

## 백서의 포르말린 검사에서 경막내로 투여한 Morphine과 NMDA수용체 길항제인 MK801 및 CPP의 진통효과

울산대학교 의과대학 마취과학교실 및 경희대학교 의과대학 마취과학교실\*

임 정 길 · 신 광 일\*

- Abstract -

### Antinociceptive Effects of Intrathecal Morphine and NMDA Receptor Antagonists, MK801 and CPP, on the Formalin Test in Rats

Jeong Gill Leem, M.D. and Kwang Il Shin, M.D.\*

Department of Anesthesiology, College of Medicine,  
Ulsan University and Kyunghee University\*, Seoul, Korea

**Background:** It is emphasized that repetitive stimulation of small diameter afferent fibers produces a progressive increase in the action potential discharge and a prolonged increase in the excitability of neurons in the spinal cord following the stimulus and that this facilitatory component has a unique pharmacology. To investigate the behavioral parallels of this spinal facilitation, we evaluated the antinociceptive effects of intrathecal morphine, N-methyl-D-aspartate(NMDA), (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibizo(a,d) cycloheptene-5, 10-imine hydrogen maleate(MK801) and (±)-3-(2-carboxy-piperazine-4-yl)-propyl-1-phosphonic acid(CPP), on the formalin test in rats.

**Methods:** Four to six days after chronic lumbar intrathecal catheterization, normal saline, morphine(0.1 to 30 µg), MK801(0.1 to 10 µg), CPP(0.1 to 5 µg) or NMDA(10 or 100 ng) were administered intrathecally before formalin injection. Spontaneous flinches were observed at 1-2 and 5-6 min(phase 1) and at 10 min intervals thereafter for 50 min(phase 2) after subcutaneous formalin injection into the dorsum of the right hind paw for each drug treated rats.

**Results:** Intrathecal morphine produced dose dependent inhibition of the phase 1 and phase 2 response(ED<sub>50</sub>=0.63 µg and 0.37 µg, respectively). Intrathecal MK801(0.1 to 10 µg) and CPP(0.1 to 5 µg) inhibited the phase 2 response more strongly than phase 1 response and inhibition of the phase 2 response(P<0.05 at any dose) was dose dependent(ED<sub>50</sub>=0.54 µg for MK801 and 0.15 µg for CPP). Intrathecal NMDA(10 or 100 ng) produced augmented responses in the intermediate and phase 2(P<0.05), but had no effect on the phase 1 response(P>0.7). Relative potencies of MK801 and CPP when compared with morphine were 1.34 and 0.41, respectively.

**Conclusions:** This study suggests that intrathecal morphine and NMDA receptor antagonist(MK801 and CPP) have an antinociceptive effect on pathological pain mediated by central sensitization and that NMDA receptor antagonists can be utilized selectively in the treatment of components of central sensitization.(Korean J Anesthesiol 1996; 30: 117~124)

---

**Key Words:** Analgesics: narcotics; morphine. Receptors: opioid; NMDA. Antagonists: opioid; MK801; CPP

논문접수일 : 1995년 11월 7일

심사완료일 : 1996년 3월 12일

## 서 론

피하조직으로 소량의 포르말린을 주사하면 구심성 C-섬유의 자발적인 활동성이 급격히 증가하며<sup>1)</sup>, 통증전달에 관여하는 척수후각 신경원세포의 전기파기록에서도 점진적이면서 이상성(biphasic)인 반응양상을 나타내게 된다<sup>2)</sup>. 생쥐나 쥐 등의 실험동물의 족부에 포르말린을 주사하면 조직손상에 따른 통증으로 인해, 주춤거림(flinching), 핥기(licking), 흔들기(shaking) 등의 독특한 통증행동을 관찰할 수 있으며, 포르말린을 주사한 직후 수 분 동안은 반응이 있다(1기; first phase) 일정기간 반응이 소실된 후(중간기; intermediate phase) 반응이 재현되어 40분 정도 지속되는(2기; second phase) 이상성 양상을 보이게 된다<sup>3)</sup>. 포르말린주사에 의한 2기 행동반응은 구심성 C-섬유가 지속적으로 전기자극을 받아 척수후각의 투사신경원(projection neuron)의 흥분성이 점진적으로 촉진(facilitation)되어 지속되는 자극에 대해 반응성을 증폭시키는 wind-up 혹은 중추성 감각(central sensitization)이 일어나기 때문이라 한다<sup>4,5)</sup>.

