梨花醫大誌：第4卷 · 第3號 · 1981
Ewha Med. J. Vol. 4, No. 3, 1981

Tranquilizer를 투여한 백서 간 뇌조직의 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co A 및 Cholesterol 및 생합성에 대하여*

이화여자대학교 의과대학 신경정신과학교실
〈지도 성 낙 응 교수〉

우 행 원

=**Abstract**=

The Effect of Tranquilizer on 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co A Reductase of Liver and Brain Tissue of Rats

Haing Wan Woo, M.D.

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University
〈Director: Prof. Nak Eung Sung〉

The incidence of mental illness in the modern society has been increasing and the use of the tranquilizer for the treatment of these illnesses has been increasing also.

The side effects of the tranquilizer are reportedly, minimal and the long term use of the medicine is widely practised in this field.

But the question of its effect on cardiovascular system has been discussed previously and the level of cholesterol and triglyceride was found to increase in patients who have been on the tranquilizer for a long period of time.

The current study was undertaken to find out the effect of tranquilizer (chlorpromazine, thioridazine, perphenazine, haloperidol, and pimozide) given to the animals for 4 weeks.

And the results are summarized as follow:

1) In the animal group given chlorpromazine, thioridazine, and perphenazine, the level of total serum cholesterol was increased and the activity of microsomal HMG-Co A reductase was also increased.

However, in the group given haloperidol and pimozide, there was no increase of cholesterol level or activity of microsomal HMG-Co A reductase.

2) The correlation of serum total cholesterol level and the activity of HMG-Co A reductase in the liver and brain was significant.

From the above results, it could be concluded that the effect of the long term use of tranquilizer on the cardiovascular system should be reevaluated.

*본 논문은 1980년도 문교부 학술연구 조성비에 의한 것임.

서 론

Tranquilizer는 사용할 수 있는 범위가 넓고 사용용량도 그 폭이 크며 부작용이 심한 경우는 적다. 현재 사용하고 있는 약물중에서는 비교적 안정성이 있다고 간주하고 사용하고 있는 약물이다.

그러나 이들 약물들은 중추신경계에 작용하여, 추체외로 부작용을 자주 일으켜 많은 환자들이 장기간 복용하기를 꺼려하며 약물복용을 중단하기 때문에 증세가 재발하는 경우가 흔하다(Kim, 1981).

현재 많이 사용되고 있는 약물로서는 phenothiazine 유도체인 chlorpromazine, thioridazine, perphenazine과 butyrophenone 유도체인 haloperidol과 butyrophenone계에서 유도된 diphenylbutylpiperidine 유도체인 pimozide가 있다. 이들 계열과는 달리 최근에 개발된 항정신병약제로 indol 합성물인 molindone과 benzoxazepines 유도체인 clozapine등이 있다. 이들 약물들은 불안 초조에 대한 치료효과와 더불어 정신병적 상태를 경감시킴이 확실한데(Baldessarini, 1980) 특히 pimozide는 경구로 투여되는 long acting 항정신병약제로서 관심을 모으고 있다(Simpson, 1978). 이들 약물을 장기 복용하는 환자는 체중증가를 호소하기 일수이고 체액중의 여러가지 성분에도 영향을 받는다는 보고가 있다(Baldessarini, 1977). 이는 체내 alkaline phosphatase, cholesterol, 17-ketosteroid, transaminase등이 증가된다는 것이다. 그의 chlorpromazine 같은 약물은 다량주사를 하였을 경우 수축기 혈압강하가 있어 저혈압이 되기 쉽다고 하였으나 이는 곧 내성이 생겨 특별한 문제를 일으키지 않는다고 하였다. 그러나 장기 복용한 사람에 있어서 동맥경화증증세가 쉽게 나타나고 low density lipoprotein의 증가와 cholesterol 함량의 증가와 조직내 각종 효소의 활성을 높이는 등 각종효소작용에 영향을 준다는 보고도 있다(Costa 등, 1978: Alexander 등, 1978: Kim, 1981).

Cholesterol 함량의 증가를 보건데 cholesterol은 체내에서의 생합성 촉진과 외부로 부터의 도입이라고 할 수 있으나 생체내 cholesterol 함량에 따라 생합성이 조정된다고 하였다(Trocha 와 Sprinson, 1976: Sudjic과 Booth, 1976: Heller와 Shrewsbury, 1976: Baqior 와 Booth, 1977a: Baqior 와 Booth, 1977b: Breslow 등, 1977: Mitropoulos와 Venkatesan, 1977: Bochenek와 Rodgers, 1978: Iijima 1979: Sinensky와 Pinkerton, 1979: Kleinsek 등 1980: Ide 등, 1980: Hunter와 Rodwell, 1980: Ingebritsen 등, 1981: Arebalo 등, 1981: Stange 등, 1981).

즉 cholesterol 생합성은 각종 약물이나 식이성분에 따라 조절된다는 것이다.

Cholesterol 생합성 과정에 있어 조절효소로서 현재 알려진 바로는 cholesterol 생합성 과정의 속도결정단계의 효소인 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co A reductase이며 이 효소는 간조직, 소장점막조직 및 뇌조직에서 그 활성이 높은 것으로 보고되어 있다. 이 효소는 HMG-Co A를 mevalonate로 환원시키는 작용을 하며 각종약물, 식이조건, 정신적갈등 등에 의하여 조절된다(Trocha 와 Sprinson, 1976: Sudjic과 Booth, 1976: Heller와 Shrewsbury, 1976: Baqoir와 Booth, 1977a: Baqoir와 Booth, 1977b: Breslow 등, 1977: Mitropoulos와 Venkatesan, 1977: Bochenek와 Rodgers, 1978: Iijima 등, 1979: Sinensky와 Pinkerton, 1979: Kleinsek 등, 1980: Ide 등, 1980: Hunter와 Rodwell, 1980: Ingebritsen 등, 1981: Arebalo 등, 1981: Stange 등, 1981).

