

신경병리성 동통의 조절에 있어서 아드레날린계와 아편계의 상호작용*

이 배 환†

연세대학교 의과대학 임상의학연구센터, 뇌연구소

말초신경이 손상되었을 때 발생하는 신경병리성 동통 증후군(neuropathic pain syndrome)은 만성 통증의 하나로 통상적으로 동통을 억제시키는데 사용되어온 아편계 약물은 신경병리성 동통을 완화시키는데 별로 효과적이지 못하다. 하지만, α_2 -아드레날린성 체계와 아편계가 상호작용하여 동통을 더 강력히 억제할 수 있는 가능성이 있다. 본 연구는 아드레날린성 수용기에 작용하는 효능제와 길항제를 사용하여 이들 약물이 그 자체만으로도 신경병리성 동통을 억제할 수 있는가 그리고 아편계와 관련성이 있는가를 규명하기 위해 수행되었다. 그 결과 좌골신경의 분지인 tibial nerve와 sural nerve를 손상시킨 동물에서 신경 손상후 14일째 까지 기계적 이질통, 온도 이질통, 자발적 통증이 점차 발달하였다. 아드레날린성 수용기 효능제인 clonidine을 복강에 주입하였을 때 기계적 이질통, 온도 이질통이 감소하였으며, 아편계 길항제인 naloxone을 사전처치하면 clonidine의 통증 억제 효과가 역전되었다. 아드레날린성 수용기 길항제인 yohimbine을 복강에 주입하였을 때에는 동통 억제 효과가 나타나지 않았다. 이상의 결과로 미루어 볼 때 α_2 -아드레날린성 수용기 효능제는 그 자체만으로도 신경병리성 동통을 억제할 수 있으며, 신경병리성 동통을 조절하는 데 있어서 아편계와 상호작용하는 것으로 생각된다.

* 본 연구는 한국과학재단 핵심전문연구(981-0713-095-2)의 지원에 의하여 수행되었음.

† 교신저자 : 이 배 환 / 120-749 서울시 서대문구 신촌동 연세대학교 의과대학 임상의학연구센터 / bhlee@yumc.yonsei.ac.kr

서론

신경병리성 동통 증후군(neuropathic pain syndrome)은 만성 통증의 하나로서 말초 신경이나 조직이 손상을 받았을 때 발생하게 된다. 임상적으로 신경병리성 동통 증후군을 가진 환자들에게서 관찰되는 증상으로는 자발적 통증(spontaneous pain), 이질통(allodynia; 정상적으로는 통증을 일으키지 않는 무해한 자극에 대해 통증이 발생하는 현상), 과통증(hyperalgesia; 정상적으로도 통증을 일으킬 수 있는 유해한 자극에 대해 통증이 일어나는 현상) 등이 있다.

심한 통증을 처치하는 데는 일반적으로 아편제가 주로 사용되어왔다. 아편제를 사용하면 통증이 쉽게 가라앉지만 부작용 때문에 제한점이 많다. 대표적인 부작용으로는 호흡이 억제될 수 있는 것처럼 위험하기도 하고, 변비, 구역질과 같이 불편한 점이 많다. 그리고 신경계의 질병이나 손상으로 유발되는 신경병리성 동통에는 별로 효과적이지 못하다(Arner & Meyerson, 1988). 그러므로 신경병리성 동통 증후군은 종종 전통적인 약리적 치료에 저항적이라고 할 수 있다. 동물을 사용한 연구에서도 일반적으로 morphine에 의한 통각억제가 만성적인 척수 손상 쥐에서는 감소되는데(Suiciak & Advokat, 1989), 이러한 사실은 인간 환자에 있어서의 신경병리성 동통에서 보고된 아편제 약물의 효능성 감소에 비견된다고 할 수 있다. 이 때문에 신경병리성 동통의 치료에 관한 다른 접근이 요구되게 되었다. clonidine과 같은 α_2 -효능제를 전신계에 투여하면 진통 작용이 일어난다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다(Nabeshima, Matsuno, Sugimoto, & Kameyama, 1987). 그렇지만 이들은 자주 혈압 상승과 같은 부작용을 수반한다(Yasuoka & Yaksh, 1983). 그러므로 아편제나 아드레날린성 약물을 단독으로

투여하면 필연적으로 부작용을 동반하게 된다. 이러한 문제점 때문에 서로다른 약물을 복합적으로 투여하려는 연구가 진행되어 왔다. 이와 관련하여, 이전의 많은 연구에 의하면 아드레날린성 효능제(adrenergic agonist)가 아편제의 진통 작용을 증진시킨다고 한다. 이를테면, amphetamine이나 desipramine은 수술 후 동통 환자에게서 morphine의 진통 작용을 증진시킨다(Forrest, Brown, Brown, Defalque, Gold, Gorden, James, Katz, Mahler, Schroff, & Teutsch, 1977; Gorden, Heller, Gear, & Levine, 1993; Levine, Gordon, Smith, & McBryde, 1986). 또한 α_2 -아드레날린성 수용기 효능제인 clonidine을 아편제와 함께 투여하면 수술 후 진통 효과를 증진시킨다(Gorden, Heller, & Levine, 1992; Rostaing, Bonnet, Levron, Vodinh, Pluskwa, & Saada, 1991; Vercauteren, Lauwers, Meert, De Hert, & Adriaensen, 1990).

