선택적 α_2 아드레날린성 수용체 작용제인 Brimonidine의 진통 및 항이질통에 대한 효과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 마취과학교실

박 종 연 · 박 준 형 · 황 재 현

= Abstract =

The Antinociceptive and Antiallodynic Effects by Brimonidine, a Selective α_2 Adrenergic Agonist

Jong Yeon Park, M.D., Jun Hyung Park, M.D., and Jai Hyun Hwang, M.D.

Department of Anesthesiology, Asan Medical Center, Ulsan University
School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Clonidine, an α_2 adrenoceptor agonist, has been known to have antinociceptive and antiallodynic effects. The antinociceptive and antiallodynic effects of brimonidine, a new selective α_2 agonist, have not been evaluated yet in rats. Behavioral tests were performed to investigate the effects of systemically and spinally administered brimonidine on nociception and mechanical allodynia and the effect of spinal nerve ligation (SNL) on antinociception.

Methods: Rats were prepared with tight ligation of spinal nerves and/or a lumbar intrathecal catheter implantation. Using a hot plate (HP) test or von Frey hair (VFH) test, the effect of intraperitoneal (I.P.) and intrathecal (I.T.) brimonidine in normal and SNL rats were examined. I.P. brimonidine (100-1,000 μ g) and I.T. brimonidine (0.1-3.0 μ g) were given to examine the antinociceptive effect on an HP test. After a SNL, a HP test was conducted at the same doses of brimonidine to compare with the preoperative state. I.T. brimonidine (0.03-3.0 μ g) and saline (control) were administered to examine the antiallodynic effect in SNL rats. In addition, an antagonistic study with yohimbine 1.0 mg/kg I.P. was performed to investigate the reversal of the antiallodynic effect of brimonidine. Allodynic thresholds for lesioned hindpaw withdrawal to a VFH test were assessed and converted to %MPE.

Results: I.P. brimonidine produced an antinociceptive effect, and I.T. brimonidine also produced a significant antinociceptive effect ($P < 0.05$). After an SNL, I.T. brimonidine produced a dose-dependent antinociceptive effect. In addition, I.T. brimonidine produced a dose-dependent antiallodynic effect which is antagonized by yohimbine ($P < 0.05$).

Conclusions: The results suggest that brimonidine has a more potent antiallodynic effect when given intrathecally. (Korean J Anesthesiol 2001; 40: 397~405)

Key Words: Agonist: brimonidine. Pain: allodynia, nociception. Receptor: α_2 adrenergic.

논문접수일 : 2001년 2월 16일

책임저자 : 황재현, 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 마취과학교실, 우편번호: 138-736

Tel: 02-2224-3868, Fax: 02-470-1363, E-mail: jhhwang@amc.seoul.kr

석사학위 논문임.

서 론

α 아드레날린성 수용체 작용제는 중추신경 매개성 교감신경계 억제 효과를¹⁾ 갖고 있으며 진정, 기관내 삽관시 심혈관계 억제, 흡입 마취제의 최소폐포농도 감소 등의 목적으로 마취 전처치제로 사용하는 약제이다.^{1,2)} Imidazole군의 α 아드레날린성 수용체 작용제인 clonidine은³⁾ 동물 및 임상실험을 통하여 통증 및 이질통을 경감시키는데, 척수강내로 투여한 경우에도 용량 의존적으로 진통 및 향이질통 효과를 나타낸다고 한다.³⁻⁶⁾ Brimonidine은 최근에 소개된 α 아드레날린성 수용체 작용제로 α 아드레날린성 수용체에 선택적으로 작용하며 동시에 imidazoline 수용체에 대해서도 작용제로 작용한다고 알려져 있는데, 항고혈압의 효과에 대해서는 여러 연구보고가 있지만 진통효과에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.⁷⁻⁹⁾ 하지만 brimonidine을 전처치하여 교감신경 활성을 억제하였다는 연구보고는¹⁰⁾ clonidine에서처럼 brimonidine을 투여하여도 진통 및 향이질통에 효과가 있을 것이라 생각된다.

