

## 신경병리성 통증의 조절에 관여하는 아편계 및 NMDA계 약물의 상호작용\*

원 란<sup>\*\*,\*\*\*</sup> 윤진선<sup>\*\*</sup> 정세정<sup>\*\*</sup> 이경희<sup>\*\*</sup> 오진환<sup>\*\*</sup> 손진훈<sup>\*\*\*\*</sup> 이배환<sup>\*\*†</sup>

<sup>\*\*</sup>연세대학교 의과대학 임상의학연구소

<sup>\*\*\*</sup>경희대학교 동서의학대학원 <sup>\*\*\*\*</sup>충남대학교 심리학과

신경 또는 조직 손상으로 야기되는 신경병리성 통증(neuropathic pain)을 완화시킬 수 있는 효과적인 방법을 개발하는 것은 매우 중요한 일이다. 본 연구에서는 교감신경계 무관 통증 모델에 있어서, N-methyl-D-aspartate (NMDA) 길항제를 아편계 약물과 함께 사용하여 이들 약물이 어떤 기전을 통해 상호작용하는가를 전기생리학적으로 알아봄으로써, opioid로 완화가 힘든 신경병리성 통증의 치료에 이들 약물을 이용할 수 있는 방안을 모색하고자 한다. 이를 위해 halothane 마취하에서 흰쥐의 좌골신경 분지중 tibial nerve와 sural nerve를 절찰하고 절단함으로써 말초신경의 손상을 유도하였다. 말초신경 손상후 14일 지나 쥐를 다시 urethane으로 마취하고 아편계 효능제인 [D-Ala<sup>2</sup>,N-Me-Phe<sup>4</sup>,Gly-ol<sup>5</sup>]-enkephalin(DAMGO) ( $\mu$ ), [D-Arg<sup>2</sup>,Lys<sup>4</sup>]-Dermorphin-(1-4)-amide(DALDA) ( $\delta$ ), bremazocine( $\kappa$ )을 이온영동적으로 주입하고, NMDA 길항제인 MK-801을 정맥주입하면서 기계적 자극 및 온도 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응을 기록하였다. 그 결과 아편계 약물은 외부 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응을 억제하는 경향이 있었으며,  $\mu$ -opioid 수용기 효능제인 DAMGO의 억제 효과가 가장 강력하였다. 또한 NMDA 길항제인 MK-801을 정맥주입하고 DAMGO를 이온영동적으로 주입하면 단독으로 주입할 때 보다 훨씬 강력하게 뉴런의 반응을 억제시켰지만 DALDA나 bremazocine은 그렇지 못했다. 이러한 결과는  $\mu$ -opioid 수용기 효능제인 DAMGO가 단독으로도 신경병리성 통증을 강력히 억제하며, NMDA 길항제와 상호작용함으로써 동시 투여시에는 보다 더 강력히 억제할 수 있다는 것을 시사한다.

\* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(HMP-98-NM-2-0034).

† 교신저자 : 이배환 / 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의대 임상의학연구소 / bhlee@yumc.yonsei.ac.kr

손상된 신체 기능의 회복 내지 재활 문제는 통증의 완화와는 불가분의 관계를 맺고 있다. 특히 신경이 손상되면, 외견상으로는 정상적인 신체 형태를 갖추고는 있으나 자발적인 통증(spontaneous pain)이 존재할 수 있으며, 약한 자극에 대해서도 아주 민감하게 반응하여 통증으로 지각하는 이질통(allodynia)이 나타날 수 있다. 이러한 통증이 존재하는 한 정상적인 기능 회복은 어렵다. 따라서 신경 또는 조직 손상으로 야기되는 신경병리성 통증(neuropathic pain)을 완화시킬 수 있는 효과적인 방법을 개발하는 것은 매우 중요한 일이다.

척수의 통증 정보 전달과정, 특히 신경병리성 통증의 전달 과정에 있어서 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용기가 활성화되면 통증 전달 뉴런은 opioid에 대한 민감성이 감소된다. 이 때문에 신경병리성 통증을 완화시키기 위해 opioid를 사용하더라도 통증이 쉽게 감소되지 않는 아편계 약물에 대한 저항(resistance)이 발생하게 된다(Arner & Meyerson, 1988; Iadarola & Caudle, 1997). 그렇지만 NMDA 길항제를 opioid와 함께 처치하면 opioid에 대한 민감성이 증가하여 통증이 감소되는 효과가 나타나게 된다. 이를테면 morphine이 효과를 잘 나타내지 못하는 어떤 신경병리성 통증 모델에서는 morphine과 NMDA 길항제를 함께 투여할 경우 morphine의 통증 억제 작용을 회복시켰다(Célèrier, Laulin, Larcher, Moal, & Simonnet, 1999; Nichols, Lopez, Ossipov, Bian, & Porreca, 1997). 이러한 상승 작용(synergism)은 척수에 존재하는 통증관련 뉴런의 wind-up에 관한 전기생리학적 연구에서 lignocaine(lidocaine)과 morphine을 함께 투여할 경우에도 관찰되었는데(Fraser, Chapman, & Dickenson, 1992), 이때 lignocaine은 부분적으로나마 NMDA 수용기의 활동을 차단하는 것으로 생각된다.

그런데, 이들 약물의 상호작용은 신경병리성

통증에 관한 실험모델중 주로 교감신경계가 관여하는 교감신경계 관련 통증(sympathetically maintained pain) 모델에서 관찰된 것이다. 그러므로 교감신경계와 관련 없는 통증(sympathetically independent pain) 모델에서 어떻게 작용하는가는 불분명하다. 만일 이러한 상호작용이 교감신경계와 무관한 통증 모델에서도 작용한다면 위의 상호작용 효과는 모든 신경병리성 통증의 조절로 일반화될 수 있다. 따라서 본 연구에서는 교감신경계 무관 통증 모델에 있어서, NMDA 길항제를 아편계 약물과 함께 사용하여 이들 약물이 어떤 기전을 통해 상호작용하는가를 전기생리학적으로 알아봄으로써, 전통적으로 opioid로 완화가 힘든 것으로 알려져 있는 신경병리성 통증의 치료에 이들 약물을 이용할 수 있는 방안을 모색하고자 한다.

