

척수신경결찰 흰쥐에서 척수강내로 투여한 Lamotrigine의 기계적 항이질통 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학교실

송준걸 · 전인구 · 권미영 · 박종연

= Abstract =

The Mechanical Antiallodynic Effect of Intrathecal Lamotrigine in Rats with Spinal Nerve Ligation

Jun Gol Song, M.D., In Gu Jun, M.D., Mi Young Kwon, M.D., and Jong Yeon Park, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul Asan Medical Center,
College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Background: A nerve ligation injury may produce a tactile allodynia. The effects of intrathecally delivered lamotrigine on allodynia induced due to fifth and sixth lumbar spinal nerves ligation in rats, using lumbar intrathecal catheters were examined.

Methods: Sprague-Dawley rats (body weight 160-180 g) were prepared by tightly ligating the fifth and sixth left lumbar spinal nerves, with the implantation of a chronic intrathecal catheter for drug administration. Mechanical allodynia and allodynic threshold were measured using von Frey filaments and the updown method, respectively. After the baseline hind paw withdrawal thresholds had been obtained, lamotrigine (10, 30, 100 and 300 μ g) was administered intrathecally. Thereafter, the dose-response curves and 50% effective dose (ED_{50}) were obtained. Motor dysfunction was assessed by observing the righting/stepping reflex responses and abnormal weight bearing.

Results: Intrathecal administration of lamotrigine produced a dose-dependent antiallodynic action ($ED_{50} = 61.7 \mu$ g). Mild motor weakness was observed with 300 μ g lamotrigine, but no severe motor impairment was found.

Conclusions: It is suggested that intrathecal lamotrigine could produce moderate antagonism of mechanical allodynia at the spinal level in a rat neuropathic pain model with minimal motor weakness. (Korean J Pain 2005; 18: 118-123)

Key Words: allodynia, antiallodynia, intrathecal, lamotrigine, motor weakness.

서 론

말초신경 손상 후 통각과민, 이질통, 자발통, 감각이상 등을 증상으로 하는 신경병증성 통증이 유발될 수 있다.^{1,2)} 신경병증성 통증은 아편제제나 비스테로이드항염증제에 잘 반응하지 않아 임상적으로 치료가 매우 어렵고, 최근에는 항경련제나 항우울제를 신경병증성 통증의 치료에 사용하고 있으나 진정이나 운동기능 장애 등의 부작용으로 인해서 그 사용에 제한을 받고 있는 실정이다.^{3,4)}

항경련제인 carbamazepine과 phenytoin은 수년간 신경병증성 통증의 치료에 사용되어져 왔으며,^{5,6)} 최근에는 새로이 gabapentin과 lamotrigine이 개발되어 임상적으로 사용되고 있다.

Gabapentin과 lamotrigine은 당뇨병신경병증, 대상포진후신경통, 삼차신경통 등에 효과가 있다고 알려져 있다.⁷⁻¹⁰⁾

신경병증성 통증의 치료를 위해 개발된 약제들의 작용기전과 효능을 연구하기 위해 몇 가지 동물모델이 제안되었다. 이러한 동물모델들은 좌골신경, 척수신경, 안면신경 등을 결찰하거나, 당뇨병을 유발시켜서 장기간 지속되는 열성 통각과민, 기계적 통각과민, 기계적 이질통 등이 나타나게 한다.^{2,11-13)} 동물실험에서 유발된 통증의 행동학적 특징들이 신경병증성 통증의 임상 징후와 비슷하게 나타나며, 항경련제와 항우울제들은 이들 동물모델에서 다양한 정도의 효능을 나타내었다.¹⁴⁻¹⁷⁾

Lamotrigine은 최근 새로 개발된 항경련제로써 신경세포의 전압의존성 나트륨통로 차단제이며,¹⁸⁾ 글루탐산염의 방출을

접수일 : 2005년 9월 23일, 승인일 : 2005년 12월 1일

책임저자 : 박종연, (138-736) 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학교실

Tel: 02-3010-3868, Fax: 02-470-1363, E-mail: jongyeon_park@amc.seoul.kr

Received September 23, 2005, Accepted December 1, 2005

Correspondence to: Jong Yeon Park, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3868, Fax: +82-2-470-1363, E-mail: jongyeon_park@amc.seoul.kr

