

흰쥐 포르말린 검사에서 지주막하강 내 Pregabalin의 전처치와 후처치에 따른 진통효과 비교

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 마취통증의학연구소

조남룡 · 권태동 · 한동우 · 윤경봉 · 이윤우

The Analgesic Effects of Intrathecal Pregabalin in Rat Formalin Tests: Comparison between Pre- and Post-treatment

Nam Ryong Cho, M.D., Tae Dong Kweon, M.D., Dong Woo Han, M.D., Kyung Bong Yoon, M.D., and Youn-Woo Lee, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine and Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Pregabalin is an analog of gamma aminobutyric acid, and selectively interacts with the alpha-2-delta subunit of the voltage dependent calcium channels. The aims of this study were to investigate the analgesic effects of intrathecal pregabalin in rat formalin tests and to compare between the pre-treatment and post-treatment group.

Methods: All experimental animals were randomly divided into pre- and post-treatment groups. In pre-treatment groups, pregabalin (0.003 μ g, 0.01 μ g, 0.03 μ g, 0.1 μ g, n = 6 at each group) was administered through the intrathecal catheter 10 min prior to formalin injection. In post-treatment groups, pregabalin (0.01 μ g, 0.03 μ g, 0.1 μ g, 0.3 μ g, n = 6 at each group) was administered through the catheter 10 min after formalin injection. Formalin (50 ml, 5%) was injected in the left hind paw. We counted the number of flinching as a pain behavior for 60 min to quantify the nociceptive response.

Results: The withdrawal responses which were represented by flinching count, were decreased dose dependently in the phase 2, in all groups (pre-treatment and post-treatment group), while there were less analgesic effects and ceiling effects in the phase 1. There was more significant decreasing flinching number in the pre-treatment group than that in the post-treatment group.

Conclusions: Intrathecal pregabalin has preemptive analgesic effect and may be useful in the management of inflammation induced hyperalgesia. (Korean J Anesthesiol 2007; 53: 491~6)

Key Words: formalin test, intrathecal pregabalin, pre- & post-treatment.

서 론

통증은 크게 생리적 통증과 병리적 통증으로 분류할 수 있다. 생리적 통증은 조직에 손상을 줄 수 있는 유해 자극에 대하여 기능적으로 특이화된 고역치통각수용기(high threshold nociceptor)의 활성화로 나타나게 되며, 이는 생체의 이상을 신속히 알리고 경고하는 중요한 방어 기전으로 작용

하고 유해 자극의 소실과 함께 자연 소멸된다. 이와는 달리 병리적 통증은 체성 감각계(somatosensory system)에서의 말초성 및 중추성 감각 및 병리학적인 현상의 유도로 인해서 약한 자극에도 증강된 통증이 유발되며, 유발 자극이 없이도 자발통을 일으키게 된다. 병리적 통증의 한 가지 증상인 통각과민(hyperalgesia)의 대표적인 임상 예에는 수술 후 통증과 화상 후 통증 등이 있다.¹⁾

통각과민을 연구하는 동물실험의 하나로 포르말린 테스트가 있다. 포르말린의 피하 주사로 인한 통각 수용성 자극은 쌍봉 곡선 형태의 통각 수용기 반응(biphasic nociceptor response)을 보이게 되는데, 먼저 짧게 지속되는 phase 1 반응과 이후에 천천히 시작되고 오래 지속되는 phase 2 반응이 나타난다.¹⁾ Phase 1은 포르말린 주사로 인해 발생한 유해 자극에 대한 생리적 통증이다. Phase 2는 phase 1시기에 촉진되고 지속적으로 유지되는 자극에 의해 형성되는 말초

논문접수일 : 2007년 5월 3일
책임저자 : 이윤우, 서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 마취통증의학과
우편번호: 135-720
Tel: 02-2019-3523, Fax: 02-3463-0940
E-mail: ywleepain@yumc.yonsei.ac.kr
석사학위 논문임.

조직에서의 말초감작(peripheral sensitization)과 척수 후각에서의 중추감작(central sensitization)으로 발생된 병리적 통증이다.

말초감작은 말초에서 유해자극으로 생성된 여러 가지 발통물질들이 서로 상승작용을 나타내어 구심성 Aδ, C-섬유 말단의 통각 수용기의 역치를 낮추고 작은 자극에도 강력히 활성화됨으로써 통증이 증강되는 현상이다.

