

FCA에 의한 염증모델에서 기계적 이질통에 대한 척수부에서의 NO의 역할

울산대학교 의과대학 마취과학교실, *해부학교실, †연세대학교 의과대학 생리학교실

황재현 · 김민경 · 이정찬 · 최 윤 · 황승준* · 임중우†

- Abstract -

The Role of Spinal NO on the Mechanical Allodynia in the Inflammation Model by Freund's Complete Adjuvant

Jai Hyun Hwang, M.D., Min Kyung Kim, M.S., Jung Chan Lee, B.S., Yoon Choi, M.D.
Seung Jun Hwang, Ph.D.*, and Joong Woo Leem, Ph.D.†

Departments of Anesthesiology and *Anatomy, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
†Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The effect of spinal nitric oxide (NO) on mechanical allodynia brought about by Freund's complete adjuvant (FCA)-induced inflammation is not known. From our previous experiment nitric oxide synthase (NOS) inhibitor nitro^G-L-arginine methyl ester (L-NAME) given intraplantarly during the induction period decreased a mechanical hyperalgesia occurring because of FCA-induced inflammation. Therefore, we investigated the spinal effect of NO on mechanical allodynia after the development of allodynia produced by FCA-induced inflammation in rats.

Methods: Male Sprague Dawley rats were prepared with lumbar intrathecal catheter implantation. Inflammation was induced in the rats by injecting 0.1 ml of FCA under halothane anesthesia. Behavioral tests were done 1, 3, 6, 24, and 48 hours after injection of FCA. In the other group, intrathecal L-NAME (10 µg) was given prior to FCA injection to examine the effect of pretreatment. On postinjection day 2, either L-NAME (10 µg) or methylene blue (10 and 30 µg) was administered intrathecally after the baseline measurement. The withdrawal response on mechanical allodynia was assessed by applying von Frey filaments to the right lesioned hindpaw and contralateral paw (as control) at 15, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes. Sodium nitroprusside was administered intrathecally to determine the reversal effect of increased threshold in the L-NAME group.

Results: Injection of FCA produced a significant mechanical allodynia over time. Pretreatment with L-NAME did not prevent such a mechanical allodynia. Intrathecal L-NAME, but not methylene blue, reduced the mechanical allodynia, which was reversed by sodium nitroprusside.

Conclusions: Spinal NO is likely involved in the mechanism of the development and maintenance of mechanical allodynia in a state of FCA-induced inflammation. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 1068 ~ 1074)

Key Words: Infection: inflammation; Freund's complete adjuvant. Pain: allodynia. Pharamcology: L-NAME; methylene blue; nitric oxide; sodium nitroprusside.

논문접수일 : 2000년 3월 22일

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

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

이 논문은 1998년도 보건복지부 보건의료기술 연구개발 제 2 과제 (뇌의약학분야; 관리번호: HMP-98-N-2-0027)의 지원으로 이루어졌음.

서 론

최근에 Nitric Oxide (NO)가 혈관내피나 신경조직 등 신체의 여러 조직에 존재하며 다양한 생리적 과정에 관여한다고 한다.¹⁾ 한편 염증이 생기면 상처부위와 주변부위에서 여러 염증유도물질들이 유리되고 그 결과 NO를 생성하는 NO synthase (NOS)라는 L-arginine을 기질로 사용하여 NO를 생성하는 효소의 발현을 촉진시켜 결과적으로 NO의 생성을 증가시킨다.^{2,4)} 염증 부위에서 생성된 NO는 혈관확장, 신경전달체계 및 염증세포의 기능 뿐 아니라²⁾ 통각반응에도 관여한다는 사실이 밝혀졌다.^{5,9)} 즉 NOS 억제제를 투여하여 NO생성을 억제시킬 경우 염증 정도가 감소하고 염증에 의해 유도된 신경 활동성 역시 감소함이 관찰되었는다.^{9,10)} 하지만 염증성 통증에서 NO가 통각을 유발시키는지 아니면 억제시키는지에 대해서는 일치된 연구 결과들을 보이고 있지 못하다.^{6,8)} 본 교실에서는 이전의 실험을 통하여 Freund's complete adjuvant (FCA)에 의해 유발된 염증상태에서 NOS 억제제인 nitro^G-L-arginine methyl ester (L-NAME)를 투여하여 말초부에서의 기계적 통각 과민이 억제됨을 확인하였으며,¹¹⁾ 이는 아마도 NO의 생성 억제에 의한 것으로 보고하였다.¹²⁾

