

Fluoxetine 약물치료를 받은 강박장애환자에서 세로토닌 효현제인 MK-212투여에 따른 체온 및 Prolactin 반응의 강화

이홍식*† · 김찬형* · 송동호*

Fluoxetine Potentiates Body Temperature and Prolactin Responses to MK-212,
A Serotonin Agonist, in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder

Hong-Shick Lee, M.D.,* Chan-Hyung Kim, M.D.,* Dong-Ho Song, M.D.*

서 론

최근 강박장애 환자에서 중추신경계의 세로토닌(5-hydroxytryptamine; 5-HT) 재흡수를 강력하게 억제하는 선택적 세로토닌 재흡수억제약물(selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)의 항강박효과가 입증됨(Insel등 1985)으로써 강박장애의 약물치료가 있어 새로운 가능성이 제기되었을 뿐 아니라 강박장애의 병인론 중 세로토닌 가설이 주요 연구분야로 대두되고 있다.

일찍이 혈소판 세로토닌(Flament등 1985)과 뇌척수액 5-HIAA(Thoren등 1980)가 강박장애 환자의 증상의 심도와 역 상관관계에 있고 치료정도와는 정상관성이 있음이 발견됨으로써 강박장애의 주요 병태생리적 원인론으로 세로토닌 가설이 대두되었으나, 이후 Goodman(1989)은 뇌척수액의 5-HIAA 농도와 강박증상의 심도 및 치료반응 정도와 관련성이 없다고 보고하였다. 이와 같이 강박장애의 5-HT 대사산물에 대한 생화학적 연구결과는 아직 논쟁의 여지가 많다.

최근 강박장애에 대한 세로토닌 가설을 검증하기 위한 연구방법의 일환으로 5-HT 수용체를 자극하거

나 억제시키는 도전약물을 이용하여 중추신경계의 5-HT 기능을 평가하고 있다. Serotonergic raphe system은 시상하부의 세로토닌 수용체와 연결되어 prolactin, 성장호르몬(growth hormone)이나 ACTH 같은 뇌하수체 호르몬의 분비에 관여하는 것으로 알려져 있다(Fineberg와 Montgomery 1991). 그러므로 세로토닌 효현제를 도전약물로 투여한 후 이와 같은 호르몬의 혈중농도변화를 연속적으로 측정함으로써 중추신경계의 세로토닌계 기능을 간접적으로 평가할 수 있다. 특히 세로토닌 수용체 아형에 특이하게 작용하는 약물의 개발로 인해 수용체 아형에 대한 연구가 가능하게 되었다. 또한 시상하부에 분포하는 세로토닌계가 활성화되면 체온증가반응이 나타나기 때문에 호르몬 반응뿐만 아니라 체온반응도 중추세로토닌계의 기능을 평가하는 간접지표로 이용된다(Fineberg와 Montgomery 1991).

Zohar등(1987)은 직접적인 5-HT 효현제인 m-chlorophenylpiperazine(m-CPP)을 강박장애 환자에게 경구로 투여한후 강박장애 환자가 정상인에 비해 cortisol 증가반응이 둔화되었으며, prolactin 증가반응은 양 군에서 차이가 없었다고 보고했다. Bastini등(1990)은 강력한 세로토닌 효현제인 MK-212를 강박장애 환자에게 도전투여하여 prolactin과 cortisol 반응이 모두 둔화되었음을 보고했으며, 최근 저자들의 연구(이홍식 등 1994)에서도 prolactin 반응의 둔화를 확

*연세대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, Yonsei University, College of Medicine, Seoul

† Corresponding author

Table 1. Characteristics of patients with obsessive compulsive disorder(N=10)

Patients age/scx	Duration of illness(months)	YBOCS score	MOCI score	Fluoxetine doses(mg)
27/M	7	28	20	60
32/M	9	28	17	40
39/F	10	23	9	20
18/M	6	19	16	40
44/M	27	30	13	40
38/M	20	21	20	80
33/M	6	25	16	80
25/M	6	17	8	80
24/M	9	28	27	80
35/M	4	20	16	80

인하였다. 이상의 연구결과들은 강박장애에서 세로토닌계의 반응성이 정상인과 다르다는 것을 시사한다.

