

# 흰쥐 포르말린 테스트에서 Clomipramine의 진통효과

연세대학교 의과대학 마취과학교실

심연희 · 이윤우 · 윤덕미 · 최재찬 · 남용택

= Abstract =

## Analgesic Effect of Clomipramine in Rat Formalin Test

Yon Hee Shim, M.D., Youn Woo Lee, M.D., Duck Mi Yoon, M.D.  
Jae Chan Choi, M.D. and Yong Tack Nam, M.D.

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

**Background:** Tricyclic antidepressants have been widely used in the treatment of chronic and acute pain conditions. The antinociceptive effect of tricyclic antidepressants results from the activation of noradrenergic and serotonergic pathways. But the effect of clomipramine on inflammatory hyperalgesia is not well known. So we investigated the analgesic effect of acute and chronic clomipramine treatment on the formalin test.

**Methods:** Thirty rats were divided into six groups. Normal saline and clomipramine were administered subcutaneously once (Group 1 & 2), daily 4 times (Group 3 & 4) & daily 8 times (Group 5 & 6). Thirty minute after the last administration of clomipramine, 10% formalin 50  $\mu$ l was injected on the dorsum of right paw. Pain behaviors of rats were investigated by scoring 1; flinching, 2; sustained elevation, 3; licking, biting, shaking.

**Results:** Acute clomipramine treatment produced not significantly different pain behavior from saline in phase I and II. Chronic clomipramine treatment showed time dependent depression of pain behavior in phase II, but not in phase I.

**Conclusions:** Clomipramine produced weak effect on acute pain but inflammatory hyperalgesia evoked by central sensitization might be modulated by chronic administration of clomipramine.

**Key Words:** Analgesics: tricyclic antidepressants; clomipramine. Pain: inflammatory hyperalgesia; formalin test.

## 서 론

항우울제가 임상에서 여러 가지 만성 통증의 치료에 유용하다는 것은 여러 논문에서 입증된 바, 편두통,<sup>1)</sup> 긴장성 두통,<sup>2)</sup> 대상포진후통증,<sup>3)</sup> 당뇨병성 신경병증,<sup>4)</sup> 비전형성 안면통<sup>5)</sup> 및 근근막통증 증후군<sup>6)</sup> 등의 환자 치료에 사용되어오고 있다. 그러나 임상에서 이들의 효과를 측정하기는 어려움이 따르며 이는 만성 통증의 대조군을 설정하기 어려울 뿐만 아니라 만

성 통증은 정신과적인 문제와 육체적 장애가 복합적으로 얽혀있기 때문이다.<sup>7)</sup> 만성 통증 환자에서 흔히 우울증을 동반하고 있고 역으로 우울증 환자에서 다양한 형태의 통증을 호소하고 있다. 이때 항우울제 투여가 항우울작용에 의한 통증 개선에 일부 관여한다고 여겨지기는 하지만 두 효과가 나타나는 시기의 차이나 우울증이 없는 사람들에서의 진통효과 등으로 보아 항우울 효과와는 별개의 진통 효과를 갖는다고 여겨진다.<sup>3,8)</sup>

삼환계 항우울제(TCA)의 침해성 자극에 대한 진

통효과 기전은 monoamine-oxidase inhibitor(MAOIs)로 작용하여 serotonin(5-HT), norepinephrine(NE) 또는 dopamine(DA) 같은 monoamine(MA) 신경전달물질의 재흡수를 억제하여 이들의 작용을 증강시켜 나타나는 것으로 설명되고 있다.<sup>7)</sup> 이들의 작용은 하행성 통증 억제 회로를 활성화시킬 때 나타나며, 하행성 통증 억제 회로는 periaqueductal gray matter(PAG) 주위를 아편양제제를 투여하거나 전기적 자극으로 opioid 수용체를 활성화 시키므로써 작용이 시작될 수 있다. Serotonergic system<sup>9)</sup> 또는 adrenergic system<sup>10)</sup>의 활성화는 각각 PAG 주위와 PAG와 연결된 뇌간의 뉴우론을 활성화시킴으로써 시작된다. 이외에 opioid-ergic<sup>11)</sup> 또는 adenosinergic<sup>12)</sup> 수용체를 통한 진통 효과 기전을 주장하는 보고들도 있다.