저자들은 이번 실험에서는 FCA에 의한 염증성 통증 유발시 접촉 유발성 이질통에 대한 척수부에서의 NO의 역할을 알아보려고 하였다. 따라서 첫째로 FCA에 의한 염증모델 쥐에서 접촉유발 자극에 대해 이질통이 유발되는지 유무와 만일 그러한 기계적 이질통이 나타난다면 척수강내로 NO 생성 억제제인 L-NAME 혹은 soluble guanylate cyclase 억제제인 methylene blue를 투여하여 염증에 의해 유발된 기계적 이질통에 미치는 영향을 알아보고, 둘째로 FCA 투여 전에 척수강내로 L-NAME를 전처치하고 전처치가 기계적 이질통의 발생을 감소시키거나 예방할 수 있는지 여부를 알아보려고 하였으며, 마지막으로 만일 염증에 의한 이질통이 상기 두 억제제의 척수강내 투여로 감소한다면 이 기전이 실제로 NO의 생성 억제에 의한 것인지를 NO 생성을 유발하는 sodium nitroprusside (SNP)를 주사하여 봄으로써 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

실험동물로 몸무게 160-180 g의 수컷 흰쥐(Sprague Dawley)를 사용하였고 물과 먹이를 자유롭게 취할 수 있는 상자에 넣어 사육실에서 최소한 3일 이상 주위환경에 적응시키며 12시간(오전 6:00-오후 6:00)의 광주기성을 유지시켰다.

약물 투여를 위해 척수강내로 카테터 거치술을 시행하였는데¹³⁾ 100% 산소와 3 vol% 할로탄이 분당 3 리터로 흐르는 투명한 마취 유도 상자에 실험쥐를 넣은 후 움직임이 없어지면 쥐를 꺼내 마스크를 씌우고 할로탄을 2 vol%로 하여 자발호흡을 유지시키는 마취 상태에서 실험쥐를 stereotaxic ear bar에 고정시키고 후두경부 정중선에서 절개하고 근육을 분리한 후 경막을 주사침으로 뚫어 척수액이 나오는지 확인하고 길이 8.5 cm의 PE-10 튜브를 요부확장부인 제12 흉추와 제1 요추 부위에 카테터의 끝이 위치하도록 척수강내에 거치하였다. 수술 후 최소한 5일 이상 경과한 뒤 몸무게가 수술 전과 비슷해지고 운동장애, 척수손상 등의 수술의 후유증이 없는 경우에만 약물 투여 실험을 시행하였다. 통증 반응을 관찰하는 모든 실험은 일주 리듬에 의한 오차를 줄이기 위해 일정한 시간대(오전 9시-오후 4시)에 시행하였다.

염증 유발을 위해 FCA (Sigma Chemical Co., USA)를 투여하기 위해 백서를 30분간 실험실 환경에 적응시킨 후 3vol% 할로탄과 100% 산소로 마취하여 쥐의 righting reflex가 소실되는 즉시 오른쪽 뒷발등 중앙 부분에 26 G tuberculin syringe를 이용하여 0.1 ml를 주입한 후 마취에서 자연적으로 깨어나게 하였다. 이런 경우 쥐들은 대개 5분 이내에 운동 기능의 완전한 회복을 보였다. 이때 생기는 기계적 이질통 반응에 척수 부위의 NO가 작용하는지 알아보기 위하여 NO synthase 억제제인 L-NAME (RBI, Natick, USA) 혹은 guanylate cyclase 억제제인 methylene blue (RBI, Natick, USA)를 척수강내로 투여하였고 만일 효과가 있으면 그 기전을 확인하고자 NO생성을 유도하는 SNP (RBI, Natick, USA)를 척수강내로 주입하였다. L-NAME의 전처치는 FCA 투여 15분 전에 시행하였다. 척수강내 투여 약물은 전부 생리 식염수에 용해시켜 만들었으며 L-NAME와 SNP 모두 10 µl에

10 μg , methylene blue는 10 μl 에 10 μg 와 30 μg 의 용량으로 만들어 카테터에 연결한 주사기로 척수강내로 주입하였고 뒤이어 동량의 생리식염수를 주사하였다.

