흰쥐의 신경병증성 통증모델에서 기계적 이질통에 대한 모르핀의 말초효과

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

이윤기 · 문동언 · 김성년 · 박철주
심재용 · 양내윤 · 유건희 · 최종호

= Abstract =

Peripheral Effect of Morphine on Mechanical Allodynia in a Rat Model of Neuropathic Pain

Yoon Ki Lee, M.D., Dong Eon Moon, M.D., Sung Nyeon Kim, M.D.
Cheol Joo Park, M.D., Jae Yong Shim, M.D., Nae Yun Yang, M.D.
Keon Hee Ryu, M.D. and Jong Ho Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background: The therapeutic effect of morphine on neuropathic pain states was controversial, but there are some reports that systemic morphine reduced pain. Recently, many investigators have reported that locally administered morphine alleviated pain in local inflammatory pain model. Therefore, we designed this study to evaluate the peripheral effect of morphine and its antagonism by naloxone in rats experiencing neuropathic pain.

Methods: Neuropathic pain was produced by tightly ligating the left 5 th and 6 th lumbar spinal nerves of male Spraw-Dawley rats. To evaluate the systemic effect, morphine 200 μ g was injected into the unaffected right paw. Morphine 50, 100 and, 200 μ g were injected into the affected left paw. Naloxone 5, 10 and 20 μ g were injected into the affected left paw ten minutes before morphine 200 μ g was injected into the affected left paw. Before and after drug injection, mechanical allodynia was quantified by the foot withdrawal frequency to von Frey filaments of 5.50 g or 1.48 g, applied to the affected left paw.

Results: Morphine 200 μ g injected into the unaffected right paw did not affect the foot withdrawal frequency on the affected left paw. Morphine 100 and 200 μ g decreased the foot withdrawal frequency. In rats with morphine 200 μ g injected into the left paw, naloxone 5, 10, and 20 μ g increased foot withdrawal frequency.

Conclusion: These data represented that morphine injected into the affected paw dose-relatedly reduced mechanical allodynia via peripheral effect and pretreatment of naloxone significantly antagonized the morphine effect. (Korean J Anesthesiol 1998; 34: 1113~1121)

Key Words: Analgesics: morphine. Animal: rats. Antagonists, narcotic: naloxone. Pain, pathologic: neuropathic pain; mechanical allodynia.

논문접수일 : 1998년 3월 13일

책임저자 : 이윤기, 서울특별시 서초구 반포동 505번지, 가톨릭의과대학 강남성모병원 마취과학교실, 우편번호: 137-040,
Tel: 590-1545, Fax: 537-1951

*박사학위 논문임.

서 론

신경병증성 통증(neuropathic pain)은 신경의 손상 또는 비정상적인 신경기능으로 발생하는 만성 통증 상태로^{1,2)} 병리생리학적 기전이 아직까지 정확히 밝혀져 있지 않고 있으며 치료 또한 매우 어려운 실정이다. 치료에는 교감신경차단, 스테로이드, 마약성 진통제, 물리치료 등이 사용되고 있으나³⁾ 아직까지 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있다. 이들 중 아편양제제는 전신적 투여시 신경병증성 통증을 치료하기 힘들거나³⁾ 그 효과가 불확실하다고⁴⁾ 하였으나 최근에는 일부 신경병증성 통증과 환상지(phantom limb)에서 장기적 아편양제제 투여가 통증조절에 효과적이며,⁵⁾ 특히 많은 용량의 아편양제제를 투여하면 신경병증성 통증이 완화된다고 알려지고 있다.⁶⁾ 또한 신경병증성 통증 쥐를 이용한 동물실험에서도 모르핀의 정주,^{7,8)} 복강 및 뇌실내 주입^{9,10)}이 진통효과가 있다고 보고하였다.

일반적으로 아편양제제는 중추신경계에 작용하여 통증을 조절하지만¹¹⁾ 신경차단에 사용하거나 인접신경에 직접 투여할 경우 과거에는 그 효과를 입증하지 못하였으나¹²⁻¹⁴⁾ 최근에는 여러 학자들에 의하여 모르핀의 말초효과로도 진통작용을 일으킨다고 알려지고 있다.^{15,16)} 그러나 이 연구들의 대부분은 국소적 염증유발에 의한 통증모델¹⁷⁻¹⁹⁾에서 이루어졌으며 신경병증성 통증의 모델에서 모르핀의 국소적 효과에 대한 보고는 아직까지 없는 상태이다.