Levy 등(Levy, Leiphart, & Dills, 1994)은 clonidine 대신 clonidine과 같이 α_2 효능제이지만 약간 다른 tizanidine을 사용하였는데, 그들은 신경병리성 동통 모델로 Bennett과 Xie(1988)의 동물 모델을 사용하여 척수 경막내에 아편제인 morphine과 α_2 -아드레날린성 효능제인 tizanidine을 주입한 결과 진통 작용이 일어난다는 것을 보고하였다. 또한 Yaksh 등(Yaksh, Pogrel, Lee, & Chaplan, 1995)은 Kim과 Chung(1992)의 모델을 사용하여 마찬가지로 척수 경막내에 α_1 , α_2 효능제 및 아편제 약물을 주입한 결과, 신경의 손상으로 발생한 촉각 이질통(tactile allodynia)이 α_2 효능제와 아편제에 의해서는 완화되는 반면, α_1 효능제 및 아편제 약물에 대해서는 변화가 없다는 것을 관찰하였다.

한편 아편성 진통 작용에 α_2 -아드레날린성 수용기가 기여하는 바를 알아보기 위해 Gear 등(Gear, Gordon, Heller, & Levine, 1995)은 비교적 선

택적인 α_2 -아드레날린성 길항제(antagonist)인 yohimbine을 수술전에 투여한 다음 수술후 동통을 호소하는 환자에게 morphine을 투여한 후 발생하는 진통 작용에 미치는 효과를 알아본 결과, yohimbine 자체는 진통 효과가 없었지만, morphine의 진통 작용이 yohimbine에 의해 증진됨을 관찰하였다. 이러한 결과는 α_2 -수용기 효능제인 clonidine이 수술 후 동통 모델에서 아편계의 진통 작용을 증진시킨다는 이전 연구들(Bernard, Hommeril, Passuti, & Pinaud, 1991; Carabine, Milligan, Mulholland, & Moore, 1992; De Kock, Crochet, Morimont, & Scholtes, 1993; Delaunay, Leppert, Dechaubry, Levron, Liu, & Bonnet, 1993; Flacke, Bloor, Flacke, Wong, Dazza, Stead, & Laks, 1987; Hamilton, 1992; Mogensen, Eliassen, Ejlersen, Vegger, Nielsen, & Kehlet, 1992; Motsch, Graber, & Ludwig, 1990)과는 상반된다.

그러므로 α_2 -아드레날린성 효능제가 신경의 손상으로 인한 동통에 관한 morphine의 효과를 증진시킨다는 보고가 있는 반면(Gorden et al., 1992; Rostaing et al., 1991; Vercauteren et al., 1990), α_2 -아드레날린성 길항제인 yohimbine 역시 morphine의 동통 억제 효과를 증진시킨다는 보고가 있다(Gear et al., 1995). 효능제와 길항제가 같은 효과를 낸다는 것은 역설적이다. 그러나 어느 쪽이든 α_2 -아드레날린성 약물이 아편계와 상호작용하는 것만은 사실인 것 같다. 이러한 문제를 해결하기 위해 본 연구에서는 동일한 실험에 두 가지 약물(α_2 -아드레날린성 효능제 및 길항제)을 모두 사용하여, 이들 약물이 본 연구자들이 개발한 말초신경 손상 모델(Lee, Won, Baik, Lee, & Moon, 2000)에서 단독으로도 동통 억제 효과를 나타내는가를 알아보고자 한다. 만일 α_2 -아드레날린성 약물이 동통 억제를 나타내는 동시에 아편계의 일부에 관여한다면 아편계 약물의 길항

제인 naloxone으로 역전될 수 있을 것이다. 따라서 naloxone의 사전처치에 따른 α_2 -아드레날린성 효능제 및 길항제의 효과를 알아보고, 이를 통해 신경병리성 동통을 조절하는데 있어서 아드레날린계와 아편계가 상호작용하는가를 알아보고자 한다.

방 법

신경병리성 동통 모델 제작

실험동물로는 체중 150-200 g내외의 흰쥐 60 마리를 사용하였다. 먼저 halothane으로 쥐를 마취시킨 후 뒷다리 피부의 털을 깎고 povidone iodine 용액과 isopropyl alcohol로 소독하였다. 피부를 절개한 후 실체 증 현미경을 사용하여 좌골 신경을 찾아 좌골신경에서 tibial nerve와 common peroneal nerve 및 sural nerve를 확인한 후 microforcep으로 주변 조직 및 혈관으로부터 분리시킨 다음, common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve와 sural nerve는 현미경 하에서 6.0 견사로 결찰한 후 미세 수술 가위로 절단하였다(Lee et al., 2000). 절개된 부위는 kanamycin을 점적하고 피부를 봉합하여 회복한 후 다음 실험에 들어갔다.

동통 반응의 관찰

신경병리성 동통에 관한 행동 검사는 수술전, 수술후 여러 차례에 걸쳐 시행하여 수술 후 2주 까지 관찰하였다.

자발적 통증을 검사하기 위하여 19마리의 동물을 사용하였으며, 상온(섭씨 20 ± 2 °C)에서 아크릴판 위에 사각으로 된 돔을 설치하고 그 속에 쥐를 들여놓고 5분간 적응시킨 후 다음 5

분간 뒷발을 들어 올리는 시간을 측정하여 이를 자발적 동통의 지표로 삼았다.

외부 자극에 대한 철회반응(withdrawal response)을 보기 위해 실험 동물을 망으로 된 cage에 옮겨 안정시킨 후 실험을 진행하였다. Lee 등(2000)에 의하면 이들 말초신경이 손상된 동물에서 이질통이 일어나는 수용야는 뒷다리 발목부근 내측부위이다. 기계적 이질통은 19마리의 동물에서 von Frey filament를 8mN의 강도에서 수초 간격으로 수용야에 각각 10회씩 자극하여, 발의 철회반응의 횟수를 얻어 백분율로 표시하였다. 온도이질통은 22마리의 동물에서 acetone을 양쪽 발에 5분 간격으로 각각 5회씩 주사기를 이용, 통각유발부위에 가하여 철회반응의 횟수를 센 다음 백분율을 자료로 삼았다.

