

# Eugenol, Capsaicin과 Demethoxy - NE가 치수동통 반응에 미치는 영향

서울대학교 치과대학 치과보존학교실

이은구 · 이정식

— 목 차 —

- I. 서 론
- II. 실험재료 및 방법
- III. 실험성적
- IV. 고 찰
- V. 결 론
- 참고문헌
- 영문초록

## I. 서 론

구강내에서 발생하는 대표적인 동통은 치수내 동통성 신경활동에 의해 일어나는 치통이라 할 수 있다. 치수내에는 유수신경과 무수신경이 풍부하며 치수 동통에 관련된 신경으로 Aδ 및 C신경섬유가 알려져 있고<sup>1,2)</sup>, 이들 신경의 구심성 흥분은 삼차신경 감각핵을 거쳐 시상을 경유하여 대뇌피질에 투사되며<sup>3-5)</sup>, 치수에 가해지는 유해성 자극은 개구반사를 일으키고, 개구반사를 나타내는 악이복근 전복 근전도의 크기는 가해진 동통자극의 강도에 비례하며 이 현상을 악안면 영역에서 동통의 크기를 비교하는 지표로 하여 동통 연구에 이용할 수 있다고 한다<sup>6)</sup>. 그리고 동통신경의 구심성 흥분이 전달되는 과정에 억제적으로 작용을 나타내는 약물들은 동통을 완화시키는 효과를 나타낸다.

치과 영역에서 동통의 완화를 위해 사용하는 대표적인 약물이 eugenol이라 할 수 있으며, eugenol을 함유한 다양한 제품들이 개발되어 임상적으로 이용되고 있다. Trowbridge등<sup>7)</sup>은 eugenol의 치수신경 활동에 미치는 영향을 보고하였고, Kozam과 Newark<sup>8)</sup>, Brodin과 Roed<sup>9)</sup>은 말초신경의 흥분전달과 활동

전위 발생에 대한 eugenol의 효과에 대해 연구하였으며, Hume<sup>10,11)</sup>은 eugenol의 세포에 대한 독성에 관해 보고하였으며, Kwon등<sup>12)</sup>은 상아질 자극에 대한 치수신경의 반응에 미치는 eugenol과 각종 이온들의 효과를 보고한 바 있다.

그러나 치과임상에서 eugenol이 널리 이용되지만 eugenol은 치수세포에 대한 독성을 가지고 있기 때문에<sup>10,11)</sup> 치수세포에는 영향을 주지않고 치수내 신경에만 억제적 작용을 나타내어 치수 동통을 억제시키는 물질의 개발이 요구된다 할 수 있다. 일반 세포에 대한 독성보다는 신경세포에 선택적으로 작용하여 기능을 억제시키는 대표적인 물질이 capsaicin과 그 유도체들이라 할 수 있다. Capsaicin은 고추에서 추출되는 매운 맛을 갖는 물질의 하나로 capsaicin을 전신적으로 투여하면 여러 종류의 동물에서 화학적 자극, 열 자극과 기계적 자극에 의해 일어난 동통반응을 억제하며<sup>13-16)</sup>, 국소적으로 작용시키면 동통과 관련된 C신경섬유의 흥분전달을 감소시키고<sup>19,20)</sup>, 동통자극의 역치를 증가시킨다<sup>21)</sup>. 그리고 최근에는 저농도의 capsaicin연고를 herpes virus 감염후에 나타나는 동통의 치료에 이용하려는 시도가 있었으나<sup>22-24)</sup>, capsaicin도 상당한 독성을 가지고 있어 부작용이 적은 유도체의 개발이 필요하며 최근 capsaicin유도체가 개발되어 그 진통효과가 보고되고 있다<sup>25-27)</sup>.

Capsaicin유도체로 알려진 화합물로 shogaol과 paradol이 있으며<sup>27)</sup>, Choi등<sup>28)</sup>은 capsaicin과 paradol이 구강내 유해자극에 의한 개구반사와 신경흥분 전달에 미치는 효과를 비교하였고, Lee등<sup>29)</sup>은 capsaicin, paradol과 shogaol이 유해자극에 의한 개구반사와 신경흥분전달과 삼차신경 감각핵내의 substance p에

※ 이 연구는 1990년도 서울대학교병원 특진연구비 지원에 의한 결과임

미치는 효과를 연구하였으며, 최근에는 새로운 capsaicin 유도체인 demethoxy-NE가 발견되어 Choi 등<sup>30)</sup>이 진통작용과 치수 후각과 삼차신경 연수후각에서의 substance P 함량에 대한 연구를 수행한 바 있다. Demethoxy-NE는 Fig. 1에 도시된 것 같이 vanillyl ring에 결합된 side chain에 oleic acid가 결합된 구조를 가지는 화합물로서 진통작용에 대한 연구가 필요한 물질이다.

본 연구에서는 capsaicin과 그 유도체의 진통작용을 밝히고 치수 동통에 사용하는 eugenol과 진통효과를 비교함으로써 capsaicin 유도체들의 치수 동통 치료제의 사용 가능성을 연구하고자 하였다.