신경병증성 통증 증상의 하나인 기계적 이질통(mechanical allodynia)은 저역치의 기계적 수용체(low threshold mechanoreceptors)가 활성화되어 중추성 감각(central sensitization)을 일으켜 유발되는 통증으로²⁰⁾ 교감신경절제술이나 교감신경차단제로 통증이 소실될 수 있다.^{21,22)} 이때에 피부에 노르에피네프린을 투여하면 소실되었던 이질통이 재현(rekindling) 되는 것을 볼 수 있으며,²³⁾ 신경병증성 통증을 지닌 당뇨병 환자에서 피부에 부착한 clonidine 이 효과가 있고²⁴⁾ 말초에 투여한 α -차단제가 진통효과를 나타내는 것으로 보아²⁵⁾ 말초신경손상은 교감신경을 포함한 말초신경과 저역치의 기계적 수용체간에 비정상적인 상호작용을 일으켜 기계적 이질통을 포함한 통증을 유발시킴을 암시한다.²⁰⁾

이에 저자는 흰쥐에서 통증의 재현성 및 이질통이 우수한 것으로 알려진 제 5, 6요추신경을 절찰하여 신경병증성 통증을 유발시켰으며²⁶⁾ 모르핀의 전신투여에 따른 부작용을 없애고자 이질통부위의 국소에 모르핀을 투여하고 말초부위에서의 작용 및 효과를 평가하고자 하였다. 또한 말초의 아편양물질 수용체(opioid receptor)에서 모르핀의 작용에 대한 날록손의 길항효과를 관찰하여 신경병증성 통증 흰쥐에서의 모르핀의 작용과 수용체와의 관련성을 평가해보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 실험동물

몸무게 100~200 g의 수컷 흰쥐(Spraw-Dawley) 130마리를 선택하여 한 장속에 4~5마리씩 부드러운 톱밥을 깔아놓은 사육통에 넣고 12시간 간격으로 밤/낮의 주기를 바꾸어 2주일간 사육한 후 실험에 사용하였다.

2) 신경병증성 통증의 모델

신경병증성 통증 모델은 Kim과 Chung²⁶⁾의 방법을 이용하였으며 밀폐되고 투명한 마취상자와 특별히 고안된 안면마스크를 사용하여 흰쥐에 1% 할로탄(일성할로탄, 일성신약, 대한민국)과 50% N₂O 2 liter/min를 투여하여 마취유도 및 마취유지를 하였다. 마취하에서 흰쥐를 복와위로 고정하고 피부를 절개하였다. 양측 장골통을 연결한 가상선을 기준으로 좌측 방척추근육을 제 4요추와 제 2천추의 극상돌기로부터 박리하여 절개하고, 좌측 제 6번 요추 횡돌기와 장골을 노출시켰다. 현미경하에서 미세조작으로 좌측 6번 횡돌기를 조심스럽게 제거하고 좌측 제 4, 5 및 6요추척수신경을 확인한 후 특별히 고안된 작은 유리봉 갈고리를 사용하여 좌측 제 5, 6척수신경을 6-0 비단실로 견고하게 절찰하고 지혈 후 절개조직을 층별로 봉합하였다.

시술 1주일후 1.48 g의 von Frey filament(18011 Semmes-Weinstein filament, Stoelting Co., IL., U.S.A.)을 사용한 자극에 대해 80% 이상의 회피반응을 보이는 동물만을 본 실험에 사용하였다.

3) 약제의 투여

신경병증성 통증 흰쥐에 1% 할로탄과 50% N₂O 2 liter/min을 흡입시켜 마취를 실시한 상태에서 약제를 투여하였다. 모든 약제의 투여용적은 20 μ l로 일정하게 하였고 28 gauge 주사바늘을 사용하여 발가락에 2~3초 동안 서서히 피하로 주사하였다. 이때 바늘 끝은 피하 0.5~1 cm 진입시켜 바늘 끝이 3번째 발가락의 기저부에 도달하게 하여 기계적 자극을 줄 부위 또는 그 상응되는 부위에 흘려가게 하였다.²³⁾ 모든 약제의 회색에는 생리식염수를 사용하였다. 약제 투여후 대기중에서 마취회복을 시켰다.

실험 약제의 종류, 투여량, 투여부위에 따라 다음과 같이 군을 분류하고 각 군에 10마리의 흰쥐를 배정하였다.

(1) 모르핀의 전신작용평가

① 모르핀 200 μ g(염산모르핀, 제일제약, 대한민국)을 우측발에 국소투여한 군과 생리식염수 20 μ l을 우측발에 국소 투여한 군을 비교하여 모르핀의 전신작용을 평가하였다.

② 모르핀 200 μ g을 좌측발에 투여하기 10분전 날록손 20 μ g(염산날록손, 삼진제약, 대한민국)을 우측발에 국소투여한 군과 모르핀 200 μ g을 좌측 발에 투여하기 10분전 날록손 20 μ g을 좌측발에 투여한 군을 비교하여 날록손의 전신적인 길항작용을 평가하였다.