실험절차

neuropathic pain 수술후 2주일째 되는 날 약물 검사를 실시하였다. 서로 다른 날짜에 약물을 복강에 주입하였으며, 순서는 무선적으로 선택하였다. 이때 사용한 약물은 다음과 같다: clonidine (200ug/kg), yohimbine(2mg/kg), naloxone(5mg/kg) + clonidine, naloxone + yohimbine, saline. 약물을 주입한 다음 15분 후 위와 마찬가지로 spontaneous pain, mechanical allodynia, cold allodynia를 검사하였다. naloxone은 clonidine과 yohimbine 주입 5분전에 복강으로 주입하였다. 각 약물의 주입 및 검사는 최소한 2일간의 간격을 두고 시행하였다.

자료 분석

실험 자료는 평균 \pm 표준오차의 형태로 표시하였다. 통증의 발달에 관한 자료는 Sigma Stat 2.0(Jandel)을 이용하여 Friedman Repeated Measures

Analysis of Variance on Ranks 및 Dunnett의 사후검증을 통해 분석하였다. 각 약물의 효과는 Wilcoxon Signed Rank test를 통해 분석하였다.

결 과

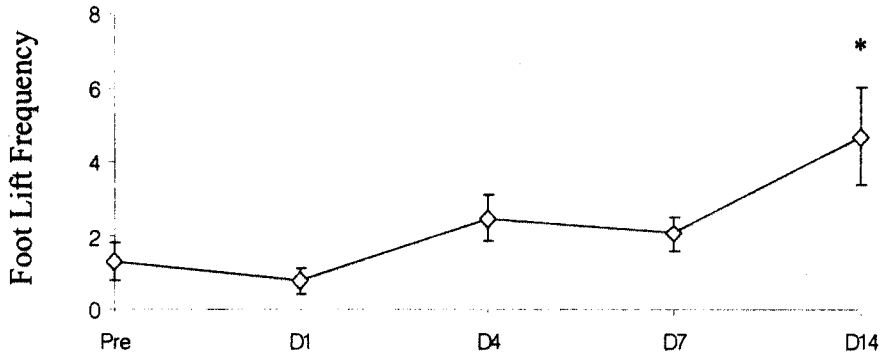
신경병리성 동통의 발달

tibial nerve와 sural nerve가 손상된 동물들은 기계적 이질통, 온도 이질통, 자발적 통증 등 신경병리성 동통 증후군을 나타내었다. 그림 1A에는 말초신경이 손상된 동물에서 나타난 기계적 이질통을 볼 수 있는데, 신경손상 전(Pre)에는 반응이 거의 없던 동물이 신경을 손상하게 되면 점차 기계적 자극에 대한 통증이 발달하여 손상 후 4일째(D4)부터 미약한 기계적 자극에 대해 격심한 통증을 경험한다는 것을 알 수 있다. 그림에서 별표(*)는 Friedman Repeated Measures ANOVA on Ranks를 실시한 후 Dunnett의 Multiple comparison을 수행한 결과 수술전(Pre)의 수행에 비해 수술후 수행이 유의미하게 증가한 것을 나타낸다.

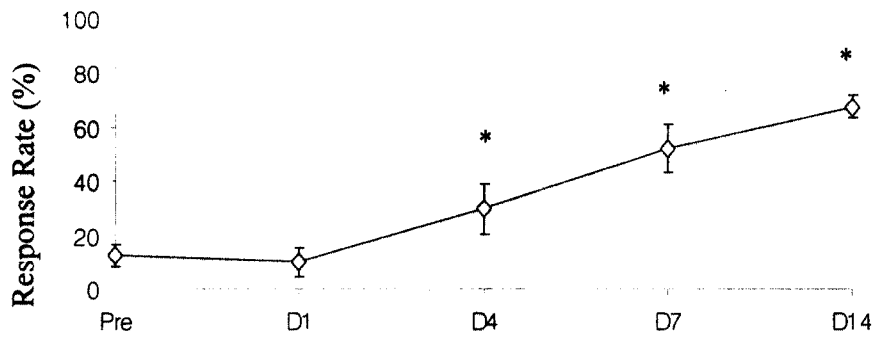
그림 1B는 acetone을 말초의 수용야에 가했을 때 나타나는 온도 이질통을 보여주고 있다. 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 말초신경이 손상된 후 1일째(D1)부터 온도이질통이 발생하며 점차 증가하여 손상후 14일째(D14)에 가장 격심한 온도 이질통을 나타낸다는 것을 알 수 있다.

외부자극이 전혀 가해지지 않는 상태에서도 통증이 발생하는 자발적 통증은 그림 1C에 제시되어 있다. 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 말초신경이 손상된 후 점차 자발적 동통이 증가하다 14일째(D14)에 심한 자발적 통증이 나타나는 것을 알 수 있다.

