척수신경결찰에 의한 신경병증성 통증에서 척수강 내 Morphine의 항이질통 기전: Methysergide와 Theophylline의 영향

울산대학교 의과대학 마취통증의학과교실

김 영 국 · 신 상 호 · 황 재 현

The Mechanism of Antiallodynic Effect of Intrathecal Morphine in Neuropathic Pain Induced by Spinal Nerve Ligation: The Effect of Methysergide and Theophylline

Young Kug Kim, M.D., Sang Ho Shin, M.D., and Jai Hyun Hwang, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Management, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background: Although the efficacy of morphine in a neuropathic pain state is somewhat controversial, spinally administered morphine reversed the tactile allodynia in a previous animal study. Using a behavioral test, we examined the involvement of serotonergic and adenosine receptors in the mechanism of the antiallodynic action of the intrathecal morphine by injection of serotonergic and adenosine antagonist in a rat model of neuropathic pain induced by a spinal nerve ligation.

Methods: Male Sprague-Dawley rats were prepared with a tight ligation of the left lumbar 5th and 6th spinal nerve and a chronic lumbar intrathecal catheter implantation. Morphine 1 μ g was administered intrathecally to attenuate the tactile allodynia. Methysergide 10 μ g and 30 μ g, theophylline 20 μ g was administered intrathecally before and after the injection of morphine in order to investigate the reversal of an increased allodynic threshold by morphine. The allodynic thresholds for the left hindpaw withdrawal to von Frey hairs were assessed and converted to %MPE.

Results: The tactile allodynic threshold was significantly increased by 1 μ g of intrathecal morphine ($P < 0.05$). Methysergide 10 μ g and 30 μ g, but not theophylline 20 μ g, reversed significantly the antiallodynic effect of intrathecal morphine in pre- and post-treatment ($P < 0.05$).

Conclusions: The results suggested that the mechanism of tactile antiallodynia induced by intrathecal morphine appears to be mediated by serotonin receptor system at the spinal level in the rat model of spinal nerve ligation. (Korean J Anesthesiol 2003; 45: 762~767)

Key Words: adenosine, allodynia, methysergide, morphine, serotonin, theophylline.

서 론

말초신경 손상 후 자발통, 이질통과 통각과민 등의 특징을 나타내는 신경병증성 통증증후군이 초래되는데, 아직도 정확한 기전은 잘 모르나 교감신경의존성 통증이 이러한 이질통의 기전에 관여한다는 보고가 있다.¹⁻³⁾ 그리고 척수부에서는 흔히 다양한 신경해부학적인 변화가 유발되는데, 구

심성 유수 및 무수신경들의 퇴행성 변화,⁴⁾ 저역치에 반응하는 A β 신경섬유들의 침해자극을 전달하는 이차성 신경과의 새로운 연결부의 형성,⁵⁾ 자발방사로 척수후각신경의 민감화를 유발하는 이소성 병소의 형성,⁶⁾ 후근신경절로의 교감신경의 비정상적인 분포 등으로^{7,8)} 설명되고 있다.

말초신경 손상에 의한 기계적 이질통의 경우 척수강 내로 투여한 α 아드레날린성 수용체 작용제, 콜린성 수용체 작용제 혹은 항콜린에스터라제, GABA 수용체 작용제, NMDA 수용체 억제제, 아데노신 수용체 작용제 등이 항이질통 효과를 나타내었다.⁹⁻¹³⁾

Morphine은 오피오이드 수용체 작용제로 항이질통 작용에 아직도 논란이 많은데,¹⁴⁻¹⁸⁾ 대체로 신경병증성 통증의 경우 마약제에도 통증경감 효과가 없다는 보고와^{14,15)} 반대로 진

논문접수일 : 2003년 10월 4일

책임저자 : 황재현, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1

서울아산병원 마취통증의학과, 우편번호: 138-040

Tel: 02-3010-3858, Fax: 02-470-1363

E-mail: jhhwang@amc.seoul.kr

통효과가 있다는 보고가 있다.^{17,19)} 황재현 등은²⁰⁾ 신경 결찰에 의한 이질통 유발 쥐모델에서 morphine을 척수강 내로 투여하여 항이질통 작용을 나타내며 오피오이드 수용체가 이 기전에 일부 관여한다는 사실을 관찰한 바 있다.

