

精神藥理學의 研究方法의 諸問題

張 鉉 甲

서울大學校 社會科學大學

Methodological Issues in Psychopharmacology

Hyoun Kab CHANG

College of Social Sciences, Seoul National University

It is the purpose of this article to present a brief and systematic behavioral methods in recent developed behavioral pharmacology. Specifically, the present review has been organized around three major topics reflecting both current research emphasis in behavioral pharmacology and methodological applications to the study of psychopharmacological actions of crude drug or herb medicine. The first major topic focuses upon the appropriate experimental design especially in the study of psychopharmacology. A large number of factors should be controlled to have a bearing on design of studies reflecting to psychological effects of drugs. The second section presents several recent methodological developments in behavioral pharmacology involving Turner's screening methods and several types of conditioning techniques. The last section calls specific attention to the observation of behavioral development processes in relation to the activity of pharmacological agents and emphasizes critical period of drug treatment.

서 론

近者에 들어와 有機體에 關한 科學的 知識들이 많이 發見되면서 有機體의 行動을 生化學的, 神經學의 事實을 근거로 說明하려는 生理心理學의 立場이 心理學의 큰 主流를 形成하고 있다. 이러한 生物學的 行動觀의 登場으로 지금까지 神秘한 觀念의 心理現象으로만 간주되어오던 感覺과 知覺, 情緒와 動機, 學習과 記憶, 思考와 注意等과 같은 것들이 客觀的 科學的 立場으로 說明될 수 있는 계기가 되었고 나아가 精神病과 神經症과 같은 行動異常의 理解와 治療에도 새

로운 轉機가 마련되고 있는 感이다.

바로 이러한 轉機가 이루어지게 된 중요 계기로서 1950년대 초반 chlorpromazine과 같은 神經安靜劑의 合成과 이의 臨床導入에 따라 精神病과 神經症의 治療에 새로운 場이 펼쳐진 것을 한 예로 들 수 있겠다. 그후 四半世紀 동안 새로이 合成되어 임상에 적용된 神經安靜劑만 하더라도 100餘種에 이르게 되었고, 그밖에 數多한 種類의 向精神藥物의 開發과 이들 藥物들이 行動에 미치는 面을 研究한 報文들도 수없이 쏟아져 나오면서 精神藥理學(Psychopharmacology) 또는 行動藥理學(Behavioral pharmacology)이라 일컫는 心理學과 藥理學의 中間性格의 學問이 새로

이 탄생되는 계기가 되었었다.

그간 精神藥理學의 發展速度는 實로 驚愕한 것이어서 美國心理學會의 경우 1966년 약 20여 명의 會員이 中心되어 設立한 精神藥理學分科會의 會員數가 2년동안에 무려 800여명으로 불어났으며¹⁾ 1961년에서 1966년까지 5년간 發表된 논문수만도 Psychopharmacological abstract에 실린것만도 14,000여편 以上이나 되었다²⁾. 發表된 研究論文을 內容別로 分析하면 臨床研究가 首位를 占하며 그 다음이 藥理學의 研究, 綜說 (review), 行動學의 (心理學的) 研究, 生化學의 研究, 副作用에 關한 研究 등의 순위이었다.

이처럼 精神藥理學의 짧은 歷史속에서 다른 어떤 學問보다도 急速한 發展을 이루게 된 重要 原因은 무엇보다도 精神이란 가장 神祕하고 興味있는 未知의 世界를 藥物이란 手段을 使用해 科學的으로 탐구할 수 있었다는 매력때문이었을 것으로 추측된다. 藥物을 利用해서 行動을 理解할 수 있고 行動을 바꾸어 놓을 수도 있다는 精神藥理學 研究方法的 매력때문에 이 分野의 研究는 無限히 發展될 可能性이 있음은 누구나 쉽게 豫見할 수 있다. 왜냐하면 아직도 인간이 가장 無智한 客觀世界의 對象은 바로 우리 人間의 精神世界이기 때문에 精神世界를 理解하기 위한 新武器로서 精神藥理學의 方法은 계속 발전될 것은 明若觀火한 것이기 때문이다.

近者에 들어와서 合成藥物의 向精神研究 뿐 아니라 各種 生藥을 使用하여 向精神研究를 시도하는 추세가 國內外 學者들에 의해 서서히 나타나는 事實을 注目할 수 있다. 生藥의 代表的인 例로 人蔘의 경우 이의 向精神作用 研究 特히 行動學의 立場에서 研究된 報文數만도 1970년부터 現在에 이르기 까지 筆者의 手中에 있는 것 만도 國內學者에 의한 것이 11編, 日本學者의 것이 6編, 그밖에 歐州나 소련學者에 의한 것도 수편 정도에 이르러 人蔘의 경우만도 20餘編 이상에 달하는 向精神研究가 이루어졌다는 점이다. 이처럼 生藥研究에서도 向精神藥理作用의 研究에 精神藥理學의 研究方法이 導入되고 있음을 목격할 때 이 方法의 本格的 소개나 行動研究에서 注意해야 할 心理學的 事實을 거론한다

는 것은 時期에 알맞은 문제라 生覺된다.

本稿는 바로 이러한 當面問題를 解決하는데 조그마한 참고가 될것으로 기대하여 心理學에서 주로 發展되어온 精神藥理學의 研究方法을 概括的으로 紹介하고 몇가지 문제점을 극히 主觀的 立場에서 考察하려고 했다. 아직 이 분야의 歷史가 일천한 관계로 어떤 통일성있는 代表的 實驗方法 또는 妥當性있는 표준적 실험방법이 명확하게 확립된 단계가 아니기 때문에 可能한 손쉽게 적용할 수 있는 研究方法의 소개에 注力하려고 했으며 合成藥品이 아닌 生藥을 對象으로 할 때 취해야 할 주의점을 부연하러 하였다.