TCA의 prototype은 imipramine이며 다른 삼환계 항우울제 역시 중추신경계의 신경 종말에서 NE, 5-HT, 및 DA의 재흡수를 차단하는 작용을 증강하는 주 작용 외에, 시냅스후 신경막에서의 신경전도 억제에 영향을 미친다. NE, 5-HT의 신경전도 억제에 미치는 영향은 약제마다 다양하다. 즉 amitriptyline은 동등하게 작용하며 desipramine에 비해 NE 전도 억제에 미치는 영향은 20배 약하고, 역으로 desipramine은 NE 신경전도 억제 작용이 가장 큰 약물 중의 하나이나 5-HT에 미치는 작용은 100~1000배 약하다. 한편 clomipramine은 신경전도 억제 작용이 약하나 선택적으로 5-HT에 미치는 영향이 NE보다 크다.<sup>13)</sup>

진통 작용을 얻을 수 있는 TCA의 투여 용량에 관하여도 논란이 있다. 매일 50 mg 미만을 투여하여도 진통 효과가 있다는 결과<sup>14)</sup>가 보고되기도 하나, 대체적으로 100 mg보다 많은 용량을 투여하여야만 진통 효과가 있다.<sup>13)</sup> 더욱이 약물의 진통 작용은 3~5 일정도에 나타나서 이는 2~3주 이상 투여해야 나타나는 항우울작용에 비해 상당히 빠르다고 한다.<sup>15)</sup>

이들 TCA의 만성 통증에 대한 진통작용은 아직 임상적으로 정확히 비교 보고하기에 어려움이 많고 TCA의 종류에 따라 작용 기전이 약간씩 다르기 때문에 진통 작용 역시 다르게 나타날 것으로 생각된다. 또한 TCA를 이용한 동물 실험에서의 진통 작용은 급성 통증에 대한 연구 결과가 대부분이다. 따라서 본 연구자들은 최근에 주사용으로 제조된 clomipramine을 급-만성 통증 치료를 위한 임상에 적용하기 전에 동물 실험을 통해 염증성 통각과민 발생에

미치는 진통작용을 조사하고자 clomipramine을 단기 또는 장기 투여한 후 포르말린 검사를 시행하였다.

## 대상 및 방법

체중 200~250 g의 수컷 Sprague-Dawley 백서 36 마리를 대상으로 하였다. 쥐들은 ad-labium으로 먹이가 제공되고 부드러운 톱밥을 깔 사육장에 4~5마리씩 넣고 12/12시간 낮/밤을 교대로 3일 이상 사육하였다.

### 1) 투약

임의로 6군으로 나누어서 대조군(1, 3 & 5군)은 생리식염수 0.5 cc를, 실험군(2, 4 & 6군)은 clomipramine 20 mg/kg을 일일 일회씩 피하에 주사하였다. 단기 실험군과 장기 실험군으로 나누어 관찰하기 위해 1군과 2군은 일회, 3군과 4군은 4일간, 5군과 6군은 8일간 투여하였다.

### 2) 포르말린 테스트

실험동물은 포르말린 테스트 개시 1시간전에 동물의 관찰을 위해 특수 제작한 투명한 플라스틱 원통에 넣어 실험환경에 익숙해지도록 하였다. 오전 9시에서 10시 사이에 피하주사를 시행하였고 30분후에 포르말린 테스트를 하였다. 포르말린 주사는 전신마취 상태에서 시행하였는데, 투명한 plexiglas 상자에 쥐를 넣은 후 100% 산소와 4% 할로텐을 3 L/분으로 1분간 흡입하면 쥐의 움직임이 없어지는 데, 이때 30 G 주사바늘로 10% 포르말린 50  $\mu$ l을 오른쪽 뒷발 등에 피하 주사하였다.

