

## 흰쥐에서 척수강내 NMDA와 non-NMDA 수용체 길항제 투여가 열손상에 의해 발생한 통각과민에 미치는 영향

한양대학교 의과대학 마취과학교실

### 전 종 헌

#### = Abstract =

#### The Effect of Intrathecal NMDA and non-NMDA Receptor Antagonist on the Hyperalgesia Observed after Thermal Injury in the Rat

Jong Hun Jun, M.D.

Department of Anesthesiology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Previous reports have described NMDA antagonist reduced the nerve injury induced or inflammatory thermal hyperalgesia. This study evaluated the effects of spinally administered excitatory amino acid antagonists on the thermal hyperalgesia state induced by mild burn.

**Methods:** The measured response was the latency to paw withdrawal of each hindpaw after application of a focused heat lamp on the plantar surface of the paw through a glass plate upon which the animal stood. In this work, MK801, non-competitive NMDA receptor antagonist, AP5, competitive NMDA receptor antagonist, CNQX, non-NMDA receptor antagonist were injected through chronically implanted lumbar intrathecal catheters in rats with mild burn injury on the right hindpaw.

**Results:** In the normal left hindpaw, MK801, AP5 and CNQX had little effect upon paw withdrawal latency(PWL) at intrathecal doses which do not produce readily detectable motor weakness. In the right hyperalgesic hindpaw, AP5 significantly reduced PWL at a dose-dependent fashion, MK801 reduced PWL to some extent, and CNQX did not reduce PWL.

**Conclusions:** These results suggested that spinal NMDA receptors play an important role in the hyperalgesia induced by mild burn injury. (Korean J Anesthesiol 1998; 34: 708~715)

**Key Words:** Analgesics, intrathecal: MK801; AP5; CNQX. Pain: hyperalgesia. Receptors, glutamate: NMDA.

### 서 론

일차 구심성 신경섬유에 대한 지속적인 자극은

논문접수일 : 1997년 12월 19일

책임저자 : 전종헌, 서울시 성동구 행당동, 한양대학병원  
마취과, 우편번호: 133-792, Tel: 290-8680, Fax:  
299-0742

척수내에 통각 전달 과정을 촉진(facilitation)시킨다. 이러한 촉진 상태는 정상적으로 조직에 손상을 줄 수 있는 강한 자극에 대한 통증 반응의 역치를 감소시키는데 이러한 상태를 통각과민(hyperalgesia)이라 부른다. 통증 요소를 전달하는 기능의 변화에 대한 기전은 아직 완전하게 밝혀지지 않았으나 척수 후각의 glutamate system이 이러한 중추 신경에서의 촉진 상태에 깊이 관여하고 있다.

Glutamate와 같은 흥분성 아미노산은 오랫동안 척추동물의 뇌 혹은 척수에 존재하는 신경전달물질로 생각되어 왔다.<sup>1,2)</sup> 이들은 특이하게 반응하는 수용체를 통해 전달 작용을 하는데 각 수용체의 작용 약물에 대한 민감도에 따라 NMDA(N-methyl-D-aspartic acid), AMPA( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid), kainic acid 등의 이온형(ionotropic) 수용체와 대사형(metabotropic) 수용체로 분류한다.<sup>1,3,4)</sup> 이중 NMDA 수용체는 전기생리학적 및 약리학적으로 다른 수용체와 명확하게 구분되나 AMPA 수용체와 kainic acid 수용체는 구분의 근거가 충분하지 못해 non-NMDA 수용체로 불린다.<sup>5)</sup> 이들은 서로 다른 과정을 통해 구심성 신경섬유의 흥분에 기능적으로 관여하여 척수에서 일어나는 통각 전달 과정에서 중요한 역할을 한다.

통각파민은 척수내에서 glutamate 혹은 aspartate와 같은 흥분성 아미노산이 증가하고 척수후각 신경세포에 있는 이러한 물질의 수용체들이 활성화되어 통각 전달 과정이 촉진된 것으로 그중 non-NMDA 수용체 길항제는 구심성 신경자극에 의한 척수 후각 신경의 흥분을 단일 연접(monosynaptic) 형태로 감소시키고 반면에 NMDA 수용체 길항제는 다연접(polysynaptic) 형태로 감소시켜 보다 복잡한 양상을 보인다.<sup>6)</sup>