본 론

1. 生藥의 特性和 向精神研究方法

一般的으로 精神藥理學의 研究方法을 概觀하면 在來의 實驗心理學에서 傳統的으로 使用해오던 行動研究方法을 別다른 고려없이 盲目的으로 適用해온 感을 禁할 수 없다. 즉 在來의 實驗心理學에서 物理的 刺戟이 反應에 미치는 效果라든가, 어떤 特定有機體에 대한 처치가 反應에 미치는 효과 등의 實驗方法에 物理的 刺戟이나 特定處置 代身 藥物처치를 代身하고 이의 效果를 極히 一時的이고 微細한 單位의 反應 또는 反射의 分析을 통해 客觀的으로 알아보려는 것이 주된 것이었다. 이러한 實驗方法은 投藥하려는 藥物이 有機體에 현저한 變化를 超來할 수 있는 無機物, 合成醫藥品의 效果라든가 또 어느 정도 體內에 作用하는 機轉을 알 수 있는 既知 藥物이든가, 또는 作用部位가 極히 制限된 경우라든지 아니면 作用期間이 極히 限定된 藥物等에는 別다른 애로없이 適用될 수 있는 合理性이 있다.

그러나 投與하려는 藥物이 生藥과 같이 기대되는 藥理作用이 極히 緩慢하여 作用出現이 長期間 投與後 비로소 나타나는 경우라든가 또는 體內에 作用할 機轉이 어떤 特定部位에 局限되지 않고 광범위하다거나, 單一成分만으로서는 所望스런 反應을 기대할 수 없고 다른 成分과 複合處方된다거나, 原型의 生藥形態라야 기대되

는 藥理作用이 나타날 것으로 간주될 때는 반드시 在來의 傳統的인 實驗方法의 적용이 合理的이라고는 할 수 없다. 따라서 우리가 生藥의 精神藥理作用을 實驗하려 할 때는 在來의 傳統的 實驗方法의 盲目的 適用에 앞서 生藥이 처방되었던 東洋醫學 또는 民間藥의 傳統的 處方法에 대한 충분한 知識을 갖고난 후 이에 알맞는 假說을 設定하고 이 假說檢證에 妥當한 實驗設計와 實驗方法이 적용되어야 할 것으로 생각된다.

우리는 生藥의 本格的 實驗에 앞서 生藥處方이 主된 醫療行爲였던 東洋醫學의 有機體觀에 대하여 간단하게나마 음미해 볼 필요가 있다고 생각된다. 周知하는 바 처럼 東西醫學의 基本的 差異는 兩大 文化圈의 宇宙 또는 生命體에 대한 思想的 差異에서 비롯된다 하겠다. 一般的으로 東洋人の 有機體 또는 生命體에 對한 생각은 綜合的이고 全體의인 것으로 有機體는 結局 部分의 單純한 습이 아닌 全體로서의 生命現象 即 調和와 平衡이란 原理에 의하여 支配되는 生的 動的 現象이라 파악하였는데 비하여 西洋人の 有機體觀은 大體로 部分的 分析的인 것으로서 各 部分의 機能이 합쳐서 全體有機體의 기능을 이루는 것으로 보았다는 점이다. 따라서 이러한 有機體에 關한 東西洋의 思考差는 人體의 疾病觀 또는 治療觀에도 현격한 차이가 있을 뿐 아니라 질병치료에 使用하는 藥物의 適用도 서로 다른 假說위에 바탕을 두고 있다는 것이다.

이러한 立場에서 본다면 東洋醫學에서 生藥을 主로 使用한 背景에는 投與하는 生藥의 藥理作用이 部分的 기관의 치료나 一時的 劇的 效果를 기대하고 처방된 것이 아니라 全體의이고 長期的이고 緩慢한 作用에 따라 全有機體의 機能 調和와 平衡 維持를 기대하고 처방되었다는 특징을 알 수 있다. 그러므로 이와 다른 西洋哲學에서 연유된 西洋醫學 또는 西洋科學에서 개발된 實驗方法을 漢醫學에서 연유된 生藥의 研究에 盲目的으로 適用하는 데는 많은 문제점이 있을 수 있고 또 이러한 實驗方法을 適用하여 얻어진 結果를 盲目的으로 確信한다는 것도 많은 문제점이 있을 수 있다.

그러므로 本稿에선 위에 제시한 문제점 即 生

藥이란 特殊藥物이 처방되었던 東洋漢醫學의 傳統的 思考의 背景위에서 妥當한 假說을 推論하고 이 가설을 검증하기 위한 合理的 實驗方法을 特別히 강조하기 위해 傳統的 實驗心理學에서 개발된 精神藥理學의 研究方法 外에 藥물의 장기간 투여와 長期的 行動과의 關係에 關한 實驗方法도 아울러 소개하려고 한다.