Morphine의 항이질통 작용에 μ 오피오이드 수용체 외에도 척수부에 존재하는 많은 수용체 중 일부도 morphine에 의한 항이질통 기전에 관여할 수 있다고 생각되어진다. 세로토닌 수용체의 항침해작용에 대한 보고는 많지만²¹⁻²⁴⁾ 세로토닌 수용체의 항이질통 효과에 대한 보고는 아직 없다. 또한 아데노신 수용체의 항침해작용과 항이질통에 대한 보고도 많이 있다.^{12,25-28)} 따라서 이번 연구는 요부척수신경을 결찰하여 이질통을 유발한 흰쥐에서 행동학적인 방법으로 척수강 내로 투여한 morphine의 항이질통 기전에 관하여 세로토닌 수용체와 아데노신 수용체의 관련여부를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

몸무게 180-200 g의 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 유지시켰다. 통증반응을 관찰하는 모든 실험은 광주기성에 의한 오차를 줄이기 위해 오후 1시부터 오후 4시 사이의 일정한 시간대에 시행하였다.

신경병증성 통증모델의 제작

마취를 위해 4-5 vol% 엔플루란과 100% 산소가 분당 3리터로 흐르는 마취유도상자에 실험쥐를 넣은 후 움직임이 없어지면 쥐를 꺼내 마스크를 씌우고 엔플루란을 3 vol%로 하여 자발호흡을 유지시키면서 마취상태를 유지하였다. 배부를 면도하고 알코올과 베타딘으로 소독한 후 제4 요추부에서 제3 천추부까지 피부를 정중절개하고 등근육을 분리시켰다. 현미경하에서 좌측 제6 요추부 횡돌기와 천추부가 잘 노출되도록 한 후 제6 요추부 횡돌기 일부를 제거하고 척추간공을 통해 나와 비스듬히 외하부로 함께 진행하는 제4, 5 요부 척수신경을 찾아 유리봉으로 제5 요부 척수신경을 조심스럽게 분리한 후 6-0 black silk로 두 번 완전히 결찰시켰다. 같은 방법으로 천추부 상단부 장골능 직하방에서 제6 요부 척수신경을 결찰하였다.²⁹⁾ 수술부위는 지혈 확인 후 4-0 vicryl로 2단계 봉합하였고 소량의 항생제를 근주하였으며 복강내로 5 ml의 생리식염수를 주사하였다. 수술 후 7일째까지 이질통 유무를 검사하여 이질통 역치가 4.0 g 이상일 경우는 실험에서 제외시켰다.

척수강 내로 약물을 투여하기 위해 엔플루란 마취 하에서 카테터거치술을 시행하였다. 투명한 마취유도상자에 실험

쥐를 넣은 후 움직임이 없어지면 쥐를 꺼내 마스크를 씌우고 엔플루란을 3 vol%로 하여 자발호흡을 유지시키는 마취상태에서 실험쥐를 stereotaxic ear bar에 고정시키고 후두경부 정중선에서 절개하고 근육을 분리한 후 경막을 주사침으로 뚫어 척수액이 나오는지를 확인하고 길이 8.5 cm의 PE-10 튜브를 요부확장부인 제12 흉추와 제1 요추부위에 카테터의 끝이 위치하도록 척수강 내에 거치하였다.³⁰⁾

행동관찰실험

좌측 요부척수 신경결찰술과 카테터 거치술을 시행한 후 쥐가 마취에서 회복되면 보행자세, 척추의 기형, 환부측 다리의 구부림 등을 관찰하여 운동손상의 증후가 보이면 실험에서 제외시켰으며 최소한 5일 이상 경과한 뒤 몸무게가 수술전과 비슷해지면 실험을 시행하였는데 동일 쥐에서 3-4회의 시험을 시행하되 잔여효과의 영향을 없애기 위해 최소 3일 이상의 간격을 두고 실험하였다. 이질통을 관찰하기 위한 실험쥐들은 계속 이질통 역치를 측정하여 역치가 4.0 g 이상으로 계속되는 경우는 실험에서 제외시켰다.