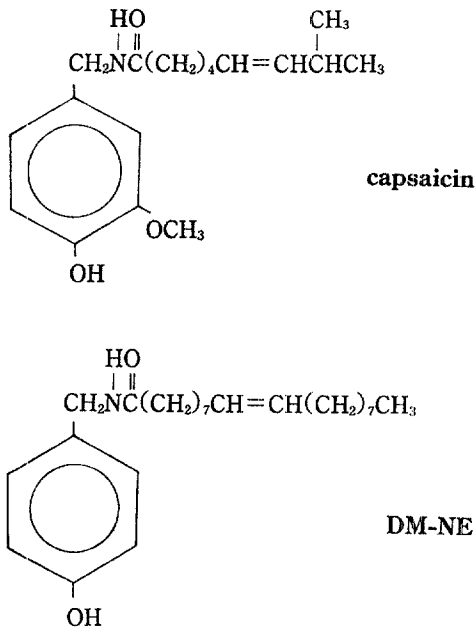


Fig. 1. Chemical structures of capsaicin and demethoxy-NE(DM-NE).

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 실험동물 수술

체중 2.0~3.0kg 정도의 영구치가 완전히 맹출된 고양이를 실험동물로 성의 구별없이 선택하여, 대조군, eugenol, capsaicin과 demethoxy-NE군으로 구분하였다. 실험동물은 halothan + 산소 혼합가스로 유도마취를 시행한 후 체중kg당 60mg의  $\alpha$ -chloralose (Sigma)를 정맥을 통해 주사하여 전신마취하고 동

물고정대에 고정시켰다. 치수에 약물을 적용하기 위하여 상악 또는 하악 견치에 치과용 저속엔진을 이용하여 생리식염수를 점적하면서 외동을 형성하였으며, 치수의 유해자극에 의해 일어나는 개구반사를 기록하기 위하여 양측의 악이복근 전복을 노출시키고 직경 0.1mm의 선전극을 한쌍씩 삽입하였다. 그리고 약물이 하치조신경의 흥분전도에 미치는 영향을 조사하기 위하여 하악의 하연을 따라 피부를 절개하고 악골을 제거한 다음 양측 하치조신경을 노출시켰다. 약물의 신경흥분전달에 대한 효과를 관찰할 경우에는 양측의 복재신경(saphenous nerve)을 노출시키고 주위의 연조직을 이용하여 풀(pool)을 형성하고 액체 파라핀을 채웠으며, 각각 신경의 전기자극, 약물의 적용과 활동전위의 기록에 이용하였다.

### 2. 약물의 적용

실험에 사용한 약물은 eugenol(G-C Dent. Indust. Co.), capsaicin(Sigma Co.)과 demethoxy-NE이였으며, capsaicin과 demethoxy-NE는 10% Tween 80 (Sigma Co.), 10% ethanol(Merck Co.)과 80% 생리식염수(v/v)로 구성된 vehicle로 1.5%의 농도(v/v)로 희석하여 사용하였고, eugenol은 원액을 사용하였다. 각 실험군에서 치수에 약물을 적용할 경우에는 치수가 노출되어 있는 치아와동에 약물을 적신 탈지면을 넣고 카복실레이트 시멘트로 충전하여 5일간 방치하였고 대조군에는 vehicle를 적용시켰다. 하치조신경과 복재신경에 약물을 적용시킬 경우에는 양측의 신경중 한쪽은 신경에 폭이 5mm 정도되는 Gelfoam(Upjohn Co.)을 놓고 약물을 점적하여 30분간 적용시켜 실험군으로 삼았고, 반대측에는 vehicle를 30분간 적용하여 대조군으로 하였다.

### 3. 치수의 전기자극 및 개구반사의 기록

치수의 유해자극에 의해 일어나는 개구반사를 기록하기 위하여 치수가 노출된 치아 와동에 직경 0.5mm되는 은선 전극을 삽입하고 전극을 전기자극기(W-P Instruments, model 1831)에 연결하여 자극기간이 1msec인 rectangular pulse를 가하여 최소 크기의 악이복근 전복의 근전도가 유발되는 역치강도를 구하고, 역치의 2배 크기로 100 $\mu$ sec의 단일 전기자극을 가하였다. 유해자극에 의해 유발된 근

전도를 AC증폭기로 1,000배 증폭하여 오실로스코프 (Tektronix, model 5113)에서 확인한 뒤 PCM adaptor(Medical System, model PCM-8)를 통해 VCR에 15회 기록하였다. 근전도의 기록은 약물적용직전(대조군) 약물적용직후, 약물처리후 60분, 120분과 5일에 각각 기록하였다. 하치조신경에 약물을 적용하여 효과를 관찰할 경우에는 치수자극에 의해 야기되는 개구반사를 약물적용직전, 30분간 약물을 적용하고 37°C 생리식염수로 세척직후, 세척후 30분, 60분과 120분 경과시에 각각 기록하였다.

#### 4. 활동전위의 기록

3개의 조직 pool중 말초단에 자극용 전극을 설치하고, 중추단에 기록용 전극을 설치하여 생리적인 신경흥분의 전도 방향과 같은 방향으로 활동전위를 기록하였다. 자극의 강도는 C 신경섬유를 흥분시키기 에 충분한 강도로, 자극기간 100 $\mu$ sec인 단일 전기자극은 백금-이리듐전극을 이용하였다. 자극에 의하여 나타난 활동전위는 AC증폭기를 통하여 10,000배 증폭하고, 오실로스코프에서 확인한 뒤 PCM adaptor를 통해 VCR에 15회 기록하였다. 활동전위의 기록은 약물적용직전(대조군), 30분간 약물적용후 37°C의 생리식염수로 세척한 직후, 세척후 30분, 60분과 120분에서 각각 기록하였다.