일차 구심성 섬유를 반복 자극하여 척수후각에 WDR(wide dynamic range) neuron의 반응이 점차적으로 증가되는 windup 현상<sup>7)</sup>에서 opioid는 이러한 척수내에 촉진상태를 억제 못하지만 NMDA 수용체 길항제는 이러한 촉진 상태를 감소시킨다. 그러나 정상적인 급성 유해 자극에 대한 반응에는 NMDA 수용체가 거의 영향을 미치지 못한다.<sup>8)</sup>

관절염이나 신경손상에 의한 통증 모델에서 NMDA 수용체의 약리에 관한 보고<sup>9~12)</sup>는 있으나 본 연구에서 좀 더 임상에서 볼 수 있는 통증과 가까운 모델이라고 생각되는 경도의 열손상에 의한 통각파민 상태에서 noncompetitive NMDA 수용체 길항제인 MK801, competitive NMDA 수용체 길항제인 AP5, 그리고 non-NMDA 수용체 길항제인 CNQX를 사용하여 각 종류의 흥분성 아미노산 수용체의 통각 전달 경로에서의 역할을 규명하고 이러한 수용체 길항제가 어떻게 작용하여 영향을 미치는가 조사하였다.

## 대상 및 방법

실험에 사용된 동물은 Holtzman Sprague-Dawley 흰쥐 수컷으로 우리 속에서 12시간씩 밤낮을 교대로 유지하며 흰쥐가 항상 자유롭게 먹이와 물을 먹을 수 있도록 하였다. 이 흰쥐의 척수강내에 카테터의 삽입은 Yaksh가 소개한 방법<sup>13)</sup>으로 다음과 같이 하였다. 우선 흰쥐를 유도상자에 넣고 halothane으로 가볍게 마취후 흰쥐를 입체 정위(stereotaxic) 두부 고정대에 복와위로 고정시키고 후두골과 제 1경추 사이의 경막이 노출되도록 박리한 후 그 경막을 절개해서 polyethylene(PE-10) 카테터를 삽입하여 요부 팽대 부위까지 약 9 cm를 전진시켰다. 반대쪽 카테터는 피하 터널로 해서 머리 위쪽에 고정하고 그 끝은 28 G 철사로 봉인하였으며 절개부위는 3번 실크로 봉합하였다. 수술후 신경손상이 의심되는 쥐는 CO<sub>2</sub> 가스로 죽여 대상에서 제외하였다. 척수강내 카테터를 거치후 각각의 쥐는 별개의 우리에 넣고 수술후 5~7 일에 약물을 투여 실험을 하였다.

실험에 사용된 약물은 MK801(MW=337; RBI), 2-amino-5 phosphonopentanoic acid(AP5; MW=197; RBI), 6-nitro, 7-cyanoquinoxalinedione(CNQX; MW=232; RBI)로 5°C 냉장고에 보관하였다. 약물의 척수강내 투여는 흰쥐를 수건으로 부드럽게 감아 움직이지 못하게 하여 geared microinjector가 붙은 Hamilton glass syringe를 사용하여 약 15초 동안에 걸쳐 주입하였으며 척수강내 투여되는 모든 약물은 필요한 용량을 생리 식염수로 녹여 10 μl의 양으로 만들어 주입하고 이어서 생리 식염수 10 μl를 첨주(fushing)하였다.

최근에 흰쥐의 발바닥에 경도의 열손상을 주어 의미있게 열에 대한 통각파민 상태를 만든 좀 더 임상에서의 통증과 유사한 동물실험 모델이 보고되었다.<sup>14)</sup> 위 통각파민 모델을 만드는 방법은 우선 흰쥐를 유도상자에서 halothane으로 마취하여 자발 운동이 없어지면 마스크로 마취를 유지한 채 우측 발바닥을 52.5( $\pm 1$ )°C의 hot plate 표면에 45초 동안 접촉한다. 이때 접촉동안 hot plate 표면과 흰쥐의 발바닥에 일정하고 동등한 압력을 유지하기 위해 10 gm의 모래주머니를 발등에 올려 넣는다. 그 후 발을 hot plate 표면에서 제거하고 30분 후에 thermal test system을 이용해 온열성 통각파민을 관찰할 수 있

다. 이러한 현상은 최소한 3시간 이상 지속되며 이 정도의 열손상으로 수포는 생기지 않는다.

