

Morphine 이 굴근반사 (Flexion Reflex) 에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 생리학교실

정진모 · 백광세 · 남택상 · 김인교 · 강두희

= Abstract =

Morphine Sensitive Components of the Flexion Reflex

Jin Mo Chung, Kwang Se Paik, Taick Sang Nam, In Kyo Kim and Doo Hee Kang

Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine

Experiments were conducted to test morphine sensitivity of the flexion reflex in the anemic decerebrate cats. Animals were immobilized with gallamine triethiodide (Flxaedil) and were artificially ventilated. The sural nerve was electrically stimulated (20V, 0.5 msec) and the flexion reflex was obtained by recording compound action potentials from the nerve innervated to the semitendinosus muscle. Intravenous injection of morphine (0.5~2.0 mg/kg) was found to have following effects on the flexion reflex.

- 1) Morphine tended to depress the early component of the flexion reflex and the effect was widely variable between animal preparations.
- 2) Morphine significantly depressed the late component of the flexion reflex, the effect being proportional to the dose of morphine.
- 3) The morphine effect on the flexion reflex was reversed by a small dose of naloxone hydrochloride (0.025~0.1 mg/kg).
- 4) Naloxone hydrochloride alone did not appear to facilitate the flexion reflex.
- 5) The main site for the morphine action was found to be the brain stem.

From these results and those reported in literatures, we conclude that the late component of the flexion reflex well represents the pain sensation, thus the late component of the flexion reflex can be used as a reasonable subjective index of pain in experimental animals.

I. 서 론

본 교실에서는 제뇌 고양이에서 나타나는 굴근반사 (flexion reflex)를 자세히 연구한 바 있다²⁾. 즉, 고양이 하지의 sural nerve 를 자극할 때 반건양근 (semitendinosus muscle)에 분포되는 운동신경에 나타나는 굴근반사는 latency가 서로 다른 early component 와 late component 가 있으며 early component 는 주

로 surval nerve 의 A β 구심성 섬유에 의해서 그러고 late component 는 C 구심성 섬유에 의해서 유발됨을 보고하였다. 또한 early component 와 대부분의 late component 는 척수를 그 반사궁 (reflex arc)으로 하고 있으나 late component 의 일부는 뇌간에서 중계됨도 밝혔다.

이와 같은 굴근반사는 오래전부터 주로 동통자극에 의한 도피반사라고 생각되어 왔다. 즉 동물에 동통자극을 가할때 굴근반사가 나타나며¹⁾ 굴근반사의 유발역치는 통각의 자극역치와 같음³⁾등이 알려져 있다.

따라서 본교실에서 연구한 굴근반사의 두가지 성분

* 본 연구는 연세대학교 의과대학 1979, 1980년도 교수연구비의 지원으로 이루어졌음.

이 동통과 관련된 반사인지를 확인하기 위하여 본실험에서는 morphine에 대한 굴근반사의 반응을 조사하였다.

II. 실험방법 및 재료

본실험에서는 모두 10마리의 성숙한 고양이가 (2~4 kg)를 사용하였다. 고양이에 ketamine hydrochloride (25 mg/kg)를 근육주사하여 전신마취시킨 다음 이미 발표된 바와 같이²⁾ 뇌저동맥(basilar artery)과 양측 총경동맥(common carotid artery)을 묶어서 중뇌 이상의 모든 뇌조직으로 가는 혈액 공급을 차단하였으며 약물 투여를 위하여 고양이의 external jugular vein에 삽관하였다. 이와같이 만든 제뇌고양이를 실험대 위에 복외자세로 옮긴 다음 하지의 후측 중상부위의 피부를 세로로 절개하여 sural nerve와 반건양근에 분포하는 신경을 찾아내어 주위 조직으로부터 분리하였다. 하지의 절개한 피부를 특수 고정대에 고정하여 pool을 만들고 더운 액체파라핀으로 채워서 신경을 보호하였다. 실험동물은 gallamine triethiodide(Flaxedil)를 정맥주사하여 근마비시키고 인공호흡기로 호흡시켰으며 더운물이 순환되는 heating pad를 사용하여 정상체온을 유지시켰다.

