloperidol(200 $\mu$ g/kg)을 투여하고 1시간 후에 측정된 혈장 corticosterone치는 각각  $626.38 \pm 55.33$ ,  $491.15 \pm 20.30$ ,  $758.56 \pm 56.93$ ng/ml로서 diazepam과 flunitrazepam 투여군만이 대조군에 비하여 유의한 증가를 보였으며(Table 3), diazepam, clonazepam, flunitrazepam은 단독투여군의 증가에 비하여 모두 유의한

증가를 나타내었다(Fig 4, 5, 6).

Benzodiazepines의 혈장 corticosterone치 변동에 미치는 GABA효현제 및 길항제에 대한 ACTH의 영향 :

1) Muscimol에 대한 작용 : ACTH(5 IU/kg)와 muscimol(5mg/kg)을 주사하고 1시간후에 diazepam, clonazepam, flunitrazepam을 각각 투여하고 1시간

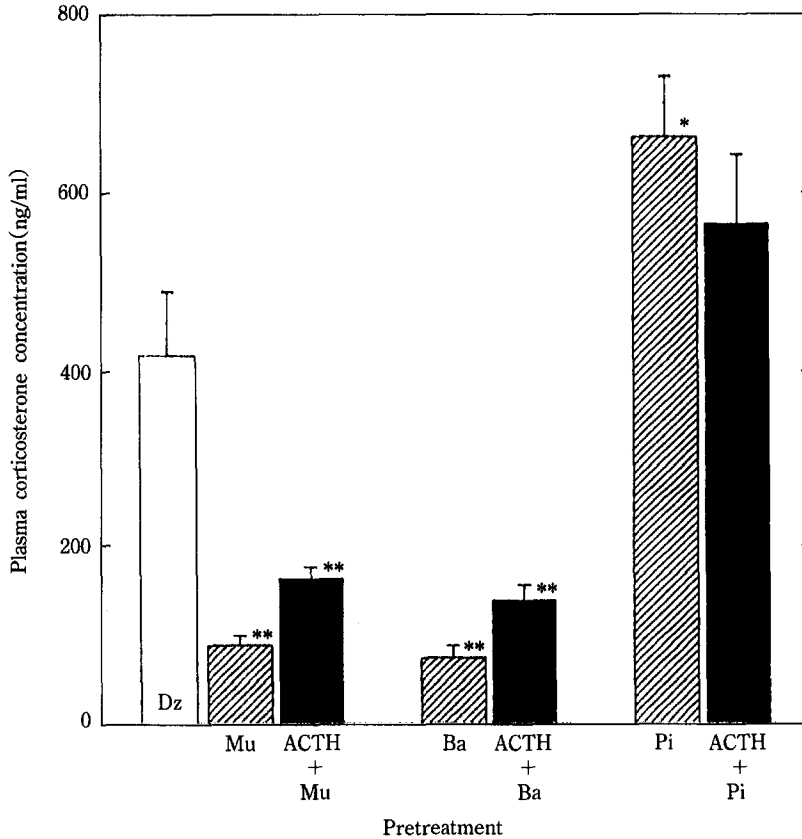


Fig. 1. Influences of muscimol(Mu), baclofen(Ba), picrotoxin(Pi), and ACTH on the plasma corticosterone concentration(ng/ml) by diazepam(Dz) in mice

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  significance vs. diazepam.

Table 2. Influences of muscimol, baclofen, and picrotoxin on the change of plasma corticosterone concentration(ng/ml) by benzodiazepines in mice

Treatment	Pretreatment	Muscimol	Baclofen	Picrotoxin
Saline		$106.69 \pm 20.52$	$106.91 \pm 24.0$	$906.10 \pm 98.0$
Diazepam		$86.93 \pm 10.86^{**}$	$73.10 \pm 13.1^{**}$	$660.96 \pm 68.22^{**}$
Clonazepam		$68.87 \pm 30.27^{**}$	$109.98 \pm 8.42^{**}$	$684.79 \pm 86.72^{**}$
Flunitrazepam		$94.61 \pm 15.16^{**}$	$100.76 \pm 15.25^{**}$	$820.03 \pm 34.08^{**}$

Control :  $225.21 \pm 25.8$ ng/ml.

\*\* :  $p < 0.01$  significance vs. saline treatment.

후에 측정된 혈장 corticosterone치는 각각  $162.24 \pm 13.33$ ,  $275.97 \pm 42.26$ ,  $266.75 \pm 50.80$ ng/ml로서 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었다(Table 4). 그러나 diazepam 단독투여군의 증가에 비하여 유의한 감소를 나타내었으며(Fig 1), clonazepam, flunitrazepam 단독투여군에 비하여는 변화를 보이지 않았다(Fig 3).