포르말린 주사 직후 거울이 부착된 원통형 plexiglas chamber(직경 25. cm, 높이 40 cm)에 옮겨 마취에서 회복되는 1분후부터 통증 행동을 관찰하였다. 통증 정도는 포르말린이 주사된 족부에 flinching 이 나타나면 1점, 바닥을 딛지 않고 굴곡 자세를 유지하면 2점, 활거나 빨고 있으면 3점을 부여하여 조사하였다.<sup>7,8)</sup> 포르말린 주사후 60분간 관찰하였고 1분 간격으로 점수를 기록하였다. 얻어진 결과는 5분 단위로 합산하여 분당 횟수로 평균±표준 오차를 계산하였고 60분까지 총 11개의 시간별 점수로 할당하였다. 포르말린 테스트의 제 1기(Phase I; Ph I) 반응은 처음 10분간 측정된 통증 점수로, 제 2기(Phase II;

Ph II) 반응은 21분에서 40분사이(Ph IIa)와 41분에서 60분사이(Ph IIb)의 통증 점수를 각각 합산하여 비교하였다. 관찰이 끝난 동물은 즉시 다량의 sodium thiopental을 복강내 주사하여 희생시켰다.

3) 통계

각 phase에서의 통증 점수는 평균±표준 오차로 나타났다. 통계는 nonparametric unpaired t-test를 이용하여 clomipramine 투여군(실험군)과 생리식염수 투여군(대조군)을 투여일 별로 각각 비교하였다. 대조군 및 실험군 안의 각 세 구간 비교는 ANOVA test 후 Student Newman-Keuls test로 검증하였고 P-value 가 0.05 미만시 통계적 의의가 있는 것으로 하였다.

결 과

1) 대조군으로 생리 식염수를 피하조직에 주입한 제 1, 3 & 5군의 백서에서는 주사직후 flinching이 나타났다가 6~15분사이에 현저히 감소하였으며 이후 다시 증가하여 40분을 전후하여 최고에 달한 후 서서히 감소하는 양상을 보여 포르말린 테스트의 Ph I(0~10분)와 Ph II(10~60분)를 나누는 전형적인 이 상성(biphasic curvature)을 보였다. 대조군 안의 세 구간에는 통계학적으로 의의있는 차이를 보이지 않아 생리 식염수의 투여 횟수와 관계없이 일정함을 시사 하였다(Fig. 1).

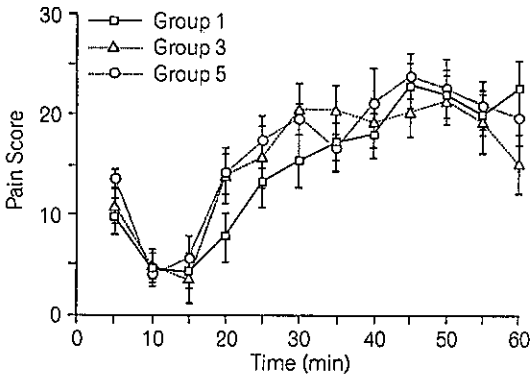


Fig. 1. Time course change of pain score in rat formalin test after saline administration subcutaneously once a day for one(group 1), four(group 3) and 8(group 5) days. Results are presented as mean± S.E. of bar.

2) Clomipramine을 투여한 실험군은 투여 기일이 오래된 군일수록 포르말린 테스트 Ph IIa에서의 통증 반응 점수가 낮아졌으며 실험군 안의 세 구간 통계학적으로 의의있는 차이를 보였다(p<0.05). Ph IIb에서는 clomipramine 일회 투여한 군과 장기 투여한 구간 통계학적으로 의의 있는 차이를 보였으나(p<0.05), 4회 투여한 군과 8회 투여한 구간에는 의의 있는 차이를 보이지 않았다. 반면 포르말린 테스트 Ph I에서는 투여 횟수에 따라 약간의 통증 점수가 증가하는 경향을 보였으나 통계학적으로 의의 있는

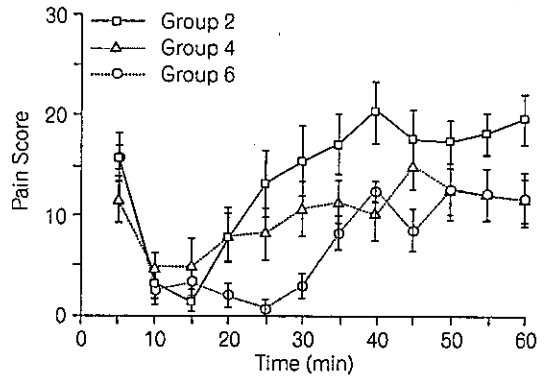


Fig. 2. Time course change of pain score in rat formalin test after clomipramine(20 mg/kg) administration subcutaneously once a day for one(group 2), four (group 4) and 8(group 6) days. Results are presented as mean±S.E. of bar.