열자극에 의한 침해 역치(nociceptive threshold)를 측정하기 위해 사용한 thermal test system은 Hargreaves 등<sup>[15]</sup>에 의해 이미 보고된 것을 개량한 기구로 흰쥐는 유리판 위에 플라스틱 상자 속에 넓게 되어 있으며 이 기구의 유리판 아래쪽에는 흰쥐의 발바닥에 집중적으로 조사할 수 있도록 조종이 가능한 열원(focused radiant heat source)이 있고 이 열원의 전류는 항상 일정하게 유지시킬 수 있도록 되어 있다. 또한 열원의 온도는 전류의 양에 비례하므로 이를 조절하여 보정(calibration)을 하고 유리판 밑에는 자동 온도 조절이 되는 히터팬을 달아 유리 표면은 항상 일정한 온도(30°C)를 유지한다. 통각파민 상태를 측정하기 위해 유리판 밑에 열원에서 나오는 빛을 흰쥐의 발바닥에 조사하여 흰쥐가 이 열로 인해 뜨거움을 느껴 발을 회피하는데 걸린 시간을 전자 타이머가 자동적으로 기록하게 되어 있다. 이 회피 반응 시간을 paw withdrawal latency(PWL)라고 하여 반응이 전혀 없는 경우 자동적으로 열원이 꺼지는 cut-off time을 20초로하고 이 수치를 반응 없음으로 하였다. 본 실험을 하기 전에 이 기구의 보정을 위해 처치하지 않은 정상 흰쥐로 평균 PWL이 10±1초가 되게 전류의 양을 결정해 두고 PWL을 측정하기 전에 흰쥐를 이러한 thermal test system의 환경에 적응하기 위해 약 30분간 플라스틱 상자 안에 가두었으며 PWL 측정시에는 경도의 열손상으로 인해 홍반(erythema)을 보이는 발뒤꿈치 부분에 열원에서 나오는 빛이 조사되도록 하였다.

이 연구의 전 과정을 통해 실험에 사용된 약물과 그 용량에 따라 임의로 6 마리씩 할당하였으며 대조군은 실험군과 섞어서 시행하였다. 이것은 대조군이 전 실험과정의 어느 한 때 한꺼번에 시행되는 것을 막는다. MK801, AP5, CNQX의 시간 반응 곡선은 열손상을 주고 30분 후에 척수강내에 각 약물을 주입하여 시간에 따른 PWL의 평균과 표준오차를 그린 것이며 용량 반응 곡선은 이 때 그 약물에 최대 효과가 나타나는 주입후 30분에 측정치와 주입 직전에 측정치의 차이를 열손상주기전의 대조치와 약물을 주입직전에 측정치와의 차이로 나눈 값을 reverse maximum possible effect(MPE)라고 하여 그 평균과 표준오차를 그린 것이다.

통계해석은 같은 개체간에 두 개의 측정치를 비교할 때는 paired t-test를 시행하였고 세 개이상의 측정치의 비교는 one way ANOVA를 시행후 임의가 있을 때 Bonferroni 수정에 의한 다중비교를 하였으며 p 값이 0.05 미만을 의미있는 것으로 하였다.

## 결 과

대조치로서 생리식염수로 전처치한 흰쥐의 열손상전 PWL 평균값이 10.5±0.13초가 열손상 30분 후에 6.4±0.33초로 감소됨을 알 수 있었다. 비교를 위해 손상 받지 않은 좌측 발은 열손상전 10.9±0.36초에서 열손상 30분 후에 12.9±0.36초로 의미있게 변하지 않았다. PWL이 열손상후 120~150분 경에 열손상전 값으로 회복되어 지는데 이 기간을 통각

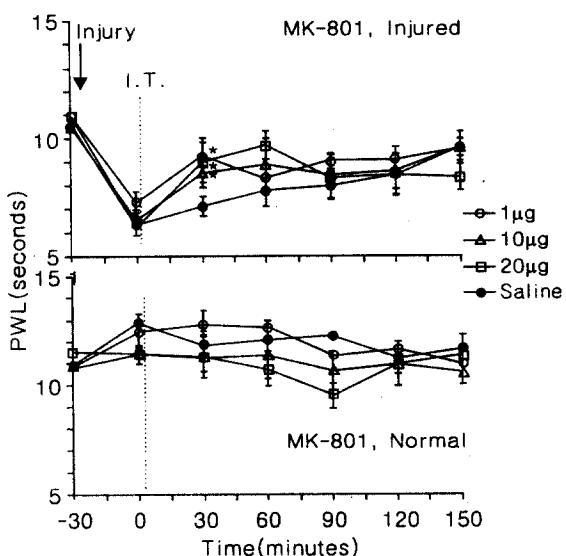


Fig. 1. The time course of the effect of intrathecal(I.T.) MK801(given at time=0) on paw withdrawal latency (PWL) of the thermally injured paw (top) and the uninjured paw (BOTTOM)(N=6 rats/treatment). The thermal injury was induced in the one paw 30 minutes prior to the injection of MK801. Each line presents the mean±standard error. There are significant differences at 30 minutes after MK801 administration in the injured paw of the 1, 10, 20  $\mu$ g group compared with 0 minute before MK801 administration(\* $p < 0.05$ ). There are no significant changes in the normal paw response latencies during the experimental period.