## 방 법

### 신경병리성 동통 모델 제작

실험동물로는 체중 150-200 gm내외의 흰쥐 68 마리를 사용하였다. 먼저 halothane으로 쥐를 마취시킨 후 뒷다리 피부의 털을 깎고 povidone iodine 용액과 isopropyl alcohol로 소독하였다. 피부를 절개한 후 실체 줌 현미경을 사용하여 좌골신경을 찾아 좌골신경에서 tibial nerve와 common peroneal nerve 및 sural nerve를 확인한 후 microforcep으로 주변 조직 및 혈관으로부터 분리시킨 다음, Lee 등(Lee, Baik, Kim, Lee, & Moon, 1996a; Lee, Baik, Lee, & Moon, 1995b; Lee, Won, Baik, Lee, & Moon, 2000b)의 방법에 따라 common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve와 sural nerve는 현미경 하에서 6.0 silk thread로 결찰한 후 미세 수술 가위로 절

단하였다. 절개된 부위는 kanamycin을 점적하고 피부를 봉합하여 회복한 후 다음 실험에 들어갔다.

#### 약물의 이온영동적 주입 및 정맥 주입

말초신경 손상 후 14일이나 쥐를 다시 urethane (1.25g/kg)으로 마취하여 전기생리학적인 연구에 들어갔는데, 먼저 인공호흡을 위해 기관(trachea)에 튜브를 삽입하고, 경정맥에는 약물 주입용 튜브를 삽입하였다. 이어 척수 뉴런의 활동을 기록하기 위해 척수 후궁 절제술(laminectomy)을 실시하여 전기자극과 세포 활동을 기록하고자하는 부위를 노출시켰다. 쥐를 stereotaxic instrument(Narishige, Tokyo, Japan)에 고정한 후 pancuronium bromide를 주사하여 근육을 마비시킨 후 인공호흡기에 연결하여 호흡시켰다. 동물의 체온은 heating pad를 이용해 직장의 온도를 37.5℃로 일정하게 유지시켰다.

척수후각에는 7-barreled microiontophoretic electrode를 내리는데 이때는 7개의 barrel 중 가운데 barrel을 기록용 전극으로 사용하였다. 나머지 6개의 barrel 중 하나는 생리식염수(165mM)로 채워 전류평형용 관으로 사용하였다 (Bassant, Lee, Jazat, & Lamour, 1991; Lee, Lamour, & Bassant, 1991). 그 외

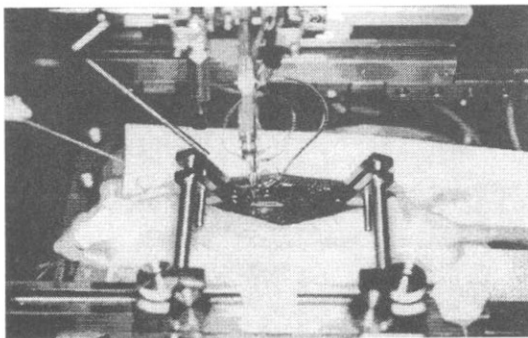


그림 1. 이온영동법

5개의 barrel에는 아편성 약물을 채웠는데 이때 사용하는 약물은  $\mu$ -수용기 효능제로는 [D-Ala<sup>2</sup>, N-MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>]-enkephalin(DAMGO, 0.01M in DW),  $\delta$ -수용기 효능제로는 [D-Arg<sup>2</sup>, Lys<sup>4</sup>]-Dermorphin-(1-4)-amide(DALDA, 4mM in saline), K- 수용기 효능제로는 bremazocine HCl(0.05M in saline)을 사용하였다 (그림 1 참조).

말초의 수용야에 von Frey filament를 사용하여 무해한 기계적인 자극을 가하고 acetone을 사용하여 무해한 온도 자극을 가하여 각각의 감각 modality에 있어 allodynia를 검사하여 척수 후각 뉴런의 반응을 관찰하였다(실험장비, 그림 2 참조). 이온영동을 위해 multibarreled microelectrode에 채운 약물들을 후각 뉴런에 가하면서 뉴런의 반응 변화를 관찰하였다. 또한 정맥에 NMDA 길항제인 MK-801 (1mg/ml/kg)을 주입하면서 이온영동으로 주입된 약물의 효과가 어떻게 변화하는가를 관찰하였다.

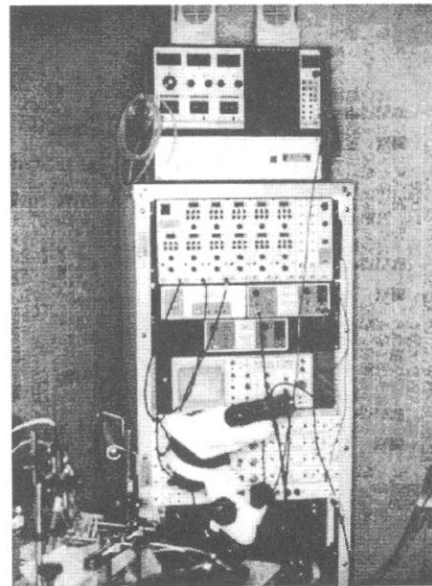


그림 2. 이온영동 및 전기생리학적 기록을 위한 장비

자료 분석

아편계 약물의 효능제를 이온영동적으로 주입한 효과는 기계적 자극 또는 온도 자극을 가하고 관찰된 뉴런의 반응을 초당 활동전위의 수로 나타내고 paired t-test를 사용하여 주입전과 비교하였다. 한편 아편계 약물의 이온영동적 주입, MK-801의 정맥주입효과, 아편계 약물의이온영동 및 MK-801의 정맥 동시 주입 효과 등은 기계적 자극 및 온도 자극에 대한 뉴런의 반응을 각 처치에 대한 억제율로 표시하였는데, 억제율은 [(처치중의 뉴런 반응수/처치전 뉴런의 반응수)×100]으로 나타내었으며, 이를 one-way ANOVA와 후속 Tukey' HSD test를 통해 검증하고, 유의수준은 0.05를 기준으로 하였다.