저자들은 이번 동물실험에서 행동학적인 방법을 통하여 brimonidine의 작용을 알아보고자 하였다. 우선 HP test를 이용하여 정상 쥐에서 복강내로 혹은 척수강내로 brimonidine을 투여하여 열성자극에 대한 항침해 효과가 있는지를 알아보고 척수신경 결찰 후 척수강내 투여한 brimonidine의 열성자극에 대한 항침해효과를 비교해 보고, 둘째로, VFH test를 이용하여 척수신경을 결찰한 쥐에서 척수강내로 brimonidine을 투여하여 향이질통 효과가 있는지 알아보고, 마지막으로 척수강내로 투여한 brimonidine이 의미있는 향이질통 효과를 나타낸다면 그 기전을 알아보고자 α 아드레날린성 수용체 길항제인 yohimbine을 투여하여 brimonidine의 향이질통 효과가 다시 반전되는지 실험을 하였다.

대상 및 방법

실험동물로 수컷 흰쥐(Sprague Dawley)를 사용하여 물과 먹이를 자유롭게 취할 수 있는 상자에 넣어 사육실에서 최소한 3일 이상 주위환경에 적응시키며 12시간(오전 6시-오후 6시)의 광주기성을 유지시켰

다. 통증반응을 관찰하는 모든 실험은 일주기성(circadian rhythm)에 의한 오차를 줄이기 위해 오전 9시-오후 4시 사이의 일정한 시간대에 시행하였다.

몸무게 250-350 g의 정상쥐를 이용한 항침해효과와 관찰은 복강내 혹은 척수강내로 brimonidine을 투여한 후 HP test를 이용하여 통증반응을 측정하였고 신경결찰 전후의 항침해효과의 관찰도 HP test를 이용하였다.

신경결찰 후 향이질통을 관찰한 실험은 160-180 g의 흰쥐를 대상으로 요부척수 신경결찰술과 카테테르거치술을 시행한 후,^{11,12)} 쥐가 마취에서 회복되면 보행자세, 척추의 기형, 환부측 다리의 구부림 등을 관찰하여 운동손상의 증후가 보이면 실험에서 제외시켰으며 최소한 5일 이상 경과한 뒤 몸무게가 수술 전과 비슷해지면 실험을 시행하였는데 동일쥐에서 3-4회의 시험을 시행하되 잔여효과의 영향을 없애기 위해 최소 3일 이상의 간격을 두고 실험하였다. 이질통을 관찰하기 위한 실험쥐들은 약 6주간 사용할 수 있었으며 실험중 계속 이질통 역치를 측정하여 4.0 g 이상이 계속되는 경우는 실험에서 제외시켰다.

신경병증성 통증모델의 제작

100% 산소와 3 vol% 할로탄이 분당 3리터로 흐르는 투명한 마취유도상자에 실험쥐를 넣은 후 움직임이 없어지면 쥐를 꺼내 마스크를 씌우고 할로탄을 2 vol%로 하여 자발호흡을 유지시키면서 마취상태를 유지한다. 쥐의 배부를 면도하고 알코올과 베타딘으로 소독하고 제 4 요추부에서 제 3 천추부까지 피부를 정중절개하고 등근육을 분리시킨다. 현미경하에서 좌측 제 6 요추부 횡돌기와 천추부가 잘 노출되도록 한 후 제 6 요추부 횡돌기 일부를 제거하고 척추간공을 통해 나와 비스듬히 외하부로 함께 진행하는 제 4, 5 요부 척수신경을 찾아 유리봉으로 조심스럽게 분리한 후 제 5 요부 척수신경을 6-0 black silk로 두 번에 걸쳐 결찰하였다. 또한 같은 방법으로 천추부 상단부 장골능 직하방에서 제 6 요부 척수신경을 결찰하였다. 수술부위는 지혈 확인후 4-0 vicryl로 2단계 봉합하였고 소량의 항생제를 근주하였고 복강내로 5 ml의 생리식염수를 주사하였다. 수술 후 7일까지 이질통 유무를 검사하여 이질통 역치가 4.0 g 이상일 경우는 실험에서 제외시켰다.

