

신경병리성 통증과 아편계 약물의 효능

이 배 환¹ · 손진훈² · 박용구³

¹연세대학교 의과대학 임상의학연구센터, 생리학교실, 뇌연구소

²충남대학교 심리학과, 뇌과학연구소

³연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 뇌연구소

Effectiveness of Opioids in the Management of Neuropathic Pain

Bae Hwan Lee¹ · Jin-Hun Sohn² · Yong Gou Park³

¹Medical Research Center, Department of Physiology, Brain Research Institute,
College of Medicine, Yonsei University

²Department of Psychology, Institute for Brain Research, Chungnam National University

³Department of Neurosurgery, Brain Research Institute,
College of Medicine, Yonsei University

Abstract: Neuropathic pain is a chronic pain state produced by injury in the peripheral nerves or tissues. It has been shown that neuropathic pain is resistant to conventional analgesics including morphine. It is categorized into sympathetically maintained pain (SMP) and sympathetically independent pain (SIP), depending on sympathetic sensitivity. Frequently, even SMP may not be alleviated by sympathetic manipulation and antidepressants or anticonvulsants may not be effective in relieving neuropathic pain. The use of opioids is an alternative in these cases. It has to be regarded that the opioids have to be less tolerant but more effective in treating neuropathic pain. It is recommended that the opioids be coadministered with any other kind of effective agents in the circumstances where the opioids may produce any severe side effects. Activation of the endogenous opioid system is beneficial in relieving neuropathic pain. Since the effectiveness of opioids depends on many factors such as characteristics of pain, types of injury, routes of administration, time intervals between injury and treatment, etc. it is very important to choose the most appropriate treatment in relieving neuropathic pain.

key words: nerve, injury, animal model, pain, opioid

요약: 신경병리성 통증은 말초신경이나 조직이 손상되었을 때 발생하는 만성 통증으로 morphine을 비롯한 전통적인 진통제로는 완화가 잘 되지 않는 것으로 알려져 왔다. 신경병리성 통증은 교감신경계와의 관련성에 따라 교감신경계 관련 통증과 교감신경계 무관 통증으로 구분된다. 그러나 교감신경계 관련 통증이라 할지라도 교감신경계의 처치만으로 완화되지 않는 경우가 많으며, 항우울제나 항경련제를 투여하여도 완화되지 않는 경우가 있다. 이러한 경우에는 아편계 약물을 사용하는 것이 대안이 될 수 있다. 아편성 약물에도 많은 종류가 존재하기 때문에 내성이 적으면서도 최대의 통증 억제 효과를 나타내는 최적의 약물을 선택해야 하며, 부작용이 우려되는 상황에서는 다른 약물과의 병용을 고려해야 한다. 신경병리성 통증을 완화하기 위해서는 내인성 아편계를 활성화시키는 것도 하나의 방안이 될 수 있는 바, 아편계 약물의 효능은 신경병리성 통증의 특성, 신경의 손상 유형, 약물의 주입 경로, 손상 후 경과한 시기 등 여러 가지 요인에 의존하기 때문에, 이들을 고려하여 가장 적합한 치료법을 선택하는 것이 무엇보다 중요하다.

주요어: 신경, 손상, 동물 모델, 통증, 아편계

교신저자: 이배환

연세대학교 의과대학 임상의학연구센터, 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지

Tel: 02-361-8316

Fax: 02-365-5861

E-mail: bhlee@yumc.yonsei.ac.kr

신경병리성 통증의 특성

신경병리성 통증이란?

통증, 특히 만성 통증(chronic pain)은 인간으로서는 몹시 견디기 어려운 것으로 만성 통증을 가진 환자는 그 아픔 때문에 정상적인 생활을 영위하는데 많은 어려움을 겪게 된다. 이러한 고통으로부터 해방되기 위해 그 환자는 통증을 호소하며 도움을 청하게 된다. 신경병리성 통증 증후군(neuropathic pain syndrome)은 만성 통증의 하나로서 말초신경이나 조직이 손상을 받았을 때 발생하게 된다. 임상적으로 신경병리성 통증 증후군을 가진 환자들에게서 관찰되는 증상으로는 과통증(hyperalgesia), 이질통(allodynia), 자발적 동통(spontaneous pain) 등이 있는데 정상인 경우에도 통증을 유발시킬 수 있는 정도의 자극에 대해 그 이상의 과도한 통증을 유발하는 경우를 과통증이라 하고, 정상적으로는 통증을 유발시킬 수 없을 정도의 미약한 자극에도 민감하게 반응하여 통증을 느끼는 경우를 이질통이라 하며, 아무런 자극이 없는 경우에도 통증을 경험하게 되는 경우가 자발적 동통이다. 이와 같은 신경병리성 통증은 1872년 Mitchell¹이 처음으로 기술한 이래 많은 환자들에게서 발견되었으며, 우리나라에서도 이와 유사한 통증을 호소하는 환자들이 많다.

신경병리성 통증에 관한 동물 모델

신경병리성 동통의 발생 기전을 연구하기 위한 동물 모델의 필요성 때문에 신경절제 모델(neurectomy model)²이 개발되어 오랫동안 사용되어 왔다. 신경절제 모델에서는 말초신경이 완전히 절제되어 구심성 입력이 차단되게 되며 이로 인한 행동 증상이 나타나게 된다. 그러나 말초신경의 완전한 절제에 의한 구심성 입력 차단은 실제상황에서 많이 발생하는 임상적인 경우를 대표하지는 못한다. 왜냐하면 실제로 대부분의 임상적인 사례에서는 일부의 신경이 온전히 남아 있으므로, 온전한 신경을 따른 전도가 가능하며 이 전도 자체가 신경병리성 동통에서 관찰되는 과통증이나 이질통과 관계가 있기 때문이다.

실제 임상적인 증상과 매우 유사한 말초신경병리성 동통 모델이 개발되었다. 첫째, Bennett과 Xie³의 만성적 압박 손상 모델(chronic constriction injury model;

CCI)은 좌골신경(sciatic nerve)의 둘레 4군데를 chronic gut으로 느슨하게 묶어서 신경에 손상을 준다. 둘째, Seltzer 등⁴의 모델은 좌골신경의 일부를 완전히 결찰하는 부분적 좌골신경 결찰 모델(partial sciatic nerve ligation model; PSL)이며, 셋째로 Kim과 Chung⁵은 요수 5번(lumbar 5)과 요수 6번(lumbar 6)의 척수신경(spinal nerve)을 완전히 결찰하는 척수신경 결찰 모델(spinal nerve ligation model; SNL)을 개발하였다. 마지막으로 DeLeo 등⁶이 개발한 좌골신경 동결 모델(sciatic cryoneurolysis model)로서, 좌골신경을 동결(freezing)시키는 방법을 사용하여 신경병리성 동통을 유발하는 모델이다. 이 네 가지 모델들은 각각 나름대로 독특한 이점을 갖고 있으며 사람에게서 발생하는 신경병리성 동통 증후군이 관찰되므로 현재 널리 채택되어 활발한 연구가 이루어지고 있다.