Thompson 등<sup>6)</sup>은, 신경접합부에서 일어나는 촉진 및 wind-up의 기전으로, 접합후막이 0.5 Hz 이상의 빈도로 C-섬유에 의해 지속적으로 자극을 받게 되면 흥분성 접합후막전위(excitatory postsynaptic action potential; EPSP)에 시간성 가중(temporal summation)이 일어나, 일회자극에 대해 50초 이상 지속되는 연속적인 활동전위(action potential)를 유발하며 여기에는 glutamate 수용체 중 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체가 주로 관여한다고 하였고, Coderre 등<sup>7)</sup>은 포르말린을 사용한 통증행동 연구에서 NMDA 수용체를 통해 세포내로 유입된  $Ca^{++}$ 이 중추성 감각을 일으키는데 있어서 중요한 역할을 한다고 하였다.

경막내로 투여한 아편양 제제는 전접합부(presynaptic)에서 신경전달물질의 유리를 억제하고 후접합 신경원을 과분극(hyperpolarization)시킴으로써 신경전달을 억제할 수 있으나<sup>8)</sup> 포르말린 주사전 즉, 촉진 현상이 유도되기 전에 투여하여야 중추성 감각에 의한 통증을 차단하는 효과가 있고 포르말린 주사 후 투여는 억제효과가 경미하거나 없다고 한다<sup>2,9)</sup>. NMDA 수용체 길항제는 생리적으로 일어나는 정상

적인 신경전달은 억제하지 않음으로 열판검사와 같은 급성 유해자극에 대해서는 진통효과가 없지만<sup>10)</sup>, 척수수준의 중추성 감각에 의한 병리적 통증에 대해서는 차단효과가 있다고 한다<sup>11)</sup>.

이에 저자는 백서의 족부에 포르말린을 주사하여 염증으로 인한 긴장성 통증(tonic pain)을 유발시키고 morphine, NMDA, NMDA 수용체 길항제 등을 경막내로 투여한 후 통증행동을 관찰함으로써, 급성 및 지속성 통증에 대한 이들 약제의 진통효과를 검증하고, 이들 약제들 간의 상대적 역가(relative potency)를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

체중 200~250 gm인 웅성 Sprague-Dawley 백서를 사용하여, 2% halothane을 흡입시킨 전신마취하에 Omote 등<sup>12)</sup>의 경막내 카테테르 거치방법에 따라, L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> 추궁간을 통해 뇌척수액이 자유롭게 유출되는 것으로 경막내강을 확인한 후 1.5~2 cm 두부쪽(cephalad)으로 요추팽대부(lumbar enlargement)에 경막내 폴리에틸렌(PE10, Natume, Japan) 카테테르를 거치하고 피하터널로 후두부에 고정하였다. 카테테르를 거치한 실험동물들은 4~6일 후 포르말린 검사를 시행하였으며 각 개체는 일회의 투약 및 실험에만 사용하였고 실험이 끝난 개체는 과량의 halothane을 흡입시켜 처사시켰다.

포르말린 검사는 Abram 등<sup>9)</sup>의 방법을 따라, 100% 산소와 3% isoflurane을 1분간 흡입시켜 움직임이 없으면 isoflurane을 1%로 낮추어 10분간 유지시킨 후, 27G 주사바늘로 5% 포르말린 50  $\mu$ l를 오른쪽 발등의 피하조직에 주사하고 즉시 10 cm  $\times$  20 cm 크기의 투명한 아크릴 박스에 옮겨 통증행동을 관찰할 수 있게 하였다.

실험동물들은 포르말린이 주사된 족부로는 바닥을 던지 않고 굴곡자세를 유지하면서 간헐적, 자발적으로 주춤거리는 독특한 통증행동을 나타낸다. 포르말린을 주사한 1, 5, 10분 후 1분간 및 10분 후부터는 10분 간격으로 50분 동안 1분간의 자발적인 주춤거림의 횟수를 기록하여 0~9분까지를 1기 반응으로, 10~60분까지를 2기 반응으로 나누었다.