행동 관찰 실험은 동일한 시간대에 시행하였으며 우선 쥐를 잘 관찰할 수 있는 바닥이 가늘고 촘촘한 철망으로 만들어진 플라스틱 실험 상자에 넣고 15분 이상 적응시킨 뒤, 쥐의 움직임이 조용해지면 8개의 연속된 굵기의 von Frey hairs (Stoelting, Wood Dale, IL, USA)를 사용하여 연속적인 반응을 평가하는 up-down method를 사용하는데, hairs를 우측의 환부발바닥에 수직으로 접촉시키고 5-6초간 유지시켜 쥐가 신속한 회피 반응을 보이거나 또는 hair를 떼면서 즉시 움찔하거나 발바닥을 핥으면 양성 반응을 보인 것으로 간주하였다.¹⁴⁾

통증의 측정은 von Frey hair를 이용한 측정 방법에서 기계적 이질통에 대한 시간 경과를 재확인하는 것이 필요하여 FCA 주입 후 1, 3, 6, 24, 48시간에 각각 기계적 이질통의 발현 정도를 관찰하였다. 첫 번째 실험에서는 FCA 투여 후에 우측 환부와 좌측 정상부(대조군)를 비교하였고 한편으로 L-NAME를 전처치하여 예상되는 기계적 이질통의 발생에 어떠한 영향을 미치는지 실험하였는데, FCA투여 전에 측정된 값을 기준으로 정하였고 약제 주입 후에는 각 시간대에 나타나는 반응을 측정 후 계산 공식에 의해 통증에 대한 역치를 구하였다. 두 번째로 FCA 투여후 통증이 심하게 나타나는 2일째에 약물들을 투여하여 그 통증의 변화되는 양상을 비교하였는데, 기준치측정 후 척수강내 카테터를 통하여 L-NAME 10 μg 또는 methylene blue 10 μg 또는 30 μg 를 투여하고 15, 30, 45, 60, 90, 및 120분에 양쪽 발에서 통증반응을 측정하였다. 척수강내 약물투여 후 척수 부위에서의 작용 여부는 2시간 이내에서의 최대 효과를 비교하여 효과를 판정하였다. 이때 약물 주입과 측정은 실험자가 결과에 대한 영향을 주지 않도록 맹검적으로 실시하였다. 마지막으로 현저한 항이질통 효과를 나타내는 실험군에서 기전을 확인하고자 NO 생성 유도제인 SNP 10 μg 를 같이 투여하여 항이질통 효과가 다시 반전되는지를 실험하였다.

통계분석은 필요에 따라 unpaired t-test 혹은 One Way ANOVA를 이용하였으며 multiple comparison test 후에는 Dunn 혹은 Tukey method를 사용하였다.

그리고 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다. 모든 data는 평균 \pm 표준오차로 나타내었다.

결 과

발동에 FCA를 주입한지 6시간 안에 발동에 경미한 부종과 발적이 관찰되었다. 주사한 발등이 주사하지 않은 반대쪽 발보다 부피가 중등도로 증가하였으며 상당수의 실험 동물에서 주사한지 2일 안에 염증이 유발된 우측 발을 바닥에서 자주 떼고 있음을 관찰하였다.

FCA와 L-NAME로 전처치한 FCA

기계적 자극에 대한 회피 역치는 주입 전의 역치값을 기준치로 삼고 FCA 주입 후 측정치를 구하였다. FCA 주입 후 우측 주사 부위의 회피 역치는 1, 3, 6시간에 각각 10.76 ± 1.86 , 8.32 ± 2.06 , 9.79 ± 2.7 이었고 24시간과 48시간 후에는 7.21 ± 1.85 , 5.86 ± 2.43 로 시간이 경과하면서 점차 감소하였으

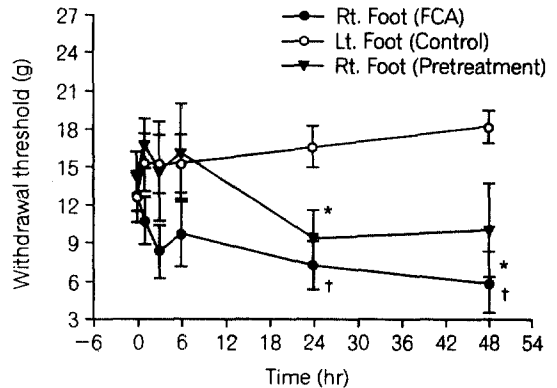


Fig. 1. Time course of mechanical allodynia after the injection of Freund's complete adjuvant (FCA) and FCA with L-NAME pretreatment. FCA was injected subcutaneously (0.1 ml) in right foot dorsum. Paw withdrawal thresholds to measure mechanical allodynia were measured at both hindpaws using von Frey hair test at 1, 3, 6, 24, and 48 hours after injection. Pretreatment with intrathecal L-NAME (10 μg) decreased the withdrawal thresholds of right lesioned hindpaw ($P < 0.05$). Data are presented as mean \pm SE. *: $P < 0.05$ compared to baseline value within the group. †: $P < 0.05$ compared to control group.

