

척수 N-Methyl-D-Aspartate(NMDA) 수용체와 통증 차단

연세대학교 의과대학 마취과학고실

이 윤 우

Spinal N-Methyl-D-Aspartate(NMDA) Receptor and Pain Modulation

Youn Woo Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

인체에 세포나 조직 손상을 일으키는 침해성 자극을 받았을 때 그 정도에 따라 단순히 통각(pain sense; physiologic pain)을 야기하는 것에서 통증이 증강되고 오래 지속되는 상태(병적 통증; pathologic pain), 나아가 더 이상 적응 반응을 못하고 신경 과사에 이르기까지 신체 반응은 외부 자극에 대하여 다양하게 나타난다. 침해성 자극이 있는 직후, 초기에는 짧은 시간 유지되는 통증을 느끼는데 관문조절설(gate control theory)로 설명되는 부분이다. 이어서 수 msec 늦게 시작되나 오랜 시간 지속되는 통증은 C-섬유에 의해 전달된다. 이때 침해성 자극의 정도가 관문 조절로 억제되는 상태를 넘어선 경우 병적 통증을 야기시킬 수 있는데, 말초 감각(peripheral sensitization)과 중추감작(central sensitization)에 의해 통증 전달 과정이 병적으로 변형되기 때문이다. 손상 받은 조직 주위의 말초 수용기의 감각과 염증 반응에 의한 부산물로 계속적인 자극이 통증의 악순환을 일으켜 통증 역치가 감소하여 자극에 대한 통증 반응이 증강되고 보다 오래 지속된다(말초감작).

병적 통증은 조직 손상시 말초 감각뿐 아니라 중추 신경계에 다소 영구적인 변화를 일으켜 비교적 드물지만 만성 통증의 병리적 상태를 야기시키고 원인 되는 손상이 치유된 후에도 오랜 기간 남게 된다. 시냅스에서 여러 형태의 병태 생리적 변화에 의해 중추신경계의 변화가 발생하기 때문이다(중추감작). 즉 척수가 단순히 통각을 전달하는 통로 역할을 할뿐만 아니라 급성 통증을 관문 조절하기도 하며 자극이 지나친 경우에는 변형(plasticity)을 일으켜 만성적인 병적 통증을 일으키는 중요한 장소가 되는 것이다. 저자는 중추감작의 핵심 역할을 하는 척수 후각 내 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체¹⁾를 중점적으로 고찰하여 그 기전의 일부와 임상 적용에 대해 설명하고자 한다.

Wind-up 현상

최근 척수 내 시냅스의 변화에 의한 hyperalgesia(통각과민)과 allodynia(이질통)이 수술후 통증 및 만성 통증 증후군에서 발생한다는 점에 많은 관심이 집중되고 있다. 그중 가장 잘 정립된 척수 내 변형 형태(spinal plasticity)가 wind-up 현상이다. Wind-up의 정의는 구심성 C-섬유를 자극하는 빈도를 0.5 Hz 이상 증가시켰을 때 척수 후각의 이차 신경원²⁾과 전각의 운동 신경원³⁾에서 자극에 대응한 활동 전위의 숫자가 점차 증가하는 전기 생리적 현상이다. 척수

논문접수일 : 1998년 1월 14일
 책임저자 : 이윤우, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세의대 마취과학고실, 우편번호: 120-752

후근을 자극하고 척수 복각의 신경 세포 내에 직접 전극을 꽂고 기록을 하면 자극에 대한 한 개의 반응으로 나타나다가 점차 자극 빈도를 증가시켜 0.5 Hz에 다다르면 척수 후근에 가한 각각의 자극에 대한 척수 복각에서의 시냅스후 탈분극 반응(흥분성 시냅스후 전압, excitatory postsynaptic potentials [EPSP])은 누적되었다가 돌발적인 활동 전위의 집단 발사 형식으로 나타난다. 이때 자극을 중단하여도 활동 전위는 60초 이상 지속적으로 발생한다(Fig. 1). 이 wind-up 현상은 NMDA 수용체 억제제를 자극 전에 투여하여 차단시킬 수 있다.⁴⁾

척수 고유핵은 비교적 안정된 신경원이어서 간헐적이고 짧은 침해성 자극에는 자극-반응이 일정하나, 자극 강도에 비례하여 시냅스에서 변형이 일어난다. 저 빈도의 반복적인 침해수용기 자극 또는 말초 조직 손상은 척수 내에 기능적 변화를 일으킨다. 즉 역치상(suprathreshold) 자극에 대한 반응이 증가하며, 수용 영역이 넓어지고, 역치가 감소하며 후발사(after-discharge)가 길어진다. 이런 변화된 반응은 총체적으로 중추 감각의 현상으로 나타난다.⁹⁾