실험에 사용한 약제는 morphine hydrochloride(제일

제약), naloxone hydrochloride(삼진), NMDA, (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cycloheptene-5,10-imine(MK801),(±)-3-(2-carboxypiperazine-4-yl)-propyl-1-phosphonic acid(CPP)이었다. 모든 약제는 생리식염수로 희석하였고 경막내 투여용적은 10 µl로 Hemilton 주사기를 사용하여 2~3초 동안 서서히 주사하였으며 약물투여후에는 생리식염수 10 µl를 추가로 주입하여 카테테르 내의 약물이 모두 경막내로 주입될 수 있게 하였다. 20 µl의 생리식염수 투여군을 대조군으로 하였고, Morphine은 0.1, 1, 10, 30 µg, MK801은 0.1, 1, 10 µg, CPP는 0.1, 1, 5 µg으로 약제 투여군을 설정하여 포르말린을 주사하기 10분 전에 투여하였으며, NMDA는 10, 100 ng을 포르말린 주사 1분 전에 투여하였다. Morphine에 대한 Naloxone의 길항효과를 알아보기 위해 morphine 10 µg을 투여한 5분 후 naloxone 10 µg을 경막내로 투여하였다. 각 약제투여군의 개체수는 각 군 당 5~10마리였으며 관찰자는 투여약물의 종류와 용량을 모르게 하였다.

통증행동은 포르말린을 주사한 후 0~9분까지의 각 개체의 주춤거림 반응횟수를 더하여 1기 반응으로, 10~60분 동안의 반응횟수를 합하여 2기 반응으로 하고, 1기 및 2기 반응에서 각 약제의 진통효과는 생리식염수 투여군에 대한 약제투여군의 반응억제 백분율(% inhibition)로 나타내었다.

$$\text{반응억제 백분율} = \frac{\text{생리식염수 투여군의 반응횟수} - \text{약제투여군의 반응횟수}}{\text{생리식염수 투여군의 반응횟수}} \times 100$$

1기와 2기 반응에 있어서 반응억제 백분율과 각 약제의 십진로그용량으로 선형회귀분석(linear regression analysis)을 하여 용량반응관계를 알아본 후 평균유효용량(ED<sub>50</sub>)과 95% 신뢰구간을 구하고 각 약제들 간의 상대적 역가(relative potency)를 비교하였다 (Pharmacological calculation system (PCS)-version 4.0, New York). 생리식염수 투여군과 약제 투여군의 용량에 따른 반응횟수의 유의성 검증에는 일원분산분석과 Duncan의 사후검증법(post hoc comparison)을, morphine의 진통효과에 대한 naloxone의 길항효과 및 NMDA 투여군과 생리식염수 투여군 등 두 군

간의 시간경과에 따른 반응횟수의 유의성 검증에는 Mann-Whitney U test를 각각 적용하여 P<0.05인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다(SPSS for MS Windows release 5.0, SPSS Ltd. Chicago).

## 결 과

포르말린을 피하로 주사한 실험동물에서는 통증으로 인해 포르말린이 주사된 하지에 신빙성 있는 규칙적인 주춤거림 반응을 나타내었다.

경막내로 투여한 morphine은 30 µg에서도 운동기능에는 영향을 주지 않았으나 수면-진정효과가 뛰어나 자극이 없으면 활동이 둔화되어 있었으며, 10 µg의 MK801이나 1 µg의 CPP도 운동기능에는 영향이 없었다. 그러나 5 µg의 CPP를 경막내로 투여했을