며, 좌측 대조군은 1, 3, 6시간에서 각각 15.34 ± 2.27 , 15.23 ± 2.36 , 15.23 ± 2.33 이었으며, 24시간과 48시간 후에는 각각 16.56 ± 1.62 , 18.2 ± 1.22 로 통증에 대한 역치값이 시간 경과에 따라 감소하지는 않았다(Fig. 1). FCA 투여 실험군에서 48시간치는 기준치와 비교하여 통계적으로 의미있는 감소를 보였다($P < 0.05$). 그리고 FCA만을 투여한 실험군과 대조군 간에 24시간과 48시간대에서 의미있는 차이를 보였다($P < 0.05$). L-NAME $10 \mu\text{g}$ 을 전처치한 군은 2일까지의 시간 경과 상 점차 통증의 역치가 감소하는 것으로 보아 한번의 전처치에 의해서는 염증에 의한 통증 발생을 감소시키거나 예방하지는 못하는 것으로 보인다. 기준치에 비해 24시간치는 통계적으로 의미있는 감소를 나타내었다($P < 0.05$). 또한 FCA 단독 투여군과 비교하여 L-NAME 전처치군은 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

L-NAME와 methylene blue의 척수강내 투여가 염증유발 쥐의 통증반응에 미치는 영향

FCA로 염증 유도 후 최대 효과를 나타내는 2일째에 기계적 자극에 대한 회피 역치를 측정하여 그 값을 기준치로 삼고 L-NAME $10 \mu\text{g}$ 혹은 methylene blue $10 \mu\text{g}$ 와 $30 \mu\text{g}$ 를 주입한 후 측정치를 구하였다. 염증 유발 쥐에서 L-NAME 투여군은 15분과 30분 후 각각 15.8 ± 2.9 , 14.43 ± 2.7 로 기준치에 비해 통증의 역치가 많이 증가하였고 15분치는 통계적으로 의미있게 증가하였다($P < 0.05$). L-NAME 투여군과 좌측의 대조군의 비교시 기준치와 45분과 60분치에 통계적으로 의미있는 차이를 보였다($P < 0.05$) (Fig. 2). 그리고 methylene blue $10 \mu\text{g}$ 과 $30 \mu\text{g}$ 투여군은 좌측 대조군과 비교하여 별다른 차이를 보이지 않았다. Methylene blue $30 \mu\text{g}$ 투여군에서는 시간 경과에 따른 통증의 역치는 각각의 기준치와 비교해 15분경에 일시적으로 경미하게 증가하였다가 점차 감소되는 경향을 보이고 있으며 전체적으로 $10 \mu\text{g}$ 투여군과 유사한 형태를 보여주고 있다. 90분치는 기준치와 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(Fig. 2).

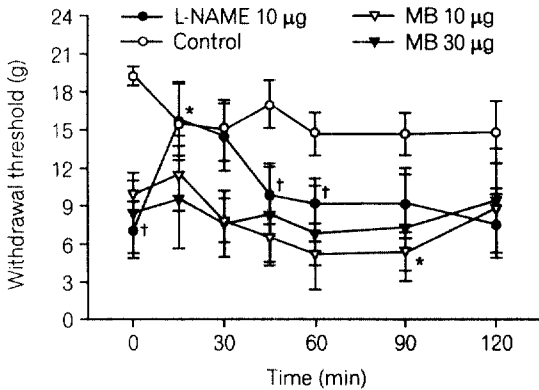


Fig. 2. Effect of intrathecal L-NAME (circle) or methylene blue (MB; triangle) on the FCA induced mechanical allodynia. Experiments were performed two days after the injection of FCA, at which time the magnitude of mechanical allodynia is in its peak. Drugs were given intrathecally after the measurement of baseline value. The threshold 15 min after the administration of L-NAME was significantly increased ($P < 0.05$). The thresholds of L-NAME group showed a significant difference at baseline, 45 min and 60 min ($P < 0.05$). There was a statistical difference only at 90 min in MB $30 \mu\text{g}$ group. Data are presented as mean \pm SE. *: $P < 0.05$ compared to baseline value within the groups. †: $P < 0.05$ compared to control group.