그러나, 이들 모델은 각기 나름대로 독특한 특성이 있으나 반면에 문제점들도 많다. 첫째, 모델을 만드는데 있어서 문제가 있다. CCI 모델은 꺾고 뺏겨서 다루기 힘든 chronic gut을 사용하여 모델을 만드는데, chronic gut으로 좌골신경을 느슨하게 묶되 혈류를 차단하지 않고 다만 감소하도록 묶어야 한다. 이는 아무리 숙달된 실험자라고 할지라도 통제하기 힘든 요소이다. PSL 모델은 좌골신경의 일부를 완전히 결찰하기 때문에 Bennett 모델보다는 쉬우나 전체 좌골신경에 비해 손상받는 섬유 비율을 통제할 수 없다. 이에 비해 SNL 모델은 L5, L6 요수 신경을 완전히 결찰하기 때문에 묶는 정도나 손상되는 섬유의 비율 등은 문제가 되지 않는다. 그러나 이 모델을 만들기 위해서는 요수신경을 노출시켜 결찰하고, L4가 손상되지 않고 남아있어야 하는 바, 이 시술을 위해 신경에 접근하기가 힘들고 짧은 길이의 신경만 노출되기 때문에 L4가 손상될 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 둘째, 손상시킨 신경섬유가 재생(regeneration) 가능하다는 것이다. 실제로 PSL 모델이나 SNL 모델에서 완전히 결찰하여 손상된 신경 섬유라 할지라도 세월이 지남에 따라 결찰한 실(thread)위로 신경 섬유가 자라나 결찰되어 분리되어 있어야 할 신경의 양쪽 부위가 이어져 있는 것을 관찰할 수 있다. 그러므로 말초신경의 손상으로 인해 신경병리성 동통이 유발된 쥐가 시간이 지남에 따라 동통 행동이 점차 감소하게 되는데, 이것이 다른 요인에 의해 나타날 수 있겠지만 손상된 신경섬유의 재생으로 말

미암아 동통이 감소할 가능성을 배제할 수 없다. 셋째, 전기생리학적인 실험을 할 때에도 문제가 과생된다. 이를테면 후근(dorsal root)에서 전기생리학적으로 섬유유 활동을 기록할 때 CCI나 PSL 모델에서는 신경종(neuroma)과 기록 부위 사이가 충분히 길어 전도속도는 잘 구할 수 있다. 그러나 동일한 신경 다발 속에 손상된 섬유유와 손상되지 않고 남아 있는 섬유유가 공존함으로써 손상 섬유유와 그렇지 않은 섬유유의 특성을 감별하기가 쉽지 않다. 반면에 SNL 모델에서는 좌골신경이 L4, 5, 6의 요수신경이 척수에서 따로따로 나와 합쳐진 것을 이용하여 L5, 6 요수 신경을 결찰하여 좌골신경의 구성요소 중 손상된 신경 섬유유와 손상되지 않고 온전한 신경 섬유유가 동일한 신경 내에 존재하지 않기 때문에 손상섬유유와 그렇지 않은 뉴론이나 섬유유의 특성을 규명하기가 용이하다. 그러나 이 모델에서는 L5, 6 요수신경을 결찰한 위치가 후근신경절에 너무 가까워 전도속도를 구하기가 용이하지 않다. 더욱이 손상 부위에 형성된 neuroma가 후근신경절(dorsal root ganglion: DRG)을 침범할 가능성도 배제할 수 없다. 그러므로 이들 모델을 이용하여 전기생리학적으로 기록한 연구는 좌골신경절제 모델(sciatic transection model)을 이용한 전기생리학적 연구에 비하면 그리 많지 않다. 그러나 좌골신경절제 모델은 좌골신경을 완전히 결찰하고 절제한 모델이므로 모든 신경섬유유가 손상을 받게 되고, 따라서 손상받지 않고 남아 있는 신경 섬유유는 없다. 그러므로 이상의 문제점들을 해결할 수 있는 모델이 필요하다. 특히 우리나라의 실험동물은 이들 모델에서 통증 유발 확률이 낮다는 것은 주지의 사실이다.

좌골신경절제 모델은 손상받지 않고 남아 있는 신경 섬유유가 없다는 것을 제외하고는, 만들기 용이하고 손상된 섬유유의 재생가능성이 없으며, 전기생리학적인 연구에 어려움이 없다. 다만 문제되는 것은 좌골신경의 모든 섬유유가 손상될 수밖에 없다는 점이다. 본 연구자들은 이 모델을 수정하여 이러한 문제를 개선하고자 하였다. 즉, 좌골신경절제 모델을 만드는 위치에서 원위부로 가면 좌골신경이 tibial nerve와 common peroneal nerve, 그리고 sural nerve로 분지하게 된다. 이때 tibial nerve는 좌골신경 전체 구심성 섬유유의 약 절반을 차지한다. 이에 Lee 등^{7, 8}은 좌골신경이 세 개의 분지로 나누어지는 지점에서 tibial nerve와 sural nerve 및 common peroneal nerve 중 하나는 손상시키지 않고

남기고, 나머지 2개의 신경을 손상시킨 집단을 만들고(3개 집단), 이에 부가하여 세 가지 신경을 모두 절제한 집단(좌골신경절제 모델과 동일), 좌골신경의 절반을 차지하는 tibial nerve만 손상시킨 집단, 신경을 노출만 시키고 손상시키지 않은 채 남겨두는 정상통제집단으로 나누어 검사한 결과 최종적으로 common peroneal nerve는 남겨두고 tibial nerve, sural nerve를 손상시켰을 때 가장 심한 신경병리성 통증이 나타나 이를 실험 모델로 정립하였다.

비슷한 시기에 Decosterd와 Woolf⁹는 Spared Nerve Injury 모델이라는 것을 발표하였는데, 이는 tibial and common peroneal nerve는 손상시키고 sural nerve는 손상시키지 않고 남겨두는 방법이며, Hofmann 등¹⁰은 tibial nerve를 손상시키고 나머지는 남겨두는 방법을 보고하였으나, 이들 두 가지 모델은 모두 본 연구진의 보고^{7, 8}에 의하면 본 연구진의 모델보다 통증의 증상이 약하였다.

신경병리성 통증의 완화를 위한 교감신경계 처치의 제한성

말초신경의 손상으로 초래된 신경병리성 통증은 크게 두가지로 나눌 수 있는데, 교감신경계 관련 통증(sympathetically maintained pain; SMP)과 교감신경계 무관 통증(sympathetically independent pain; SIP)이 그것이다. 만일 말초신경의 손상으로 인한 통증이 교감신경계와 관련이 있을 경우(SMP), 교감신경계의 조작으로 그 통증을 경감시킬 수 있고, 실제로 교감신경절제술(sympathectomy)을 비롯한 교감신경 차단법이 효과적인 신경병리성 통증에 대한 효과적인 치료법으로 알려져 있다¹¹⁻¹⁵. 반면에 교감신경계를 조작하더라도 통증 반응에 아무런 변화를 일으키지 못하면 그 통증은 SIP로 분류된다.