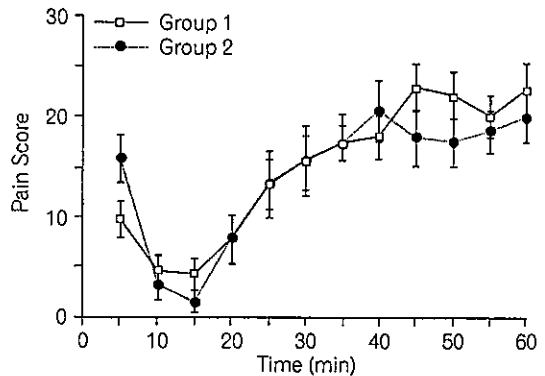


Fig. 3. Comparison of time course change of pain score between saline(group 1) and clomipramine(group 2) after one time administration subcutaneously. Results are presented as mean±S.E. of bar.

차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

3) Clomipramine을 일회 단독 투여한 군(2군)과 그 대조군(1군)을 비교하여 보면 포르말린 테스트 Ph I, Ph IIa 및 Ph IIb 모두에서 통증 점수에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

4) Clomipramine을 4일간 투여한 군(4군)과 그 대조군(3군)을 비교하면 포르말린 테스트 Ph I에서는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 Ph IIa 및 Ph IIb 모두에서 실험군이 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게( $p < 0.001$ ) 통증 점수가 낮았다(Fig. 4).

5) Clomipramine을 8일간 투여한 군(6군)과 대조군

(5군)을 비교하면 포르말린 테스트 Ph I에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 Ph IIa 및 Ph IIb 모두에서 실험군이 대조군보다 통증 점수가 유의하게( $p < 0.001$ ) 낮아짐을 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

## 고찰

본 연구는 TCA의 하나인 clomipramine을 흰쥐의 피하 조직에 일회 혹은 수일간 반복 투여하고 포르말린 검사를 시행하여 Phase I과 Phase II 각각에 미치는 영향을 봄으로써 급성 통증과 중추 감각에 의한 통각 과민에 대한 clomipramine의 pre-emptive 진통효과를 조사하였다.

포르말린 테스트는 염증반응에 의한 침해성 자극에 의한 급성 통증과 말초 및 중추신경 감각에 의한 통각과민을 통증 행동반응으로 관찰하기 위한 실험 모델이다. 포르말린을 흰쥐의 뒷발등에 주사하면 다리를 들어올리거나 떨거나 핥고 물어뜯는 등의 특징적인 통증 행동 반응을 보인다. 이들 행동 반응은 이상성으로 나타나는데 1~10분사이의 Ph I와 20~60분사이의 Ph II로 나눌 수 있다.<sup>16)</sup> 포르말린 테스트 Ph I에서는  $A_{\beta}$ ,  $A_{\delta}$  및 C 구심성 섬유가 모두 활성화되고 Ph II에서는  $A_{\delta}$  및 C 구심성 섬유가 지속적으로 활성화되고 있는데 Ph II에서의 침해성 자극 전달의 활성도가 Ph I에 비해 작음에도 불구하고 흰쥐의 통증 행동 반응은 더 크게 나타나는 것으로 보아 Ph I의 반응은 침해 수용체의 직접적인 활성화에 의한 것으로 말초의 염증성 반응을 포함한 조직 손상에 의해 발생한 급성 통증에 의한 것이며, Ph II의 반응은 wide dynamic range(WDR) 뉴우론에서의 wind-up 현상에 의한 중추감각에 의한 것으로 풀이되고 있다.<sup>17,18)</sup>

WDR 뉴우론에는 흥분성 아미노산이 작용하는 수용체가 존재하며 이들을 NMDA 수용체와 non-NMDA 수용체로 구분한다. 포르말린 주사후 일차 구심성 C-섬유가 활성화되면 척수의 이차 신경원인 WDR 뉴우론에 non-NMDA 수용체를 통해 신속히 전달되어 상행 척수로를 따라 투사되면 대뇌에 전달되고 다시 하행 척수로를 따라 지시 정보가 내려가 Ph I의 통증 반응을 나타낸다. 반복적인 침해성 자극에 의해 이차 신경원의 NMDA 수용체가 활성화되면  $Ca^{++}$  이온이 통로를 통해 이동되고 제 2전달자를