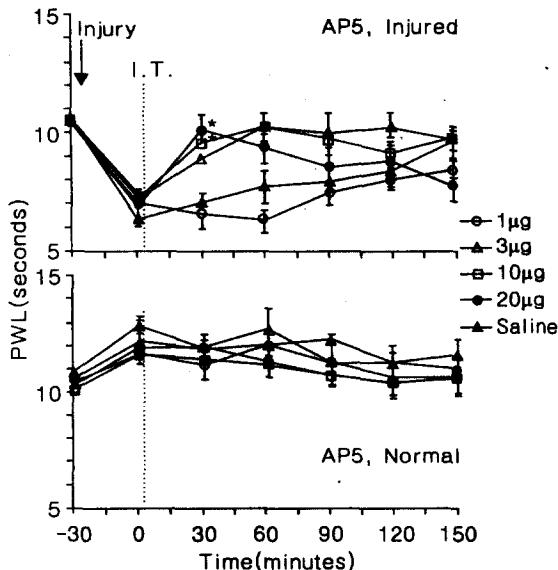


Fig. 2. The time course of the effect of intrathecal(I.T.) AP5 (given at time=0) on paw withdrawal latency(PWL) of the thermally injured paw(top) and the uninjured paw(BOTTOM)(N=6 rats/treatment). The thermal injury was induced in the one paw 30 minutes prior to the injection of AP5. Each line presents the mean $\pm$ standard error. There are significant differences at 30 minutes after AP5 administration in the injured paw of the 10, 20  $\mu$ g group compared with 0 minute before AP5 administration(\* $p$ <0.05). There are no significant changes in the normal paw response latencies during the experimental period.

과민의 지속시간으로 보았다.

흰쥐의 우측 발바닥에 경도 열손상을 준 후에 일어나는 통각파민 상태에서 흥분성 아미노산의 역할을 알아보기 위해 척수강내로 noncompetitive NMDA 수용체 길항제인 MK801, competitive NMDA 수용체 길항제인 AP5, non-NMDA 수용체 길항제인 CNQX를 투여하였다. 그 결과 MK801(1, 10, 20  $\mu$ g)는 제한적이나 통각파민을 의미있게 회복시켰으며(Fig. 1) AP5(10, 20  $\mu$ g)는 용량 의존적으로 통각파민을 회복시켰다(Fig. 2). 그러나 CNQX(3~30  $\mu$ g)는 통각파민을 회복시키지 못하였다(Fig. 3).

열손상을 가하지 않은 정상쪽, 좌측의 PWL은 사용된 모든 약물의 투여전과 후의 측정치에서 통계적으로 의미 있는 차이를 볼 수 없었다(Fig. 1, 2, 3).

Fig. 4는 척수강으로 투여된 각 약물의 용량에 따

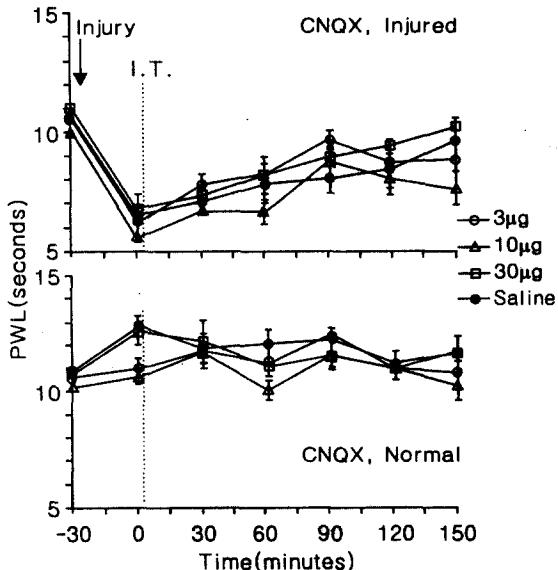
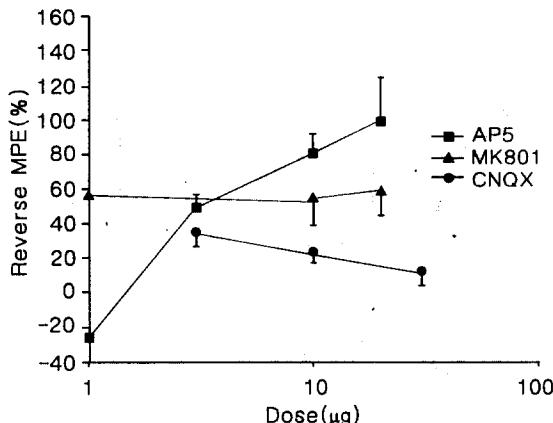