어떤 신경병리성 동통이 교감신경계 관련 동통이나 무관 동통이냐는 그 증상이 교감신경계의 차단이나 교감신경계 절제술(sympathectomy)로 차단될 수 있느냐 아니냐에 달려 있다. 그런데, 이상에서 언급한 CCI 모델이나 PSL 모델, 그리고 SNL 모델에서 관찰할 수 있는 과통증과 이질통은 화학적 또는 수술적인 교감신경절제술로 완화될 수 있다¹⁶⁻¹⁸. 따라서 이들 모델은 모두 교감신경계 관련 신경병리성 동통으로 분류할 수 있다. 반면, Deleo 등⁶이 개발한 좌골신경 동결 모델(sciatic

cryoneurolysis model)은 교감신경계의 조작에도 변화가 없으므로 교감신경계 무관 동통으로 알려져 있다^{19, 20}. 한편 좌골신경이 완전히 절제되었지만 saphenous nerve가 온전히 남아 있는 동물에서는 인접 신경병리성 과통증(adjacent neuropathic hyperalgesia)이 일어나는데, 이는 6-OHDA를 사용한 화학적 교감신경절제술로 완화되지 않는다. 따라서 이 인접 신경병리성 과통증과 좌골신경 동결 모델 등은 교감신경계 무관 동통으로 분류할 수 있다.

Lee 등의 모델^{7, 8}에서는 화학약물 처리에 의한 교감신경절제술⁸이나 수술에 의한 교감신경절제술을 하여도 신경병리성 통증 증후군이 억제되지 못하였다(미발표 관찰). 이는 CCI 모델이나 PSL 모델, SNL 모델 등에서 나타나는 결과와는 상반된 결과를 나타냈으며, 좌골신경 동결 모델 등과 일치하는 결과를 나타냈다. 그러므로 본 연구자가 개발한 새로운 신경병리성 동통 모델인 좌골신경 분지 손상 모델은 교감신경계 관련 동통이기 보다는 교감신경계 무관 동통으로 분류될 수 있다.

알려진 바에 의하면 신경병리성 통증에 관한 SNL 모델은 특히 교감신경절제술을 실시함으로써 통증이 경감될 수 있고^{16, 21, 22}, L5와 L6 수준의 요수 신경 절찰 후 손상된 척수 신경의 후근신경절(DRG)에 교감신경 섬유가 대량 침투하게 되는데^{23, 24} 이로 미루어볼 때 이 모델이 SMP의 대표적인 모델이라 할 수 있다. 그러나 이러한 대표적인 SMP 모델에서 관찰되는 신경병리성 통증도 교감신경계의 처치만으로는 완전히 억제되지 못한다. 또한 임상적으로 교감신경절제술을 비롯한 교감신경 차단법이 신경병리성 통증의 완화에 효과적인 것으로 알려져 있지만 그 효과는 교감신경을 차단하는 시기에 따라 일정치 않은 것으로 알려져 있다^{11, 15}. 더욱이 교감신경의 차단만으로는 신경병리성 통증으로 야기된 여러 가지 문제점들을 해결하기 어렵다는 보고도 있다. 이러한 사실은 말초신경병리성 통증을 완전히 치료하기 위해서는 다른 접근 방법을 사용해야 한다는 것을 시사하며, 이러한 측면에서 아편계 약물이 하나의 대안이 될 수 있다.

아편계 약물의 효과

아편성 약물에 대한 신경병리성 통증의 저항성

심한 통증을 처치하는데는 일반적으로 아편제가 주

로 사용되어 왔다. 그러나 아편제를 사용하면 통증이 쉽게 가라앉지만 부작용 때문에 제한점이 많다. 대표적인 부작용으로는 호흡이 억제될 수 있어 매우 위험하기도 하고, 변비, 구역질과 같은 불편한 점이 많다. 더욱이 신경계의 질병이나 손상으로 유발되는 신경병리성 통증에는 별로 효과적이지 못하다²⁵. 그러므로 신경병리성 통증 증후군은 종종 전통적인 약리적 치료에 저항적이라고 할 수 있다. 이 때문에 신경병리성 통증의 치료에 아편성 약물이 통상적으로 배제되어 왔다.

신경병리성 통증과 아편계 수용기의 관련성

Morphine은 C-fiber의 활동을 억제하지만 A-fiber의 활동에 대한 효과는 매우 적다. 신경계의 병리성 변화 결과 약한 자극을 가함으로써 유발되는 이질통의 전달에는 A-fiber가 관여하지만, 이러한 상황에서 opioid의 민감성은 감소하게 된다. 말초신경이 손상되면 그 신경은 변성되고 아편수용기(opioid-receptor)는 소실된다. 예를 들어 C-fiber의 경우에, 척수에서 presynaptic terminal에 존재하는 morphine에 대한 μ -receptor는 70%까지 감소한다²⁶.

형태학적으로 중뇌수도 주변회백질(periaqueductal gray; PAG)과 척수에는 opioid receptor가 존재한다는 것이 잘 알려져 있지만 말초신경손상은 척수에서 opioid receptor의 down-regulation과²⁷ cholecystokinin (CCK)-B receptor의 up-regulation을 야기한다²⁸. opioid receptor의 down-regulation은 신경병리성 통증 상태에서 opioid에 대한 민감성의 감소를 직접 설명할 수 있다. CCK-B receptor의 활성화는 morphine analgesia를 감소시키는 것으로 알려져 있다²⁹. 따라서 CCK-B receptor의 up-regulation은 opioid에 대한 neuropathic pain의 상대적인 저항성과 관련이 있을 수 있다.

한편 GABA와 glycine의 antagonist를 척수에 처치하여 유발되는 이질통은 NMDA-antagonist를 처치함으로써 감소될 수 있지만 morphine에 대해서는 잘 반응하지 않는다³⁰. 만일 이질통과 어떤 형태의 과통증이 A-fiber를 통해 전달된다면, opioid에 대한 민감도가 낮은 것은 그렇게 놀라운 일이 아닌데, 왜냐하면 postsynaptic opioid receptor는 C-fiber와 관련이 있기 때문이다³¹. 기계적 이질통은 opioid에 대해서 비교적 저항적이지만 Cholecystokinin-B receptor의 antagonist에 의해서는 강력히 억제된다^{32, 33}. 이러한 사실은

morphine이 왜 신경병리성 통증을 완화시키지 못하는지를 설명할 수 있다.