억제함으로써¹⁹⁾ 다양한 신경병증성 통증에 대한 치료 효과가 있다고 알려져 있다.²⁰⁾ 그러나 lamotrigine의 약리작용 및 효능은 gabapentin에 비하여 상대적으로 연구가 덜 되어있고, 복강이나 경구로 투여한 실험은 있지만 척수강내로 투여한 실험 결과는 거의 없다. 또한 여러 신경손상 모델 중 기계적 이질통이 가장 잘 나타난다고 알려진 척수신경결찰 흰쥐 모델²⁾에서는 lamotrigine의 효능이 연구된 바 없는 실정이다.

따라서 이번 실험에서는 수술로 요부척수신경을 결찰하여 이질통을 유발시킨 흰쥐에서 척수강내로 lamotrigine을 투여한 후 가벼운 접촉성 자극에 대하여 이질통 억제 효과가 있는지를 알아보하고자 하였으며, 또한 척수강내로 투여된 lamotrigine이 운동기능에 어떤 영향을 주는지 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

이 실험은 본원의 동물관리 및 사용위원회의 승인과 규정에 의거하였으며, 모든 동물들은 생체 통증연구에 대한 윤리지침에 따라 취급되었다. 몸무게 160-180 g의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley)를 사용하여 물과 먹이를 자유롭게 취할 수 있는 상자에 넣어 사육실에서 최소한 3일 이상 주위환경에 적응시키며 12시간(오전 6시-오후 6시)의 광주기성을 유지시켰다. 통증반응을 관찰하는 모든 실험은 광주기성에 의한 오차를 줄이기 위해 오후 1시부터 오후 5시 사이의 일정한 시간대에 시행하였다.

마취를 위해 100% 산소와 4-5 vol% 엔플루란이 3 L/min으로 공급되는 마취유도상자에 실험쥐를 넣은 후 움직이지 않으면 쥐를 꺼내 마스크를 씌우고 엔플루란을 3 vol%로 하여 자발호흡을 유지시키면서 마취상태를 유지하였다. 배부를 면도한 후 알코올과 베타딘으로 소독하였으며 제 4 요추부에서 제 3 천추부까지 피부를 정중절개하고 등근육을 분리시켰다. 현미경하에서 좌측 제 6 요추부 횡돌기와 천추부가 잘 노출되도록 한 후 제 6 요추부 횡돌기 일부를 제거하고 척추간공을 통해 나와 비스듬히 외하부로 함께 진행하는 제 4, 5 요부 척수신경을 찾아 유리봉으로 조심스럽게 분리한 후 제 5 요부 척수신경을 6-0 black silk로 두 번 완전히 결찰하였다. 같은 방법으로 천추부 상단부 장골능 직하방에서 제 6 요부 척수신경도 결찰하였다.²⁾ 수술부위를 지혈하고 4-0 vicryl로 2 단계 봉합하였고 수액 보충을 위해 복강내로 5 ml의 생리식염수를 주사하였다.

척수강내로 약물을 투여하기 위해 엔플루란 마취하에서 카테터 거치술을 시행하였다. 마스크를 씌우고 100% 산소에 엔플루란을 3 vol%로 하여 자발호흡을 유지시키는 마취 상태에서 실험쥐를 입체정위 고정대(stereotaxic ear bar)에 고정시킨 후 후두경부 정중선에서 절개하였으며 근육을 분리하고 경막을 주사침으로 천자하여 척수액이 나오는지 확인 후 길이 8.5 cm의 polyethylene-10 튜브(Intramedic[®], USA)를 요

부확장부인 제 12 흉추와 제 1 요추부위에 카테터의 끝이 위치하도록 척수강내에 거치하였다.²¹⁾

좌측 요부척수 신경결찰술과 카테터 거치술을 시행하고 쥐가 마취에서 회복된 후 보행자세, 척추의 기형, 환부측 다리의 구부림 등을 관찰하여 운동기능 손상 증후가 보이면 실험에서 제외시켰으며, 수술 후 7일째까지 이질통 유무를 검사하여 이질통 역치가 4.0 g 이상일 경우는 실험에서 제외하였다. 최소한 5일 이상 경과한 뒤 몸무게가 수술전과 비슷해지면 실험을 시행하였는데 동일쥐에서 1-2회의 실험을 시행하되 잔여효과의 영향을 없애기 위해 7일 이상의 간격을 두고 실험하였다.