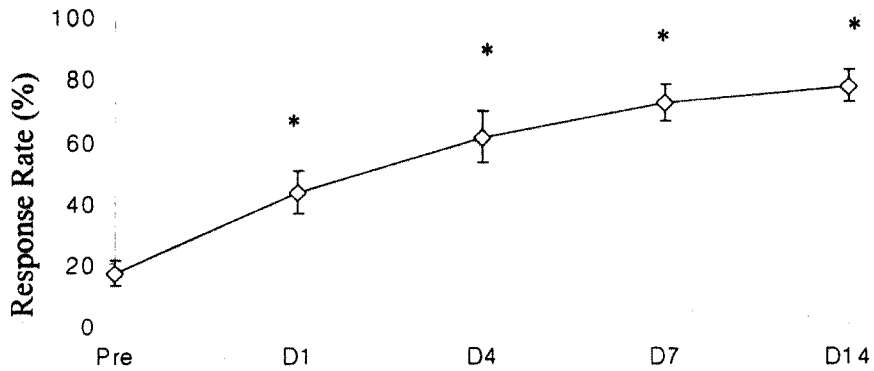
A. Spontanouse Pain



B. Mechanical Allodynia



C. Cold Allodynia



Postoperative Time

그림 1. 말초신경 손상후 신경병리성 동통의 발달

아드레날린성 약물의 동통 억제 효과 및 아편계 약물과의 상호작용

아드레날린성 약물과 아편계 약물의 상호작용을 알아보기 위해 이들 약물을 동물의 복강에 주입한 효과를 비교한 결과는 그림 2에 제시되어 있다. α_2 -아드레날린성 효능제인 clonidine을 복강에 주입하면, 주입전(Pre)에 비해 기계적 이질통이 감소하였다(Wilcoxon Signed Rank test, $p < .05$, $n=19$, 그림 2A). 그림에서 별표(*)는 약물 주입 전후의 유의미한 차를 나타낸다. 반면에 α_2 -아드레날린성 길항제인 yohimbine을 복강에 주입하면 기계적 이질통이 완화되지 않았고, 통계적으로도 유의미하지 않았을 뿐만 아니라 오히려 증진되는 경향을 나타내었다($p > .05$, 그림 2A). 아편계 길항제인 naloxone을 사전주입하고 α_2 -아드레날린성 효능제인 clonidine을 주입하면 clonidine의 주입으로 감소한 기계적 이질통이 역전되는 것을 관찰할 수 있었다(그림 2A). 그림 2A에서 '#' 표시는 naloxone을 사전처치하고 clonidine을 주입한 경우가 clonidine만을 주입한 경우에 비해 통계적으로 유의미한 차가 존재하는 것을 나타낸다(Wilcoxon Signed Rank test, $p < .05$). 통제조건으로 생리식염수를 주입한 경우에는 주입전이나 주입후에 별다른 차가 나타나지 않았다($p > .05$).

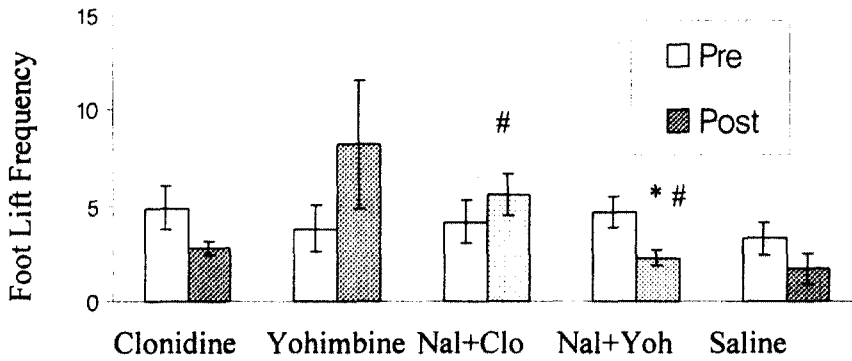
그림 2B에는 온도 이질통에 관한 아드레날린성 약물의 효과가 제시되어 있는데, clonidine을 주입하면 온도 이질통이 급격히 감소하였다(Wilcoxon Signed Rank test, $p < .05$, $n=22$, 그림 2B). naloxone을 사전 처치하고 clonidine을 주입하였을 때(Nal+Clo) clonidine의 주입으로 인한 온도 이질통의 완화효과가 감소되었다. 그림 2B에서 '#' 표시는 naloxone을 사전처치하고 clonidine을 주입한 경우가 clonidine만을 주입한 경우에 비해 통계적으로 유의미한 차가 존재하는 것을 나타

낸다(Wilcoxon Signed Rank test, $p < .05$). 그렇지만 naloxone을 사전처치하고 clonidine을 주입하더라도 여전히 약물 주입 전 보다는 온도 이질통이 감소하였다(Wilcoxon Signed Rank test, $p < .05$). yohimbine만을 주입하거나 naloxone을 사전 처치하고 yohimbine을 주입하였을 때(Nal+Yoh)에는 별다른 변화가 없었으며, 식염수를 주입한 경우에도 온도 이질통의 변화는 관찰되지 않았다.