#### 5. 자료분석

VCR에 기록된 근전도와 복재신경 활동전위를 PCM adaptor를 통해 오실로스코프에 재생하면서 자료분석장치(Cambridge Electronic Devices회사, model CED 1401)를 이용하여 컴퓨터에 입력시키고 signal averaging program을 이용하여 분석하였다. 악이복근 전복의 근전도와 복재신경 활동전위의 크기와 잠복기를 계산하고, 약물적용전에 기록한 근전도 및 신경활동전위를 대조치로 하여 분률로 계산하였으며, 각 실험군간의 변화를 t-test를 시행하여 통계적 유의성을 검정하였다.

### III. 실험성적

#### 1. 치수자극에 의한 개구반사에 미치는 eugenol, capsaicin과 demethoxy-NE의 효과

치수에 약물을 적용하기 전 노출된 치수를 전기

자극하여 개구반사를 일으키는 역치자극 강도는 개체에 따라 많은 차이를 보여 5~10 $\mu$ A로 평균 7.4 $\pm$ 1.3 $\mu$ A를 보였고, 자극기간 100 $\mu$ sec의 단일자극에 의해 야기되는 악이복근 전복의 근전도의 잠복기는 6~8 msec로 평균 7.5 $\pm$ 0.7msec였으며, 근전도의 크기는 개체의 차가 매우 심하였다. 각종 약물이 치수자극에 의해 일어난 개구반사에 대한 효과를 약물적용 직전에 기록한 악이복근 전복의 근전도 크기, 잠복기 및 역치 자극강도를 대조치로 하여 분률로 계산하여 비교한 결과, vehicle를 적용시킨 대조군에서 악이복근 전복의 근전도를 일으키는 치수의 역치자극강도와 근전도의 잠복기는 약물적용 직후부터 2시간 경과시까지 차이를 보이지 않았으며, 5일후에는 역치자극 강도는 평균 1.5배 증가하였으나 약물적용전에 측정된 역치로 동일한 방법으로 치수를 전기 자극할 때 일어나는 개구반사의 잠복기는 영향을 받지 않았다. 그리고 악이복근 전복의 근전도의 크기는 약물적용전에 가한 자극조건과 동일한 조건으로 자극할 때 시간경과에 따라 감소하는 경향을 보였다. Eugenol군에서는 개구반사를 일으키는 역치자극강도가 약물적용 직후부터 증가하여 2시간 경과시까지 평균 1.8~2.0배 증가를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 5일 후에는 평균 7배이상 증가하거나 강한 자극을 하여도 개구반사를 일으키지 않는 경우가 많았다(Table 1). 그러나 악이복근 전복의 근전도 잠복기는 적용후 2시간까지 영향을 받지 않았으며(Table 2), 악이복근 전복의 근전도의 크기는 eugenol에 의해 약물적용 1시간 후부터 감소하여 그 효과는 vehicle만을 적용시킨 대조군에 비해 2시간 경과후부터 유의한 차이를 보였고 5일후에는 약물적용전과 같은 자극강도로 자극하면 근전도가 발생하지 않았다(Table 3).

Capsaicin군에서는 약물적용 1시간후부터 역치자극강도는 증가하여 5일후에는 약물적용전에 비해 2.5배 증가하였으며(Table 1), 근전도의 잠복기는 변화가 없었다(Table 2). 근전도의 크기는 2시간 경과시까지 큰 변화를 보이지 않았으며 5일후에는 약물적용 전에 비해 감소하였으나 vehicle군과는 차이를 보이지 않았다(Table 3). Demethoxy-NE군에서도 역치자극 강도는 약물적용 후 2시간까지는 거의 변화가 없었으나 5일 후에는 증가하는 경향을 보였고(Table 1), 근전도의 크기도 5일후에 유의한 감소를

Tabel 1. Effect of eugenol, capsaicin and demethoxy-NE applied to dental pulp on the threshold intensity for digastric EMG evoked by stimulation of dental pulp

Experimental Group	Control	After Application			
		0	60 min	120 min	5 Day
Vehicle	1.000	0.940±0.175	0.978±0.022	1.037±0.037	1.500±0.577
Eugenol	1.000	1.802±0.474	2.027±0.424	1.887±0.374	7.262±0.247*
Capsaicin	1.000	1.039±0.073	1.210±0.007*	1.271±0.034*	2.524±0.410
Demethoxy-NE	1.000	1.004±0.004	1.148±0.087	1.150±0.127	2.421±0.616

Experimental number was 5.

Fraction was calculated by the ratio of experimental values to control.

Threshold was determined by rectangular single pulse with 1msec duration.

\* : P<0.05, compared to vehicle group.

Tabel 2. Effect of eugenol, capsaicin and demethoxy-NE applied to dental pulp on the latent period of anterior digastric muscular EMG evoked by noxious stimulation of dental pulp

Experimental Group	Control	After Application			
		0	60 min	120 min	5 Day
Vehicle	1.000	1.041±0.025	1.025±0.024	1.018±0.007	0.987±0.019
Eugenol	1.000	0.984±0.024	1.018±0.008	1.028±0.015	—
Capsaicin	1.000	0.970±0.026	0.988±0.020	1.024±0.020	0.980±0.025
Demethoxy-NE	1.000	1.029±0.028	1.030±0.035	1.055±0.042	1.010±0.034

Experimental number was 5.

Fraction was calculated by the ratio of experimental values to control.