굴근반사는 제 1도에 도시된 바와 같이 분리된 sural nerve를 전기적으로 자극할 때 반건양근에 분포하는 운동신경에 나타나는 compound action potential을 기록함으로써 얻었다. 전기자극은 20 V의 강도와 0.5 msec의 duration을 가진 3개의 rectangular pulse를 33 msec의 간격으로 stimulus isolation unit를 통하여 주었는데 이는 굴근반사의 late component를 가장 효과적으로 유발시키기 위함이다²⁾. 반건양근에 나타나는 compound action potential은 bipolar electrode로 감지하여 A-C preamplifier로 증폭한 후 oscilloscope에 나타내었고 이를 사진 찍어 자료를 보관하였다.

III. 실험 결과

본실험에서는 먼저 제뇌동물에서 나타나는 굴근반사의 early component와 late component를 기록하고 이들에 morphine(E.R, Squibb & Sons, New York)이 미치는 영향을 조사하였다. Morphine을 정맥주사한 후 5분 정도부터 그 효과가 최대에 나타났으므로 본실험에서는 morphine 주사후 10분 내지 15분이 경과된 후에 모든 기록을 하였다. 제 2도에 나타난 바와

같이 굴근반사는 morphine 투여로 인하여 감소함을 볼 수 있었는데 특히 late component에서 그 효과가 현저하였다. 또한 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 morphine은 구심성 신경의 전기자극에 의해서 굴근반사로 나타나는 evoked activity뿐만 아니라 운동신경의 spontaneous activity까지도 감소시킴을 알 수 있다. 이와같은 morphine이 굴근반사에 미치는 영향은 naloxone hydrochloride(Endo Laboratories)를 정맥주사함으로써 소실되어 굴근반사가 원상상태로 회복됨을 볼 수 있었다.

이상과 같은 실험을 5마리의 제뇌고양이에서 행하여 얻은 결과를 제 3도에 도시하였다. 굴근반사의 early component는 투여한 morphine의 양에 따라 감소하는 경향을 보였으나 그 차이는 통계적으로 의의있지 않았다. 그러나 굴근반사의 late component는 early component보다 morphine에 민감해서 morphine 0.5 mg/kg을 투여했을 때 이미 투여전보다 의의있게 감소하였고 투여한 morphine의 양이 증가됨에 따라 더욱더 감소함을 볼 수 있었다. 이와같이 morphine 투여에 의해서 감소된 굴근반사는 0.025~0.1 mg/kg의 naloxone hydrochloride를 투여했을 때 morphine 투여전의 크기로 회복됨을 볼 수 있었다.

이상의 결과에서 굴근반사의 late component는 early component보다 morphine에 예민하게 반응하며 이 late component의 반응은 투여한 morphine 양에 비례해서 나타남을 알 수 있다. 이와같은 morphine의 영향은 morphine의 specific antagonist인 naloxone에 의해서 소실됨을 볼 때 이는 morphine에 대한 특정한 반응임을 알 수 있다. 또한 이와같은 naloxone의 효과가 morphine에 대한 특정한 반응인지 혹은 동물의 상태에 일반적으로 영향을 주는 비특정반응인지를 규명하기 위하여 두마리의 제뇌고양이에는 morphine을 투여하지 않고 naloxone hydrochloride만을 0.02, 0.04, 0.06, 0.08 및 0.10 mg/kg 투여하고 굴근반사의 변화를 관찰한 결과 굴근반사는 투여한 여러 용량의 naloxone에 의해 약간 증가하는(5~30%) 경향을 보였으나 투여량에 따른 비례 관계를 나타내지는 않았다. 따라서 이와같은 굴근반사의 경미한 증가가 naloxone에 의해서 나타난 동물상태의 비특정 반응인지 혹은 실험상에서 나타나는 측정 오차인지는 불분명하지만 만약 naloxone이 동물상태에 일반적인 영향을 준다면 하더라도 그 크기는 미약한 것으로 생각된다. 그러므로 본실험에서 본 naloxone의 효과는 morphine에 대한 특정한 반응이라 할 수 있겠다.