내인성 통증 억제계의 활성화에 의한 신경병리성 통증의 완화

뇌의 어떤 부위를 전기로 자극하면 동물의 통각 유발 자극에 대한 반응이 일반적으로 감소하게 되는데 이러한 현상을 자극으로 유발된 무통(stimulation produced analgesia; SPA)이라고 한다. 많은 뇌 부위가 SPA를 일으키는 것으로 알려져 있는데, 그중에는 중뇌수도주변 회백질(periaqueductal gray)³⁴, 배측 봉선핵(dorsal raphe nucleus)³⁵, 내측 봉선핵(median raphe nucleus)^{36, 37}, 거대봉선핵(nucleus raphe magnus)^{38, 39}, 망상체 방거대 세포핵(nucleus reticularis paragigantocellularis)^{40, 41}, 외측 망상체핵(lateral reticular nucleus)⁴², 교(pons)의 방완 부위(parabrachial region)^{43, 44}, 고속핵(nucleus tractus solitarius)⁴⁵, 그리고 전측 시개전핵(anterior pretectal nucleus)^{46, 47} 등이 있다. 이들 부위의 자극은 통증을 감소시키지만 아편계 약물의 관여 여부에 따라 아편계(opioid)와 비아편계(non-opioid system)로 구분한다. 이 문제에 대해 Cannon 등⁴⁸은 아편성 통각 억제와 비아편성 통각 억제를 담당하는 해부학적 구조가 다르다고 주장하였다. 특히 중뇌수도주변회백질의 복측과 배측 부위에 대한 자극은 각기 다른 통각 억제 체계를 활성화시킨다고 하였다. 물론 이들 두 부위에 대한 전기적 자극이 통각 억제를 나타내기는 하지만, 복측 부위가 naloxone에 더 민감하다⁴⁸. 이는 중뇌수도주변회백질의 복측에만 내인성 아편계의 하나인 β -endorphin이 존재한다는 면역조직학적 연구결과와 일치한다⁴⁹.

이와 관련하여 본 연구자들은 자체 개발한 신경병리성 통증 모델^{7, 8}을 사용하여 쥐 뇌의 PAG의 복측 부위를 전기로 자극하거나⁵⁰ 아편계 약물을 PAG로 미세주입했을 때⁵¹ 기계적 이질통과 온도 이질통이 거의 사라지는 것을 관찰하였다. 그리고 이 현상은 naloxone을 사전 처치하였을 때 동통 억제 효과가 역전되었다. 이 결과는 뇌에서 척수로 하행하는 내인성 동통 조절계가 관여하며, 여기에 아편계가 포함되어 있다는 것을 시사한다.

아편제와 신경병리성 통증

Amer와 Meyerson의 연구²⁵에서 다양한 μ -agonist들

이 신경병리성 통증을 가진 환자의 통증을 완화시키지 못했다. 하지만 서로 다른 μ -agonist에 대한 개별 환자의 반응은 다양한 것으로 알려져 있다⁵²⁻⁵⁴.

그러나 Iacono 등⁵⁵은 말초신경병리성 통증과 관련된 다리에 만성적 deafferentation pain을 가진 환자를 소개하였는데, 이 환자는 다양한 치료를 받았음에도 불구하고 재발하였다. 그런데, 진단 목적으로 lidocaine과 morphine을 사용하여 선택적 척수 마취를 시행하고, 척수 마취로 인한 차단의 강도를 평가하기 위하여 유발 전위를 기록하였다. 그 결과, 역설적이지만, lidocaine 주입에 의한 척수 마취는 통증을 증가시켰다. 반면, 지주막하강(subarachnoid)으로 주입한 morphine은 통증을 재빨리 완화시켰다.

Desmeules 등⁵⁶은 좌골신경 주변을 느슨하게 묶는 CCI 모델을 이용하여, 신경병리성 통증이 유발된 쥐에게 μ -(DAMGO), δ -(BUBU), κ -(U 69593) 수용기 agonist를 정맥주입한 결과, 기계적 이질통이 강력히 억제된다는 것을 발견하였다. 그리고 이들 약물의 길항제를 사전에 투여하면, 이 약물들의 통증 억제 효과가 완전히 차단된다는 것을 보고하였다. 그러나 이들 약물이 통증을 전달하는 구심성 신경계의 어느 수준에서 작용하는지는 아직 알려져 있지 않다. 사실 아편제로 인한 통증 억제 효과는 신경계의 서로 다른 수준에서 μ -, δ -, κ -opioid 수용기의 복잡한 상호작용을 통해 매개될 수 있다^{57, 58}.

신경병리성 통증에 있어서 아편계 약물의 효능에 미치는 요인

신경병리성 통증에 관한 모델의 차

아편계 약물의 통증 경감에 대한 민감도는 신경병리성 통증의 특정 모델에 따라 다르다⁵⁹. 구심성 감각 신경이 완전히 절단된 후 나타날 수 있는 autotomy의 발달은 morphine을 구강 또는 척수경막 내 주입하여도 방지할 수 없다^{60, 61}. Central pain 모델에서는 morphine을 척수경막내에 주입함으로써 기계적 이질통이 용량의존적으로 완화된다⁶². 또한 opioid는 CCI 모델에서는 효과적으로 신경병리성 통증을 완화시키지만, 이 또한 서로 다른 성격의 통증에 있어서는 민감도가 다르게 나타날 수 있다⁵⁶.

한편 SMP 특성을 갖고 있는 SNL 모델에서는 척수경막내에 주입한 morphine이 그렇게 효과적이지는 못했

으나⁶³, SIP로 분류될 수 있는 본 연구자들의 모델^{7,8}에서는 morphine이 기계적 이질통과 온도 이질통을 현저히 감소시켰다(미발표 관찰). 이러한 결과는 SMP와 SIP의 특성에 따라 효과가 달리 나타날지는 모르나 최소한 실험동물의 모델에 따라 morphine의 효과가 달리 나타날 수 있다는 것을 의미한다. 신경병리성 통증에 관한 실험동물 모델에서 opioid의 반응성에 차가 나타나는 것은 이들 동물 모델들이 신경병리성 통증에 작용하는 서로 다른 기전을 나타내기 때문이라고 할 수 있다.

아편계 약물의 용량

Chung과 Na⁶⁴에 의하면 낮은 용량의 morphine은 효과가 없었으나 고용량의 morphine 주입은 신경병리성 통증, 특히 기계적 이질통과 온도 이질통의 완화에 다소 효과가 있었다. 그러나 morphine을 고용량으로 투여하면 필연적으로 부작용이 동반되기 때문에, 부작용을 최소화시킬 수 있는 용량 중 최대의 용량을 주입하여야 한다는데 어려움이 있다. 알려진 바와 마찬가지로 신경병리성 통증은 opioid에 저항적이라고 하는데, 그 이유는 불가피하게 부작용이 발생할 수 있으므로 효과적인 용량을 투여할 수 없기 때문이라 할 수 있다.

주입 경로에서의 차

Opioid의 주입 경로가 opioid의 효과를 결정하는데 매우 중요할 수 있다. 예를 들면 Lee 등⁶⁵은 morphine을 복강 내에 주사하거나 대뇌의 뇌실 내에 주입하면 이질통이 용량의존적으로 감소하지만 척수경막 내에 주입하면 그렇지 않다는 것을 보고하였다.

통증의 검사 방법

열판 검사(hot-plate test)나 꼬리튀기 검사(tail-flick test)와 같이 대부분의 동물실험 모델에서 채택하고 있는 nociception 검사법⁶⁵은 autotomy 또는 allodynia와 같은 신경병리성 통증의 검사법과는 아주 다르다. 이러한 차이는 신경병리성 통증에서 opioid의 효능에 관한 다른 결과를 초래할 수 있다^{32,66-68}. 예를 들어, Desmeules 등⁵⁶에 따르면 opioid는 기계적 이질통에서 효과적이거나 온도 이질통에서는 효과가 적다.