여러 일차 구심성 섬유 중 C-섬유만이 중추감각을 일으키는 능력을 가진다. 잠시동안의 침해성 수용기의 자극이 C-섬유를 통해 척수에 전달되면 척수와 굴근운동 신경원의 반응이 상당히 증강된다. 정상 상태에서는 없는 가벼운 촉감(A-beta 섬유가 전달)에 의한 척수와 굴근운동 신경원의 반응이 증강되도록 C-섬유가 조장한다.⁶⁾ 침해성 자극이 강력하

여 말초 조직이 손상을 받으면 염증 반응이 나타나며 말초 감각과 중추감각이 동시에 발생한다. 염증은 말초 수용기 뿐만 아니라 척수 후각과 굴근운동 신경원에서의 수용 영역의 성격을 변화시킨다.⁷⁾ 말초 감각과 중추감각은 각각 악순환을 되풀이하고 서로 복합적으로 작용되므로 어느 쪽에 더 많이 변화를 일으키는지는 개체와 상황에 따라 다르다.

Glutamate 수용체⁸⁻¹⁰⁾

Glutamate는 신경 전달 물질 중의 하나이며 aspartate와 함께 대표적인 흥분성 아미노산이다. Glutamate에 대한 수용체는 뇌와 척수 전 부분에 걸쳐 광범위하게 분포되어 있고 흥분성 시냅스 전달을 주도한다. 1970년대 척추동물의 중추신경계에서 glutamate 수용체에 대한 연구가 시작될 때 AMPA(α -amino-3 hydroxy-5 methyl-4 isoxazole propionic acid), kainate, 그리고 NMDA와 같은 수용체 작용제와 2-amino-5-phosphonopentanoic acid(AP5; APV) 및 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2, 3-dione(CNQX)와 같은 수용체 길항제를 이용한 약리학적 특성에 의해 세 가지 glutamate 수용체로 분류되었다. 이후 대부분의 glutamate 수용체는 이들 transmitter-gated ion channel (통로)이지만 상당수는 G-단백과 짝을 이루는 수용체도 중추신경계 전반에 걸쳐 분포되어 있음을 알아냈다(Fig. 2). Glutamate 수용체는 척수 후각의 고유핵인 이차 뉴우런(광활동영역 뉴우런; wide dynamic range neuron)에 많이 존재하고 있으며 wind-up 현상을 일으키는 데 주도적인 역할을 한다.

1) AMPA 수용체

Glutamate 수용체 작용제인 kainate와 quisqualate에 의해 선택적으로 활성화되는 수용체가 있으며, 이 두 가지 수용체는 매우 흡사하다. 그러나 이 둘은 모두 glutamate 작용제 중에서 NMDA의 영향을 받지 않고 AMPA와 결합하는 성질을 가진다. 또한 APV에 차단되지 않고 CNQX에 의해서만 차단되므로 이 수용체를 AMPA 수용체라 한다.

Kainate와 Quisqualate 수용체는 glutamate 작용제인 kainate가 결합하여 직접적으로 low-conductance cation channel(20 pS 미만)을 열어 Na^+ , K^+ 이 투과할 수

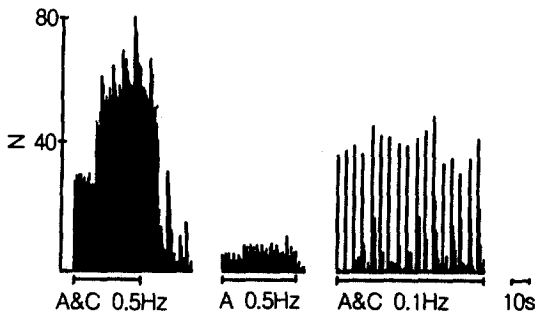


Fig. 1. Wind-up produced by A and C fiber stimulation at 0.5 Hz but not 0.1 Hz stimulation or A fiber stimulation alone. N is action potentials per one second bin period of stimulation shown by bar. (Dickenson AH, Sullivan AF. Neuropharmacol 1987; 26: 1235-8)