2. 實驗計劃上的 問題

精神藥理學의 研究方法 적용은 他科學의 研究方法의 적용과 현격히 다른 특징이 있다는 점에 우선 注目해야 한다. 왜냐하면 向精神藥物의 藥理作用은 엄격한 物理的 刺戟처럼 어떤 特定한 하나의 心理現象에만 局限된 影響을 미치는 것이 아니라 感覺·知覺·情緒·動機 등 各方面的의 心理現象에 同時에 影響을 미칠 가능성이 크다는 점이다. 따라서 어떤 獨特한 하나의 心理現象만을 끄집어내어 獨立의인 것으로 測定한다는 것은 매우 어렵기 때문에 이러한 문제점을 감안하여 실험설계가 되어야 한다. 또한 사람을 직접 대상으로 實驗하기 어려운 난점 때문에 小動物 즉 마우스나 흰쥐 등을 대상으로 실험하여야 한다는 제한성 때문에 被驗對象으로 선정된 동물들이 사람과 같이 多樣한 感情과 같은 心理現象을 表現할 수 없다는 限界性과 사람에서 나타나는 各種 精神疾患에 의한 行動異常이 動物에도 같은 내용으로 나타날 수 있을 것인가 하는 문제점 등으로 인하여 精神藥理學의 研究가 매우 어려운 처지에 있다는 점을 솔직히 시인해야 한다.

비록 이러한 난점이 있음에도 不拘하고 精神藥理學의 研究는 各種 彈力性 있는 方法과 新技術을 適用하여 目的에 알맞는 實驗을 계속하고 있다. 이렇게 目的에 알맞는 方法을 適用함에 있어서 첫째로는 投藥하려는 藥物의 特性에 關한 充分한 事前知識이 있어야 함은 勿論이고, 둘째 被驗體로 使用하려는 動物의 生理的 心理的 特性에 關한 知識이 있어야 하며 셋째는 特定行動反應이 觀察된 環境의 特性(實驗條件) 등에 關한 充分한 事前知識이 있어야 한다.

먼저 投藥하려는 藥物의 特性에 關한 知識으

로서도 이 藥物의 기대되는 效果라든가, 投與量, 投與方法의 差異, 投與時間의 長短과 같은 獨立變因을 조작했을 때 이에 상응하는 반응상에 어떤 변화가 일어날 것인가를 염두에 두어야 한다. 다음 被驗體 變因으로 個體의 種差, 性別, 年齡, 體重, 以前實驗經歷, 飼育條件의 差 등과 같은 有機體變因이 實驗結果에 어떻게 作用할 것인가도 염두에 두어야 할 일이다. 끝으로 實驗條件의 差는 末梢神經系에 미친 特定영향을 中樞神經系의 것으로 본다면, 하나의 學習事態에서 일어난 結果가 다른 條件을 가진 다른 學習事態에도 그대로 適用될 것인가 등과 같은 實驗條件의 差에 따라 그 結果의 一致性 如否에도 많은 고려가 있어야 할 것이다.

한편 向精神藥理作用을 實驗함에 있어서 가장 소홀하게 다루기 쉬우나 실상은 가장 중요한 實驗設計(experimental design)에 관한 문제에 특별한 관심을 가져야 하겠다는 것이다. 實驗設計에 관한것은 모든 科學的 研究에 共通的인 기초 지식임에도 不拘하고 실험설계를 등한시하고 실험한 경우가 너무나도 많아 他研究者들이 그 결과를 믿을 수 없는 경우가 많다. 모든 心理學의 研究에서 가장 중요하게 강조하는 것은 실험에 앞서 실험설계가 올바르게 되어야 한다는 점이다. 실험설계에 관한 자세한 참고서적은 Fisher³⁾나 Edward⁴⁾의 교과서가 代表的인 것이고 보다 자세한 교과서는 Weiner⁵⁾의 교과서를 참고하는 것이 좋을 것이며 國內 出版된 것으로 前述한 Edward의 교과서를 金과 車⁶⁾가 번역한 것이 있음을 부기한다. 특히 向精神藥物的 實驗에서는 거의 대부분이 要因設計(factorial design)에 의한 것이어야 함에도 不拘하고 우리나라나 日本의 向精神研究의 論文들은 거의 대부분이 이 설계법을 채택하지 않았다는 점이다.

要因設計法에 의해 實驗을 實施할 때 특히 고려해야 할 몇몇 주의점을 들면 첫째, 실험의 결과로서 일어난 것으로 생각될 수 없는 변인을 미리 가려낼 수 있도록 對照群을 두어야 하며, 둘째, 경험이나 학습과 같은 二次的 要因(獨立變因이 아닌)이 作用하여 獨立變因(藥物)의 효과를 오염하는 과오를 저지르지 말아야 할 것이

며, 셋째, 標集이 全集을 代表할 수 있도록 標集方法을 無選的方法(random sample)으로 해야 하며, 넷째, 얻어진 結果는 一次的으로 變量分析(analysis of variance)에 의해 全體의인 有意性 검증을 하여 實驗假設의 긍정·부정 여부를 가린 후 변인들 사이의 상호작용, 필요한 個別事項끼리의 差異檢定 등을 통해 實驗結果를 명확하게 제시해야 할 것이다.

이상에서 本格的인 向精神藥理作用을 實驗하기 앞서 고려되어야 할 일반사항을 극히 개괄적으로 논술했다. 여기에서 언급한 몇몇 필수사항을 無視하고 盲目的으로 精神藥理學의 研究方法를 必要에 따라 適用하여 結果를 얻으려 한다면 얻어진 結果는 狀況에 따라 달라질 가능성이 많기 때문에 엄격한 의미에서 어떤 特定藥物의 效果라고만 믿기가 어렵게 될 것이다.