최근 강박장애 환자에서 일정기간 SSRI계 약물로서 치료한 후 중추신경계의 세로토닌 반응성의 변화를 보기 위한 연구들이 시행되고 있다. Lesch등(1991)은 강박장애 환자에게 장기간 fluoxetine을 투여한 결과 5-HT_{1a} 수용체의 반응성이 감소되었음을 보고했으며, Hollander등(1991)은 강박장애 환자에서 12주간의 fluoxetine치료 후 m-CPP투여에 따른 신경내분비 반응이 정상화되었다고 보고했다. 이와 같은 연구결과는 fluoxetine의 항강박효과가 세로토닌계의 정상화에 의함을 시사한다. 그러나 강박장애에서 병인과 약물 치료효과와 관계된 세로토닌 아형에 대한 규명을 위해서는 세로토닌 수용체의 아형에 특이하게 작용하는 도전약물투여 연구가 필요하다.

본 연구는 선택적 세로토닌 재흡수 차단약물인 fluoxetine 치료를 받은 강박장애 환자의 세로토닌계의 반응성의 변화를 알아보기 위해 fluoxetine 치료 전후에 세로토닌 효현제인 MK-212 도전투여에 따른 체온 및 prolactin 반응을 비교하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

내과적 및 신경과적 질환이 없는 환자로서 DSM-III-R(APA 1987) 기준에 의해 강박장애로 진단된 10명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 진단평가 당시 주요우울증이나 Axis-I 진단명으로 중복 진단되는 환자는 배제하였다. 모든 대상 환자군은 연구에 참여하기 전에 최소한 1달 이상 항정신성약물을 투여

받지 않았으며, 단 간헐적인 소량의 lorazepam이나 alprozolam의 경구투여는 허용되었다. 연구에 포함된 모든 대상자에게 사전에 연구의 목적과 이유를 충분히 설명한 후 동의서를 받았다. 본 연구대상자의 일반적 특징은 Table 1에 제시하였다.

2. 연구방법

대상환자는 비투약상태에서 MK-212(20mg)와 placebo 투여에 따른 체온반응과 prolactin 반응을 측정했으며, 8주간의 fluoxetine 치료가 끝난후 MK-212(20mg)와 placebo 투여에 따른 체온반응과 prolactin 반응을 반복 측정했다. 대상환자들은 전날 12시부터 금식한 후 연구당일 오전 8시 30분에 외래 체형실에 도착하였다. 도착 30분후 이들의 전완 정맥에 도관(indwelling IV catheter)을 삽입했으며 30분후(오전 9시 30분) 기초 혈장 prolactin 농도를 측정하기 위해 채혈했다. 이후 15분, 30분 후에 각각 2회 더 기초 채혈을 시행하였으며 그 후 각 대상자는 MK-212 또는 placebo인 capsule을 경구로 투여받았다. 이후 30분 간격으로 3시간동안 채혈을 했다. 모든 대상자는 매 채혈 직전에 전자체온계(electrothermometer)를 사용하여 구강내 체온을 동시에 측정했다. 채혈된 혈액은 즉시 원심분리하여 호르몬 농도측정 전까지 -80°C에서 보관되었다. 혈장 prolactin 농도는 standard double-antibody radioimmunoassay 방법에 의해 측정되었으며 측정치의 측정내(intra-assay) 및 측정간(inter-assay) coefficients of variation은 7% 이하였다.