이질통에 대한 행동관찰 실험은 쥐의 발바닥을 잘 관찰할 수 있도록 바닥이 가늘고 촘촘한 철망으로 만들어진 플라스틱 실험상자에 넣고 15분 이상 적응시킨 뒤, 쥐의 움직임 등이 조용해지면 8개의 연속된 굵기의 von Frey hairs (0.4, 0.6, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 15.0 g, Stoelting, USA)를 사용하여 연속적인 반응을 up-down method로 평가하는데, hairs를 좌측 환부 발바닥에 수직으로 접촉시키고 5-6초간 유지시켜 쥐가 신속한 회피반응을 보이거나 또는 hair를 떼면서 즉시 움찔하거나 발바닥을 핥으면 양성반응을 보인 것으로 간주하였다.²²⁾ 이렇게 측정된 역치 중 약물투여전에 측정된 수치를 기준치로 하였다. 약물투여 후 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180분에 기계적 이질통의 역치와 운동장애를 관찰하였다.

운동기능 장애에 대한 평가는 쥐의 자세, 체중부하, 자극에 대한 회피반응 정도, 바로잡기반사 혹은 보행반사 등의 반응을 관찰하여 결정하였으며, 운동쇠약점수(motor weakness score)는 다음과 같이 3단계로 구분하였다. 0점: 운동장애가 전혀 없는 경우, 1점: 경증 또는 중등도의 운동쇠약을 보이는 경우, 즉, 자세와 체중부하는 정상이나 바로잡기반사 또는 보행반사가 감소된 경우, 2점: 고도의 운동쇠약을 보이는 경우, 즉, 자세와 체중부하를 유지하지 못하며 하지가 이완되어 보행이 불가능한 경우.

Lamotrigine (MW = 256.09; RBI, USA)은 dimethyl sulfoxide에 용해시켜 척수강내로 투여하였으며, 모든 경우에서 10 µl 용적에 각 농도의 약제들을 만들어 카테터에 연결한 Hamilton Microliter[®] 주사기(Hamilton Co., USA)로 30초에 걸쳐 서서히 척수강내로 주사하였고 동량의 생리식염수를 주사하여 카테터내의 약물이 척수강내로 모두 주입되게 하였다. 약물의 투여용량과 투여시기는 예비실험을 토대로 하여 정하였다.

항이질통 효과는 각 군에서 다음의 공식을 이용하여 % MPE (percentage of maximum possible effect)를 구하여 비교하였다.

$$\text{항이질통 효과}(\%MPE) = \frac{(\text{투약후 역치} - \text{투약전 역치})}{(15 \text{ g} - \text{투약전 역치})} \times 100$$

운동장애 유발 효과는 각 군에서 다음의 공식을 이용하여 %MPMI (percentage of maximum possible motor impairment) 를 구하여 비교하였다.

$$\text{운동장애 유발 효과(\%MPMI)} = \frac{\text{각 관찰시점에서 얻어진 운동쇠약점수}}{\text{각 관찰시점에서 가능한 최대 운동쇠약점수(2점)}} \times 100$$