Stimulation of dental pulp was performed with 100µsec duration and two-fold of threshold intensity.

Tabel 3. Effect of eugenol, capsaicin and demethoxy-NE applied to dental pulp on the amplitude of anterior digastric muscular EMG evoked by noxious stimulation of dental pulp

Experimental Group	Control	After Application			
		0	60 min	120 min	5 Day
Vehicle	1.000	0.965±0.108	0.836±0.093	0.851±0.039	0.650±0.119
Eugenol	1.000	1.054±0.225	0.514±0.142	0.505±0.117*	—
Capsaicin	1.000	1.042±0.143	0.946±0.036	0.959±0.132	0.529±0.214
Demethoxy-NE	1.000	0.975±0.136	0.802±0.095	0.790±0.088	0.191±0.099*

Experimental number was 5.

Fraction was calculated by the ratio of experimental values to control.

Stimulation of dental pulp was performed with 100µsec duration and two-fold of threshold intensity.

\* : P<0.05, compared to vehicle group.

보였다(Table 2). 그러나 demethoxy-NE군에서도 약이복근 전복의 근전도의 잠복기는 영향을 받지 않았다(Table 2).

## 2. 말초신경 흥분전도에 대한 eugenol, capsaicin과 demethoxy-NE의 효과

말초신경의 흥분전도에 대한 약물의 효과를 관찰하기 위해 양측 하지의 복재신경을 박리하여 말초단의 전기자극으로 야기된 활동전위를 중추단에서

기록한 바, demethoxy-NE는 전기자극에 의해 일어난 Aδ 신경섬유와 C 신경섬유의 활동전위의 전도 속도에 대해서는 거의 영향을 주지 않으나 활동전위의 크기는 감소시켰다. 이 효과는 약물제거후 60분 경과시 최고에 도달하였으며 서서히 회복되는 양상을 보이나 90분 경과후에는 완전히 회복되지 못하였다(Table 5). Capsaicin을 복재신경에 적용한 경우 적용 30분후에 C 신경섬유의 흥분전도는 완전 차단되었고, capsaicin제거후 30분까지 유의하게 감소하

Tabel 4. Effect of capsaicin on the neural conduction of Aδ and C fiber in saphenous nerve

	Aδ Nerve Fiber		C Nerve Fiber	
	Amplitude	Conduction Velocity	Amplitude	Conduction Velocity
Control	1.000	1.000	1.000	1.000
<u>After Washing</u>				
<i>Immediately</i>	0.491 ± 0.081*	1.059 ± 0.039	—	—
30 min	0.741 ± 0.131	0.936 ± 0.142	0.480 ± 0.080*	0.981 ± 0.015
60 min	0.667 ± 0.151	0.968 ± 0.125	0.505 ± 0.225	1.009 ± 0.043
90 min	0.895 ± 0.175	1.079 ± 0.098	0.985 ± 0.335	0.993 ± 0.081

Experimental number was 5.

Concentration of capsaicin is 1.5%.

Fraction was calculated by the ratio of experimental values to control.

\* : P < 0.05, compared to control.

Tabel 5. Effect of demethoxy-NE on the neural conduction of Aδ and C fiber in saphenous nerve

	Aδ Nerve Fiber		C Nerve Fiber	
	Amplitude	Conduction Velocity	Amplitude	Conduction Velocity
Control	1.000	1.000	1.000	1.000
<u>After Washing</u>				
<i>Immediately</i>	0.211 ± 0.097	1.023 ± 0.024	0.324 ± 0.172	0.984 ± 0.037
30 min	0.437 ± 0.114*	1.096 ± 0.076	0.500 ± 0.220	1.009 ± 0.016
60 min	0.375 ± 0.235	1.072 ± 0.051	0.575 ± 0.255	0.975 ± 0.036
90 min	0.641 ± 0.119	1.026 ± 0.074	0.620 ± 0.100	0.946 ± 0.077

Experimental number was 5.

Concentration of demethoxy-NE is 1.5%.

Fraction was calculated by the ratio of experimental values to control.

\* : P < 0.05, compared to control.

Table 6. Effect of capsaicin and demethoxy-NE applied to inferior alveolar nerve for 30 min on the digastric EMG evoked by noxious stimulation of dental pulp

	Capsaicin		Demethoxy-NE	
	Latent Period	Amplitude	Latent Period	Amplitude
Control	1.000	1.000	1.000	1.000
<b>After Washing</b>				
<i>Immediately</i>	1.306 ± 0.186	0.654 ± 0.056*	1.019 ± 0.031	0.747 ± 0.198*
30 min	1.049 ± 0.129	0.851 ± 0.141	1.049 ± 0.049	0.837 ± 0.103
60 min	1.044 ± 0.124	0.821 ± 0.111	1.039 ± 0.079	0.619 ± 0.021
90 min	1.027 ± 0.107	0.812 ± 0.102	1.056 ± 0.050	0.905 ± 0.130

Experimental number was 5.

Concentration of demethoxy-NE is 1.5%.

Fraction was calculated by the ratio of experimental values to control.

\* :  $P < 0.05$ , compared to control.

였으며, 그 이후 회복되는 양상을 보여 시간이 경과됨에 따라 활동전위의 크기는 적용전 수준까지 증가하였고, Aδ 신경섬유에 대해서도 capsaicin은 약물적용 30분후에 현저하게 억제효과를 나타내었다 (Table 4). Vehicle만을 적용시킨 대조군에서는 활동전위의 크기가 전 실험기간동안 약물적용전에 비해 차이를 보이지 않았으며, eugenol을 적용시킨 경우 신경의 흥분전도는 거의 완전히 억제되었고 60~90 분이 경과하여도 회복되는 양상을 보이지 않았다.

