백서의 이질통 유발모델에서 척수강내 투여한 Carbachol의 진통효과 및 Clonidine과의 상호작용

울산대학교 의과대학 마취과학교실

이은주 · 이영수 · 황재현 · 한성민

- Abstract -

Drug Interactions of Intrathecal Carbachol and Clonidine in Neuropathic Pain Model of the Rats

Eun Ju Lee, M.D., Young Su Lee, M.D., Jai Hyun Hwang, M.D.
and Sung Min Han, M.D.

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

Background: After peripheral nerve injury in human, a syndrome of events(spontaneous pain, allodynia and hyperalgesia) may be observed that includes no response of morphine and dependency of this pain state on intact sympathetic function. Spinally delivered α_2 -adrenoceptor agonist and cholinergic agonist or cholinesterase inhibitors have been shown to have actions attenuating the hyperalgesia in rat models of nerve injury-induced pain. Using a fixed-dose analysis and an isobolographic paradigm, the spinal interaction between the α_2 -adrenoreceptor agonist, clonidine and cholinergic agonist, carbachol is characterized in rat model of nerve injury-induced tactile hyperalgesia.

Methods: Male Sprague Dawely rats were anesthetized with halothane, and the left L5 and L6 spinal nerve were ligated(Chung model). After recovery, a polyethylene tubing catheter was implanted into lumbar intrathecal space. After recovery from catheter implantation, intrathecal dose-response curves were established for the antiallodynic effect of carbachol(0.1, 0.3, 1.0, 3.0 μ g) and clonidine(0.3, 1.0, 3.0, 10 μ g) alone to obtain the ED₅₀ for each agent. ED₅₀ fractions(1/2, 1/4, 1/8, 1/16) of drug combinations of carbachol-clonidine were administered and thresholds for left hind limb paw withdrawal to von Frey hair application were assessed. The ED₅₀ of carbachol-clonidine combination was established and isobolographic analysis of the drug interactions was carried out.

Results: Intrathecal carbachol and clonidine alone produced dose-dependent reductions of tactile allodynia: ED₅₀ of 66 ng(12~367 ng) and 39 ng(1~1452 ng), respectively. With the fixed dose analysis, the log dose-response curves showed a left shift that considerably exceeds the theoretical curves made by a simple sum of the effects of carbachol alone and clonidine. With the isobolographic analysis, ED₅₀ of mixture was found to be statistically less than the theoretical additive ED₅₀ of mixture.

Conclusion: The experiments suggest that intrathecal carbachol and clonidine alone produce a dose dependent antagonism on touch evoked allodynia and intrathecal carbachol is synergistic when combined with intrathecal clonidine. (Korean J Anesthesiol 1998; 34: 716~724)

Key Words: α_2 -adrenergic agonist: clonidine. Cholinergic agonist: carbachol. Measurement technique: fixed dose analysis; isobolographic analysis. Pain: neuropathic; allodynia.

서 론

사람에서 말초신경 손상후 유발되는 자발통, 이질통(낮은 역치의 접촉성 자극에 의해 유발되는 심한 통증) 및 통각과민 등의 통증증후군은 온도 변화나 가벼운 접촉에 의해서도 심한 통증을 유발하며 일반적인 진통제나 마약제제에 의해 통증이 잘 완화되지 않으며 그 기전도 아직 불확실하지만 여러 보고에 의하면 교감신경차단술이 효과가 있으며 교감신경의존성 통증이 이러한 이질통의 기전에 관여한다고 보고되고 있다.¹⁻⁵⁾

최근 여러 가지 방법으로 이질통모델을 만들어 그 통증의 기전을 이해하고자 시도하고 있으며^{6,7)} 그중 1992년 Kim 및 Chung⁷⁾은 백서에서 요추부의 제5, 6번째 척수신경을 완전히 결찰하여 교감신경차단술에 의해 역전되는 확실하고 지속적인 이질통을 유발시켰으며 현재까지 접촉유발성 이질통에 대한 척수부의 약리학적 동물실험모델로써 널리 이용되고 있다.