실험은 신경결찰 흰쥐에서 lamotrigine의 항이질통 효과를 알아보기 위해 여섯 군으로 나누어 lamotrigine 10, 30, 100, 300 μg (각각 n = 15)을 각각 척수강내로 투여한 후 시간경과에 따라 접촉성 자극에 대한 기계적 항이질통 효과와 운동장애 유발 효과를 확인하고 용량반응곡선을 구하였다. ED₅₀, 용량반응곡선의 기울기, 95% 신뢰구간은 Tallrida 등의²³⁾ 방법을 컴퓨터 프로그램화한 worksheet를 이용하여, 용량반응곡선으로부터 구하였다. 대조군 (n = 15)은 동량의 생리식염수를 척수강내로 투여하여 항이질통 효과를 관찰하였다. 또한 용해제 dimethyl sulfoxide가 이질통 역치에 영향을 주는지 척수강내로 단독투여하고 (n = 15) 항이질통 효과를 측정하였다. 약물주입과 측정은 실험자가 결과에 대한 영향을 주지않도록 맹검적으로 실시하였다. 관찰된 항이질통 효과가 대상 흰쥐에 따라 변이가 나타나므로 통계적 오차를 줄이기 위하여 각 군마다 개체 수를 15마리로 다소 많게 포함시켰다.

통계분석은 Sigma Stat (version 2.03, Systat software, USA) 프로그램을 사용하였다. 기준치와의 비교는 paired t-test를 사용하였고, 시간 경과에 따른 항이질통 효과를 비교하기 위해 one-way repeated measures ANOVA을 이용하였고 Tukey

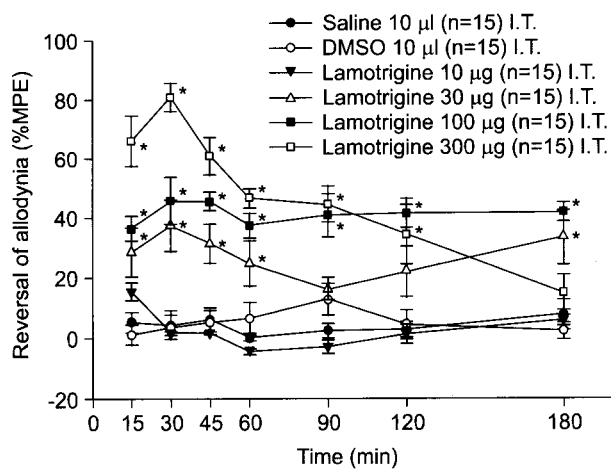


Fig. 1. The time course of mechanical antiallodynic effect (%MPE) by intrathecally administered lamotrigine (10, 30, 100, 300 μg). The threshold was significantly increased in a similar pattern over time ($P < 0.05$). Each point represents the mean \pm SEM. *: $P < 0.05$ compared to saline group at the same time point. %MPE: percentage of maximum possible effect. DMSO: dimethyl sulfoxide, I.T.: intrathecal injection.

test를 사용하여 사후검정 하였다. 대조군이나 각 군간의 비교는 unpaired t-test 또는 one way ANOVA test를 사용하였다. 각 군간에 운동장애 유발 효과 비교 시 Mann-Whitney rank sum test를 사용하였다. 모든 측정치는 평균 \pm 표준오차로 나타내었으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

척수강내로 투여된 lamotrigine은 각 투여용량에 비례하여 용량의존적으로 항이질통 반응을 나타내었다(Fig. 1). 각 농도별로 차이는 있었지만 척수강내 투여 15-30분 후 최대 효과를 나타내었고 이후 시간경과에 따라 서서히 감소하여 3시간 이후에는 거의 기준치 수준으로 회복되었다. ED₅₀는 61.7 μg (범위 45.4-83.8 μg), 용량반응곡선의 기울기는 45.6(범위 34.7-56.5)였다. 척수강내로 생리식염수 또는 용해제 dimethyl sulfoxide를 투여한 경우 이질통 역치에 의미있는 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 용량반응곡선에서도 용량이 증가할수록 항이질통효과가 증가되고 있음을 잘 보여주고 있다(Fig. 2).