3. 통계분석

체온 및 혈장 prolactin치를 종속변수로 하고, 약

Table 2. Effect of medication state and MK-212 on body temperature in obsessive compulsive disorder*

Medication state	Challenge drug	Baseline temperature	Delta temperature**
Unmedicated	Placebo	36.6±0.35	0.09±0.43
	MK-212	36.5±0.25	0.16±0.43
Fluoxetine-treated	Placebo	36.6±0.30	-0.13±0.31
	MK-212	36.5±0.20	0.61±0.22

*Each value is the mean±S.D. of 10 patients with OCD

**Repeated measure ANOVA : Challenge drug x medication state interaction(F=10.20, df=1,9, p=0.011). Post-hoc paired t-tests revealed MK-212 significantly increased delta temperature in fluoxetine-treated OCD, compared to placebo challenge(t=-9.35, df=9, p=0.000).

물치료조건(비투약, fluoxetine 투약) 및 도전약물조건(MK-212, placebo)을 독립변수로 하였다. 통계분석에서 투약직전(time₀)의 체온 및 흘몬치를 기초값으로 사용했으며 약물효과를 검증하기 위하여 체온에서는 최고변화값 즉 약물투여후 나타나는 최고 체온치(증가 혹은 감소)와 기초체온치의 차이값(delta)을 이용하였고, 혈장 prolactin의 경우는 area under the curve(AUC) 값을 구해 통계분석에 이용하였다. 각 측정 변수의 평균값의 차이를 SPSS의 repeated measure ANOVA를 이용해서 분석하였으며 사후검정은 paired t-test를 이용하였다. 각 통계검정의 유의수준은 0.05 이하로 정하였다.

결 과

1. 체온반응

환자군의 기초상태(unmedicated state)와 fluoxetine 치료후 MK-212 투여에 따른 기초체온과 delta 체온은 Table 2에 제시하였다. 양 군 모두에서 도전약물에 관계없이 기초체온에서의 유의한 차이는 없었다. 반복측정 분산분석결과, delta 체온은 약물치료조건(비투약, fluoxetine 투약)과 도전약물조건(MK-212, placebo)간에 유의한 상호작용이 있었다(F=10.20 ; df=1,9 ; p=0.011). 즉 강박장애 환자에서 fluoxetine 투여후 placebo에 비해 MK-212 투여후 유의한 체온상승반응이 있었다(t=-9.35, df=9, p=0.000)(Fig. 1).

2. Prolactin 반응

환자군의 기초상태와 fluoxetine 치료후 MK-212 투여에 따른 기초 prolactin치와 AUC prolactin치는 Table 3에 제시하였다. 두 군 모두에서 도전약물에 관계 없이 기초 prolactin치의 유의한 차이는 없었다.

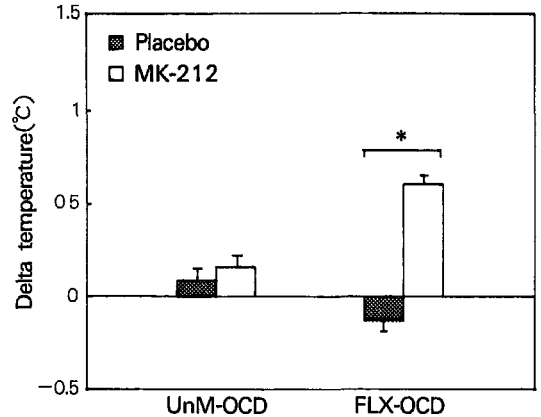


Fig. 1. Mean(± SE) delta temperature response to MK-212 and placebo in patients with OCD prior to treatment(UnM-OCD) and during 8 weeks' fluoxetine treatment(FLX-OCD).

*indicates p<0.05 by post-hoc paired t-test.

반복측정 분산분석결과 AUC prolactin치는 약물치료 조건(비투약, fluoxetine투약)과 도전약물조건(MK-212, placebo)간에 유의한 상호작용이 있었다(F=10.22 ; df=1,7 ; p=0.015). 즉 강박장애 환자에서 fluoxetine 투여후 placebo에 비해 MK-212 투여후 유의하게 prolactin 반응이 증가했다(t=-3.50, df=8, p=0.008)(Fig. 2).