2) Baclofen에 대한 작용 : ACTH(5 IU/kg)와 baclofen(5mg/kg)을 주사하고 1시간후 diazepam, clonazepam, flunitrazepam을 각각 투여하고 1시간후에 측정된 혈장 corticosterone치는 각각  $137.64 \pm 16.88$ ,  $416.59 \pm 75.38$ ,  $216.03 \pm 4.61$ ng/ml로서 diazepam과 flunitrazepam 투여군에서 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었다(Table 4). Diazepam은 단독투

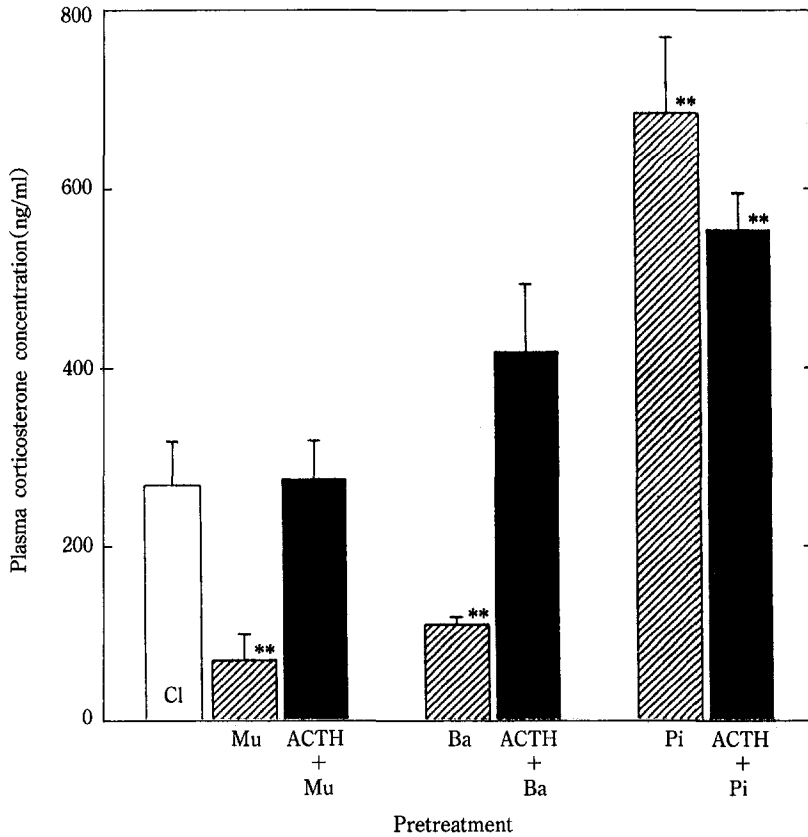


Fig. 2. Influences of muscimol(Mu), baclofen(Ba), picrotoxin(Pi), and ACTH on the plasma corticosterone concentration(ng/ml) by clonazepam(Cl) in mice.

\*\* : p<0.01 significance vs. clonazepam.

Table 3. Influences of muscimol, baclofen, and picrotoxin on the change of plasma corticosterone concentration(ng/ml) by benzodiazepines in mice

Treatment	Pretreatment	Apomorphine	Haloperidol
Saline		91.54±14.40	578.84±19.22
Diazepam		202.55±35.46*	626.38±55.33*
Clonazepam		287.49±10.74**	491.15±20.30
Flunitrazepam		197.59±22.49**	758.56±56.93**

Control :  $225.21 \pm 25.8$ ng/ml

\* : p<0.05 significance vs. saline treatment.

\*\* : p<0.01 significance vs. saline treatment.

여시의 증가에 비하여 유의한 감소를 나타내었으며(Fig 1), clonazepam은 증가의 경향을 나타내었으나 유의하지는 않았으며(Fig 2), flunitrazepam은 별변화를 보이지 않았다(Fig 3).

3) Picrotoxin에 대한 작용 : ACTH(5 IU/kg)와 picrotoxin(2.5mg/kg)을 주사하고 1시간후 diazepam, clonazepam, flunitrazepam을 각각 투여하고 1시간

후에 측정한 혈장 corticosterone치는 각각  $564.53 \pm 76.69$ ,  $552.61 \pm 41.58$ ,  $777.0 \pm 97.64$ ng/ml로서 대조군에 비하여 diazepam 투여군에서만 유의한 감소를 나타내었다(Table 4). Diazepam은 단독투여군의 증가에 비하여 유의한 변화를 보이지 않았으며(Fig 1), clonazepam, flunitrazepam은 단독투여군의 증가에 비하여 유의한 증가를 나타내었다(Fig 2, 3).