Fig. 3. The time course of the effect of intrathecal(I.T.) CNQX(given at time=0) on paw withdrawal latency (PWL) of the thermally injured paw (top) and the uninjured paw (bottom) (N=6 rats/treatment). The thermal injury was induced in the one paw 30 minutes prior to the injection of CNQX. Each line presents the mean $\pm$ standard error. There is no significant difference at 30 minutes after CNQX administration in the injured paw of all the group compared with 0 minute before CNQX administration. There are no significant changes in the normal paw response latencies during the experimental period.

른 reverse minimum possible effect를 보여 주고 있는데 MK801(1, 10, 20  $\mu$ g)은 57.7, 54.3 58.1%로 제한적으로 회복시켰으나 용량에 의존하지 않았고 AP5(1, 3, 10, 20  $\mu$ g)는 각각 -26.5, 48.9, 80.3, 98.5%로 용량 의존적으로 통각파민 상태를 회복시켰으며 CNQX(3, 10, 30  $\mu$ g)는 34.1, 22.1 11.0%로 통각파민 상태를 회복시키지 못하였다.

## 고 찰

동물실험에서 척수강내로 NMDA를 투여하고 말초에 열자극이나 저강도의 기계적 자극을 가하면 민감하고 과도한 행동양상을 보인다.<sup>[16,17]</sup> 반면에 NMDA 수용체 길항제의 척수강 투여는 일차성 구심성 신경섬유의 반복적인 자극에 의한 windup 현



**Fig. 4.** Dose-response curves for intrathecally(I.T.) administered MK801, AP5 and CNQX in the injured paw in the mild burn injury-induced hyperalgesia. The response is presented as reverse maximum possible effect (MPE) versus log dose in  $\mu\text{g}$  by each drugs. Each point on the graph represents the mean  $\pm$  standard error of the mean for 6 rats each.

상을 완화시킨다.<sup>18,19)</sup> 또 슬관절염이나 피부하 formalin 주입등에 의한 염증 모델, 혹은 신경손상 모델 등에서 나타나는 통각과민에서도 척수강내 NMDA 수용체 길항제가 이를 회복시키며,<sup>20,21)</sup> 이러한 동물 실험 모델에서 aspartate나 glutamate와 같은 흥분성 아미노산이 척수부위에서 증가한다.<sup>22,23)</sup> 이와 같은 결과들은 척수 후각에서 glutamate system이 중추신경의 통증 전달과정을 촉진하고 발전시키는 데 중요한 역할을 하고 있다는 사실을 보여준다.

면역 조직학적 연구와 자가방사기록법(autoradiography) 연구에 의하면 척수 후각 바깥쪽(superficial)에 존재하는 신경세포의 입력은 glutamate를 통해 이루어지며 이 glutamate는 일차 구심성 신경의 말단에서 substance P와 함께 공존하고 있다.<sup>24,25)</sup> 또 C fiber 자극에 의해 활성화되는 많은 척수 후각세포들은 glutamate와 aspartate에 의해서도 흥분된다.<sup>26)</sup>

이러한 흥분성 아미노산이 일차성 구심성 섬유의 말단에서 분비되고 척수 후각의 신경세포막에 존재하는 NMDA 혹은 non-NMDA 수용체와 결합하여 활성화되면 특이적인 생리 현상을 보여준다. NMDA 수용체의 활성화는 ligand-gated calcium 통로를 열어 세포내  $\text{Ca}^{++}$ 의 농도를 증가시키는데 이때 수용체의 phencyclidine(PCP) site, polyamine site, strychnine-in-

sensitive glycine regulatory site, magnesium binding site 등을 포함한 몇 개의 allosteric site가 통로의 개폐에 영향을 준다. 반면에 non-NMDA 수용체는 ligand-gated calcium 통로에 직접 작용하는 것이 아니라 sodium 통로에 작용하여 신경세포막의 탈분극을 일으켜 NMDA 수용체의 통로를 막고 있는 magnesium을 제거함으로써 NMDA 수용체의 활성화에 의한 calcium 통로의 개방을 촉진시킨다.<sup>27)</sup> AP5는 NMDA 수용체의 glutamate site를 직접 길항하고, MK801은 NMDA 수용체의 통로 내에 있는 PCP site에 작용하여 억제한다. 그러나 CNQX는 non-NMDA 수용체에 의한 신경세포막의 탈분극을 막아 NMDA 수용체에 의한 활성화를 억제한다.