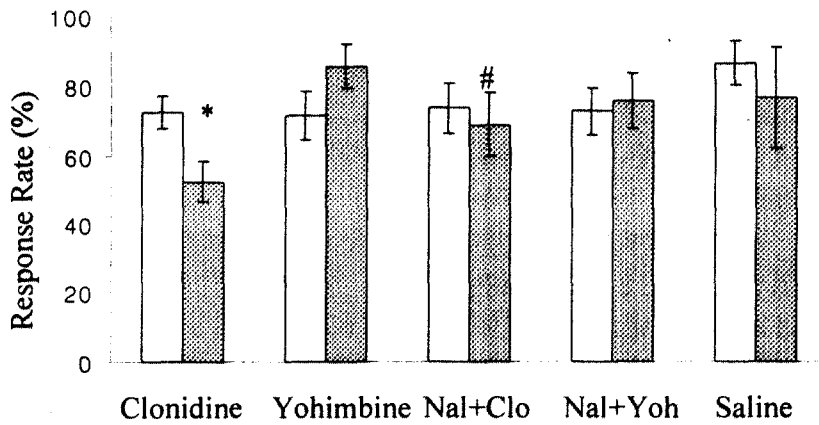
자발적 통증에 미치는 약물 효과는 그림 2C에 제시되어 있다. clonidine을 주입하면 자발적 통증이 감소하는 경향은 있었으나 통계적으로 유의미하지는 않았다(Wilcoxon Signed Rank test, $p > .05$, $n=19$). naloxone을 사전 처치하고 clonidine을 주입하면 clonidine의 주입으로 인한 통증 감소 효과가 역전되었다. 그림 2C에서 '#' 표시는 naloxone을 사전처치하고 clonidine을 주입한 경우(Nal+Clo)가 clonidine만을 주입한 경우에 비해 통계적으로 유의미한 차가 존재하는 것을 나타낸다(Wilcoxon Signed Rank test, $p < .05$). yohimbine을 주입하면 자발적 통증이 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의미하지는 않았다($p > .05$). 하지만, naloxone을 사전처치하고 yohimbine을 주입하였을 때는 yohimbine의 효과가 역전되어 자발적 통증이 유의미하게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다(Wilcoxon Signed Rank test, $p < .05$, 그림 2C). 그림 2C에서 별표(*)는 약물 주입전과 주입 후의 유의미한 차를 나타내며, '#' 표시는 naloxone을 사전처치하고 yohimbine을 주입한 경우(Nal+Yoh)가 yohimbine만을 주입한 경우에 비해 통계적으로 유의미한 차가 존재하는 것을 나타낸다(Wilcoxon Signed Rank test, $p < .05$). 생리식염수를 주입한 경우에는 자발적 통증의 변화가 관찰되지 않았다.

이러한 결과를 요약해 보면 α_2 -아드레날린성 효능제인 clonidine을 복강 주입하였을 때 신경병

A. Spontaneous Pain



B. Mechanical Allodynia



C. Cold Allodynia

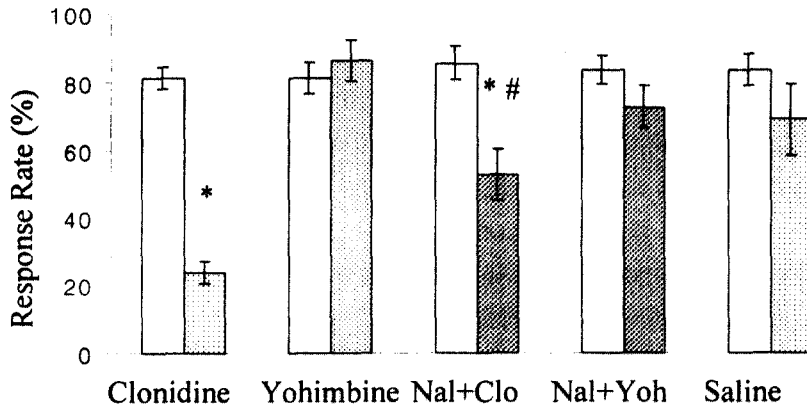


그림 2. α 2-아드레날린성 약물 및 naloxone의 복강 주입 효과

리성 동통이 감소하였으며, α_2 -아드레날린성 길항제인 yohimbine을 주입하면 동통이 증가하는 경향이 있었다. 아편계 길항제인 naloxone은 이들 아드레날린성 약물의 효과를 역전시키는 경향이 있었다. 그러므로 이와 같은 복강 주입에 의한 효과에서 관찰할 수 있는 바와 같이 아드레날린성 약물과 아편성 약물은 전신계에 주입한 경우 신경병리성 동통을 조절하는데 있어서 상호작용하는 것으로 생각된다.

논 의

말초신경의 손상으로 인한 신경병리성 동통은 매우 참기 힘들 정도로 고통스러운 것이며, 아편제를 비롯한 통상적인 진통제를 사용하더라도 자주 재발된다. 이러한 동통 증후군이 발생하는 것은 교감신경 관련 동통의 경우에는 그 기전이 비교적 잘 알려져 있으나 교감신경계 무관 동통의 경우에는 그 기전을 명확히 설명하기 어렵다. 또한 동통의 완화 방법에 있어서도 교감신경계 관련 동통은 교감신경계의 조작에 의해 완화가 가능하나 교감신경계 무관 동통은 그렇지 못하다. 이러한 문제 때문에 전통적으로 통증의 억제에 사용되어온 아편계 약물이 신경병리성 동통의 조절에 시도되어 왔다. 예를 들면 Iacono 등 (Iacono, Boswell, & Neumann, 1994)에 의하면 대표적인 아편계 약물의 하나인 morphine이 신경병리성 동통을 억제시킬 수 있지만, 별로 효과적이지 못하다는 보고도 있다(Arner & Meyerson, 1988). 더욱이 호흡 억제, 변비, 구역질과 같은 부작용이 동반되기도 한다.

clonidine과 같은 아드레날린성 효능제를 투여하면 신경병리성 동통이 억제될 수 있지만 (Nabeshima et al., 1987), 이것 역시 혈압 상승과

같은 부작용이 동반될 수 있다. 따라서 α_2 -아드레날린성 수용기 효능제와 아편계 수용기 효능제를 동시에 투여하는 것과 같은 방식을 통해 이들을 단독으로 투여할 때 필연적으로 고용량을 사용함으로써 발생할 수 있는 부작용 등을 방지하는 수단으로 많은 연구자들의 노력이 집중되어 왔다(Eisenach, D'Angelo, Taylor, & Hood, 1994).

