

백서의 척추간 신경공 협착증 모델에서 Lipo-Prostaglandin E1의 정주효과

¹분당서울대학교병원 마취통증의학과, ²제주대학교병원 마취통증의학과,
³건국대학교 수의과대학 실험동물의학교실

윤혜경^{1,3} · 이평복¹ · 한진수³ · 박상현² · 이승윤² · 김양현¹ · 김용철¹ · 이상철¹

The Effect of Intravenous Lipo-Prostaglandin E1 Injection in a Rat Foraminal Stenosis Model

Hye Kyoung Yoon, M.S.^{1,3}, Pyung Bok Lee, M.D.¹, Jin Soo Han, Ph.D.³, Sang Hyun Park, M.D.², Seung Yoon Lee, M.D.², Yang Hyun Kim, M.D.¹, Yong Chul Kim, M.D.¹, and Sang Chul Lee, M.D.¹

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam;

²Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Cheju National University Hospital, Jeju;

³Department of Laboratory Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

Background: Lipo-prostaglandin E1 (Lipo-PGE₁) has vasodilating and platelet aggregation inhibitory characteristics and it has been used as a treatment for patients with blood flow dysfunction disease. Based on the mechanisms of lumbar spinal stenosis, including veno congestion, neuro-ischemia and mechanical compression, we aimed to study whether intravenous Lipo-PGE₁ injection has any therapeutic effect on hyperalgesia in a rat foraminal stenosis model.

Methods: In this study, twenty male Sprague-Dawley rats were divided into the control (n = 10) and Lipo-PGE₁ (n = 10) groups. A small stainless steel rod was inserted into the L5-6 intervertebral foramen to induce intervertebral foramen stenosis and chronic DRG compression. In the Lipo-PGE₁ group, 0.15 μg/kg of Lipo-PGE₁ were injected intravenously via a tail vein for 10 days starting from the 3rd day after operation. Behavioral testing for mechanical and thermal hyperalgesia was performed for 3 weeks after the injections.

Results: From the 10th day after Lipo-PGE₁ injection, the rats in the experimental group showed significant recovery of their mechanical threshold, and this effect was maintained for 3 weeks. No significant differences of the thermal hyperalgesia were observed between the two groups.

Conclusions: These findings suggest that intravenously injected Lipo-PGE₁ may be effective for alleviating neuropathic pain, which is the main symptom of spinal stenosis, by improving the blood flow dysfunction. (Korean J Pain 2007; 20: 15-20)

Key Words: hyperalgesia, lipo-PGE₁, spinal stenosis.

서 론

척추간 신경공 협착에 의해 유발된 후근신경절 및 주

변 신경의 만성적인 압박은 요하지통과 좌골신경통의 주요한 원인으로 알려져 있다.¹⁾ 척추관협착증의 기전 중 하나인 신경조직의 허혈이론은 말초신경근의 순환장애에 기인한 상대적 저혈상태가 그 원인으로 주장되고 있

접수일 : 2007년 3월 19일, 승인일 : 2007년 6월 11일
책임저자 : 이평복, (463-707) 경기도 성남시 분당구 구미동 300번지
분당서울대학교병원 마취통증의학과
Tel: 031-787-7495, Fax: 031-787-4063
E-mail: painfree@snuh.org

석사학위 논문임.

Received March 19, 2007, Accepted June 11, 2007

Correspondence to: Pyung Bok Lee
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 300, Gumi-doing, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea.
Tel: +82-31-787-7495, Fax: +82-31-787-4063
E-mail: painfree@snuh.org

This article is a thesis for the degree of master of veterinary medicine.

다.²⁾ 따라서 이환된 신경으로 혈액순환을 증가시키면 척추관협착증에 의해 발생한 신경인성 파행 등의 증상이 완화될 것으로 예상할 수 있다.