고 찰

본 연구결과 강박장애 환자에서 8주간의 fluoxetine 약물치료 후 MK-212 도전검사에 대한 체온반응 및 혈장 prolactin 반응이 fluoxetine 치료전에 비해 모두 유의하게 증가하였다. Fluoxetine은 세로토닌 재흡수를 선택적으로 강력하게 차단하는 이환제 항우울제로 개발되었으며(Hyttel과 Larsen 1985 ; Sommi등 1987), 강박장애 환자에서 60% 정도 치료효과가 있

Table 3. Effect of medication state and MK-212 on plasma prolactin concentration in obsessive compulsive disorder*

Medication state	Challenge drug	Baseline prolactin	Delta prolactin**
Unmedicated	Placebo	5.06 ± 2.11	-1.93 ± 5.29
	MK-212	4.16 ± 2.68	1.72 ± 5.83
Fluoxetine-treated	Placebo	4.40 ± 1.81	-1.47 ± 4.69
	MK-212	3.63 ± 2.02	18.18 ± 10.80

*Each value is the mean ± S.D. of 10 patients with OCD

**Repeated measure ANOVA : Challenge drug x medication state interaction (F=10.22 ; df=1,7 ; p=0.015). Post-hoc paired t-tests revealed MK-212 significantly increased AUC prolactin in fluoxetine-treated OCD, compared to placebo challenge (t=-3.50, df=8, p=0.008).

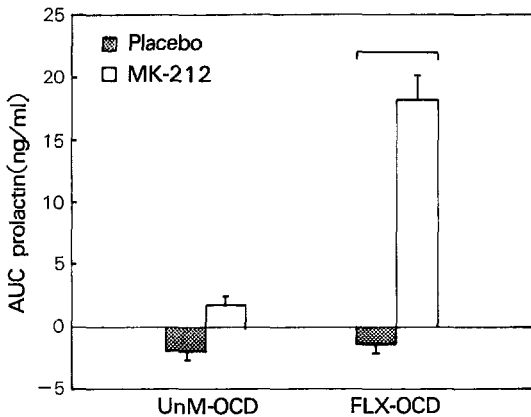


Fig. 2. Mean (± SE) area under the curve (AUC) prolactin response to MK-212 and placebo in patients with OCD prior to treatment (UnM-OCD) and during 8 weeks' fluoxetine treatment (FLX-OCD).

*indicates p<0.05 by post-hoc paired t-test.

다고 보고되고 있다 (Ananth 등 1981 ; Fontaine 등 1989). Fluoxetine은 clomipramine과 함께 현재 대표적인 항강박약물로 소개되고 있다. 강박장애에서 세로토닌계의 이상이 보고된 이후 fluoxetine이나 clomipramine과 같은 세로토닌 재흡수 억제약물들이 강박장애 환자의 세로토닌 반응성을 정상화시키는 지를 검증하는 연구가 시행되었다. Clomipramine의 경우 그 주요 대사물질인 desmethylclomipramine이 노르에피네프린에 대한 차단작용이 있어 세로토닌 수용체에 대한 선택성이 떨어지는 단점이 있으며 (Benfield 등 1980), fluoxetine은 clomipramine보다 세로토닌 수용체에 더 선택적인 장점이 있다.

Zohar 등 (1988)은 4개월간 clomipramine 치료한 후 m-CPP를 도전투여한 결과 치료전에 비해 강박증상이나 불안이 증가하지 않고 체온증가 반응도 둔화되

었다고 보고했으며, 이는 clomipramine 치료가 강박장애 환자의 세로토닌 반응성을 변화시킴을 시사한다. 그러나 clomipramine이 세로토닌계에 대한 선택성이 떨어지고, m-CPP도 세로토닌 수용체 이외에 α1, α2 아드레날린, dopamine 및 muscarine 수용체에 결합함이 보고되면서 세로토닌계의 기능을 평가하는 도전약물로는 부적합하다는 문제점이 지적되었다 (Hamik과 Peroutka 1989). 그러므로 본 연구에서는 m-CPP보다 세로토닌계에 더욱 선택적인 MK-212를 도전약물로 사용하였다.