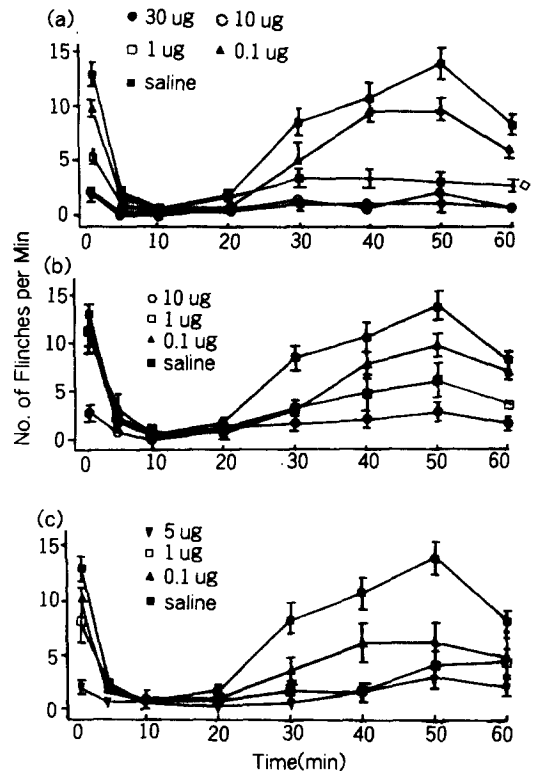
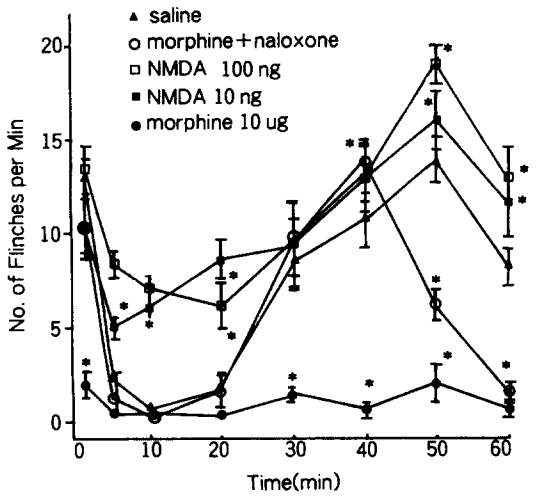


Fig. 1. Time-effect curves of morphine(a), MK801(b) and CPP(c) given before formalin injection into the right hind paw for the number of flinches per minute observed after formalin. Each line represents the group mean  $\pm$  SEM.

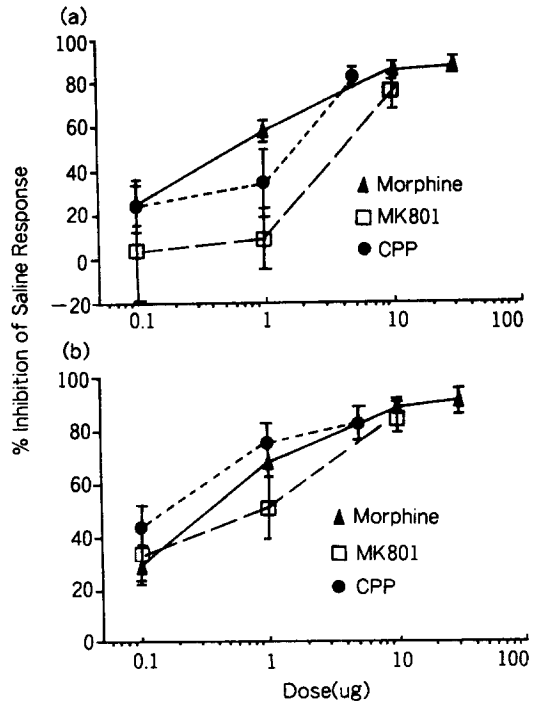


**Fig. 2.** Time-effect curves of intrathecal NMDA, morphine (10 µg) and morphine (10 µg) with naloxone (10 µg) given before formalin injection into the right hind paw for the number of flinches per minute observed after formalin. Each line represents the group mean ± SEM. \*shows significant difference from saline control group (P<0.05).

때는 5마리 중 1마리에서 정향반사(righting reflex)가 지연되어 있어서 5 µg 이상은 투여하지 않았다. NMDA 투여군은 주춤거림 반응 외에 포르말린을 주사한 쪽의 발을 핏는 빈도가 많았다.

경막내 morphine은 투여량에 비례하여 1기 및 2기의 주춤거림 반응을 억제하였으며(Fig. 1), 그 억제 효과는 경막내로 투여한 naloxone으로 길항되었다. 그러나 10 µg의 morphine 투여 5분 후 10 µg의 naloxone을 경막내로 투여한 경우 포르말린 투여 50, 60분 후의 주춤거림 반응 횟수는 각각 분당 6.2 ± 2.3, 1.6 ± 1.2로서 생리식염수 투여군의 13.9 ± 4.8, 8.2 ± 1.2회에 비해 유의한 차이가 있었다(P<0.01, Fig. 2).