(2) 모르핀의 국소적 투여효과: 좌측발 국소에 생리식염수 20 μ l, 모르핀 50 μ g, 100 μ g, 200 μ g을 투여하였으며 각각을 모르핀 대조군(NS 20), 모르핀 50군(MH 50), 모르핀 100군(MH 100), 모르핀 200군(MH 200)으로 하고 그 효과를 관찰하였다.

(3) 모르핀의 국소 투여에 대한 날록손의 길항효과: 좌측발 국소에 모르핀 200 μ g 투여하기 10분전에 좌측발 국소에 생리식염수 20 μ l, 날록손 5 μ g, 10 μ g, 20 μ g을 투여하여 각각을 날록손 대조군(NX 0), 날록손 5군(NX 5), 날록손 10군(NX 10), 날록손 20군(NX 20)으로 하였고, 좌측발 국소에 모르핀 대신 생리식염수 20 μ l를 투여하기 10분전에 날록손 대신에 생리식염수 20 μ l를 투여한 군을 생리식염수 대조군(SS 20)으로 정한 후 그 효과를 관찰하였다.

4) 기계적 자극에 대한 회피반응의 측정

회피반응의 측정은 마취로부터 회복시킨 신경병증성 통증 흰쥐를 그물눈 크기가 2×2 mm인 철망 실험대 위에 설치된 아크릴 상자(8×8×18 cm)내에 넣고, 5.50 g과 1.48 g의 압력이 가해지도록 제작된 두가지의 von Frey filament를 사용하여 측정하였다. 철망을 통해 흰쥐 좌측발 제 3중족골(metatarsal bone) 부위를 3~4초 간격으로 수직으로 자극한 10회의 기계적 자극에 대한 회피반응의 횟수를 측정하였으며 자극횟수에 대한 회피반응의 빈도를 백분율로 나타내었다(number of foot withdrawal/number of trial). 각 filament로 자극하는 부위는 좌골신경이 분포된 발가락의 정중앙부위로 항상 일정하게 하였다. 회피반응은 자극시 발바닥을 들거나, 핥거나, 털거나, 도망가는 현상을 양성반응으로 간주하였다.²⁷⁾ 회피반응은 약제투여전, 약제투여후 한 시간동안 10분 간격으로, 그리고 90분에 각각 측정하였다.

5) 통계 분석

모든 자료는 mean±SE로 표시하였고 모르핀과 날록손의 전신반응 및 모르핀 효과의 평가는 unpaired T-test를, 모르핀에 대한 날록손의 길항효과는 ANOVA 후 Scheffe test를, 그리고 용량에 따른 모르핀의 효과와 날록손의 길항작용은 단순회귀분석을 사용하였으며 모든 통계자료는 SSPS 7.0 프로그램으로 처리하였다. 통계적 유의성의 범위는 95% 신뢰구간 ($p < 0.05$)으로 하였다.

결 과

1) 모르핀의 전신작용 평가

(1) 손상을 입은 좌측발에서 기계적 자극에 대한 회피반응의 빈도를 측정하였을 때 우측발 국소에 투여한 모르핀 200 μ g은 우측발 국소에 투여한 생리식염수 20 μ l에 비하여 통계적으로 유의한 차가 없었으므로 국소투여한 모르핀 200 μ g의 전신적 효과는 없는 것으로 나타났다(Fig. 1A, 1B).

(2) 좌측발 국소에 모르핀 200 μ g을 투여하기 10분전에 우측발 국소에 투여한 20 μ g의 날록손은 반대측 발에 국소투여한 날록손에 비하여 기계적 자극에 대한 회피반응이 5.50 g의 filament에서는 50분

Fig. 1. Frequency of foot withdrawal response to mechanical stimuli applied to the plantar surface of the affected left hind paw with von Frey filament (VF) of 5.50 g (Fig. 1A) or 1.48 g (Fig. 1B). Tests were made before (B) and after the injection of saline 20 µl to the unaffected right paw (NS 20 µl, Rt.; n=10) or morphine 200 µg on the unaffected right paw (MH 200 µg, Rt.; n=10). There was no significant difference with two filaments after the injection of morphine 200 µg and saline 20 µg to the unaffected right paw. Data represent mean $\pm$ SE.

까지, 1.48 g에서는 60분까지 유의하게 감소시켰으므로 날록손의 전신적 길항작용은 없는 것으로 나타났다(Fig. 2A, 2B)($p < 0.05$).