중추감작은 구심성 C-섬유를 통해 반복적으로 자극받은 척수 후각 광역역신경원(wide dynamic range neuron)의 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용기가 활성화되어 나타나는 wind-up 현상과 통증의 악순환에 의해 발생된다.^{1,2)} 즉, 중추감작은 유해 자극 후 일차적으로 신경전달물질이 AMPA (alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) 수용기를 활성화시켜 나타나며, 반복된 AMPA 수용기 활성화와 발현 확산 뿐 아니라 신경전달물질이 NMDA 수용기 내부의 glycine subunit에 작용한 후 이어지는 NMDA 수용기 활성화로 발생한다. 안정적인 NMDA 수용기를 유지하던 Mg²⁺ 마개가 열리고 NMDA 수용기 통로를 통해 이차신경 세포질 안으로 Ca²⁺ 유입이 되면 NO, PGE₂ 등이 생성되며, 이들은 feedback하여 시냅스 전막에서의 신경전달물질 분비를 증가시키고, AMPA 수용기를 더욱 발현시킬 뿐 아니라, immediate early gene을 복제하여 중추신경 내에서 통증의 악순환과 장기간 지속되는 증강된 통증(long term potentiated pain)을 일으킨다.

포르말린 테스트에서 척수 후각 신경 세포 흥분에 의한 말초감작과 중추감작으로 인한 phase 1 및 2 반응은 사람에게서 수술 후에 나타나는 통증과 유사하므로 술 후 통증에 부합되는 좋은 모델로서 약역학 연구에 널리 이용되고 있다. Dickenson과 Sullivan은³⁾ C-fiber 유발반응을 억제시키는 opioid mu 수용기 작용제를 쥐의 척수강 내로 투여할 경우 포르말린 자극 전에 투여한 경우가 자극 후 통증이 유발된 후에 투여한 경우보다 진통 효과가 현저히 우월함을 보고하였다. NMDA 수용기 길항제를 포르말린 자극 전에 투여한 경우와 자극 후에 투여했을 때를 비교한 연구에서 양군 모두 phase 1차단 효과에는 차이가 없이 미약하였으며, 자극 전 투여 군에서 phase 2 차단 효과가 월등함을 보여주었다.^{4,5)} 이들 연구는 이미 중추 감작이 유발된 뒤에는 신경전달물질 분비 억제제나 NMDA 수용기 길항제를 투여해도 큰 효과가 없다는 사실을 보여주었다.

S(+)-3-isobutyl GABA (pregabalin)은 GABA의 새로운 analog이나 GABA 수용기에는 작용하지 않으며 기존의 GABA계 약물에 비해 칼슘 통로 alpha-2-delta subunit에 특이적으로 결합해서 칼슘 유입을 조절하고, 증강된 신경전달물질의 분비를 조절하여 증강된 통증을 치료하는데 탁월한 약물이다. 또한 이미 말초감작과 중추감작으로 증강된 통증을 치

료하는 효과가 있음을 여러 연구결과에서 입증되었다.^{2,6-10)}

Pregabalin은 NMDA 수용기에서 신경 전달 물질들과 경쟁적 결합을 하는 것이 아니라, 시냅스 전막에서 칼슘 통로 조절을 통해 과잉 분비되는 신경전달물질의 분비를 억제한다.^{2,5,6)} 따라서 통각 과민 유발 전에 pregabalin을 투여하는 것이 이미 중추 감작에 의한 통증이 유발된 상태에서 약제를 투여하는 것보다 진통 효과가 우월하여 선행진통(preemptive analgesia) 효과가 있다고 생각할 수 있다. Incisional pain model,⁶⁾ thermal injury model⁹⁾ 또는 만성 대장염 모델과¹¹⁾ 같은 통각과민이 유발된 쥐를 대상으로 한 실험에서 pregabalin이 대조군이나 다른 약제에 비해 통증 조절에 효과가 있다는 연구들은 있었지만, pregabalin을 포르말린 테스트에서 통증유발 전에 처치할 때와 통증유발 후 처치할 때 그 효과의 차이를 증명한 연구는 아직까지 없어 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