항이질통 관찰실험은 쥐를 잘 관찰할 수 있는 바닥이 가늘고 촘촘한 철망으로 만들어진 플라스틱 실험상자에 넣고 15분 이상 적응시킨 뒤 쥐의 움직임 등이 조용해지면 8개의 연속된 굵기의 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 양성 반응을 보인 것으로 간주하였다.³¹⁾ 이렇게 측정한 역치가 4.0 g 이하인 쥐들만을 대상으로 하였고 약물투여 전에 측정한 수치를 기준으로 하였다.

약물투여 후 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180분에 접촉 자극에 대한 회피반응을 측정하였고 이들 결과를 이질통의 역치로 계산하여 구하였다.

약물투여

투여약물은 전부 생리식염수에 용해시켜 만들었으며 모든 경우에서 10 μ l 용적에 각 농도의 약제들을 만들어 카테터에 연결한 Hamilton 주사기(Hamilton Microliter, Hamilton Co., USA)로 주사하였고 동량의 생리식염수로 카테터를 세척하였다. 첫번째 실험에서는 morphine sulfate 1 μ g (n = 10)을 30초에 걸쳐 서서히 척수강 내로 투여하였고, 대조군은 동량의 생리식염수(n = 12)를 척수강 내로 투여하여 항이질통 효과를 확인하였다. 둘째로 methysergide 10 μ g (n = 10)과 30 μ g (n = 9) 그리고 theophylline 20 μ g (n = 10)을 각각 전처치하고 5분 후에 morphine 1 μ g을 척수강 내로 투여하여 회피반응을 보았다. 마지막으로 morphine 1 μ g을 척수강

내로 서서히 투여하고 5-10분 후에 세로토닌 수용체 길항제인 methysergide 10 μ g (n = 11)과 30 μ g (n = 11) 그리고 아데노신 수용체 길항제인 theophylline 20 μ g (n = 10)을 각각 후처치하여 회피반응을 보았다.

항이질통 효과는 %MPE (maximal possible effect)를 다음의 공식을 이용하여 구하였다.

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

통계분석

통계분석은 Sigma Stat (version 2.03)을 이용하였고 필요에 따라 unpaired와 paired t-test를 사용하였으며, 시간 경과에 따른 효과를 비교하기 위해 정규분포를 나타내면 One Way Repeated Measures ANOVA를 이용하였고 정규분포가 아닌 경우는 Friedman Repeated Measures ANOVA on Ranks를 이용하였으며, multiple comparison 시에는 Bonferroni test를 비모수 검정의 경우는 Student Newman Kuels method를 사용하였다. 그리고 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다. 모든 측정치는 평균 $\pm$ 표준오차로 나타내었다.

결 과

Morphine sulfate 1 μ g을 척수강 내로 투여할 경우 회피역

Fig. 1. The time course of antiallodynic effects by intrathecally administered morphine alone and with pretreatment of theophylline or methysergide. Each point represents the mean $\pm$ SEM. *: P < 0.05 compared to baseline value, †: P < 0.05 compared to morphine 1 μ g group. Mor: morphine, Theo: theophylline, Methy: methysergide.