2) 모르핀의 국소적 투여효과

(1) 5.50 g의 von Frey filament로 측정된 회피반응의 빈도(Fig. 3A): 모르핀 대조군에서는 10분에 $96 \pm 2.3\%$, 20분에 $100 \pm 0\%$, 30분에 $100 \pm 0\%$, 40분에 $100 \pm 0\%$, 50분에 $96 \pm 1.4\%$, 60분에 $100 \pm 0\%$ 의 빈도를 보였다.

모르핀 50군은 모르핀 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았으나 모르핀 100군에서는 20분에 $89 \pm 4.6\%$, 30분에 $88 \pm 3.8\%$, 40분에 $93 \pm 2.2\%$ 의 빈도로 감소하였고($p < 0.05$) 모르핀 200군에서도 10분에 $80 \pm 6.7\%$, 20분에 $78 \pm 9.9\%$, 30분에 $80 \pm 5.9\%$, 40분에 $83 \pm 4.5\%$ 의 빈도로 나타나 모르핀 대조군에 비하여 유의한 회피반응의 감소를

Fig. 2. Frequency of foot withdrawal response to mechanical stimuli applied to the plantar surface of the affected left hind paw with von Frey filament (VF) of 5.50 g (Fig. 2A) or 1.48 g (Fig. 2B). Tests were made before (B) and after the injection of morphine 200 µg on the affected left paw. Ten minutes before the injection of morphine 200 µg to the affected left paw, naloxone 20 µg was injected to the unaffected right paw (NX 20 µg, Rt. + MH 200 µg, Lt.; n=10) or the affected left paw (NX 20 µg, Lt. + MH 200 µg, Lt.; n=10). Pretreatment of naloxone 20 µg on the unaffected right paw shows a significant difference from 10 to 50 minutes in 5.50 g and from 10 to 60 minutes in 1.48 g compared with pretreatment of naloxone 20 µg on the affected left paw. Data represent mean $\pm$ SE. *, $p < 0.05$ as compared with NX 20 µg, Lt. + MH 200 µg, Lt.

보였다($p < 0.05$). 약제투여후 20분에 측정된 회피반응은 모르핀의 용량에 따라 유의하게 감소하였다($r = 0.485$, $p < 0.05$).

(2) 1.48 g의 von Frey filament로 측정된 회피반응의 빈도(Fig. 3B): 모르핀 대조군에서는 10분에 $91 \pm 3.7\%$, 20분에 $96 \pm 2.3\%$, 30분에 $97 \pm 1.6\%$, 40분에 $94 \pm 1.7\%$, 50분에 $93 \pm 3.2\%$, 60분에 $96 \pm 2.3\%$ 의 빈도를 보였다.

모르핀 50군은 모르핀 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았으나 모르핀 100군에서는 10분에 $70 \pm 9.0\%$, 20분에 $66 \pm 8.8\%$, 30분에 $72 \pm 6.6\%$, 40분에 $75 \pm 4.8\%$ 의 빈도로 감소하였고($p <$

Fig. 3. Frequency of foot withdrawal response to mechanical stimuli applied to the plantar surface of the affected left hind paw with von Frey filaments (VF) of 5.50 g (Fig. 3A) or 1.48 g (Fig. 3B). Tests were made before (B) and after the injection of normal saline 20 μ l (NS 20; n=10), or morphine 50 μ g (MH 50; n=10), 100 μ g (MH 100; n=10), 200 μ g (MH 200; n=10) to the affected left paw. No differences between NS 20 and NH 50 with two von Frey filaments were observed. MH 100 and MH 200 decreased the frequency of foot withdrawal from 20 to 40 minute and from 10 to 40 minute in 5.50 g respectively, and from 10 to 40 minute and from 10 to 50 minute in 1.48 g respectively. Data represent mean $\pm$ SE. *, $p < 0.05$ as compared with NS 20.

Fig. 4. Frequency of foot withdrawal response to mechanical stimuli applied to the plantar surface of the affected left hind paw with von Frey filament (VF) of 5.50 g (Fig. 4A) or 1.48 g (Fig. 4B). Tests were made before (B) and after the injection of saline 20 μ l (SS 20; n=10) or morphine 200 μ g (NX 0; n=10) to the affected left paw. Saline 20 μ l was injected 10 minutes before the injection of saline 20 μ l or morphine 200 μ g to the affected left paw. NX 0 decreased the frequency of foot withdrawal from 10 to 40 minutes in 5.50 g and from 10 to 60 minutes in 1.48 g. Data represent mean $\pm$ SE. *, $p < 0.05$ as compared with SS 20.