본 연구는 본원의 동물실험 윤리위원회의 승인을 얻은 후 실시되었다. 수컷 Sprague-Dawley 200-220 g 쥐를 실험 대상으로 하였으며 사육실에서 물과 먹이를 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 3일 이상 사육실에서 주위 환경에 적응시킨 쥐를 투명한 마취 유도 상자에 넣은 후 100% 산소 1 L/min 및 4 vol% enflurane으로 2분간 마취유도 후, 움직임이 없어지면 마스크로 2-3 vol%의 enflurane으로 마취를 유지하였다. 후두부와 경추부위 털을 제거하고 뇌 정위 장치에 고정하고 베타딘 용액으로 소독하였다. 피부를 중으로 절개한 다음 후두골과 제1경추 사이 환추 후두막이 노출되도록 근육을 박리하였다. 23 G 바늘 끝으로 경막을 절개하여 구멍을 내고 이를 통해 PE-10 카테터(Becton Dickinson, USA)를 지주막하강에 거치시켰다. 카테터는 지주막하강을 따라 8 cm 밀어 넣어 카테터 끝이 허리팽대부에 위치하도록 하였다. 카테터 다른 끝 4 cm은 피하를 통하여 두개골 상부에 고정하였다. 지혈 후 피부 절개 부위를 봉합하고 마취에서 각성시켰다.

마취 회복 후 5-7일간 백서의 걸음걸이, 상처부위, 전신 상태 등을 관찰하여 신경학적 손상과 감염증이 없다고 판단되는 백서를 대상으로 본 실험에 사용하였다. 모든 쥐는 임의로 전처치군과 후처치군으로 나누고, 전처치군은 포르말린 주사 10분 전에, 후처치군은 포르말린 주사 10분 후에 지주막하강에 거치된 PE-10 카테터를 통해 Hamilton 주사기를 이용하여 약물을 주입하였다. 대조군은 생리 식염수만 10 ul, 실험군은 pregabalin을 생리 식염수 10 ul에 녹인 양으로 만들어 주입하였다. 전처치 실험군은 임의로 네 군으로 나누어 0.003µg, 0.01µg, 0.03µg, 0.1µg을, 후처치 실험군은

임의로 네 군으로 나누어 0.01µg, 0.03µg, 0.1µg, 0.3µg을 투여하였다. 카테터의 사강 용적을 고려하여 모든 군에서 약물 주입 후 생리 식염수 10µl를 추가로 주입하였다. 각 군은 6마리씩 실험하였다.

포르말린은 원액을 5% 용액으로 희석 후 50 µl를 30 G 바늘을 이용하여 쥐의 왼쪽 뒷 발등에 피하 주사하였다.

포르말린과 약물 주입이 끝나면 사방이 투명한 원통형 상자에 자유롭게 놓아두고, 60분간 행동 반응을 관찰하였다. 포르말린을 주입받은 쥐의 주사한 측의 발을 움찔거림, 핏기, 물기, 들고 있기 등의 행동을 모두 통증 회피 반응으로 기록하였다. 포르말린 주사 후 60분간 매 1분마다 회피 반응 횟수를 측정하고 결과는 첫 1분 측정치 기록 이후 매 5분 동안의 측정치를 5로 나누어 5분마다 12회 측정치로 기록하였다. 실험이 끝난 모든 쥐는 과량의 thiopental sodium을 복강 내로 주사하여 안락사 시켰다.

대조군, 전처치군, 후처치군에서 얻어진 결과는 통증 반응 phase 1 (1-10 min)와 phase 2 (20-60 min)로 분류하고 각 군의 측정치의 비교는 평균 ± 표준오차로 표시하였다.

선형 회귀분석을 이용하여 용량 반응 관계를 알아보고 용량 반응 곡선을 이용하여 약물의 ED₅₀를 구하였다. 용량 반응 곡선에서 각 용량에 따른 반응의 정도는 ANOVA test를 이용하고, 두 군 간의 ED₅₀은 Student's t-test를 이용하여 비교하여 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 용량 반응 곡선에서의 반응은 회피반응 횟수의 총 합계로 하고, 약물의 ED₅₀를 구하기 위해 최대가능 백분율(%maximal possible effect, %MPE)을 다음 공식을 이용하여 구하였다.