어떻든 精神藥理學의 研究方法는 藥物이란 化學的 刺戟을 유기체에 投與하고 어떤 特殊方法을 통해 복잡하기 이를데 없는 行動이란 從屬變因을 測定하는 것이기 때문에 藥物이란 獨立變因만을 中心의으로 생각할 수도 없고 行動이란 從屬變因만을 中心의으로 생각할 수도 없는 난처한 입장에서 서 있다. 따라서 精神藥理學研究者는 藥理學 또는 心理學에 關한 基本知識外에도 生理學, 統計學 등에 관해서도 일단의 必要知識을 아울러 갖추어야만 客觀的인 研究가 가능할 것으로 생각된다.

3. 豫備的觀察法(screening method)

精神藥理學의 研究方法는 前述한것 처럼 在來 實驗心理學에서 研究되어 使用해오던 諸方法을 藥物이란 特殊刺戟으로 바꾸어놓고 實驗하는 것이기 때문에 特別한 固有研究方法는 흔하지가 않다. 따라서 어느 實驗方法을 使用할 것인가 하는 問題는 實驗計劃과 目的에 따라 달라지기 때문에 몇개의 方法만을 끄집어 내어 소개하기가 어렵다. 實驗心理學의 제 연구방법을 방대하게 소개한 King & Riggs⁷⁾의 실험심리학교과서나 Underwood⁸⁾의 교과서를 참고하면 尙정신연구를 위한 방법론을 찾는데 매우 도움될 것이다.

그러나 이러한 教科書에 수록되어 있는 실험

방법을 연구목적에 부합되도록 적용하려 할려면 實驗心理學에 상당한 조예가 없는한 거의 不可能한 일이다. 그러므로 현실적 實情에 알맞게 간단한 실험도구를 통해 극히 初步적이고 豫備적인이나 精神藥理學의 實驗에 應用되는 몇몇 方法을 Turner⁹⁾ 또는 Leavitt가¹⁰⁾ 소개한 것을 간단히 옮겨보는 것이 이 방면의 연구자에게 도움될 것으로 본다.

1) Turner의 방법

(1) 中樞神經抑制作用 檢證法

① 走路速度法

이 방법은 쥐나 마우스와 같은 동물에게 갈증과 같은 特定動機를 유발하여 出發箱子(start box), 通路(alley) 및 目標箱子(goal box)로 구성된 走路(runway)에 폭로시켜 이 實驗事態에서 安定된 成績을 얻을 때까지 훈련시킨다. 훈련이 끝나 달리는 速度가 安定되었을 때 檢證하려는 藥物을 投與한 후 다시 이 場面에 폭로한다. 投與前에 비해 藥物 投與後 出發箱子에서 通路로 나오는 反應時間이 10초 이상 길어지면 中樞神經抑制效果가 있는 것으로 判斷한다.

② 正向反射消失 檢證法

動物에게 검증하려는 藥物을 注射한 後 藥效가 出現될만한 時間에 動物을 붙잡아 등을 바닥에 붙이게 하고 몸을 뒤집어 놓는다. 이렇게 된 자세에서 30초 이내에 스스로 올바른 자세로 되돌아오지 못하면 正向反射가 消失된 것으로 간주하여 이는 中樞神經抑制效果로 判斷한다.

③ 角膜反射消失法

두 눈의 角膜 또는 結膜(conjunctiva)에 細毛로 刺戟하면 저절로 눈꺼풀이 열리는 反射가 일어난다. 만약 검증하려는 藥物을 投與한 후 細毛로 자극을 가했을 경우 1초 이내에 아무런 반사도 보이지 않으면 角膜反射가 消失된 것으로 보아 역시 中樞神經抑制效果가 있는 것으로 간주한다.

(2) 神經安靜作用 檢證法

① 수면연장 관찰법

미리 試驗동물에게 barbiturate를 適量 投與하여 수면을 일으킨 후 검증하려는 藥物을 사후투

여하여 수면의 연장시간이 관찰되는가를 봄으로서 神經安靜作用을 確認한다.

② 自發的 運動量의 測定法

向精神藥物의 神經安靜作用을 알아보기 위해 가장 많이 쓰이는 豫備的 方法으로서 이 方法에 의해 얻어진 結果를 數的으로 量化할 수 있다는 最大의 利點이 있다. 自發的 運動量을 測定하는 方法에는 Tedschi et al., 張 또는 洪 등이 적용한 photo cell에 의한 方法이 가장 많이 쓰이는 方法이고 그밖에 Kopf & Nielson의 jiggle cage 方法, Irwin et al.,의 rotating drum 方法 등이 있다. 일반적으로 神經安靜作用이 있는 藥物을 투여하면 自發的 運動量에 감소가 일어난다. 자세한 내용은 張¹⁶⁾의 以前論文을 참고하기 바란다.

③ 體溫下降法

약물투여후 체온하강이 일어나는 경우를 神經安靜作用으로 해석하여 예비적 실험방법으로 사용하고 있다.

(3) 中樞神經興奮作用 檢證法

① Pentobarbital 치사율법

먼저 실험 첫날 同一한 strain에 屬하고 나이와 체중 性別이 같은 여러마리의 試驗동물을 無選的으로 두 무리로 나누고 한 무리만 취해서 pentobarbital에 의한 LD₉₉를 얻는다. 다음날 같은 시간 같은 실온에서 나머지 한 무리에게 검증하려는 약물의 LD₅₀의 두배량과 pentobarbital LD₉₉량을 섞어 동시에 피하주사로 투여한다. 대부분의 中樞興奮作用이 있는 약물은 pentobarbital에 길항적으로 작용하기 때문에 이 方法에 의해 pentobarbital에 의한 치사율을 낮추게 된다.