Prostaglandin E₁ (PGE₁)은 강력한 혈관확장 작용 및 혈소판 응집억제 작용을 가지고 있어 만성동맥폐색증 등의 혈관성 질환에 널리 사용되어 왔다.³⁾ 또한 PGE₁을 lipo화한 Lipo-PGE₁은 생체내에서 쉽게 불활성화되지 않는 특징으로 병변부위에 효율적으로 집적되는 장점을 가진다.^{4,5)} 최근에 Lipo-PGE₁ agonist를 이용한 척추관협착증에 대한 연구가 다양하게 이루어져 왔다. 하지만 척추관협착증 모델에서의 신경병증 증상에 대한 연구는 많지 않으며, 일회적 효과에 대한 연구가 많아 임상적 지표에 이용하기가 쉽지 않았다.

Hu와 Xing에⁶⁾ 의해 척추간 신경공의 협착을 유발하여 지속적인 후근신경절의 압박을 유도한 동물모델이 제시되었다. 이에 본 연구는 척추관협착증의 병태생리와 Lipo-PGE₁의 약리적 특성을 바탕으로 위의 확립된 척추간 신경공 협착 모델을 이용하여 통각과민과 같은 신경병증 통증을 유발시키고, 혈류량 개선효과를 가지고 있는 Lipo-PGE₁ agonist를 투여한 후 운동기능, 기계적 및 열 자극 역치를 평가하여 그 치료효과를 규명하고자 시도하였다. 또한 효과가 있다면 효과가 나타나는 시기와 효과의 지속시간에 대해서도 살펴보고 임상적 치료지표를 삼고자 하였다.

대상 및 방법

생후 5주, 체중 150-200 g 정도된 수컷 Sprague-Dawley 백서를 대상으로 하였다. 모든 백서는 톱밥을 깔 플라스틱 케이지(가로 × 세로 × 높이: 310 × 445 × 270)에 사육되며 한 케이지 내에 세 마리 이하로 사육하고 실내온도(22 ± 2°C), 습도(50 ± 10%), 낮/밤의 광주기성은 12/12시간인 조건에서 깨끗한 물과 사료를 공급하였다. 모든 백서는 수술 전 약 1주일 정도 사육실 환경에 순응시켰다. 또한 수술에 앞서 행동관찰 실험을 실시하여 신경병증 통증과 비슷한 통증양상을 보이는 백서는 실험에서 제외하였다. 본 실험은 동물실험위원회의 승인을 받은 후 시행하였으며 전 실험 과정이 윤리위원회의 규정에 저촉되지 않도록 진행되었다.

수술의 모든 과정을 무균적으로 실시하였다. 산소-sevoflurane (2 vol%) 마취하에 수술부위의 털을 제거한 후 알코올과 베타딘으로 피부소독을 실시하였다. 편측의 제4-6요추간의 피부를 척추를 따라서 중으로 절개하

고 척추주위의 근육들을 추간관절돌기와 추체형돌기로부터 분리하여 좌측 제5-6요추간 신경공을 노출시켜서 4 mm 길이로 자른 0.6-0.8 mm 외경의 스테인리스강 막대를 후측 중심선에서 30°, 외측평행선에서 10°로 신경공에 삽입하여 제5요추 후근신경절 위에 올려놓았다.

각 군당 10마리씩 2개의 군으로 나누어 실험을 진행하였다. 척추간 신경공 협착 모델을 확립하고 수술 후 3일째부터 10일간 Lipo-PGE₁ agonist (Eglandin[®], Wellfide Korea Co., Ltd.)를 0.15 μg/kg로 미정맥 내에 투여한 군을 실험군(n = 10), 척추간 신경공 협착 모델만 확립하고 어떠한 처치도 시행하지 않은 군을 대조군(n = 10)으로 구분하였다.

수술 후 3일째 약제를 투여한 실험군에서는 수술 전 및 수술 후 3일째 약제투여 직전, 약제투여 1일, 5일, 10일, 약제투여 종료 후 1주, 2주, 3주에 행동관찰 실험을 실시하였다. 행동관찰 실험은 운동기능의 평가, 기계적 및 열 자극에 대한 역치반응을 실시하였다. 대조군은 수술 전과 수술 후 실험군의 행동관찰 실험 시기와 동일하게 실시하였다.