운동기능에 대한 평가를 보면 lamotrigine 10 μg 또는 30 μg 투여 시 운동쇠약점수 0점만이 관찰되었으며, 운동기능에 대한 영향은 관찰되지 않았다. Lamotrigine 100 μg 투여 시 15마리 중 1마리에서 투약 후 15-30분에 1점을 보였고, 300 μg 투여 시 15-30분에 3마리에서 1점, 45분에 2마리에서 1점, 60분에 1마리에서 1점을 보였으며, 2점을 보인 경우는 없었다(Table 1). 최대 운동장애 유발 효과는 10 μg 또는 30 μg 투여 시 0%, 100 μg 투여 시 3.3%, 300 μg 투여 시 10%였으며, 경미한 운동장애가 관찰되기는 하였으나 통계적으로 의미는 없었다(Table 1).

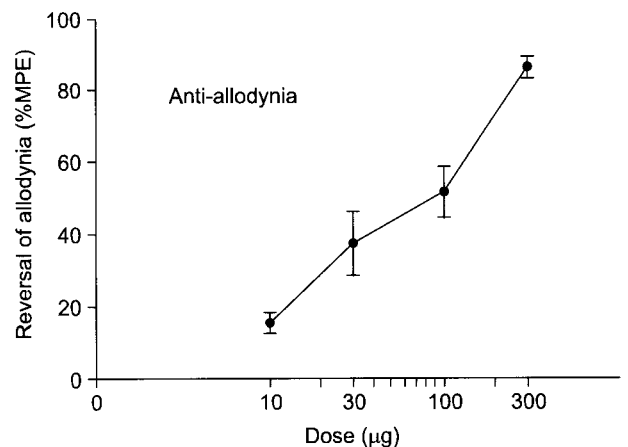


Fig. 2. Log dose-response curve for reduction in mechanical allodynia produced by intrathecal injection of lamotrigine. Each point represents the mean \pm SEM. %MPE: percentage of maximum possible effect.

Table 1. The Time Course of Motor Weakness Score (%MPMI) by Intrathecally Administered Lamotrigine (10, 30, 100, 300 μ g)

Dose	Motor weakness score (%MPMI)	Time (min)					
		15 (n = 15)	30 (n = 15)	45 (n = 15)	60 (n = 15)	90 (n = 15)	120 (n = 15)
10 μ g	0 (0)	15	15	15	15	15	15
	1 (50)	0	0	0	0	0	0
	2 (100)	0	0	0	0	0	0
	Mean \pm SEM	0	0	0	0	0	0
30 μ g	0 (0)	15	15	15	15	15	15
	1 (50)	0	0	0	0	0	0
	2 (100)	0	0	0	0	0	0
	Mean \pm SEM	0	0	0	0	0	0
100 μ g	0 (0)	14	14	15	15	15	15
	1 (50)	1	1	0	0	0	0
	2 (100)	0	0	0	0	0	0
	Mean \pm SEM	0.06 \pm 0.06 (3.3 \pm 3.3)	0.06 \pm 0.06 (3.3 \pm 3.3)	0	0	0	0
300 μ g	0 (0)	12	12	13	14	15	15
	1 (50)	3	3	2	1	0	0
	2 (100)	0	0	0	0	0	0
	Mean \pm SEM	0.2 \pm 0.11 (10 \pm 5.4)	0.2 \pm 0.11 (10 \pm 5.4)	0.13 \pm 0.09 (6.7 \pm 4.6)	0.06 \pm 0.06 (3.3 \pm 3.3)	0	0

No significant motor weakness was seen. %MPMI: percentage of maximum possible motor impairment.

고 찰

본 실험에서 척수신경 결찰 후 이질통이 유발된 흰쥐에 lamotrigine을 척수강내로 투여하여 항이질통 효과가 나타남을 확인하였으며, 운동기능에 대한 영향은 매우 미약함을 관찰하였다.