동물실험에서 이질통을 억제하는 약물들로는 α_2 -아드레날린성 수용체 작용제, NMDA 수용체 길항제, GABA 수용체 작용제 및 adenosine 수용체 작용제 등이 알려져 있고,⁸⁻¹⁰⁾ 이질통모델¹¹⁾과 hot plate, tail flick test를 이용한 실험에서 콜린에스터라제 억제제나 콜린성 수용체 작용제를 척수강내로 투여시 투여 용량에 비례하여 통증을 감소시키며 이는 척수부의 무스카린성(muscarinic) 수용체의 작용에 의해 중재되어진다고 보고되고 있다.¹²⁻¹⁵⁾

또한 Gordh¹⁶⁾에 의하면 척수강내로 투여한 α_2 -아드레날린성 수용체 작용제는 척수의 절전교감신경원(preganglionic sympathetic neuron)에 직접 작용하여 강력하게 교감신경 작용을 억제한다고 하였으며 또한 Eisenach¹⁷⁾은 아세틸콜린 분비에 의해 용량에 비례하여 통증을 감소시킨다고 보고하였으나, 다른 보고^{18,19)}에 의하면 진통 효과를 나타내는 용량에서 진정작용, 심혈관계 기능저하 등의 부작용이 나타난다고 보고하고 있다. Hot plate나 tail flick test 등을 이용한 급성 통증 모델에서 α_2 -아드레날린성 수용체 작용제는 콜린성 수용체 작용제와 혼합 투여시 상승작용을 나타내어 각 약제들의 부작용을 줄이면서 통증을 효과적으로 감소시킨다고 보고되고 있으

나.^{16,20-24)} 이질통 모델에서는 그 효과의 증명이 아직 미흡한 실정이다.

이에, 본 연구에서는 백서에서 요부척수신경을 결찰하여 이질통을 유발시킨 후 척수강내로 α_2 -아드레날린성 수용체 작용제인 clonidine과 콜린성 수용체 작용제인 carbachol을 단독 또는 혼합 투여하여 가벼운 접촉성 자극에 대해 이질통의 억제효과가 어느 정도 있는지 확인하고 두 약제의 상호 작용이 어떠한지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

몸무게 140~180 gm의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley rat)를 대상으로 실험하였으며 물과 먹이를 자유롭게 취할 수 있는 상자에 넣어 사육실에서 최소한 3일 이상 주위환경에 적응시킨 후 요부척수신경 결찰 및 척수강내 카테터 거치술을 시행하였고, 수술후 최소한 5일 이상 경과하여 수술전 몸무게와 비슷해지고 운동장애, 척수손상 등의 수술후유증이 없는 경우에만 약물 투여 실험을 실시하였다. 통증반응을 관찰하는 모든 실험은 일주리듬에 의한 오차를 줄이기 위하여 낮시간(오후 2시~오후 6시) 동안만 시행하였다.

1) 신경병증 통증모델

3 vol% 할로탄과 분당 3l의 100% 산소가 흐르는 유리상자에 실험쥐를 넣어 마취 유도후 움직임이 없어지면 쥐를 꺼내어 마스크를 씌우고 자발호흡 상태에서 100% 산소와 2 vol% 할로탄으로 마취를 유지하였다.

실험쥐의 배부를 면도한 후 알코올과 베타딘으로 소독하고 제 4요추부에서 제 3천추부까지 피부를 정중 절개하고 등근육을 일부 제거하였다. 현미경하에서 좌측 제 6요추 횡돌기와 천추부가 잘 노출되도록 한 후 제 6요추 횡돌기 일부를 론저로 주의깊게 잘라내고 근막을 제거하여 좌측 척추간공을 통해 바깥쪽, 아래쪽으로 함께 주행하는 제 4, 5 요부 척수신경을 노출시켰다. 노출된 두 신경을 끌고 고리 모양으로 된 유리봉으로 조심스럽게 분리한 후 제 5요부 척수신경을 후근신경절 하방에서 6~0 black silk로 두 번에 걸쳐 완전히 결찰하였다. 또한 같은 방법으로 천추부 상단부 장골릉 직하방에서

제 6요부 척수신경을 절찰하였으며 절개부위는 지혈 확인후 4~0 vicryl로 2단계 봉합하였고 소량의 항생제를 근주하였으며 복강내로 5 ml의 생리식염수를 주입하였다.