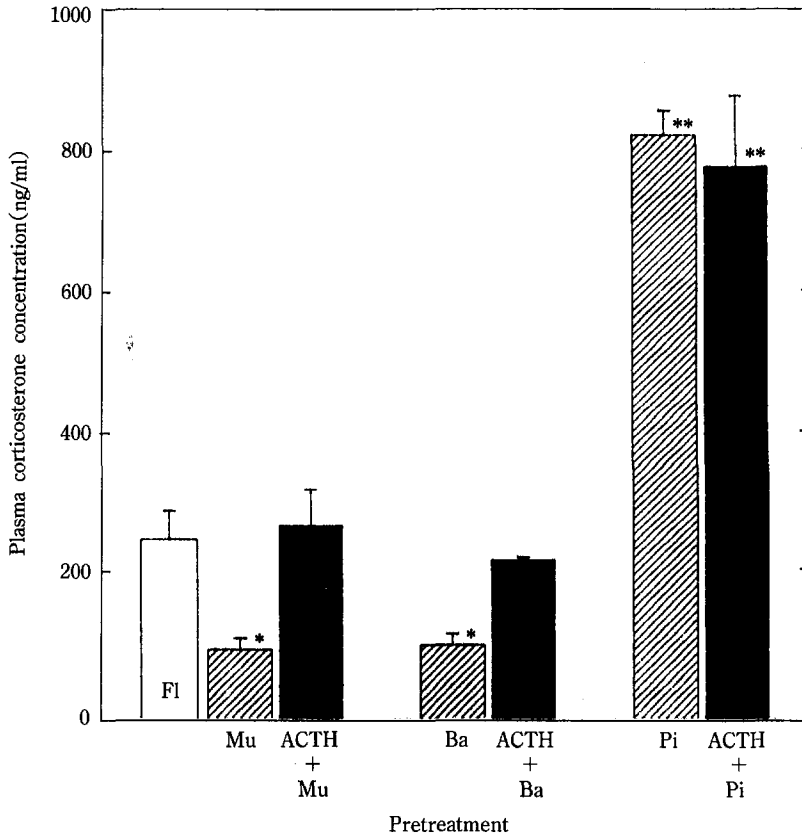


Fig. 3. Influences of muscimol(Mu), baclofen(Ba), picrotoxin(Pi), and ACTH on the plasma corticosterone concentration(ng/ml)by flunitrazepam(FI) in mice.

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  significance vs. flunitrazepam.

Table 4. Influences of ACTH on the change of plasma corticosterone concentration(ng/ml) by muscimol, baclofen, picrotoxin and benzodiazepine in mice

Treatment	ACTH			
	Saline	Muscimol	Baclofen	Picrotoxin
Diazepam	$866.14 \pm 79.52$	$162.24 \pm 13.33^{**}$	$137.64 \pm 16.88^{**}$	$564.53 \pm 76.69^{**}$
Clonazepam	$481.14 \pm 23.01$	$275.97 \pm 42.26^{**}$	$416.59 \pm 75.38$	$552.61 \pm 41.58$
Flunitrazepam	$561.08 \pm 79.59$	$266.75 \pm 50.80^{**}$	$216.03 \pm 4.61^{**}$	$777.0 \pm 97.64$

Control :  $225.21 \pm 25.8$ ng/ml

\*\* :  $p < 0.01$  significance vs. saline treatment.

Benzodiazepines의 혈장 corticosterone치 변동에 미치는 dopamine효현제 및 길항제에 대한 ACTH의 영향 :

1) Apomorphine에 대한 작용 : ACTH(5 IU/kg)와 apomorphine(5mg/kg)을 주사하고 1시간후 diazepam, clonazepam, flunitrazepam을 각각 투여하고 1시간후에 측정한 혈장 corticosterone치는 각각

681.84±24.05, 937.08±119.19, 875.36±126.83ng/ml로서 대조군에 비하여 증가의 경향을 나타내었으며(Table 5), diazepam, clonazepam, flunitrazepam 단독투여군의 증가에 비하여 유의한 증가를 나타내었다(Fig 4, 5, 6).