### 3. 하치조신경을 통한 개구반사에 미치는 capsaicin, demethoxy-NE와 eugenol의 효과

하치조신경에 eugenol, capsaicin, demethoxy-NE와 vehicle을 각각 30분간 적용시키고 치수자극에 의해 일어나는 개구반사의 변화를 약물세척 후 시간 경과에 따라 정리하여 Table 6에 표시하였다. 하치조신경에 vehicle을 적용시킨 경우 악이복근 전복의 근전도는 실험기간동안 거의 변화를 보이지 않은 반면 eugenol을 적용시킬 때는 적용 30분후에 근전도가 완전히 억제되며, 약물세척 후 90분이 경과하여도 회복되지 않았다. Capsaicin을 적용시킨 경우 약물적용 30분후에 치수자극에 의해 야기된 악이복근 전복의 근전도는 크기가 현저히 억제되었고 잠복기도 증가하는 변화를 보이며 세척후 시간이 경과됨에 따라 회복되었다. 하치조신경에 demethoxy-NE를

적용시킨 경우에는 개구반사 억제효과가 약물세척 후 60분에 현저하게 나타났으며, 90분후에는 회복되었다.

## IV. 고 찰

물리적 외상에 의해 노출된 치수나 상아질에 기계적, 온열적 그리고 화학적 자극이 가해지거나 치아 우식증에 의해 치수염증이 발생한 경우 동통을 일으키며, 치수의 통각은 치수내에 존재하는 Aδ 및 C 신경섬유를 통해 이루어지는 바, 통각신경의 말단에서 활동전위의 발생이나 신경흥분전달을 적절히 차단할 수 있는 작용을 가진 물질은 그 진통효과로 치과임상에 응용될 수 있다.

치과임상에서 진통약물로 가장 보편적으로 사용되는 약물이 eugenol이라 하겠다. Eugenol을 산화아연과 혼합하여 와동내에 충전하면 치수염증을 완화시키고 진통작용을 가지지만, eugenol을 직접 상아질에 적용시키면 상아세관을 통해 치수내로 확산되어 전기자극에 의해 일어난 활동전위가 완전히 소실되는 비가역적 반응을 보이고<sup>12)</sup>, 말초 신경섬유에 직접 적용시키면 묽은 농도에서는 활동전위를 가역적으로 억제시키고 역치 자극강도를 증가시키며, 묽은 농도에서 장시간 적용시키거나 고농도로 적용시키면 비가역적으로 억제시키는 등 신경에 대해

독작용을 가지고 있다<sup>8,9,31-33</sup>). 또한 세포독성을 가지고 있어 치수세포의 대사과정과 세포분열을 억제시키고<sup>10</sup>, 혈관을 확장시켜 혈류량을 증가시키고 혈관충혈 등을 일으킨다<sup>34</sup>). 본 실험에서 노출된 치수에 적용시킨 eugenol에 의해 치수자극에 의해 초래되는 개구반사가 강력하게 억제되었는 바, 그 작용은 매우 신속하게 나타나서 약물적용 직후부터 개구반사를 일으키는 역치자극강도가 증가하고 유해자극에 의한 동통의 정도를 나타내는 악이복근 전복의 근전도가 현저히 감소하며, 5일 후에는 약물적용전에 개구반사를 일으키는 자극강도로는 개구반사를 일으키지 않고 아주 강한 자극을 가할 경우에만 개구반사가 일어났는데 이때의 개구반사는 자극의 강도로 보아 치수자극에 의한 효과라기 보다는 자극전류에 의한 주위 조직의 반응으로 나타난 현상이라 생각되며, 말초신경의 흥분전도도 완전차단되어 다른 연구자의 보고와 유사한 결과<sup>8,9,31-33</sup>) 보였으며 본 실험에서는 eugenol의 이러한 진통효과와 capsaicin과 그 유도체인 demethoxy-NE의 효과를 비교하였다.

Capsaicin은 고추에서 추출되는 매운 맛을 가진 물질의 하나로 동통신경의 신경전달물질을 고갈시키고 신경흥분 전도과정을 억제시킴으로써 동통신경의 흥분전달과정을 저하시킴으로써 진통작용을 나타낸다. Capsaicin의 진통작용은 척수 후각이나 삼차신경 연수후각내에서 동통신경의 흥분전달물질인 substance P를 고갈시키거나<sup>29, 30, 35, 36, 39</sup>) 국소적으로는 C 신경섬유에 의해 전달되는 활동전위를 선택적으로 억제함으로써<sup>19, 20, 28-30, 37, 38</sup>) 진통작용을 나타낸다. 치수의 유해자극에 의해 일어나는 개구반사에 미치는 capsaicin의 효과를 본 실험에서 관찰한 바, capsaicin은 치수에 적용시킨 후 120분 경과시까지 역치자극강도를 다소 증가시키나 근전도는 거의 영향을 주지 않았으며, 5일 후에도 역치의 증가와 근전도 크기의 감소가 관찰되었으나 vehicle군에 비해 현저한 차이를 보이지 않았다. 그러나 capsaicin을 말초신경에 직접 적용시키면 Aδ와 C신경섬유의 활동전위가 말초신경을 통해 일어나는 개구반사를 현저히 억제되었다. Capsaicin의 치수와 신경에 대한 효과로 볼 때 capsaicin은 말초조직에 분포하는 신경말단보다는 신경축삭에 작용하여 신경흥분 전달을 차단함으로써 진통작용을 나타내는 성질이 강하다고 볼 수 있다. 그리고 capsaicin에 의한 개구반사의