한편 인간의 통증을 지각하는데에는 세 가지 주요 차원으로 구성되어 있는 바, 감각-변별 차원(sensory-discriminative dimension)과 정서-동기 차원(affective-motivational dimension), 인지-평가 차원(cognitive-

evaluative dimension) 등이다^{69, 70}. Kupers 등⁷¹에 따르면, morphine은 말초 및 중추 신경병리성 통증을 호소하는 14명의 환자에게서 통증 증상의 정서적 차원은 감소시켰지만 감각 차원은 감소시키지 못했다.

이외에도 opioid의 효능은 다양한 요인에 의해 달라질 수 있는데, 예를 들면 손상의 유형, 손상 후 주입하는 시기 등에 따라 신경병리성 통증에 작용하는 opioid의 효과가 달리 나타날 수 있다.

신경병리성 통증에서 아편계 약물의 효능 증진을 위한 방안

가장 적합한 아편계 약물의 선택

아편계의 약물에는 매우 다양한 종류가 있다. Martin 등⁷²은 SNL 모델을 사용하여 아편계 약물인 dihydroetorphine, morphine, heroin, fentanyl의 효과를 비교하였다. 그 결과 morphine과 fentanyl은 최대 통증 억제 효과에 도달하지는 못했지만 dyhydroetorphine과 heroin은 최대 효과에 도달하였다고 보고하였다. 이질통을 감소시키는 효과적인 면에서는 morphine이 dihydroetorphine에 비해 가장 효능이 낮았으며, 작용 시간상으로는 heroin의 지속시간이 가장 길었다. 이러한 결과는 아편계 약물이라 할지라도 약물에 따라 그 작용 양식 및 정도가 다르다는 것을 시사하는 것으로 신경병리성 통증을 완화하는데에는 약물의 선택이 중요하다라는 것을 알 수 있다.

아편계 유사 약물의 효능

Opioid peptide계의 두가지 강력한 생체내 생성 물질인 endomorphin-1(Tyr-Ori-Trp-Phe-NH₂)과 endomorphin-2(Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂)가 아주 최근에 소와 인간에서 분리되었다^{73, 74}. 이들 peptide는 amino acid sequence상 Tyr residue 다음에 Gly가 뒤따라 오는 기존의 잘 알려져 있는 endogenous opioid peptide와는 다르다. 이들 endomorphin은 μ -opioid receptor에 선택적으로 결합하며⁷⁴, 척수 수준에서는 μ -opioid receptor를 통해 통증의 전달을 억제한다⁷⁴⁻⁷⁷. 그러나 endomorphin의 작용양식은 morphin과 상당히 다른 바, 첫째, endomorphin은 염증성 통증(inflammatory pain)을 억제하는데는 morphine보다 덜 강력하다. 둘째, morphine과는 달리 endomorphin은 crush 모델을 사용하여 유발된 neuropathic pain을 억제하는데 효과

적인 것 같다⁷⁸. 셋째, endomorphin은 morphine의 반복 처치에 의해 내성이 생긴 쥐에서도 통증 억제 효과를 나타낼 수 있다. 다시 말하면, morphine과의 교차내성(cross-tolerance)이 없다.

Endomorphin은 다른 생체 내 생성 물질로서의 opioid peptide에 비해 μ -opioid receptor에 대해 가장 민감하고 선택적이다. 그러나 이와 같이 endomorphin과 morphine이 서로 다른 효과를 나타내는데에는 μ -opioid receptor의 subtype이 다르기 때문에, 또는 각각 별개의 세포 내 신호전달 체계가 관여하기 때문일지 모른다. 그렇지 않으면, endomorphin은 아직 잘 알려져 있지 않은 비아편계 수용기와 상호작용하여 효과를 나타낼 수도 있다. 이와 같이 endomorphin은 그 자체만으로도, 또는 morphine과 함께 투여했을 때 부작용은 가장 작아지며, 동시에 신경병리성 통증은 훨씬 잘 완화될 가능성이 높다.

다른 약물과의 병용 투여

아편계 약물, 특히 morphine은 부작용이 심하기 때문에 신경병리성 통증을 완화시키는데 있어서 단독으로 처치하기가 쉽지 않다. 이 때문에 많은 연구자들은 아편계 약물과 다른 약물을 함께 투여하는 방안을 시도하고 있다. Catheline 등⁷⁹은 CCI 모델의 동물에게 κ -opioid receptor antagonist를 손상받은 발에 국소적으로 주입했을 때 정맥주입한 morphine의 통증 억제 효과가 증진된다고 보고하였다. 그러나 그들의 연구에서는 δ -opioid receptor의 antagonist는 효과가 없는 것으로 보고되었다. 그리고 Nichols 등⁸⁰은 말초신경이 손상된 동물에서 척수경막 내에 morphine과 NMDA-receptor antagonist인 MK-801을 동시에 주입하거나 dynorphin에 대한 antiserum을 척수경막 내에 사전처치하고 morphine을 주입하면 이질통 반응이 완전히 사라질 수 있다고 보고하였다. 알려진 바와 같이 말초신경의 손상으로 척수 내에 신경가소성에서의 변화에 의한 민감화(central sensitization)에 NMDA 수용기가 관여하는 바, NMDA antagonist는 통증 행동을 억제할 수 있으며 dynorphin은 아편계 수용기 보다는 이러한 NMDA 수용기에 작용하는 것으로 생각된다⁸⁰.

또한 앞서 살펴본 바와 같이 신경병리성 통증 모델에서 CCK-B receptor는 morphine의 통증 억제작용을 방해하는 것으로 알려져 있다. 그러나 CCK-B receptor에

작용하는 약물 역시 morphine의 효과에 도움을 줄 수 있는데, 이를테면 Idanpaan-Heikkila 등⁸¹은 신경병리성 통증 동물(CCI 모델)에서 morphine과 CCK-B receptor antagonist를 동시에 사전처치하면 나중의 morphine의 통증 억제효과에 대한 내성을 방지할 수 있다고 보고하였다.

한편 척수에 존재하는 α_2 -adrenoceptor에 작용하는 agonist는 그 자체가 신경의 손상으로 유발된 이질통을 완화시킬 수 있으며⁸², α_2 -adrenoceptor에 작용하는 agonist의 하나인 clonidine은 morphine과 함께 척수경막내에 주입할 때 말초신경이 손상된 동물의 통증을 완화하는데 있어서 상승작용을 할 수 있다는 것이 알려져 있다⁸³. 이와 같이 아편계 약물을 아편계 이외의 다른 약물과 함께 투여하면 아편계 약물의 내성을 줄이거나 아편계 약물의 통증 억제 효과를 증진시킬 수 있으므로 신경병리성 통증의 치료를 위한 유용한 방법이 될 수 있을 것이다.