쥐가 마취에서 회복되면 보행자세, 척추의 기형, 왼쪽 뒷다리의 구부림 등을 관찰하여 운동신경 손상의 증후가 보이면 실험에서 제외시켰다.

수술후 7일째까지 이질통 유무를 검사하여 이질통 역치가 4.0 gm 이하가 되면 약물 투여를 위하여 척수강내에 카테타를 거치하였고²⁵⁾ 4.0 gm 이상일 경우는 실험에서 제외시켰다.

척수강내 카테타 거치술은 실험쥐에 안면 마스크를 씌우고 100% 산소와 2 vol% 할로탄으로 마취유지하면서 쥐의 양쪽 외이도를 마주보는 두개의 못에 고정시킨 후 기도가 잘 유지되는지 확인하고 후두경부를 정중선에서 절개하고 근육을 분리한 후 경막을 주사침으로 뚫어 척수액이 흘러나오는지 확인하고 PE-10 튜브(길이 8.5 cm)를 요부확장부인 제 12흉추와 제 1요추부 사이에 카테타 끝이 위치하도록 척수강 내에 거치하였다.

수술후 운동장애 이상 등 척수 손상의 증후가 나타나면 실험에서 제외시키고 최소 5일 이상의 회복기간을 거쳐 약물 투여 실험을 시행하였으며 동일 쥐에서 3~4회의 약물 투여 실험을 시행하되 잔여 효과의 영향을 없애기 위해 최소 3일 이상의 간격을 두고 실험하였다.

실험쥐들은 약 6주간 사용할 수 있었으며 실험중 계속 이질통 역치를 측정하여 4.0 gm 이상이 계속될 때는 실험에서 제외시켰다.

2) 행동 관찰 실험

실험은 낮시간 동안 시행하였으며 우선 실험쥐를 충분히 관찰할 수 있는, 바닥이 가늘고 촘촘한 철망으로 만들어진 플라스틱 실험상자에 넣고 15분 이상 적응시킨 후 쥐의 움직임 등이 가라앉으면 von Frey hair를 좌측 병변부 발바닥의 민감한 부위에 접촉하여 6~8초간 von Frey hair가 약간 구부러질 정도의 힘을 주었을 때 쥐가 신속한 회피반응을 보이거나 또는 자극을 뻔 후 즉시 움찔하거나 발바닥을 핥는 경우에 양성 반응을 보인 것으로 간주하였으며²⁶⁾ 이때의 이질통 역치를 측정하여 4.0 gm 이하인 쥐들만을 대상으로 하였고 투약전에 측정한 수치로

기준치로 하였다.

약물 투여 후 각 약물의 작용시간을 고려하여 15, 30, 45, 60, 90, 120분 및 180분에 이질통 역치와 운동장애를 관찰하였다.

접촉유발성 이질통은 각 굵기별로 된 일련의 von Frey hairs(0.41, 0.70, 1.20, 2.00, 3.63, 5.50, 8.50 및 15.10 gm monofilaments, Stoelting, USA) 중 처음 2.0 gm 부터 사용하여 백서의 좌측 환부 발바닥에서 상하법으로 반응 유무가 교차하는 지점을 시작으로 4번의 반응을 더 관찰한 후 50%의 회피반응시의 역치로 결정하였으며,²⁶⁾ 운동장애에 대한 평가는 쥐의 자세, 자극에 대한 회피 반응, righting 또는 stepping 반응 등을 관찰하였고, 진정 상태, 배뇨 증가 등의 유무를 확인하여 기록하였다.