척수강내로 약물투여를 위해 카테테르거치술을 시

행하였는데¹²⁾ 100% 산소와 3 vol% 할로탄이 분당 3 리터로 흐르는 투명한 마취유도상자에 실험쥐를 넣은 후 움직임이 없어지면 쥐를 꺼내 마스크를 씌우고 할로탄을 2 vol%로 하여 자발호흡을 유지시키는 마취상태에서 실험쥐를 stereotaxic ear bar에 고정시키고 후두경부 정중선에서 절개하고 근육을 분리한 후 경막을 주사침으로 뚫어 척수액이 나오는지 확인하고 길이 8.5 cm의 polyethylene-10 튜브를 요부 확장부인 제 12 흉추와 제 1 요추부위에 카테테르의 끝이 위치하도록 척수강내에 거치하였다.

행동관찰실험

항침해효과에 대한 관찰실험은 Hot Plate (Analgesia Meter, Model HPfj, Omnitech Electronics, Inc., USA)를 이용하여 52.5°C에서 실험하였으며 15분 간 hot plate box에 넣어 주위환경에 적응시킨 뒤 약물 투여 전에 기준치를 측정하고 복강내로 20-30분 전에 혹은 척수강내로 5분 전에 brimonidine을 투여한 후 통증을 관찰하였는데, 쥐가 앞발을 흔들며 계속 빨거나 소리를 지르거나 펄쩍뛰거나 탈출반응을 보이는 경우 통증반응을 보이는 것으로 간주하였다. 만일 40초까지도 반응을 보이지 않는 경우 반응이 없는 것으로 판정하였다.

항이질통 관찰실험도 쥐를 잘 관찰할 수 있는 바닥이 가늘고 촘촘한 철망으로 만들어진 플라스틱 실험상자에 넣고 15분 이상 적응시킨 뒤 쥐의 움직임 등이 조용해지면 8개의 연속된 굽기의 von Frey hairs (Stoelting Woodale, USA)를 사용하여 연속적인 반응을 평가하는 up-down method를 사용하는데, hairs를 좌측 환부 발바닥에 수직으로 접촉시키고 5-6초간 유지시켜 쥐가 신속한 회피반응을 보이거나 또는 hair를 떼면서 즉시 움찔하거나 발바닥을 핥으면 양성반응을 보인 것으로 간주하였다.¹³⁾ 이렇게 측정된 역치가 4.0 g 이하인 쥐들만을 대상으로 하였고 약물투여 전에 측정된 수치를 기준으로 하였다.

약물투여 후 각 약물의 작용을 고려하여 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 열성 자극에 대한 통증의 역치를 측정하였고, 이질통의 역치는 180분까지 측정하였다. 약물의 투여용량과 투여시기는 예비실험의 결과와 경험을 토대로 하여 정하였다.

투여약물

투여약물은 항침해효과를 보기위해 HP test 20분 전에 복강내로 brimonidine (RBI, USA) 100, 300, 1,000 µg을 투여하였고 척수신경 결찰 후의 변화를 보기 위해서는 5분 전에 brimonidine 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 µg을 척수강내로 투여하였다. 항이질통 효과를 측정하기 위한 실험에서는 brimonidine 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0 µg을 이질통의 역치를 측정하기 5분 전에 척수강내로 투여하였다. Yohimbine (RBI, USA)이 brimonidine의 항이질통 효과를 역전시키는 정도가 최대가 되도록 하기위해 brimonidine의 척수강내 투여 15분 전에 yohimbine 1.0 mg/kg을 복강내로 투여하였다. 투여약제는 모두 생리식염수에 용해시켜 만들었으며 yohimbine의 경우는 일단 DMSO (dimethyl sulfoxide)용액에 녹인 다음 생리식염수에 용해시켜 만들었다. 복강내로 투여하는 경우는 1 ml 용량으로 만들어 주사하였으며, 척수강내로 투여하는 경우에서 10 µl 용량에 각 농도의 약제들을 만들어 카테테르에 연결한 Hamilton 주사기(Hamilton Co., USA)로 주입하였고 뒤이어 동량의 생리식염수를 주사하였다. 약물주입과 측정은 실험자가 결과에 대한 영향을 주지 않도록 맹검적으로 실시하였다.