더구나 tranquilizer를 장기복용한 환자에 있어서 식이조건과는 관계없이 혈청 총 cholesterol 함량이 크게 증가하고 있어 이들 약물이 HMG-Co A Reductase의 활성에 영향을 주는 것이 아닌가 하는 의문을 갖게 되었다. 그래서 저자는 실험동물에 각종 tranquilizer를 투여하여 간조직과 뇌조직내 HMG-Co A Reductase의 활성의 변화를 측정하였던바 혈청내 cholesterol 증가량과 간 및 뇌조직의 HMG-Co A Reductase 활성간에 연관성 있는 흥미있는 결과를 얻었기에 보고 하는 바이다.

실 험 방 법

A. 실험동물

실험실에서 번식시킨 Splaque Dowley 종 백서를 사용하였다. 동물을 암수 66마리를 각각 동수 사용하였고 체중이 150g 내외에 이르러 약물투여를 시작하였다.

B. 실험군

대조군을 (C), chlorpromazine 투여군을 (Cp), thioridazine 투여군을 (T), perphenazine 투여군을(Pp) haloperidol 투여군을 (H), pimozide 투여군을 (Pz)로 구분하고 각군마다 11마리씩 배정하였다.

C. 약물투여

각종 약물은 체중 kg 당 0.5mg을 각종용매 2ml에

용해시킨 것을 stomach tube를 이용하여 강제로 매일 투여 하였다.

D. 투여기간

4주일 투여하였으며 식이는 실험실 표준식이를 사용하였다.

E. 각종약품

3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co A [3−C^{14}]
(New England Nuclear사 제품)
3-Methyl-3-Hydroxyglutaric acid(Fisher사 제품)
[5−H^3]-mevalonic acid(New England Nuclear사 제품)
$NADP^+$, $NADPH+H^+$, ATP(Sigma G-6-P, G-6-P dehydrogenase(Sigma사 제품)
chlorpromazine, thioridazine, perphenazine, haloperidol 및 pimozide는 시중에서 구입하였고 기타 오구되는 약물은 Sigma사에서 구입하였다.

F. 동물처리

각군별로 약물투여가 끝난 뒤 다음날 아침식이 투여 전에 동물에서 혈액을 심장 천자로 채취하고 다음에는 단두하여 희생시킨 즉시 간 및 뇌를 적출 하였다. 적출된 간 및 뇌조직을 평량한 다음 −20°C에서 냉동하여 다음 실험에 사용하였다. 한편 혈액은 4시간동안 실온에 방치하였다가 3,000 rpm으로 원침하고 혈청을 분리, 역시 사용시 까지 −20°C에서 냉동 보관하였다

G. 환자 혈청채취

Tranquilizer 장기투여 환자 혈청은 현재 국립정신병원에 1년이상 입원하여 Tranquilizer로 치료중인 환자 40명을 선택하여 공복시 혈액을 채취하였고 역시 실온에서 4시간 방치하였다가 3,000rpm으로 원침하여 혈청을 분리하고 사용시까지 −20°C에서 보관하였다.

H. 효소활성 측정법

1. Liver microsome의 분리

HMG-Co A reductase의 활성은 Baqior와 Booth (1977a)의 방법에 준하여 다음과 같이 시행하였다.

Phosphatebuffer(pH 7.0, 50 mM Potassium Phosphate, 200 mM Sucrose, 50 mM EDTA, 2 mM dithiothreitol) 2 ml에 간조직 1 gm을 넣고 Potter-Elvehjem type glass homogenizer로 ice bath에서 30초 homogenize 한다음 이 homogenate를 15분간 15,000 g에서 원침하여 상청액을 다시 100,000 g로 70분간 원침하였다. 이때 얻은 microsomal pellet는 buffer용액에 부유시켜 −20°C에서 보관하였다.

2. Brain microsome의 분리

역시 buffer에 2 m의 뇌조직을 부유시켜 homogenizer로 homogenize하여 800 g로 20분간 원침하고 상청액을 다시 105,000 g로 90분간 원침하여 microsomal pellet를 얻어 −20°C에서 다음 실험때까지 보관 하였다.

3. 단백질의 정량

Lowery 등의 변법(1951)을 이용하였다. 표준액으로는 bovine albumin을 사용하였으며 단백질은 trichloracetic acid로 침전시키고 2 N-NaOH에 다시 용해 시켰다.

4. HMG-Co A reductas 활성측정

Baqior와 Booth(1977a)에 따랐으며 4 ml들이 Beckman microfuge tube를 이용하여 용량이 1.5 ml이 되도록 조정하고 microsome pellet를 buffer에 다시 부유시켜 1.0 ml을 취한다. 이때 모든 조작은 4°C에서 이루어진다. 선 37°C에서 5분간 preincubate시킨 다음 Co factor 용액(4.5M mol G-6-P, 0.3 I.U. 의 G-6-P dehydrogenase, 450 nmole $NADP^+$) 및 50 nmole의 DL-HMG-Co A-3-C^{14}(비활성 6,000 nmol dpm), 1 nmole[5−H^3]-mevalonic acid (30,000 dpm) (비활성 19,300 dpm/nmole)를 가한다.

37°C에서 15분 incubate하고 25 m*l* 10 M HCl을 가하여 inactivate 시킨다. 그리고 37°C에서 30분간 lactonize한다. 그 다음 1분간 Beckman 152 microfuge로 centrifuge하여 denatured protein을 제거하였다. 이 상청액을 그대로 박층 chromatography를 시행하였으며 이때 용매는 acetone: benzene의 1 : 1을 사용하였으며 Rf는 0.6~0.9이였다.

