

Dextromethorphan 전처치는 정상 성인의 구혈대 통증을 감소시키지 못한다

울산대학교 의과대학 마취과학교실, *연세대학교 의과대학 생리학교실
†서울대학교 자연과학대학 통계학과

정성량 · 최 윤 · 임중우* · 민흥기 · 전희정 · 박태성[†]

= Abstract =

Dextromethorphan Pretreatment Does not Reduce the Tourniquet Pain in Normal Volunteers

Seong Ryang Chung, M.D., Yoon Choi, M.D., Joong Woo Leem, Ph.D.*
Hong Ki Min, M.D., Hee Jung Jun, M.D., and Tae Sung Park, Ph.D.[†]

Department of Anesthesiology, College of Medicine, University of Ulsan
*Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine,
[†]Department of Statistics, College of Natural Science, Seoul National University

Background: Dextromethorphan (DEX) is an NMDA receptor antagonist which has recently been introduced for the treatment of chronic pain mainly to reduce the central sensitization component of pain. It is also reported to reduce the pain from acute ischemia of an extremity in a rat model which has a similar mechanism as tourniquet pain. The purpose of this experiment was to see if dextromethorphan could reduce tourniquet pain in normal volunteers.

Methods: A double blind randomized cross-over test was done on ten healthy male volunteers. Each subject was orally administered with three different doses of DEX (placebo, 30, 60 mg) 1 h before the study according to a preallocated randomized table. The subject was not reallocated for the test within two weeks of the previous test. After a 10 minute acclimation period before each test, the degree of tourniquet pain measured by VAS, arterial blood pressure, heart rate, respiration rate, and pressure-evoked pain were measured before and every 5 minutes after inflation of the tourniquet until the subject felt unbearable pain. A mixed model for repeated measurement of data was used for statistical analysis ($P < 0.05$).

Results: There was no statistical difference between different doses of DEX including the placebo. Rather, there was a tendency that DEX increases the pain. And there also was a tendency that average time to reach unbearable pain was decreased by DEX ($P > 0.05$).

Conclusions: DEX is not effective in controlling tourniquet pain in normal awake subjects. (Korean J Anesthesiol 2000; 39: 153 ~ 159)

Key Words: Antagonist, miscellaneous: dextromethorphan. Pain: tourniquet.

논문접수일 : 2000년 5월 15일

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

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

아산생명과학 연구소 연구비(98-210)에 의해 이루어졌음.

서 론

정형외과 등에서 사지수술을 할 경우 깨끗한 시야 확보와 출혈을 줄이기 위해 구혈대가 자주 사용되고 있다. 하지만 구혈대를 장시간 작동시킬 경우 허혈로 인한 신경손상, 근육파손, 또 구혈대 자체에 의한 통증 등의 문제점이 생길 수 있다.¹⁾ 이 중 구혈대 통증은 구혈대 장착 30분 이후 장착한 부위와 그 말단에서 느껴지는, 위치가 명확치 않은 둔한 통증을 말한다. 구혈대 통증이 심할 경우 환자에게 고통을 주며 심혈관계에서도 영향을 미치게 되는 바, 구혈대 통증을 줄이고자 하는 노력들이 시도되고 있으나 아직 매우 효과적인 방법이 제시되지 못하고 있는 실정이다.

구혈대 통증은 그 양상이 위치가 명확치 않고 둔한 것으로 보아 이는 C-fiber에 의해 전달되는 통증과 성격이 유사하다.^{2,3)} 이러한 통증이 시간이 지남에 따라 점차 증가하는 것은 C-fiber의 지속적인 자극 시 생기는 wind-up현상과도 유사하며, Wind-up 현상은 중추신경의 감각이 일어나도록 하며 중추신경의 감각은 급성 또는 만성 통증을 일으키는 중요한 요소로 알려져 있다.⁴⁾ 이와 같은 wind-up 현상 및 중추신경의 감각에는 N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor가 관여함이 알려져 있으며,^{5,6)} ketamine이나 dextromethorphan과 같은 NMDA 수용체 길항제를 투여하면 중추신경계의 감각이 줄어들며 이에따라 통증도 감소함이 보고되고 있다.⁷⁻¹¹⁾ 이를 근거로 NMDA 수용체 길항제들이 근래에 들어 통증의 치료에 이용되기 시작하고 있다.^{12,13)}