α_2 -아드레날린성 수용기 효능제와 아편계 수용기 효능제를 동시에 투여하면, 단순한 가산적(additive) 효과 보다는 훨씬 더 큰 효과가 나타나는데, 이를 상승적 효과(synergistic effect)라 한다. 이들 약물을 함께 주입하면 따로따로 주입할 때보다 훨씬 더 낮은 용량으로도 동일한 진통 작용을 일으킬 수 있다. 실험동물을 사용한 이러한 연구결과는 실제 임상 장면에서의 통증조절에 시사하는 바가 크다.

본 연구에서는 아드레날린성 약물과 아편성 약물을 복강내에 주입하여 그 효과를 관찰하였는데, α_2 -아드레날린성 수용기 효능제는 신경병리성 동통의 완화에 매우 효과적이었지만 길항제는 그렇지 않은 것으로 나타났다. 이러한 α_2 -아드레날린성 수용기 효능제의 동통 억제 효과는 아편계 수용기 길항제의 사전 처치로 역전되었다. 이는 행동검사를 통해 아드레날린성 약물과 아편성 약물 사이에 상호작용이 일어난다는 것을 시사하는 것이다. 이러한 결과는 clonidine과 같은 α_2 -아드레날린성 효능제를 아편제와 동시에 투여함으로써 아편제의 진통 효과가 증진된다는 보고(Roerig, 1995; Meert & De Kock, 1994)와 상응한다.

본 연구에서는 약물을 복강 주입한 효과를 살펴 보았는데, 전신계에 주입된 약물은 말초뿐만 아니라 척수수준, 나아가 척수 상위의 수용기를 활성화시킬 수 있다. 동일한 약물이라도 척수상

위에 주입한 것과 척수 수준에 주입한 것은 서로 상승 효과를 나타낼 수 있다. 이를테면 morphine을 뇌실내에 주입한 것과 척수경막내에 주입한 것은 쥐(Yeung & Rudy, 1980)와 마우스(Roerig, O'Brien, Fujimoto, & Wilcox, 1984; Wigdor & Wilcox, 1987; He & Lee, 1997)에서 두 주입 부위간에 상승적 진통 효과를 나타내었다. 따라서 본 연구에서 사용한 약물들이 척수 수준과 같은 동일한 부위에서 상호작용이 일어났는지 아니면 서로다른 부위에서 상호작용이 일어났는지는 규명하기 힘들지만, 이러한 상호작용이 척수수준에서 일어날 수 있다는 것을 시사하는 연구가 있다. 예를 들어 Hylden과 Wilcox(1983)에 의하면, noradrenaline을 척수 경막내에 주입하였을 때 척수에서 morphine과 상승적으로 상호작용한다. 이와 상응하는 것으로, 아드레날린성 수용기 차단제인 phentolamine을 morphine과 함께 척수 경막내에 주입하면 뇌실과 척수 경막에 동시에 주입한 morphine 사이의 상승적 상호작용이 일어나지 않았다(Wigdor & Wilcox, 1987).

이러한 사실은 아편제와 α_2 -아드레날린성 약물의 상호작용이 척수 수준에서 일어나리라는 것을 시사하고 있지만, 그 기전은 아직 불명확하다. 그렇지만 아편계 수용기와 α_2 -아드레날린성 수용기는 척수 후각의 superficial laminae에 다수 존재하는데(Arvidsson, Riedl, Chakrabarti, Lee, Nakano, Dado, Loh, Law, Wessendorf, & Elde, 1995; Nicholas, Hokfelt, & Pieribone, 1996), 여기에서 아편제 및 아드레날린성 약물의 진통 작용이 일어나는 것으로 생각된다.

또한 α_2 -아드레날린성 수용기 효능제로서의 clonidine은 말초에서도 작용할 수 있다. 이를테면, clonidine을 neuropathic pain 환자의 피부에 도포하면 진통 효과를 나타낼 수 있다(Davis, Treede, Raja, Meyer, & Campbell, 1991). 그러나 최근의 증

거에 의하면 clonidine이 국소마취제로 작용할 수 있고, 중추 뿐만 아니라 말초에서도 비아드레날린성인 imidazoline 수용기에 작용할 수 있기 때문에 이러한 결과를 설명하기는 쉽지 않다.

한편 아편계 수용기와 α_2 -아드레날린성 수용기의 자극은 신호전달 경로상 유사한 효과를 나타낸다(Ruffolo, Nichols, Stadel, & Hieble, 1991; Law & Loh, 1992). 최근의 연구에 의하면 아편계 수용기와 α_2 -아드레날린성 수용기의 활성화는 phospholipase C의 활동을 증가시킨다(Smart & Lambert, 1996; Cotecchia, Kobilka, Daniel, Nolan, Lapetina, Caron, Lefkowitz, & Regan, 1990). 이러한 작용은 2차 신호전달자(second messenger)인 cAMP, calcium, inositol 1,4,5-trisphosphate, diacylglycerol의 세포내 농도를 변화시키고, 이들 세포내 신호전달자는 cAMP-dependent protein kinase (PKA)와 Protein kinase C (PKC)와 같은 protein kinase의 활동을 변화시킨다. 이는 다시 인산화(phosphorylation)를 통해 세포의 다른 protein의 활동을 조절한다. 그런데 Wei와 Roerig(1998)의 연구에 의하면 PKA보다는 PKC의 활동이 아편제와 α_2 -아드레날린성 수용기 사이의 상호작용을 조절하는 것으로 생각된다. 그렇지만 아직까지는 아편계 수용기와 α_2 -아드레날린성 수용기의 신호전달 기전은 밝혀지지 않은 측면이 많다. 더욱이 아편제와 아드레날린계의 신호전달 경로가 유사하더라도 그것이 신체 부위에 따라 서로 다른 결과가 나타날 수도 있으므로 두 체계간의 상호작용 기전은 단순하지가 않다.