2) Haloperidol에 대한 작용 : ACTH(5 IU/kg)와 haloperidol(200µg/kg)을 주사하고 1시간후에 diaze-

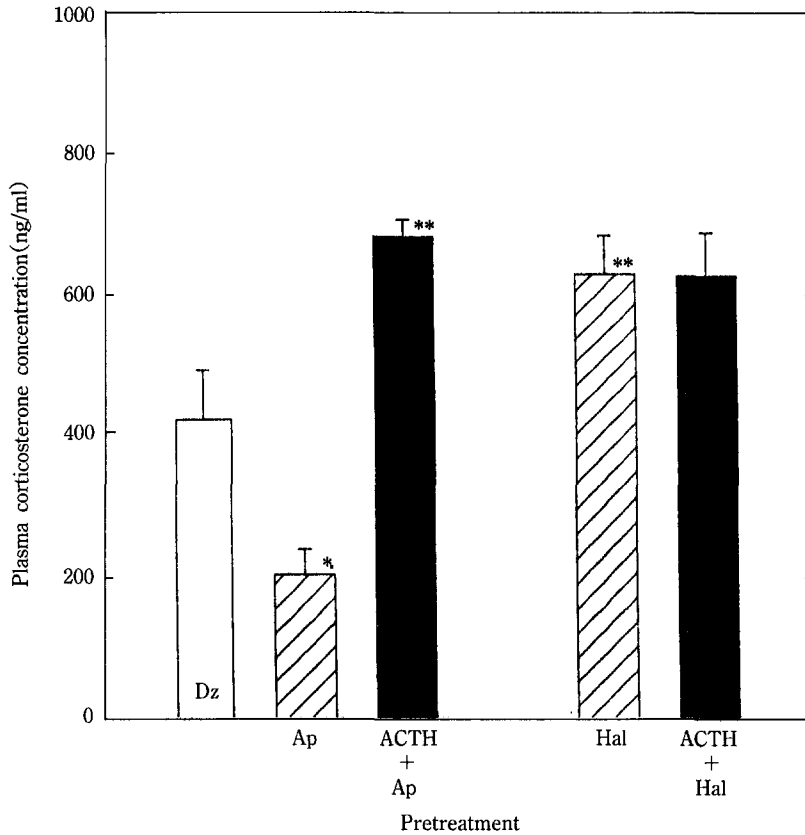


Fig. 4. Influences of Apomorphine(Ap), Haloperidol(Hal), and ACTH on the plasma corticosterone concentration (ng/ml) by diazepam(Dz) in mice.

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 significance vs. diazepam.

Table 5. Influences of ACTH on the change of plasma corticosterone concentration(ng/ml) by apomorphine, haloperidol, and benzodiazepine in mice

Treatment	ACTH		
	Saline	Apomorphine	Haloperidol
Diazepam	866.14±79.52	681.84± 24.05*	623.31±61.71**
Clonazepam	481.14±23.01	937.08±119.19**	624.31±24.76**
Flunitrazepam	561.08±79.59	875.36±126.83	335.91±74.49

Control : 225.21±25.8ng/ml.

\* : p<0.05 significance vs. saline treatment.

\*\* : p<0.01 significance vs. saline treatment.

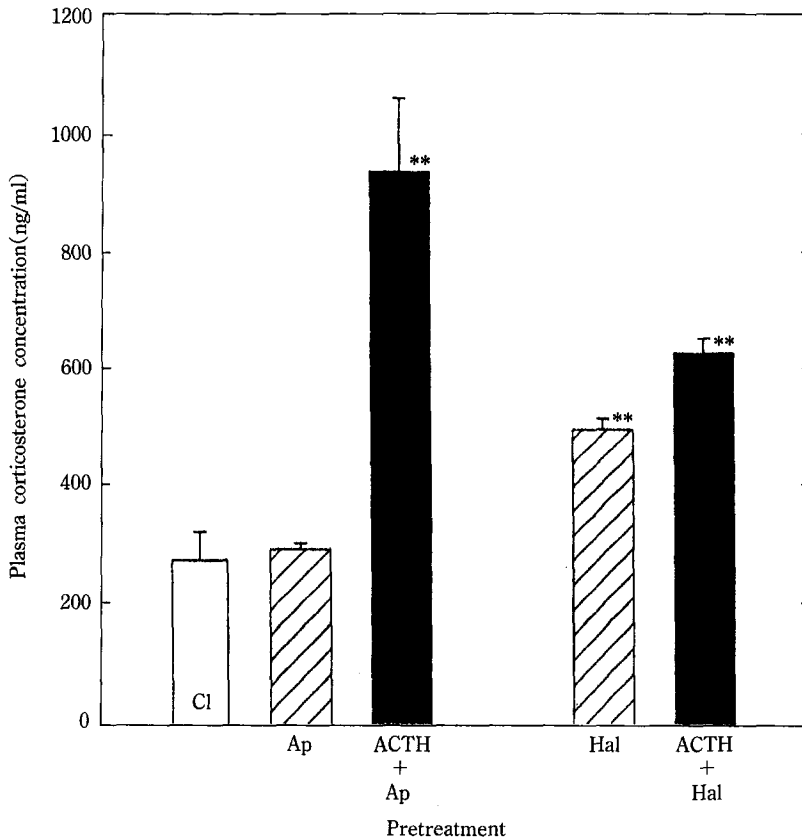


Fig. 5. Influences of apomorphine (Ap), haloperidol (Hal), and ACTH on the plasma corticosterone concentration (ng/ml) by clonazepam (Cl) in mice.

\*\* :  $p < 0.01$  significance vs. clonazepam.

pam, clonazepam, flunitrazepam을 각각 투여하고 1시간후에 측정된 혈장 corticosterone치는 각각  $623.31 \pm 61.71$ ,  $624.31 \pm 24.76$ ,  $335.91 \pm 74.49$  ng/ml로서 대조군에 비하여 증가 및 감소의 경향을 나타내었으며 (Table 5), diazepam과 flunitrazepam은 단독투여군에 비하여 증가되었으나 유의하지 않았으며 (Fig 4, 6), clonazepam은 단독투여군에 비하여 유의한 증가를 나타내었다 (Fig 5).