0.05) 모르핀 200 μ g에서도 10분에 $58 \pm 8.1\%$, 20분에 $57 \pm 11.0\%$, 30분에 $59 \pm 6.9\%$, 40분에 $46 \pm 8.0\%$, 50분에 $80 \pm 5.4\%$ 의 빈도로 나타나 모르핀 대조군에 비하여 유의한 회피반응의 감소를 보였다($p < 0.05$). 약제투여후 20분에 측정된 회피반응은 모르핀의 용량에 따라 유의하게 감소하였다($r = 0.593$, $p < 0.05$).

3) 모르핀의 국소적 투여에 대한 날룩손의 길항효과

(1) 날룩손 대조군과 생리식염수 대조군의 비교 (Fig. 4A, 4B): 5.50 g의 von Frey filament를 사용해서 측정된 회피반응의 빈도에서 생리식염수 대조군에서는 10분에 $99 \pm 1\%$, 20분에 $100 \pm 0\%$, 30분에

$100 \pm 0\%$, 40분에 $99 \pm 1\%$ 의 빈도를 나타냈으나 날룩손 대조군에서는 10분에 $73 \pm 8.9\%$, 20분에 $69 \pm 7.4\%$, 30분에 $73 \pm 7.2\%$, 40분에 $85 \pm 5.3\%$ 의 회피반응의 빈도를 보여 생리식염수 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다($p < 0.05$).

1.48 g의 von Frey filament를 사용해서 측정된 회피반응의 빈도에서 생리식염수 대조군에서는 10분에 $95 \pm 1.8\%$, 20분에 $99 \pm 1.1\%$, 30분에 $99 \pm 1.1\%$, 40분에 $96 \pm 2.3\%$, 50분에 $99 \pm 1.1\%$, 60분에 $99 \pm 1.1\%$ 의 빈도를 나타냈으나 날룩손 대조군에서는 10분에 $58 \pm 8.6\%$, 20분에 $55 \pm 7.9\%$, 30분에 $57 \pm 8.9\%$, 40분에 $75 \pm 5.7\%$, 50분에 $88 \pm 4.4\%$, 60분에 $91 \pm 1.1\%$ 의 회피반응의 빈도를 보여 생리식염수 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다($p < 0.05$).

Fig. 5. Frequency of foot withdrawal response to mechanical stimuli applied to the plantar surface of the affected left hind paw with von Frey filament (VF) of 5.50 g (Fig. 5A) or 1.48 g (Fig. 5B). Tests were made before (B) and after the injection of morphine 200 μ g to the affected left paw. Saline 20 μ l (NX 0; n=10), naloxone 5 μ g (NX 5; n=10), 10 μ g (NX 10; n=10), 20 μ g (NX 20; n=10) was injected 10 minutes before the injection of morphine 200 μ g to the affected left paw. NX 5, NX 10 and NX 20 increased the frequency of foot withdrawal at 10 minute, from 10 to 30 minutes, from 10 to 40 minutes in 5.50 g respectively and from 10 to 30 minutes, from 10 to 40 minutes, and from 10 to 40 minutes in 1.48 g respectively. Data represent mean $\pm$ SE. *, $p < 0.05$ as compared with NX 0.

(2) 5.50 g의 von Frey filament로 측정된 회피반응의 빈도(Fig. 5A): 날룩손 대조군에서는 10분에 $73 \pm 8.9\%$, 20분에 $69 \pm 7.4\%$, 30분에 $73 \pm 7.2\%$, 40분에 $85 \pm 5.3\%$ 의 회피반응의 빈도를 보였으나 날룩손 5군에서는 10분에 $97 \pm 1.6\%$ 의 회피반응의 빈도, 날룩손 10군에서 10분에 $97 \pm 1.6\%$, 20분에 $94 \pm 4.2\%$, 30분에 $98 \pm 1.4\%$ 의 회피반응의 빈도, 그리고 날룩손 20군에서 10분, 20분, 30분, 40분에 모두 $100 \pm 0\%$ 의 회피반응의 빈도를 보여 날룩손 대조군에 비하여 날룩손 5군, 날룩손 10군, 날룩손 20군 모두 유의한 증가가 있었다($p < 0.05$). 약제투여후 20분에 측정된 회피반응은 날룩손의 용량에 따라 유의하게 증가하

였다($r=0.575$, $p < 0.05$).