첫 번째 실험에서는 brimonidine이 투여경로에 따라 열성자극에 대한 진통효과를 나타내는 정도를 비교하였다. 약물투여 전에 측정된 값을 기준으로 정하였고 약제주입 후에는 각 시간대에 나타나는 반응을 측정된 후 계산공식에 의해 통증에 대한 역치를 구하였다. 두 번째 실험은 척수신경을 결찰한 후 열성자극에 대한 brimonidine의 진통작용을 비교하였으며, 척수강내 투여 후 척수부위에서의 작용여부는 2시간 이내에서의 최대효과를 비교하여 판정하였다. 세 번째로 척수신경 결찰 후 brimonidine을 투여한 후 가벼운 접촉성 자극에 대한 기계적 항이질통 효과를 확인하였는데 척수강내 약물투여 후 척수부에서의 작용여부는 대체로 1시간 이내에 나타남으로 그 사이에서의 최대효과를 비교하여 보면 투여약물의 효과판정이 가능하다. 마지막으로 현저한 항이질통 효과를 나타내는 경우 작용기전을 알아보려고 α₂ 아드레날린성 수용체 길항제인 yohimbine을 투여하여 항이질통 효과가 다시 반전되는지를 실험하였다.

투약효과는 각 군에서 최대효과(%MPE; maximal

possible effect)를 다음의 공식을 이용하여 구하였다.

$$\text{항침해효과}(\% \text{MPE}) = \frac{(\text{투약 후 반응시간} - \text{투약 전 반응시간})}{(40\text{초} - \text{투약 전 반응시간})} \times 100$$

$$\text{항이질통 효과}(\% \text{MPE}) = \frac{(\text{투약 후 역치} - \text{투약 전 역치})}{(15\text{ g} - \text{투약 전 역치})} \times 100$$

통계분석

통계분석은 필요에 따라 unpaired와 paired t-test를 사용하였으며, One Way ANOVA 후에 multiple comparison test로써 Dunn 혹은 Tukey method를 사용하였다. 모든 data는 평균 $\pm$ 표준오차로 나타내었으며 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미있는 것으로 간주하였다. 통계학적 처리를 위하여 SigmaStat (version 2.03, SPSS Inc., USA)을 사용하였다.

결 과

실험대상으로 삼은 대부분의 수술 쥐에서 신경 결찰 후 4.0 g 이하의 접촉유발성 이질통을 나타내었다.

Fig. 1. Dose response curves for intrathecally and intraperitoneally administered brimonidine by hot plate test. The response is represented as %MPE versus log dose (μg). Each point represents the mean $\pm$ SEM.

정상쥐에서 복강 및 척수강내 투여시 시간경과에 따른 열성자극에 의한 항침해효과

Brimonidine 복강내투여 후 열성자극에 의한 항침해 효과의 정도는 용량 의존적으로 증가하였다(Fig. 1). 척수강내 투여의 경우 시간경과에 따른 변화는 최대농도인 $3.0\mu\text{g}$ 군에서 30-45분에서 최대억제효과를 나타내었으며 이후 서서히 감소하다가 90분 경에는 기준치 수준으로 회복되었다(Fig. 2). $3.0\mu\text{g}$ 군에서는 30, 45분치는 기준치와 비교하여 통계적으로 의미있는 증가를

Fig. 2. The time course of the antinociceptive effect (%MPE) of intrathecally administered brimonidine by hot plate test. Each point represents the mean $\pm$ SEM. *: $P < 0.05$.

Fig. 3. The time course of the antinociceptive effect (%MPE) of intrathecally administered brimonidine by hot plate test after spinal nerve ligation. Each point represents the mean $\pm$ SEM. *: $P < 0.05$ compared to baseline value.

보였다($P < 0.05$). 용량반응곡선에서 보이는 것처럼 척수강내로 투여한 경우 용량 의존적으로 항침해효과를 나타냈지만 $3.0\mu\text{g}$ 의 최대치도 $54.1 \pm 13.3\%$ 정도였다(Fig. 1).