② 식욕측정법

쥐가 마시기를 좋아하는 우유나 물은 고기국물 같은 것을 마시게 훈련을 한다. 훈련이 끝나 一定한 量의 국물을 마시게 되었을 때 검증하려는 약물을 투여하고 다시 국물을 마시게 했을 때 체중에 대해 어느정도 마시는가를 측정한다. 대체로 中樞興奮作用이 있는 藥物은 만드시 그런 것은 아니지만 食慾減退作用이 있다는데 근거하

여 고안된 실험방법이다.

(4) 一般行動觀察法

Turner는 위에 든 방법 외에도 動物에게 검증하려는 藥物을 投與한 후 나타난 一般行動의 특징을 觀察하여 검증하려는 藥物의 特殊한 向精神作用을 確認할 수 있는 方法을 提示하고 있는데 筆者의 見解로서는 이 方法을 잘 熟知하면 검증하려는 藥物의 向精神作用 규명에 대해 매우 값진 情報를 얻을 수 있을 것으로 생각되어 특히 권장하고 싶다.

Turner에 依하면 藥物투여 후 一般行動上에 覺醒(alertness)과 常同性(stereotypy) 극단적인 몸치장행동(excessive grooming)이 특징적으로 많이 관찰되면 이 藥物은 中樞神經興奮作用이 있는 것으로 간주될 수 있고, 큰 소리에 잘 놀란다든지(startle response), 걸음걸이가 잘 조정되지 못하다든지(motor incoordination), 동공크기에 변화가 생기든지, 배뇨와 타액분비가 특히 많은 것이 觀察될 때는 투여 藥物의 muscarinic activity로 간주될 수 있다고 하였다.

2) 其他方法—情緒性觀察法

위에서 言及한 Turner의 screening 方法外에 주로 小動物의 情緒行動을 쉽게 觀察할 수 있는 方法들을 紹介한다.

① 攻撃性研究方法

흰쥐나 마우스는 고립하여 사육시키거나 또는 밭바다에 전기 충격을 가하면 쉽사리 싸움이 일어난다. 특히 攻撃性은 마우스가 흰쥐보다 더 쉽게 일어나는데 藥物과 攻撃性抑制간에는 많은 실험결과가 발표되었다.

밭바다에 갑작스레 강한 電氣衝擊을 加해 일으키는 공격 행동 실험법을 예로 들자. 밭바다에 전기 충격을 가할 수 있는 電氣格子로 된 좁은 상자속에 두 동물을 넣고 서로 몸이 붙어 있을 때를 포착하여 밭바다의 電氣格子에 전기를 흘리면 거의 영남없이 두 동물간에는 싸움이 일어난다. 藥物處置群과 對照群 사이에 싸움의 빈도수, 싸움의 양상 등을 지표로 그 차이를 觀察한다. 대체로 chlorpromazine, reserpine, phenobarbital, meprobamate 등은 공격성을 選擇的으

로 억압한다. 人蔘 saponin의 경우도 대량 투여하면 공격성 抑壓이 일어남을 國內外 學者들에 의해 報告되고 있다^{11,12}.

② open-field 方法

낮선 장면(open-field)에 흰쥐나 마우스를 갖다 놓으면 대체로 설취류는 무서워를 느껴 잘 움직이지 않고 排便이나 排尿를 자주한다. 情緒性이 높은 동물은 폭로 초기엔 한쪽 구석에 웅크리고 앉아 있으며 배변과 배뇨를 주로 하지만 시간이 지나 이 장면에 익숙해지면 서서히 움직이기 시작한다. 情緒性이 낮은 동물은 이와 反對로 처음엔 많이 움직이나 서서히 익숙해 지면서 움직임이 줄어든다. 대부분의 신경안정제투여동물은 움직임이 적고 排便·排尿도 줄어드나 pipradrol, amphetamine과 같은 興奮劑투여는 움직임량과 배변량을 증가시키며 scopolamine이나 atropine 같은 anticholinergic은 움직임이 줄어들지 않아 새로운 장면에 대한 適應이 곤란하게 된다. 人蔘의 少量투여는 움직임을 다소 증가시키며, 大量투여는 오히려 감소를 가져온다^{13,14}.

4. 條件反應法(conditioned response)

向精神藥物 특히 神經安靜劑나 中樞興奮劑와 같은 중요한 向精神藥物이 行動에 미치는 영향을 本格的으로 검토하기 위해서는 거의 大部分의 경우 다음에 言及할 條件反應方法으로 實驗해온 것이 하나의 常識化가 되다시피 됐다. 왜냐하면 이 方法은 藥物이 情緒성과 學習에 미치는 영향은 同時에 알아볼 수 있다는 利點과 實驗事態에서 各種刺戟을 쉽사리 統制할 수 있다는 利點 때문이다. 여러 條件反應方法中 특히 條件回避反應法(conditioned avoidance response; CAR)이 多樣하게 사용되고 있는데 이 方法을 中心으로 몇몇 實驗法을 紹介한다.

1) shuttle-box 방법

이 方法은 1932年 Warner가 최초로 고안한 실험방법이나 그후 道具的 條件反應方法을 주로 연구한 美國의 學習心理學者들에 의해 널리 사용되었다. 向精神研究에 이 方法을 最初로 導入한 사람은 1957년 Miller 등¹⁵이 chlorpromazine의

向精神藥理作用研究를 할 때 처음 적용하였다.