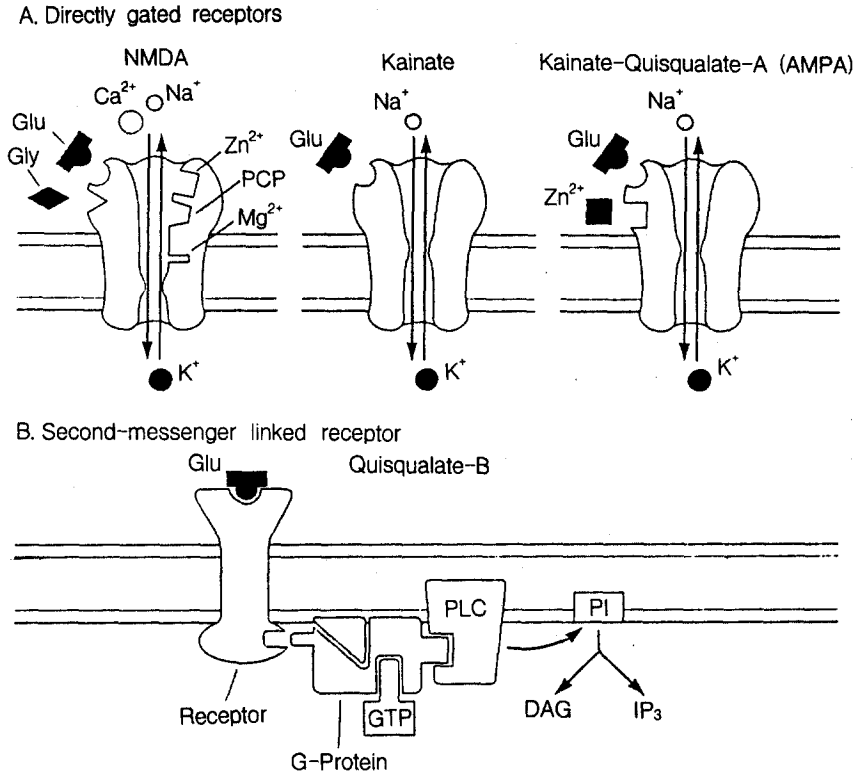


Fig. 2. Four Classes of glutamate receptors regulate excitatory synaptic actions in motor and other neurons in the brain. A. The NMDA receptor regulates a channel permeable to Ca^{++} , K^+ and Na^+ and has several binding sites for glycine, Zn^{++} , phencyclidine (PCP) and Mg^{++} , which regulate the functioning of this channel in different ways. The kainate and AMPA receptor regulate a Na^+ - K^+ channel very similar to each other. B. The quisqualate-B receptor stimulates the activity of phospholipase C (PLC) leading to the formation of the second messengers inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG) from phosphatidylinositol-4, 5- biphosphate (PIP₂). (Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principle of Neural Science. 3rd ed., Appleton & Lange, Norwalk, 1991, pp 155-60)

있게 통로를 조절한다. 그러나 Ca^{++} 은 투과하지 못한다. Quisqualate-A 수용체는 AMPA와 결합하여 kainate 수용체와 거의 유사하게 Na^+ , K^+ 통로를 조절한다. 여기에는 Zn^{++} 이 결합하는 부위가 존재한다. 다른 종류의 quisqualate(Quisqualate-B) 수용체는 phospholipase-C(PLC)의 활동을 자극하여 이차전령인 inositol 1, 4, 5-triphosphate(IP₃)와 diacylglycerol(DAG)을 phosphatidylinositol-4, 5-biphosphate(PIP₂)로부터 만들어 내며 이차전령을 통해 간접적으로 channel을 열어 Na^+ , K^+ 이 통과하게 한다. 어떤 cloned kainate 수용체는 quisqualate와 AMPA와 결합하므로 이러한 종류의 수용체를 일반적으로 통틀어 AMPA 수용체 또는 non-NMDA 수용체라 칭한다.

2) NMDA 수용체

Glutamate 수용체 작용제인 NMDA는 aspartate와 유사한 합성 물질로서 뇌에서 자연적으로 생성되지는 않으나 glutamate 수용체 이온 통로중의 한 가지에만 선택적으로 작용하며 이 수용체를 NMDA 수용체라 명명하였으며, APV에 의해 강력히 차단되며 CNQX에는 차단되지 않는다.

NMDA 수용체는 AMPA 수용체와 달리 Ca^{++} 을 포함한 모든 양이온이 투과할 수 있는 통로를 조절하며, glycine, Zn^{++} , Mg^{++} , phencyclidine(PCP) 등이 결합하는 부위가 각각 존재하여 다른 기전으로 통로의 기능을 조절한다. NMDA 수용체는 두 가지

non-NMDA 수용체와 다른 성질이 있는데, 그 하나는 high conductance(50 pS)의 양이온 통로를 조절하여 Ca^{++} 뿐만 아니라 Na^+ 및 K^+ 을 투과하는 점이며, 다른 하나는 정상 정지막 전위(resting membrane potential; -65 mV)에서 세포막 밖의 Mg^{++} 에 의해 통로가 막혀 있다는 점이다. 따라서 glutamate에 의한 세포막 탈분극이 충분하지 못하면 통로는 이온을 통과시키지 않는다. 20~30 mV 이상 탈분극이 일어나야 Mg^{++} 을 통로 밖으로 끌어내고 Na^+ 와 Ca^{++} 을 세포안으로 통과시킬 수 있다. 더욱이 glycine이 존재해야 통로가 효과적으로 작용하는데 그 이유는 아직 밝혀지지 않았다. Glycine의 농도가 감소하면 glutamate의 통로를 여는 작용이 급격히 감소한다.