그 spot를 그대로 박리하여 dioxane flour 10 ml에 넣는다. (dioxane flour는 diphenyloxazole 50 g과 naphthalene 100 g에 dioxane 1 *l*을 가한 것이고 counting은 C^{14}, H^3를 동시에 한다) 그때 형성된 mevalonate-3-C^{14} 함량의 분석은 다음과 같이 산출하였다.

nmoles of mevalonate−3−C^{14}=

$$\frac{\text{첨가한 mevalonate-5-}H^3\text{(dpm)}}{\text{회수한 mevalonate-5-}H^3\text{(dpm)}} \times \frac{\text{회수한 mevalonate-3-}C^{14}\text{(dpm)}}{\text{sp·act·HMG-3-}C^{16}\text{COA(dpm/nmole)}}$$

I. 혈청내 총 cholesterol 함량의 정량

혈청내 총 cholesterol의 정량은 Zak(1954)의 방법에 준하였다. 즉, 0.1 ml 혈청을 취하여 25 ml volume metric flask에 넣고 10 ml의 methanol: chloroform의 1 : 1 용액을 넣고 boiling water bath에서 기포가 일어날 때까지 가열하고 실온까지 냉각시킨 후 다시 용매로 25 ml까지 채운다음 41 MM Whatman filter paper로 여과하여 여액을 실험에 사용한다. 길이 20 cm 시험관 3개를 준비하여 시험관 A에는 용매만 1 ml, B에는 검체추출액 1 ml, C에는 표준용액(1mg/ml chloroform) 1ml을 넣고 다시 boiling water bath에서 용매를 완전 증발시킨다. 시험관을 실온까지 식힌 후 각 시험관에 빙초산을 2ml씩 가하고 다음 발색시약($FeSO_4$의 빙초산용액) 2 ml를 첨가하여 잘 혼합한 후 15분간 실온에 두어 반응시킨후 파장 540 nm에서 spectronic 20 spectrophotometer에 의하여 측정하였다

J. 혈청내 phospholipid 함량의 정량

혈청내 phospholipid 정량은 Connerthy 등 (1961)의 방법에 준하였다. 즉, 16×150 mm glass-stoppered tube(10 ml 표선 표시)에 혈청 0.2 ml을 넣고 5% trichloric acid 5 ml을 첨가하여 잘 혼합한 뒤 원침하였다. 상청액을 완전히 제거하고 digestion 혼합액(d-water: C—H_2SO_4: 70%-perchloric acid의 2 : 1 : 1) 1 ml과 glass bead를 넣어 digestion 시킨다.

digestion이 끝난 후 냉각시켜 1 ml증류수를 넣고 15초 동안 가열한다. 그후 50% sodium acetate를 1 ml 넣고 10 ml 표선까지 증류수로 채운다. 2.5% ammonium molybdate 1ml, p-methyl-aminophenolsulfate 1 ml을 넣고 잘 혼합하여 15분간 방치시킨 뒤 700 nm에서 흡광도를 측정하였다.

K. 혈청내 triglyceride 함량측정

혈청내 triglyceride 함량은 Handel과 Zilversmit 법(1957)에 의해 정량하였다. 즉 Zak 법(1954)에 의해 추출한 용액 1 ml을 glass-stoppered tube(15×300 mm)에 넣고 alcoholic KOH 0.5 ml을 넣는다(Saponified Sample).

제 2 시험관에는 alcoholic KOH 0.5 ml을 넣는다(unsaponified Sample).

시험관들을 60~70°C water bath에 15분간 둔 다음 0.2N-H_2SO_4 0.5 ml을 첨가하여 혼합한 뒤 끓는 물에 15분간 두어 alcohol을 제거한다. 완전히 냉각시켜 sodium metaperiodate 0.1 ml을 넣고 10분후 sodium arsenite를 0.1 ml 첨가하여 oxidation을 중지시킨다. iodine 색이 사라진 후 chromotropic acid 5 ml을 넣고 혼합한다.

100°C에서 30분 가열하여 냉각시킨 뒤 570 nm에서 흡광도를 측정한다.

L. 실험동물의 체중 및 각 장기 중량측정

실험동물의 체중은 매주 마다 아침 실이 투여 전에 측정하였고 간 및 뇌중량 측정은 도사시킨 후 장기를 적출하여 생리적 식염수로 외부에 부착된 혈액을 제거하고 여지로 수분을 제거한 후 평량하였다.

실 험 결 과

A. Tranquilizer 장기 복용환자 혈청내 가종 지질 함량

제 1 표에서 보는바와 같이 tranquilizer를 장기 복용한 25~49세의 성인층 환자의 혈청내 총 cholesterol, phospholipid 및 triglyceride 함량을 측정한바 총 cholesterol 함량은 남자에 있어 328.9±41.8 mg%, 여자에 있어서는 356.8±39.9 mg% 이였고 phospholipid는 남자 196.7±39.3 mg%, 여자 204.7±36.9 mg% 이었으며 triglyceride에 있어서는 남자 240.2±39.2 mg%, 여자 305.7±31.4 mg%로 정상인 남자 cholesterol 186.7±18.5, 여자 cholesterol 160.2±15.3과 triglyceride 181.2±26.3(남자)과 155.6±14.9(여자)에 비해 크게 증가된 경향이었고 phospholipid는 남자 187.5±20.2, 여자 170.3±17.7인 정상치에 비하여 특별한 증가는 없었다.