### 고 찰

Benzodiazepines (BZD)의 항불안작용이 중추적으로 GABA와 BZD수용체에 기인된 작용임은 잘 알려져 있지만, 항불안작용 이외의 작용을 나타내는 BZD수용체, 즉 peripheral BZD (pBZD) 수용체에 대한 생리학적, 약리학적 규명은 아직 명확하지 않다. Peripheral BZD 수용체의 분포에 대해서는 뇌내<sup>23,24)</sup>

뿐만 아니라 내분비기관 즉 뇌하수체, testis의 간질조직, 부신피질 등에 있음<sup>25-30)</sup>은 알려져 있다. 이번 연구에서는 부신의 pBZD수용체에 의한 HPAA계의 영향을 혈장 corticosterone치를 측정함으로써 관찰해 보고자 하였으며, 동시에 그 영향이 GABA성 및 dopamine성 신경조절에 어떤 영향을 미칠 수 있는가를 실험하였다. Benzodiazepines가 혈장 corticosterone에 미치는 영향에 대해서는 Rickels<sup>15)</sup>가 stress로 인하여 증가된 혈장 corticosterone치는 감소시키나, 정상 상태에서는 BZD는 용량 및 동물의 상태에 따라 다르지만 혈장 corticosterone치를 증가시킨다고 한다<sup>9-11,32)</sup>. 이번 실험 결과, diazepam, clonazepam 및 flunitrazepam을 정상상태의 mouse에 투여하고 1, 2 및 3 시간후의 변화를 보았는데, 그중 1시간 후의 혈장 corticosterone치는 diazepam의 경우 유의한 증가를 보였으며, clonazepam 및 flunitrazepam 단독투여군에서는 다소 증가하는 경향만을

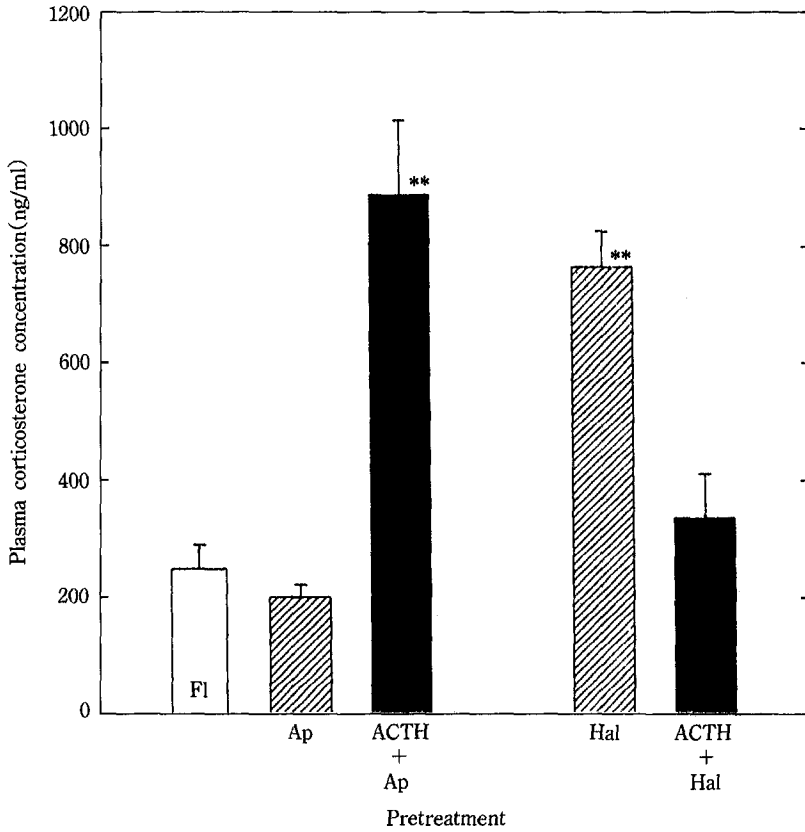


Fig. 6. Influences of apomorphine(Ap), haloperidol(Hal), and ACTH on the plasma corticosterone concentration(ng/ml) by flunitrazepam(Fl) in mice.

\*\* : p<0.01 significance vs. flunitrazepam.

나타내었다. 3시간후에는 모두 대조군에 비해서 유의한 감소를 나타내었다(Table 1). 저자들은 이러한 일시적인 BZD에 의한 혈장 corticosterone치의 증가 변동에 관심을 가지고 GABA성 및 dopamine성 영향을 보고자 muscimol, baclofen, picrotoxin, apomorphine 및 haloperidol을 BZD투여 1시간 전에 전처치 하였다. ACTH를 위에 기술된 전처치 약물로 사용하기전에 전처치함으로써 부신에 말초적으로 미치는 영향에 대해서도 알아보았다. Chabot 등<sup>6)</sup>은 뇌하수체를 제거한 동물에서는 혈장 corticosterone의 증가가 일어나지 않았으므로 diazepam의 작용 부위는 부신 피질이 아니라, hypothalamo-pituitary라고 하였다. Hollway등<sup>33)</sup>은 diazepam이 ACTH에 의한 혈장 corticosterone치를 감소시켰으며, 그것은 부신에서 전체합성과정이 모두 억제된 결과이며, 특히 17 $\alpha$ -hydroxylation과정이 가장 억제되었다고 하여 상반된 작용점을 제시하였다. 중추신경계 흥분과 긴장과의 관계에 대하여는 Miller 등<sup>34)</sup> stress가