이 중 dextromethorphan은 경구 투여가 가능한 형태로 오래전부터 감기약 중 진해제 성분으로서 사용되어 왔으며 부작용도 비교적 적으므로 임상적인 유용성이 큰 약제이다. Dextromethorphan이 중추신경계 감각을 줄이며,^{8,10)} 실제로 압박대 통증과 비슷한 상황을 보이는 쥐 다리의 허혈모델에서 NMDA 수용체 길항제의 일종인 ketamine이 중추신경계 감각을 감소시킴이 보고된 바 있으므로,¹⁴⁾ 본 실험은 NMDA 수용체 길항제인 dextromethorphan이 정상 성인에서 구혈대에 의한 통증을 감소시킬 수 있다는 가설을 세운 후 이를 증명하는 것을 목적으로 삼았다.

대상 및 방법

이 실험은 27-35세의 미국마취과학회 신체 등급 1에 해당하는 성인 남자 10명을 대상으로 본인의 동의하에 실시하였다. 실험 약물은 placebo, dextromethorphan 30 mg (DEX30), dextromethorphan 60 mg (DEX60)을 사용하였으며 한명의 대상자가 세 가지 약물을 번갈아서 복용할 수 있도록 임의로 미리 작성된 표에 따라 복용시켰는데 한번 실험한 후에는 최소 2주간 쉬게 하여 전회의 투약 여부에 의해 다음 실험결과에 영향을 끼치지 않게 하였다(crossover study). 실험은 대상 및 측정자 모두가 실험 약물을 모르도록 이중맹검적으로 시행되었다.

대상자는 실험 1시간 전에 약물을 경구 복용한 후 실험에 입하도록 하였다. 실험 시작 전에 대상자의 오른팔에 숨을 감은 후 4 inch 넓이의 구혈대를 장착하였고 왼쪽 팔에는 혈압계를 감고 심전도 감시장치를 설치한 후 10분간 환경에 적응하게 하였다. 측정은 수축기, 이완기, 평균혈압, 심박수, 호흡수, 구혈대 통증, 압통의 정도에 대해 하였다. 구혈대 가압전 5분 간격으로 위의 측정값을 2회 측정한 후 두 번째 측정값을 이 실험의 대조치로 삼았으며, 이후 구혈대 압력을 250 mmHg까지 올리고 같은 파라미터를 5분 간격으로 측정하였다. 구혈대 가압은 60분이 경과하거나 환자가 너무 심한 통증을 느껴 실험을 계속할 수 없을 때까지 지속하였다. 구혈대를 감압한 이후 5분, 10분, 15분에 다시 같은 측정을 시행하였다.

구혈대 통증의 정도는 visual analog scale (VAS)로 측정하였는데 Astra (Astra-Zeneca, UK)에서 제공된 VAS 자를 이용하여 0에서 100까지 숫자 중에서 전혀 통증이 없는 상태를 0으로, 통증이 심해 견딜 수 없는 상태를 100으로 정한 후 환자가 지정한 숫자를 기록하게 하였다. 압통은 환자의 양팔에 각각 일회용 주사기를 이용하여 전박의 중앙부위에 4기압의 압력을 30초간 가한 후 그때의 통증에 해당하는 임의의 숫자를 환자가 말하도록 하여 통증의 정도를 삼았다. 이를 위하여 10 ml 주사기에는 피스톤 끝에 지름 1.5 cm 정도의 모서리가 부드럽게 처리된 고무찰흙을 부착하였고 4 ml의 공기를 주입한 후 고무찰흙이 부착된 부분을 압박부위에 댄 후 주사기 안에

1 ml의 용적이 되도록 압박을 가함으로써 4기압의 압력이 가해지도록 했다. 이와 유사한 도구가 Johnston과 Watson에 의해 이미 발표된 바 있다.¹⁵⁾ 실험 전 실험자들은 실험에서와 같은 방법으로 압박을 가할 경우 빠른 통증이 느껴짐을 확인하였다. 실험의 결과는 평균 ± 표준오차로 표시하였다. 반복측정자료를 분석하기 위한 혼합모형(mixed model)을 적합한 후에 이 모형의 추정량을 근거로 구간 및 군내의 비교를 실시하였다. 검정통계량이 P < 0.05일 경우에는 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