$\%MPE = (\text{대조군 회피반응 횟수} - \text{실험군 회피반응 횟수}) \times 100 / \text{대조군 회피반응 횟수}$

결 과

대조군에서는 포르말린 주입 직후 회피반응이 활발히 나타나다가 10분에 현저히 감소하였으며 이후 다시 점차 증가하여 50-60분까지 지속되는 biphasic 양상을 보였다(Fig. 1, 3).

Pregabalin 전처치 실험군에서 phase 1 반응은 0.003µg을 투여한 군은 대조군과 의미 있는 차이를 보이지 않았으며, 0.01µg 이상을 투여한 군에서 통계적으로 의미 있는 회피 반응의 감소를 보였다. 그러나 투여 용량에 비례하지 않았으며(Fig. 1), 용량반응 곡선에서 천장 효과를 보였다(Fig. 2).

Pregabalin 전처치 실험군에서 phase 2 반응은 0.003µg을 투여한 군은 대조군과 의미 있는 차이를 보이지 않았으며, 0.01µg 이상을 투여한 세 군 모두 대조군에 비해 용량 의존적으로 회피반응이 의미 있게 감소하였다(Fig. 1, 2).

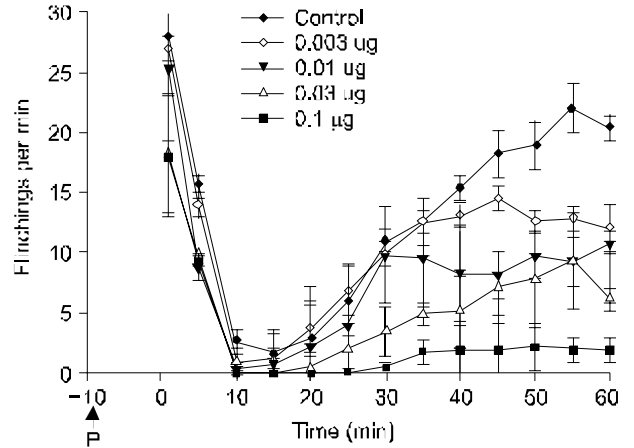


Fig. 1. Time course effects of intrathecal pregabalin administered before formalin injection. Drug (P) was administered 10 minutes before formalin injection. Pregabalin produced a significant suppression of flinches in a dose dependent manner. Each line represents the mean and standard error bars in six rats.

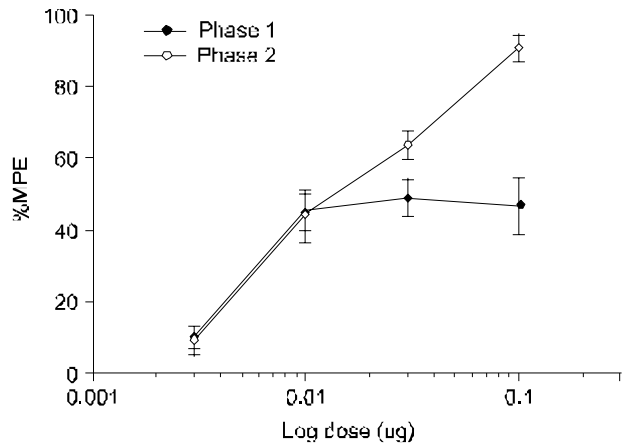


Fig. 2. Log-dose response curves of intrathecal injection of pregabalin 10 minutes before formalin injection. Pre-treatment of pregabalin produced a significant suppression of flinches in a dose dependent manner in phase 2 (ED₅₀ = 0.014µg), but showed ceiling effect in phase 1. Each line represents the mean %MPE and standard error bars in six rats.

Pregabalin 후처치 군에서 phase 1 반응은 pregabalin 투여 전에 이미 나타났다가 사라지므로 회피반응의 횟수 변화에 의미가 없었고, phase 2 반응은 용량 의존적으로 회피반응의 의미 있는 감소를 보였다(Fig. 3, 4).

용량 반응 곡선으로 전처치군과 후처치군을 비교할 때 전처치군의 ED₅₀ = 0.014 µg (range 0.004-0.04µg), 후처치군의 ED₅₀ = 0.087µg (range 0.015-1.00µg)로 두 군 간의 유의한 차이가 있었다(Fig. 2, 4).