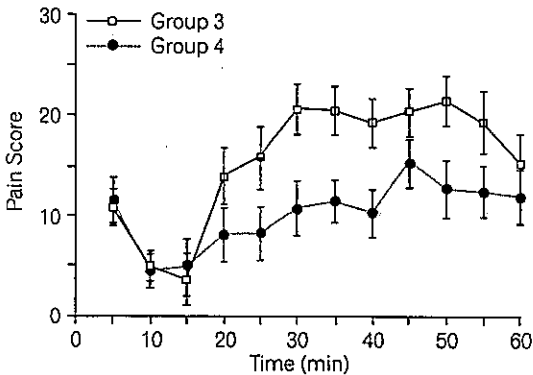


Fig. 4. Comparison of time course change of pain score between saline(group 3) and clomipramine(group 4) after four time administration subcutaneously. Results are presented as mean  $\pm$  S.E. of bar.

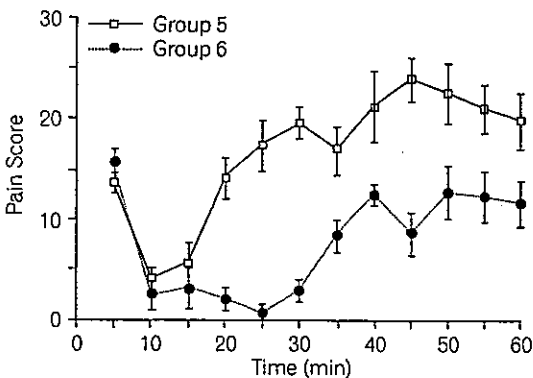


Fig. 5. Comparison of time course change of pain score between saline(group 5) and clomipramine(group 6) after eight time administration subcutaneously. Results are presented as mean  $\pm$  S.E. of bar.

통해 접합 후막의 흥분성이 높아진다. 이차 신경원 내에  $Ca^{++}$ 과 PKC의 매개로 NO, prostaglandine이 합성되면 유전자 복제를 일으켜 장기간의 이차신경원 기능의 변형을 야기하게 되고, 역행성으로 작용하여 일차 신경원 접합부에서의 신경 전달물질 유리를 증강시킨다.<sup>19)</sup>

척수강내 아편양제제는 시냅스전 신경막에서 신경 전달물질인 흥분성 아미노산(glutamate, aspartate)과 단백질(substance P, CGRP)의 분비를 억제하고 시냅스후 신경막에서의 과분극 현상을 일으켜 통증 전달과정을 차단한다. NMDA 수용체 길항제는 시냅스후 신경막의 NMDA 수용체의 활성을 억제하여 반복적인 침해성 자극에 의한 중추감작을 억제한다. 척수강내 투여된 NMDA 수용체 길항제는 침해성 자극에 의한 급성 통증(Ph I)을 억제하지 못하며, 한편 아편양 제제나 NMDA 수용체 길항제를 wind-up 현상이 발생한 이후(Ph II)에 투여하면 진통 작용이 반감되거나 없는 것으로 보아<sup>20,21)</sup> 중추감작에 의한 통각과민은 침해성 자극이 척수에 도달하기 전에 차단하여야 예방할 수 있으며 이 기전을 임상에 적용한 것이 pre-emptive analgesia이다.<sup>22)</sup>