(3) 1.48 g의 von Frey filament로 측정된 회피반응의 빈도(Fig. 5B): 날룩손 대조군에서는 10분에 $58 \pm 8.6\%$, 20분에 $55 \pm 7.9\%$, 30분에 $57 \pm 8.9\%$, 40분에 $75 \pm 5.7\%$ 의 회피반응의 빈도를 보였으나 날룩손 5군에서는 10분에 $87 \pm 1.7\%$, 20분에 $80 \pm 2.7\%$, 30분에 $83 \pm 2.7\%$, 날룩손 10군에서는 10분에 $98 \pm 1.4\%$, 20분에 $98 \pm 1.4\%$, 30분에 $98 \pm 1.4\%$, 40분에 $98 \pm 2.1\%$, 그리고 날룩손 20군에서는 10분에 $95 \pm 0.8\%$, 20분에 $98 \pm 1.4\%$, 30분에 $98 \pm 1.4\%$, 40분에 $98 \pm 1.4\%$ 의 회피반응의 빈도를 나타내 날룩손 대조군에 비하여 날룩손 5군, 날룩손 10군, 날룩손 20군 모두 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 약제투여후 20분에 측정된 회피반응은 날룩손의 용량에 따라 유의하게 증가하였다($r=0.690$, $p < 0.05$).

고 찰

신경병증성 통증은 정상상태에서 통증을 느끼는 자발통과 통증을 유발하지 않는 자극에 통증을 느끼는 이질통 및 통증을 느낄 수 있는 자극에 대하여 과도한 통증반응을 보이는 통각과민을 특징으로 한다.²¹⁾ 신경병증성 통증의 연구에 사용되는 최근 개발된 여러 동물모델들 중 제 5, 6척수신경절찰법²⁶⁾은 수술방법이 시술자에 따른 영향이 적어 일정한 결과를 나타내며 손상된 척수신경과 정상적인 척수신경을 확실하게 분리할 수 있어 다른 방법에 비해 실험적 오차를 최소화할 수 있는 장점이 있으므로 저자는 이 모델을 실험에 사용하였다. 회피반응 측정에 사용한 von Frey filament는 구부러질 때의 압력이 일정하여 이질통에서 동일한 자극을 가할 수 있으며, 유발된 통증은 회피반응으로 나타나 이를 정량화하여 객관적으로 증명할 수 있어 가장 많이 사용되는 방법이다.²⁸⁾ 전에는 여러 종류의 von Frey filament로 자극하여 나타난 반응으로 이질통을 평가하였으나²⁸⁾ 이 방법은 많은 시간이 소요되고 일회성 자극만으로 평가하는 단점이 있어 본 실험에서는 Kim과 Chung²⁶⁾이 사용한 두개의 filament를 사용하여 10회씩 자극하는 방법을 채택하였다.

모르핀 사용용량에 있어서는 전신효과가 나타나지 않고 말초국소부위에만 작용하는 용량을 사용하여 국소에서 모르핀의 진통작용과 날룩손의 길항작

용을 관찰한 Stein²⁹⁾의 방법을 사용하였다. 즉 본 실험에서는 모르핀 200 μ g과 날룩손 20 μ g을 우측발에 투여하여 전신작용에 의한 좌측발의 이질통에 영향이 없음을 확인하였다. 모르핀 200 μ g은 이 실험과 동일한 방법으로 신경병증성 통증을 유발시킨 흰쥐에서 복강내 투여시 진통효과를 나타낸다고 보고한 Bian⁹⁾의 용량(6~10 mg/kg)이나 Lee¹⁰⁾의 용량(ED 50=8.4 mg/kg)에 비하여 매우 적은 1~2 mg/kg에 해당된다.

본 실험에서는 모르핀 100 μ g 및 200 μ g에서만 말초에서의 기계적 자극에 대한 회피반응을 감소시키는 모르핀의 효과를 볼 수 있었다. 이는 염증모델에서 말초효과를 얻은 모르핀 10 μ g¹⁹⁾에 비해 많은 용량이었다. 모르핀의 말초효과는 용량증가에 따라서 효과의 지속시간이 길어졌으며 그 효과도 크게 나타났다. 또한 모르핀의 말초효과는 시간경과에 따라서 점차 약화되는 양상을 보였는데 이는 국소에 투여된 모르핀이 주위조직으로 확산됨에 따른 농도의 하강에 기인한 것으로 추정된다.

염증모델을 이용한 동물실험에서 Joris¹⁷⁾은 발바닥에 염증을 유발시키고 전신작용이 없는 용량의 아편양제제를 염증부위에 투여했을 때 통증이 감소하는 것을 관찰하였고 이 작용은 μ -효능제(agonist)나 κ -효능제를 사용하였을 때도 진통작용이 일어나는 것을 관찰하였으며 Stein¹⁸⁾도 염증모델에서 말초에 투여한 아편양제제가 진통작용이 있고 이 진통작용이 같은 말초부위에 투여한 날룩손에 의해서는 길항되나 날룩손의 이성체(isomer)에 의해서는 길항되지 않는 것을 관찰하고 이 작용이 말초에 분포한 아편양물질 수용체에서 일어난다고 결론지었다. 또한 임상에서도 Stein¹⁵⁾과 Khoury¹⁶⁾은 소량의 모르핀을 관절내에 투여한 경우 통증이 완화되는 작용을 말초기전으로 설명하고 있다.