말초 신경 손상 후 접촉유발성 이질통이 나타나는데 그 기전으로 경미한 자극에도 구심성 신경전달체계에서의 정보가 비정상적으로 전달되기 때문이라고 한다.^{24,25)} 또한 말초신경의 말단부와 후근신경절에서 자발적으로 신경 활동성이 증가하거나,²⁶⁾ 척수후각의 신경세포에서 연결부의 구조적 변화가 생기거나²⁷⁾ 혹은 절단된 짧은 A β 신경섬유인 유수신경의 중추부쪽 말단에서 척수후각의 표재부에 존재하는 lamina II 부위로 신경이 자라 들어가는 구조적인 재편 현상에 의하여 A β 신경섬유가 매개되어 통증이 발생할 수 있다.^{24,28,29)}

신경병증성 통증의 기전 중 하나는 신경세포 과흥분성인데, 이는 또한 간질과의 공통적인 기전이기도 하다. 따라서 신경세포 과흥분성의 발생을 억제시키는 항간질, 항경련 약제들은 다양한 형태의 신경병증성 통증의 치료에 시도되어 왔다.³⁰⁾

Lamotrigine은 임상적으로 항간질 또는 항경련제로 쓰이는 약제로써, 신경세포에서 나트륨통로를 차단하고¹⁸⁾ 줄무늬체,

대뇌겉질, 해마 등에서 글루탐산염의 방출을 억제한다.³¹⁻³³⁾

Lamotrigine은 감각 신경세포에서 농도와 전압 의존성 방식으로 tetrodotoxin에 저항하는 나트륨 전류를 억제한다고 알려져 있으며, 시험관내 실험에서는 감각 신경세포의 고빈도발사(high frequency firing)를 약화시키는 것으로 보고되었다.³⁴⁾ 따라서, lamotrigine은 나트륨통로 전류 아형에 작용하여 특정양식의 감각자극에 관여하는 것으로 생각된다. 또한, lamotrigine을 신경병증성 통증의 치료에 사용할 때 나타나는 불일치는 최대 진통 효능에 도달하기 위한 lamotrigine의 최소혈장농도를 유지하기 위해 필요한 lamotrigine의 요구량과, 다양한 단계의 통각전달과정에서 이온통로기능의 역학이 변화하는 것으로 설명하기도 한다.^{35,36)}

이번 실험에서는 신경병증성 통증의 동물모델로 척수신경결찰 모델²⁾을 사용하였는데, 척수신경결찰 모델에서 lamotrigine을 투여하고 기계적 항이질통 효과를 관찰한 다른 실험 결과가 거의 없어 직접 비교하기는 어렵지만, 유사한 신경병증성 통증의 동물모델을 대상으로 lamotrigine을 투여 후 기계적 항이질통 효과를 관찰한 보고가 몇 가지 있다.

정강신경과 온종아리신경을 결찰시킨 여분신경 손상모델(spared nerve injury model)³⁷⁾에서 lamotrigine 60 mg/kg을 복강내로 투여한 경우 기계적 통각과민을 경감시켰으나 기계적 이질통과 한랭이질통에는 효과가 없다고 하였으며, 우측 좌골신경에 허혈손상을 유발시킨 광화학적 신경손상모델(photochemically induced nerve injury model)³⁸⁾에서는 lamotrigine 60

mg/kg을 복강내로 투여한 경우 기계적 통각과민, 기계적 이질통, 한랭이질통에 효과가 없다고 하였다. 부분좌골신경 결찰모델(partial sciatic nerve ligation model)³⁹⁾에서 lamotrigine 100 mg/kg을 경구로 투여한 경우 기계적 통각과민에는 효과가 있었으나 기계적 이질통에는 정도의 향이질통 효과만 있다고 하였다.

반면에 이번 저자들의 실험 결과와 같이 lamotrigine의 향이질통 효과가 있다는 보고를 보면, vincristine으로 유도된 신경병증성 통증모델(vincristine-induced neuropathic pain animal model)⁴⁰⁾에서 lamotrigine을 경구로 투여한 경우 기계적 향이질통 효과가 있었으며 ED₅₀는 21 mg/kg이라고 하였고, 만성좌골신경 협착손상모델(chronic sciatic nerve constriction injury model)⁴¹⁾에서 lamotrigine 25 mg/kg을 경구로 투여한 경우 향이질통 효과가 있다고 하였다. 신경병증성 통증 모델의 종류와 lamotrigine 투여 용량 및 경로에 따라 향이질통 효과가 다양하게 나타남을 볼 수 있다. 즉, lamotrigine 60-100 mg/kg을 복강 또는 경구로 투여한 경우 향이질통 효과가 없었던 반면,³⁷⁻³⁹⁾ 그보다 적은 lamotrigine 20-25 mg/kg을 경구로 투여한 경우 향이질통 효과가 있다고 하였다.^{40,41)} 따라서 lamotrigine 전신투여에 의한 향이질통 효과에 대해서는 논란의 여지가 있다고 하겠다.