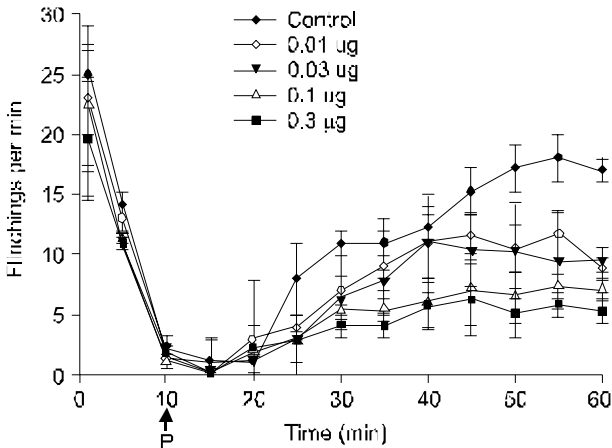


Fig. 3. Time course effects of intrathecal pregabalin administered after formalin injection. Drug (P) was administered 10 minutes after formalin injection. Pregabalin produced a significant suppression of flinches in a dose dependent manner. Each line represents the mean and standard error bars in six rats.

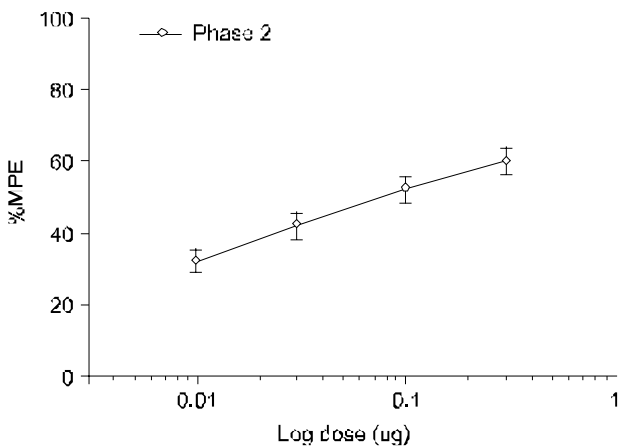


Fig. 4. Log-dose response curve of intrathecal injection of pregabalin 10 minutes after formalin injection. Post-treatment of pregabalin produced a significant suppression of flinches in a dose dependent manner in phase 2 ($ED_{50} = 0.087\mu\text{g}$). Each line represents the mean %MPE and standard error bars in six rats.

고 찰

포르말린의 피하주사는 일차적으로 즉각적인 활동성 증가를 유발시키고, 이차적으로 척수 후각 광영역신경원의 NMDA 수용기를 통해 장기간 지속되는 통증을 일으킨다.^{3,12)} 흰 쥐에서 포르말린의 발등 피하 주사 후 통증 회피 행동 반응을 볼 수 있는데, 다리를 움찔하는 행동이 biphasic한 양상으로 나타나는 것이 대표적이다.^{13,14)} 본 연구에서도 전형적으로

포르말린 주사 후 움찔함이 나타났다가 10분 후에 거의 사라지는 phase 1과 다시 20분 후부터 움찔함의 수가 서서히 증가해서 50-60분까지 계속 증가하는 phase 2의 biphasic 양상을 보였다. 이것은 화학물질에 의한 통각수용기의 자극이 역치를 넘어 일차 구심성 섬유를 통해 척수후각으로 전달되어 반사적으로 통각에 대한 회피반응이 나타나는 phase 1과 지속적인 말초 통각이 척수로 전달되면서 말초감작과 증추감작에 의한 증강된 통증이 나타나는 phase 2를 전형적으로 보여준 것이다.

시냅스 전막의 칼슘 통로는 통로를 구성하는 alpha-1 subunit과 보조적 역할을 하는 alpha-2-delta 및 beta subunit, 그리고 일부 조직에 gamma subunit으로 구성되어있다. 보조적 subunit은 alpha-1 subunit의 막과 통로를 통한 이동을 도와준다. 특히, alpha-2-delta subunit은 alpha-1 subunit의 생물리학적, 약리학적 성상들을 제한, 조절하며, 간질이나 신경병증 통증의 치료를 위해 사용되는 약물들 간의 상호작용을 도와주기도 한다.^{15,16)} 칼슘 통로의 alpha-2-delta subunit이 중추신경계에서 pregabalin에 대한 주 결합 단백질이라는 사실은 자가방사기록 분석으로 증명된 바 있다.¹⁷⁾ 예를 들어 척수 후각의 칼슘 통로에서 alpha-2-delta subunit이 상향조절(upregulation) 되면 말초 신경 손상에 따른 병리적 통증이 발생한다.^{18,19)}