치가 15-90분 사이에 통계적으로 유의있게 증가하였고, methysergide 30 μ g을 척수강 내로 전처치 5분 후에 morphine sulfate 1 μ g을 투여할 경우 회피역치가 통계적으로 유의있게 역전되었으며 theophylline 20 μ g과 methysergide 10 μ g을 전처치 한 경우에는 회피역치의 변화가 없었다(Fig. 1).

생리식염수를 투여한 대조군에서는 이질통역치의 변화가

Fig. 2. The time course of antiallodynic effects by intrathecally administered morphine alone and with posttreatment of theophylline or methysergide. Each point represents the mean $\pm$ SEM. *: P < 0.05 compared to baseline value, †: P < 0.05 compared to morphine 1 μ g group. Mor: morphine, Theo: theophylline, Methy: methysergide.

Fig. 3. The pre- and post-treatment with intrathecal methysergide 10 μ g and 30 μ g, but not theophylline 20 μ g, reversed the antiallodynic effect of intrathecal morphine in rats made allodynic by spinal nerve ligation. Each bar represents the mean $\pm$ SEM. *: P < 0.05 compared to group A. Mor: morphine, Sal: saline, Theo: theophylline, Methy: methysergide.

없었다(Fig. 1, 3). 아데노신 수용체 길항제인 theophylline 20 μ g을 후처치 한 경우에는 회피역치가 역전되지 못했으나 morphine sulfate 1 μ g을 척수강 내로 투여한 5-10분 후에 methysergide 10 μ g과 30 μ g을 후처치할 경우에는 회피역치가 통계적으로 유의있게 역전되었다($P < 0.05$)(Fig. 2). Methysergide 10 μ g 투여군에서는 15분과 45분에 이질통 역치가 의미있게 증가하였고, 30 μ g 투여군에서는 30분 후에 서의 측정치만 의미있게 증가되었다(Fig. 2).

아데노신 수용체 길항제인 theophylline 20 μ g을 전처치나 후처치 한 후에 morphine sulfate 1 μ g을 투여한 경우에는 morphine의 항이질통 효과를 통계적으로 의미있게 역전시키지 못했다. 또한 세로토닌 수용체 길항제인 methysergide 10 μ g과 30 μ g을 전처치하거나 후처치 한 경우에는 항이질통 효과가 유의있게 역전되었으며($P < 0.05$), 30 μ g 투여군에서는 좀더 나은 역전효과를 보였다(Fig. 3).

고 찰

본 실험에서 morphine은 척수강 내 투여 시 항이질통 효과를 나타내었고 세로토닌 수용체 길항제인 methysergide을 전처치나 후처치한 경우 항이질통 효과가 역전됨을 관찰하였다.

신경손상 후 나타나는 접촉유발성 이질통의 기전은 경미한 자극에도 구심성 신경전달체계에서의 정보가 비정상적으로 전달되기 때문이라고 한다.^{6,32,33} 말초신경의 말단부와 후근신경절에서 자발적으로 활동성이 증가하거나,^{34,35} 척수 후각의 신경세포에서 연접부의 변화가 생겨서³⁶ 혹은 절단된 짧은 A β 신경섬유인 유수신경의 중추부쪽 말단에서 척수후각 lamina II로 신경이 자라들어가는 구조적인 재편현상에 의하여⁶ A β 신경섬유가 매개되는 통증이 발생할 수도 있다고 하였다. 또한 McLachlan 등은³⁷ 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 하였다.

Morphine과 같은 오피오이드 수용체 작용제는 항이질통 작용에 대해 논란이 있는 것으로 보고되었는데 일부에서는 임상이나 동물실험 모두에서 신경병증성 통증에 별 효과가 없다고 보고하였으나^{14,15,18} 다른 연구에서는 신경병증성 통증에서 통상적인 용량보다는 상당히 많은 농도에서 이질통을 경감시킨다는 보고도 있다.^{15,19} 최근의 연구보고에 의하면 제5, 6척수신경을 절찰한 후 유발된 기계적 이질통에 대뇌피질 내로 혹은 복강 내로 morphine을 투여하여 효과가 있었다고 한 반면 척수강 내로 투여한 경우에는 그렇지 못하였다고 하였다.¹⁷ 하지만 저자들은 이번 실험에서 morphine 1 μ g을 척수강 내로 투여하여 접촉유발성 이질통이