NMDA 투여후 포르말린을 주사한 경우 1기 반응은 생리식염수 투여군과 차이가 없었으나(P>0.6) 중간기 즉, 포르말린 투여 5, 10분 후와 2기의 반응은 생리식염수 투여군에 비해 유의한 증가를 보였다(P<0.05, Fig. 2). NMDA 수용체 길항제인 MK801은 0.1, 1 µg에서는 1기 반응에 영향을 주지 않았으나 10 µg에서는 1기 반응을 억제하였으며(Table 1), 2기



**Fig. 3.** Dose-response curves for morphine, MK801 and CPP, expressed as a percent of saline control, during the phase 1(a) and phase 2(b) response of the formalin test. Each line represents the group mean ± SEM.

반응에서는 투여량에 비례하여 억제효과가 있었고(Fig. 3) 그 평균유효용량은 0.54 µg이었다. CPP는 0.1 µg만이 1기 반응에 대한 억제효과가 없었고 2기 반응에서는 투여량에 비례하여 억제효과를 보였으며(Fig. 3), 그 평균유효용량은 2기에서 0.15 µg으로 MK801과 마찬가지로 2기 반응에 더 효과적이었다. 2기 반응의 억제효과에 있어서 Morphine에 대한 MK801 및 CPP의 상대적 역가는 MK801이 1.34, CPP가 0.41로서 CPP가 가장 강력한 억제효과를 보였다.

### 고 찰

피하조직에 포르말린을 주사하면 포르말린을 주사한 쪽의 척수후각세포는 0~10분에는 22 Hz의 고빈도로, 20~60분에는 12 Hz의 저빈도로 이상성인 전

**Table 1.** Total Number of Flinches on Phase 1(0-9 min) and Phase 2(10-60 min) Response of the Formalin Test

Group	Dose	N	Number of Flinches	
			phse 1	phas2
Saline		10	15.0±1.2	43.7±3.8
Morphine+Naloxone		5	11.6±1.8	33.2±3.3
Morphine	30 µg	5	1.8±0.6*	4.0±1.2*
	10 µg	7	2.1±0.6*	5.1±1.9*
	1 µg	7	6.3±0.7*	14.1±2.4*
	0.1 µg	7	11.3±1.3	30.7±3.3*
MK801	10 µg	5	3.6±1.2*	6.6±1.7*
	1 µg	5	13.6±2.1	21.4±5.1*
	0.1 µg	5	14.4±3.3	29.2±4.3*
CPP	5 µg	5	2.6±0.8*	8.4±2.8*
	1 µg	5	9.8±2.3*	10.8±3.0*
	0.1 µg	5	11.4±1.8	24.6±3.6*
NMDA	100 ng	5	17.0±1.8	65.2±4.9*
	10 ng	5	14.6±2.6	59.2±3.8*

Values are mean±SEM, Morphine+naloxone; intrathecal morphine 10 ug followed intrathecal naloxone 10 ug after 5 min., \*: Significant difference from saline treated group(P>0.05).

기활동을 보이며 이와 관련하여 통증행동도 이상성으로 나타난다고 한다<sup>2)</sup>. 또 포르말린은 C-섬유 구심성 수용체를 선별적으로 자극하여 통증행동이 1기 및 2기로 구분되는 반응양상을 나타냄으로써 긴장성 통증에 대한 진통제의 약효검증이나 중추성 감각(central sensitization) 혹은 wind-up 현상의 연구에 많이 이용되고 있다<sup>13)</sup>. 포르말린 검사의 2기 반응은 척수의 후각세포가 지속적인 구심성 자극을 받아 감각되어 생기는 wind-up과 관련이 있으며, 여기에는 NMDA수용체가 중요한 역할을 한다고 한다. Coderre와 Mayer등<sup>7,14)</sup>은 포르말린 주사후 구심성 C-섬유 말단의 유해수용체가 강력히 활성화되어 척수의 투사 신경원에 non-NMDA수용체를 통해 신속한 정보 전달을 함으로써 포르말린 검사의 1기 반응이 나타나고, non-NMDA 수용체가 활성화되어 발생한 접합후막전위에 의해 NMDA수용체의 이온 통로를 막고 있던 Mg<sup>2+</sup>의 차단효과가 감소되어 척수후각 신경원에 NMDA 의존성 wind-up이 유발된다고 하였다. NMDA 수용체의 반복자극으로 이온통로가 열려 세포내로 Ca<sup>2+</sup>이 이동하고<sup>15)</sup> 증가된 세포내 Ca<sup>2+</sup>은