Pregabalin은 중추신경계에 시냅스 전막 칼슘 통로의 alpha-2-delta subunit에 비경쟁적으로 결합해서 칼슘이 시냅스 전막 안으로 과잉 이동하는 것을 조절한다. Alpha-2-delta subunit에 결합된 pregabalin에 의해 흥분성 신경전달물질의 분비가 차단되면, NMDA, AMPA 수용체의 흥분도가 감소된다. 다시 말해, glutamate, noradrenalin, substance P 및 CGRP 등의 흥분성 신경전달물질의 분비를 억제시켜,²⁰⁻²²⁾ 신경 손상이나 염증, 절개에 의한 손상 등에서 오는 통증의 정도를 줄인다.^{2,7-10,22)} Shimoyama 등은²³⁾ pregabalin이 NMDA 및 non- NMDA 수용기를 통한 흥분반응을 감소시켜 증추감작을 억제하는 효과를 나타냄을 증명하였고, Wu 등은²⁴⁾ 신경병증 통증 모델에 pregabalin을 투여한 경우 통증에 대한 반응을 완화시켰다고 발표하였다. 이들은 모두 칼슘 통로의 alpha-2-delta subunit이 여러 자극에 의해 유발된 증강된 신경병증 통증을 효과적으로 차단하는 작용에 관련이 있음을 보여주었다. 그러나 alpha-2-delta subunit에 대한 gabapentin 또는 pregabalin의 진통 작용이 척수상부 및 척수의 중추신경계와 말초신경계 중에서 어느 차단 경로에 가장 효과적으로 작용하는지에 대해서는 아직 정확히 알려지지 않았다.²⁵⁻²⁸⁾

본 연구는 척수 후각에 존재하는 alpha-2-delta subunit에 대한 pregabalin의 항통각과민 효과를 연구하고자 포르말린 테스트 쥐를 이용하여 지주막하강에 pregabalin을 투약하였

다. 그 결과를 그림에서 볼 수 있듯이 pregabalin을 투여한 군에서 대조군에 비해 회피반응의 수가 의미 있게 감소함을 볼 수 있었다. Phase 1인 포르말린 주사 후 10분까지보다는 phase 2의 회피반응 횟수가 의미 있게 감소하였는데, 이것은 유해 자극에 의한 시냅스 전막으로의 칼슘 유입, 신경 전달 물질의 과다 분비, NO, PGE₂ 생성, 이차적 신경전달물질의 분비로 이어지는 일련의 과정 중 시냅스 전막으로의 칼슘 유입을 pregabalin이 억제함으로써 나타난 결과로 보인다.^{1,2)} 더욱이 pregabalin의 농도에 따라 회피반응의 차단 정도가 더 커짐을 보였고 이것은 시냅스 전막의 칼슘 통로의 alpha-2-delta subunit에 결합하는 pregabalin의 양이 많을수록 시냅스 전막으로의 칼슘 유입이 비례적으로 억제되어 나타난 결과라 하겠다.

본 실험에서 보고자했던 통각과민 발생 전과 후의 pregabalin 투여에 따른 차이는 전처치군의 ED₅₀ = 0.014μg, 후처치군의 ED₅₀ = 0.087μg로 두 군 간의 유의한 차이가 있어 전처치 군이 후처치군보다 의미 있게 효과적임을 알 수 있었다. 이것은 일련의 과정인 NMDA 수용기 활성화로 칼슘 유입과 이로 인해 생성된 NO, PGE₂ 등이 다시 시냅스 전막의 칼슘 통로를 통한 칼슘 유입을 일으키고, 유입된 칼슘이 glutamate, substance P, norepinephrine 등의 신경전달물질을 분비시키는 악순환의 반복으로 발생하는 중추감작 기전에서 pregabalin은 시냅스 전막의 칼슘 통로에서 칼슘의 유입을 조절하는 작용으로 되먹이기를 억제시키고 악순환의 고리를 절단시켜 중추 감작을 예방하는 이론을 간접적으로 증명한 것이며, 이미 중추감작이 발생된 후에 치료하는 방법보다 예방적으로 치료하는 방법이 더 효과적임을 확실하게 증명하였다. 즉 일단 신경 전달 물질 분비에 의한 NMDA, AMPA수용기의 활성화가 일어나 중추감작이 유도된 이후에는 pregabalin에 의한 신경접합부에서의 신경 전달 물질의 분비 감소 효과가 작용을 보여주는 것이다.