실험장치와 실험절차를 간단히 소개하면 실험 장치로서는 조그마한 방(소동물이 들어가서 활동할 수 있는) 두개를 마련하고 두 방 사이에는 동물이 넘나들 수 있는 門이 가설되어 있고, 各房의 바닥엔 전기 충격이 加해질 수 있는 電氣格子가 깔려있으며, 各房의 天井에는 電球가 가설되어 있다. 이러한 shuttle box속의 어느 한 방에 동물을 넣고 일정시간동안 이 상자 내를 탐색할 수 있게 한다. 곧 적용이 일어나면 두 방 중 지금 動物이 들어있는 방의 천정에 불빛을 몇초동안 비추고선(불빛=條件刺戟) 곧 잇달아 바닥의 格子에 電氣衝擊(無條件刺戟)을 加한다. 처음엔 條件刺戟 即 불빛은 無條件刺戟인 電氣衝擊과는 달리 動物을 도망가게 하는데 아무런 效果도 없지만 계속해서 條件刺戟과 無條件刺戟을 짝지워 제시하면 나중에 條件刺戟인 불빛만 提示해도 건너방으로 回避하여 전기 충격을 성공적으로 피하게 된다. 이처럼 불빛인 條件刺戟에 의해 다른 방으로 成功的으로 回避하는 反應을 條件反應이라 하여 學習의 指標로 삼는다. 이런 경우 불빛은 전기 충격을 끌어오는 것으로 연상되기 때문에 새로 습득한 條件刺戟은 無條件刺戟과 같이 무서위를 물고오는 자극으로 된다.

이러한 조건반응이 이루어진 동물에게 어떤 向精神藥物을 투여하여 藥物이 體內에 作用하는 一時的인 期間동안 條件反應을 보이지 않고 전기충격에 의한 無條件反應만 보인다고 한다면 투여한 약물은 일시적으로 공포를 억압한 것으로 해석할 수 있다. 이처럼 약물투여에 의해 條件反應이 一時的인 選擇的 抑壓이 有効하게 일어난 약물은 공포나 불안의 억압에 효과적인 약물로 간주되어 神經安靜效果가 있다고 하는데 chlorpromazine, reserpine과 같은 major tranquillizer나 benactyzine과 같은 minor tranquillizer가 매우 효과적이라 한다. Barbiturate 계통에 속하는 약물은 條件反應과 無條件反應 모두 強制的으로 억압하는데 이는 이 약물이 운동마비를 초래한 결과로 해석된다¹⁶⁾. 人蔘 saponin도 多量投與하면 조건반응이 선택적으로

억압된다고 하는데¹⁷⁾ 필자의 소견으로선 그 정도의 량에서는 오히려 운동마비에 의한 強制的 억압효과일지도 모른다는 생각이 든다.

2) pole climbing 方法

전술한 shuttle box에 의한 방법은 주로 動物이 水平面으로 움직여서 불쾌한 장면을 회피하게 하는 것이지만 이 방법은 수직으로 세워놓은 막대기를 타고 오른다든지 또는 줄을 타고 올라감으로서 불쾌한 장면에서 회피할 수 있도록 한 것이다. 대표적인 실험장치를 보면 사방이 1 feet 가 되는 상자의 밑 바닥엔 전기가 通할 수 있는 電氣格子를 마련하고 상자의 중앙에는 천정에서부터 내려다 올렸다 할 수 있는 막대기를 가설한다. 먼저 동물을 이 상자의 한가운데 넣고 한참 후 조건자극을 제시하며, 조건자극이 제시된 후 몇초 지나서 格子를 通해 無條件刺戟이 加해진다. 動物은 이때 전기충격을 회피하기 위하여 막대를 타고 천정으로 오르는 것을 학습하게 되며, 條件反應이 完成되면 條件刺戟만 提示하여도 막대를 타고 오르게 되는데 이를 CAR이라 했다.

이러한 방법에 의해 藥物效果를 最初로 研究한 사람은 chlorpromazine의 항정신 약리작용을 최초로 연구한 Courvoisier 等¹⁸⁾이다. 이들은 chlorpromazine이 pole climbing의 學習을 늦추며, 막대를 타고 올라가는 속도도 늦춘다고 하였으며, 조건자극으로 제시되는 bell소리에도 별다른 관심을 기울이지 않게 했다고 보고하면서 이 약물은 不安과 恐怖를 選擇的으로 억압하는 효과가 있다고 하였다. Chlorpromazine 외에도 meprobamate, azacyclonol, phenobarbital, promazine, reserpine 등도 pole climbing의 CAR을 억압하는데 효과가 있는 약물로 알려져 있다. 한편 pole-climbing에 억압적 효과를 지닌 신경안정제와 동시에 amphetamine, metamphetamine, pipradrol과 같은 강력한 중추흥분제를 투여하면 정상동물과 같이 pole climbing이 잘 이루어진다고 한다.

3) 其他 條件反應方法

위에 言及한 두가지 條件反應方法外에 快·不

快의 刺戟을 識別하게 하는 條件反應方法으로 Lashley의 jump方法¹⁹⁾, 受動的回避反應法(passive avoidance response) 등²⁰⁾과 Sidman에 의한 無識別回避反應法(nondiscriminated response)²¹⁾, 實驗의神經症(experimental neurosis)²²⁾ 條件情緒反應法(conditioned emotional response)²³⁾ 등이 있다.