구혈대를 가압하기 전 수축기 혈압은 군간에 차이를 보이지 않았으나 이완기 혈압과 평균혈압은 용량의존적인 증가를 보여 DEX60 군이 placebo 군에 비해 유의한 상승을 보였다. 모든 군에서 구혈대 가압 후 혈압은 시간에 따라 증가하는 양상을 보였으며 약 20-25분 후부터 압박전에 비하여 유의한 상승을 보였다(Table 1). 심박수와 호흡수는 구혈대를 가압하기 전, 후 모든 경우에서 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 압통은 구혈대를 가압하기 전 DEX 투여군에서 용량의존적으로 증가하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했다. 모든 군에서 구혈대를 가압한 후 구혈대를 감은 팔에서는 가압 후 약 20-25분이 경과한 다음부터 압통이 압박 전에 비하여 유의하게 감소하여 나중에는 없어졌다. 구혈대를 감지않은 왼쪽 팔의 경우, placebo 군에서는 구혈대 가압 후의 압통이 가압 전에 비해 유의하게 감소하지 않았으나 DEX30과 DEX60 군에서는 각각 가압 25분과 20분 후부터 가압 전에 비해 유의하게 감소하였다(Table 3). 구혈대를 가압한 후 구혈대에 의한 통증은 시간에 따라 증가하였으며 DEX 투여군에서 평균치가 더 증가하는 양상을 보였으나 군간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3). 환자가 참기 힘든 통증으로 인해 구혈대를 감압하게 된 시간도 DEX 투여군에서 더 짧은 경향을 보였으나 군간에 유의한 차이를 보이지 못했다(36.3 ± 2.4, 32.3 ± 1.5, 33.5 ± 2.0 min; placebo, DEX30, DEX60 순). Placebo 군과 DEX30 군에서는 불편함을 느낀 대상이 없었으나 DEX60군 중 1명은 두통과 어지럼증을, 2명은 어지럼증을, 1명은

Table 1. Change in Blood Pressures by Tourniquet Inflation

	Sys			Mean			Dia		
	Placebo	DEX30	DEX60	Placebo	DEX30	DEX60	Placebo	DEX30	DEX60
Base	117 ± 4.1	121 ± 2.4	125 ± 2.2	83 ± 2.7	88 ± 2.4	90 ± 2.7 [†]	72 ± 2.8	74 ± 2.5	77 ± 2.9 [†]
5 min	120 ± 4.3	123 ± 2.6	124 ± 2.7	85 ± 2.8	89 ± 2.3	90 ± 2.5	72 ± 3.0	68 ± 7.5	74 ± 2.9
10 min	120 ± 4.9	127 ± 3.7*	124 ± 2.3	85 ± 3.0	90 ± 2.2	89 ± 2.8	73 ± 3.1	76 ± 1.9	76 ± 2.7
15 min	118 ± 4.6	127 ± 3.2*	127 ± 3.3	86 ± 3.3	91 ± 2.3	93 ± 4.2	74 ± 3.9	78 ± 2.1	79 ± 4.2
20 min	120 ± 5.2	132 ± 4.0*	127 ± 3.6*	89 ± 3.3*	96 ± 3.7*	93 ± 3.7	77 ± 3.1*	82 ± 3.5*	79 ± 3.3
25 min	126 ± 6.3*	137 ± 6.0*	133 ± 4.7	94 ± 4.7*	100 ± 4.3*	100 ± 5.1*	83 ± 4.7*	86 ± 3.3*	86 ± 4.4*
30 min	130 ± 5.2*	137 ± 4.6*(2)	141 ± 5.3*(2)	100 ± 4.6*(2)	104 ± 4.5*(2)	109 ± 5.8*(2)	88 ± 4.7*	89 ± 4.7*(2)	94 ± 5.4*(2)
35 min	135 ± 7.5*(5)	142 ± 10.6*(7)	143 ± 7.7*(6)	103 ± 5.7*(5)	101 ± 6.7*(7)	111 ± 8.7*(6)	91 ± 5.0*(5)	89 ± 7.1*(7)	97 ± 9.3*(6)
40 min	143 ± 8.0*(6)	150(9)	152 ± 24.0(8)	107 ± 5.3*(6)	105*(9)	122 ± 21.2*(8)	95 ± 4.8*(6)	82(9)	103 ± 23.3*(8)
45 min	128*(9)	- (10)	143*(9)	109*(9)	- (10)	119*(9)	100*(9)	- (10)	93(9)