결 과

신경병리성 통증에 반응하는 척수 후각 뉴런의 위치 지도화

본 연구자들이 사용한 신경병리성 통증 모델에

서 외부자극에 대한 동물의 반응이 유발되는 수용야(receptive field)는 다리의 내측부위이다. 이 수용야의 자극으로 인한 척수 후각 뉴런의 반응을 관찰하기 위한 체계적인 연구를 먼저 수행하였는데, 요수 후근(dorsal root)이 척수로 들어가는 부위의 상대적인 위치에 관해 척추를 기준으로 그림 3에 제시하였다. 이때 말초 수용야에 전기자극용 전극을 설치하고 ball electrode를 사용하여 척수 표면을 따라 전후로 1mm씩 이동하며 전기자극에 의해 유발된 전위를 기록하였다. 그 결과는 그림 4에 제시되어 있다. 그림 4A는 dura matter를 제거한 상태에서 기록한 것이며, 그림 4B는 dura matter를 제거하지 않고 그대로 둔 상태에서 기록한 것이다. 이를 보면 척추를 기준으로 T13과 L1에 걸쳐 가장 큰 전위가 관찰된다는 것을 알 수 있다. 그림 5는 전류의 강도를 점차 증가시키면서 유발전위를 기록한 것으로 4mA의 전류에서 일관성 있는 유발전위가 관찰되었다. 이에 그림 4는 4mA의 강도를 가진 전류를 가하여 기록한 것이다. 한편 본 연구에서 실제로 외부 수용야에 von Frey filament를 사용하여 기계적인 자극에 반응하는 척수 후각 뉴런의 활동을 기록한 것을 보면 T13에 집중되어 있었다. 이는 본 연구의 유발

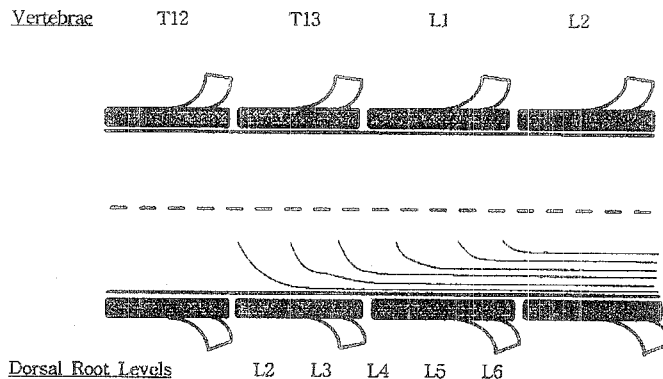
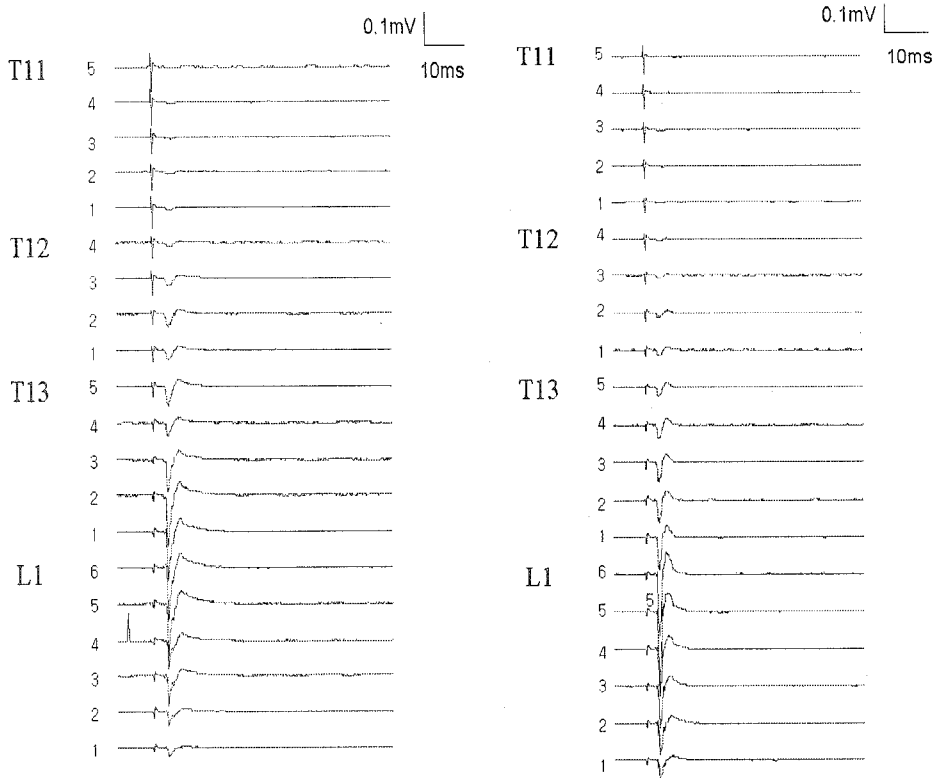


그림 3. 척추와 척수 후근의 해부학적 관련성



A. 척수 경막 제거시의 유발전위

B. 척수 경막 존재시의 유발전위

그림 4. 척수에서 기록된 유발전위. 좌: 4mA의 강도의 전류를 동측 다리에 침전극을 이용하여 자극하고, 정중선에서 0.7mm 외측, 0.1mm 간격으로 전극을 전후방으로 이동하며 척수 경막이 제거된 척수에서 기록하였다. 우: 4mA의 강도의 전류를 동측 다리에 침전극을 이용하여 자극하고, 정중선에서 0.7mm 외측, 0.1mm 간격으로 전극을 전후방으로 이동하며 척수 경막이 존재하는 척수에서 기록하였다.

전위 기록을 위한 실험과 거의 일치한다. 그러나 L1에서는 유발전위가 잘 기록되었지만 von Frey filament를 사용한 실제 말초자극에 대한 반응을 기록하지는 못했다. 이는 L2와 L3의 후근(dorsal root)이 말초 수용야의 자극에 대한 정보를 전달하며 이들이 지나는 L1 수준에서는 척수내의 전위가 아니라 척수 후근의 전위가 기록된 것으로 볼 수 있을 것이다.

자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응

그림 6에는 mechanical allodynia를 유발하기 위해 사용하는 von Frey filament (8mN)와, cold allodynia를 유발하기 위해 사용하는 acetone에 대한 척수 후각 뉴런의 반응이 제시되어 있다. 그림 6A의 뉴런은 von Frey filament에 대한 반응은 von Frey filament가 수용야에 닿을 때와 제거될 때 주로 나타난다는 것을 알 수 있다. 그림 6B에