기계적 자극을 평가하기 위하여 백서를 평평한 철망 위에 올려놓고 투명한 플라스틱 실험상자를 덮은 후 자극을 가하기 전 15분 동안 새로운 환경에 적응하도록 하였다. 기계적 자극에 대한 회피반응의 역치는 von-Frey 필라멘트(monofilament, Touch-Test[™] Sensory Evaluator, North Coast Medical, Inc. USA)를 사용하여 철망 밑에서 발바닥을 up-down 방식으로 6회 자극하여 구하였다. 이후 반응의 형태(O, X)와 사용하였던 마지막 필라멘트의 강도를 가지고 Dixon의 방법으로 회피반응의 50% 역치를 구하였다.⁷⁾ 수술측 병변부위에서 기계적 자극에 대한 회피역치를 구하고 수술 전(Mc)에 대한 수술 후(Mi)의 withdrawal latency 차이의 백분율을 $(Mi - Mc) / Mc \times 100$ 의 식으로 계산하였으며, 양성 퍼센트율(Mi > Mc)은 통각저하를 의미하며 음성 퍼센트율(Mi < Mc)은 통각과민을 나타내는 것으로 하였다.

열 자극을 평가하기 위하여 백서를 analgesiameter (Plantar Test[®], Ugo Basile, Italy)의 투명한 플라스틱 실험상자에 넣고 자극을 가하기 전 10-15분간 새로운 환경에 적응하도록 하였다. 열 자극에 대한 회피반응의 역치는 analgesiameter를 이용하여 발바닥 아래에서 40°C의 열을 가하여 구하였다.⁸⁾ 조직 손상을 막기 위해 열 조사를 20초로 제한하여 설정하였다. 수술측 병변부위를 최소 5분의 간격을 두고 열 자극을 4회 가하여 뒷발바닥에서의 평균 latency를 구했다. 즉 수술 전(Lc)에 대한 수술

후(Li)의 withdrawal latency 차이의 백분율을 $(Li - Lc) / Lc \times 100$ 의 식으로 계산하였으며, 양성 백분율(Li > Lc)은 통각저하(hypoalgesia)를 의미하고, 음성 백분율(Li < Lc)은 통각과민을 나타내는 것으로 하였다.

통계처리는 SPSS 12.0 통계 프로그램을 이용하여 실험군과 대조군 간의 행동관찰(운동기능의 평가, 기계적 및 열 자극에 대한 회피역치)을 통해 얻은 모든 결과에 대한 통계학적인 유의성을 검증하였다. 각 군의 행동관찰 실험 결과는 평균 ± 표준오차로 표시하였다. 관찰기간 동안 대상 군 간의 비교는 Mann-Whitney U-test로 검증하였으며 95% 신뢰구간으로 하여 P < 0.05를 통계적인 유의치로 하였다.

결 과

운동기능의 평가 결과에서 수술 전에 모든 백서는 정상적인 보행을 하였고, 수술 후 관찰기간 동안 실험군과 대조군의 운동기능에 대한 평가에서 운동신경 마비증상 등이 나타난 백서는 없었으며, 수술 직후 평균 1시간 경과 후부터 정상적인 보행을 하였다. 또한 실험군의 경우 수술 후 약제투여 기간 동안 흥분증상 또는 과호흡 등은 관찰되지 않았다.

모든 백서에서 수술 후 기계적 자극에 대한 역치가 감소하였으며 통각과민의 정도는 수술 후 3일째에 약제투여 직전부터 약제투여 5일째까지 비교했을 때 군 간에 차이가 없었다(P > 0.05). 기계적 자극에 대한 통각과민

은 실험군에서는 수술 후 3일째 Lipo-PGE₁ 투여 직전에 -97.0 ± 0.9% 정도의 기계적 통각과민이 나타났다. 약제투여 10일째부터 -48.3 ± 12.4%로 회복되는 양상이 나타나 대조군과 유의한 차이를 보였다(P < 0.05). 이후 약제투여 10일째부터 약제투여 종료 후 3주 동안 -48.3%에서 -34.5% 사이로 유지되었다. 대조군에서는 수술 후 3일째 -93.2 ± 2.7%의 기계적 통각과민이 나타났으며 실험종료 시점까지 -93.2%에서 -89.5% 사이로 유지되어 시간의 변화에 따른 기계적 통각과민이 감소되지 않음을 알 수 있었다(Fig. 1).