Data are mean ± SEM; n = 10 for each group. Numbers in parentheses are missing values for that trial, which means that number included is 10 - (number in a parenthesis) for each trial. base: baseline value before inflation of tourniquet, Sys: systolic blood pressure, Mean: mean blood pressure, Dia: diastolic blood pressure, DEX30: dextromethorphan 30 mg, DEX60: dextromethorphan 60 mg. *: significantly different from the baseline value within group (P < 0.05), †: significantly different from the placebo value between group (P < 0.05).

Table 2. Change in Heart Rate and Respiration Rate by Tourniquet Inflation

	HR			RR		
	Placebo	DEX30	DEX60	Placebo	DEX30	DEX60
	Base	63.7 ± 4.0	65.2 ± 2.3	63.4 ± 3.0	16.2 ± 1.6	15.2 ± 1.4
5 min	61.2 ± 3.2	62.9 ± 1.9	61.3 ± 3.5	15.1 ± 1.6	15.5 ± 1.2	15.1 ± 0.6
10 min	60.1 ± 3.0	64.5 ± 2.3	60.6 ± 3.4	14.9 ± 1.6	16.2 ± 1.2	15.1 ± 0.6
15 min	58.9 ± 2.9	63.3 ± 2.6	60.9 ± 3.4	15.4 ± 1.5	16.6 ± 1.0	15.9 ± 1.0
20 min	61.7 ± 2.9	63.6 ± 3.0	61.4 ± 3.8	15.3 ± 1.2	15.6 ± 1.3	16.3 ± 1.3
25 min	63.0 ± 2.7	63.4 ± 2.6	61.3 ± 3.5	15.6 ± 1.0	17.4 ± 1.1	15.2 ± 1.1
30 min	64.3 ± 2.8	64.5 ± 2.6 (2)	67.9 ± 4.9 (2)	15.4 ± 1.1	15.9 ± 1.4 (2)	13.0 ± 1.4* (2)
35 min	65.4 ± 3.7 (5)	64.0 ± 6.1 (7)	64.0 ± 4.5 (6)	13.8 ± 2.9 (5)	16.3 ± 4.0 (7)	12.7 ± 1.2 (6)
40 min	58.5 ± 5.7 (6)	63 (9)	65.5 ± 10.6 (8)	13.0 ± 4.4 (6)	10.0 (9)	20.0 (9)
45 min	62 (9)	- (10)	75 (9)	- (10)	- (10)	- (10)

Data are mean ± SEM; n = 10 for each group. Numbers in parentheses are missing values for that trial, which means that number included is 10 - (number in a parenthesis) for each trial. base: baseline value before inflation of tourniquet, HR: heart rate, RR: respiration rate, DEX30: dexmethylorphan 30 mg, DEX60: dexmethylorphan 60 mg. *: significantly different from the baseline value within group (P < 0.05).

Table 3. Change in Pressure Evoked Pain and Tourniquet Pain by Tourniquet Inflation