역행성 전달물질(retrograde transmitter)을 유리하여 신경전달물질(neurotransmitter)의 유리를 증가시키거나, 세포막 효소를 활성화시켜 제 2 전달자(second messenger)를 통해 접합후막의 흥분성을 높이고 더 많은 이온통로를 가용하게 하며 또한 유전복제를 일으켜 장기간에 걸친 신경접합부의기능을 변형시킴으로써, 포르말린으로 유도된 조직손상에 따르는 지속적인 유해수용반응(nociceptive response)을 나타내게 한다<sup>16)</sup>.

경막내로 투여한 morphine은 전접합부에서 일차 구심성 신경원 종말부의 신경전달물질의 유리를 억제하고, 접합후부 신경원의 K<sup>+</sup>통로를 개방하여 과분극을 일으킴으로써 진통효과를 나타낸다<sup>9)</sup>. 그러나 경막내 morphine은 포르말린을 주사하기 전에 투여하여야 중추성 감각을 억제할 수 있고, 포르말린 주사후 투여는 억제효과가 적어서 동일 효과를 나타내기 위해서는 포르말린 주사전 투여량의 10배 이상이 필요하다고 하며<sup>2)</sup>, 피하로 투여할 경우는 20 mg/kg의 용량에서 열관검사와 같은 급성통증에는 진통효과가 있음에도 불구하고 포르말린 검사의 2

기 통증반응에는 억제효과가 없었다고 한다<sup>9)</sup>. 그 이유로서, morphine을 피하주사나 정주, 근주 등 전신 투여하는 경우, 그 진통작용은 척수상부에서 일어나며, 척수에서의 농도가 낮아 구심성 C-섬유의 자극에 의한 흥분성 아미노산의 분비 및 이로 인한 척수수준의 중추성 감각을 차단하지 못하는 점 등을 들고 있다. 본 연구에서도 포르말린을 주사하기 전에 경막내로 투여한 morphine은 1기 및 2기 반응을 모두 억제시킨 것으로 나타나 Yamamoto등<sup>17)</sup>의 연구결과와 비슷하였다. Morphine의 진통효과는 경막내 naloxone에 의해 길항되어 1기 및 2기 반응이 생리 식염수 투여군과 유사하였으나 포르말린 투여후 50,60분에는 morphine 투여군과 비슷한 반응을 보였는데 이는 경막내로 투여한 naloxone의 작용시간이 40분 전후 밖에 지속되지 않았기 때문이었을 것으로 추정된다.

척수에서 유해자극의 전달에 관여하는 흥분성 아미노산에는 glutamate와 aspartate가 있다<sup>18)</sup>. 이들 아미노산이나 NMDA를 경막내로 투여한 후 포르말린 검사를 하게 되면, 1기와 2기 반응의 중간단계 즉 포르말린 투여후 5-15분 사이에서 통증반응이 줄어들지 않고 대조군에 비해 오히려 증가한다고 한다<sup>7)</sup>. 그러나 NMDA를 뇌간내로 투여할 경우에는, 피질-적핵(cortico-rubral)과 시상하부-중뇌(hypothalamo-mid-brain)에서 NMDA 수용체로 매개되는 하행성 억제계로(descending inhibitory system)를 활성화시켜 진통작용을 나타낼 수 있으며, NMDA 길항제도 뇌간내 투여시는 통각과민(hyperalgesia)을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>18)</sup>. 경막내로 투여한 NMDA는 30초 후 최대효과를 나타내며 5분 후에는 작용이 소실되므로<sup>19)</sup> 포르말린 주사 1분 전에 요추부의 경막내로 투여한 100 ng이나 10 ng의 NMDA가 뇌간에 도달할 가능성은 적을 것으로 여겨지며, 저자의 연구결과에서도 진통효과를 나타내기보다는 포르말린 투여후 5~20분의 중간기 및 50, 60분 후의 2기 통증반응을 증폭시킨 것으로 나타났다.