모델확립 이후 열 자극의 수술 전과 후에서 역치의 감소가 나타났으나 약제투여에 따른 추적 관찰기간 동안 실험군과 대조군의 열 자극에 대한 통각과민 역치의 차이가 없었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서 백서의 척추관 신경공 협착증 모델을 만들고 이로 인해 발생한 신경병증 통각과민의 증상이 Lipo-PGE₁ agonist의 10일간 정주 이후 기계적 통각과민의 현저한 회복을 보여 그 치료효과가 있음을 보여주었다.

척추관 신경공 협착에 의한 통증유발의 기전에 대해서는 두 가지 견해가 있는데 하나는 척추관의 형태 변화로 신경의 기계적인 압박에 의한다는 것과 다른 하나는 신경근의 혈행장애로 인한 신경조직의 허혈에 의해 유발

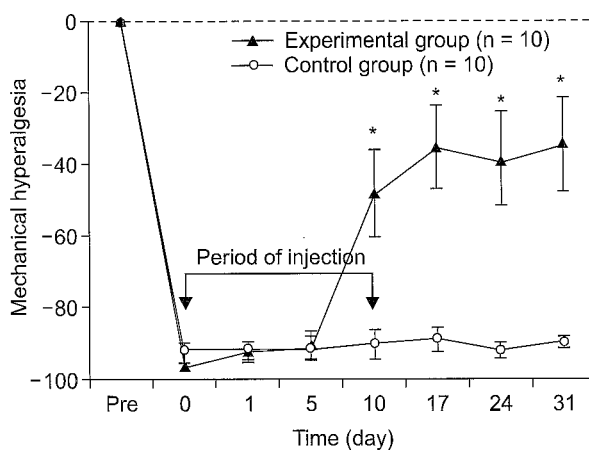


Fig. 1. The changes of the mechanical hyperalgesia in experimental and control groups. Data are mean ± SEM (%). *P < 0.05 between experimental and control groups.

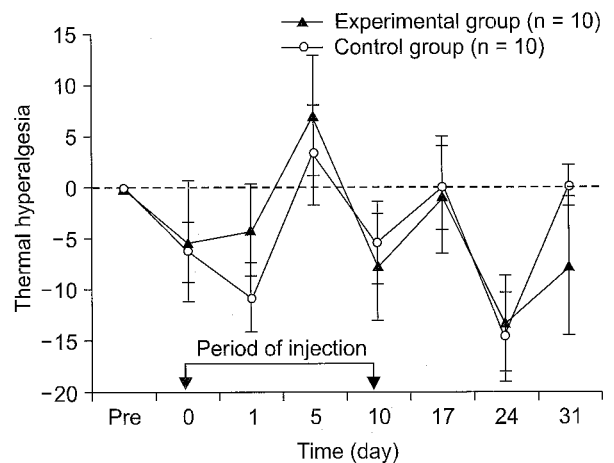


Fig. 2. The changes of the thermal hyperalgesia in experimental and control groups. Data are mean ± SEM (%). No significant differences in the thermal hyperalgesia were observed between two groups.

된다는 것이다. 신경조직의 허혈이론은 협착이 이루어진 부위에서 추골정맥총이 확장되고, 혈류가 정체되어 경막외강과 지주막하강의 압력이 올라가면 결과적으로 뇌척수압이 올라가 신경근 정맥혈의 순환이 정체되어 신경근이 저산소증에 빠지고 대사가 감소된다는 주장이다. Porter는⁹⁾ 동맥압보다는 낮고 정맥압보다는 높은 압력이 두 부위를 압박해서 동맥혈은 흘러 들어가지만 정맥혈로는 빠져나가지 못하게 되는 정맥울혈의 모식도를 통해 협착부 신경근의 혈류가 감소되는 것을 보여 주었다. 더욱이 신경근에는 신경다발막이 없고 혈관-신경 장벽이 약하여 부종 및 손상에 민감하므로 혈류의 감소는 미세순환장애와 신경손상을 일으켜 궁극적으로는 간헐적 파행이나 신경근병증이 초래된다.