Lamotrigine을 척수강내로 투여한 연구결과를 보면 carrageenan으로 유발된 염증성 통증모델에서 lamotrigine 100 µg을 척수강내로 투여한 경우 기계적 통각과민, 열 통각과민, 기계적 이질통을 감소시켰으며,⁴²⁾ 만성좌골신경 협착손상모델에서⁴³⁾ lamotrigine 100 µg을 척수강내로 투여한 경우 기계적 통각과민을 감소시켰다. 이러한 사실은 저자들의 이번 실험 결과와 같이 lamotrigine을 척수강내로 투여했을 때 향이질통 효과가 있었다는 결과와 상통한다고 생각된다. 척수강내로 투여한 lamotrigine이 항통각과민 또는 향이질통 효과를 나타내는 기전으로는 전압 의존성 나트륨통로를 차단하고, 흥분성 신경전달물질 특히, 글루탐산염의 방출을 억제하기 때문인 것으로 생각되고 있다. 글루탐산염 수용체[AMPA (2-amino-3 hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid), NMDA (N-methyl-D-aspartate), metabotropic receptors]는 통증전달과 중추민감(central sensitization)에 관여하므로⁴³⁾ 척수강내로 투여된 lamotrigine이 글루탐산염의 방출을 억제하여 항통각과민 또는 향이질통 효과를 나타내는 것으로 생각된다.

Lamotrigine을 척수강내로 투여 시 운동기능 장애를 보였다는 연구보고도 있다. Lamotrigine 500 mg/kg을 경구로 투여한 경우와⁴¹⁾ 100 µg을 척수강내로 투여한 경우 운동쇠약이 나타나지 않았으나,⁴²⁾ 150-200 µg을 척수강내로 투여한 경우 40-60분간 지속되는 현저한 운동장애가 나타났다고 하였다.⁴³⁾ 저자들의 이번 실험에서는 lamotrigine 100 µg 뿐만 아니라 300 µg을 척수강내로 투여한 경우에도 경미한 운동장애만이 관찰되었으며, 45-60분 후에는 회복되었다. 운동장애에 있어서 차이가 나타난 이유를 정확히는 알 수 없지만,

신경병증성 통증 모델 제작 후 척수강내 lamotrigine 투여시기가 다르고(3-5일 또는 7일), 신경병증성 통증 모델의 종류(chronic sciatic nerve constriction injury model, 척수신경결찰 모델)가 다르고, 신경병증성 통증 모델 제작에 사용된 흰쥐의 몸무게나(250-350 g 또는 160-180 g), strain (Wistar 또는 Sprague-Dawley)의 차이 등을 생각할 수 있다.

결론적으로 실험 결과를 종합해 볼 때 척수신경결찰 흰쥐에서 lamotrigine을 척수강내로 투여하여 향이질통 효과가 나타남을 확인하였고, 운동기능에 대한 영향은 매우 미약함을 관찰하였다. 현재 lamotrigine은 경구용으로만 사용되고 있으므로 척수강 또는 정맥을 통한 투여방법도 개발할 필요가 있다고 사료되며, 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Sheen K, Chung JM: Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model. *Brain Res* 1993; 610: 62-8.
2. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
3. Backonja MM: Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain* 2000; 16: S67-72.
4. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM: Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000; 60: 1029-52.
5. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A: Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-52.
6. Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
7. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
8. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
9. Zakrzewska JM, Patsalos PN: Oxcarbazepine: a new drug in the management of intractable trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 472-6.
10. Rice AS, Maton S: Postherpetic Neuralgia Study Group: Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
11. Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
12. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y: A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-18.
13. Idanpaan-Heikkila JJ, Guilbaud G: Pharmacological studies on a rat model of trigeminal neuropathic pain: baclofen, but not carbamazepine, morphine or tricyclic antidepressants, attenuates the allodynia-like behaviour. *Pain* 1999; 79: 281-90.