Table 1. Lipid contents of normal sera and tranquilizer treated patient's sera

(mg%)

Lipids		Total Cholestesol	Phospholipid	Triglyceride
Normal serum	M	186.7±18.5	187.5±20.2	181.2±26.3
	F	160.2±15.3	170.3±17.7	155.6±14.9
Tranquilizer Treated serum	M	329.9±41.8	196.7±19.3	240.2±39.2
	F	356.8±39.9	204.7±26.9	307.7±31.4

B. 실험동물의 각종 tranquilizer 투여후 혈청내 총 cholesterol 함량

4주간 tranquilizer를 투여한 후 심장 천자로 채취한 혈청으로 총 cholesterol 함량을 측정한바 제 2 표에

서 보는바와 같은 결과를 얻었다. 즉 chlorpromazine 투여군은 숫컷이 252.3±12.5 mg%, 암컷이 221.2±19.1 mg%, thioridazine 투여군에 있어서는 숫컷 273.5±21.3 mg% 암컷 213.4±17.2 mg%, perphenazine 투여군은 숫컷이 226.2±18.9 mg%, 암컷이 189.5±19.3 mg%, haloperidol 투여군은 숫컷이 185.4±11.3 mg%, 암컷이 135.3±10.2 mg%, pimozide 투여군은 숫컷 170.1±12.2 mg%, 암컷 130.5±16.3 mg%이었으며 대조군에 있어서는 숫컷 135.6±17.2 mg%, 암컷 112.3±12.3 mg%로서 haloperidol 투여군과 pimozide 투여군을 제외하고는 모두 증가하는 추세를 보였다.

Table 2. Total cholesterol contents of rats serum treated with tranquilizers

(mg%)

Administerd drugs	Male	Female
Control	135.6±17.2	112.3±12.3
Chlorpromazine	252.3±12.5	221.2±19.1
Thioridazine	273.5±21.3	213.4±17.2
Perphenazine	226.2±18.9	189.5±19.3
Haloperidol	185.4±11.3	135.3±10.2
Pimozide	170.1±19.2	130.5±16.3

C. Tranquilizer 투여한 각 실험동물군의 간 중량

제 3 표에서 보는 바와 같이 실험동물의 간 중량은 대조군에 있어 26.5±0.4g 이었으며 tranquilizer 투여군에 있어서는 chlorpromazine 투여군은 37.3±0.6g, thioridazine 투여군은 36.7±0.3g, perphenazine 투여군은 34.5±0.5g, haloperidol 투여군은 30.2±0.2g pimozide 투여군은 33.2±0.4g 등으로서 각 군의 간 중량은 약간 증가되는 추세를 보여 주었다.

Table 3. Liver weights of rats treated with tranquilizers

(g)

Administered drugs	Liver weights of rats
Control	26.5±0.4
Chlorpromazine	37.3±0.6
Thioridazine	36.7±0.3
Perphenazine	34.5±0.5
Haloperidol	30.2±0.2
Pimozide	33.2±0.4

D. Tranquilizer 투여한 각 실험동물군의 뇌 중량

제 4 표에서 보는 바와 같이 실험동물의 뇌 중량은 대조군에 있어서 1.72±0.17 g 이었으며 tranquilizer 투여군에 있어서는 chlorpromazine 투여군이 1.75±0.21g, thioridazine 투여군이 1.76±0.33g, perphenazine 투여군이 1.81±0.28g, haloperidol 투여군이 1.72±0.20g, pimozide 투여군이 1.74±0.27 g 으로서 대조군과 각 군간에 큰 변화가 없었다.

Table 4. Brain weights of rats treated with tranquilizers

Administered drugs	Brain weights of rats
Control	1.72±0.17
Chlorpromazine	1.75±0.21
Thioridazine	1.76±0.33
Perphenazine	1.81±0.28
Haloperidol	1.72±0.20
Pimozide	1.74±0.27

E. Tranquilizer 투여 실험동물군의 간 및 뇌 조직내 microsomal HMG-Co A reductase 활성

제 4 표에서 보는 바와 같이 chlorpromazine 투여군에 있어서는 뇌조직에 있어서 숫컷 0.85±0.13 nmol/mg/min, 암컷 0.73±0.04 nmol/mg/min, 간조직에 있어서는 숫컷 1.71±0.16 nmol/mg/min, 암컷 1.25±0.12 nmol/mg/min, thioridazine 투여군은 뇌조직에 있어 숫컷 0.72±0.09 nmol/mg/min, 암컷 0.53±0.11 nmol/mg/min, 간 조직에 있어서는 숫컷 1.37±0.09 nmol/mg/min, 암컷 1.01±0.15 nmol/mg/min, perphenazine 투여군에 있어서는 뇌조직에서 숫컷 0.58±0.11 nmol/mg/min, 암컷 0.44±0.09 nmol/mg/min, 간조직에서는 숫컷 1.24±0.13 nmol/mg/min, 암컷 1.35±0.11 nmol/mg/min 이었고 haloperidol 투여군에서는 뇌조직에서 숫컷 0.43±0.09 nmol/mg/min, 암컷 0.35±0.12 nmol/mg/min, 간조직에서 숫컷 0.85±0.15 nmol/mg/min, 암컷 0.76±0.13 nmol/mg/min 이었고 pimozide 투여군에서는 뇌조직에서 숫컷0.47±0.08 nmol/mg/min, 암컷 0.38±0.08 nmol/mg/min, 간조직에서 숫컷 0.95±0.19 ωnol/mg/min, 암컷 0.83±0.14 nmol/mg/min 이었으며 이에 비해 대조군은 뇌 조직에서 숫컷 0.35±0.09 nmol/mg/min, 암컷 0.25±0.07 nmol

Table 5. HMG-Co A reductase activities of rat liver and brain microsomes treated with tranquilizers

nmol/mg/min

Administered drugs	Male		Female	
	Liver	Brain	Liver	Brain
Control	0.85±0.19	0.35±0.09	0.74±0.17	0.25±0.07
Chlorpromazine	1.71±0.16	0.85±0.13	1.25±0.12	0.73±0.04
Thioridazine	1.37±0.09	0.72±0.09	1.01±0.15	0.53±0.11
Perphenazine	1.24±0.13	0.58±0.11	1.35±0.11	0.44±0.09
Haloperidol	0.85±0.15	0.43±0.09	0.76±0.13	0.35±0.12
Pimozide	0.95±0.19	0.47±0.08	0.83±0.14	0.38±0.08

/mg/min, 간조직에서 숫컷 0.85±0.19 nmol/mg/mim, 암컷 0.74±0.17 nmol/mg/min 로서 haloperidol, pimozide 투여군에 있어서는 대조군에 비하여 큰 변화가 없었으나 기타 약물 투여군에 있어서는 대조군에 비하여 증가 추세를 나타내고 있었다.