여러 종류의 NMDA 길항제나 neurokinin-1 길항제가 고농도를 제외하고는 급성통증에 대해 진통효과가 적고<sup>10)</sup> 포르말린 검사에서도 1기 반응보다 2기 반응에 대해 억제효과가 크다고 하는데 이는 포르말린 검사의 2기 반응이 척수에서 매개되는 촉진과

정에 의해 크게 영향을 받으며, NMDA 길항제가 직접적인 C-섬유의 자극으로 유발된 척수신경원의 흥분성을 억제하기보다는 반복적인 일차 구심성 섬유의 자극으로 유발되는 척수의 촉진과정을 더 쉽게 억제하기 때문이라 한다<sup>11)</sup>. 또 포르말린 주사후 NMDA 길항제를 투여하여도 2기 반응에 대한 진통효과가 없으므로 NMDA수용체는 중추성 감각의 개시(initiation)에 관련을 하고 그 유지에는 영향을 주지 않는다고 할 수 있다<sup>17)</sup>. 본 연구에서도 포르말린 주사전 경막내로 투여한 MK801이나 CPP는 1기 반응에서는 고농도를 제외하고는 억제효과가 적었지만 2기 반응에 있어서는 우수한 억제효과가 있었고, 2기 반응의 억제에 있어서 CPP의 상대적 역가가 MK801보다 낮아 다른 연구자의 연구결과<sup>20,21)</sup>와 비슷하였다.

Abram등<sup>4)</sup>은, 척수후각을 감각시키는 유해수용의 과정에서 피하 포르말린으로 유발되는 자극이 수술 조작으로 인한 자극과 시간 및 강도면에서 같을 수는 없겠지만, 수술시작시의 피부절개나 수술도중 생길 수 있는 유해자극수용을 차단하기에는 일상적인 마취의 경우 마취심도가 너무 낮기 때문에, 구심성 C-섬유의 활성화에 기인한 척수후각세포의 감각을 막을 수 없다는 이유를 들어, 수술 도중이나 수술후에 까지 진통효과가 있는 아편양제제의 수술전 투여를 권하고 있다. 동물실험에서, Morphine과 NMDA 수용체 길항제의 진통작용의 차이는, morphine이 열관 검사와 같은 정상적인 생리현상으로 유발되는 통증 및 포르말린이나 carageenan 등으로 초래되는 병리적 통증 모두에 진통효과가 있는데 비해, NMDA 수용체 길항제는 생리적 통증에는 영향이 적고 이질통이나 통각과민 등의 병리적 통증을 더 쉽게 억제한다는 점이다<sup>17)</sup>. 그 예로서, 백서의 요추신경 절찰에 의하여 유발된 작열통성 통증에 대해 이등<sup>22)</sup>은 NMDA수용체 길항제인 ketamine이 치료효과가 있고 그 치료효과는 이질통보다는 통각과민에 보다 효율적이라고 보고한 바 있다. 그러나 NMDA 수용체 길항제는 국소혈류에 대한 영향이나<sup>23)</sup> 세포독성<sup>24)</sup> 등과 같은 중추신경계내에서의 안전성이 확립되어 있지 않고, 기억력감퇴<sup>16)</sup> 및 운동기능장애나 경련 등<sup>21)</sup> 과, 과량투여시 뇌간에 작용하여 오히려 통각과민을 초래<sup>18)</sup>하는 등의 부작용 때문에 임상에서는 중추 신

경인성 만성통 환자에게 제한적으로 사용한 증례<sup>25)</sup>가 있을 뿐 아직까지 임상적용에 있어서는 실험단계에 있다고 할 수 있다.

이상과 같이 포르말린 주사전에 경막내로 투여한 morphine과 NMDA 수용체 길항제는 진통작용이 있으며, 특히 NMDA 수용체 길항제는 중추성 감각으로 인한 지속적인 통증을 효과적으로 억제할 수 있으나 임상에 적용하기 위해서는 세포독성이나 부작용 등에 관한 연구가 선행되어야 할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