NMDA 수용체는 복합체로서 아형 NMDA 수용체는¹⁰⁾ 현재 5가지로 분류되고 있으며 그중 NMDAR1은 homomer로서 기능적 수용체 통로 복합체를 이루고 있고 NMDA 수용체 본연의 기능을 수행하는 특징을 가진다. 반면 NR2 아형은 단독으로 노출되었을 때는 기능적으로 불활성이나 NMDAR1과 같이 활성화되면 NMDAR1의 반응을 10~100배 크게 만든다.

3) NMDA 수용체의 특징

NMDA 수용체에 의해 활성화되는 통로는 세 가지 특징이 있다. 첫째, 정지막 전위에서 Mg^{++} 에 의해 차단되는데 이 통로는 transmitter-gated channel이면서 voltage-gated channel의 성격을 동시에 가지고 있다. 즉 이 통로를 통한 전류의 흐름이 glutamate가 존재하면서 동시에 세포가 탈분극되었을 때 극대화된다. 둘째, NMDA 수용체에 의해 활성화되는 통로를 통해 Ca^{++} 의 진입은 Ca^{++} dependent second messenger cascades(칼슘 의존적 이차전령 연속 반응)을 활성화시킨다. 이 연속 반응은 장기간 시냅스에서 변형이 일어나는데 기여하는 생화학적 변화를 촉발하는 중요한 역할을 한다. 셋째, 어떤 특정한 경우 흥분성 신경전달 물질의 불균형은 질병을 초래한다는 것이다. 과도한 glutamate는 신경 세포에 독성으로 작용한다(glutamate toxicity). Glutamate 독성은 일부 다른 종류의 수용체에 의해 발생하지만 대부분의 세포에서는 과도한 Ca^{++} 의 세포내 유입으로 발생한다. 세포내 칼슘 농도가 증가하면 칼슘 의존성

단백질 분해효소가 활성화되고 자유기가 형성되어 세포에 독성으로 작용한다. 예로써 심정지에 의한 무산소증이나 혈전성 뇌졸중시 과도한 NMDA 수용체의 활성화로 신경세포의 괴사 기전을 유발하고¹¹⁾ 경련을 일으키는 원인이 된다.¹²⁾

4) NMDA 수용체의 활성

시냅스전 활성도가 집단 발사되면 시냅스전 신경 종말에서 glutamate가 집단 방출된다. Glutamate는 시냅스후 세포막의 AMPA 수용체를 활성화시킨다. AMPA 수용체는 양이온 통로를 열어 Na^+ 을 세포 내로 유입시키고 K^+ 을 세포 밖으로 방출하여 시냅스후 세포를 탈분극시켜 fast EPSP를 만든다. 탈분극이 충분히 크면 정상 정지막 전위에서 Mg^{++} -의존성 차단에 의해 불활성화 상태에 있던 NMDA 수용체를 활성화시킨다. Glutamate와 결합하고 있던 NMDA 수용체는 그와 연결된 이온 통로를 열어 Na^+ , K^+ 및 Ca^{++} 이 투과할 수 있게 한다. Ca^{++} 은 시냅스후 세포에 들어와 세포 내 저장되어있던 Ca^{++} 의 유리를 촉진시킨다. Ca^{++} 은 이차전령과 관계된 효소(예; phospho kinase-C:PKC, adenylyl cyclase:AC)와 작용하여 보다 많은 AMPA 수용체를 활성화시키며 세포막의 여러 이온 통로를 인산화시킴으로써 세포 흥분을 증폭시킬 뿐 아니라 보다 많은 신경 전달 물질이 시냅스전 신경 종말에서 분비되도록 후향성으로 작용한다. 후향적인 전령으로는 arachidonic acid, prostaglandines, NO 등이 생각되고 있다. 시냅스후 세포 내에 증가된 Ca^{++} 은 세포핵에 있는 유전자 복사(예; c-fos, dynorphine 등)를 활성화시킨다.¹³⁾ 이들 유전자들은 통증 신호를 척수 상부에 전달하는 동시에 역시 후향적인 전령을 통해 시냅스전 신경전달 물질 분비를 증강시키며 척수에서의 세포 변형을 생겨나게 하는 데 한 몫을 하며, 수상돌기가 자라나게 하는 원인이 된다. 이러한 현상은 wind-up 현상에 의해 동시 다발적으로 복합적으로 발생하여 보다 장기간의 증강된 통증(long lasting potentiation: LTP)을 유발하게 된다.¹⁴⁾ 이 모델은 hippocampus에서 일어나는 현상이나 척수에서도 같은 기전이 적용된다. 다만 척수에서는 NMDA 수용체에 보다 의존적이며, hippocampus에서는 NMDA-independent LTP도 같이 존재한다고 한다.¹⁵⁾