3) 약물 투여

투여 약물은 전부 생리식염수에 용해시켜 만들었으며 모든 경우에서 10 µl 용량에 각 농도의 약제들을 만들어 카테타에 연결한 Hamilton 주사기(Hamilton microliter syringe, Hamilton Co., USA)로 주입하였고 동량의 생리식염수로 카테타를 세척하였다.

투여 약물은 콜린성 수용체 작용제인 carbachol 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 µg과 α₂-아드레날린성 수용체 작용제인 clonidine 0.3, 1.0, 3.0, 10 µg, 또한 각 약제의 ED₅₀의 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 에 해당하는 분할용량을 동량씩 혼합하여 척수강 내로 투여하였다.

실험은 두 단계로 나누어 먼저 약물 투여후 시간 경과에 따른 이질통 억제 효과와 운동 장애 효과 및 각 약물의 용량반응곡선을 구하는 실험을 하고 다음으로 두 약물의 ED₅₀의 분할용량을 동량 혼합 투여후 상호작용이 있는지 여부를 Tallarida와 Murrey에 의한 isobolographic analysis를 이용하여 관찰하였다.²⁷⁾

항이질통 효과에 대한 %MPE(percent maximal possible effect)는 다음의 공식을 이용하여 구하였다.

$$\text{항이질통에 대한 \%MPE} = \frac{\text{투약후 역치} - \text{투약전 역치}}{\text{Cut off value} - \text{투약전 역치}} \times 100$$

(cut off value = 15)

용량반응곡선은 각 약물의 최대 효과를 나타내는

시점에서의 %MPE로부터 구하였다.

통 계 분 석

통계분석은 시간 변화에 따른 역치의 변화는 투여 약물별로 반복측정 분산분석을 이용하였고 약물 상호작용에 대한 분석은 Tallarida 등의 공식을 이용하였다. 혼합 약물에서 각 약물에 대한 분산(variance)은 총량의 분산으로부터 계산되었고 이론적인 부가적인 약물의 역가(additive point)와 실험에서 얻어진 ED₅₀와의 차이는 Student's t-test를 이용하여 비교하였으며 p값이 0.05 미만인 경우를 의미있는 것으로 간주하였다.

Table 1. ED₅₀(ng) with 95% CI for Dose Response Curves of Intrathecal Agents.

Agent	N	ED ₅₀ (95% CI)
Carbachol	24	66(12~367)
Clonidine	23	39(1~1452)
Carbachol+Clonidine	16	10(5.9~17.1)

ED₅₀ values were obtained from dose response curves of carbachol, clonidine and mixture.

N= number of rats employed in constructing the dose response curve. CI= confidence interval

Fig. 1. The time course of the antiallodynic effect(% MPE) of intrathecally administered carbachol. Each point represents the mean $\pm$ SEM.

결 과

항이질통에 대한 ED₅₀는 carbachol의 경우(n=24) 66 ng(범위 12~367 ng), clonidine은(n=23) 39 ng(범위 1~1452 ng)이었으며 carbachol과 clonidine 혼합 투여 시는(n=16) 10 ng(범위 5.9~17.1 ng)이었다(Table 1).

항이질통의 최대 효과는 carbachol의 경우 약물주입 후 30분 이내에 나타났고 전반적으로 용량에 비례하여 이질통 역치가 증가하였으며 1 μ g의 경우 최대효과가 40분 후에 나타났다. 또한 90분 후에는 50 %로 그 효과가 떨어졌으며 3시간 후에는 다시 %MPE가 증가하는 경향을 보였다(Fig. 1). Clonidine의 경우는 투여용량이 증가할수록 항이질통 효과가 증가하는 것을 볼 수 있었고 약물 주입 15분후 최대 효과가 나타났으며 3시간 후에는 거의 기준치 수준으로 회복되었다(Fig. 2).

두 약물 혼합투여시는 투여용량에 따라 최대효과가 비례적으로 증가하는 것을 볼 수 있었으며 최대 효과는 투여 후 30분만에 나타났고 2시간 후에는 기준치 수준으로 감소하다가 3시간 후에는 다시 증가하는 것을 볼 수 있었다(Fig. 3).