척수에서의 NMDA 수용체는 운동기능에서도 중요한 역할을 한다. 우리의 실험 결과에서는 운동기능에 장애를 주지 않는 용량에서 통각과민을 회복시킬 수 있었다. 또 정상쪽 좌측 PWL치가 각 약물의 투여전후에서 의미있는 차이를 볼 수 없었던 것은 기존에 보고된<sup>28)</sup> NMDA 혹은 non-NMDA 흥분성 아미노산 수용체의 길항제가 선택적인 항침해성 효과를 가지고 있지 않다는 사실과 일치한다.

쥐의 뒷다리에 Freund's adjuvant나 carrageenan을 주입하여 만든 염증성 통각과민 모델에서 MK801을 척수강내에 주입하면 염증이 있는 쪽 다리에서 열에 의한 발회피반응 시간이 증가하였다. 그러나 염증이 없는 반대쪽 다리에서는 아무런 변화도 없었다.<sup>29)</sup> 이들은 NMDA 수용체가 염증성 통각과민에 깊이 관련하고 있으며 염증이 없는 상태에서는 NMDA 수용체 길항제가 열 침해자극을 조절할 수 없다고 하였다. Yamamoto 등<sup>10)</sup>은 좌골신경을 결찰해서 만든 열자극에 의한 통각과민 상태에서 척수에 주입한 NMDA 수용체 길항제가 효과가 있었다고 했다. 이와 같은 보고들은 우리의 관찰 결과와 일치하는데 MK801을 비롯한 NMDA 수용체 길항제가 C 섬유의 직접적인 자극에 의한 척수후각 신경세포의 흥분은 억제 못하고 반복적인 C 섬유의 자극에 의해서 발생되는 척수 후각세포의 촉진(facilitation) 상태에서 억제하기 때문이다.<sup>30)</sup> 또한 이러한 보고들에 의하면 염증 혹은 신경손상에 의한 통각과민은 거의 비슷한 기전에 의해서 발생한다고 생각된다.<sup>31)</sup>

Nasstrom 등<sup>32)</sup>은 formalin 검사에서 competitive NMDA 수용체 길항제가 다른 종류의 NMDA 수용체 길항

제보다 더 강하다고 보고하였다. 본 연구에서도 competitive NMDA 수용체 길항제인 AP5(10, 20 µg)가 non-competitive 수용체 길항제인 MK801(10, 20 µg)보다 통각파민에 효과가 있었다. 이것은 non-competitive NMDA 수용체 길항제가 competitive NMDA 수용체보다 더 친지질성이어서 더 빨리 재분포가 일어나기 때문에 효과가 덜 나타나고, 또 NMDA 수용체에 존재하는 glutamate나 PCP site 등의 결합부위의 분포가 척수부위에 따라 차이가 나기 때문이라고 한다. 이와 같이 non-competitive antagonist인 MK801과 competitive antagonist인 AP5의 후처치 단회 척수 강투여에서 통각파민을 회복시켰던 것은 이러한 경도의 열손상으로 인한 통각파민에서 NMDA 수용체가 척수후각 신경의 신경변성(neuroplasticity)에 깊이 관여하고 있음을 보여 주었다.