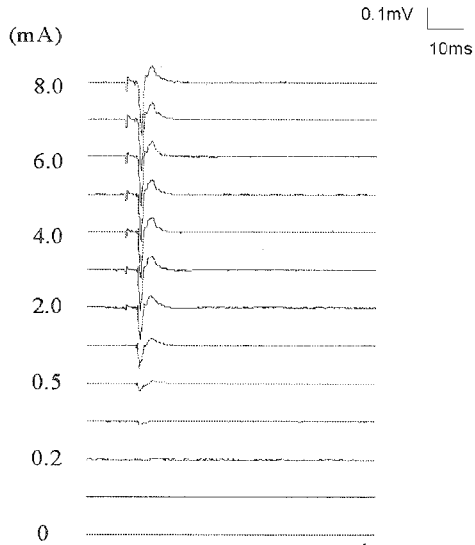
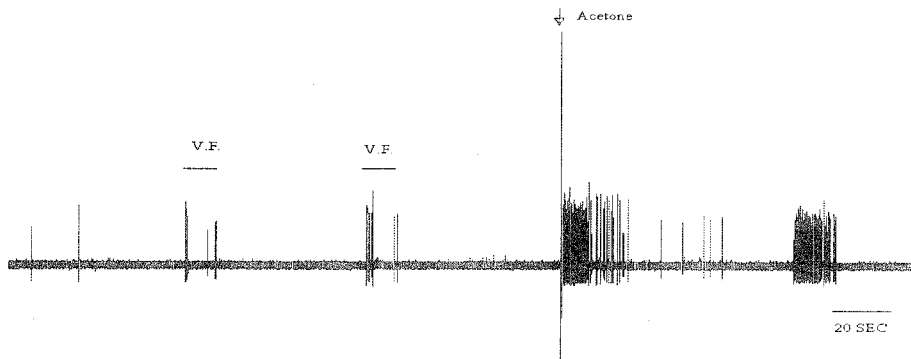


그림 5. T13 수준에서 서로 다른 강도의 자극에 의해 유발된 전위의 진폭 비교

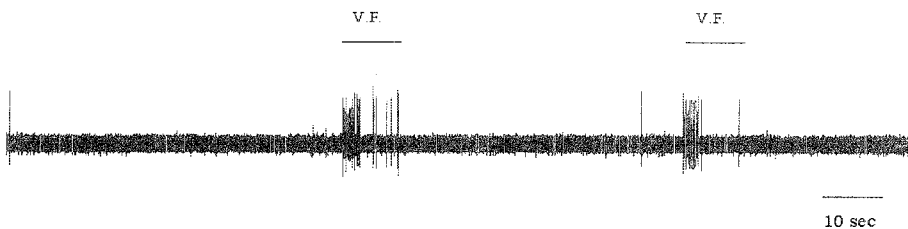
는 von Frey filament에 대한 다른 뉴런의 반응이 제시되어 있는데, 이 뉴런은 von Frey filament를 가하고 있는 동안에 지속적으로 반응이 기록되었다. 한편 아세톤에 대한 반응은 그림 6A에서 볼 수 있는 바와 같이 acetone이 기화하는 도중 반응이 지속적으로 나타남을 알 수 있다.

#### 신경병리성 통증에 대한 opioid의 이온영동적 주입 효과

그림 7은 아편계 효능제를 척수 후각에 이온영동적으로 주입하였을 때, 외부 자극에 대한 후각 뉴런의 반응에 미치는 효과를 보여준다.  $\mu$ -opioid 효능제인 DAMGO를 이온영동적으로 주입하였을

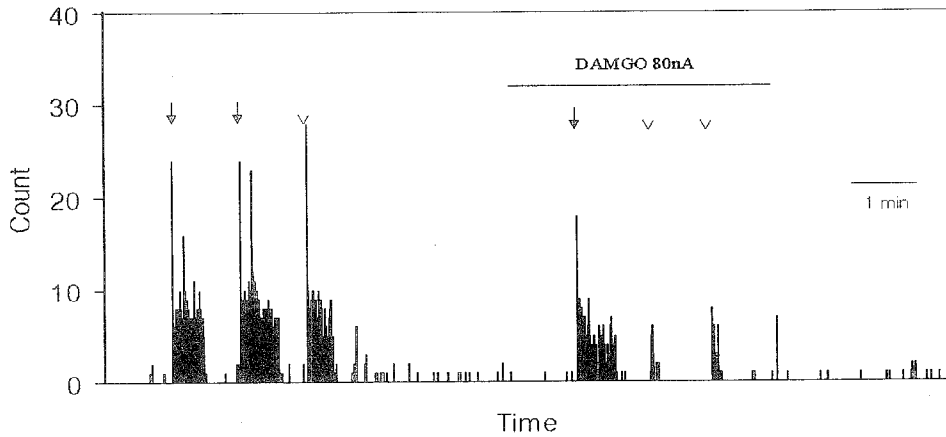


A. 기계적 및 온도 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응

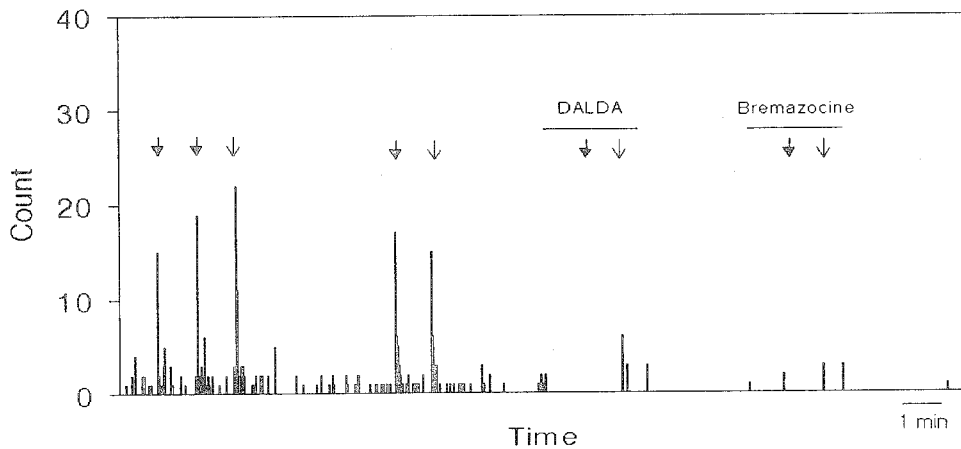


B. 기계적 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 지속적 반응

그림 6. 외부 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응 특성



A. 이온영동적으로 주입한 DAMGO가 외부 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응에 미치는 효과



B. 이온영동적으로 주입한 DALDA 및 bremazocine이 외부 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응에 미치는 효과

그림 7. 이온영동적으로 주입한  $\mu$ - (DAMGO),  $\delta$ - (DALDA),  $\kappa$ -opioid agonist (bremazocine)가 기계적 자극 (filled arrow head) 및 온도 자극(opened arrow head)에 대한 척수 후각 뉴런의 반응에 미치는 효과.

A: DAMGO의 효과, B: DALDA 및 bremazocine의 효과.