NMDA 수용기 길항제는 phase 1에서 작용하지 않고 NMDA 수용기를 통한 중추 감작이 일어나는 phase 2에만 작용하며, 이미 중추 감작이 유발된 후에는 큰 효과가 없는^{3,29)} 것과는 달리 본 연구에서 pregabalin은 phase 1 및 phase 2 모두에 효과가 있는 것으로 나타났다. 본 연구에서 pregabalin 전처치 시 phase 1에서 대조군에 비해 의미 있게 통증 반응 횟수가 감소됨은 결국 pregabalin이 유해 자극이 전달되는 phase 1 시기에서도 신경 전달 물질의 과도한 분비를 조절할 능력이 있음을 보여주는 결과라 하겠다. 이로써 pregabalin이 유해 수용기를 통한 통증 유발 시 통증 전달과정을 억제하는 작용을 가지며 말초감작 및 중추감작을 예방하는 효과를 보이며, 이와 같은 점에서 NMDA 수용기 길항제와의 차이가 있음을 알 수 있었다.

또한 gabapentin의 전처치는 phase 1의 차단 효과가 없었

다는 다른 연구 결과들을^{4,30,31)} 참고할 때 pregabalin과 gabapentin이 칼슘 통로에 유사한 기전으로 작용하지만,²⁹⁾ pregabalin이 gabapentin에 비해 alpha-2-delta subunit에 좀 더 특이적으로 작용하는 약리적 특성 때문으로 생각된다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 한편 Fig. 2에서 알 수 있듯이 pregabalin 전처치 시 phase 1에 있어서는 약물의 투여 농도에 천장 효과를 보였다. 이것은 pregabalin이 유해자극에 대한 신경전달 물질의 분비를 완전히 억제하지는 못하지만 그것의 과잉 분비는 조절할 수 있음을 시사한다. 신경전달물질의 과잉분비 조절 효과는 적은 양의 pregabalin만으로도 가능하나 이에 대한 적정 농도를 본 연구에서는 알 수 없었다.

Field 등은⁶⁾ incisional pain model에서 pregabalin의 피하투여가 수술 후 통증 억제 작용이 있었으나 통증 유발 전과 후 투여에 있어 차이가 없음을 언급하였다. 하지만 본 연구와는 달리 약물을 피하로 투여한 것과, 약물의 작용 시간에 대한 차이를 주로 연구하였다는 점 및 다양한 농도에서의 연구가 이루어지지 않았다는 점 등에서 본 연구 결과와의 차이가 있는 것으로 보인다.

결론적으로 pregabalin은 gabapentin이나 NMDA 수용기 길항제와는 달리 phase 1과 phase 2 모두에서 차단 효과를 보이며, 특히 phase 2에 대한 차단효과가 우수함을 보여주었다. 즉, pregabalin은 말초감작에 의한 유해성 통증 전달의 과잉 상태를 억제하는 효과를 가지며, 특히 중추감작의 발생을 억제하는 효과가 크다는 점을 알 수 있었다. 또한 포르말린 자극 전처치를 한 경우, 후처치의 경우보다 선행진통 효과가 우수함을 알 수 있었다. 이는 통증 유발 전에 약물을 투여하는 것이 중추감작이 유발되어 NMDA 및 AMPA 수용기의 활성화가 일어난 뒤에 투여하는 것보다 통증 차단 효과가 월등하다는 의미이다. 그러나 포르말린 자극 후처치에서도 용량 비례적으로 통증 회피반응이 감소하는 것으로 보아 좀 더 많은 연구를 통해 수술 후 통증치료나 조직 손상에 의한 만성 통증증후군의 치료에 응용될 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Woolf CJ, Thompson SW: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
2. Gajraj NM: Pregabalin for pain management. *Pain Practice* 2005; 5: 95-102.
3. 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.