Mao 등<sup>33)</sup>은 흰쥐의 좌골신경을 느슨하게 결찰하여 그 원위부에서 발생되는 열자극에 의한 통각파민 상태에서 CNQX의 척수강내 단회 투여가 통각파민 상태를 감소시키지 못한다고 보고하였다. 또 이들은 MK 801과 같은 non-NMDA 수용체 길항제와 CNQX를 동시에 투여했을 때도 효과가 없었으며 여러 번의 CNQX 투여에서도 신경손상후 초기에는 효과가 있었으나 그후에는 통각파민 상태를 회복시키지 못했다. 본 실험에서도 열손상후에 non-NMDA 수용체 길항제인 CNQX의 척수강내 후처치 단회 투여가 통각파민에 효과가 없었다. 그러나 Ren 등<sup>29)</sup>은 고용량의 CNQX 척수강내 투여가 carageenan-induced hyperalgesia를 부분적으로 회복시켰다고 하였으며 Sluka 등<sup>22)</sup>은 흰쥐의 슬관절 염증에 의한 통각파민에서 CNQX의 척수강내 후처치가 효과가 있다고 보고하였다. 또 CNQX를 전처치로 투여했을 때 통각파민 상태를 감소시켰다는 보고도 있다.<sup>34)</sup> 이렇게 연구자에 따라 다른 결과를 보인 것은 동물실험 모델에 따라 CNQX의 통각파민에 대한 민감도가 다르기 때문이다 생각되며 그밖에 약제의 투여량, 투여시기, 투여방법 등과도 관련이 있다고 생각된다. 본 실험의 결과는 non-NMDA 수용체의 차단이 통각파민 상태를 유지할 만큼 충분하지 못했던 것으로 보이며 투여의 시기 혹은 반복 투여 등을 달리하는 연구가 더 필요하다고 본다. 또한 다른 보고자들의 결과에서 CNQX가 통각파민 상태를 감소시킨다고 하였다 는 것은 열자극으로 인한 통각파민의 발생에 있어

서 적어도 부분적으로라도 NMDA나 non-NMDA 수용체 모두가 동시에 관여하는 것으로 보인다.

실际로 NMDA 수용체를 활성화시키려면 먼저 NMDA 수용체의  $Mg^{++}$ -dependent block을 제거해야 한다. 이를 위해 우선 일차 구심성 신경섬유에 강한 자극이 가해져 구심성 신경 말단에서 substance P와 glutamate나 aspartate와 같은 신경 전달물질 등이 유리되고 연접후(postsynaptic) 신경세포의 non-NMDA 수용체가 활성화되어 척수후각 신경세포의 경미한 탈분극이 시작된다. 점차 NMDA 수용체의  $Mg^{++}$  ion block을 제거할 만한 역치를 넘어서면 NMDA 수용체의 이온 통로가 열리고  $Ca^{++}$  이온의 유입이 일어나 척수 후각신경세포를 흥분시켜 촉진 상태가 발생된다.<sup>35)</sup> 그러므로 적어도 부분적으로라도 NMDA와 non-NMDA 수용체가 열손상후 통각파민을 야기하는데 있어서 함께 작용하는 것으로 보이며 이러한 공동작용은 척수내에서 위 두 가지 흥분성 아미노산의 수용체를 포함한 신경세포들이 척수에서 연속적인 회로와 같은 연결로 이루어 졌을 것으로 생각할 수 있다. 최근의 전기 약리학적인 실험으로 세포단위에서 이를 증명하였으나 척수에서 기능적인 신경회로의 존재는 아직까지 발견하지는 못하였다.<sup>6)</sup>

본 연구에서 MK 801과 같은 non-competitive NMDA 수용체 길항제와 AP5와 같은 competitive NMDA 수용체 길항제를 후처치하면 열손상후에 발생되는 통각파민을 감소시킨다고 하는 것은 NMDA 수용체의 활성화가 열손상후 통각파민을 유도한다는 가정을 뒷받침하는 것이며 열손상후 통각파민을 유도하는데 있었어 NMDA와 non-NMDA 수용체 모두의 활성화가 필요한 반면, 그러한 통각파민을 초기 손상 기간을 넘어까지 유지하는 데는 그 중에서 NMDA 수용체가 더 관련이 있다고 본다.

## 참 고 문 헌

- Watkins JC, Evans RH: Pharmacology of excitatory amino acid transmitters. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1981; 21: 165-204.
- Salt TE, Hill, RG: Neurotransmitter candidates of somatosensory primary afferent fibers. Neuroscience 1983; 10: 1083-1103.
- Littauer UZ, Dudai Y, Silman I, Teichberg VI, Vogel Z: Neurotransmitters and their receptors. 1st ed. Lon-