또 有害한 刺戟을 回避하는 條件反應이 아니라 陽性強化(positive reinforcement)를 해 주는 方式(reinforcement schedule)에 따라 條件行動을 알아보는 Skinner式 操作的 條件反應에 미치는 藥物의 效果를 알아보는 여러가지 方法이 널리 使用되고 있다²⁴⁾. 그 중요한 方法을 열거하면 固定比率方式(fixed-ratio schedule), 固定間隔方式(fixed-interval schedule), 不定間隔方式(variable-interval schedule) 不定比率方式(variable-ratio schedule) 등이 있다. 여기에 관한 것은 筆者의 以前論文¹⁶⁾을 참고하기 바란다.

5. 長期的 行動觀察法

지금까지 紹介한 實驗方法은 合成醫藥品과 같이 그 效果가 즉각적이며 劇的이고 長期的 作用이 아닌 一時的 部分的 作用이 우선적인 合成醫藥品과 같은 向精神藥物의 效果를 알아볼 때 主로 使用하는 實驗方法을 紹介하였다. 勿論 生藥과 같이 作用期間이 完만하고 效果가 全體의인 경우에도 이 方法들의 適用이 全혀 不可能한 것은 아니지만 生藥이 지닌 原來效果를 科學的으로 證明하는에는 多少 無理가 있을 수 있다는 점을 앞에서 지적하였다. 게다가 生藥의 主成分을 化學的으로 合成한 많은 向精神藥物이 상당히 長期間 體內에서 작용할 수도 있다는 많은 報文을 접할 수 있기 때문에 여기서는 藥物의 長期的 作用을 주로 알아보는 실험방법을 代表的인 예를 들어 소개하려 한다.

周知하는 바 처럼 行動에 影響을 미치는 reserpine과 같은 major tranquillizer는 大腦의 catecholamine이나 serotonin과 같은 synapse 傳達物質의 저장을 원천적으로 방해시켜 catecholamine의 과잉작용에서 비롯되는 各種정신병이나 긴장성 고혈압과 같은 질병의 치료에 效果的 作

用을 한다. 그런데 만약 reserpine을 계속 투여하다가 投藥을 中止하여도 向後 數週日동안 大腦 catecholamine이 원상태로 회복되지 않아 reserpine의 效果가 長期的으로 나타난다. reserpine과 같이 投藥의 效果가 數週日동안 지속하는 정도가 아니라 後孫에 이르기 까지 長期的으로 作用한다는 實驗例를 Gauron & Rowley²⁵⁾의 실험에서 찾아보기로 하자.

이들은 生後 5日째된 어린 흰쥐 새끼들을 4무리로 나누어 각 무리에 chlorpromazine, prochlorperazine, trifluoperazine과 같은 신경안정제 3무리와 식염수 통제군을 나누어 生後 55일이 될때까지 매일 일정량으로 藥물을 投與하였다. 그후 20일간은 投藥을 中止하고 正常으로 방치하였다.

生後 57日이 된날 부터는 모든 동물에게 前述한 shuttle box法에 의한 CAR학습을 실시하였다. 결과에 의하면 3신경안정제 투여군 모두가 식염수 통제군에 비해 성적이 불량하였으며 이들의 나이가 100일이 되었을 때 서로 交配를 시켜 120日 前後하여 후손을 얻었다. 이 後孫에게는 아무런 처치도 가함이 없이 生後 75일째까지 그냥둔 후 이때부터 CAR학습을 시켰다. 그런데 놀라운 것은 이들 후손들은 직접 투약받지 않았음에도 불구하고 직접 투약받은 先代들 처럼 3신경안정제군의 성적이 식염수군에 비해 不良하였으며 오히려 후손들은 선대보다도 성적이 더 不良하였다. 뿐만아니라 投藥받은 後孫들은 CAR학습 以外的 경쟁적 장에서 效果的인 反應을 취해야 하는 實驗事態에서도 성적이 不良하였다. 이런 사실로 보아 藥物의 장기간 투여는 그 效果가 代를 넘어 長期的으로 영향을 미칠 수 있다는 극단적인 예를 보여줄 수 있다.

藥物의 效果가 長期的으로 지속하는데 가장 중요한 變因으로 간주되는 것은 投藥時期로 생각된다. 즉 藥물투여가 임신중이나 出生後 짧은 기간동안에 매우 중요한 시기인데 흰쥐의 경우는 生後 10일 전후 시기가 가장 민감한 것으로 간주된다. 유기체가 충분한 성숙이 이루어지기 전의 어린시절에는 藥物投與 뿐만아니라 손으로 귀엽게 쓰다듬어 주는 애무적 자극이나, 외계온도의 미세한 변화 등과 같은 刺戟에 依해서도

成熟後의 情緒行動, 一般活動性, 身體의 成熟度 stress에 대한 저항성등에 크게 영향을 미친다고 한다^{26,27}).

이처럼 유기체가 어릴때 外部로 부터 받는 자극은 유기체내의 內環境(internal environment) 即 adrenocorticotropic hormone(ACTH) 또는 epinephrine 등과 같은 홀몬분비의 변화와 같은 體內的 化學的 環境을 변화시키기 때문에 長期間에 걸쳐 유기체의 발달과정에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 따라서 어린 유기체에 生藥을 투여하고 長期間에 걸쳐 行動發達을 觀察할때는 투여한 生藥이 內分泌活動에 영향을 미칠 可能性을 크게 염두에 두어야 한다. 實上 內分泌의 活動은 다른 體內的 化學的 要因의 活動에 비해 작용부위가 광범위하고 완만하고 장기적이란 점을 주목할 때 어린시절 생약을 補藥으로 처방받는 경우는 생약이 內分泌系統에 미친 영향때문일지도 모른다.