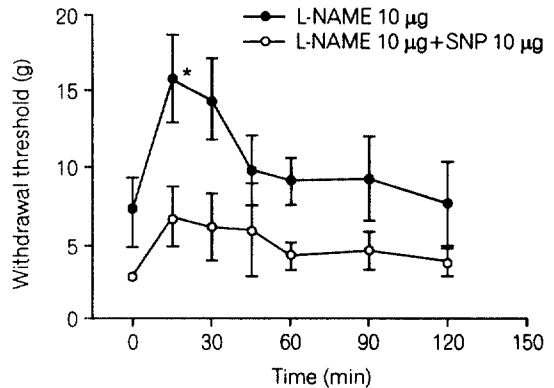


Fig. 3. The effect of SNP on the L-NAME induced decrease of mechanical allodynia during the time course. The increased allodynic threshold by L-NAME was markedly, but not statistically significant, reduced by SNP. Drugs were given intrathecally after the measurement of baseline value. Behavioral tests were conducted at 15, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes. Data are presented as mean \pm SE. *: $P < 0.05$ compared to baseline value within the groups.

SNP 투여가 L-NAME에 의한 이질통 감소에 미치는 영향

FCA에 의한 통증 반응의 역치가 L-NAME에 의해 15분과 30분 후 각각 51.5%와 43.2%로 증가한 반면 SNP 동시 투여군의 증가폭은 21.9%, 17.9%로 기준치에 비해서는 다소의 증가양상을 보였으나 증가폭이 L-NAME 단독 투여군에 비해 둔화되어 있음을 보이고 있다(Fig. 3). 통계적으로는 L-NAME 투여 후 30분치에서만 기준치에 비해 유의하게 증가되어 있었다($P < 0.05$). 비록 L-NAME 투여 후 증가된 기계적 이질통의 역치가 SNP 투여로 크게 감소되었지만 각 시간대에서 두 군간에는 유의한 통계적 차이점을 보이지는 않았다.

고 찰

염증성 통증 연구를 위해 여러 종류의 염증 유발 물질을 피하에 주입하여 통증을 유발시킨 동물 모델을 만들었는데, 특히 FCA는 formalin, carrageenin, mustard oil 등과 같은 염증 유발물질에 비해 주입 부위에 주로 한정되어 발적, 부종, 통각과민 등의 염증 반응이 유발되는 특징이 있다. 또한 FCA를 쥐 발바닥에 주입할 경우 염증 반응에 수반하여 통각 행동이 유도되며 이러한 염증성 통증 행동은 장기적으로 지속됨이 관찰되었다.¹⁵⁾ 이러한 모델 쥐에서 관찰된 통증 행동의 유도 및 진전 상황은 염증질환성 만성 통증 환자의 경우와 흡사하여 FCA에 의한 염증모델이 다른 염증 모델에 비하여 만성 염증성 통증의 유발 기전을 연구하는데 있어서 특히 좋은 모델임을 시사한다. 본 실험에서 사용한 FCA는 T-cell mediated delayed type의 과감작을 유발하며¹⁶⁾ 다수의 면역 및 거식세포가 활성화되어 NOS를 유도하여 NO를 생성시킬 수 있어 염증에 의한 통증에서 NO의 역할을 연구하는 모델이 될 수 있다.

NO는 bradykinin,¹⁷⁾ histamine¹⁸⁾ 등의 염증 유발 물질에 의하여 혈관내피에서 분비된다. Endotoxin, cytokine, leukotriene B₄, interferon gamma, lipopolysaccharide나 tumor necrosis factor 등과 같은 chemotactic factor는 면역세포, 거식세포들을 유인할 수 있고, NOS를 유도함으로써 NO를 증가시킬 수 있다.⁴⁾ 말초 조직에서 NO-cGMP경로가 bradykinin, substance P, pho-