1. Heapy CG, Jamieson A, Russell NJW: Afferent C-fiber and A-delta activity in models of inflammation. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 164-5.
2. Dickenson AH, Sullivan AF: Subcutaneous formalin induced activity of dorsal horn neurons in the rat: Differential response to an intrathecal opiate administered pre or post-formalin. *Pain* 1987; 30: 349-60.
3. Duvinsson D, Denis SG: The formalin test: A quantitative study of analgesic effect of morphine, meperidine and brain stem stimulation of rats and cats. *Pain* 1977; 4: 161-74.
4. Abram SE, Yaksh TL: Morphine but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. *Anesthesiology* 1993; 78: 713-21.
5. Mendell LM: Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966; 16: 316-32.
6. Thompson SWN, King AE, Woolf CJ: Activity dependent changes in rat ventral horn neurons in vitro: Summation of prolonged afferent evoked depolarizations produce a D-2-amino-5-phosphonovaleric acid sensitive windup. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 638-49.
- 7.Coderre TJ, Melzack R: The role of NMDA receptor-operated calcium channels in persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 1992; 12(9): 3671-5.
8. Yaksh TL: Spinal opiates: A review of their effect on spinal function with emphasis on pain processing. *Acta Anesthesiol Scand* 1987; 31: 25-37.
9. Abram SE, Olson EE: Systemic opioids do not suppress spinal sensitization after subcutaneous formalin in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 1114-9.
10. Aanonsen LM, Wilcox GL: Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: Effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 9-19.
11. Woolf CJ, Thompson WN: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation: Implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
12. Omote K, Iwasaki H, Kawamata M, Satoh O, Namiki A: Effects of verapamil on spinal anesthesia with local anesthetics. *Anesth Anal* 1995; 80: 44-8.
13. Wheeler-Aceto H, Porreca F, Cowan A: The rat formalin test: Comparison of noxious agents. *Pain* 1990; 40: 229-38.
14. Mayer ML, Westbrook G, Land-Guthrie PB: Voltage-dependent block by Mg<sup>++</sup> of NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature* 1984; 309: 261-3.
15. 오홍근: 통증의학, 1, 서울, 군자출판사, 1995, pp 13-5.
16. Pocket S: Spinal cord synaptic plasticity and chronic pain. *Anesth Anal* 1995; 80: 173-9.
17. Yamamoto T, Yaksh TL: Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK801, an NMDA antagonist, on the formalin test. *Anesthesiology* 1992; 77: 757-63.
18. Headley PM, Grillner S: Excitatory amino acids and synaptic transmission: the evidence for physiologic function. *TIPS* 1990; 11: 205-11.
19. Meller ST, Dykstra C, Gebhart GF: Production of endogenous nitric oxide and activation of soluble guanylate cyclase are required for N-methyl-D-aspartate-produced facilitation of the nociceptive tail-flick reflex. *Eur J Pharmacol* 1992; 214: 93-6.
20. Goettle VM, Larson AA: Antinociception induced 3-((±)-2-carboxypiperazine-4-yl)-propyl-1-phosphonic acid (CPP), an N-methyl-D-aspartate (NMDA) competitive antagonist, plus 6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione (DNQX), a non-NMDA antagonist, differs from that induced by MK801 plus DNQX. *Brain Res* 1994; 642: 334-8.
21. Kristensen JD, Karlsten R, Gordh T, Berge OD: The NMDA antagonist 3-(2-carboxypiperazine-4-yl) propyl-1-phosphonic acid (CPP) has antinociceptive effect after intrathecal injection in the rat. *Pain* 1994; 56: 59-67.
22. 이원형, 한능희, 김태현: 백서에서 제 5, 6번 요추신경의 결찰에 의하여 유발된 작열통성 통증에 대한 ketamine의 치료효과. *대한통증학회지* 1995; 8(1): 18-24.
23. Kristensen JD, Karlsten R, Gordh T: Laser-Doppler

- evaluation of spinal cord blood flow after intrathecal administration of an N-methyl-D-Aspartate antagonist in rats. *Anesth Anal* 1994; 78: 925-31.
24. Sharp FR, Jasper P, Hall J, Noble L, Sagar SM: MK801 and ketamine induce heat shock protein HSP72 in injured neurons in posterior cingulate and retrosplenial cortex. *Ann Neurol* 1991; 30: 801-9.
25. Kristensen JD, Svensson B, Gordh T: The NMDA-receptor antagonist CPP abolish neurogenic 'wind-up pain' after intrathecal administration in humans. *Pain* 1991; 51: 249-53.
-