고 찰

A. Tranquilizer 투여에 의한 혈청내 총 cholesterol 함량

제 1,2표에서 보는 바와 같이 tranquilizer 투여에 의한 혈청내 cholesterol 함량은 장기 투여환자군에 있어서나 실험동물군에서나 대조군에 비해 월등한 증가율을 보이고 있었다. 그중 tranquilizer 장기투여 환자에 있어서는 투여된 약물을 약물 종류별로 구별할 수가 없었는데 이는 일반적으로 임상에서는 여러 가지 tranquilizer를 그때 그때의 증상에 따라 또는 환자의 조건에 따라 부작용이 적게 나타나는 약물을 투여하고 주치의의 기호에 따라서 몇가지 tranquilizer를 혼합투여 하고 있었기 때문이다. 그러나 환자에 있어 총 cholesterol 함량은 남자 환자가 328.9±41.3 mg%, 여자 환자가 356.8±39.9 mg%로서 한국인 정상 혈청내 총 cholesterol 함량 150~200mg% (성, 1962)에 비하여 약 60~120%의 증가율을 보였고 여자 환자에 있어서도 한국인 정상치 120~170 mg% (성, 1962)에 비하면 100~120%의 증가율을 보이고 있었다. Trigliycerde도 남자, 여자 공히 한국인 정상치 120~200 mg% (성, 1962)에 비하면 100~150%의 증가율을 보이고 있어 이들 약물투여가 생체내 cholesterol 생합성에 자극을 주는 것 같은 인상을 주고 있다. 이에관한 Faust 등 (1977)의 보고에 의하면 약물이나 alcohol 등 hepatotoxic agent를 투여할때 간조직내 cholesterol 생합성이 증가하고 간조직내 지방저장이 상승하며 low density lipoprotein량이 증가된다고 한 바 있다. 본 실험에서도 환자의 경우에서 나타난 결과와 유사하여 실험 동물에 있어서도 chlorpromazine, thioridazine, perphenazine 투여군에 있어서는 암수 공히 대조군에 비하여 약 80~100%의 증가율이 나타나 장기 투여한 환자와 같은 추세를 보이고 있었으나 haloperidol과 pimozide를 투여한 양군에 있어서는 20~30%의 증가율을 보이고 있어 전자 3가지 약물 투여시 보다 큰 증가율은 보이지 않았다. 이들 약물의 성분을 검토하건데 chlorpromazine, thioridazine, perphenazine 등은 phenothiazine 유도체로 되어있고 haloperidol 과 pimozide는 butyrophenone 유도체로 되어 있어 향 정신병적인 약리작용에 있어서는 차이가 없지만 혈청내 지방성분함량에 미치는 영향은 다른 것으로 나타나고 있었다.

B. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co A reductase (HMG-Co A reductase) 활성 변화

제 5표에 보는 바와 같이 HMA-Co A Reductase 활성에 있어서는 우선 간조직내에서 보건데 chlorpromazine, thioridazine, perphenazine 투여군에서 자응공히 증가되는 경향으로 20~100%의 증가율이 보였고 뇌조직에 있어서도 60~150%의 증가율을 보이고 있었다. cholesterol 생합성능은 체내에서 간조직이 가장 왕성한 조직이고 기타 소장 점막조직, 뇌 조직에서도 생합성이 이루어 진다고 하였다(St. Clair 등, 1977:Berde 등, 1977: Kuroda 등, 1977: Cark, 1979: Toaff 등, 1979: Maltese 와 Volpe, 1979: Bhattacharyya 와 Eggen, 1981: Gallay 등, 1981).

한편 HMG-Co A Reductase는 Fig. 1에서와 같이 생체내에서 cholesterol 생합성을 조절하는 속도제한 효소로서 HMG-Co A를 환원하여 mevalonate를 생성

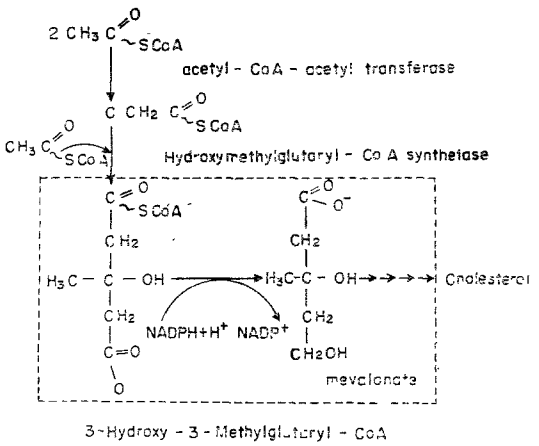

Fig. 1. Scheme of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co A synthetic pathway.