따라서 저자들은 이번 연구를 통해 척추간 신경공 협착증의 원인 중 하나인 신경근의 혈행장애로 인한 신경조직의 허혈과 그로 인한 신경병증 통증 모델을 통해 강력한 혈관확장 작용 및 혈소판 응집억제 작용을 가지고 있는 Lipo-PGE₁을 투여하여 효과가 있는지 알아보고자 하였다.

Prostaglandin은 1930년 Kurzrok와 Lieb가 인간의 자궁근육조직을 인간의 정액에 접촉시켰을 때 자궁근육이 수축 혹은 이완되는 것을 관찰한 것이 시초가 되어 Goldblatt 및 Euler에 의해 1935년과 1936년에 각각 독립적으로 정액에서 평활근 수축 및 혈관확장 인자로 발견된 후 Euler에 의해 prostaglandin이라고 명명되었고 그 화학구조는 1962년 Bergstrom과 Samuelsson에 의해 알려졌다.¹⁰⁾

Prostaglandin 제제는 Moncada 등에¹¹⁾ 의해 prostacyclin (prostaglandin)이 강력한 혈소판 응집억제 인자로 발견된 것을 계기로 혈행장애성 질환에서 치료 목적으로 사용되면서 관심이 확대되었다. 이 prostaglandin 제제 중 prostaglandin E₁ (PGE₁)은 alprostadil이라고도 불리는데 주로 혈관 내 평활근에 직접 작용하여 강력한 혈관확장 작용을 나타낼 뿐만 아니라¹²⁾ 혈관내피 세포의 통합성을 유지하고 유리 산소에 의한 손상을 감소시키며, 항혈소판 작용과 혈전 용해 작용에도 관여하여 미세순환 장애를 개선하는 것으로 알려져 있다.¹³⁾

PGE₁의 약리학적인 기전은 첫째, 말초혈관 확장작용으로서 교감신경계와 무관하게 중간크기 맥관의 평활근을 직접이완시켜 혈류량을 증가시키며, 둘째, thrombin, ADP, collagen 등과 같은 혈소판 응집인자와 serotonin 등의 방출을 억제하고, 혈소판 내 cAMP 농도를 상승시켜 혈소판 응집을 억제하고,¹³⁾ 셋째, 적혈구막 변형능력을

증가시켜 혈액 유동성을 향상시킴으로써 세동맥 수준에서 혈류를 증가시키고, 넷째, 산화유리기의 생성을 억제하며, 다섯째, 호중구의 집착능을 감소시켜 호중구에 의한 혈관내피 세포의 손상을 줄인다.¹⁴⁾