때 나타나는 반응이 그림 7A에 제시되어 있다. 가로축은 시간을 세로축은 뉴런에서 기록된 spike의 초당 수를 나타낸다. von Frey filament를 사용하여 기계적 자극을, acetone을 사용하여 온도 자극을 가하였다. 그림 7A에 제시된 뉴런은 기계적

자극과 온도 자극에 모두 반응하는 뉴런으로 80nA의 전류를 가하여 DAMGO를 주입하였을 때 기계적 자극에 대한 반응은 약간 감소하였으나 온도 자극에 대한 반응은 매우 억제되었다. 그러나 다른 뉴런은 기계적 자극과 온도 자극에 대한

반응이 모두 억제되는 것이 많았다.

$\delta$ -opioid 효능제인 DALDA와  $\kappa$ -opioid 효능제인 bremazocine에 대한 효과는 그림 7B에 제시되어 있는데, 이온영동적으로 주입한 DALDA와 bremazocine은 기계적인 자극과 온도 자극에 대한 뉴런의 반응을 억제시켰다. 이를 종합한 것이 그림 8에 제시되어 있는데, 그림 8A에서 볼 수 있는 바와 같이 DAMGO는 기계적 자극과( $t(31) = 8.79, n=32, p<0.001$ ) 온도 자극에 대한 반응( $t(31)=10.1, n=32, p<0.001$ )을 모두 억제시켰다. DALDA는 비록 통계적으로 유의미한 차가 없었으나, 기계적 자극( $t(38)=1.75, n=39, p>0.05$ )

및 온도 자극( $t(36)=0.05, n=37, p>0.05$ )에 대한 뉴런의 반응을 억제하는 경향이 나타났으며, bremazocine은 기계적 자극에 대한 반응은 억제시키지 못했으나( $t(21)=1.67, n=22, p>0.05$ ), 온도 자극에 대한 뉴런의 반응을 유의미하게 억제시켰다( $t(15)=14.46, n=16, p<0.001$ ).

### opioid와 NMDA 길항제의 상호작용

NMDA 수용기에 작용하는 길항제인 MK-801은 신경병리성 통증을 억제시킬 수 있다. 그림 9는 MK-801이 척수 후각 뉴런에 작용하는 양상을 보

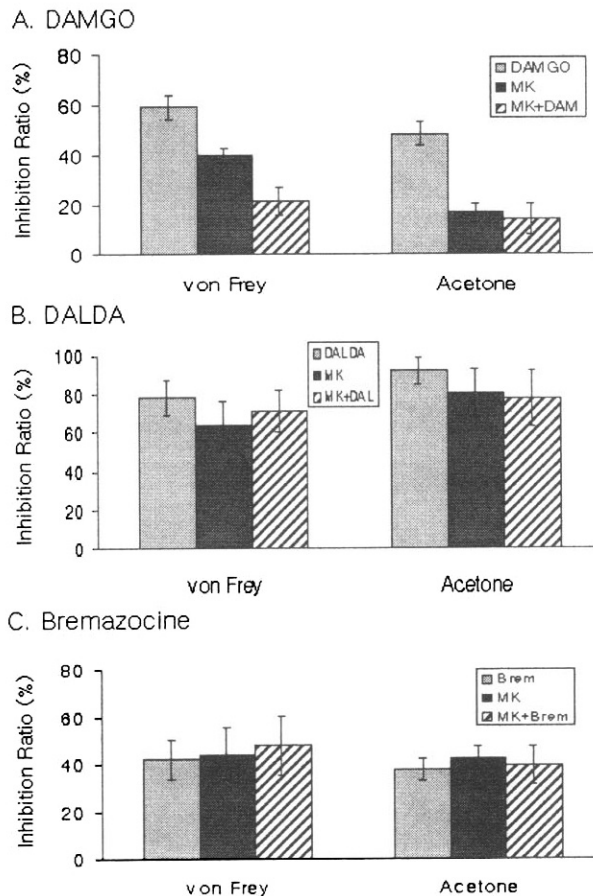


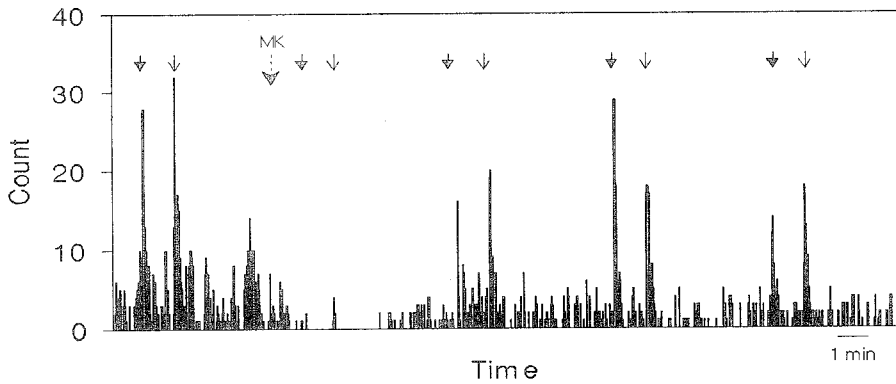
그림 8. DAMGO (A), DALDA (B), bremazocine (C)의 이온영동적 주입이 기계적 자극(von Frey) 및 온도 자극(acetone)에 대한 척수 후각 뉴런의 반응에 미치는 효과. (\*\* $p<0.001$ )



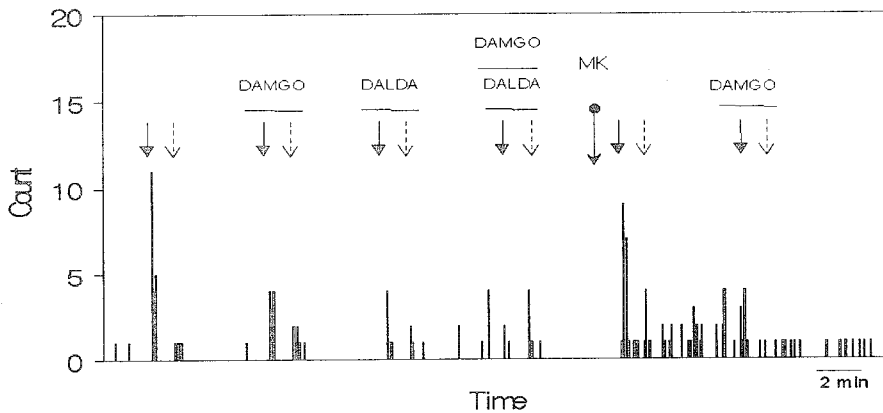
여주고 있다. 그림 9A에서 볼 수 있는 바와 같이 정맥으로 주입된 MK-801은 von Frey filament를 사용한 기계적 자극, acetone을 사용한 온도 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응을 억제하였다.