MK-212는 백서의 뇌에서 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1c}에 중등도의 결합력이 있고, 5-HT₂부위에는 경도의 결합력이 있으며 (Hoyer 1988 ; Marun 등 1989), 5-HT₃ 수용체에는 강한 결합력을 나타낸다고 보고되고 있다 (Glennon 등 1989). 한편 정상인에서는 MK-212에 대한 prolactin과 cortisol 분비증가에 있어 5-HT_{1c}와 5-HT₂가 관여된다고 제시되었다 (Bastini 등 1990). Lesch 등 (1991)은 강박장애 환자에게 장기간 fluoxetine을 투여한 후 5-HT_{1a}수용체에 선택적으로 작용하는 것으로 알려진 ipsapirone을 도전투여하여 ipsapirone의 저체온반응과 ACTH/cortisol 증가반응이 둔화됨을 관찰하고 fluoxetine의 항강박효과가 5-HT_{1a}수용체의 적응적 반응성 감소와 연관될 수 있음을 제시하였다. 본 연구에서 fluoxetine 치료후 MK-212 도전에 따른 체온 및 혈장 prolactin 반응의 증가는 저자들의 이전 보고 (이홍식 등 1994)의 정상인과 유사한 체온 및 내분비양상을 보인 것으로서 이는 fluoxetine 치료가 강박장애에서의 세로토닌 반응성을 정상화시키는 경향이 있음을 시사한다. 또한 fluoxetine의 항강박효과가 5-HT_{1c} 수용체의 반응성 감소 이외에도 최소한 다른 아형인 5-HT_{1a,b}, 5-HT₂ 및 5-HT₃와의 관련성도 배제할 수 없다.

세로토닌 재흡수 차단제의 작용기전을 설명하는 모든 가설에는 중추 세로토닌계의 이질성이 고려되어야 한다. 세로토닌 수용체에는 5-HT₁에서 5-HT₄까지 4개의 상의한 약리적 아형이 있고, 5-HT₁ 수용체내에서도 a에서 e까지 5개의 아형이 있다고 밝혀졌다(Lesch등 1991). 시냅스 후 5-HT_{1a} 인식부위는 해마(hippocampus)와 entorhinal cortex에 주로 몰려있고, 5-HT₂ 수용체는 주로 피질에 존재한다고 하며, 5-HT_{1a} 수용체는 raphe nuclei에서 presynaptic somatodendritic autoreceptor로도 작용한다고 알려지고 있다(Lesch등 1991).

강박장애에서 치료적효과를 나타내는 세로토닌 재흡수 차단제를 포함한 항우울제의 고전적 항강박효과는 피질에서 5-HT₂ 수용체의 감수성 저하와 관련되는 것으로 제안되어 왔으나, 최근 일부 연구자들은 5-HT_{1a} 수용체를 항우울작용의 중요 작용부위로서 관심을 끌고 있다(Wozniak등 1988). 이와 관련하여 강박장애에 선택적 세로토닌 재흡수 차단제인 fluoxetine으로 장기치료 했을 때 5-HT_{1a} 수용체 자체 또는 시냅스 후 신호전달의 기능 감소와 관련되어 시냅스 전, 후 5-HT_{1a} 수용체-effector계 복합체의 적응적 저감수성이 나타난다고 추정되며, 또한 아직은 분자적 기전이 자세히 밝혀져 있지 않지만 세로토닌의 이용성의 증가로 인해 5-HT_{1a} 자가수용체의 탈감작에 의해 세로토닌 신경 활성도의 역제가 감소되어 있다고 추측할 수 있다(Lesch등 1991). 한편 fluoxetine 투여에 따른 신경내분비 반응과 행동증상 간의 관련성 여부가 주목을 받고 있으나 본 연구에서는 이 부분에 대한 검증은 시행되지 않았다.