굴근반사에 미치는 morphine 의 작용부위가 척수인지 혹은 뇌간인지를 규명하기 위하여 morphine 이 굴근반사에 미치는 영향을 제뇌고양이군과 만성 척수고양이군에서 비교하여 보았다. 모두 3마리의 고양이를 척수고양이로 만들어 이 실험에 사용하였는데 sodium secobarbital(35 mg/kg)을 정맥주사하여 마취시키고 제12흉수를 절단하여 척수고양이로 만든 다음 48~72 시간 동안 살려 두었다가 제뇌고양이와 같은 방법으로 실험하였다. 제뇌고양이와 척수고양이에서 morphine 이 굴근반사의 early component 와 late component 에 미치는 영향을 제 4 도와 제 5 도에 각각 비교하였다. 두 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 척수고양이에서는 굴근반사에 미치는 morphine 의 영향이 제뇌고양이보다 훨씬 미약해서 late component 까지도 morphine 에 의해서 약간밖에 감소되지 않음을 볼 수 있다. 본실험 결과로는 척수고양이에서 굴근반사에 morphine 이 영향을 미치는지 미치지 못하는지 확실한 결론을 내릴 수 없었지만 만약 영향을 주더라도 극히 적은 영향을 주고 있는 것 같다.

굴근반사에 미치는 morphine 과 naloxone 의 영향이 오래 지속되는 효과인지 혹은 일시적인 효과인지를 규명하기 위하여 두마리의 제뇌고양이에서 약물효과의 지속성을 조사하였다. morphine 투여에 의해서 감소된 굴근반사를 두시간 동안 계속해서 조사하였으나 굴근반사의 크기에 변동이 없었으며 naloxone 투여에 의해서 원상복구된 굴근반사 역시 30분 동안 계속 조사해 보았으나 그 크기에 변화가 없었다. 따라서 본실험에서 morphine 은 최소한 2시간 그리고 naloxone 은 최소한 30분동안 그 효과가 지속됨을 확인하였다.

IV. 고 찰

Morphine 은 진통작용을 하는 것으로 잘 알려진 약물로서 오랫동안 그 작용기전이 알려지지 않았으나 최근에 중추신경 내의 여러 부위에서 opiate receptor 가 발견되어¹²⁾ morphine 이 이 receptor 에 결합함으로써 그 작용이 이루어진다고 생각되고 있다. morphine 의 진통작용 부위에 대해서도 많은 연구가 되어있다. 척수인간¹⁶⁾과 척수동물^{1,7,15)}에서 morphine 이 작용함을 볼 때 고위중추의 영향없이 척수만으로도 morphine 이 작용함을 알 수 있으나 그보다 더욱 강력한 작용은 뇌간에 morphine 이 작용하여 뇌간으로부터 척수로 내려오는 하행성 섬유경로를 통하여 말초로부터 척수로 들어오는 동통정보를 차단시킨다고 알려져 있다.^{5,10,13,14)}

본실험에서 제뇌동물의 굴근반사에는 morphine 의 작용이 잘 나타나지만 척수동물의 굴근반사에는 그 작용이 없거나 미약한 것은 뇌간에서의 morphine 작용이 척수에서의 그것보다 훨씬 강력하기 때문인 것으로 생각된다. Le Bars 등⁷⁾과 Bodo 및 Brooks¹⁾는 척수고양이에서 morphine 의 확실한 효과를 관찰하여 본실험과 차이가 있으나 이는 그들이 사용한 morphine 의 양이 본실험에서 사용한 양보다 많기 때문으로 생각된다. 그러므로 본실험에서 사용한 정도의 적은양의 morphine 은 대부분의 효과가 뇌간을 중개로 해서 나타나는 것으로 생각된다.