	RT			LT			VAS		
	Placebo	DEX30	DEX60	Placebo	DEX30	DEX60	Placebo	DEX30	DEX60
	Base	5.3 ± 0.7	5.1 ± 1.0	5.9 ± 0.8	5.2 ± 0.7	5.4 ± 0.9	6.0 ± 0.9	0 ± 0	0 ± 0
5 min	5.2 ± 0.8	5.8 ± 1.0	6.1 ± 0.8	4.7 ± 0.7	5.7 ± 0.8	5.9 ± 0.6	28.6 ± 4.9*	26.1 ± 6.5*	34.6 ± 7.2*
10 min	5.6 ± 1.0	5.6 ± 1.0	6.9 ± 1.3	4.9 ± 0.7	5.6 ± 1.0	5.9 ± 1.0	36.5 ± 3.7*	37.5 ± 5.0*	43.0 ± 7.7*
15 min	5.0 ± 0.9	4.8 ± 1.0	5.6 ± 1.6	5.5 ± 0.7	5.3 ± 1.0	5.1 ± 0.9	47.8 ± 2.9*	50.9 ± 5.9*	50.5 ± 7.3*
20 min	5.3 ± 0.8	3.7 ± 1.1*	4.1 ± 0.9*	4.9 ± 0.7	5.1 ± 1.1	4.8 ± 1.1*	56.7 ± 2.2*	66.0 ± 4.7*	59.0 ± 6.6*
25 min	2.6 ± 0.8*	2.1 ± 1.1*	2.8 ± 0.8*	4.7 ± 0.8	4.3 ± 1.0*	4.5 ± 0.8*	69.1 ± 4.4*	77.5 ± 3.7*	78.0 ± 4.8*
30 min	1.8 ± 0.8*	1.1 ± 1.0* (2)	1.1 ± 0.6* (2)	4.3 ± 0.9	3.9 ± 1.0* (2)	3.8 ± 1.1* (2)	81.9 ± 5.5*	90.1 ± 4.7* (2)	88.0 ± 5.4* (2)
35 min	1.4 ± 1.0* (5)	0 ± 0* (7)	0.5 ± 0.6* (6)	3.8 ± 1.3 (5)	3.0 ± 1.4 (7)	4.8 ± 2.2* (6)	83.2 ± 9.7* (5)	93.3 ± 8.2* (7)	90.0 ± 7.1* (6)
40 min	1.3 ± 1.1* (6)	0 ± 0* (9)	0.5 ± 0.7* (8)	2.8 ± 1.4 (6)	4.0 (9)	4.5 ± 4.9* (8)	87.5 ± 14.4* (6)	100* (9)	86.5 ± 2.1* (8)
45 min	1.0* (9)	- (10)	0* (9)	4 (9)	- (10)	1* (9)	60* (9)	- (10)	100 (9)

Data are mean ± SEM; n = 10 for each group. Numbers in parentheses are missing values for that trial, which means that number included is 10 - (number in a parenthesis) for each trial. base: baseline value before inflation of tourniquet, RT: pain score after evoking pain by application of pressure (4 Atm) on the right forearm (same side on which tourniquet was applied), LT: pain score after evoking pain by application of pressure (4 Atm) on the left forearm (opposite side on which tourniquet was applied), VAS: visual analog scale score for tourniquet pain, DEX30: dexmethylorphan 30 mg, DEX60: dexmethylorphan 60 mg. *: significantly different from the baseline value within group (P < 0.05).

줄음을 호소하였다.

고 찰

이상의 실험에서 dextromethorphan의 전투여는 구혈대 통증을 감소시키지 못하며, 오히려, 비록 통계적인 유의성은 없었으나 평균 VAS score는 오히려 증가하는 경향을 보였다. 뿐만 아니라 확장기 혈압 및 평균 혈압이 증가하였고 DEX60 군에서는 40%에서 부작용을 나타냈는데 이들은 예상과는 다른 결과였다.

구혈대 통증의 기전은 아직 확실히 밝혀지지는 않았으나 C-fiber의 활성화가 중요한 역할을 한다는 데는 별 이견이 없다.^{2,3)} 말초조직손상 등에 의한 C-fibers의 지속적인 활동의 증가는 척수 후각내에서 wide dynamic range (WDR) cell들을 잠작시키는 wind-up 현상을 일으키게 되어 감각 수용영역이 넓어지며 입력신호에 대한 반응강도의 증가와 반응시간이 증가하게 되어 통각과민으로 표현된다.⁴⁾ Tourniquet이 장시간 작용할 경우 이러한 C-fiber의 지속적인 작용은 척수후각의 WDR cell들의 잠작을 야기시킬 수 있으므로 통증이 유발될 수 있으며 시간에 따른 통증의 증가가 야기될 수 있다. 이러한 wind-up 현상에 의한 중추신경 잠작은 NMDA 수용체에 의하여 매개된다.^{5-11,16)}

Dextromethorphan은 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제로서 오래전부터(30년 이상) 진해제로 사용되어 왔으며 부작용이 매우 적으며 안정성이 큰 약으로 알려져 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 근래에 뇌에서 dextromethorphan에 대한 친화력이 강한 부위가 발견되고 항경련, 신경보호, 항허혈 및 진통작용 등을 가질 가능성이 제시된 이후로 이 약에 대한 관심이 높아지게 되었다.¹⁹⁾