14. Nakamura-Craig M, Follenfant RL: Effect of lamotrigine in the acute and chronic hyperalgesia induced by PGE₂ and in the chronic hyperalgesia in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Pain* 1995; 63: 33-7.
15. Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, Jacobson LO, Kassotakis L, Thompson J, et al: The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 1997; 324: 153-60.
16. 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.
17. Christensen D, Gautron M, Guilbaud G, Kayser V: Effect of gabapentin and lamotrigine on mechanical allodynia-like behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Pain* 2001; 93: 147-53.
18. Cheung H, Kamp D, Harris E: An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res* 1992; 13: 107-12.
19. McGeer EG, Zhu SG: Lamotrigine protects against kainate but not ibotenate lesions in rat striatum. *Neurosci Lett* 1990; 112: 348-51.
20. McCleane GJ: Lamotrigine in the management of neuropathic pain: a review of the literature. *Clin J Pain* 2000; 16: 321-6.
21. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
22. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 1994; 53: 55-63.
23. Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A: Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. *Life Sci* 1989; 45: 947-61.
24. Woolf CJ, Doubell TP: The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to lowthreshold A β -fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 525-34.
25. Lee YW: The Changes of metabotropic glutamate receptor type 5 in allodynia induced by nerve ligation. *Korean J Pain* 1999; 12: 8-15.
26. Kajander KC, Wakisaka S, Bennett GJ: Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1992; 138: 225-8.
27. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC: Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain* 1990; 42: 205-13.
28. Lekan HA, Carlton SM, Coggeshall RE: Sprouting of A β fibers into lamina II of the rat dorsal horn in peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 1996; 208: 147-50.
29. Kim HJ, Na HS, Nam HJ, Park KA, Hong SK, Kang BS: Sprouting of sympathetic nerve fibers into the dorsal root ganglion following peripheral nerve injury depends on the injury site. *Neurosci Lett* 1996; 212: 191-4.
30. Sindrup SH, Jensen TS: Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55: 915-20.
31. McGeer EG, Zhu SG: Lamotrigine protects against kainate but not ibotenate lesions in rat striatum. *Neurosci Lett* 1990; 112: 348-51.
32. Leach MJ, Marden CM, Miller AA: Pharmacological studies of lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 1986; 27: 490-7.
33. Bacher A, Zornov MH: Lamotrigine inhibits extracellular glutamate during transient global ischemia in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 86: 459-63.
34. Blackburn-Munro G, Dickinson T, Fleetwood-Walker SM: Non-opioid actions of lamotrigine within the rat dorsal horn after inflammation and neuropathic nerve damage. *Neurosci Res* 2001; 39: 385-90.
35. McCleane G: 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999; 83: 105-7.
36. McCleane G: Reply to Jaques Devulder. *Pain* 2000; 86: 211-2.
37. Decosterd I, Woolf CJ: Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000; 87: 149-58.
38. Gazelius B, Cui JG, Svensson M, Meyerson B, Linderöth B: Photochemically induced ischaemic lesion of the rat sciatic nerve. A novel method providing high incidence of mononeuropathy. *Neuroreport* 1996; 7: 2619-23.
39. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y: A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-18.
40. Nozaki-Taguchi N, Chaplan SR, Higuera ES, Ajakwe RC, Yaksh TL: Vincristine-induced allodynia in the rat. *Pain* 2001; 93: 69-76.
41. Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
42. Lee TH, Wang CJ, Wu PC, Buerkle H, Lin SH, Yang LC: The thermal and mechanical anti-hyperalgesic effects of pre- versus post-intrathecal treatment with lamotrigine in a rat model of inflammatory pain. *Life Sci* 2002; 70: 3039-47.
43. Klamt JG: Effects of intrathecally administered lamotrigine, a glutamate release inhibitor, on short- and long-term models of hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 487-94.