척수강내 아편양 수용체의 활성 또는 NMDA 수용체 길항에 의한 진통작용 외에 통증 전달과정을 억제할 수 있는 기전이 인체 내에 있는 바, 이는 척수 후각에서의 신경전달물질의 작용과 관계되며 중뇌-연수-척수로 연결되는 하행성 통증 억제 신경계이다. NE, 5-HT은 MA로서 dopamine과 함께 시냅스 전달과정을 억제하는 역할을 하는 신경 전달 물질이다. NE은 중추신경계에 널리 분포하고 있으며 주로 뇌교와 중뇌에서 기시하는 신경계와 연관이 많고, 5-HT는 NE과 유사한 분포를 하나 주로 중뇌에서 기시하는 신경계에 관련이 많다. 중추신경계 회색질을 전기 자극하면 진통 효과를 얻을 수 있는 부위가 있다. 이 진통작용(stimulation produced analgesia; SPA)은 전기 자극이 끝난 후에도 어느 정도 지속된다. MA 신경전달물질을 변화시키면 SPA에 영향을 미치는데, 5-HT 농도를 증가시키면 SPA가 증가되고 감소시키면 그 반대 현상이 나타난다. DA를 차단시키거나 NE 농도를 증가시키면 SPA가 감소된다. 이때 SPA부위는 아편양제제 수용체의 분포와 일치되며 5-HT를 증가시키면 아편양제제의 진통작용이 증가하고 감소시키면 길항작용이 나타난다.<sup>23)</sup>

항우울제의 침습적 자극에 대한 진통 작용이 중추 신경계의 어느 부위에서 작용하는가는 잘 알려져 있지 않으나 clomipramine이 하행억제 신경계인 bulbo-spinal pathway가 손상되지 않은 경우에만 진통작용을 나타내는 것으로 미루어 항우울제의 진통 작용과 하행억제 신경계는 중요한 상관관계가 있음을 알 수 있다.<sup>24)</sup> 하행억제신경계는 periaqueductal grey matter (PAG)에서 기시하는 것과 중뇌의 lateral reticular formation(LRF)에서 기시하여 척수 후각에 연결되는 신경계로 구분된다. 5-HT는 PAG에서 기시하거나 PAG에 연결된 중뇌의 nucleus raphe magnus에서 기시하는 하행신경계와, NE은 LRF에서 기시하는 하행신경계와 주로 관계한다. 하행 억제 신경계는 SPA를 증강시키는데, 말초에서 구심성 신경을 따라 척수 후각으로의 통증 전달을 억제한다. 이들은 n-oxone으로 길항되며 따라서 아편양제제에 의한 진통 작용과 5-HT 또는 NE과 같은 MA은 밀접한 연관 관계를 가진다. 따라서 항우울제는 내분비 opioid system에 일부 작용할 뿐만 아니라 serotonergic 및 adrenergic system을 활성화하여 침습적 자극에 대한 진통 작용을 나타낸다.<sup>25)</sup>

항우울제중 TCA는 MA의 재흡수를 억제함으로써, MAOI는 MA의 분해를 억제함으로써 이들의 활용도를 증강시킨다. 항우울제중 desipramine이 clomipramine 및 maprotiline보다 침해성 자극에 대한 진통 작용이 크고 nomifensine과 viloxazine은 진통 작용이 없다고 한 연구 결과에서 이들의 차이는 NE 재흡수에 미치는 작용이 다르기 때문이라 하였다.<sup>26)</sup> TCA의 prototype은 imipramine이며 다른 삼환계 항우울제 역시 중추신경계의 신경 종말에서 NE, 5-HT, 및 DA의 재흡수를 차단하는 작용을 증강하는 주 작용 외에, 시냅스후 신경막에서의 신경전도 억제에 영향을 미친다. NE, 5-HT의 신경전도 억제에 미치는 영향은 약제마다 다양하다. 즉 amitriptyline은 동등하게 작용하며 desipramine에 비해 NE 신경전도 억제에 미치는 영향은 20배 약하고, 역으로 desipramine은 NE 신경전도 억제 작용이 가장 큰 약물 중의 하나이나 5-HT에 미치는 작용은 100~1000배 약하다. 한편 clomipramine은 신경전도 억제 작용이 약하나 선택적으로 5-HT에 미치는 영향이 NE에 미치는 영향보다 크다.<sup>13)</sup>

진통 작용을 얻을 수 있는 TCA의 투여 용량에 관

하여도 논란이 있다. 매일 50 mg 미만을 투여하여도 진통 효과가 있다는 결과가 보고되기도 하나,<sup>14)</sup> 대체적으로 100 mg보다 많은 용량을 투여하여야만 진통 효과가 있다.<sup>13)</sup> 더욱이 약물의 진통 작용은 3~5 일 정도에 나타나서 이는 2~3주 이상 투여해야 나타나는 항우울작용에 비해 상당히 빠르다고 한다.<sup>15)</sup>