동물 실험을 통하여는 dextromethorphan이 통증감소에 효과가 있음이 비교적 일관성 있게 발표되고 있다. 쥐에서 dextromethorphan은 NMDA에 의한 척수 후각세포의 통증반응을 감소시킨다고 한다.^{8,20,21)} 하지만 사람에 대한 임상 및 기초실험결과는 dextromethorphan의 제통효과에 대하여 일치된 결과를 보이고 있지 못하다. Dextromethorphan은 morphine에 대한 analgesic tolerance를 줄이며,^{22,23)} NSAID와 같이 사용할 경우 첨가적인(additive) 효과를 보인다고 한다.²⁴⁾ 성인 volunteer가 60 mg과 120 mg의 dextromethorphan을 복용하였을 경우 열손상 후의 침자극에 대한 이차적 통각과민(secondary hyperalgesia)을 감소시키거나 일차적 통각과민(primary hyperalgesia)을 감소시키지는 않으며, 정상피부에서 열에 의한 통각 역치를 변화시키지 않는다고 한다.²⁵⁾ 하지만, 다른 연구자들은 임상 용량에서 dextromethorphan이 일차적 또는 이차적 통각과민에 영향을 주지 않는다고도 보고하고 있다.^{26,27)} Price 등은 정상 성인에서 DEX 30 mg 또는 45 mg이 52°C의 열자극을 가한 후 생기는 후행통증(second pain)을 감소시켰으나 선행통증(first pain)에는 영향이 없었다고 보고하였다.¹⁰⁾ 임상 사례에서도 dextromethorphan의 통증제거 효과에 대하여 일관성있는 성과를 보이지 못하고 있다. 만성 신경병증성 통증환자에서 하루에 80 mg까지의 dextromethorphan의 사용으로는 통증을 감소시키지 못한다고 하였다.²⁸⁾ 높은 용량의 dextromethorphan은 정상활동을 저해하지 않는 범위 내에서 증량될 경우(하루 평균용량 381 mg), 당뇨병성 신경병증에 의한 통증은 감소시켰으나 대상포진 후 신경통에는 영향이 없었다고 하며 일부에서 진정작용, 운동실조 등의 부작용이 관찰되었다고 한다.²⁹⁾ 수술 후 통증에 대하여는 구개편도 적출술 후 통증을 줄인다는 보고도 있으나,¹²⁾ 반면 아데노이드 구개편도 적출술을 시행한 아이들에게서는 제통 효과가 미미한 것으로 보고되어져 있다.³⁰⁾

Sher 등은 쥐 다리에 허혈상태를 만들어 놓고 척추후각 세포의 자발성 방전이 증가함을 확인한 후 ketamine 등의 NMDA 수용체 길항제를 준 결과 자발성 방전의 감소를 확인하였고,¹⁴⁾ 다리의 허혈은 구혈대 통증의 중요한 기전의 하나로 생각되고 있으므로, 비슷한 기전을 가진 구혈대 통증도 NMDA 수용체에 의해 억제될 가능성은 충분히 있다. 그리하여 본 실험에서는 경구 투여 가능한 또 다른 NMDA 수용체 길항제인 dextromethorphan이 구혈대 통증을 억제시킬 것이라는 가설을 세운 후 실험을 해보았으나, 효과가 없을뿐 아니라 오히려 구혈대 통증이 증가되는 경향을 보임을 알게된 것은 의외의 결과였다.