감소되는 것을 관찰하였으며 이러한 사실과 일치하는 연구 보고들이 있다.^{20,25,38}

Morphine이 항이질통 효과를 나타내는 것은 일차성 구심성 신경섬유가 분포하는 척수후각의 lamina II 영역에서 직경이 큰 A β 신경섬유가 자라 들어가 이차성 신경섬유와 연결되거나^{5,6,40,41} 교감신경섬유와 일차성 구심성 신경섬유들간의 비연접성 결합이 이루어져서^{6,7,37,39} 접촉성 자극에 의해 A β 신경섬유를 통한 전도자극이 전달되거나 교감신경계가 활성화되면 lamina II 부위에서 P 물질이 분비되는데 이때 morphine이 P 물질분비를 차단하거나 감소시켜 통증을 감소시킨 것으로 생각되며, 저자들은 기존의 실험연구에서 naloxone을 전처치하여 이러한 morphine의 작용을 차단함으로써 항이질통 효과를 현저하게 역전시키는 것을 관찰하였다.²⁰

세로토닌 수용체의 항침해 효과에 대한 많은 연구들이 있는데, Akunne와 Soliman은⁴² 세로토닌 수용체 억제제인 methysergide와 세로토닌 흡수 억제제인 fluoxetine을 이용하여 쥐의 침해반응에 대한 세로토닌 수용체의 통증조절에 대해 보고하였고, Yaksh와 Wilson은⁴³ 척수부에서 세로토닌이 침해역치를 변화시켜서 항침해 효과를 나타낸다고 하였는데, 이번 실험에서는 세로토닌 수용체 길항제가 morphine의 항이질통 효과를 억제하는 것으로 보아 척수부에서 침해전달 경로와의 해부학적 혹은 기능적인 상호전달체계의 연결부가 형성되어 있는 것으로 추측하여 볼 수 있다. Reimann 등은⁴⁴ 쥐모델에서 척수강 내로 투여된 morphine, 노르아드레날린 흡수억제제인 desipramine과 세로토닌이 항침해작용을 나타냈고, 이는 통증조절에 대해 오피오이드, 노르아드레날린, 그리고 세로토닌이 작용한다고 보고하였는데 황재현 등의⁴⁵ 연구 결과에 의하면 morphine의 항이질통 기전에서 오피오이드 수용체는 관련이 있으나 아드레너직 수용체는 관련이 없다고 하였고, 이번 실험의 결과에서는 세로토닌 수용체는 관련성이 있는 것으로 확인되어 항침해 전달 과정과 항이질통 전달과정 사이에 각각의 수용체계의 변화내지 연관성 여부 사이에 차이가 있는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 아직 세로토닌 수용체의 항이질통에 대한 보고는 없다.

아데노신 수용체의 항침해효과와 항이질통 효과에 대한 보고가 많은데 Lee와 Yaksh은¹² 척수강 내로 아데노신 수용체 작용제를 투여한 후에 나타난 항이질통 효과가 척수부의 아데노신 수용체와 관련이 있다고 보고하였고, Karlsten 등은²⁶ 척수강 내로 투여된 아데노신은 항침해효과가 있고, 이는 A $_1$ 아데노신 수용체와 관련이 있다고 하였으며 Sawynok 등은⁴⁶ 척수강 내로 morphine을 투여하면 아데노신의 분비를 유발함으로써 통증을 경감시킨다고 하였다. Lavand'homme와 Eisenach는²⁵ 신경병증성 통증 쥐모델에서 척수강 내로 투여된 morphine이 항이질통 효과를 나타내었고, 외인성과 내인