결론적으로 본 연구결과는 fluoxetine 치료가 강박장애 환자의 세로토닌 이상 반응성을 정상화시키는 경향이 있음을 시사한다. 그러나 연구대상 환자수가 적고 fluoxetine 치료로 인한 증상호전과 체온 및 prolactin 반응과의 상관성이 검증되지 않아 결과를 일반화 시키는데 제한이 따른다. 현재 강박장애 환자에서의 세로토닌 가설을 입증하기 위한 연구방법으로 이와 같이 도전약물 투여에 따른 행동반응, 신경내분비 반응 및 체온반응 등이 연구되고 있으나 도전약물이 세로토닌 수용체의 아형에 선택적 특이성을 갖지 못한 문제점 때문에 일관된 결과를 얻지 못하고 있는 실정이다. 향후 단일 세로토닌 수용체 아형에 대한 선택적 특이성을 갖는 도전약물이 개발되어 이에

대한 추적연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다

요 약

목 적 :

선택적 세로토닌 재흡수 억제 약물인 clomipramine, fluoxetine 등이 강박장애에 효과가 있음이 보고됨으로써 강박장애에 대한 세로토닌가설이 대두되었다. 저자들은 강박장애 환자에서 선택적인 세로토닌 재흡수차단제인 fluoxetine의 치료전, 후에 직접적인 세로토닌 효현제인 MK-212를 도전약물로 사용하여 체온과 혈장 prolactin치를 측정함으로써 세로토닌의 기능을 비교하여 강박장애에서의 세로토닌 반응성을 검증할 목적으로 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

DSM-III-R 기준에 의한 강박장애환자 10명을 대상으로 1달 이상 약물을 투여받지 않은 상태(치료전)과 fluoxetine 을 8주간 치료한 상태(치료후)간의 placebo와 MK-212(경구 200mg) 약물도전에 따른 체온 및 혈장 prolactin 반응을 비교하였다. 각 실험은 placebo와 MK-212를 single-blind crossover design으로 시행되었으며 약물투여후 매 30분 간격으로 3시간 동안 측정하였다.

결 과 :

비투약 강박장애환자군은 MK-212 약물도전 검사 결과 체온 및 혈장 prolactin 반응이 placebo보다 유의하게 증가하지 않았다. 그러나 8주간 fluoxetine 치료를 받은 강박장애환자군은 비투약 상태에 비해 같은 MK-212 약물도전 검사결과 체온 및 혈장 prolactin 반응이 유의하게 증가하였다.

결 론 :

강박장애 환자에서 선택적 세로토닌 재흡수 차단제인 fluoxetine 치료시 체온 및 prolactin 반응이 정상화되는 경향을 보이며, 이는 수용체자체나 시냅스 후 신호 전달기능의 감소와 관련되어 적응적 저감수성이 일어남을 시사한다.

중심 단어 : 강박장애 · Fluoxetine · MK-212 · 체온 · Prolactin 반응.