앞에서 살펴본 바와 같이 opioid의 효능제는 역시 신경병리성 통증을 억제할 수 있다. 이에 본 연구는 이들 opioid의 효능제가 신경병리성 통증을 억제하는데 있어서 상호작용할 수 있는

가를 알아보려고 하였다. 먼저  $\mu$ -opioid 효능제인 DAMGO를 이온영동적으로 주입하고 MK-801을 정맥주입한 효과는 그림 9B에 나타나 있는데, 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 DAMGO는 이온영동적으로 주입하였을 때 통증 억제를 나타내었으며, MK-801을 주입하고 DAMGO를 이온영동적으로 주입하였을 때 통증 억제 효과가 훨씬 더 강하게 나타났다. 특히 그림 9B에 제시된 척수 후



A. MK-801의 정맥 주입이 외부 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응에 미치는 효과



B. 이온영동적으로 주입한 DAMGO와 DALDA, 그리고 정맥 주입된 MK-801이 외부 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응에 미치는 효과

그림 9. MK-801의 정맥 주입 및 이온영동적으로 주입한 DAMGO와 DALDA가 기계적 자극(filled arrow head) 및 온도 자극(opened arrow head)에 대한 척수 후각 뉴런의 반응에 미치는 효과. A: MK-801(MK)의 정맥 주입 효과. B: DAMGO와 DALDA의 이온영동적 주입 및 MK-801의 정맥 주입에 따른 복합 효과.

각 뉴론은 acetone을 이용한 온도 자극 보다 von Frey filament를 이용한 기계적 자극에서 그 효과가 잘 나타났다. 이들 자료를 종합한 결과는 그림 10에 제시되어 있다. 그림 10A에는 기계적 자극 및 온도 자극에 대한 뉴런의 반응이 DAMGO (n=28), MK-801의 정맥 주입(MK, n=24), MK-801의 정맥 주입과 DAMGO의 이온영동적 주입의 복합 처치(MK+DAM, n=16) 등 세 가지 각각의 처치에 대한 뉴런의 반응을 억제율로 나타내었다. 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 기계적 자극

에 대한 DAMGO, MK, MK+DAM의 반응 억제율은 one-way ANOVA 분석결과 유의미한 차가 있었다( $F(2,65)=16.16, p<0.001$ ). Tukey' HSD test에 의한 사후검증 결과, MK-801을 정맥주입하고 DAMGO를 이온영동적으로 주입하는 복합 처치를 가하였을 때, 단독 처치보다 기계적 자극에 대한 뉴런의 반응을 더 강력히 억제하였다( $p<0.05$ ). 이는 DAMGO가 MK-801과 상호작용한다는 것을 보여주는 것이다. 또한 온도 자극에 대한 DAMGO (n=25), MK(n=20), MK+DAM(n=14)의 반응 억

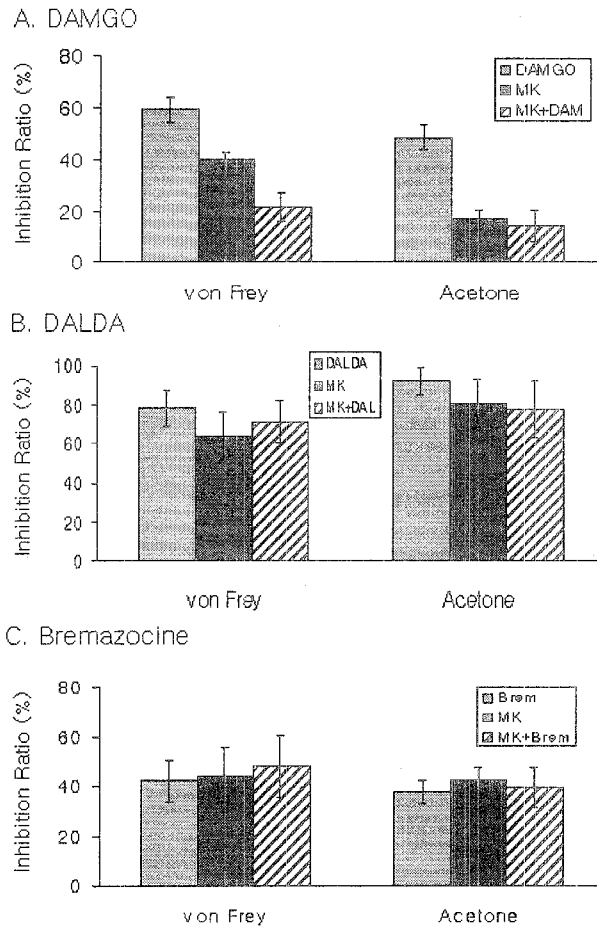


그림 10. DAMGO (DAM) (A), DALDA (DAL) (B), bremazocine (Brem) (C)의 이온영동적 주입 및 MK-801 정맥주입(MK)의 복합적 처치가 기계적 자극(von Frey) 및 온도 자극(acetone)에 대한 척수 후각 뉴런의 반응에 미치는 효과.

제율은 one-way ANOVA 분석결과 역시 유의미한 차이가 있었다( $F(2,56)=17.68, p<0.001$ ). Tukey' HSD test에 의한 사후검증 결과, MK-801을 정맥주입하고 DAMGO를 이온영동적으로 주입하는 복합 처치를 가하였을 때, MK-801을 단독으로 처치하였을 때 보다는 유의미하지는 않았지만( $p>0.05$ ), DAMGO를 단독 처치한 것보다 온도 자극에 대한 뉴런의 반응을 더 강력히 억제하였다( $p<0.05$ ).

$\delta$ -opioid 효능제인 DALDA 역시 통증 자극에 반응하는 척수 후각 뉴런의 활동을 억제하는 경향이 있다. 이는 그림 9B에서 볼 수 있는 바와 같이 DAMGO와 동시에 이온영동적으로 주입하였을 때 동통 억제가 크게 나타났다. 한편 MK-801을 정맥으로 주입하고 DALDA를 이온영동적으로 주입한 효과는 그림 10B에 요약되어 있다. 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 DALDA를 MK-801의 정맥 주입후 이온영동적으로 주입하면 외부 자극에 대한 척수 후각 뉴런의 반응을 감소시키는 경향이 있으나, 기계적 자극에 대한 복합처치(MK+DAL,  $n=14$ )의 억제율은 DALDA( $n=26$ )나 MK-801( $n=16$ )의 단독처치에 비해 유의미하게 차이가 나지 않았다( $F(2,53)=0.49, P>0.05$ ). 이러한 현상은 acetone을 이용한 온도자극에 대한 반응에 있어서도 마찬가지로 복합처치(MK+DAL,  $n=11$ )의 억제율은 DALDA( $n=20$ )나 MK-801 ( $n=14$ )의 단독처치에 비해 유의미하게 차이가 나타나지 않았다( $F(2,42)=0.57, p>0.05$ ). 그러므로 DALDA의 경우는 MK-801과의 상호작용을 관찰할 수 없었다.