척수신경 결찰쥐에서 척수강내 투여시 시간경과에 따른 열성자극에 의한 항침해효과

척수신경 결찰 후 실험에서 15, 30, 45분 후 약물효과가 기준치에 비해서는 통계적으로 의미있게 증가되어 있었으나($P < 0.05$) 고농도인 $3.0\mu\text{g}$ 투여군의 30분 치에서도 30% 정도의 최대효과 만을 나타내

Fig. 4. Dose response curve for the antinociceptive effect of brimonidine by hot plate test before and after spinal nerve ligation. The response is represented as %MPE versus dose (μg). Each point represents the mean $\pm$ SEM.

Fig. 5. Dose response curve for the antiallodynic effect of brimonidine by von Frey hair test. Each point represents the mean $\pm$ SEM.

는 것으로 보아 열성 유해자극에 대한 항침해 효과에서는 중등도의 효과를 보였다(Fig. 3). 전체적으로 신경손상 후 동일 투여용량에서 brimonidine 투여에 의한 항침해 효과가 약간 감소되어 있었다(Fig. 4).

척수강내 투여 Brimonidine의 항이질통 효과

Brimonidine의 ED_{50} 는 $0.1\mu\text{g}$ 이었다(실험도구간; $0.04 - 0.23\mu\text{g}$). Brimonidine은 용량 의존적으로 항이질통효과를 나타내었고(Fig. 5) 각 농도에서 척수강내 투여 15-30분 후 최대효과를 나타내었으며, 이후 시간경과에 따라 서서히 감소하여 3시간 이후에는 거의 기준치수준으로 회복됨을 보여주고 있다(Fig. 6).

Antagonistic study

α_2 아드레날린성 수용체 길항제인 yohimbine을 투여하였을 경우 15, 30, 60, 90분대에서 brimonidine의 항이질통 효과가 통계적으로 의미있게 역전되는 것을 보여주고 있다($P < 0.05$, Fig. 7). 길항제는 15분 전에 복강내로 투여한 경우 brimonidine의 항이질통효과가 최대로 나타나는 척수강내 brimonidine 투여 15-30분 경에 최대억제 효과를 보여주고 있다. Yohimbine 투여 후 시간경과에 따른 이질통역치는 brimonidine의 작용이 사라질 동안 기준치 수준과 별 차이가 없었다.

Fig. 6. The time course of the antiallodynic effect (%MPE) of intrathecally administered brimonidine by von Frey hair test. Each point represents the mean $\pm$ SEM. *: $P < 0.05$ compared to baseline value. †: $P < 0.05$ compared to saline group.

Fig. 7. The time course of the antiallodynic effect and reversal of the antiallodynic state by pretreatment with intrathecal yohimbine. Each point represents the mean $\pm$ SEM. *: $P < 0.05$ compared to brimonidine group.

고 찰

신경손상 후 접촉유발성 이질통의 기전은 경미한 자극에도 구심성 신경전달체계에서의 정보가 비정상적으로 전달되기 때문이라고 한다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 말초신경의 말단부와 후근신경절에서 자발적으로 활동성이 증가하거나,^{17,18)} 척수후각의 신경세포에서 연접부(synapse)의 변화가 생겨서¹⁹⁾ 혹은 절단된 굵은 A β 신경섬유인 유수신경의 중추부쪽 말단에서 척수후각 lamina II로 신경이 자라들어가는(sprouting) 구조적인 재편 현상에 의하여²⁰⁾ A β 신경섬유가 매개되는 통증이 발생할 수도 있다고 하였다. 또한 McLachlan 등은²¹⁾ 말초신경 손상 후 노르아드레날린성 혈관주위의 축삭돌기들이 후근신경절로 자라들어가 직경이 큰 절단된 감각신경세포 주위를 감싸게 되고 결국 교감신경이 분포하게 되면서 교감신경 자극이 이러한 신경을 반복 자극하면서 이질통이 유발된다고 하였으나 아직도 정확한 기전은 잘 모르는 실정이다.