결론

Neuropathic pain은 nociceptive pain에 비해 opioid에 대해 반응성이 낮다⁸⁴⁻⁸⁸. 이 때문에 신경병리성 통증을 완화시키기 위해 아편계 약물을 사용하는데 대해 반대하는 의견이 오랫동안 있었으며, 신경병리성 통증에 대한 일차적인 완화방안으로는 교감신경계의 활동 조절, amitriptyline 또는 nortriptyline과 같은 항우울제, gabapentin과 같은 항경련제가 사용되어 왔다. 그러나 통증을 최대한으로 억제하면서도, 불가피한 부작용을 최소화하기 위하여 적절한 중간값을 취할 수 있다면 다른 처치로는 전혀 완화가 되지 못하는 신경병리성 통증도 opioid에 의한 처치가 대안이 될 수 있다는 견해가 더욱 지지되고 있다. 이러한 견지에서 볼 때 상당수의 신경병리성 통증 환자는 심각한 문제 없이 opioid를 이용함으로써 장기간 도움을 받을 수 있다고 한다⁸⁹⁻⁹¹. 예를 들어, Watson⁹²은 다른 모든 접근방법을 취했음에도 불구하고 재발하던 많은 postherpetic neuralgia 환자들에서 opioid가 통증을 완화시켜 주었으며, 내성(tolerance)이나 의존성(dependency)과 같은 문제는 거의 발생하지 않았다고 보고하고 있다. 통증이 완벽하게 억제되지는 않았는데, 이는 항우울제를 사용한 치료 효과와 비슷한 정도였다. 그럼에도 불구하고 환자들은 자

주 항우울제보다는 opioid를 계속 사용하려고 하였다. 문제는 환자들은 특정 opioid에 대해 더 잘 반응할지 모른다는 것인데, 이러한 경우 최적의 아편계 약물 종류를 선택하는 것이 매우 중요하다. 최적의 아편계 약물을 선택하더라도 용량을 높이면 통증 완화도 더 잘 되겠지만 어느 지점에 도달하면 통증 완화보다 부작용만 더 커질 수 있다. 이러한 경우에는 opioid를 아편계 이외의 다른 약물과 함께 처치하는 것이 바람직할 수 있다. 그리고 신경병리성 통증을 완화시키는 방안으로는 내인성 아편계를 활성화시키는 것도 하나의 대안이 될 수 있으며, 신경병리성 통증의 특성, 신경의 손상 유형, 약물의 주입 경로, 손상 후 경과한 시기 등 여러 가지 요인을 고려하여 가장 적합한 치료법을 선택하는 것이 무엇보다 중요한 것으로 사료된다.

감사의 글

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

참고문헌

- Mitchell, S. W. *Injuries of Nerves and Their Consequences*, J. B. Lippincott, Philadelphia, PA, p.252 (1872).
- Wall, P. D., Devor, M., Inbal, R., Scadding, J. W., Schonfeld, D., Seltzer, Z., & Tomkiewicz, M. M. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa, *Pain*, 7, 103-113 (1979).
- Bennett, G. J. & Xie, Y. K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, *Pain*, 33, 87-107 (1988).
- Seltzer, Z, Dubner, R, & Shir, Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury, *Pain*, 43, 205-218 (1990).
- Kim, S. H. & Chung, J. M. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain*, 50, 355-363 (1992).
- DeLeo, J. A., Coombs, D. W., Willenbring, S., Colburn, R. W., Fromm, C., Wagner, R., & Twitchell, B. B. Characterization of a neuropathic pain model: Sciatic cryoneurolysis in the rat, *Pain*, 56, 9-16 (1994).
- Lee, B. H., Baik, E. J., Lee, S. H., & Moon, C. H. Injuries of different distal sciatic nerve branches differentially produce neuropathic pain in rats, *Abstracts - 8th World Congress on Pain*, 27 (1996).
- Lee, B. H., Won, R., Baik, E. J., Lee, S. H., & Moon, C. H. An animal model of neuropathic pain employing injury to the sciatic nerve branches, *Neuroreport*, 11(4), 657-661 (2000).
- Decosterd, I. & Woolf, C. J. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain, *Pain*, 87, 149-158 (2000).
- Hofmann, H. A., Denzer, D., Hoess, F. G., & Siegling, A. Altered gene expression in a new rat model of neuropathic pain, *Neuroscience Abstracts*, 26, p.1214 (2000).
- Richards, R. L. Causalgia, *Archives of Neurology*, 16, 339-350 (1967).
- Loh, L. & Nathan, P. W. Painful peripheral states and sympathetic blocks, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 41, 664-671 (1987).
- Tahmoush, A. J., Malley, J., & Jennings, J. R. Skin conductance, temperature, and blood flow in causalgia, *Neurology*, 33, 1483-1486 (1983).
- Janig, W. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: in which way is the sympathetic nervous system involved, *Trends in Neuroscience*, 8, 471-477 (1985).
- Bonica, J. J. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies, In: *The Management of Pain*, edited by J. J. Bonica. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 220-243 (1990).
- Kim, S. H., Na, H. S., Sheen, K., & Chung, J. M. Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy, *Pain*, 55, 85-92 (1993).
- Neil, A., Attal, N., & Guilbaud, G. Effects of guanethidine on sensitization to natural stimuli and self mutilating behaviour in rats with a peripheral neuropathy, *Brain Research*, 565, 237-246 (1991).
- Shir, Y. & Seltzer, Z. Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats, *Pain*, 45, 309-320 (1991).
- Willenbring, S., Beuprie, I. G., & DeLeo, J. A. Sciatic cryoneurolysis in rats: a model of sympathetically independent pain, Part 1: Effect of sympathectomy, *Anesthesia & Analgesia*, 81(3), 544-548 (1995).
- Willenbring, S., DeLeo, J. A., & Coombs, D. W. Sciatic cryoneurolysis in rats: a model of sympathetically independent pain, Part 2: Adrenergic pharmacology,