4. Yoon MH, Bae HB, Choi JI: Antinociceptive interactions between intrathecal gabapentin and MK801 or NBQX in rat formalin test. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 307-12.
5. Kwon JY, Kim CH, Kim HK, Baik SW, Kim IS, Chung KS: The effect of intrathecal morphine, clonidine, and MK801 on the formalin test in the rats. *Korean J Anesthesiol* 1997; 32: 354-9.
6. Field MJ, Holloman EF, McCleary S, Hughes J, Singh L: Evaluation of gabapentin and S-(+)-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1242-6.
7. Framton JE, Foster RH: Pregabalin in treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005; 65: 111-8.
8. Wallin J, Cui JG, Yakhnitsa V, Schechtmann G, Meyerson BA, Linderoth B: Gabapentin and pregabalin suppress tactile allodynia and potentiate spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Eur J Pain* 2002; 6: 261-72.
9. Jun JH, Yaksh TL: The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl r-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg* 1998; 86: 348-54.
10. Field MJ, McCleary S, Hughes J, Singh L: Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 1999; 80: 391-8.
11. Diop L, Raymond F, Fargeau H, Petoux F, Chovet M, Doherty AM: Pregabalin (CI-1008) inhibits the trinitrobenzene sulfonic acid-induced chronic colonic allodynia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1013-22.
12. Bonica JJ: Anatomic and physiologic basis of nociception and pain. In: *The Management of Pain*. 2nd ed. Edited by Bonica JJ, Loeser JD, Chapman CR, Fordyce WE: Malvern, Lea and Febiger. 1990, pp 28-94.
13. Dubuisson D, Dennis SG: The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977; 4: 161-74.
14. Wheeler-Aceto H, Porreca F, Cowan A: The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. *Pain* 1990; 40: 229-38.
15. Klugbauer N, Marais E, Hofmann F: Calcium channel alpha-2-delta subunits: differential expression, function, and drug binding. *J Bioenerg Biomembr* 2003; 35: 639-47.
16. Stahl SM: Mechanism of action of alpha2delta ligands: voltage sensitive calcium channel (VSCC) modulators. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1033-4.
17. Bian F, Li Z, Offord J, Davis MD, McCormick J, Taylor CP, et al: Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice. *Brain Res* 2006; 1075: 68-80.
18. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al: Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2 (delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21: 1868-75.
19. Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD: Spinal dorsal horn calcium channel alpha2delta-1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci* 2004; 24: 8494-9.
20. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al: Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229-36.
21. Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA: Inhibition of K(+)-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci Lett* 2000; 280: 107-10.
22. Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, McCleary S, Hughes J, Singh L: Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1513-22.
23. Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y: Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 2000; 85: 405-14.
24. Wu WP, Hao JX, Ongini E, Impagnatiello F, Presotto C, Wiesenfeld-Hallin Z, et al: A nitric oxide (NO)-releasing derivative of gabapentin, NCX 8001, alleviates neuropathic pain-like behavior after spinal cord and peripheral nerve injury. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 65-74.
25. Hwang JH, Yaksh TL: Effect of subarachnoid gabapentin on tactile-evoked allodynia in a surgically induced neuropathic pain model in the rat. *Reg Anesth* 1997; 22: 249-56.
26. Kayser V, Christensen D: Antinociceptive effect of systemic gabapentin in mononeuropathic rats, depends on stimulus characteristics and level of test integration. *Pain* 2000; 88: 53-60.
27. Taylor CP, Vartanian MG, Yuen PW, Bigge C, Suman-Chauhan N, Hill DR: Potent and stereospecific anticonvulsant activity of 3-isobutyl GABA relates to in vitro binding at a novel site labeled by tritiated gabapentin. *Epilepsy Res* 1993; 14: 11-5.
28. Chen SR, Xu Z, Pan HL: Stereospecific effect of pregabalin on ectopic afferent discharges and neuropathic pain induced by sciatic nerve ligation in rats. *Anesthesiology* 2001; 95: 1473-9.
29. Yamamoto T, Yaksh TL: Comparison of the antinociceptive effects of pre and posttreatment with intrathecal morphine and MK801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. *Anesthesiology* 1992; 77: 757-63.
30. Kaneko M, Mestre C, Sanchez EH, Hammond DL: Intrathecally administered gabapentin inhibits formalin-evoked nociception and the expression of Fos-like immunoreactivity in the spinal cord of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 743-51.
31. Yoon MH, Choi JI, Jeong SW: Spinal gabapentin and antinociception: mechanism of action. *J Korean Med Sci*. 2003; 18: 255-61.