동물실험에서 이질통을 억제하는 약물들로는 α_2 아드레날린성 수용체 작용제, NMDA 수용체 길항제, GABA 수용체 작용제 및 adenosine 수용체 작용제 등이 알려져 있다.²²⁻²⁴⁾ α_2 아드레날린성 수용체는 척수의 후각(dorsal horn)과 뇌내 여러 부위에서 발견된다. Clonidine은 α_2 아드레날린성 수용체 작용제로 α_2 수용체와 imidazoline 수용체를 동시에 활성화하

여 교감신경계 활성화를 억제하는 것으로 알려져 있고²⁵⁾ 주요 부작용으로는 진정효과, 구갈, 서맥, 저혈압 및 배뇨증가 등이 있다.^{6,26)} Pertovaara 등은²⁷⁾ 척수강내로 α_2 아드레날린성 수용체 작용제를 투여한 경우 시냅스 전 C섬유에 작용하여 통증의 전도를 변화시키며 시냅스 후에는 척수후각의 침해수용체를 과분극화시켜서 신경전달물질의 분비를 감소시킨다고 하였고, Detweiler 등은²⁸⁾ acetylcholine의 분비에 의해 용량에 비례하여 통증을 감소시킨다고 보고하였다.

본 실험과 유사한 신경병증성 통증모델의 실험에서 clonidine은 단일 약제로도 항침해 또는 항이질통 효과를 나타내지만 MK-801, carbachol, neostigmine, morphine 등 다른 약제들과 혼합하여 척수강내 투여시 상승적 상호작용을 나타낸다는 보고가 있다.^{4,29,30)} 따라서 opioid를 척수강내 투여시 심한 부작용이나 내성이 나타나는 경우 opioid 대신에 쓸 수 있는 약물로 생각되며 각 약물들의 사용 용량을 줄이면서도 효과를 증강시켜 부작용을 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다.

Brimonidine은 최근에 소개된 α_2 아드레날린성 수용체 작용제이며 clonidine에 비해 더욱 선택적으로 α_2 아드레날린성 수용체에 작용하는 약제이다. Brimonidine은 α_2 아드레날린성 수용체와 imidazoline 수용체에 모두 작용한다고 알려져 있으나 imidazoline 수용체보다 α_2 수용체에 친화성이 100배 강한 약제이다.⁷⁾ Brimonidine의 항고혈압 효과에 대해서는 여러 연구보고가 있지만 통증억제 효과에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.⁷⁻⁹⁾ 본 연구에서 사용한 brimonidine은 현재 안과 영역에서 임상적 사용이 시도되고 있는 약제이며,³¹⁾ 부작용으로는 안검염, 결막염, 충혈 등의 알레르기 반응과 구갈, 피로감, 두통, 경도의 평균동맥압 감소 등이 보고되었다.³²⁾ 황 등의¹⁰⁾ 보고에 의하면 brimonidine을 전처치하여 교감신경 활성을 억제시킬 수 있다고 하였는데, 이는 clonidine에서처럼 brimonidine을 투여하여도 진통 및 항이질통에 효과가 있을 것이라 예상할 수 있다.

현재 임상에서 통증치료에 쓰이는 α_2 아드레날린성 수용체 작용제로는 clonidine이 있으나 이러한 약제의 사용시 동반되는 저혈압과 심한 진정작용 같은 부작용으로 인해 그 사용에 제한을 받고 있는 실정이다. 따라서 진통작용은 더 강하고 부작용은 적거

나 조절력이 있는 약제의 개발이 필요한데 이런 점에서 clonidine보다 더욱 선택적으로 α_2 아드레날린성 수용체에 작용하는 brimonidine과 같은 새로운 약제를 통증치료에 도입하여 연구하는 것은 의미있는 일이라고 생각된다.

Brimonidine을 복강내로 투여한 경우에는 열성 자극에 의한 침해효과를 저농도에서는 효과적으로 경감시키지 못했으나 고농도(1,000 μ g)에서는 효과적인 감소를 나타내었다. 그러나 척수강내로 투여한 경우에는 복강내 투여 용량보다 적은 용량(3.0 μ g)으로도 용량 의존적으로 열성자극에 의한 침해효과를 경감시킨 것을 볼 때 brimonidine을 복강내로 투여하는 것보다는 척수강내로 직접 투여하는 것이 척수의 α_2 아드레날린성 수용체에 더욱 효과적으로 작용할 수 있는 방법이라 생각된다.