있는 동안에 steroid는 BZD수용체 및 GABA-ergic 신경전달체계에 작용하여 중추신경계를 억제시킨다고 하였다. 이번 실험결과, muscimol과 baclofen에 의해서는 BZD의 혈장 corticosterone치가 현저하게 억제되었는데, 중추신경계의 GABA-ergic 신경전달계는 ACTH의 분비를 감소시키며 말초에서는 부신의 GABA 수용체는 nicotinic 수용체를 활성화시켜 catecholamine(CA)을 분비함으로써 혈장 corticosterone치를 증가시키는 작용이 있다고도 한다<sup>22)</sup>. 이번 실험의 결과에서 GABA 수용체 효현제인, muscimol과 baclofen은 diazepam의 혈장 corticosterone치 증가작용에 대해 억제를 나타내었으며 길항제인 picrotoxin전처치에 의해서는 현저하게 혈장 corticosterone치가 증가되었으며, GABA<sub>A</sub> 효현제인 muscimol과 GABA<sub>B</sub> 효현제인 baclofen 전처치군 사이의 유의한 차이는 볼 수 없었다(Table 2). GABA성 약물 전처치전에 ACTH를 전처치 하였을때 ACTH 투여 전보다 증가를 보였으며, 이때 BZD 약물간에 증가의



양상이 차이를 보였는데 (Table 4, Fig 4, 5, 6), 이것은 diazepam이 cBZD와 pBZD수용체 모두에 친화력을 갖고 있기 때문에 pBZD 수용체에 의한 홀몬분비에 대한 작용은 diazepam에서 유의한 증가가 예상되었으나 clonazepam, flunitrazepam에 비해 억제된 것으로 보아 말초에서의 합성보다는 중추적으로 ACTH분비에 의해 더 영향을 받는것으로 생각된다. Dopamine성 영향은 apomorphine의 전처치시 BZD의 혈장 corticosterone치는 억제되었으며, haloperidol 전처치에 의해서는 증가를 보였는데 (Table 3), dopamine성 신경전달계는 ACTH분비에 대해 억제적으로 작용하고, 부신의 steroidogenesis에 대해서도 억제적으로 작용하기 때문인 것으로 사료된다. Apomorphine 또는 haloperidol을 전처치하기 전에 ACTH 전처치를 하였을 때 apomorphine에 의해 감소되었던 BDZ의 혈장 corticosterone 감소작용은 소실되고 증가를 보였으나, haloperidol에 의해 증가되었던 BDZ의 혈장 corticosterone 증가작용은 별변화가 없었다 (Table 5, Fig 4, 5, 6). 이상의 실험 결과로, diazepam 투여시 혈장 corticosterone 증가작용이 clonazepam, flunitrazepam보다 뚜렷하였으며 GABA성 및 dopamine성 효현제는 BDZ의 혈장 corticosterone치를 감소시켰으며, ACTH 투여시 diazepam은 clonazepam과 flunitrazepam에 비하여 뚜렷한 혈장 corticosterone 증가현상을 일어나게 하지 않음으로서 pBZD의 작용은 중추에서 더욱 매개되는 듯하며, diazepam의 혈장 corticosterone 증가작용에 대해 GABA성 및 dopamine성 영향이 중추적 또는 말초적으로 관여되어 나타나는 것으로 사료된다.

## 요 약

Benzodiazepines(BZD) 계통인 diazepam은 널리 쓰이는 항불안제, 근이완제, 항경련제이다. Diazepam의 이러한 약리작용은 BZD수용체와 중추신경계의 억제성 신경전달물질인 GABA(gamma-aminobutyric acid) 수용체와의 밀접한 관계에 의한다. 본 연구에서는 diazepam에 의한 홀몬분비에 대한 영향을 보고자 혈장 corticosterone치 변화를 관찰하고, 그러한 변화에 대하여 GABA성 또는 dopamine성 효현제 및 길항제가 어떠한 영향을 미치는가를 관찰해 보고자 하였다. 더불어 BZD계중에서 central BZD과 peripheral BZD 수용체에 다른 친화력을 갖고 있는 clonazepam, flunitrazepam을 diazepam과 비

교하여 보았다.