Dextromethorphan은 비교적 안전하고 치료계수(therapeutic index)가 높으나 간혹 과량이 투여되었을 경우 부작용이 생길 가능성이 있다. 성인에서 진해효과가 있는 용량 이상으로 투여되었을 경우 진정작용, 운동실조 등의 dextromethorphan의 부작용이 흔하므로

Dextromethorphan은 비교적 안전하고 치료계수(therapeutic index)가 높으나 간혹 과량이 투여되었을 경우 부작용이 생길 가능성이 있다. 성인에서 진해효과가 있는 용량 이상으로 투여되었을 경우 진정작용, 운동실조 등의 dextromethorphan의 부작용이 흔하므로

임상적인 효용성이 줄어들 수도 있다. 그밖에 dextromethorphan이 포함된 감기약을 먹은 소아에서 행동장애, 호흡억제, 급성 실조성 반응 등이 발생함이 보고된 바 있다.^{10,31,32)} 또한 경구 투여된 dextromethorphan 100 mg과 200 mg은 capsaicin의 피부 도포나 허혈에 의한 통증을 감소시키지 못하고, 높은 용량에서는 부작용이 뚜렷이 생긴다고 한다.²⁷⁾

본 실험의 결과 구혈대를 가압한 후 구혈대를 감은 쪽에서의 압통은 20-25분 후에 감소하였는데, 이는 구혈대 가압 후 신경 기능이 감소하기 시작하는 시간과 일치한다.³³⁾ 구혈대를 감지 않은 좌측 팔에서의 압통은 placebo군에서는 감소하는 경향을 보였을 뿐 통계적으로 유의하지는 않았으나, DEX30군과 DEX60군에서는 20-25분 후부터는 가압 전에 비하여 통계적으로도 유의한 감소가 있음을 알 수 있었다. 실험 군간의 비교에서는 유의한 차이를 보이지는 못하였으나 DEX 투여군에서 가압 후 유의한 차이를 알 수 있게 되었다는 것은 구혈대 통증에 의해 반대쪽에서 들어오는 통각이 억제되고 있음을 시사하며, 이는 diffuse noxious inhibitory control (DNIC)의 개념과 일치한다. DNIC은 LeBars 등에 의해 연구 발전된 개념으로, 동물 및 사람에서 해부학적으로 멀리 떨어진 신체에서 발생한 통증자극에 의하여 하지의 유해수용성 굴곡 반사와 발목에서 비복 신경 자극에 의한 통증이 억제됨을 발표한 후 이를 DNIC이라 명명하였다.^{34,35)} DNIC에 의한 억제 효과는 선행통증 보다는 후행통증에서 더 크게 나타나고, 무수신경섬유, 가는 유수신경섬유에 모두 효과적이거나 무수신경에 더 크게 나타남을 보인다고하며, 원발통증이 제거된 후에는 곧 소실된다고 한다.³⁶⁾ 본 실험에서 DEX가 DNIC에 영향을 줄 수 있는 경우는, 첫째는 구혈대 통증이 DEX에 의해 증가되는데 이에 의해 DNIC도 더 크게 작용했을 가능성이고, 다른 하나는 DEX가 그 자체로 억제성 출력(inhibitory output)을 증가시킬 수 있다는 가능성이다. 저자의 생각으로는 본 실험결과를 통하여 보면 DEX 자체가 억제성 출력을 증가시킨다고 하면 구혈대 통증 자체도 감소시켜야 옳으나 압통만을 감소시키는 것으로 보아서는 첫 번째 가정이 실제 상황에 가까운 것으로 판단되나 이러한 추측을 확인하기 위하여는 또 다른 일련의 실험이 필요할 것이다.

본 실험의 결과 예상과는 달리 dextromethorphan은

구혈대 통증을 줄일 수 없었으며 오히려 혈압상승, 어지럼증, 두통 등의 부작용이 생기는 바, 구혈대 통증을 줄이기 위한 전처치로 적합치 않음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Hamilton WK, Sokoll MD: Tourniquet paralysis. *JAMA* 1961; 199: 37.
2. de Jong RH: Tourniquet pain. *Anesthesiology* 1964; 25: 248.
3. Cullen SC: Theoretical aspects of pain: Bizarre pain phenomena during low spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1963; 24: 628.
4. Woolfe CJ, Thompson SW: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
5. Dickenson AH, Sullivan AF: Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C-fiber stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235-8.
6. Davies SN, Lodge D: Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in "wind-up" of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987; 424: 402-6.
7. Dickenson AH, Sullivan AF: Differential effects of excitatory amino-acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurons in the rat. *Brain Res* 1990; 506: 31-9.
8. Dickenson AH, Sullivan AF, Stanfa LC, McQuay HJ: Dextromethorphan and levophanol on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. *Neuropharmacology* 1991; 30: 1303-8.
9. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum M, Dahl JB: Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996; 76: 829-34.
10. Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ: The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994; 59: 165-74.
11. Park KM, Max MB, Robinovitz E, Gracely RH, Bennett GJ: Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects.