억제가 eugenol에 비해 매우 적은 것은 capsaicin이 C 신경섬유에 대해서만 선택적으로 작용하는데 비하여<sup>28, 29</sup>) eugenol은 다른 신경섬유의 흥분전달에도 영향을 주기 때문이라 생각되며<sup>8, 9</sup>), 또한 전기자극에 의해 일어나는 개구반사는 Aδ 및 C신경섬유가 모두 구심성 신경으로 작용하기 때문에<sup>40</sup>) 나타난 현상이라 할 수 있다. 그러나 말초 신경섬유에서의 흥분전도에 대한 capsaicin의 효과는 다른 연구자들의 결과와<sup>19, 20, 28, 29</sup>) 상이하게 나타나 Aδ 신경섬유에 대해서도 단기간의 적용으로 억제작용을 나타내었다.

Capsaicin은 강력한 진통효과를 가지는 반면 조직에 대한 독성도 가지고 있기 때문에 진통작용을 가지면서 독작용이 적은 capsaicin유도체의 개발이 요구되며, 이러한 유도체의 하나가 demethoxy-NE라 할 수 있다.

이 물질은 최근 개발되어 독성검사가 이루어져서 capsaicin보다는 독성이 매우 적은 것으로 알려졌으나 그 진통작용 기전에 대해서는 거의 연구가 이루어지지 않은 물질이라 할 수 있다. demethoxy-NE를 전신적으로 투여할 경우 유해열자극에 의한 동통반응인 tail-flick반사가 억제되며 그 효과는 capsaicin보다는 지속기간이 짧지만 capsaicin과 비슷한 정도를 나타내었다<sup>30</sup>). 본 실험에서 demethoxy-NE의 신경흥분전달에 대한 결과를 보면 demethoxy-NE는 Aδ 및 C신경섬유의 활동전위 전도를 capsaicin과 비슷한 정도로 억제시켰으며, 치수에 직접 적용시킨 후 유해자극에 의해 일어나는 개구반사에 대한 효과도 약물적용 2시간까지는 vehicle군과 capsaicin군과 차이를 보이지 않지만 5일후에는 악이복근 전복의 근전도의 감소가 capsaicin보다 월등한 것을 알 수 있다. demethoxy-NE의 이러한 성질과 치수세포에 대한 독성검사를 좀더 연구한다면 치수 동통의 감소를 위해 활용할 수 있지 않을까 기대되며 이 물질에 대한 계속적인 연구를 수행할 필요가 있다고 하겠다.

## V. 결 론

치수자극에 의한 동통반응과 말초신경의 신경활동전위 전도에 미치는 eugenol, capsaicin과 demethoxy-NE의 진통효과를 관찰하기 위하여 체중 2~3 kg의 고양이를 성의 구별없이 선택하여 대조군, eugenol군, capsaicin군 및 demethoxy-NE군으로 구

분하였다.  $\alpha$ -chloralose로 마취하고 양측의 악이복근 전복을 노출하고 근전도 기록용 전극을 삽입하였으며, 견치에 외동을 형성하여 치수를 노출시킨 후 약물을 적용하기 전에 치수의 유해자극에 의해 일어나는 개구반사를 기록한 다음 vehicle에 용해한 약물을 적용시키고 직후, 60분, 120분 및 5일후에 유해자극에 의한 악이복근 전복의 근전도를 기록하여 비교하였다. 그리고 양측 하치조신경을 노출시키고 한쪽에는 vehicle을, 그 반대측에는 eugenol, capsaicin 또는 demethoxy-NE를 적용시키고 치수 자극에 의한 개구반사의 변화를 관찰하였으며, 또한 양측 복재신경을 노출시켜 한쪽은 vehicle을, 다른 한쪽에는 약물을 30분간 적용시키고 일정한 시간 경과에 따라 변화하는 복재신경의 A $\delta$  및 C신경섬유의 활동전위 전도를 기록하여 분석한 결과 다음의 결론을 얻었다.

1. 치수에 적용된 eugenol은 치수자극에 의한 악이복근 전복의 근전도에 대해 적용직후부터 억제 반응을 보였고 5일후에는 근전도 발생을 거의 완전억제 시켰다.
2. Demethoxy-NE는 치수에 적용시킬 경우 5일 경과시 치수의 유해자극에 의한 개구반사를 현저히 억제시켰으나, capsaicin은 유의한 효과를 보이지 않았다.
3. 약물적용 5일후 치수의 유해자극에 의한 동통반응을 억제시키는 효과는 eugenol, demethoxy-NE와 capsaicin순이었다.
4. Eugenol은 말초신경의 활동전위 전도를 완전하게 차단하였으며, capsaicin과 demethoxy-NE는 A $\delta$ 와 C신경섬유의 활동전위 전도를 억제시키는 효과를 보였다.
5. 하치조신경에 적용된 eugenol, capsaicin과 demethoxy-NE는 하치조신경을 통한 치수자극에 의한 개구반사를 억제시켰다.