TCA는 특히 5-HT에 의한 침해성 자극에 대한 진통 작용을 보이는데 장기 투여한 경우 5-HT에 작용하는 amitriptyline은 진통 작용을 보이는 반면 NE에 작용하는 imipramine의 진통작용은 없는 것으로 보고되었다.<sup>9)</sup> 한편 염증성 통각과민에 대한 진통작용을 조사한 결과는 많지 않다. 쥐를 이용한 포르말린 테스트에서 7일간 clomipramine을 적용한 결과 일부는 내분비 opioid system 다른 일부는 NE system을 통한 ph II 진통 작용이 있음이 보고되고 있으며<sup>10)</sup> Acton등<sup>27)</sup>은 tail-flick 테스트에서 진통작용을 보이는 용량의 amitriptyline 일회 투여로도 ph II를 억제함을 보여주었다. Lund등<sup>28)</sup>은 desipramine이 장단기간 투여시 hot plate 테스트에는 진통작용을 발휘하나 tail-flick 테스트에는 진통 작용이 없음과 포르말린 테스트에서 장기간 투여시 Ph II 진통 작용이 있었으나 zimelidine은 장기간 투여시 포르말린 테스트에서만 Ph II 진통 작용이 있음을 보고하였다. 이와 같이 여러 가지 항우울제와 실험 방법에 따라 결과가 약간의 차이는 있으나 항우울제가 침해성 자극에 대한 진통작용이 있어도 포르말린 테스트의 Ph I에서 진통 작용이 나타나지 않고 Ph II 진통 작용이 있음은 공통된 결과이다. 한편 Ph I에서 포르말린 자극을 항우울제로 차단하지 못하면 Ph II의 통각과민 발생 역시 억제되지 않을 것이라는 관점에서 보면 하행억제 신경계가 척수 후각 아편양 수용체의 역할을 증강시키는 효과만으로는 그 기전을 설명하기가 어렵다. 따라서 wind-up 현상에 의한 염증성 통각과민의 발생을 변형-억제시키는데 아직 밝혀내지 못한 복잡한 다른 기전이 있음을 시사한다고 생각되며 하행억제 신경계가 척수 후각 WDR 뉴우런의 NMDA 수용체에 어떻게 작용하는가에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

Clomipramine은 amitriptyline에 비해 약한 침해성 자극에 대한 진통작용을 보이며 methysergide와 naloxone으로 길항되는 것으로 보아 주로 5-HT에 더 많이 작용한다고 생각된다. 그러나 본 연구에서는

그 작용 기전이 serotonergic system, adrenergic system 또는 opioid system에 의한 것인지는 밝혀내지 못하였다. 다른 보고와 같이 clomipramine 장기 투여시 포르말린 테스트 ph II에서만 진통 작용이 있음을 보여주어 중추에서의 진통 작용이 있음을 확인하였고 포르말린의 침해성 수용체를 자극하여 발생하는 급성 통증에 대한 진통 작용은 clomipramine 장단기 투여 모두에서 없었다.

결론적으로 임상에서 pre-emptive analgesia를 위한 항우울제 사용에는 어려움이 있으나 항우울제를 장기간 복용하고 있는 환자에서는 진통제를 감량할 수 있을 것이다. 이에 임상적인 보충 연구가 필요하며 다른 항우울제의 염증성 통각과민에 대한 진통 작용에 대해 비교 연구가 필요하다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1973; 36: 684-90.
- 2) Okasha A, Ghaleb HA, Sadek A. A double blind trial for the clinical management of psychogenic headache. *Brit J Psychiat* 1973; 122: 181-3.
- 3) Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in post-herpetic neuralgia. *Neurology(NY)* 1982; 32: 671-3.
- 4) Turkington RW. Depression masquerading as diabetic neuropathy. *J Amer Med Ass* 1980; 243: 1147-50.
- 5) Brooke RI. Atypical odontalgia-a report of twenty-two cases. *Oral Surg* 1980; 49: 196-9.
- 6) Gessel AH. Electromyographic biofeedback and tricyclic antidepressants in myofascial pain-dysfunction syndrome: psychological predictors of outcome. *J Amer Dent Ass* 1975; 91: 1048-52.
- 7) Walsh TD. Antidepressants in chronic pain. *Clin Neuropharmacol* 1982; 6: 271-95.
- 8) Sharar Y, Singer E, Schmidt E, Dionne RA, Dubnner R. The analgesic effects of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain* 1987; 31: 199-209.
- 9) Tura B, Tura SM. The analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Brain Research* 1990; 518: 19-22.
- 10) Ansuategni M, Naharro L, Feria M. Nardrenergic and opioidergic influences on the antinociceptive effect of the antinociceptive effect of clomipramine in the formalin test in rats. *Psychopharmacology* 1989.
- 11) Camarata PJ, Yaksh TL. Characterization of the spinal