용량반응곡선에서는 약물의 단독투여와 혼합투여시 용량이 증가할수록 항이질통 효과가 비례적으로 증가하는 것을 볼 수 있었고(Fig. 4) isobologram에서

Fig. 2. The time course of the antiallodynic effect(% MPE) of intrathecally administered clonidine. Each point represents the mean $\pm$ SEM.

Fig. 3. The time course of the antiallodynic effect of intrathecally administered carbachol and clonidine. Each point represents the mean $\pm$ SEM.

Fig. 4. Dose response curves clonidine and mixture of carbachol and clonidine in the von Frey hairs test after intrathecal administration of carbachol. The abscissa represents doses of carbachol, clonidine and the sum of mixture(measured in ng) and the ordinate represents the % MPE. Each point represents the mean $\pm$ SEM of 5 to 10 rats.

두 약물 혼합 투여시 carbachol과 clonidine의 이론적인 ED_{50} 은 각각 33, 19.5 ng이었지만 실험치는 각각 6.28, 3.71 ng으로 두 약물간에 상승적 상호작용이 있음을 보여주었다(Fig. 5).

Fig. 5. Isobolographic representation of the interaction of carbachol and clonidine at 50% level of response. In both groups, the axis indicate the mean doses ($\pm$ SEM) of carbachol(abscissa) and clonidine(ordinate) that produced 50% of maximal response when administered separately. Bold diagonal line connect equieffective doses of each drug alone and designate additivity(no interaction). Point A indicates the theoretical value of the mixture and point B indicates the experimental value.

부작용은 carbachol 투여군에서는 용량이 증가할수록 부작용이 비례적으로 증가하였으며 3 μ g 이상 투여시 심한 진정작용과 운동장애 및 배뇨현상의 증가가 100%에서 나타났다. 또한 두 약물의 혼합 투여시 부작용의 빈도가 각각의 투여에 비해 약간 감소하는 듯 하였지만 큰 차이는 없었다(Table 2).

고 찰

현재까지 알려진 바에 의하면 신경손상후 유발되는 이질통의 기전은 역치가 낮은 외부 자극시에 구심성 신경전달체에서 정보가 잘못 전달되기 때문이라고 설명하고 있다. Kajander등^{28,29}은 말초신경의 말단부와 후근 신경절에서 자발적으로 활동성이 증가하여 이질통이 증가한다고 보고하였고 Sugimoto등³⁰과 Nachemson등³¹은 척수 후각의 신경세포에서 연결부의 변화가 생겨서 이질통을 유발한다고 하였으며 Woolf등³²은 절단된 굵은 A- β 신경섬유인 유수 신경의 중추부쪽 말단에서 척수 후각 lamina II로 신경이 자라서 들어가는(sprouting) 구조적인 재편현상에 의하여 A 신경섬유가 매개되는 통증이 발생할 수도 있다고 하였다. 또한 McLachlan등³³은 말초신

Table 2. Incidence of Side Effects after Intrathecal Carbachol, Clonidine and Mixture of Carbachol-Clonidine

Agent	Dose	N	Motor weakness	Side effect(%) Severe sedation	Urination
Carbachol	0.1 μ g	7	0	0	29
	0.3	8	13	13	38
	1	5	40	60	60
	3	4	50	75	50
Clonidine	0.3 μ g	8	0	0	25
	1	7	14	29	57
	3	4	25	50	100
	10	3	33	100	100
Carbachol + Clonidine	4+2.5 ng	5	40	40	40
	8+5	4	50	25	25
	16+10	4	25	25	50
	32+20	3	67	100	67

경 손상후 noradrenaline성 혈관 주위의 축삭돌기들이 후근신경절로 자라들어가(sprouting) 직경이 큰 절단된 감각신경세포 주위를 감싸게 되고 결국 교감신경이 분포하게 되면서 교감신경 자극이 이러한 신경을 반복 자극하면서 이질통이 유발된다고 하였지만 아직도 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않다.