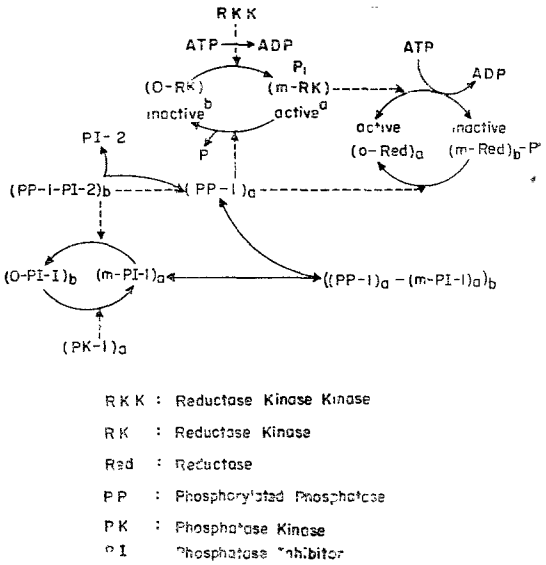

Fig. 2. Bicyclic cascade of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Co A reductase(Chock 등, 1980).

한다.

그의 HMG-Co A Reductase는 bicyclic cascade system에 속하는 효소로서 Fig. 2에서 보는바와 같이 HMG-Co A Reductase는 Cyclic AMP dependent 및 independent reductase kinase에 의하여 활성이 조절된다. 또한 간조직내 cholesterol 생합성은 low density lipoprotein에 의하여도 조절된다고 하며 (Breslow 등, 1977)이 과정에 HMG-Co A Reductase 단백질의 생합성 자체가 조절될 수도 있고 Fig. 2에서 보는 바와 같이 PK를 비롯하여 RKK며 PP-1 따위의 복잡한 cascade system 내의 어떤인자가 효소단백분자의 입체구조를 변화케하여 활성에 영향을 미친다고 할 수도 있다(Baqior와 Booth, 1977). 그러므로 본 실험만으로는 이 cascade system의 어느 부위에 tranquilizer 각 작용하는지는 분명치 않으나 cyclic AMP dependent인 경우는 r-aminobutyricacid (GABA)나 Dopamine 등이 adenylate cyclase를 활성화 하는 것으로 알려져 있기 때문에 (Ingebritsen 등, 1981) HMG-Co A Reductase의 활성을 높이게 되였고 따라서 cholesterol 합성의 효율이 높아지지 않았는가 생각된다. 한편 식이성으로 다량의 cholesterol을 투여하면 간조직내 이 효소의 활성이 영향을 받는다는 많은 보고가 있다(Sudjic와 Booth, 1976: Baqior와 Booth, 1977: Iijma 등, 1979) 그러나 생체내 cholesterol 함량은 식이성으로만이 아니라 성별, 육체적, 정신적자극, 각종 약물중독 및 alcohol 같은 hepatotoxic agent에 의하여도 큰 영향을 받는다고 한다(성, 1962).

이때 간조직내 HMG-Co A Reductase 활성이 증가된다고 한다(Jackson과 Gotto, 1974: Kleinsek 등, 1977). 뿐만 아니라 tranquilizer는 중추신경계에 직접 작용할 뿐만 아니라 간조직에 직접 영향을 미칠수가 있다고 생각되기 때문에 이들 tranquilizer가 간 조직의 HMG-Co A 분자 자체의 작용부위에 입체구조적 변화를 유발하여 그 활성을 높였을 가능성도 배제할 수가 없다. 실제로 이들 약제는 생체내 몇 몇 효소작용에 영향을 미친다는 보고가 있다. (Baldessarini, 1977) 예컨데 tranquilizer를 투여하면 혈청내 alkaline phosphatase 활성이 증가된다는 보고가 있다. 그점 본 연구에 있어서도 chlorpromazine, thioridazine, perphenazine 투여군에 있어서는 HMG-Co A Reductase 활성이 간조직이나 뇌조직에서 상승하는 경향이 뚜렷이 나타나고 있는 것으로 보아 혈청이나 뇌 및 간조직의 cholesterol의 함량이 상승하였을 것으로 추론되는 것이다. 그러나 haloperidol 및 pimozide 투여군은 전 3군에 비해 변화가 작다고는 하나 역시 HMG-Co A Reductase 활성을 높여주고 있으며 혈청내 cholesterol 함량의 변화와도 일치되고 있음으로 Fig. 3, 4에서 보는 바와 같이 혈청 총 cholesterol 함량과 간조직 및 뇌조직내 HMG-Co A Reductase 활성과는 상관관계가 성립됨을 알 수가 있었다.

그 밖에 또 혈청내 cholesterol 함량의 증가는 제 1표와 제 2표에서 보는 바와 같이 triglyceride의 증가를 수반하고 있다. 이런 현상은 low density lipoprotein의 증가를 뜻하게 되며(Faust 등, 1977) low dens-

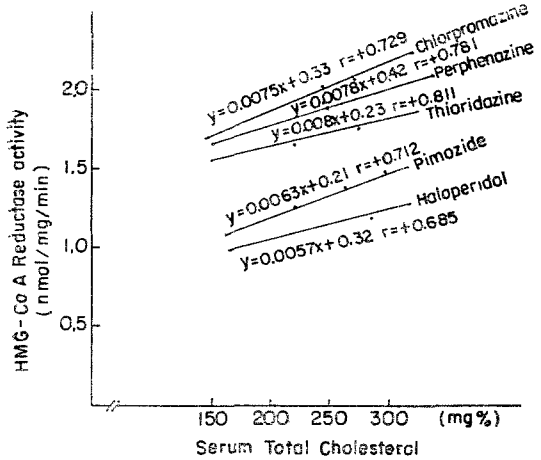

Fig. 3. Correlation of serum total cholesterol level and liver microsomal HMG-Co A reductase activity.