- Pain 1995; 63: 163-72.
12. Kawamata T, Omote K, Kawamata M, Namiki A: Premedication with oral dextromethorphan reduces postoperative pain after tonsillectomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 594-7.
 13. Lin TC, Wong CS, Chen FC, Lin SY, Ho ST: Long-term epidural ketamine, morphine, and bupivacaine attenuate reflex sympathetic dystrophy neuralgia. *Can J Anaesth* 1998; 45: 175-7.
 14. Sher GD, Cartmell SM, Gelgor L, Mitchell D: Role of N-methyl-D-aspartate and opiate receptors in nociception during and after ischaemia in rats. *Pain* 1992; 49: 241-8.
 15. Johnston TW, Watson PJ: An inexpensive, self-assembly pressure algometer. *Anaesthesia* 1997; 52: 1070-2.
 16. Dickenson AH: A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 307-9.
 17. Netzer R, Pflimlin P, Trube G: Dextromethorphan blocks N-methyl-D-aspartate induced currents and voltage operated inward currents in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 1993; 238: 209-16.
 18. Grattan TJ, Marshall AE, Higgins KS, Morice AH: The effect of inhaled and oral dextromethorphan on citric acid induced cough in man. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 261-3.
 19. Tortella FC, Pellicano M, Bowery NG: Dextromethorphan and neuromodulation: old drug coughs up new activities. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 501-7.
 20. Tal M, Bennett GJ: Dextrophan relieves neuropathic heat-evoked hyperalgesia in the rat. *Neurosci Lett* 1993; 151: 107-11.
 21. Elliot KJ, Brodsky M, Hynansky AD, Foley KM, Inturrisi CE: Dextromethorphan suppresses both formalin-induced nociceptive behavior and the formaline-induced increase in spinal cord c-fos mRNA. *Pain* 1995; 61: 401-9.
 22. Elliot K, Hynansky A, Inturrisi CE: Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. *Pain* 1994; 59: 361-8.
 23. Manning BH, Mao J, Frenk H, Price DD, Mayer DJ: Continuous co-administration of dextromethorphan or MK-801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone-reversible attenuation of morphine tolerance. *Pain* 1996; 67: 79-88.
 24. Price DD, Mao J, Lu J, Caruso FS, Frenk H, Mayer DJ: Effects of the combined oral administration of NSAIDs and dextromethorphan on behavioral symptoms indicative of arthritic pain in rats. *Pain* 1996; 68: 119-27.
 25. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum M, Dahl JB: Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1997; 79: 600-5.
 26. Kinnman E, Nygard EB, Hansson P: Effects of dextromethorphan in clinical doses on capsaicin-induced ongoing pain and mechanical hypersensitivity. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 195-201.
 27. Kauppila T, Gronroos M, Pertovaara A: An attempt to attenuate experimental pain in humans by dextromethorphan, an NMDA receptor antagonist. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52: 641-4.
 28. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Glynn CJ, Jack T, Moore RA, Wiffeh PJ: Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double blind randomized controlled crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain* 1994; 59: 127-33.
 29. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB: High dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997; 48: 1212-8.
 30. Rose JB, Cuy R, Cohen DE, Schreiner MS: Preoperative oral dextromethorphan does not reduce pain of analgesic consumption in children after tonsillectomy. *Anesth Analg* 1999; 88: 749-53.
 31. Graudins A, Fern RP: Acute dystonia in a child associated with therapeutic ingestion of a dextromethorphan containing cough and cold syrup [letter; comment]. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 351-2.
 32. Warden CR, Diekema DS, Robertson WO: Dystonic reaction associated with dextromethorphan ingestion in a toddler. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 214-5.
 33. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE: Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988; 32: 89-94.
 34. Willer JC, Roby A, Le Bars D: Physiological and electrophysiological approaches to the pain-releasing effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 1984; 107: 10095-112.
 35. Willer JC, De Broucker T, Le Bars D: Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 1989; 62: 1028-38.
 36. Price DD, McHaffie JG: Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain* 1988; 34(3): 245-52.