날룩손의 말초길항효과는 용량증가에 따라 그 효과가 증가되었으며 지속시간도 연장되었음을 관찰할 수 있었는 바 이는 날룩손이 용량에 비례하여 그 길항반응이 증가되었음을 의미한다. 또한 시간경과에 따라서 날룩손의 길항효과가 감소한 것은 날룩손의 농도가 확산에 의해 감소된 것에 기인할 수도 있으며 모르핀의 작용이 감소하여 이런 결과를 초래할 수도 있을 것이라고 판단된다. 그러나 신경병증성 통증에서도 모르핀의 말초효과가 날룩손에

의해 길항되는 것으로 보아 아편양수용체가 관여한 염증모델과 유사하였다.

아편양물질수용체는 말초에 광범위하게 분포되어 있으며 이런 수용체들은 일차구심성 뉴우론의 종말부³⁰⁾와 절후교감신경섬유³¹⁾에서 발견되었으며, Stein³²⁾은 흰쥐 발바닥의 피신경 감각뉴우론의 말초종말에 면역반응성 아편양물질 수용체가 다량 존재하는 것을 증명하였다. 아편양물질 수용체의 활성화는 일차구심성뉴우론에서 흥분성을 완화시키거나³³⁾ 중추나 일차구심성신경의 말단에서 병존하는 substance P와 같은 흥분성 전달물질들의 유리를 막아³⁴⁾ 진통작용이 일어난다.

그 이외의 기전으로 모르핀이 국소마취제로 작용하였을 가능성을 추정할 수 있다.³⁵⁾ 신경이나 그 주위에 모르핀을 직접 투여하면 통증이 완화되며,¹³⁾ 그와 반대로 경막외로 투여한 모르핀이 신경주위에 주사한 경우보다 더 효과적¹⁴⁾이며 신경주위에 투여한 경우는 효과가 없다¹²⁾는 주장도 있다. 그러나 모르핀을 신경주위에 투여하였을 경우 신경의 복합활동전위(compound action potential)의 차이를 볼 수 없거나³⁶⁾ 높은 농도의 모르핀만이 유발된 활동전위를 감소시키고, 이런 모르핀의 효과도 날룩손이 아닌 세척에 의해서만 가역된다³⁷⁾고 하였다. 본 실험에서 날룩손에 의해 모르핀의 말초효과가 길항되는 결과를 종합해보면, 이질통감소에 관여한 모르핀의 말초작용이 국소마취작용에 기인했을 가능성은 적어보인다.

본 연구에서는 신경병증성 통증에서 국소에 투여한 모르핀의 말초효과를 관찰할 수 있었으며, 이러한 모르핀의 이질통에 대한 효과가 길항제인 날룩손의 국소주사에 의해 길항됨으로써 국소의 아편양물질 수용체의 존재 및 수용체와의 상호작용을 시사하고 있다.