일반적으로 척수강내로 콜린성 수용체 작용제의 투여시 니코틴 효과가 아닌 무스카린성 작용에 의해 용량에 비례하여 진통 효과가 나타난다고 하며¹²⁻¹⁵⁾ 이는 무스카린성 길항제인 아트로핀으로 전처치하면 콜린성 작용제의 진통효과가 역전되는 것으로 알 수 있다고 보고되고 있다.²¹⁾ 또한 대부분의 연구 보고에 의하면 니코틴 수용체에 의한 진통 효과는 없으며^{13,14)} 니코틴성 작용제는 오히려 비정상적 자세(abnormal posture), 발성(vocalization), 통각과민 등을 나타낸다고 보고되고 있지만³⁵⁾ Aceto등³⁶⁾은 니코틴 수용체 작용제가 진통효과를 보인다고 보고하였다.

본 실험에서도 콜린성 수용체 작용제인 carbachol을 척수강내 투여시 투여 용량에 비례하여 통증이 감소되는 것을 관찰할 수 있었고 작용시간은 투여 후 30분 이내에 최고 효과를 나타내었으며 그후 점차 감소하는 양상을 보였다. 이는 아마도 carbachol이 무스카린성 수용체에 작용하여 나타난 결과로 생각된다.

대부분의 실험에서 척수강내 콜린성 수용체 작용

제인 carbachol 투여시 특별한 부작용 없이 진통 효과가 나타난다고 보고되고 있으며^{14,21,36)} 이는 neostigmine과는 대조적이다. Neostigmine은 척수강내 투여시 진통을 일으키지 못 할 정도의 적은 용량에서도 지속적인 흥분과 비정상적 자세를 보이는 것으로 알려져 있으나 carbachol의 경우 neostigmine에 비해 니코틴 효과가 비교적 작기 때문에 이러한 부작용이 적게 나타나는 것으로 생각되고 있다.³⁷⁾

사람에서 neostigmine은 주된 부작용으로 오심, 구토 등을 일으키지만²³⁾ carbachol의 부작용에 대하여는 잘 알려져 있지 않다. 그러나 본 실험에서 carbachol 3 μ g을 척수강내 주입시 실험쥐의 50%에서 운동장애, 배뇨 증가, 심한 진정작용이 나타났지만 오심, 구토 등을 보이는 쥐들은 하나도 관찰하지 못 하였으며 이는 사람에서도 비슷하게 나타날 것으로 예상된다.

Clonidine의 경우 주된 부작용으로 진정효과, 저혈압 및 배뇨증가 등이 있으며^{19,38)} 교감신경성 유출(outflow)의 차단에 의해 진통작용을 나타낸다고 보고되고 있는데 본 실험에서 clonidine을 척수강내 투여시 용량에 비례하여 항이질통 효과를 나타내었지만 10 μ g 이상의 용량에서는 심한 진정작용과 배뇨증가 현상을 100%에서 나타내었다.

두 약물간의 상호 작용에 대한 연구 보고를 보면 Naguib등²¹⁾은 neostigmine과 clonidine을 척수강내 혼

합 투여시 각기 다른 척수작용에 의해 상승적 상호작용(synergism)을 보였다고 보고하고 있고, Abram 등²⁰⁾은 carbachol과 clonidine 또는 morphine을 척수강내 혼합 투여시에도 상승적 상호작용을 보인다고 보고하였으며, 또한 neostigmine에 morphine이나 clonidine을 혼합 투여시에도 역시 상승적 상호작용을 나타내어 각 약물들의 용량을 줄이면서 효과를 증강시켜 부작용을 감소시킬 수 있다고 보고하였다.²²⁾ 그러나 이러한 보고들은 모두 hot plate나 tail flick test로 시행한 실험이었으며 본 실험과 유사한 기계적 이질통 모델에서의 보고로는 Lee 등³⁹⁾이 발표한 clonidine과 MK801의 척수강내 혼합 투여시 상승적 상호작용을 나타낸다고 하는 보고가 있다.