NMDA 차단제의 임상 적용

앞서 설명한 wind-up 현상을 예방적으로 차단하고 수술 중이나 직후 조직 손상과 염증 반응에 의한 지속적인 침해성 자극을 차단함으로써 수술 후 통증을 감퇴시키는 것이 pre-emptive analgesia(선행 진통법)의 개념이며, 마취과 의사가 이에 중요한 역할을 담당해야 한다. Wind-up 현상을 예방함에 제일 우선되는 방법은 역시 침해성 자극이 척수에 도달하는 것(transmission)을 억제하는 것으로, 국소마취제는 신경 전도를 차단하므로 작용시간 동안 침해성 자극의 전달을 거의 대부분 억제할 수 있다. 부위마취가 흡입마취보다 수술 후 통증을 억제함에 우월한 효과를 나타내는 점으로 보아서도 확실하다. 다음 단계는 척수에 도달한 통증 신호에 의해 시냅스를 통한 척수에서의 신경 생리화학적 변형을 억제하는 방법이다. 아편양 제제 또는 alpha2 agonist는 척수에 들어온 일차 구심성 C-섬유에서 시냅스전 신경 전달 물질의 분비를 억제시키고 시냅스후 과분극을 야기하여 역치를 증가시켜 통증 전달 과정을 차단한다. 또한 이들 약물은 척수 상부에서 뇌간-척수로의 하행 억제계를 활성화시켜 척수에서의 통증 반응과 전달을 방해한다. 침해성 자극 후 발생

하는 척수 후각내 변형의 주원인이 되는 NMDA 수용체는 2-amino-5-phosphonovalerate(APV)에 의해 선택적으로 차단될 뿐만 아니라 phencyclidine(PCP)에 의해 억제되는 데 임상에서 사용할 수 있는 ketamine은 phencyclidine과 구조가 비슷하며 NMDA 수용체 길항제로 작용할 수 있다(Fig. 3).

1) Ketamine

Ketamine(2-(O-chlorophenyl)-2-(Methylamino) cyclohexanone hydrochloride)은 McCarthy등이¹⁶⁾ 새로운 정맥 마취제로서 문헌으로 소개한 이후 강력한 제통 효과를 가지는 해리성 정맥마취제로 널리 쓰이고 있으며 마약제와 달리 호흡중추 또는 순환계 억제 작용이 동반되지 않으며 인후두 반사의 소실이 없어 마약제에 대체 진통제로도 선호되고 있다. 정맥 투여시 여러 가지 정신 현상(psychic phenomena)을 일으키지 않는 저 용량으로 술후 통증 관리를 하였다는 임상 보고가 많이 나오고 있다.¹⁷⁻²⁰⁾

전신적으로 투여된 ketamine은 척수에서 제통 작용을 일으키는 것이 아니라 대뇌에서의 최면 작용(hypnotic effect)에 의한 것이 지배적으로 받아들여지고 있으며²¹⁾ ketamine의 강력한 진통-마취 효과는 NMDA 수용체 억제 작용 때문이다.²²⁾ Ketamine을 포함한 phencyclidine, MK-801 등 여러 NMDA 수용체 길항제들은 use-dependent inhibition을²³⁾ 유도한다. 즉 작용제를 미리 투여함으로써 이들 길항제의 작용이 증가되는데 이러한 사실은 ketamine이 수용체에 결합하기 전에 통로가 열려있는 상태여야 통로안의 결합 부위에 닿거나 해리될 수 있다는 것을 시사한다. 수용체 작용제의 결합과 별도로 억제제 나뭇의 수용체에 대한 작용이며, 작용제의 존재 유무와 관계없이 수용체에 결합하므로 비경쟁적 길항(uncompetitive inhibition)이다.²⁴⁾ 이들 비경쟁적 길항제는 이온 통로를 차단하여 통로의 열림 시간을 용량에 비례하여 감소시키고 열림 빈도 또한 줄여준다.²⁵⁾

Ketamine은 척수 상부에서 opiate 수용체에 일부 작용한다고²⁶⁾ 하나 일차적으로 작용되는 수용체는 NMDA 수용체 복합체의 일부인 phencyclidine 수용체에 작용하며, opiate 효과에 상가적인 영향을 미치는 것으로 생각된다.²⁷⁾ 그 반면 ketamine이 acetylcholine 수용체 기능을 M₁ muscarinic 수용체를 통해 억제하여 중추에서 기억 및 의식에 영향을 미치고 말초

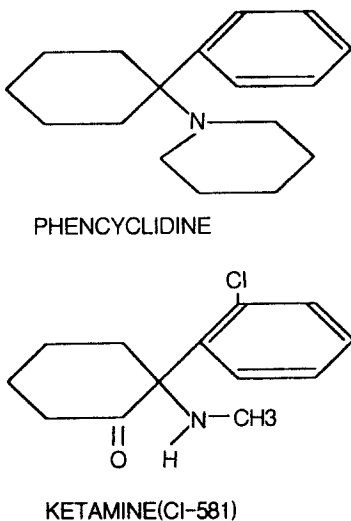


Fig. 3. Chemical structure of phencyclidine and ketamine (CI-581).