실험동물에 있어서도 morphine 이 진통작용을 하고 있다는 증거는 많이 있다. morphine 은 사람에 있어서 통각의 역치를 증가시킬 뿐아니라¹⁷⁾, 실험동물에서 동통자극에 대한 행동적인 반응도 억제시킴이 발표되어 있다⁴⁾. 이등⁸⁾은 제뇌고양이에서 나타나는 굴근반사가 morphine 에 의해서 억제됨을 보았고 Hayes 등⁴⁾은 통각을 대뇌로 전달하는 것으로 알려진 spinothalamic tract cell에서 활성도를 기록하면서 morphine 을 투여해본 결과 이들중 특히 동통자극에 잘 반응을 보이는 세포들이 morphine 에 의해서 선택적으로 억제됨을 보였다. Jurna 및 Heinz⁶⁾는 중추로 올라가는 상행로 섬유를 척수에서 기록하면서 sural nerve 를 전기자극해본결과 상행로 섬유의 반응중 sural nerve 의 C섬유에 의해서 활성화된 부분이 morphine 에 의해서 가장 예민하게 억제되고 A δ 섬유에 의해서 활성화된 부분은 덜 예민하게 억제되었다. 그러나 sural nerve 의 A β 섬유에 의해서 활성화된 상행로 섬유의 반응은 morphine 에 의해서 전혀 억제되지 않았다. 이와같은 morphine 의 억제작용들은 naloxone 에 의해서 소실되었다. 이상의 실험결과를 종합하여 보면 morphine 은 말초로부터 A δ 와 C섬유를 통해서 척수로 전달되는 통각정보를 척수에서 억제시키므로 고위중추로 전달되는 통각과 동통자극시 발생하는 척수반사를 억제시키게 되어 통각에 대한 자극역치를 증가시키고 동통반응을 감소시키는 역할을 하게되는 것이라고 결론지을 수 있다.

본실험에서 기록한 굴근반사의 early component'는 주로 구심성신경의 A β 섬유에 의해서 그리고 late component C섬유에 의해서 발생되는 것이며²⁾ 이 late component 가 morphine 에 의해서 예민하게 억제됨을 볼 때(제 3 도) 굴근반사의 late component 는 통각과 상응하는 반응임을 알 수 있으며 따라서 통각을 보고 할 수 없는 실험동물에서는 굴근반사의 late component 가 객관적인 통각의 척도 역할을 하기에 이

주 적합한 것으로 생각된다. 저자들은 본논문에 이어서 발표되는 논문⁹⁾에 이와같이 굴근반사의 late component를 통각의 척도로 사용하여 동통과 진통을 실험동물에서 판단하였다.

V. 결 론

제비고양이 하지의 sural nerve를 전기자극할 때 반건양근에 분포하는 운동신경에 나타나는 early component와 late component의 굴근반사를 기록하고 이들에 morphine이 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 굴근반사의 early component는 morphine 투여에 의해서 감소하는 경향을 보였으나 본실험에서 투여한 양인 0.5~2.0 mg/kg 내에서는 의의있게 감소하지 않았고 실험동물 개체에 따라 그 영향에 차이를 보이다.

2) 굴근반사의 late component는 morphine 투여에 의해서 의의있게 감소하였으며 morphine 투여량에 비례하는 영향을 나타내었다.

3) 이와같은 morphine의 굴근반사 억제효과는 소량의 naloxone hydrochloride에 의해서 소실되었다.

4) naloxone hydrochloride 자체가 단독으로는 굴근반사를 증대시키지 않는 것으로 보인다.

5) 본실험에서 사용한 정도의 소량의 morphine이 굴근반사에 영향을 미치는 부위는 주로 뇌간이다.

이상의 결과와 이미 발표된 보고들을 종합하여 볼때 굴근반사의 late component는 통각과 상응하는 반응이며 따라서 실험동물에서는 이 굴근반사의 late component가 객관적인 통각의 좋은 지표가 된다고 하겠다.