Kim 등은¹¹⁾ 신경병증성 통증모델에서 척수신경 결찰로 인해 열성자극에 대한 민감도가 증가한다고 보았는데, 본 연구에서도 전체적으로 척수신경 결찰 전에 비하여 결찰 후에 동일 투여용량에서 brimonidine에 의한 항침해효과가 약간 감소되어 나타나는 것은(Fig. 4) 같은 기전으로 생각된다. 척수강내로 clonidine을 투여할 경우 척수후각에서 acetylcholine의 농도가 증가한다는 보고가 있고,²⁸⁾ 신경병증성 통증모델에서 척수강내로 투여한 physostigmine은 용량 의존적으로 이질통을 역전시켰으나 항침해효과는 없었다는 보고를 볼 때, 신경병증성 통증모델에서 척수강내에서 증가된 acetylcholine은 열성자극에 의한 침해효과보다는 기계적 이질통을 더욱 감소시키는 것으로 보여진다.³³⁾ 본 연구에서 brimonidine에 의한 항침해효과가 상대적으로 크지않게 나타난 것도 이러한 기전으로 생각된다.

척수신경 결찰 후에 척수강내로 brimonidine을 투여한 경우 용량 의존적으로 항침해효과가 나타났으나 그 효과는 중등도였으며 지속시간은 brimonidine 투여 15-45분 사이에 의미있게 증가되어 있었다(Fig. 3). 그러나 항이질통 효과는 brimonidine 투여 15-90분 후까지 75분간 의미있게 증가되어 항침해효과에 비해 더 오래 지속됨을 볼 수 있었으며, 군간비교에서도 생리식염수를 투여한 경우에 비해 의미있게 증가되어 있음을 볼 수 있는데(Fig. 6), 이로써 brimonidine은 항침해효과보다는 항이질통 효과가 더 강하며 더 오래 지속되는 것으로 생각된다.

척수강내로 brimonidine을 투여한 후 HP test에 의한 항침해효과와 항이질통 효과는 15분부터 나타나는 것으로 보아 항침해효과나 항이질통 효과가 나타나기까지의 시간은 큰 차이가 없을 것으로 생각된다.

Brimonidine의 항이질통 효과를 clonidine과 비교해 보면 clonidine의 경우도 brimonidine과 유사한 형태의 시간 경과에 따른 반응형태를 나타내었으며 3시간 이후에는 거의 기준치수준으로 회복됨을 볼 수 있었다. 그러나 brimonidine이 clonidine에 비해 용량 반응곡선이 전체적으로 왼쪽으로 이동하여 있는 것으로 보아 같은 투여량 기준으로 볼 때 brimonidine의 억제효과가 더 높게 나타남을 알 수 있었다.

Yohimbine은 α_2 아드레날린성 수용체 길항제로 α_2 수용체를 활성화하여 교감신경계를 활성화시킨다.³⁴⁾ Yohimbine을 복강내로 투여하였을 경우 brimonidine의 항이질통 효과가 역전되는 것으로 나타났는데, 이를 통해 척수의 α_2 아드레날린성 수용체가 이질통의 전달에 관여한다고 볼 수 있다.

Clonidine에 비해 더욱 선택적으로 α_2 아드레날린성 수용체에 작용하는 brimonidine과 같은 약제를 단독으로 또는 다른 약제와 혼합하여 이질통 치료에 적용할 수 있을 것으로 생각되며, 강력한 항이질통 효과를 가진 brimonidine을 현재 임상에서 치료가 잘 되지 않고 있는 이질통 치료에 사용함으로써 효과를 증대시킬 수 있다는 점에서 임상적용의 가능성이 있다고 생각된다. 그러나 알레르기반응과 전신적 부작용이 보고되어 있으므로³²⁾ 임상에 적용하기 전에 약물에 의한 부작용 등 안전성에 대한 더 많은 실험이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 신경병증성 실험쥐 모델에서 척수강내 투여한 α_2 아드레날린성 수용체 작용제인 brimonidine은 HP test에 의한 침해효과를 경감시켰으며, 약물 용량 의존적으로 기계적 항이질통 효과를 보였다. 또한 척수강내 투여경로가 효과적인 결과를 나타냄을 알 수 있었으며, brimonidine은 항침해효과보다는 항이질통효과가 더 강하며 오래 지속되는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.

2. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T: Oral clonidine premedication reduces propofol requirement for laryngeal mask airway insertion. *Can J Anaesth* 2000; 47: 627-30.
3. Takono Y, Yaksh TL: Characterization of the pharmacology of intrathecally administered α_2 agonists and antagonists in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 764-72.
4. Lee YW, Yaksh TL: Analysis of drug interaction between intrathecal clonidine and MK-801 in peripheral neuropathic pain rat model. *Anesthesiology* 1995; 82: 741-8.
5. Detweiler DJ, Eisenach JC, Tong C, Jackson C: A cholinergic interaction in α_2 adrenoceptor-mediated antinociception in sheep. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 536-42.
6. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM: Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase I. *Anesthesiology* 1989; 71: 640-6.
7. Ernsberger PR, Sestbrooks KL, Christen MD, Schäfer G: A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative I_1 -imidazoline receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: S1-10.
8. Lehman J, Koenig-Bernard E, Vitou P: The imidazoline-preferring receptor. *Life Sci* 1989; 45: 1609-15.
9. Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, Rudikoff MT, Ordman J, Chen KS, et al: The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% bromonidine. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1514-7.
10. 황규삼, 최 윤, 이소영, 이영수, 이윤경, 전희정 등: Bromonidine의 전처치가 Ketamine 마취유도시 교감신경계에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1999; 37: 125-33.
11. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
12. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
13. 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.
14. Willis WD: Mechanical allodynia: A role for sensitized nociceptive tract cells with convergent input from mechanoreceptors and nociceptors. *Am Pain Soc J* 1993; 2: 23-33.
15. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, MacKinnon SE: Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988; 32: 89-94.
16. Woolf CJ, Doubell TP: The pathophysiology of chronic pain increased sensitivity to low threshold A β -fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 525-34.
17. 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.
18. Kajander KC, Bennett GJ: Onset of a painful peripheral neuropathy in rat: a partial and differential deafferentation and spontaneous discharge in A beta and A delta primary afferent neurons. *J Neurophysiol* 1992; 68: 734-44.
19. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC: Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection and strychnine. *Pain* 1990; 42: 205-13.
20. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-8.
21. McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M: Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-6.
22. 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.
23. Yaksh TL, Pogrel JW, Lee YW, Chaplan SR: Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 207-14.
24. 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.
25. Guyenet PG: Is the hypotensive effect of clonidine and related drugs due to imidazoline binding sites? *Am J Physiol* 1997; 273: R1580-4.
26. Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM: Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology* 1987; 66: 496-501.
27. Pertovaara A: Antinociception induced by α_2 -adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol* 1993; 40: 691-709.
28. 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.
 29. 이은주, 이영수, 황재현, 한성민: 백서의 이질통 유발모델에서 척수강내 투여한 Carbachol의 진통효과 및 Clonidine과의 상호작용. 대한마취과학회지 1998; 34: 716-24.
 30. Abram SE, Winne RP: Intrathecal acetyl cholinesterase inhibitors produce analgesia that is synergistic with morphine and clonidine in rats. Anesth Analg 1995; 81: 501-7.
 31. LeBlanc RP: Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Brimonidine study group. Ophthalmology 1998; 105: 1960-7.
 32. Hoyng PF, van Beek LM: Pharmacological therapy for glaucoma. Drugs 2000; 59: 411-34.
 33. Poyhia R, Xu M, Kontinen VK, Paananen S, Kalso E: Systemic physostigmine shows antiallodynic effects in neuropathic rats. Anesth Analg 1999; 89: 428-33.
 34. Szabadi E, Bradshaw CM: Autonomic pharmacology of adrenoceptors. J Psychopharmacol 1996; 10: 6-18.
-