에서 교감신경계 억제 작용으로 기관지 확장 및 동공 산대의 원인이 된다는 주장이^{27,28)} 있다. 한편 지주막하강 neostigmine의 술후 진통 작용을 정맥내 투여한 ketamine이 증강시킨다는 주장²⁹⁾도 있으나 그 기전은 확실하지 않다.

Ketamine은 대뇌에서의 NMDA 접착을 방해하여 NMDA 수용체의 활성을 억제한다고^{30,31)} 알려져 왔으며 척수 후각에서 glutamate에 의한 흥분을 억제한다고 한다.³²⁾ 더욱이 국소마취제 효과를 가진다고 하는데, Na^+ 통로의 개방 시간을 감소시켜 voltage 의존적인 Na^+ 통로의 steady-state activation을 방해하며³³⁾ 정지막 전위를 감소시켜 steady-state conductances를 억제하기 때문이다.³⁴⁾ 그러나 이들의 용량은 전신 투여보다도 월등히 많은 실험 용량이며 국소적으로 신경근이나 척수에 직접 투여해야 나타나는 현상들이다.

2) 척추강내 ketamine

임상적으로 Bion은³⁵⁾ 지주막하강에 ketamine을 단독으로 투여하여 근력 약화나 순환계 억제없이 마취 효과를 얻었다고 하였다. 그러나 Gebhart는³⁶⁾ 경막의 투여된 ketamine이 근 약화를 일으켰다고 보고하였다. 근 약화가 있다는 점은 ketamine이 지주막하강내 meperidine이 opiate 수용체에 작용하는 것과 동시에 국소마취제 효과를 발휘하는 것과 같다고 생각할 수 있으나 임상 용량에서의 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았고 척수 전각의 운동 신경원에 미치는 영향이라고 생각된다.

대부분의 formalin test를 이용한 동물 실험에서 NMDA 길항제는 초기의 침습적 자극에 대한 반응을 억제하지 못하였으나 wind-up 현상을 억제할 수 있었다는 결과를 보고하고 있다.³⁷⁻³⁹⁾ 이는 척수내 NMDA 수용체가 wind-up 형성에 중요한 역할을 한다는 의미를 가질 뿐만 아니라 침습적 자극에 대한 일차적인 제통 효과를 얻지는 못하지만 척수후각 광활동영역 뉴런에서의 감각이 일어나지 못하게 함으로써 수술후 제통효과를 얻는 또는 신경병증성 통증을 예방할 수 있다는 점에서 중요한 역할을 할 수 있다. 척추강내로 투여되는 ketamine은 그 자체로 척수에 작용하여 제통 효과를 얻는 것이 아니라 wind-up 현상을 예방함으로써 중추감작을 방지하고 이차적으로 일어날 수 있는 통각과민을 예방할 수

있다.

따라서 선행 진통 효과를 얻기 위해 ketamine을 척추강내 투여할 때에는 중추감작을 일으킬 정도의 강한 자극이 가해지기 전에 즉 수술 시작 전에 투여해야 효과적이라는 설명이 가능하며^{40,41)} 더욱이 자극이 강하지 않은 경우에는 선행 진통 효과를 얻기 힘들다. 따라서 더 완벽한 선행 진통 효과를 이루려면 일차 구심성 섬유와 이차 뉴런 사이의 시냅스에서 작용하여 침해성 자극의 전달을 억제하는 아편양 제제와 혼용하는 것이 바람직하며 그 결과는 상승 작용으로 나타난다.^{42,43)}

경막의 ketamine은 지질용해도가 크므로 혈관 내 흡수가 빠르고 재분포되어⁴⁴⁾ 척수상부에서 psychotomimetic activity가 나타날 수 있다. 이는 뇌척수액을 따라 두측으로 확산된다기보다 전신적으로 흡수와 재분포가 뇌-혈관 격막을 통해 일어나 척수 상부에 작용한다고 생각된다.⁴⁵⁾ 따라서 작용 시간이 짧은 ketamine을 어떠한 용량과 투여 방법으로 투여하여야 좋은 지는 많은 연구가 더 필요하다고 생각된다.

NMDA 길항제가 detrusor muscle의 수축을 감소시키며 방광 수축을 야기시키는 용적을 감소시키는 효과가 있으므로⁴⁶⁾ 아편양 제제와 같이 사용할 때뇨 저류의 가능성이 더 커질 수 있으나 그에 대한 임상 보고는 아직 없다. 지주막하강에 투여할 경우 발생할 수 있는 신경 독성에 대한 동물실험에서 보존제 첨가 유무에 따라 ketamine은 신경 독성을 발생시키므로^{47,48)} 임상에서는 아직 지주막하 투여와 지속적 경막의 투여시에 신경 독성과 운동 장애 등의 가능성을 생각하고 신중을 기하여야 할 것이다.