$\kappa$ -opioid 효능제인 bremazocine을 MK-801과 동시에 작용시킨 효과는 그림 10C에 제시되어 있다. bremazocine의 경우 역시 MK-801과 복합적으로 처치한 것(MK+Brem,  $n=12$ )이 bremazocine( $n=22$ )이나 MK-801( $n=16$ )의 단독 처치에 비해 기계적 자극에 대한 뉴런의 반응을 억제하는 비율에 있어

서 유의미하게 차이가 나타나지 않았으며( $F(2,47)=0.07, p>0.05$ ), 온도 자극에 대한 반응에서도 마찬가지로 복합적으로 처치한 것(MK+Brem,  $n=8$ )이 bremazocine( $n=16$ )이나 MK-801( $n=14$ )의 단독 처치에 비해 온도 자극에 대한 뉴런의 반응을 억제하는 비율에 있어서 별다른 효과가 관찰되지 않았다( $F(2,35)=0.21, p>0.05$ ). 따라서 bremazocine의 경우에도 DALDA에서와 마찬가지로 MK-801과의 상호작용을 관찰할 수는 없었다.

## 논 의

신경병리성 통증은 두 가지 분류가 가능한데 하나는 교감신경계와 관련되어 통증이 유지되는 것과 교감신경계와 관련 없는 통증으로 분류된다(Roberts, 1986). 본 연구진은 신경병리성 통증에 관한 독자적인 모델을 개발하였는데(Lee et al., 1996a,b, 2000b), 이 모델에서는 화학적 교감신경 절제술을 수행하더라도 통증 반응의 변화를 관찰할 수 없어 교감신경계 무관 통증으로 분류할 수 있다(Lee et al., 2000b). 신경병증성 통증의 기전과 치료를 위해서는 두 가지 동물 모델이 모두 필요하지만 본 연구에서는 교감신경과 관련이 없는 통증의 조절 기전을 연구하기 위해 본 연구진이 자체적으로 개발한 모델을 사용하였다.

이를 이용하여 우선 만성 말초신경 통증의 약물치료 효과를 알아보기 위한 것으로 신경병리성 통증에 관한 동물 모델을 제작하여 전기생리학적 방법으로 척수 후각 뉴런에서 기록하면서 여러 가지 아편계 약물을 이온영동적으로 주입하거나 정맥으로 주입하는 방법을 사용하여 뉴런의 반응을 분석한 결과,  $\mu$ -opioid 수용기 효능제인 DAMGO,  $\delta$ -수용기 효능제인 DALDA,  $\kappa$ -수용기 효능제인 bremazocine을 이온영동적으로 주입하면

이질통을 유발할 수 있는 미약한 기계적 및 온도 자극에 대한 뉴론의 반응이 억제됨을 관찰하였다. 또한 NMDA 수용기 길항제인 MK-801을 정맥 주입하였을 때, 외부 자극에 대한 뉴론의 반응이 억제되었으며, MK-801을 정맥주입하고 DAMGO를 이온영동적으로 주입하였을 때 통증 억제 효과가 증진되었지만, DALDA와 bremazocine은 그렇지 못했다. 이러한 결과는 아편계 약물과 NMDA 수용기에 작용하는 약물이 신경병리성 통증을 조절하는데 있어서 상호작용할 수 있지만, 그 상호작용은 특정 수용기에 따라 다르다는 것을 시사하는 것이다.

신경손상으로 유발되는 신경병리성 통증은 opioid에 대한 민감성이 감소되어 아편계 약물에 대해 저항적이라고 하지만(Arner & Meyerson, 1988, Iadarola & Caudle, 1997), 본 연구자들은 전기적 또는 화학적 자극법을 이용하여 내인성 아편계를 활성화시켰을 때 신경병리성 통증이 감소한다는 것을 규명하였다(Lee, Park, Won, Park, & Sohn, 2000a; Sohn, Lee, Park, Ryu, Kim, & Park, 2000). 이는 아편계 약물이 어떤 상황에서는 신경병리성 통증을 억제하는데 효과적일 수 있다는 것을 시사하는 것이다. 이를테면, 이배환 등(이배환, 손진훈, 박용구, 2001)에 의하면 신경병리성 통증에 있어서 아편계 약물의 효능에 미치는 요인으로는 신경병리성 통증에 관한 모델간의 차, 아편계 약물의 용량, 통증검사 방법, 주입 경로의 차 등이 중요한 영향을 미치는데, 뇌에서 척수로 하행하는 내인성 통증 억제계와 관련된 경로를 따라 아편계를 주입하면 신경병리성 통증을 완화하는데 좀더 효율적일 수 있다.

그렇지만 신경병리성 통증이 통상적으로 아편계 약물에 잘 듣지 않는다고 알려져 있으므로 이를 보완할 수 있는 방법 중 하나로서 NMDA계 약물을 사용하는 방법을 모색할 수 있다. NMDA

수용기는 신경병리성 통증의 전달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Kim, Na, Yoon, Han, Ko, & Hong, 1997; Woolf & Thompson, 1991). 그리고, NMDA 수용기 길항제인 MK-801은 말초신경 손상으로 인한 신경병리성 통증을 조절하는데 있어서 모르핀의 통증 억제 효과를 증진시킨다(Nichols et al., 1997; Yamamoto & Yaksh, 1992). 이러한 사실은 본 연구의 결과와 일치하는 것이다.