그렇지만, Levy 등(1994)에 의하면 α_2 -아드레날린성 효능제인 tizanidine은 과통증(hyperalgesia)과 neuropathic pain의 근간을 이루는 비정상적인 기전을 선택적으로 억제하지만 척수반사 혹은 정상적인 동통 전달에는 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 그러므로 α_2 -아드레날린성 수용기

효능제는 통증 억제에 특정적으로 작용하는 것 같다. 따라서 α_2 -아드레날린성 수용기 효능제는 아편계 약물과 상승적으로 상호작용하여 신경병리성 통증을 강력히 억제할 수 있는 대안으로 고려될 수 있다. 이러한 결과와 더불어 후속 연구를 통해 아편계 수용기와 α_2 -아드레날린성 수용기에서의 구체적인 신호전달 과정이 규명되면, 특히 그 기전이나 조절방안이 잘 알려져 있지 않은 교감신경계 무관 통痛的 경우에도 아드레날린성 약물과 아편성 약물을 결합한 새로운 조절방안이 마련될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- Arner, S. & Meyerson, B. A. (1988). Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain*, 33, 11-23.
- Aridsson, U., Riedl, M., Chakrabarti, M., Lee, H.-H., Nakano, A.H., Dado, R.J., Loh, H. H., Law, P.-Y., Wessendorf, M. W., & Elde, R. (1995). Distribution and targeting of a μ -opioid redeptor (MOR1) in brain and spinal cord. *Journal of Neuroscience*, 15, 3328-3341.
- Bennett, G. J. & Xie, Y. K. (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33, 87-107.
- Bernard, J. M., Hommeril, J. L., Passuti, N., & Pinaud, M. (1991). Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology*, 75, 557-582.
- Carabine, U. A., Milligan, K. R., Mulholland, D., & Moore, J. (1992). Extradural clonidine infusions for anagesia after total hip replacement. *British Journal of Anesthesia*, 68, 338-343.
- Cotecchia, S., Kobilka, B. K., Daniel, K. W., Nolan, R. D., Lapetina, E. Y., Caron, M. G., Lefkowitz, R. J., & Regan, J. W. (1990). Multiple second messenger pathways of α -adrenergic receptor subtypes expressed in eukaryotic cells. *Journal of Biological Chemistry*, 265, 63-69.
- Davis, K. D., Treede, R. D., Raja, S. N., Meyer, R. A., & Campbell, J. N. (1991). Topical applicaton of clonidine relives hyperalgesia patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, 47, 309-317.
- De Kock, M., Crochet, B., Morimont, C., & Scholtes, J. L. (1993). Intravenous and epidural clodinine for intra and postoperrative analgesia. *Anesthesiology*, 79, 525-531.
- Delaunay, L., Leppert, C., Dechaubry, V., Levron, J. C., Liu, N., & Bonnet, F. (1993). Epidural clodinine decrease post operative requirements for epidural fentanyl. *Regional Anesthesia*, 18, 176-180.
- Eisenach, J. C., D'Angelo, R., Taylor, C., & Hood, D. D. (1994). An isobolographic study of epidural clonidine and fentanyl after cesarean section. *Anesthesia and Analgesia*, 79, 285-290.
- Fields, H. L. (1987). *Pain*. New York, McGraw-Hill.
- Flacke, J. W., Bloor, B. C., Flacke, W.E., Wong, D., Dazza, S., Stead, S. W., & Laks, H. (1987). Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, 67, 11-19.
- Forrest, W. H. Jr, Brown, B. W., Jr, Brown, C. W., Defalque, R., Gold, M., Gorden, H. E., James, K. E., Katz, J., Mahler, D. L., Schroff, P., & Teutsch, G. (1977). Dextroamphetamine with

- morphine for the treatment of postoperative pain. *New England Journal of Medicine*, 296, 712-715.
- Gear, R. W., Gordon, N.C., Heller, P. H., & Levine, J. D. (1995). Enhancement of morphine analgesia by the α_2 -adrenergic antagonist yohimbine. *Neuroscience*, 66(1), 5-8.
- Gorden, N. C., Heller, P. H., & Levine, J. D. (1992). Enhancement of pentazocine analgesia by clonidine. *Pain*, 48, 167-169.
- Gorden, N. C., Heller, P. H., Gear, R. W., & Levine, J. D. (1993). Temporal factors in the enhancement of morphine analgesia by desipramine. *Pain*, 53, 273-276.
- Hamilton, C. A. (1992). Adrenergic and noradrenergic effects of imidazoline and related antihypertensive drugs in the brain and periphery. *American Journal of Hypertension*, 5, 58S-63S.
- He, L. & Lee, N. M. (1997). Dynorphin-(2-17) restores spinal/supraspinal morphine synergy in morphine-tolerant mice. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 280, 1210-1214.
- Hyliden, J. L. K. & Wilcox, G. L. (1983). Pharmacological characterization of substance P-induced nociception in mice: Modulation by opioid and noradrenergic agonists at the spinal level. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 226, 398-404.
- Iacono, R. P., Boswell, M. V., & Neumann, M. (1994). Deafferentation pain exacerbated by subarachnoid lidocaine and relieved by subarachnoid morphine. Case report. *Regional Anesthesia*, 19(3), 212-5.
- Kim, S. H. & Chung, J. M. (1992). An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 50, 355-363.
- Law, P. Y. & Loh, H. H. (1992). Second messengers in the transduction of multiple opioid receptors' signal, in *Physiology at Drug Abuse*, pp. 39-68, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Lee, B. H., Won, R., Baik, E. J., Lee, S. H., & Moon, C.H. (2000). An animal model of neuropathic pain employing injury to the sciatic nerve branches. *NeuroReport*, 11(4), 657-661.
- Levine, J. D., Gordon, N. C., Smith, R., & McBryde, R. (1986). Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain*, 27, 45-49.
- Levy, R., Leiphart, J., & Dills, C. (1994). Analgesic action of acute and chronic intraspinally administered opiate and α_2 -adrenergic agonists in chronic neuropathic pain. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 62, 279-289.
- Meert, T. H. & De Kock, M. (1994). Potentiation of the analgesic properties of fentanyl-like opioids with α_2 -adrenoceptor agonists in rats. *Anesthesiology*, 81, 677-688.
- Mogensen, T., Eliassen, K., Ejlersen, E., Vegger, P., Nielsen, I.K., & Kehlet, H. (1992). Epidural clonidine enhances postoperative analgesia from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen. *Anesthesia and Analgesia*, 75, 607-610.
- Motsch, J., Graber, E., & Ludwig, K. (1990). Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double-blind study. *Anesthesiology*, 73, 1067-1073.
- Nabeshima, T., Matsuno, K., Sugimoto, A., Kameyama, T. (1987). Antinociceptive activity induced by tizanidine and α_2 -adrenoreceptors.