성 아데노신이 이 효과를 상승시킨다고 보고하였다. 이번 실험에서는 morphine의 항이질통 효과의 기전에 아데노신 수용체는 의미있는 항이질통 역전 효과가 없는 것으로 나타났다. 이러한 차이점은 아마도 비선택적 아데노신 수용체 작용제인 theophylline만을 사용하였고 한 용량만을 투여하였기 때문인 것으로 생각되며, 아직은 단정적으로 말하기는 어렵고 아마도 항이질통에 좀더 관련이 있다고 보고된 A_1 수용체 길항제들을 용량별로 투여해 보아야만 morphine의 항이질통 작용에서 아데노신 수용체의 관련성 여부에 대해 구체적인 결론을 내릴 수 있을 것으로 생각된다.

Morphine은 일부에서 μ 오피오이드 수용체를 통해 항이질통 작용이 나타난다고, 하지만 척수내의 여러 다른 수용체도 관련성이 있을 것으로 생각하였으며 황재현 등은⁴⁵⁾ 척수신경 결찰 후 이질통 유발 백서를 이용한 이전의 실험에서 항이질통 효과가 있다고 입증된 α 아드레날린성 수용체 혹은 콜린성 수용체 길항제를 morphine 투여 후 항이질통 효과가 나타난 쥐에 투여하여 이들 수용체들의 관련성이 없음을 확인하였는데, 이번 실험에서는 세로토닌 길항제인 methysergide을 척수강 내로 투여하여 morphine의 항이질통 효과가 역전됨을 확인하였으나 비선택적인 아데노신 수용체 길항제인 theophylline은 morphine의 항이질통 효과를 역전시키지 못함을 관찰하였다.

결론적으로 신경병증성 통증유발 쥐모델에서 척수강 내로 morphine을 투여하여 접촉유발성 이질통이 경감되었고, 세로토닌 수용체 억제제인 methysergide와 아데노신 수용체 억제제인 theophylline을 척수강 내로 투여한 결과 morphine의 항이질통 효과를 methysergide가 의미있게 역전시켰다. 이러한 항이질통 효과는 μ 오피오이드 수용체뿐만 아니라 세로토닌 수용체도 연관이 있을 것으로 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. Kim SH, Na HS, Sheen KS, Chung JM: Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. Pain 1993; 55: 85-92.
3. Sheen K, Chung JM: Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model. Brain Res 1993; 610: 62-8.
4. Nuytten D, Kupers R, Lammens M, Dom R, Van Hees J, Gybels J: Further evidence for myelinated as well as unmyelinated fibre damage in a rat model of neuropathic pain. Exp Brain Res 1992; 91: 73-8.
5. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. Nature 1992; 355: 75-8.
6. 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.
7. Kim HJ, Na HS, Nam HJ, Park KA, Hong SK, Kang BS: Sprouting of sympathetic nerve fibers into the dorsal root ganglion following peripheral nerve injury depends on the injury site. Neurosci Lett 1996; 212: 191-4.
8. Chung K, Kim HJ, Na HS, Park MJ, Chung JM: Abnormalities of sympathetic innervation in the area of an injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain. Neurosci Lett 1993; 162: 85-8.
9. Yaksh TL, Pogrel JW, Lee YW, Chaplan SR: Reserval of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoreceptor 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. Hwang JH, Yaksh TL: The effect of spinal GABA receptor agonist on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model. Pain 1997; 70: 15-22.
12. 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.
13. Hwang JH, Hwang KS, Leem GK, Park PH, Han SM, Lee DM: The antiallodynic effect of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. Anesthesiology 1999; 90: 492-9.
14. Arner S, Meyerson BA: Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. Pain 1988; 33: 11-23.
15. 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.
16. 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.
17. Portenoy RK, Foley KM, Inturrici CE: The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: New hypotheses derived from studies of opioid infusions. Pain 1990; 43: 273-86.
18. Nichols ML, Bian D, Ossipov MH, Lai J, Porreca F: Regulation of opioid antiallodynic efficacy by cholecystokinin in a rat model of neuropathic pain in rats. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 1337-45.
19. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ: Morphine responsiveness of chronic pain: Double blind randomized cross-over study with patient controlled analgesia. Lancet 1992; 339: 1367-71.
20. 황재현, 이정혜, 김영국, 박종연, 이동명: 신경결찰에 의한 신경병증성 통증에서 척수강 내 투여 Morphine에 대한 작용 기전: Naloxone의 영향. 대한마취과학회지 2000; 38: 689-96.
21. Hammond DL, Yaksh TL: Antagonism of stimulation-produced antinociception by intrathecal administration of methysergide or phentolamine. Brain Res 1984; 298: 329-37.