- Anesthesia & Analgesia*, 81(3), 549-554 (1995).
21. Kim, S. H. & Chung, J. M. Sympathectomy alleviates mechanical allodynia in an experimental animal model for neuropathy in the rat, *Neuroscience Letters*, 134, 131-134(1991).
 22. Choi, Y., Yoon, Y. W., Na, H. S., Kim, S. H., & Chung, J. M. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain, *Pain*, 59, 369-376 (1994).
 23. Chung, K., Kim, H. J., Na, H. S., Park, M. J., & Chung, J. M. Abnormalities of sympathetic innervation of the area of injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain, *Neuroscience Letters*, 162, 85-88 (1993).
 24. Lee, B. H., Yoon, Y. W., Chung, K., & Chung, J. M. Comparison of sympathetic sprouting in sensory ganglia in three animal models of neuropathic pain, *Experimental Brain Research*, 120, 432-438 (1998).
 25. Amer, S. & Meyerson, B. A. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain, *Pain*, 33, 11-23 (1988).
 26. Besse, D., Lombard, M. C., Zakac, J. M., Roques, B. P., & Besson, J. -M. Pre-and postsynaptic distribution of mu, delta and kappa opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord, *Brain Research*, 521, 15-22 (1990).
 27. Zhang, X., Bao, L., Shi, T. J., Ju, G., Elde, R., & Hokfelt, T. Down regulation of mu opioid receptors in rat and monkey dorsal root ganglion neurons and spinal cord after peripheral axotomy, *Neuroscience*, 82, 223-240 (1998).
 28. Antunes Bras, J. M., Laporte, A. M., Benoliel, J. J., Bourgoin, S., Mauborgne, A., Hamon, M., Cesselin, F., & Pohl, M. Effects of peripheral axotomy on cholecystokinin neurotransmission in the rat spinal cord, *Journal of Neurochemistry*, 72(2), 858-867 (1999).
 29. Faris, P. L., Komisaruk, B. R., Watkins, L. R., & Mayer, D. J. Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia, *Science*, 219, 310-312 (1983).
 30. Yaksh, T. L. Behavioral and autonomic correlates of tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists, *Pain*, 37, 111-123 (1989).
 31. Besson, J. -M. & Chaouch, A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception, *Physiological Reviews*, 67, 67-186 (1987).
 32. Xu, X. -J., Puke, M. J. C., Verge, V. M. K., Wiesenfeld-Hallin, Z., Hughes, J., & Hokfelt, T. Upregulation of cholecystokinin in primary sensory neurons is associated with morphine insensitivity in experimental pain in the rat, *Neuroscience Letters*, 152, 129-132 (1993).
 33. Bennett, G. J. Animal models of neurophathic pain, In: G. F. Gebhart, D.L. Hammond and T. S. Jensen (Eds.), *Proceedings of the 7th World Congress on Pain*, IASP Press, Seattle, WA, 495-510 (1994).
 34. Mayer, D. J. & Liebeskind, J. C. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: An anatomical and behavioral analysis, *Brain Research*, 68, 73-93 (1974).
 35. Satoh, M., Akaike, A., Nakazawa, T., & Takagi, H. Evidence for involvement of separate mechanisms in the production of analgesia by electrical stimulation of the nucleus reticularis paragigantocellularis and nucleus raphe magnus in the rat, *Brain Research*, 194, 525-529 (1980).
 36. Bryant, R. M., Olley, J. E., & Tyer, M. B. Involvement of the median raphe nucleus in antinociception induced by morphine, buprenorphine, and tilidine in the rat, *British Journal of Pharmacology*, 77, 615-624 (1982).
 37. Oliveras, J. L., Guilbaud, G., & Besson, J. M. A map of serotonergic structures involved in stimulation producing analgesia in unrestrained freely moving cats, *Brain Research*, 164, 317-322 (1979).
 38. Abbott, F. V. & Melzack, R. Analgesia produced by stimulation of limbic structures and its relation to epileptiform after-discharges, *Experimental Neurology*, 62, 720-734 (1982).
 39. Proudfit, H. K. & Anderson, E. G. Morphine analgesia: Blockade by raphe magnus lesions, *Brain Research*, 98, 612-618 (1975).
 40. Akaike, A., Shibata, T., Satoh, M., & Takagi, H. Analgesia induced by microinjection of morphine into, and electrical stimulation of the nucleus reticularis paragigantocellularis of rat medulla oblongata, *Neuropharmacology*, 17, 775-778 (1978).
 41. Azami, J., Llewellyn, M. B., & Roberts, M. H. T. The contribution of nucleus reticularis paragigantocellularis and nucleus raphe magnus to the analgesia produced by systemically administered morphine: Investigated with the microinjection technique, *Pain*, 12, 229-246

- (1982).
42. Gerhart, K. D., Yeziarski, R. P., Wilcox, T. K., & Willis, W. D. Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in periaqueductal gray of adjacent midbrain reticular formation, *Journal of Neurophysiology*, 51, 450-466 (1984).
 43. Katayama, Y., Watkins, L. R., Becker, D. P., & Hayes, R. L. Non-opiate analgesia induced by carbachol microinjection into the pontine parabrachial region of the cat, *Brain Research*, 296, 263-283 (1984).
 44. Terenzi, M. G., Rees, H., & Roberts, M. H. T. The pontine parabrachial region mediates some of the descending inhibitory effects of stimulating the anterior pretectal nucleus, *Brain Research*, 594, 205-214 (1992).
 45. Sohn, J. -H. Stimulation-produced antinociception from the nucleus tractus solitarius: involvement of the periaqueductal gray matter, *Korean Journal of Biological and Physiological Psychology*, 2, 109-116 (1990).
 46. 이배환, 홍승길, 안창일, 손진훈, 김기석, 전즉 시개전핵의 하행성 통각 조절계에 대한 하올리브 수준의 복측 연수의 관여, *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 6(1), 15-28 (1994).
 47. 이배환, 김현, 서영석, 홍승길, 안창일, 김기석, 전즉 시개전핵의 하행성 통각 조절계에 대한 중뇌수도주변회백질의 관여, *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 6(1), 29-41 (1994).
 48. Cannon, J. T., Prieto, G. J., Lee, A., & Liebeskind, J. C. Evidence for opioid and non-opioid forms of stimulation produced analgesia in the rat, *Brain Research*, 243, 315-321 (1982).
 49. Khachaturian, H., Lewis, M. E., Shafer, M., & Watson, S. J. Anatomy of CNS opioid system, *Trends in Neuroscience*, 8, 111-119 (1985).
 50. Lee, B. H., Park, S. H., Won, R., Park, Y. G., & Sohn, J. H. Antiallodynic effects produced by stimulation of the periaqueductal gray matter in a rat model of neuropathic pain, *Neuroscience Letters*, 291(1), 29-32 (2000).
 51. Sohn, J. -H., Lee, B. H., Park, S. H., Ryu, J. W., Kim, B. O., & Park, Y. G. Microinjection of opiates into the periaqueductal gray matter attenuates neuropathic pain symptoms in rats, *Neuroreport*, 11(7), 1413-1416 (2000).
 52. Galer, B. S., Coyle, N., Pasternak, G. W., & Portenoy, R. K. Individual variability in the response to different opioids: report of five cases, *Pain*, 4, 87-91 (1992).
 53. Morley, J. S., Watt, J. W. G., Wells, J. C., Miles, J. B., Finnegan, M. J., & Leng, J. Methadone in pain uncontrolled by morphine, *Lancet*, 342, 1243 (1993).
 54. Manfredi, P. L., Borsook, D., Chandler, S. W., & Payne, R. Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone: clinical observations, *Pain*, 70, 99-101 (1997).
 55. Iacono, R. P., Boswell, M. V., & Neumann, M. Deafferentation pain exacerbated by subarachnoid lidocaine and relieved by subarachnoid morphine, Case report, *Regional Anesthesia*, 19(3), 212-215 (1994).
 56. Desmeules, J. A., Kayser, V., & Guilbaud, G. Selective opioid receptor agonists modulate mechanical allodynia in an animal model of neuropathic pain, *Pain*, 53, 277-285 (1993).
 57. Yaksh, T. L. & Aimone, L. D. The central pharmacology of pain transmission. In: P. D. Wall and D. Melzack (Eds.), *Textbook of Pain*, Churchill-Livingston, London, 181-204 (1989).
 58. Dickenson, A. H. Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids, *British Medical Bulletin*, 47, 690-702 (1991).
 59. Dellempijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain*, 80, 453-462 (1999).
 60. Yamamoto, T. & Mizuguchi, T. Time-dependent effects of oral morphine on autotomy following brachial nerve section in the rat, *Neuroscience Letters*, 141, 166-168 (1992).
 61. Puke, M. J. & Wiesenfeld-Hallin, Z. The differential effects of morphine and the alpha 2-adrenoreceptor agonists clonidine and dexmedetomidine on the prevention and treatment of experimental neuropathic pain, *Anesthesia and Analgesia*, 77, 104-109 (1993).
 62. Yu, W., Hao, J. -X., Xu, X. -J., & Wiesenfeld-Hallin, Z. Comparison of the anti-allodynic and antinociceptive effects of systemic, intrathecal, and interacerebroventricular morphine in a rat model of central neuropathic pain, *European Journal of Pain*, 1, 17-29 (1997).
 63. Lee, Y. W., Chaplan, S. R., & Yaksh, T. L. Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model, *Neuroscience Letters*, 186, 111-114 (1995).
 64. Chung, J. M. & Na, H. S. Effects of systemic morphine on neuropathic pain behaviors in an experimental rat model, *Analgesia*, 2, 151-155 (1996).
 65. 이배환, 손진훈. 실험 및 임상 장면에서의 동통 측정법