그 결과, diazepam은 투여 1시간후의 혈장 corticosterone치를 유의하게 증가시켰으며, muscimol과 baclofen은 diazepam의 증가작용을 억제하였다. 또한 ACTH 투여는 muscimol이나 baclofen 작용에 별 영향을 미치지 못하였다. Picrotoxin은 diazepam의 작용을 상승시켰다. Apomorphine은 diazepam의 혈장 corticosterone 증가작용을 억제하였으며 haloperidol은 상승시켰다. ACTH 투여에 의하여 apomorphine의 작용은 길항되었으며, haloperidol의 작용은 상승되었다. Clonazepam과 flunitrazepam은 투여 1시간후의 혈장 corticosterone치를 다소 증가시키는 경향을 나타내었으나, 유의하지는 않았다. Muscimol과 baclofen은 clonazepam과 flunitrazepam의 증가경향을 억제하였으며, ACTH는 clonazepam과 flunitrazepam의 혈장 corticosterone증가 경향에 대한 muscimol과 flunitrazepam의 혈장 corticosterone 증가경향에 별 영향을 미치지 못하였고, haloperidol은 증가시켰으며, ACTH는 clonazepam과 flunitrazepam에 의한 혈장 corticosterone 변동에 대한 apomorphine의 작용을 상쇄시켰으며 haloperidol의 작용을 상승시켰다. GABA성 및 dopamine성 효현제는 혈장 corticosterone치를 감소시켰으며, 길항제는 증가시켰다. 외부에서 투여된 ACTH에 의하여 diazepam은 현저한 증가를 보이지 않았으나 clonazepam, flunitrazepam은 유의한 증가를 보였다. Diazepam 투여시 혈장 corticosterone치는 현저히 증가되었으며 diazepam의 혈장 corticosterone의 증가작용은 GABA성, dopamine성 영향이 중추적 또는 말초적으로 개입되어 나타나는 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Mohler H, Okata T: Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science*(Wash. DC) 1977; 198: 849-851.
2. Squires RF, Bastrup C: Benzodiazepine receptor in rat brain. *Nature(Lond)* 1977; 266: 732-734.
3. Haefely WE: Central actions of benzodiazepines: general introduction. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 231-238.
4. Tallman JF, Paul SM, Skolnick P, et al: Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepines. *Science* 1980; 207: 274-281.
5. Gavish M, Awad M, Fares F: Existence of sites

- for anions and divalent cations in the solubilized  $\gamma$ -aminobutyric acid/benzodiazepine receptor complex. *J Neurochem* 1985; 45: 760-765.
6. Chabot G, Brissette Y, Gascon AL: Relationship between plasma corticosterone and adrenal epinephrine after diazepam treatment in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 43: 589-596.
  7. Balfour DJK, Copelard AM: The role of chronic stress in the development of diazepam dependence. *Br J Pharmacol* 1985; 84(suppl): 71-80.
  8. Lakic N, Pericic L, Manev H: Mechanisms by which picrotoxin and a high dose of diazepam elevate plasma corticosterone level. *Neuroendocrinology* 1986; 43: 331-335.
  9. Matheson GK, Deanna Gage GW, Vanessa Dixon, et al: A comparison of the effects of buspirone and diazepam on plasma corticosterone levels in rat. *Neuropharmacology* 1988; 27(8): 823-830.
  10. McElroy JF, Meyer JS: Relationship between benzodiazepine receptors and the attenuation of stress-induced corticosterone elevation in rats. *Neuroscience* 1983; 9: 413.
  11. Bizzi A, Ricci MR, Veneroni E, et al: Benzodiazepine receptor antagonists reverse the effect of diazepam on plasma corticosterone in stressed rats. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36: 134-135.
  12. Pericic D, Lakic N, Mauev H: Effect of diazepam on plasma corticosterone levels. *Psychopharmacology* 1984; 83(1): 79-81.
  13. Liddle GW, Melmon KL: The adrenal, in Williams RH(eds): *Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Co, pp 233-322.
  14. Berkenbosch F, Vermes I, Binnekade R, et al: Beta-adrenergic stimulation induces an increase of the plasma levels of immunoreactive alpha-MSH, beta-endorphin, ACTH and corticosterone. *Life Sci* 1981; 29: 2249-2256.
  15. Rickels K, Downing RW, Winokur A: Antianxiety drugs: Clinical use in Psychiatry, in Iversen LL, Iversen SD and Snyder SH(eds): *Handbook of Psychopharmacology: Biology of Mood and Antianxiety Drugs*. Philadelphia, Plenum Press, vol 13, pp 395-430.
  16. Soliman KFA, Kolta MG: In vitro response of the regenerating adrenal gland to epinephrine. *Res Communicat Chem Pathol Pharmacol* 1981; 32: 373.
  17. Dunn MG, Bosmann HB: Peripheral dopamine receptor identification: Properties of a specific dopamine receptor in the rat adrenal zona glomerulosa. *Biochem Biophys Res Comm* 1981; 94(4): 1081-1087.
  18. Ganong WF: The adrenal medulla and adrenal cortex, in WF Ganong(eds): *Review of Medical Physiology*, ed 14. 1989, pp 302-305.
  19. Locatelli V, Cocchi D, Frigerio C, et al: Dual gamma-aminobutyric acid control of prolactin secretion in rat. *Endocrinology* 1979; 105: 778-85.
  20. Grandison L, Guidotti A: A gamma-aminobutyric acid receptor function in rat anterior pituitary: evidence for control of prolactin release. *Endocrinology* 1979; 105(3): 778-785.
  21. Racagni G, Apud JA, Cocchi D, et al: Regulation of prolactin secretion during suckling: involvement of the hypothalamopituitary GABAergic system. *J Endocrine Invest* 1984; 7(5): 481-487.
  22. Guidotti A, Hanbauer I: Participation of GABA/benzodiazepine receptor system in the adrenal chromaffin cell function: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. New York, Raven Press, 1986, vol 42, 165p.
  23. Marangos PJ, Patel J, Boulenger JP, et al: Characterization of peripheral-type benzodiazepine binding sites in brain using  $^3\text{H}$ -Ro5-4864. *Mol Pharmacol* 1982; 22: 26-32.
  24. Anholt TTT, Murphy KMM, Mark GE, et al: Peripheral-type benzodiazepine receptor in the central nervous system: localization to olfactory nerves. *J Neurosci* 1989; 4: 593-603.
  25. Taniguchi T, Wang JKT, Spector S: Changes in platelet and renal benzodiazepine binding in spontaneous hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1981; 70(4): 587-588.
  26. Wang JKT, Taniguchi T, Spector S: Properties of [ $^3\text{H}$ ] diazepam binding in rat blood platelets. *Life Sci* 1980; 27: 1881-1888.
  27. Wang JKT, Taniguchi T, Spector S: [ $^3\text{H}$ ] diazepam binding sites on rat heart and kidney. *Biochem Pharmacol* 1982; 31(4): 589-590.
  28. Le Fur G, Perrier ML, Vaucher N, et al: Peripheral benzodiazepine binding sites: effect of PK 11195, 1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-N-(1-methylpropyl)-3-isoquinoline carboxamide I in vitro studies. *Life Sci* 1983; 32: 1839-1847.
  29. Benevides J, Malgouris C, Impault F, et al: "Peripheral-type" benzodiazepine binding sites in rat adrenals: Binding studies with [ $^3\text{H}$ ] PK