3) 기타 약물

NMDA 수용체에 영향을 미치는 약물 중에서 임상에 적용할 수 있는 것에는 Mg^{++} 이 있다. 앞서 설명한 바와 같이 Mg^{++} 은 NMDA 수용체의 활성에 의한 Ca^{++} 통로 열림을 차단할 수 있다. Mg^{++} 은 신경병증성 통증(자발통 또는 이질통)을 ketamine보다는 의의 있게 억제하지는 못했으나 NMDA 수용체에 작용하여 자발통과 이질통 영역을 감소시킬 수 있다.⁴⁹⁾ 자궁 절제술후 통증 관리시 MgSO_4 를 투여하여 morphine 소모량을 줄일 수 있다는 보고가 있으며⁵⁰⁾ 도움이 되지 못했다는 보고도 있다.⁵¹⁾ 따라

서 Mg^{++} 역시 투여 방법에 따른 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

Ca^{++} 통로 차단제 역시 NMDA 수용체 활성화에 의한 Ca^{++} 통로 열림을 억제할 수 있으므로 수술후 통증 관리나 신경병증성 통증에 이용할 수 있으나 Ca^{++} 통로 차단제 아형인 N-type은⁵²⁾ 아직 임상에 사용할 수 있는 약제가 개발되지 못하고 있다. 임상 실험에서 conopeptide와 구조가 비슷하며 voltage 의존성의 N-type Ca^{++} 통로 차단제인 SNX-111은 저용량에서 운동장애의 문제가 없이 침해성 자극에 의한 통증과 신경병증성 통증에 효과가 있다는 보고가⁵³⁾ 있으나 이 역시 임상에 널리 활용되지 못하고 있다.

참 고 문 헌

- 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. *Neuropharmacol* 1987; 26: 1235-8.
- Mendell LM: Physiological properties of unmyelinated fiber projections to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966; 16: 316-22.
- Woolf CJ, Sweet JE: The cutaneous contribution of the hamstring flexion reflex in the rat, an electrophysiological and anatomical study. *Brain Res* 1984; 303: 209-312.
- Thompson SWN, King AE, Woolf CJ: Activity-dependent changes in rat ventral horn neurons in vitro; summation of prolonged afferent evoked depolarizations produce a D-2-amino-5-phosphonovaleric acid sensitive windup. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 638-49.
- Woolf CJ, Wall PD: The relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origin origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci* 1986; 6: 1433-43.
- Woolf CJ, Shortland P, Sivilotti LG: Sensitization of high mechanosensitive superficial dorsal horn and flexor motor neurons following chemosensitive primary afferent activation. *Pain* 1994; 58: 141-55
- Dougherty PM, Sluka KA, Sorkins LS, Westlund KN, Willis WD: Neural changes in acute arthritis in monkeys. I. Parallel enhancement of responses of spinothalamic tract neurons to mechanical stimulation and excitatory amino acids. *Brain Res Rev* 1992; 17: 1-13.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principle of Neural Science*. 3rd ed., Appleton & Lange, Norwalk, 1991, pp 155-60.
- Watkins JC, Evans RH: Excitatory amino acid transmitters. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 21: 165-204.
- McBain CJ, Mayer ML: N-methyl-D-aspartate receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994; 74: 723-60.
- Meldrum B, Garthwarte J: Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative diseases. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 379-87.
- Dingledine R, McBain CJ, McNamara JO: Excitatory amino acid receptors in epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 334-8.
- Madison DV, Malenka RC, Nicoll RA: Mechanism underlying long-term potentiation of synaptic transmission. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 379-97.
- Bliss TVP, Collingridge GL: A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-9.
- Bashir ZI, Bortolotto ZA, Davies CH, Berretta N, Irving AJ, Seal AJ, et al: Induction of LTP in the hippocampus needs synaptic activation of glutamate metabotropic receptors. *Nature* 1993; 363: 347-50.
- McCarthy DA, Chen G, Kaump DH: General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(o-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581). *J New Drugs* 1965; 5: 21-7.
- Ito Y, Ichiyangi K: Post-operative pain relief with ketamine infusion. *Anaesthesia* 1974; 29: 222-9.
- Slogoff S, Allen GW, Wessels JV, Cheney DH: Clinical experience with subanesthetic ketamine. *Anesth Analg* 1974; 53: 354-8.
- Clements JA, Nimmo WS: Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53: 27-30.
- Roytblatt L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greenberg L, Fisher A: Postoperative pain: The effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1161-5.
- Kochs E, Scharein E, Mollenberg O, Bromm B, Schulte am Esch J: Analgesic efficacy of low-dose ketamine. *Anesthesiology* 1996; 85: 304-14.
- MacDonald JF, Bartlett MC, Mody I, Pahapill P, Reynolds JN, Salter MW, et al: Action of ketamine, phencyclidine, and MK-801 on NMDA receptor currents in cultured mouse hippocampal neurones. *J Physiol* 1991; 432: 483-508.