- 에 관한 고찰, *한국심리학회지: 일반*, 15(1), 163-188 (1996).
66. Attal, N., Chen, Y. L., Kayser, V., & Guilbaud, G. L. Behavioural evidence that systemic morphine may modulate a phasic pain-related behaviour in a rat model of peripheral mononeuropathy, *Pain*, 47, 65-70 (1991).
 67. Hylden, J. L. K., Thomas, D. A., Iadorola, M. J., Nahin, M. J., & Dubner, R. Spinal opioid analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation/ hyperalgesia: possible role of noradrenergic mechanisms, *European Journal of Pharmacology*, 194, 135-143 (1991).
 68. Stanfa, L. C., Sullivan, A. F., & Dickenson, A. H. Alterations in neuronal excitability and the potency of spinal mu, delta and kappa opioids after carrageenan-induced inflammation, *Pain*, 50, 345-354 (1992).
 69. Melzack, R. & Casey, K. L. Sensory, motivational and central control determinants of pain: A new conceptual model, In: Kenshalo, D. L. (ed) *The skin senses*, Charles C Thomas, Springfield, Illinois, ch20, 423-443 (1968).
 70. Melzack, R. & Torgerson, W. S. On the language of pain, *Anesthesiology*, 34, 50-59 (1971).
 71. Kupers, R. C., Konings, H., Adriaansen, H., & Gybels, J. M. Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain, *Pain*, 47, 5-12 (1991).
 72. Martin, T. J., Hairston, C. T., Lutz, P. O., Harris, L. S., & Porreca, F. Anti-allodynic actions of intravenous opioids in the nerve injured rat: potential utility of heroin and dihydroetorphine against neuropathic pain, *European Journal of Pharmacology*, 357, 25-32 (1998).
 73. Hackler, L., Zadina, J. E., Ge, L. J., & Kastin, A. J. Isolation of relatively large amounts of endomorphin-1 and endomorphin-2 from human brain cortex, *Peptides*, 18, 1635-1639 (1997).
 74. Zadina, J. E., Hackler, L., Lin-Jun, G., & Kastin, A. J. A potent and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor, *Nature*, 386, 499-502 (1997).
 75. Goldberg, I. E., Rossi, G. C., Letchworth, S. R., Mathis, J. P., Ryan-Moro, J., Leventhal, L., Su, W., & Emmel, D. Pharmacological characterization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse brain, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286(2), 1007-1013 (1998).
 76. Przewlocka, B., Mika, J., Labuz, D., Toth, G., & Przewlocki, R. Spinal analgesic action of endomorphins in acute, inflammatory and neuropathic pain in rats, *European Journal of Pharmacology*, 367, 189-196 (1999).
 77. Stone, L. S., Fairbanks, C. A., Laughlin, T. M., Nguyen, H. O., Bushy, T. M., Wessendorf, M. W., & Wilcox, G. L. Spinal analgesic actions of the new endogenous opioid peptides endomorphin-1 and -2, *NeuroReport*, 8, 3131-3135 (1997).
 78. Przewlocki, R., Labuz, D., Mika, J., Przewlocka, B., Tomboly, C., & Toth, G. Pain Inhibition by Endomorphins, *Annals New York Academy of Sciences*, 897, 154-164 (1999).
 79. Catheline, G., Kayser, V., & Guilbaud, G. Further evidence for a peripheral component in the enhanced antinociceptive effect of systemic morphine in mononeuropathic rats: involvement of κ -but not δ -opioid receptors, *European Journal of Pharmacology*, 315, 135-143 (1996).
 80. Nichols, M. L., Lopez, Y., Ossipov, M. H., Bian, D., & Porreca, F. 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 (1997).
 81. Idanpaan-Heikkila, J. J., Guilbaud, G., & Kayser, V. Prevention of tolerance to the antinociceptive effects of systemic morphine by a selective cholecystokinin-B receptor antagonist in a rat model of peripheral neuropathy, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282(3), 1366-1372 (1997).
 82. Yaksh, T. L., Pogrel, J. W., Lee, Y. W., & Chaplan, S. R. Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoceptor agonists, *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 272(1), 207-214 (1995).
 83. Ossipov, M. H., Lopez, Y., Aian, D., Nichols, M.L., & Porreca, F. Synergistic antinociceptive interactions of morphine and clonidine in rats with nerve-ligation injury, *Anesthesiology*, 86(1), 196-204 (1997).
 84. Taub, A. Opioid analgesics in the treatment of chronic intractable pain of non-neoplastic origin. In: L. M. Kitahata and D. Collins (Eds.), *Narcotic Analgesics in Anesthesiology*, Williams and Wilkins, Baltimore, 199-208 (1982).
 85. Portenoy, R. K. & Foley, K. M. Chronic use of opioid analgesics in nonmalignant pain: report of 38 cases,

- Pain*, 25, 171-86 (1986).
86. Urban, B. J., France, R. D., Steinberger, E. K., Scott, D. L., & Maltbie, A. A. Long-term use of narcotic-antidepressant medication in the management of phantom limb pain, *Pain*, 24, 191-197 (1986).
 87. Fields, H. L. Can opiates relieve neuropathic pain?, *Pain*, 35, 365-367 (1988).
 88. Cherny, N. I., Thaler, H. T., Friedlander-Klar, H., Lapin, J., & Foley, K. M. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled single-dose studies, *Neurology*, 44, 857-861 (1994).
 89. Bouckoms, A. J., Masand, P., Murray, G. B., Cassem, E. H., Stern, T. A., & Tesar, G. E. Chronic non-malignant pain treated with long-term oral narcotic analgesics, *Annals of Clinical Psychiatry*, 4, 185-192 (1992).
 90. Zenz, M., Strumpf, M., & Tryba, M. Long-term opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain, *Journal of Pain and Symptom Management*, 7, 69-77 (1992).
 91. Winkelmler, M. & Winkelmler, W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of non-malignant etiology, *Journal of Neurosurgery*, 85, 458-467 (1996).
 92. Watson, C. P. N. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids, *Clinical Journal of Pain*, 16, S49-S55 (2000).