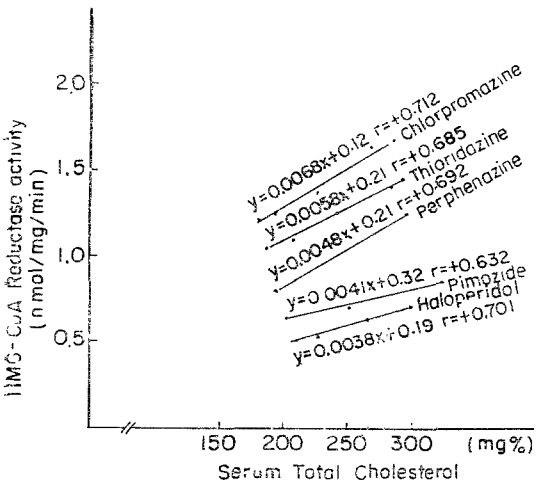

Fig. 4. Correlation of serum total cholesterol level and bran microsomal HMG-Co A reductase actiivity.

ity lipoprotein 함량의 반성적인 증가는 결국은 동맥경화증을 유발할 가능성이 높다고 할 수가 있다. 더구나 이들 환자는 일반적으로 체중과다의 현상이 나타나고 있는데 그 원인에 대하여는 아직 정확한 보고는 없으나 중추신경의 둔화로 운동부족 현상에서 오는 것으로 생각된다. 이러한 체중증가는 더욱이 체내 지방함량의 증가를 초래하게 되여 동맥경화증을 위시한 각종 심맥관계질환의 발병율이 높아질 수 있다고 생각된다.

C. 각 장기(간, 뇌)중량

제 3, 제 4 표에 의하면 간 중량에 있어서는 대조군 26.5±0.4 gm에 비해 실험군에서는 전반적으로 약간의 증가율을 보였으나 뇌중량에 있어서는 큰 변화가 없었다.

결 론

Tranquilizer를 장기투여한 환자에 있어 혈청내 지질 함량이 증가함을 관찰한 바 이것이 약물투여에 의한 것인가를 알기 위하여 chlorpromazine, thioridazine, perphenazine, haloperidol 및 pimozide를 4주간 흰쥐에 투여한 후 흰 쥐혈청내 총 cholesterol 함량의 변화 및 간 과 뇌조직의 cholesterol 생합성 과정의 속도 결정효소이자 조절효소인 HMA-Co A Reductase의 활성을 측정하고 아래와 같은 결론을 얻었다.

1) Tranquilizer를 장기 투여한 환자에 있어 혈청내 총 cholesterol, triglyceride 함량은 심한 증가가 있었고 phospholipid 함량에는 변화가 없었다.

2) Tranquilizer를 투여한 흰쥐 혈청에서 총 cholesterol 함량을 관찰한바 chlorpromazine, thioridazine 및 perphenazine 투여군에 있어서는 증가가 뚜렷하였고 haloperidol 및 pimozide 투여군은 큰 변화가 없었다.

3) Tranquilizer 투여 실험동물의 간조직 및 뇌 조직 microsone의 HMG-Co A Reductase 활성은 chlorpromazine, thioridazine 및 perphenazine에 있어서는 증가되였고 haloperidol 및 pimozide 투여군에 있어서는 큰 변화가 없었다.

4) 혈청 총 cholesterol 함량과 간조직 및 뇌조직내 HMG-Co A Reductase 활성과는 상관관계가 성립됨을 알았다.

—References—

1) Alexander, P.E., van Kammen, D.P., and Bunney, W.E. Jr.: Serum calcium and magnesium in schizophrenia: Relationship to clinical phenomena and neuroleptic treatment, Brit. J. Psychiat. 133 : 143~49, 1978.

2) Arebalo, R.E., Hardgrave, J. E., and Scallen, T.J.: The in vivo regulation of rat liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, J. Biol. Chemist. 256 : pp. 571~574, 1981.

3) Baldessarini, R.J.: Chemotherapy in psychiatry Harvard University Press, pp. 12~56, 1977.

4) Baldessarini, R.J.: Drugs and treatment of psychiatric disorders, In Good and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 16th ed., Gilman, A.G. et al., New York, Macmillan, pp 391~447, 1980.

5) Baqir, Y.A. and Booth, R.: A new method for assaying rat liver microsomal 3-hydroxy-3-met hylglutaryl-coenzyme A reductase activity and its application in a study of theeffect of dietary cholesterol on this enzyme, Biochem. J.164 pp. 501~508, 1977.

6) Baqir, Y.A. and Booth, R.: The effect of dietary cholesterol on rat liver microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity, Biochem. Soc. Trans. 5 : p. 294, 1977.

7) Berde, C.B., Heller, R.A., and Simoni, R.D.: A ctivation of purified 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co A reductase by phospholipids, Biochem. Biophys. Acta, 488 : pp. 112~120, 1977.

8) Bhattacharyya, A.K. and Eggen, D.A.: Feedback regulation of cholesterol biosynthesis in rhesus monkeys with variable hypercholesterolemic response to dietary cholesterol, J. Lipid Res. 22 : pp. 16~36, 1981.

9) Bochenek, W. and Rodgers, J.B.: Effects of saturated and unsaturated fats given with and without dietary cholesterolon hepatic cholesterol synthesis and hepatic lipid metabolism, Biochem. Biophys. Acta. 528 : pp. 1~16, 1978.

10) Breslow, J.L., Lothrop, D.A., Clowers, A.W., and Lux, S.E.: Lipoprotein regulation of 3-hyd roxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in rat liver cell cultures, J. Biol. Chem 252 : pp. 2726~2733, 1977.

11) Chock, P.B., Rhee, S.G., and Stadtman, E.R.: Interconvertible enzyme cascades in cellular regulation, Ann. Rev. Biochem. 49 : pp. 813~43, 1980.

12) Clark, S.B.: Mucosal coenxyme A-dependent cholesterol esterification after intestinal perfusion of lipids in rats, J. Biol. Chem. 254 : pp. 1534~1536, 1979.