- adrenergic receptors mediating the spinal effects produced by the microinjection of morphine into the periaqueductal gray. Brain Research* 1985; 336: 133-42.
- 12) De Lander GE, Keil GJ II. *Antinociception induced by intrathecal coadministration of selective adenosine receptor and selective opioid receptor agonist in mice. J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 943-51.
  - 13) Baldessarini RJ. *Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F(Eds.). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed. MacMillan, NewYork. 1985, pp 391-447.*
  - 14) Pilowski I, Hallet EC, Bassett DL, Thomas PG, Penhall RK. *A controlled study of amitriptyline in the treatment chronic pain. Pain* 1982; 14: 169-79.
  - 15) Davis JL, Lewis SB, Gerich JE, Kaplan RA, Schultz TA, Wallin JD. *Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. J Amer Med Ass* 1977; 238: 2291-92.
  - 16) Wheeler-Aceto H, Porreca F, Cowan A. *The rat formalin test: comparison of noxious agents. Pain* 1990; 40: 229-38.
  - 17) Puig S, Sorkin LS. *Formalin-evoked activity in identified primary afferent fibers: systemic lidocaine suppresses phase-2 activity. Pain* 1995; 64: 345-55.
  - 18) Hunskaar S, Hole K. *The formalin test: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain. Pain* 1987; 30: 103-14.
  - 19) Yaksh TL. *The spinal pharmacology of facilitation of afferent processing evoked by high-threshold afferent input of the postinjury pain state. Curr Opi Neurol Neurosur* 1993; 6: 250-6.
  - 20) Abram SE, Olson EE. *Systemic opioids do not suppress spinal sensitization after subcutaneous formalin in rats. Anesthesiology* 1994; 80: 1114-9.
  - 21) Dickenson AH, Sullivan AF. *Subcutaneous formalin induced activity of dorsal horn neurons in the rat: Differential response to an intrathecal opiate administered pre or post-formalin. Pain* 1987; 30: 349-60.
  - 22) Woolf CJ, Thompson WN. *The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl D-aspartate receptor activation: Implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain* 1991; 44: 293-9.
  - 23) Belcher G, Ryall RW, Schaffner R. *The differential effects of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and raphe stimulation on nociceptive and non-nociceptive dorsal horn interneurons in the cat. Brain Res* 1978; 151: 307-21.
  - 24) Ardid D, Joyrdan D, Mestre C, Villanueva L, Bars DL, Eschaliere A. *Involvement of bulbospinal pathways in the antinociceptive effect of clomipramine in the rat. Brain Research* 1995; 695: 253-6.
  - 25) Valverde O, Mico JA, Maldonado R, Mellado M, Gibert-Rahola J. *Participation of opioid and monoaminergic mechanisms on the antinociceptive effect induced by tricyclic antidepressants in two behavioral pain tests in mice. Prog Neuro-Psychopharmacol Bilo Psychiat* 1994; 18: 1073-92.
  - 26) Rigal F, Eschaliere A, Devoize J-L, Pechadre J-C. *Activities of five antidepressants in a behavioral pain test in rats. Life Sciences* 1983; 32: 2965-71.
  - 27) Acton J, McKenna JE, Melzack R. *Amitriptyline produces analgesia in the formalin pain test. Experimental Neurology* 1992; 117: 94-6.
  - 28) Lund A, Mjelle-Joly N, Hole K. *Chronic administration of desipramine and zimelidine changes the behavioral response in the formalin test in rats. Neuropharmacol* 1991; 30: 481-7.
-