- 11195 and autoradiographic localization. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1983; 266: 38-49.
30. De Souza EB, Anholt RRH, Murphy KMM, et al: Peripheral-type benzodiazepine receptors in endocrine organs: autoradiographic localization in rat pituitary, adrenal and testis. *Endocrinology* 1985; 116: 567-573.
31. Zenker N, Berstein DE: The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma. *J Biol Chem* 1958; 231: 695-701.
32. Barlow SM, Knight AF, Sullivan FM: Plasma corticosterone responses to stress following chronic oral administration of diazepam in rat. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31: 23-26.
33. Hollway CD, KeyYon CJ, Dowie LJ, et al: Effect of the benzodiazepines diazepam, des-N-methyl diazepam and midazolam on corticosteroid biosynthesis in bovine adrenocortical cells in vitro; location of site of action. *J Steroid Biochem* 1989; 33(2): 219-225.
34. Miller LG, Greenbalt DJ, Barnhill JG, et al: Modulation of benzodiazepine receptor binding in mouse brain by adrenalectomy and steroid replacement. *Brain Research* 1988; 446: 314-320.

= Abstract =

## GABA-ergic and Dopaminergic Influences on the Changes of Plasma Corticosterone Concentration by Diazepam in mice

Soo Kyung Kim, MD; Mi Eun Lee\*, MD

*Department of Pharmacology, Korea Noh-A Welfare Association  
Noh-A Hospital, Taegu, Korea\**

One of the benzodiazepines, diazepam, has been widely used as anxiolytic, muscle relaxant, and anticonvulsant. These various pharmacologic actions of diazepam have been known to be largely dependent on the benzodiazepine and gamma-aminobutyric acid(GABA) receptor.

In our study, we observed the diazepam-induced alteration of plasma corticosterone concentration and the effects of GABA-ergic or dopaminergic agonist and antagonists on the diazepam-induced change of plasma corticosterone concentration. And we compared diazepam with other benzodiazepines, clonazepam and flunitrazepam which have different affinities for central and peripheral benzodiazepine receptors.

As a result, the plasma corticosterone concentration was significantly increased by diazepam. The diazepam-induced increase was inhibited by muscimol and baclofen. And the effects of muscimol and baclofen in diazepam were not affected by administration of ACTH. Picrotoxin potentiates the increase of diazepam-induced plasma corticosterone concentration. The diazepam-induced increase of plasma corticosterone concentration was inhibited by apomorphine and potentiated by haloperidol. The effects of apomorphine and haloperidol were potentiated by administration of ACTH. Clonazepam and flunitrazepam produce the increase of plasma corticosterone slightly. Clonazepam or flunitrazepam-induced increase was inhibited by muscimol and baclofen. The effects of muscimol and baclofen on corticosterone concentration were antagonized by ACTH. Clonazepam or flunitrazepam-induced change of plasma corticosterone concentration was not affected by apomorphine and increased by haloperidol. The effects of apomorphine were antagonized by administration of ACTH and was potentiated by haloperidol. The plasma corticosterone level was increased by diazepam more than clonazepam or flunitrazepam and this action of diazepam may be dependent on the affinities to the peripheral and central BZD receptors.

Key Words: Benzodiazepine, Corticosterone, Dopamine, GABA