22. Roberts MH: 5-Hydroxytryptamine and antinociception. *Neuropharmacology* 1984; 23: 1529-36.
23. Wang JK: Antinociceptive effect of intrathecally administered serotonin. *Anesthesiology* 1977; 47: 269-71.
24. Schmauss C, Hammond DL, Ochi JW, Yaksh TL: Pharmacological antagonism of the antinociceptive effect of serotonin in the rat spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1983; 90: 349-57.
25. Lavand'homme PM, Eisenach JC: Exogenous and endogenous adenosine enhance the spinal antiallodynic effect of morphine in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 1999; 80: 31-6.
26. Karlsten R, Post C, Hide I, Daly JW: The antinociceptive effect of intrathecally administered adenosine analogs in mice correlates with the affinity for the A1-adenosine receptor. *Neurosci Lett* 1991; 121: 267-70.
27. Sweeney MI, White TD, Sawynok J: Involvement of adenosine in the spinal antinociceptive effect of morphine and noradrenaline. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 657-65.
28. De Lander GE, Keil GJ: Antinociception induced by intrathecal coadministration of selective adenosine receptor and selective opioid receptor agonists in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 943-51.
29. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
30. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
31. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 1994; 53: 55-63.
32. 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.
33. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE: Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988; 32: 89-94.
34. 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.
35. 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: 734-44.
36. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC: Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effect of a chronic constriction injury, transected and strychnine. *Pain* 1990; 42: 205-13.
37. McLachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M: Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-6.
38. Hwang JH, Hwang KS, Choi Y, Park PH, Han SM, Lee DM: An analysis of drug interaction between morphine and neostigmine in rats with nerve ligation injury. *Anesth Analg* 2000; 90: 421-6.
39. Devor M, Janig W, Michaelis M: Modulation of activity in dorsal root ganglion neurons by sympathetic activation in nerve-injured rats. *J Neurophysiol* 1994; 71: 38-47.
40. Shortland P, Woolf CJ: Chronic peripheral nerve section results in a rearrangement of the central axonal arborizations of axotomized A beta primary afferent neurons in the rat spinal cord. *J Comp Neurol* 1993; 33: 65-82.
41. Lekan HA, Carlton SM, Coggeshall RE: Sprouting of A β fibers into lamina II of the rat dorsal horn in peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 1996; 208: 147-50.
42. Akunne HC, Soliman KF: Serotonin modulation of pain responsiveness in the aged rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48: 411-6.
43. Yaksh TL, Wilson PR: Spinal serotonin terminal system mediate antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208: 446-53.
44. Reimann W, Schlutz H, Selve N: The antinociceptive effect of morphine, desipramine, and serotonin and their combinations after intrathecal injection in the rat. *Anesth Analg* 1999; 88: 141-5.
45. 황재현, 김영국, 박종연, 이은주: 척수신경결찰에 의한 신경병증성 통증에서 척수강내 Morphine의 항이질통 작용기전. *대한마취과학회지* 2001; 40: 244-51.
46. Sawynok J, Sweeney MI, White TD: Adenosine release may mediate spinal analgesia by morphine. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 186-9.