결 론

本稿에선 行動과 藥物간의 關係를 動物實驗에 의해 알아보는 精神藥理學의 諸研究方法을 主로 考察하였다. 그밖에 本論文에서는 向精神藥理作用을 가진다고 추측되는 生藥의 精神藥理作用을 研究할 때 注意해야 할 몇가지 問題點에 관해서도 아울러 言及하였다. 本稿에서 特히 強調한 內容을 要約 結論지우면 다음과 같다.

첫째, 여기에 紹介한 大部分의 實驗方法들은 在來의 實驗心理學에 바탕을 둔 方法으로서 투여하는 藥物이 合成藥品과 같이 그 效果가 劇的이고, 一時的이며, 作用部位가 일정한 경우에는 相當히 合理的인 方法으로서 適用에 큰 문제점이 없을 것으로 생각된다. 그러나 作用機轉이 明確하지 않고, 作用出現이 완만하다거나 一時的 투여에 의한 것보다 長期間 投與했을 때 비로소 기대되는 效果가 나타날 것으로 생각되는 生藥의 向精神藥理作用의 研究에는 위예든 實驗方法의 盲目的 適用은 문제시 될 것으로 생각되며 그 代案의 方法으로 藥物과 行動發達과의 關係를 알아보는 實驗方法이 바람직 할 것으로 생

각된다.

둘째, 어떤 科學的 實驗에서 보다는 生體를 對象으로 하고 測定變因을 行動 또는 精神現象을 主로하는 精神藥理學의 實驗에선 獨立變因 또는 從屬變因들 사이에 相互作用이 심하다는 것을 강조하고 올바른 實驗設計가 우선되어야 한다고 강조하였다.

셋째, 向精神研究에 使用되는 實驗方法은 研究하려는 目的에 따라 달라지는 것으로 어떤 方法을 사용할 것인가에 관해서는 投與하는 藥物의 기대되는 藥理作用과 測定하려는 反應에 따라 결정될 수 있는 것으로 實驗心理學의 全般에 關한 基礎的 知識이 必要하다고 強調하였다.

넷째, 여기에 紹介한 諸實驗方法은 우리의 實情에 맞춰 손쉽게 適用할 수 있는 Turner의 screening 방법을 主로하였고 本格的인 行動研究方法으로선 藥物이 動物의 情緒行動과 學習活動에 미치는 영향을 알아보는 各種 條件反應方法에 관해 紹介하였다.

〈1977. 11. 1 接受〉

문 헌

1. WEISS, B. and LATIES, V.: *Ann. Rev. of Pharmacol.*, 9, 297, (1969).
2. 小林 司: 新精神藥理學, 日本 東京, 醫學書院, (1968).
3. FISHER, R.A.: *The design of experiment*, Edinburgh: Boyd, (1947).
4. EDWARD, A.L.: *Experimental design in Psychological research*, New York: Holt, Rinehart & Winston, (1960).
5. WEINER, B.J.: *Statistical principles in Experimental design*, New York: McGraw Hill, (1971).
6. 金豪權, 車載浩: 教育·心理實驗設計法, 서울: 培英社, (1966).
7. KING, J.W. and RIGGS, L.A.: *Experimental Psychology*. New York: Holt, Rinehart & Winston, (1971).
8. UNDERWOOD, B.: *Experimental Psychology*, New York: Appleton Century Crofts, (1966).
9. TURNER, R.: *Screening Methods in Pharmacology*.

- New York: Academic press, (1965).
10. LEAVITT, F.: *Drugs and behavior*, Philadelphia: W. B. Saunders Comp., (1974).
 11. 洪思岳, 張鉉甲, 金明石: *Kor. J. Ginseng Sci.*, 1, 33, (1976).
 12. NABATA, J., SAITO, H., and TAKAGI, K.: *Jap. J. Pharmacol.*, 23, 29, (1971).
 13. 張鉉甲: 韓國心理學會誌. 1, 178, (1971).
 14. HONG, S. A., PARK, C. W., KIM, J. H., CHANG, H. K., HONG, S. K. and KIM, M.S.: *Proceedings of International Ginseng symposium*, Seoul, (1974).
 15. MILLER, R. E., MURPHY, J. V., and MIRSKY, I.A.: *A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.*, 78, 526, (1957)
 16. 張鉉甲: 論文集(서울大 教養部) 人文社會科學 3, 325, (1971).
 17. KAKU, T., MIYATA, T., URNO, T., SAKO, I. and KINOSHITA, A.: *Arzneim. Forsch.*, 25, 539, (1975).
 18. COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCORT, R., KOLSKY, M. and KOETSCHET, P.: *Arch. Int. Pharmacodynamic*, 92, 305, (1953).
 19. COOK, L., and KELLHER, R.T., *Ann. Rev. Pharmacol.*, 3, 205, (1963).
 20. STEINBERG, H.: *Animal behavior and drug actions.*, Boston: Little Brown & Co. (1964).
 21. SIDMAN, M.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 65, 282, (1956).
 22. MAIER, N.R.F.: *The Study of behavior without a goal*. New York: McGraw Hill, (1949).
 23. BRADY, J.V.: *Science*, 123, 1033, (1956).
 24. BOREN, J.J.: *Psychopharmacologia*, 2, 416 (1961)
 25. GAURON, E., and ROWLEY, V.: *J. Genetic Psychol.*, 112, 237, (1963).
 26. DENNENBERG, V.H.: *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 56, 307, (1963).
 27. LEVINE, S.: *Scientific American*, 224, 26, (1971).