참 고 문 헌

이홍식 · 김찬형 · 송동호(1994) : 강박장애환자에서 세

- 로토닌 효현제인 MK-212가 체온 및 신경내분비 반응에 미치는 효과. *신경정신의학* 33 : 420-427
- American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd edition revised, APA, Washington DC
- Ananth J, Pecknold JC, Van der Steen N, Engelsmann F(1981) : Double blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 5 : 257-264
- Bastini B, Nash JF, Meltzer HY(1990) : Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 833-839
- Benfield DP, Harris CM, Luscombe DK(1980) : Some pharmacological aspects of desmethylclomipramine. *Postgrad Med J* 56 : 13-18
- Fineberg N, Montgomery SA(1991) : Obsessive compulsive disorder : a specific serotonergic illness? In : Serotonin, Sleep and Mental Disorder. Ed by Idzikowski C and Cowen PJ, Wrightson Biomedical Publishing Ltd, pp131-145
- Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Sceery W, Kilts C, Mellstrom B, Linnoila M(1985) : Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder, a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 42 : 977-983
- Fontaine R, Chouinard G(1989) : Fluoxetine in the long term maintenance treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 19 : 88-91
- Goodman W(1989) : Drug response and obsessive-compulsive disorder subtypes. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Montreal, May
- Glennon RA, Ishmaaid AEM, McCarthy BB, Perontha SJ(1989) : Binding of arylpiperazines to 5-HT₃ serotonin receptors : results of a structure-activity study. *Eur J Pharmacol* 168 : 381-392
- Hamik A, Peroutka SJ(1989) : 1-(m-Chlorophenyl) piperazine(mCPP) interaction with neurotransmitter receptors in human brain. *Biol Psychiatry* 25 : 569-575
- Hollander E, Decaria C, Gully R, Nitescu A, Suckow RF, Gorman JM, Klein DF, Liebowitz MR(1991) : Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder : III. Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine response to M-CPP. *Psychiatry Res* 36 : 1-11
- Hoyer D(1988) : Functional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites. *J Receptor Res* 8 : 59-81
- Hyttel J, Larsen JJ(1985) : Serotonin-selective antidepressants. *Acta Pharmacol Toxicol* 56 : 146-153
- Insel TR, Mueller EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL(1985) : Obsessive-compulsive disorder and serotonin : is there a connection? *Biol Psychiatry* 20 : 1174-1188
- Lesch KP, Hoh A, Schulte HM, Osterheider M, Muller T(1991) : Long-term fluoxetine treatment decreases 5-HT_{1a} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology* 105 : 415-420
- Martin GE, Elgin RJ, Jr, Mathiasen JR, Davis CB, Kesslick JM, Baldy WJ, Shank RP, DiStefano DL, Fedde CL, Scott MR(1989) : Activity of aromatic substituted phenylpiperazines lacking affinity for dopamine binding sites in a preclinical test of antipsychotic efficacy. *J Med Chem* 32 : 1052-1056
- Sommi RW, Crismon ML, Bowden CL(1987) : Fluoxetine : A serotonin-specific, second generation antidepressant. *Pharmacotherapy* 7 : 1-15
- Thoren P, Asberg M, Cronholm B, Jornstedt L, Traskman L(1980) : Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. i. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 37 : 1281-1285
- Wozniak KM, Aulakh CS, Hill JL, Murphy DL(1988) : The effect of 8-OH-DPAT on temperature in the rat and its modification by chronic antidepressant treatments. *Pharmacol Biochem Behav* 30 : 451-456
- Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL(1987) : Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder : comparisons of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 44 : 946-951
- Zohar J, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Hill JL, Murphy DL(1988) : Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder : effects of chronic clomipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 167-172

**Fluoxetine Potentiates Body Temperature and Prolactin Responses to MK-212,
a Serotonin Agonist, in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder**

Hong-Shick Lee, M.D., Chan-Hyung Kim, M.D., Dong-Ho Song, M.D.
Department of Psychiatry, Yonsei University, College of Medicine, Seoul

Objects : This study was performed to evaluate the effect of MK-212(6-chloro-2-[1-piperazinyl]-pyrazine), a serotonin agonist, on body temperature and plasma prolactin levels in patients with obsessive-compulsive disorder(OCD) receiving fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor.

Methods : Body temperature and prolactin responses to the MK-212 and placebo were examined in patients with OCD. A single dose of 20mg of MK-212 or placebo were given orally under single-blind, random-assignment conditions to ten subjects before and after 8 weeks fluoxetine treatment.

Results : Fluoxetine treatment group showed a significant potentiation in prolactin and body temperature response to MK-212 as compared to an unmedicated state in patients with OCD.

Conclusions : These results support the previous hypothesis that OCD may involve the sub-sensitivity of the 5-HT receptor itself and/or decreased functional activity of the postreceptor signal transduction.

KEY WORDS : Obsessive-compulsive disorder · Fluoxetine · MK-212 · Body temperature · Prolactin response.