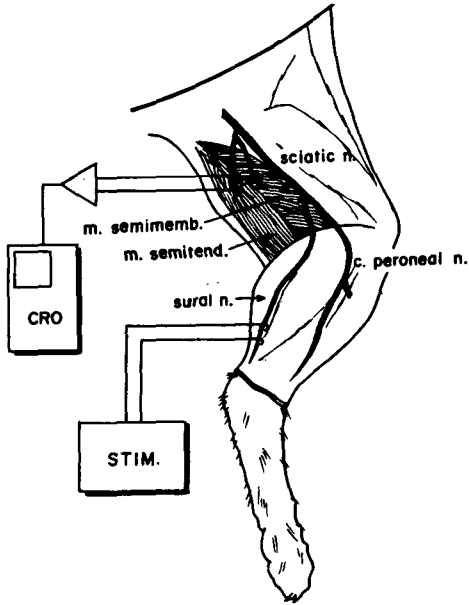
참 고 문 헌

- 1) Bodo, R.C. and Brocks, C. McC.: *The effects of morphine on blood sugar activity and reflex activity in the chronic spinal cat. J. Pharmacol. exp. Ther.* 61:82, 1937.
- 2) 한용표, 이현재, 정진모, 백광세, 남택상 : 굴근반사의 중추반사궁에 관한 실험적 연구. 연세의대는 문집 13:365, 1980.
- 3) Hardy, J.D.: *Thresholds of pain and reflexes contraction as related to noxious stimulation. J. Appl. Physiol.* 5:725, 1953.
- 4) Hayes, R.L., Price, D.D., Ruda, M. and Dubner, R.: *Suppression of nociceptive responses in the*

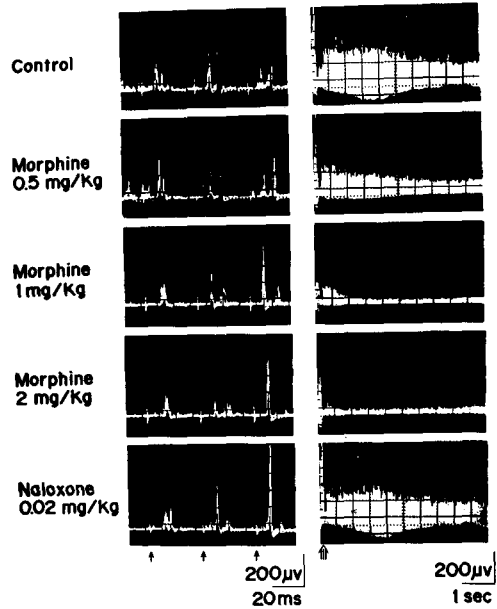
- primate by electrical stimulation of the brain or morphine administration: behavioral and electrophysiological comparisons. Brain Res.* 167:417, 1979.
- 5) Irwin, S., Houde, R.W., Bennett, D.R., Hender-shot, L.C. and Seevers, M.H.: *The effects of morphine, methadone and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation. J. Pharmacol. exp. Ther.* 101:132, 1951.
- 6) Jurna, I., and Heinz, G.: *Differential effects of morphine and opioid analgesics on A and C fiber-evoked activity in ascending axons of the rat spinal cord. Brain Res.* 171:573, 1979.
- 7) Le Bars, D., Menetrey, D., Conseiller C. and Besson J.M.: *Depressive effects of morphine upon lamina V cells activities in the dorsal horn of the spinal cat. Brain Res.* 98:261, 1975.
- 8) 이현재, 이규창, 정진모, 백광세, 강두희 : 동통제어를 위한 침 및 신경자극에 관한 비교적연구. 대한의학협회지, 23:425, 1980.
- 9) 백광세, 정진모, 남택상, 강두희 : 말초신경자극이 동통반응에 미치는 영향. 대한생리학회지, 15, (인쇄중) 1981.
- 10) Satoh, M. and Takagi, H.: *Enhancement by morphine of the central descending inhibitory influence on spinal sensory transmission. Europ. J. Pharmacol.* 14:60, 1971.
- 11) Serrington, C.S.: *Flexion reflex of the limb, crossed extension reflex, and reflex stepping and standing. J. Physiol.* 40:28, 1910.
- 12) Snyder, S.H.: *Opiate receptors and internal opiates. Sci. Am.* 236:44, 1977.
- 13) Takagi, H., Matsunara, M., Yanai, A. and Ogiu, K.: *The effect of analgesics on the spinal reflex activity on the cat. Jap. J. Pharmacol.* 4:176, 1955.
- 14) Vigouret, J., Teschmacher, H., Albus, K. and Herz, A.: *Differentiation between spinal and supraspinal sites of action of morphine when inhibiting the hindleg flexor reflex in rabbits. Neuropharmacology* 12:111, 1973.
- 15) Wikler, A. and Frank, K.: *Hindlimb reflexes*