23. Irfune M, Shimizu, Nomoto M, Fukuda T: Ketamine-induced anesthesia involves the N-methyl-D-aspartate channel complex in mice. *Brain Res* 1992; 596: 1-9.
24. Pennefather P, Quastel DMJ: Modification of dose-response curves by effector blockade and uncompetitive antagonism. *Mol Pharmacol* 1992; 22: 369-80.
25. Orser BA, Pennefather PS, Macdonald JF: Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997; 86: 903-17.
26. Finck AD, Ngai SH: Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 291-7.
27. Vincent JP, Cavey D, Kamenka JM, Geneste P, Lazdunski M: Interaction of phencyclidines with the muscarinic and opiate receptors in the central nerve system. *Brain Res* 1978; 152: 176-82.
28. Durieux ME: Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 1995; 81: 57-62.
29. Lauretti GR, Azevedo VMS: Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. *Anesth Analg* 1996; 83: 766-70.
30. McKernan RM, Castro S, Poat JA, Wong EH: Solubilization of the N-methyl-D-aspartate receptor channel complex from rat and porcine brain. *J Neurochem* 1989; 52: 777-85.
31. Sharif NA, Nunes JL, Whiting RL: Pharmacological characterization of the N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor-channel in rodent and dog brain and rat spinal cord using (3H)MK-801 binding. *Neurochem Res* 1991; 16: 563-9.
32. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D: The dissociative anesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-D-aspartate. *Br J Pharmacol* 1983; 79: 565-75.
33. Frenkel C, Urban BW: Molecular actions of racemic ketamine on human sodium channels. *Br J Anaesth* 1992; 69: 292-7.
34. Shrivastav BB: Mechanism of ketamine block of nerve conduction. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 201: 162-70.
35. Bion JE: Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984; 39: 1023-8.
36. Gebhardt B: Pharmacology and clinical results with peridural and intrathecal administration of ketamine. *Anaesthetist* 1994; 43(suppl 2): S34-S40.
37. Dickenson AH, Aydar E: Antagonism at the glycine site on the NMDA receptor reduces spinal nociception in the rat. *Neurosci Lett* 1991; 121: 263-6.
38. 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.
39. Malmberg AB, Yaksh TL: Central pharmacology of nociceptive transmission. In: *Textbook of pain*, 3rd ed. Wall P, Melzack R eds. Edinbergh, Churchill Livingstone, 1994 pp 165-200.
40. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, et al: Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: Improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997; 84: 560-3.
41. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF, Ho ST: Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996; 21: 534-41.
42. Chapman V, Dickenson AH: The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res* 1992; 573: 321-3.
43. Advokat C, Phein FQ: Potentiation of morphine-induced antinociception in acute spinal rats by the NMDA antagonist dextrorphan. *Brain Res* 1995; 669: 157-60.
44. Pedraz JL, Calvo MB, Gascon AR, Hernandez R, Muriel C, Torres LM, et al: Pharmacokinetics and distribution of ketamine after extradural administration to dogs. *Br J Anaesth* 1991; 67: 310-6.
45. Kristensen JD, Hartvig P, Karlsten R, Gordh T, Halldin M: CSF and plasma pharmacokinetics of the NMDA receptor antagonist CPP after intrathecal, extradural and i.v. administration in anesthetized pigs. *Br J Anaesth* 1995; 74: 193-200.
46. Yoshiyama M, Roppolo JR, Thor KB, de Groat WC: Effects of LY2746414, a competitive NMDA receptor antagonist, on the micturition reflex in the urethane-anesthetized rat. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 77-86.
47. Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T: Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: A light and electron microscope examination. *Anesth Analg* 1994; 79: 105-11.
48. Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaudt M, Souron R: Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology* 1993; 78: 109-15.
49. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS:

- NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1005; 64: 283-91.
50. Tramèr MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K: Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 340-7.
51. Wilder-Smith CH, Knöpfli R, Wilder-Smith OHG: Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1023-7.
52. Chaplan SR, Pogrel JW, Yaksh TL: Role of voltage dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 1117-23.
53. Brose WG, Cherukuri S, Longton WC, Gaeta RR, Presley R: Safety and efficacy of intrathecal SNX-111, a novel analgesic, in the management of intractable neuropathic and nociceptive pain in humans: preliminary results. Abstract in American Pain Society 14th Annual Scientific Meeting 1995; A-116(95821).
-