두 약제의 상호적 상승작용에 대한 검사는 먼저 혼합약물의 역가(potency)를 결정하고, 다음으로 이론적으로 기대되는 단순히 부가적인(additive) 혼합약물의 역가와 비교하여야 한다. 이때 역가는 한 약물 또는 혼합약물에서 최대효과의 50%와 같은 특정 수준의 효과를 나타낼 때의 용량 또는 농도로 측정되는데 보통 ED₅₀로 나타내며 대수도표인 용량반응곡선에서 얻어지고 Tallarida 등이 고안한 컴퓨터 분석에 의해 상승적 상호작용이 있는지 여부를 판별하게 된다.⁴⁰⁾

본 실험에서 carbachol과 clonidine은 투여 용량에 비례하여 항이질통 효과를 나타내어 각각의 ED₅₀는 carbachol이 66 ng(12~367 ng), clonidine이 39 ng(1~1452 ng)이었고 두 약물의 혼합 투여시 혼합 약물의 ED₅₀는 Tallarida 등의 분석에 의해 10 ng(5.9~17.1 ng)으로 통계적으로 유의하게 감소되었다. 또한 isobologram에서 이론적인 additive line 안쪽에 위치하게 되어 분명히 상승적 상호작용이 있음을 보여주고 있다. 그러므로 두 약물을 혼합 사용하면 부작용을 줄이면서 진통 효과를 극대화시킬 수 있으리라 생각된다.

그러나 이를 임상에 적용시는 carbachol에 의한 신경 손상 가능성이 문제가 될 수 있다. 하지만 여러 동물실험에서 고용량의 carbachol 사용시 일시적인 하지약화(hind limb weakness) 만을 보인다고 보고되고 있으며^{13),20)} 다른 해로운 작용에 대한 보고는 없었다. 또한 Svensson 등³⁶⁾은 쥐에서 2주 동안 carbachol을 지속적으로 척수강내 투여하여 신경계 손상 여부를 검사하였는데 carbachol과 생리식염수를

비교시 어떠한 조직학적 차이도 관찰하지 못하였다고 보고하고 있다. 그러나 임상에 적용하기 전에 안전성에 대한 더 많은 실험이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

신경병증성 실험쥐 모델에서 척수강내 투여한 콜린성 수용체 작용제인 carbachol과 α_2 -아드레날린성 수용체 작용제인 clonidine은 각 약물 모두 용량에 비례하여 항이질통 효과를 보였으며 두 약물의 척수강내 혼합 투여시 두 약물간에 상승적 상호작용이 있음을 확인하였다. 또한 두 약물의 혼합투여시 단일 약제에 비해 부작용(운동장애, 배뇨 증가, 진정 작용 등)의 감소가 현저하지는 않았지만 약간 감소하는 경향을 보였다.

그러므로 현재 임상에서 치료가 잘 되지 않고 있는 이질통 치료에 두 약물을 혼합 사용하므로써 단독 과량 사용으로 인한 부작용을 줄이고 효과를 증대시킬 수 있다는 점에서 임상적용의 가능성이 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Payne R: Neuropathic pain syndromes with special reference to causalgia and reflex sympathetic dystrophy. Clin J Pain 1986; 2: 59-73.
2. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J: Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. Anesthesiology 1993; 79: 1163-9.
3. 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.
4. Kim SH, Na HS, Sheen K, Chung JM: Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. Pain 1993; 55: 85-92.
5. Sheen KS, Chung JM: Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model. Brain Res 1993; 610: 62-8.
6. Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensations like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107.
7. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal

- nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
8. Lee YW, Yaksh TL: Pharmacology of the spinal adenosine receptor which mediates the antiallodynic action of intrathecal adenosine agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277: 1642-8.
9. Yaksh TL, Pogrel JW, Lee WY, Chaplan SR: Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 207-14.
10. Yaksh TL: Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: Effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain* 1989; 37: 111-23.
11. 황재현, 함경돈, 이동명: 신경병증 통증모델에서 Edrophonium과 Neostigmine의 항이질통 효과. *대한마취과학회지* 1997; 33: 33-40.
12. Zhuo M, Gebhart GF: Tonic cholinergic inhibition of spinal mechanical transmission. *Pain* 1991; 46: 211-22.
13. Smith MD, Yang XH, Nha JY, Buccafusco JJ: Antinociceptive effect of spinal cholinergic stimulation: Interaction with substance P. *Life Sci* 1989; 45: 1255-61.
14. Yaksh TL, Dirksen R, Harty GJ: Anticociceptive effects of intrathecally injected cholinomimetic drugs in the rat and cat. *Euro J Pharm* 1985; 117: 81-8.
15. Yaksh TL: Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharma Biochem Behav* 1985; 22: 845-58.
16. Gordh T, Jansson I, Hartvig P, Gillberg P, Post C: Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 39-47.
17. Eisenach JC, Tong C: Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha-2 adrenergic agonist. *Anesthesiology* 1991; 74: 766-71.
18. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Saada M, Loriferne JF, Touboul C, Abhay K, Ghignone M: Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth* 1989; 63: 465-9.
19. Eisenach JC, Lysak SI, Viscomi CM: Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase I. *Anesthesiology* 1989; 71: 640-6.
20. Abram SE, O'Connor TC: Characteristics of the analgesic effects and drug interactions of intrathecal carbachol in rats. *Anesthesiology* 1995; 83: 844-9.
21. Naguib M, Yaksh TL: Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with mu and alpha-2 receptor systems. *Anesthesiology* 1994; 80: 1338-48.
22. Abram SE, Winne RP: Intrathecal acetyl cholinesterase inhibitors produces analgesia that is synergistic with morphine and clonidine in rats. *Anesth Analg* 1995; 81: 501-7.
23. Hood DD, Mallak KA, Eisenach JC, Tong C: Interactions between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology* 1996; 85: 315-25.
24. Detweiler DJ, Eisenach JC, Tong C, Jackson C: A cholinergic interaction in alpha-2 adrenoceptor-mediated antinociception in sheep. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 536-42.
25. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiology and Behavior* 1976; 17: 1031-6.
26. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Meth* 1994; 53: 55-63.
27. Tallarida RJ, Murray RB: Manual of pharmacologic calculations with computer programs. 2nd ed. Springer-Verlag, New York. 1987.
28. Kajander KC, Wakisaka S, Bennett GJ: Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1992; 138: 225-8.
29. Kajander KC, Bennett GJ: Onset of a painful neuropathy in rat: a partial and differential deafferentation and spontaneous discharge in A-beta and A-delta primary afferent neurons. *J Neurophysiol* 1992; 68(3): 734-44.
30. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC: Trans-synaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of chronic constriction injury, transection and strychnine. *Pain* 1990; 42: 205-13.
31. Nachemson AK, Bennett GJ: Does pain damage spinal cord neurons? Transynaptic degeneration in rat following a surgical incision. *Neurosci Lett* 1993; 162: 78-80.
32. Woolf CJ, Shortland P, Cogeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-8.
33. McLachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M: Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-6.
34. Aceto MD, Bagley RS, Dewey WL, Fu T-C, Martin BR: The spinal cord as a major site for the antino-

- ciceptive action of nicotine in the rat. *Neuropharmacology* 1986; 25: 1031-6.
  35. Gillberg PG, Hartvig P, Gordh T, Sottile A, Jansson I, Archer T, Post C: Behavioral effects after intrathecal administration of cholinergic receptor agonists in the rat. *Psychopharmacology* 1990; 100: 464-9.
  36. Svensson BA, Sottile A, Gordh T: Studies on the development of tolerance and potential spinal neurotoxicity after chronic intrathecal carbachol- antinociception in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 141-7.
  37. Taylor P: Cholinergic agonist, the pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. MacMillan, New York. 1985: pp 100-9.
  38. Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM: Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology* 1987; 66: 496-501.
  39. Lee YW, Yaksh TL: Analysis of drug interaction between intrathecal clonidine and MK801 in peripheral neuropathic pain rat model. *Anesthesiology* 1995; 82: 741-8.
  40. Tallarida RJ: Statistical analysis of drug combinations for synergism. *Pain* 1992; 49: 93-7.
-