13) Connerty, H.V., Briggs, B.R., and Eaton, E.H.: Simplified determination of the lipid components of blood serum, Cli. Chem. 7 : p. 37, 1961.

14) Costa, E., Cheney, D.L., Mao, C.C., and Moroni F.: Action of antischizophrenic drugs on the metabolism of r-aminobutyricacid and acetylcholine in globus pallidus, Striatum and n. accumbens, Feferation Proc. 37 : pp. 2408~2414, 1978

15) Faust, J.R., Goldstein, J.L., and Brown, M.S.: Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of itscholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells, J. Biol. Chem. 252 : pp. 4861~4871, 1977.

16) Gallay, J., Vincent, M., de Paillerets, C., Rogard, M., and Alfsen, V.: Relationship between the activity of the 3 B-hydroxysteroid dehydro genase from bovine adrenal cortex microsomes and membrane structure, J. Biol. Chem. 256 : pp. 1235~1241, 1981.

17) Handel, E.V. and Zilversmit, D.B.: Micromethod for the direct determination of serum triglycerides, J. Lab. Clin. Med. 50 : p. 152, 1967.

18) Heller, R.A. and Shrewsbury, M.A.: 3-hydroxy --3-methylglutaryl coenzyme A reductase from rat liver, J. Biol. Chem. 251 : pp. 3815~3822, 1976.

19) Hunter, C.F. and Rodwell, V.W.: Regulation of verebrate liver HMG-Co A reductase via revers ible modulation of its catalytic activity, J. Lip id Res. 22 : pp. 399~405, 1980.

20) Ide, T., Gotoh, Y., and Sugano, M.: Dietary regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co A reductase and cholesterol synthetic activities in fastedrefed rats, J. Nutr. 110 : pp. 158~168, 1980.

21) Iijima, Y., Yamazaki, M., and Maruyama, M.: Effects of dietary fatty acids on high-glucose diet, Arch. Biochem. and Biophys. 196 : pp. 265 ~269, 1979.

22) Ingebritsen, T.S., Parker, R.A., and Gibson, D. M.: Regulation of liver hydroxy-methylglutaryl-co A reductase by a bicyclic phosphorylation system, J. Biol. Chem. 256 : pp. 1138~1144, 1981

23) Jackson, R.L. and Gotto, A.M.: Phospholipids in biology and medicine, New Engl. J. Med. 29 0 : pp. 87~93, 1974.

24) Kim, Y.S.: 향 정신병 약물의 부작용과 그 처치, 신경정신의학 20 Supp: pp. 9~21, 1981.

25) Kleinsek, D.A., Ranganathan, S., and Porter, J.W.: Purification of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase from rat liver, Proc. Natl. Acad. Sci. 74 : pp. 1431～1435, 1977.
26) Kleinsek, D.A., Jabalquinto, A.M., and Porter, J.W.: In vivo and in vitro mechanisms regulating rat liver B-hydroxy-B-methylglutaryl coenzyme A reductase activity, J. Biol. Chem. 255: pp. 3918～3923, 1980.
27) Kuroda, M., Tanzawa, K., Tsujita, Y., and En do, A.: Mechanism for elevation of hepatic cholesterol synthesis and serum cholesterol levels in triton WR-1339-induced hyperlipidemia, Bioch. Biophys. Acta. 489 : pp. 119～125, 1977.
28) Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., and Randall, R.T.: Protein measurement with the folin phenol reagent, J. Biol. Chem. 193 : pp. 26 5～275, 1951.
29) Maltese, W.A. and Volpe, J.L.: Developmental changes in the distribution of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase among subcellular fractions of rat brain, J. Neurochem. 33 : pp. 107～115, 1979.
30) Mitropoulos, K.A. and Venkatesan, S.: The influence of cholesterol on the activity, onthe isothermic kinetics and on the temperature-induced kinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, Bioch. Biophys. Acta. 489 : pp. 126～142, 1977.
31) Simpson, G.M. and Lel, J.H.: A ten year review of antipsychotics, in Pharmacology: a generation of progress, ed. Lipton, M.A., et al., New York, Raven Press, 1131～1137, 1978.
32) Sinensky, M. and Pinkerton, F.: Defectiveregulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in a somatic cell mutant, J. Biol. Chem. 254 : pp. 4482～4486, 1979.
33) Stange, E.F., Alavi, M., Schneider, A., Ditschuneit, H., and Poley, J.R.: Influence of dietary cholesterol, saturated and lipid on 3-hydroxy -3-
34) methylglutaryl co A reductase. activity in rabbit intestine and liver, J Lipid. Res. 22 : pp. 47～56, 1981.
35) St. Clair, R.W., Smith, B.P., and Wood, L.L.: Stimulation of cholesterol esterification in rhesus monkey arterial smooth muscle cells, Circul. Res. 40 : pp. 166～173, 1977.
36) Sudjic, M.M. and Booth, R.: Activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in brains of adult and 7-day-old rats, Biochem. J. 154 : pp. 559～560, 1976.
37) Sung, N. E.: 지질대사에 관한 연구, 서울의대 잡지. 3 : pp. 247～250, 1962.
38) Toaff, M.E., Strauss, J.F., Flickinger, G.L., and Shattil, S.J.: Relationship of cholesterol supply to luteal mitochondrial steroidsynthesis, J. Biol. Chem. 254 : pp. 3977～3982, 1979.
39) Trocha, P.J. and Sprinson, D.B.: Location and regulation of early enzymes of sterol biosynthesis in yeast, Arch. Biochem. Biophys. 174 : pp 45～51, 1976.
40) Zak, B.: Rapid estimation of free and total cholesterol, Am. J. Clin. Pathol. 24 : p. 1307, 1954