sphase A₂, carrageenin 등에 의해 유도된 염증성 부종의 형성에 관여한다는 보고도 있으나,^{10,17-20)} 염증에 의한 통증이 지속되면서 척수부에서도 구심성 신경 전달 체계에 변형이 일어나며 이로 인해 이질통이 유발될 수도 있다고 생각되며 가벼운 접촉에 의한 자극시 이질통을 나타낼 수 있을 것이다. 그리고 이러한 현상은 척수부에서의 NO가 병태생리에 관여함을 유추할 수 있는데 본 실험을 통해서 그러한 사실을 확인할 수 있었다. 최근에는 염증 발생시 NO가 통각에도 관여할 수 있음이 밝혀졌다.^{5,9)} 즉, NOS 길항제를 투여하여 NO의 생성을 억제시킬 경우 염증 정도가 감소하고 염증에 의해 유도된 신경 활동성 역시 감소함이 관찰되었는데^{9,10)} 이는 NO가 염증 유발 뿐만 아니라 통증 유발 단계에도 관여함을 나타낸다.

말초 부위에서의 NO의 염증성 통증에 대한 효과에 대해서도 논란이 있으나 본 교실에서는 실험을 통하여 FCA에 의한 염증 유도시 L-NAME을 국소적으로 투여하여 NOS의 억제가 기계적 통각 과민을 억제하였고, 한편으로 L-NAME을 전신적으로 투여했을 경우에는 통각 과민이 억제되지 않은 것으로 보아 염증 유도 시기에 주입된 L-NAME가 말초에서 기계적 통각 과민을 억제하는 작용이 있음을 확인하였다.¹¹⁾

이번 연구에서는 염증에 의한 통증 반응에 척수부에서의 NO가 관여하는지를 NOS억제제인 L-NAME와 guanylyl cyclase 억제제인 methylene blue를 이용하여 실험하였다. 먼저 FCA를 주입하여 염증을 유발시킨 후 우측의 FCA투여군과 좌측의 대조군을 비교하였는데, 모든 실험쥐에서 우측 주사부의 통증 역치가 시간이 지남에 따라 감소하는 것으로 보아 이질통뿐 아니라 다른 염증 유발 물질들과 비해 비교적 국소적인 염증에 의한 통증 반응 즉 통각 과민을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 L-NAME를 척수강내로 전처치한 경우 이질통의 역치가 현저한 변화는 아니지만 감소하는 경향을 나타내는 사실로 미루어 한번의 척수강내 전투여로는 FCA에 의해 유발되는 염증 반응과 통증 유발 현상을 예방하지 못한다는 사실을 확인할 수 있었다. 또한 Fig. 2에서 일단 기계적 이질통이 나타난 경우 NOS 억제제인 L-NAME를 주입한 실험군의 경우 이질통의 역치가 일시적으로 역전되는 결과와 비록 경미한 변화이지

만 methylene blue 투여에 의한 결과에서도 15분치에서는 일시적으로 이질통의 역치가 증가하는 경향을 보이는 사실로 보아 척수부에서의 NO생성이 FCA로 인한 염증 모델에서 이질통의 형성 과정에 영향을 준다는 사실을 확인 할 수 있었고, 좌측발의 대조군에서의 반응을 볼 때 기계적 이질통이 나타나지 않은 경우는 L-NAME 투여에 의해 별로 영향을 받지 않는다는 사실을 알 수 있었다. 이상의 결과를 종합하여 보면 FCA로 염증이 유발된 상태에서 L-NAME의 항이질통 효과의 기전으로 NO의 생성 차단이 그 기전에 관여함을 알 수 있었다. 그러나 이러한 진통 효과의 기전이 전적으로 NO의 생성 억제에 국한된 것인지를 좀더 명백히 규명하기 위해서는 척수부보다 다른 종류의 NO 생성 물질을 투여하여 동일한 결과를 얻어낸다면 확실히 규명할 수 있을 것이다. Methylene blue의 경우는 우측 환부에서도 이질통의 역치가 큰 변화를 보이지 않아 L-NAME의 결과와 동일한 결론을 내리기는 어렵지만 경미하나마 일시적으로 역치가 증가하는 경향을 보였던 것으로 보아 척수부에서 NO 생성에 어느 정도는 관여함을 유추할 수 있는데, 이는 첫째로 아마도 투여 약제의 용량이 적었던 것도 한가지 원인으로 생각하여 볼 수도 있으며, 둘째로 guanylate cyclase가 NO의 생성 과정에만 관여하는 특정 효소가 아니어서 그렇다고 생각되는데 이는 NO의 생성에 직접 관여하는 NO 억제제에 의해서는 이질통의 역치가 현저히 증가하고 NO 생성에 관여하는 SNP의 동시 투여시에는 다시 역치가 감소되는 결과와 비교해 보면 그럴 수 있다고 판단된다. 또한 Fig. 3에서 각 시간대에서 두 군간에는 유의한 차이점을 보이지는 않았지만 전체적으로 L-NAME에 의한 통증 역치의 증가가 SNP 투여로 현저히 감소되는 것으로 보아 L-NAME가 NO 생성 과정에 작용하여 이질통을 경감시키는 것을 확인할 수 있었다.