- Neuropharmacology*, 26, 1453-1455.
- Nicholas, A. P., Hokfelt, T., & Pieribone, V. A. (1996). The distribution and significance of CNS adrenoceptors examined with in situ hybridization. *Trends in Pharmacology*, 17, 245-255.
- Roerig, S. C. (1995). Decreased spinal morphine/clonidine antinociceptive synergism in morphine-tolerant mice. *Life Science*, 56, PL115-122.
- Roerig, S. C., O'Brien, S. M., Fujimoto, J. M., & Wilcox, G.L. (1984). Tolerance to morphine analgesia: Decreased multiplicative interaction between spinal and supraspinal sites. *Brain Research*, 308, 360-363.
- Rostaing, S., Bonnet, F., Levron, J. C., Vodinh, J., Pluskwa, F., & Saada, M. (1991). Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology*, 75, 420-425.
- Ruffolo, R. R., Nichols, A. J., Stadel, J., & Hieble, J. P. (1991). Structure and function of α -adrenoceptors. *Pharmacology Review*, 43, 475-505.
- Smart, D. & Lambert, D. G. (1996). The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance, *Trends In Pharmacological Sciences*, 17, 264-269.
- Sohn, J.- H., Lee, B. H., Park, S. H., Ryu, J.- W., Kim, B. O., and Park, Y. G. (2000). Microinjection of opiates into the periaqueductal gray matter attenuates neuropathic pain symptoms in rats. *NeuroReport*, 11(7), 1413-1416.
- Suiciak, J. A. & Advokat, C. (1989). Antinociceptive effect of intrathecal morphine in tolerant and non-tolerant spinal rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 34, 445-452.
- Vercauteren, M., Lauwers, E., Meert, T., De Hert, S., & Adriaensen, H. (1990). Comparison of epidural sufentanil plus clonidine with sufentanil alone for postoperative pain relief. *Anaesthesia*, 45, 531-534.
- Wei, Z. Y. & Roerig, S. C. (1998). Spinal morphine/clonidine antinociceptive synergism is regulated by protein kinase C, but not protein kinase A activity. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 287(3), 937-943.
- Wigdor, S. & Wilcox, G.L. (1987). Central and systemic morphine-induced antinociception in mice: Comparison of descending serotonergic and noradrenergic pathways. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 242, 90-95.
- Yaksh, T. L., Pogrel, J. W., Lee, Y. W., & Chaplan, S. R. (1995). Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoceptor agonists. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 272(1), 207-214.
- Yasuoka, S. & Yaksh, T.L. (1983). Effects on nociceptive threshold and blood pressure of intrathecally administered morphine and α -adrenergic agonists. *Neuropharmacology*, 22/3A, 309-315.
- Yeung, J. C. & Rudy, T.A. (1980). Multiplicative interaction between narcotic agonisms expressed at spinal and supraspinal sites of action as revealed by concurrent intrathecal and intracerebroventricular injections of morphine. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 215, 633-642.

Interaction between adrenergic and opioid systems in modulation of neuropathic pain

Baehwan Lee

Medical Research Center, Brain Research Institute,
Yonsei University College of Medicine

Neuropathic pain which is a chronic pain state can be produced by injury of peripheral nerves or tissues. Traditionally, opioids have been used to alleviate pain but have not been effective in treating neuropathic pain. A series of studies were conducted in order to elucidate whether adrenergic agents can inhibit neuropathic pain and are related to opioid system, and how adrenergic system and opioid system interact. Mechanical allodynia, cold allodynia, and spontaneous pain were developed gradually after injury to the tibial and sural nerves, peaking at 14 days postoperatively. Intraperitoneally injected clonidine, an $\alpha 2$ -adrenergic agonist, inhibited mechanical allodynia and cold allodynia. Pretreated naloxone, an opioid antagonist, reversed the effects of clonidine. Yohimbine, an $\alpha 2$ -adrenergic antagonist, rather tended to increase neuropathic pain. Pretreated naloxone tended to reverse the effects of yohimbine. The results suggest that alpha-2 adrenergic receptors interact with opioid receptors in the modulation of neuropathic pain.