- of chronic spinal dogs during cycles of addiction to morphine and mehadon. J. Pharmacol. exp. Ther. 80:176, 1944.*
- 15) Willer, J.C. and Bussel, B.: *Evidence for a direct spinal mechanism in morphine-induced inhibition of nociceptive reflexes in humans. Brain Res. 187:212, 1980.*
- 17) Wolff, H.G., Hardy, J.D. and Goodell, H.: *Studies on pain. Measurement of the efect of morphine, codeine, and other opiates on the pain threshold and an analysis of their relation to the pain experience. J. Clin. Invest. 19: 659, 1940.*

» 정진모 의 4인 논문 사진부도 및 설명 «

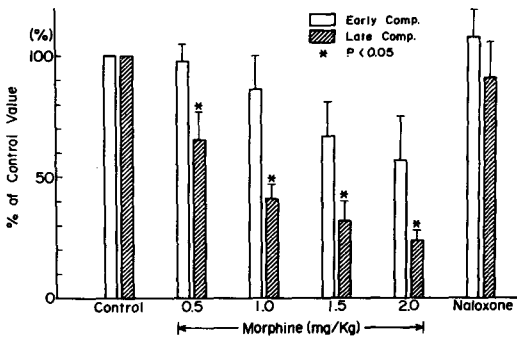


제 1 도. 고양이 하지에서 굴근 반사의 유발 및 기록방법의 도식.
CRO: Cathode ray oscilloscope



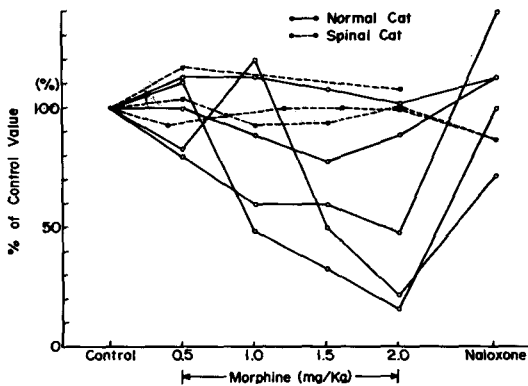
제 2 도. Morphine 이 굴근 반사에 미치는 영향.

동일 실험고양이에서 morphine 양의 증가에 따른 굴근 반사의 변화. 좌측은 굴근 반사의 early component, 우측은 late component 이며 모든 사진은 약물 투여후 10분경의 기록임. 기록의 시간과 크기에 대한 calibration 은 사진의 하단에 표시하였으 화살표는 sural nerve 를 자극한 순간을 표시한 것임.

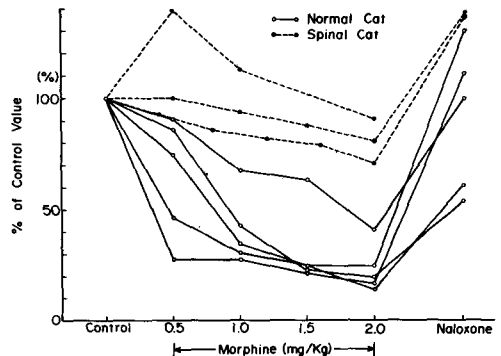


제 3 도. Morphine 양에 따른 굴근 반사의 변화.

각 그림의 값은 morphine 투여전 (Control) 의 값에 대한 100분율(%)로 Mean±S.E.M 으로 표시하였음 (n=5). Naloxone 투여량은 0.025~0.1 mg/kg 였음.



제 4 도. 제뇌고양이 (Normal Cat)와 척수고양이 (Spinal Cat)에서 morphine 이 굴근 반사의 early component 에 미치는 영향.



제 5 도. 제뇌고양이 (Normal Cat)와 척수고양이 (Spinal Cat)에서 morphine 이 굴근 반사의 late component 에 미치는 영향.