한편 Fig. 2에서 FCA 투여 2일째에 측정된 기준치에서 우측 주사부와 좌측 대조군 간에 이질통에 대한 역치값이 현저한 차이를 보이는데, 이러한 결과는 염증에 의해 신경 중추부에서 신경의 변형이 생기고 자극 전달 체계에 이상이 생긴다면 좌우 발바닥의 기준치 역치값이 차이가 적어야 한다는 생각과 다르며 이는 아마도 기계적 이질통의 요소 외에도 말초부에서의 통각 과민도의 요소가 부가되어진 결과

로 생각된다.

결론적으로 FCA의 국소적 투여가 염증 반응을 통하여 이질통을 유발하였으며, 척수강내로 투여한 L-NAME가 기계적 이질통을 감소시켰으나 L-NAME의 전처치는 이질통의 발생을 예방하지는 못하였는데, 이러한 기계적 이질통의 생성 기전에는 NO 생성과 guanylate cyclase에 의한 cGMP 생성 과정이 포함된 이질통증 유발 경로의 활성화 특히 NO 생성 효소의 활성화가 중요한 역할을 함을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Brecht DS, Hwang DM, Snyder SH: Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990; 347: 768-70.
2. Brecht DS, Snyder SH: Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 1992; 8: 3-11.
3. Stefanovic-Racic M, Stadler J, Evans CH: Nitric oxide and arthritis. *Arthritis Rheumatol* 1993; 36: 1036-44.
4. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH: Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
5. Stamler JS, Singel DJ, Localzo J: Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992; 258: 1898-902.
6. Duarte IDG, Lorenzetti BB, Ferreira SH: Peripheral analgesia and activation of nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol* 1990; 186: 289-93.
7. Ferreira SH, Duarte IDG, Lorenzetti BB: The molecular mechanism of peripheral morphine analgesia: stimulation of cGMP system via nitric oxide release. *Eur J Pharmacol* 1991; 201: 121-2.
8. Duarte IDG, Santos IR, Lorenzetti BB, Ferreira SH: Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. *Eur J Pharmacol* 1992; 217: 225-7.
9. Haley JE, Dickenson AH, Schachter M: Electrophysiological evidence for a role of nitric oxide in prolonged chemical nociception in the rat. *Neuropharmacology* 1992; 31: 251-8.
10. Ialenti A, Iannaro A, Monaco S, DiRosa M: Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1992; 211: 177-82.
11. Lee C, Choi Y, Song MH, Leem JW, Lee DM, Srinivasa NR: L-NAME inhibits hyperalgesia induced by Freund's complete adjuvant in rat paw. *J Korean Pain Society* 1998; 11: 194-200.

12. 김민경, 최윤, 공현석, 임중우, 임항수, 정수진, 이청: FCA에 의한 염증유발 후 주입된 L-NAME이 기계적 통각과민에 미치는 영향. 대한통증학회지 1999; 12: 171-6.
 13. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
 14. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Meth* 1994; 53: 55-63.
 15. Stein C, Millan MJ, Herz A: Unilateral inflammation of the hind paw in rats model of prolonged noxious stimulation: alterations in behavior and nociceptive thresholds. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 31: 445-51.
 16. Stoerk HD, Bienlinski TC, Budzelovich T: Chronic polyarthritis in rats injected with spleen in adjuvants. *Am J Pathol* 1954; 30: 616.
 17. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
 18. Sakuma I, Stuehr DJ, Gross SS, Nathan C, Levi R: Identification of arginine as a precursor of endothelium derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 8664-7.
 19. Coderre TJ, Melzack R: The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin induced tissue injury. *J Neurosci* 1992; 12: 3665-70.
 20. Meller ST, Gebhart GF: Nitric oxide and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52: 127-36.
-