그런데, 본 연구에서는 NMDA 수용기에 작용하는 길항제와 아편성 수용기의 상호작용이 아편성 수용기의 하위 유형(subtype)에 따라 다를 수 있다는 가정에서, 대표적인 아편성 수용기인  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -수용기에 작용하는 약물을 검사한 결과 모두 신경병리성 통증을 억제할 수 있었다. 그렇지만 이들은 NMDA 수용기의 길항제인 MK-801을 정맥주사하고, 이들 아편성 약물을 이온영동적으로 척수 뉴론에 작용시킨 결과  $\mu$ -수용기에 작용하는 DAMGO는 MK-801과 상호작용하였으나,  $\delta$ -와  $\kappa$ -수용기에 작용하는 약물은 그렇지 못하였다. 이러한 결과는 아편계 수용기와 NMDA 수용기에 작용하는 약물이 상호작용하지만, 그 상호작용은 아편계 약물의 하위 유형에 따라 서로 다르다는 것을 시사하는 것이다.

이와 같이, 신경병리성 통증은 직접 혹은 간접적으로 아편계 수용기들 및 NMDA수용기들에 의해서 매개된다고 볼 수 있으며, MK-801은 교감신경과 관련되지 않은 통증 모델에서도 효과적으로 신경병리성 통증 억제 작용을 보이며, 이는 아편계 수용기에 작용하는 약물과 어떤 상호작용을 한다는 것을 알 수 있었다.

이상의 결과는 약물의 부작용(side-effect)은 줄이고 통증 억제 효과를 최대한 증진시킬 수 있는 한가지 방안으로서 두가지 이상의 약물을 동시에 처치하는 방안을 마련할 수 있을 것으로 생각되며, 이러한 측면에서  $\mu$ -opioid 수용기에 작용하는

약물과 NMDA 수용기 길항제의 동시 처치가 신경병리성 통증을 완화시키는 하나의 방안이 될 수 있을 것으로 사료된다.

### 참고문헌

- 이배환 · 손진훈 · 박용구 (2001). 신경병리성 통증과 아편계 약물의 효능. *한국뇌학회지*, 1(1), 53-64.
- Arner, S. & Meyerson, B. A. (1988). Lack of analgesic effect on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain*, 33, 11-23.
- Bassant, M. H., Lee, B. H., Jazar, F., & Lamour, Y. (1991). Comparative study of the effects of tianeptine and other antidepressants on the activity of medial septal neurons in rats anesthetized with urethane. *Naumyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 344, 568-573.
- Célèrier, E., Laulin, J. P., Larcher, A., Moal, M. L., & Simonnet, G. (1999). Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Research*, 847, 18-25.
- Fraser, H., Chapman, V., & Dickenson, A. H. (1992). Spinal local anaesthetic actions on afferent evoked responses and windup of nociceptive neurones in the rat spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. *Pain*, 49, 33-41.
- Iadarola, M. J. & Caudle, R. M. (1997). Neuroscience: good pain, bad pain. *Science*, 278, 239-240.
- Kim, Y. I., Na, H. S., Yoon, Y. W., Han, H. C., Ko, K. H., & Hong, S. K. (1997). NMDA receptors are important for both mechanical and thermal allodynia from peripheral nerve injury in rats. *Neuroreport*, 8(9-10), 2149-2153.
- Lee, B. H., Baik, E. J., Kim, E. J., Lee, S. H., & Moon, C. H. (1996a). Development of behavioral signs of neuropathic pain following injury to distal sciatic nerve branches. *Neuroscience Abstracts*, p.119.
- Lee, B. H., Baik, E. J., Lee, S. H., & Moon, C. H. (1996b). Injuries of different distal sciatic nerve branches differentially produce neuropathic pain in rats. *Abstracts - 8th World Congress on Pain*, p.27.
- Lee, B. H., Lamour, Y., & Bassant, M. H. (1991). Ionophoretic study of medial septal neurons in the unanesthetized rat. *Neuroscience Letters*, 128, 29-32, 1991.
- Lee, B. H., Park, S. H., Won, R., Park, Y. G., & Sohn, J. H. (2000a). Antiallodynic effects produced by stimulation of the periaqueductal gray matter in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters*, 291, 29-32.
- Lee, B. H., Won R., Baik, E. J., Lee, S. H., & Moon, C. H. (2000b). An animal model of neuropathic pain employing injury to the sciatic nerve branches. *Neuroreport*. 11(4), 657-661.
- Nichols, M. L., Lopez, Y., Ossipov, M. H., Bian, D., & Porreca, F. (1997). Enhancement of the antiallodynic and antinociceptive efficacy of spinal morphine by antisera to dynorphin A(1-13) or MK-801 in a nerve-ligation model of peripheral neuropathy. *Pain*, 69, 317-322.
- Roberts, W. J. (1986). A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain*, 24, 297-311.
- Sohn, J. H., Lee, B. H., Park, S. H., Ryu, J. W., Kim, B. O., & Park, Y. G. (2000).

- Microinjection of opiates into the periaqueductal gray matter attenuates neuropathic pain symptoms in rats. *Neuroreport*, 11, 1413-1416.
- Woolf, C. J. & Thompson, S. W. N. (1991). The induction and maintenance of central sensitization is dependent on M-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 44, 293-299.
- Yamamoto, T. & Yaksh, T. L. (1992). Studies on the spinal interaction of morphine and the NMDA antagonist MK-801 on the hyperalgesia observed in a rat model of sciatic mononeuropathy. *Neuroscience Letters*, 135, 67-70.

## Interaction between opioid and NMDA systems involved in the modulation of neuropathic pain

Ran Won\* \*\* Jin Sun Yoon\* Se Jung Jung\* Kyung Hee Lee\*  
Jin Hwan Oh\* Jin-Hun Sohn\*\*\* Bae Hwan Lee\*

\*Medical Research Center, Yonsei University College of Medicine

\*\*Graduate School of East-West Medical Science, Kyunghee University

\*\*\*Department of Psychology, Chungnam National University

It is very important to develop effective method to relieve neuropathic pain which may be produced by nerve or tissue injury. This study was conducted to determine interaction between opioid and NMDA systems in the modulation of sympathetically independent neuropathic pain. Under halothane anesthesia, the tibial and sural nerves of male Sprague-Dawley rats were ligated and cut. Fourteen days after injury, the rats were reanesthetized by urethane and subjected to iontophoretic experiment. Opioid agonists such as DAMGO ( $\mu$ ), DALDA ( $\delta$ ), and bremazocine ( $\kappa$ ) were ejected microiontophoretically. MK-801, an NMDA antagonist, was injected intravenously. Microiontophoretically ejected DAMGO more robustly inhibited the responses of dorsal horn neurons to external stimulation compared to DALDA or bremazocine. Furthermore, iontophoretically ejected DAMGO enhanced the inhibitory effects of intravenously injected MK-801. The results suggest that opioid system may interact with NMDA system in modulation of neuropathic pain, depending on receptor subtypes.