## References

1. Frank, R. M., C. Sauvage and P. Frank : Morphological basis of dental sensitivity. *Int. Dent. J.* 22 : 1-19, 1972.
2. Fearnhead, R. W. : Histological evidence for the innervation of human dentine. *J. Anat.* 91 :

267-277, 1957.

3. Linsey, S. J. W. : Some anatomical and electrophysiological properties of tooth-pulp afferents in the cat. *J. Physiol.* 284 : 19-36, 1978.
4. Byers, M. R. and B. Matthews : Autoradiographic demonstration of ipsilateral and contralateral sensory nerve endings in cat dentin, pulp, and periodontium. *Anat. Rec.* 201 : 249-260, 1981.
5. Hu, J. W. and B. J. Sessle : Comparison of responses of cutaneous nociceptive and nonnociceptive brainstem neurons in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and subnucleus oralis to natural and electrical stimulation of tooth pulp. *J. Neurophysiol.* 52 : 39-53, 1984.
6. Mahna, P. E. and K. V. Andersson : Jaw depression elicited by tooth pulp stimulation. *Exp. Neurol.* 29 : 439, 1970.
7. Trowbridge, H., L. Edwall and P. Panopoulos : Effect of zinc oxide-eugenol and calcium hydroxide on intradental nerve activity. *J. Endodon.* 8 : 403-406, 1982.
8. Kozam, G. and N. J. Newark : The effect of eugenol on nerve transmission. *Oral Surg.* 44 : 799-805, 1977.
9. Brodin, P. and A. Roed : Effects of eugenol on rat phrenic nerve and phrenic nerve-diaphragm preparations. *Arch. Oral Biol.* 29 : 611-615, 1984.
10. Hume, W. R. : Effect of eugenol on respiration and division in human pulp, mouse fibroblasts, and liver cells in vitro. *J. Dent. Res.* 63 : 1262-1265, 1984.
11. Hume, W. R. : An analysis of the release and the diffusion through dentin of eugenol from zinc oxide-eugenol mixtures. *J. Dent. Res.* 63 : 881-884, 1984.
12. Kwon, O. Y. and S. H. Yoon : Effect of dental therapeutic agents on the response of the pulp nerve. *J. Dental Coll. S. N. U.* 13 : 165, 1989.
13. Otsuki, T., H. Nakahama, H. Niizuma, and J.



- Suzuki : Evaluation of the analgesic effects of capsaicin using a new rat model for tonic pain. *Brain Res.* 365 : 235--240, 1986.
14. Bittner, M. A., and T. R. Lahann : Biphasic time-course of capsaicin-induced substance P depletion : Failure to correlate with thermal analgesia in the rat. *Brain Res.* 322 : 305-309, 1984.
  15. Buck, S. H., P. P. Deshmukh, H. I. Yamamura and T. F. Burks : Thermal analgesia and substance P depletion induced by capsaicin in guinea-pigs. *Neuroscience* 6 : 2217-2222, 1981.
  16. Gamse, R. : Capsaicin and nociception in the rat and mouse. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* 320 : 205-216, 1982.
  17. Nagy, J. I., and D. van der Kooy : Effects of neonatal capsaicin treatment on nociceptive thresholds in the rat. *J. Neurosci.* 3 : 1145-1150, 1983.
  18. Hayes, A. G. and M. B. Tyers : Effects of capsaicin on nociceptive heat, pressure and chemical thresholds and on substance p levels in the rat. *Brain Res.* 189 : 561, 1980.
  19. Wall, P. D. and M. Fitzgerald : Effects of capsaicin applied locally to adult peripheral nerve. I. Physiology of peripheral nerve and spinal cord. *Pain* 11 : 363-377, 1981.
  20. Baranowski, R., B. Lynn, and A. Pini : The effect of locally applied capsaicin on conduction in cutaneous nerves in four mammalian species. *Br. J. Pharmacol.* 89 : 267-276, 1986.
  21. Abbott, F. V., R. W. Grimes, and R. Melzack : Single nerve capsaicin : Effects on pain and morphine analgesia in the formalin and foot-flick tests. *Brain Res.* 295 : 77-84, 1984.
  22. Don, P. C. : Topical capsaicin for treatment of neuralgia associated with herpes zoster infection. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 18 : 1135, 1988.
  23. Hawk, R. J. and L. E. Millikan : Treatment of oral postherpetic neuralgia with topical capsaicin. *Int. J. Dermatol.* 27 : 336, 1988.
  24. Watson, C. P., R. J. Evans and V. R. Watt : Postherpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 33 : 333, 1988.
  25. Sietsema, W. K., E. F. Berman, R. W. Farmer and C. S. Maddin : The antinociceptive effect and pharmacokinetics of olvanil following oral and subcutaneous dosing in the mouse. *Life Science* 43 : 1385, 1988.
  26. 김옥희 : 흰쥐를 이용항 (6) - Paradol의 진통효과와 대사. 서울대학교 박사학위논문, 1987.
  27. Lee, S. S. : U. S. Pat. No. 4 623 : 665, 1986.
  28. Choi, D. J., I. Y. Shin, J. S. Kim and J. H. Lee : Influences of capsaicin and paradol on jaw opening reflex evoked by oral noxious stimulation and neural conduction. *Kor. J. Oral Biol.* 12 : 145, 1988.
  29. Kee, J. H., J. S. Kim, H. G. Song, S. J. Park and J. S. Ham : Effects of capsaicin, paradol and shogaol on the neural activity and substance P release in trigeminal sensory nucleus. I. Effects on jaw opening reflex by noxious stimuli and release of substance P. *Kor. J. Oral Biol.* 14 : 7, 1990.
  30. Choi, S. H., J. S. Kim and J. H. Lee : Effects of capsaicin, demethoxy-NE, paradol and shogaol on the antinociception and substance P release. *Kor. J. Oral Biol.* 14 : 131, 1990.
  31. Ozeki, M. : The effects of eugenol on the nerve and muscle in crayfish. *Comp. Biochem. Physiol.* 50C : 183-191, 1975.
  32. Trowbridge, H., D. Scott Jr., and J. Singer : Effects of eugenol on nerve activity (abstract 291). *J. Dent. Res.* 56 : A115, 1977.
  33. Brodin, P., A. Roed, H. Aars, D. Orstavik : Neurotoxic effects of root filling materials on rat phrenic nerve in vitro. *J. Dent. Res.* 61 : 1020-1023, 1982.
  34. Trowbridge, H. O. : Intradental sensory units : physiological and clinical aspects. *J. Endodon.* 11 : 489-498, 1985.
  35. Ainsworth, A., P. D. Wall, G. Allt, M. L. MacKenzie, S. Gibson and J. M. Polak : Effects of capsaicin applied locally to adult peripheral ne-