이상의 실험을 통하여 신경병증성 통증에서도 모르핀의 국소적인 투여가 말초효과를 나타낼 수 있음을 관찰할 수 있어 말초효과를 얻기 위하여 간편하게 모르핀의 국소적 이용가능성을 제시하였다. 그러나 다른 통증모델에서보다 더 많은 모르핀이 요구된 점은 신경병증성 통증의 기전에서 모르핀의 말초효과는 아편양물질 수용체 관여 외에 또 다른 기전이 관여할 것으로 사료되며 이는 앞으로 연구해야 할 과제가 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Richard RL: Causalgia. *Arch Neurol* 1967; 16: 339-50.
2. Dotson RM: Causalgia-reflex sympathetic dystrophy-sympathetically maintained pain: Myth and reality. *Muscle & Nerve* 1993; 16: 1049-55.
3. Arner S, Meyerson BA: Lack of analgesic effects of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988; 33: 11-23.
4. Kupers RC, Konings H, Adriaensen H, Gybels J: Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1991; 47: 5-12.
5. Urban BJ, France RD, Steinberger EK, Scott DL, Maltbie AA: Long-term use of narcotic/antidepressant in the management of phantom limb pain. *Pain* 1986; 24: 191-6.
6. Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R, et al: Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: A combined analysis of controlled, single dose studies. *Neurology* 1994; 44: 857-61.
7. Jazat F, Guilbaud G: The 'tonic' pain related behaviour seen in mononeuropathic rats is modulated by morphine and naloxone. *Pain* 1991; 44: 97-102.
8. Lee SH, Kayser V, Desmeules J, Guilbaud G: Differential action of morphine and various opioid agonists on thermal allodynia and hyperalgesia in mononeuropathic rats. *Pain* 1994; 57: 233-40.
9. Bian D, Nichols ML, Ossipov MH, Lai J, Porreca F: Characterization of the antiallodynic efficacy of morphine in a model of neuropathic pain in rats. *Neuroreport* 1995; 6: 1981-4.
10. Lee YW, Chaplan SR, Yaksh TL: Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 1995; 186: 111-4.
11. Millan MJ: Multiple opioid systems and pain. *Pain* 1986; 27: 303-47.
12. Bullingham R, O'Sullivan G, McQuacy H, Poppleton P, Rolfe M, Evans P, et al: Perineural injection of morphine fails to relieve postoperative pain in humans. *Anesth Analg* 1983; 62: 164-7.
13. Mays KS, Lipman JJ, Schnapp M: Local analgesia without anesthesia using perineural morphine injections. *Anesth Analg* 1987; 66: 417-20.
14. Dahl JB, Dauggaard JJ, Kristoffersen E, Johannsen HV, Dahl JA: Perineural morphine: a comparison with epidural morphine. *Anaesthesia* 1988; 43: 463-5.
15. Stein C, Cornisel K, Haimerl E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A, et al: Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991; 325: 1123-6.
16. Khoury GF, Chen ACN, Garland DE, Stein C: Intra-articular morphine, bupivacaine, and morphine/bupivacaine for pain control after knee videarthroscopy. *Anesthesiology* 1992; 77: 263-6.
17. Joris JL, Dubner R, Hargreaves KM: Opioid analgesia at peripheral sites: a target for opioids released during stress and inflammation? *Anesth Analg* 1987; 66: 1277-81.
18. Stein C, Millan MJ, Shippenberg TS, Herz A: Peripheral effect of fentanyl upon nociception in inflamed tissue of the rat. *Neurosci Lett* 1988; 84: 225-8.
19. Levine JD, Taiwo YO: Involvement of the mu-opiate receptor in peripheral analgesia. *Neuroscience* 1989; 32: 571-5.
20. Na HS, Leem JW, Chung JM: Abnormalities of mechanoreceptors in a rat model of neuropathic pain: possible involvement in mediating mechanical allodynia. *J Neurophysiol* 1993; 70: 522-8.
21. Bonica JJ: The management of pain. 2nd ed. Pennsylvania, Lea & Febiger. 1990, pp 220-43.
22. Kim SH, Chung JM: Sympathectomy alleviates mechanical allodynia in an experimental animal model for neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1991; 134: 131-4.
23. Xie J, Yoon YW, Yom SS, Chung JM: Norepinephrine rekindles mechanical allodynia in sympathectomized rat. *Analgesia* 1995; 1: 107-13.
24. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A: Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain* 1995; 60: 267-74.
25. Tracey DJ, Cunningham JE, Romm MA: Peripheral hyperalgesia in experimental neuropathy: mediation by α_2 -adrenoreceptors on post-ganglionic sympathetic terminals. *Pain* 1995; 60: 317-27.
26. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
27. Attal N, Jazat F, Kayser V, Guilbaud G: Further evidence for 'pain-related' behaviours in a model of unilateral peripheral mononeuropathy. *Pain* 1990; 41: 235-51.

28. Shir Y, Seltzer Z: Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain* 1991; 45: 309-20.
 29. Stein C: Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-91.
 30. Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RFT, Iversen LL: Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibers. *Nature* 1980; 284: 351-3.
 31. Ramme D, Illes P, Spath L, Starke K: Blockade of α_2 -adrenoceptors permits the operation of otherwise silent opioid κ -receptors at the sympathetic axons of rabbit jejunal arteries. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1986; 334: 48-55.
 32. Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A: Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5935-9.
 33. Russel NJW, Schaible HG, Schmidt RF: Opiates inhibit the discharges of fine afferent units from inflamed knee joint of the cat. *Neurosci Lett* 1987; 76: 107-12.
 34. Yaksh TL: Substance P release from knee joint afferent terminals modulation by opioids. *Brain Res* 1988; 458: 319-24.
 35. Seeman P, Chau-Wong M, Moyyen S: Adsorption and conduction block of opiate narcotics on nerve membranes: identical effects of levo- and dextro forms. *Can J Physiol* 1972; 50: 1181-92.
 36. Yuge O, Matsumoto M, Kitahata LM, Collins JG, Sannami M: Direct opioid application to peripheral nerves does not alter compound action potentials. *Anesth Analg* 1985; 64: 667-71.
 37. Shefner SA, North RA, Zuckin RS: Opiate effects on rabbit vagus nerve: electrophysiology and radioligand binding. *Brain Res* 1981; 221: 1109-16.
-