- don, Wiley. 1980, pp 333-47.
4. Lombardini JB, Kenny AD: The role of peptides and amino acids as neurotransmitters. 1st ed. New York, Alan Liss. 1981, pp 19-27.
  5. Davies J, Evans RH, Jones AW, Smith DAS, Watkins JC: Differential activation and blockade of excitatory amino acid receptors in the mammalian and amphibian central nervous systems. *Comp Biochem Physiol* 1982; 72: 211-24.
  6. Davies J, Watkins JC: Role of excitatory amino acid receptors in mono- and polysynaptic excitation in the cat spinal cord. *Exp Brain Res* 1983; 49: 280-90.
  7. Mendel LM: Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966; 16: 316-32.
  8. Dickenson AH, Sullivan AF: Electrophysiological studies on the effects of intrathecal morphine on nociceptive neurons in the rat dorsal horn. *Pain* 1986; 24: 211-24.
  9. Chaplan SR, Malmberg AB, Yaksh TL: Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. *J pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 829-38.
  10. Yamamoto T, Yaksh TL: Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve. Excitatory amino acid antagonists. *Pain* 1992; 49: 121-8.
  11. Sluka KA, Jordan HH, Willis WD, Westlund KN: Differential effects of N-methyl-D-aspartate(NMDA) and non-NMDA receptor antagonists on spinal release of amino acids after development of acute arthritis in rats. *Brain research* 1994; 664: 77-84.
  12. 임정길, 신판일: 배서의 포르말린 검사에서 경막내로 투여한 Morphine과 NMDA 수용체 길항제인 MK801 및 CPP의 진통효과. *대한마취과학회지* 1996; 30: 117-24.
  13. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
  14. Jun JH, Yaksh TL: Effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl GABA on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg*, in press, 1998.
  15. Hagreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J: A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988; 32: 77-88.
  - 16.Coderre TJ, Melzack R: The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 1992; 12: 3665-70.
  17. Malmberg AB, Yaksh TL: Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance-P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276-9.
  18. Davies SN, Lodge D: Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in "wind-up" of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987; 424: 402-6.
  19. Dickenson AH, Sullivan AF: Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C fiber stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235-8.
  20. Neugebauer V, Lucke T, Schaible HG: N-methyl-D-aspartate(NMDA) and non-NMDA receptor antagonists block the hyperexcitability of dorsal horn neurons during development of acute arthritis in rat's knee joint. *J Neurophysiol* 1993; 70: 1365-77.
  21. Coderre TJ, Van Empel I: The utility of excitatory amino acid(EAA) antagonists analgesic agents. I. Comparison of the antinociceptive activity of various classes of EAA antagonists in mechanical, thermal and chemical nociceptive tests. *Pain* 1994; 59: 345-52.
  22. Sulka KA, Westlund KN: An experimental arthritis in rats: dorsal horn aspartate and glutamate increases. *Neurosci Lett* 1992; 145: 141-4.
  23. Malmberg AB, Yaksh TL: The effect of morphine on formalin-evoked behaviour and spinal release of excitatory amino acids and prostaglandin E2 using microdialysis in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1069-75.
  24. Greenamyre JT, Young AB, Penney JB: Quantitative autoradiographic distribution of L-[<sup>3</sup>H]glutamate-binding sites in rat central nervous system. *J Neurosci* 1984; 4: 2133-44.
  25. Miller KE, Clements JR, Larson AA, AJ Beitz: Organization of glutamate-like immunoreactivity in rat superficial dorsal horn: Light and electron microscopic observations. *Synapse* 1988; 2: 28-36.
  26. Schneider SP, Perl ER: Comparison of primary afferent and glutamate excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn. *J Neurosci* 1988; 8: 2062-73.
  27. Lodge D, Johnson KM: Non-competitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 167-72.
  28. Aanonsen LM, Wilcox GL: Phencyclidine selectively blocks spinal action of N-methyl-D-aspartate in mice.

- Neurosci Lett 1986; 67: 191-7.
29. Ren K, Hylden JJK, Williams GM, Ruda MA, Dubnar R: The effects of a non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavior hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. Pain 1992; 50: 331-44.
30. Dickenson AH, Sullivan AF: Differential effects of excitatory amino acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. Brain Res 1990; 506: 31-9.
31. Bennet GJ: Evidence from animal models on the pathogenesis of painful peripheral neuropathy: relevance for pharmacotherapy. In: AI Basbaum and JM Besson Towards a New Pharmacotherapy of Pain. John Wiley, 1991, pp 365-79.
32. Nasstrom J, Karlsson U, Post C: Antinociceptive actions of different classes of excitatory amino acid receptor antagonists in mice. Euro J Pharmacology 1992; 212: 21-9.
33. Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ: Differential roles of NMDA and non-NMDA receptor activation in induction and maintenance of thermal hyperalgesia in rats with painful peripheral mono-neuropathy. Brain Research 1992; 598: 271-8.
34. Sluka KA, Westlund KN: Centrally administered non -NMDA but not NMDA receptor antagonist block peripheral knee joint inflammation. Pain 1993; 55: 217-25.
35. Mayer ML, Westbrook G, Land-Guthrie PB: Voltage -dependent block by  $Mg^{++}$  of NMDA responses in spinal coed neurones. Nature 1984; 309: 261-3.
-