- rve. II. Anatomy and enzyme and peptide chemistry of peripheral nerve and spinal cord. *Pain* 11 : 379–388, 1981.
36. Buck, S. H., M. S. Miller, and T. F. Burks : Depletion of primary afferent substance P by capsaicin and dihydrocapsaicin without altered thermal sensitivity in rats. *Brain Res.* 233 : 216–220, 1982.
37. Petsche, U., E. Fleishcer, F. Lembeck, and H. O. Handwerker : The effect of capsaicin application to a peripheral nerve on impulse conduction in functionally identified afferent nerve fibres. *Brain Res.* 265 : 233–240, 1983.
38. Chung, J. M., K. H. Lee, Y. Hori, and W. D. Willis : Effects of capsaicin applied to a peripheral nerve on the responses of primate spinothalamic tract cells. *Brain Res.* 329 : 27–38, 1985.
39. Burks, T. F., S. H. Buck, and M. S. Miller : Mechanism of depletion of substance P by capsaicin. *Fed. Proc.(U. S. A.)* 44 : 2531–2534, 1985.
40. Mason, P., A. Strassman and R. Maciewicz : Is the jaw opening reflex a valid model of pain ? , *brain Res. Rev.* 10 : 137–146, 1985.

## EFFECTS OF EUGENOL, CAPSAICIN AND DEMETHOXY-NE ON THE PAIN RESPONSE OF DENTAL PULP

Eun - Goo Lee, D. D. S., M. S. D., Chung - Sik Lee, D. D. S., Ph. D.

*Department of Conservative Dentistry, College of Dentistry, Seoul National University*

The purpose of this study was to investigate the analgesic effect of eugenol, capsaicin and demethoxy-NE.

Young adult cats, weighing 2.0 to 3.0kg, were used. Each animal was anesthetized ( $\alpha$ -chloralose 60mg per kg body weight) and divided into four groups; control, eugenol, capsaicin and demethoxy-NE group. The anterior digastric muscles were exposed and a pair of electrodes was inserted to record the electromyograms. To expose the pulp, each canine teeth was prepared with a low speed bur under cooling and used for recording anterior digastric muscular EMGs evoked by noxious stimulation of dental pulp.

To observe effects on jaw opening reflex, inferior alveolar nerve of both sides were exposed for drug application and wire electrodes were inserted in anterior digstric muscle for recording the EMGs.

To observe effects on action potential, saphenous nerves of both sides were exposed and three tissue pools were made from surrounding tissue. The most distal pool was used for applying stimulation, the most proximal one for recording of action potential, and the other one for drug application.

One side of inferior alveolar nerve and saphenous nerve were used for eugenol, capsaicin, or demethoxy-NE application, the other side of nerve for control experiments(only vehicle application).

Anterior digastric muscular EMGs evoked by noxious stimulation of dental pulp were recorded before drug application, immediate after drug application, at 60 and 120 minutes, and 5 days after drug application.

Action potentials were recorded before drug application, immediate after 30 minutes drug application, at 30, 60 and 120 minutes after drug had been washed out.

The results were as follows;

1. Eugenol had a continuous blocking effect on the anterior digastric muscular EMGs evoked by noxious pulp stimulation and after 5 days, showed completely blocking effect.
2. After 5 days, demethoxy-NE applied to dental pulp had a considerable blocking effect on the jaw opening reflex evoked by noxious stimulation but capsaicin had no significant effect.
3. After 5 days, eugenol group showed the strongest blocking effect among the all experimental groups on the jaw opening reflex evoked by noxious stimulation of dental pulp and capsaicin group showed the weakest blocking effect.

4. Eugenol had a completely blocking effect on the action potential conductivity of peripheral nerve. Capsaicin and demethoxy-NE had the blocking effect on the action potential conductivity of A $\delta$ - and C-nerve fibers.
5. Capsaicin, demethoxy-NE and eugenol applied to inferior alveolar nerve suppressed the jaw opening reflex evoked by noxious stimulation of dental pulp.

---

Key words : Eugenol, Capsaicin, Demethoxy-NE, Jaw opening reflex, Action potential, Inferior alveolar nerve