PGE₁의 경정맥 투여는 Carlson과 Olsson에³⁾ 의하여 처음 시행되었는데 휴식성 동통과 혈행장애성 궤양 등의 치료에 효과가 있다고 보고되었다. 그러나 PGE₁은 화학적, 구조적으로 불안정하여 폐순환을 한 번 거치는 동안 여러 효소에 의해 약 85% 정도가 불활성화되어 지속적인 효과를 유지하기 위해서는 많은 양을 장기간 투여하여야 하는 문제점이 있어 임상적 적용에 어려움이 있어 왔다.²⁵⁾ 이를 극복하기 위해 0.2 μm의 직경을 가진 미세지방유제(lipid microspheres)에 PGE₁을 용해한 리포화제제(Lipo-PGE₁)가 개발되었다.¹⁵⁾ Lipo-PGE₁은 약제의 담체로 이용된 지방입자가 특이적으로 병변 혈관에 분포하는 특성을 이용하여 효율적으로 PGE₁을 집적시킬 수 있고, 또 생체내에서 쉽게 불활성화되지 않으며 주입부위의 자극성을 감소시키는 장점이 있다.^{4,5)} Mizushima 등은¹⁶⁾ 이를 임상에 적용하여 교원성질환 환자를 대상으로 피부궤양 및 괴저 등 말초혈관질환에서 Lipo-PGE₁의 혈관확장 효과를 이중맹검시험으로 입증하였다. 그리고 Fiessinger와 Schäfer는¹⁷⁾ 버거씨병(Buerger's disease)에서 허혈성 동통 제거와 허혈성 궤양 치유 효과를 보고하였으며, Tawata 등은¹⁸⁾ 당뇨병성 신경병을 가진 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 당뇨병증성 신경병의 증상과 진동각 역치의 호전을 보고하였다. 최근에는 대상포진후 신경통 환자에서도 유의미한 통증조절 효과가 있음이 보고되었다.¹⁹⁾

본 저자들은 이러한 Lipo-PGE₁의 허혈성 신경질환에 대한 정주효과를 척추간 신경공 협착증에 적용하여 알아보고자 본 연구를 시도하였다. 본 연구에서 사용한 실험모델은 Hu와 Xing에⁶⁾ 의해 소개된 것으로서 백서의 척추간 신경공에 스테인레스강 막대를 삽입하여 만성적인 후근신경절 압박을 시도한 모델로서 이처럼 후근신경절의 지속적인 압박은 후근신경절 주위조직에 부종을 발생시키고 혈류의 감소를 유도하여 결국 신경세포의 흥분성의 변화를 초래하게 되며, 기계적 및 열 자극에 대한 통각과민을 유발하게 된다.²⁰⁾ 따라서 이 실험모델은 임상적으로 척추간 신경공 협착을 가진 환자에서 이화된 신경의 피부분절을 따라 방사통이나 통각과민 등의 증상을 나타내는 경우에 유의할 것으로 판단하였다.

이러한 기전에 대한 이해를 근거로 하여 척추간 신경공 협착 모델을 확립한 후 신경의 기계적인 압박과 신경

근의 혈행장애에 의해 통각과민과 같은 신경병증 통증을 유발시켰다. 이것은 이후 수술 후 3일째 기계적 및 열 자극에 대한 역치가 현저히 낮아진 것을 통해 확인할 수 있었다. Lipo-PGE₁을 수술 후 3일째부터 10일간 하루에 한번씩 정해진 시간에 미정맥을 통해 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 투여하여 치료효과를 알아보았다. 수술 전 및 수술 후 관찰기간 동안 운동기능에 대한 평가는 모두 정상적인 보행을 보였다. 모든 백서에서 수술 후 기계적 자극에 대한 역치가 감소하였으며 통각과민의 정도는 수술 후 3일째 약제투여 직전부터 약제투여 5일째까지 두 군간에 차이가 없었다. 기계적 통각과민이 약제투여 10일째부터 회복되어 실험종료 시점인 약제투여 종료 후 3주 동안 효과가 지속되었다. 이러한 결과는 Lipo-PGE₁이 혈행장애 개선에 역할을 했을 것으로 판단되며 척추간 신경공 협착의 주요한 증상인 신경병증 통증의 호전을 가져온 것으로 평가할 수 있다.

Sekikawa 등은²¹⁾ 신경성 간혈과행을 주증상으로 하는 척추간 신경공 협착증 환자에 대해 Lipo-PGE₁ (0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$)을 투여한 후 laser Doppler 혈류계를 사용하여 신경근의 혈류량을 측정하고 결과 시간경과와 함께 혈류량이 증가하는 것을 관찰하였다. 또한 고양이의 요천추를 추궁절제하여 제7요추 신경근을 노출시켜 laser Doppler로 측정하고 결과 0.075와 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량에 대해서는 시간경과와 함께 혈류량이 증가하는 경향이 뚜렷하였다. 그러나 0.0375 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이하와 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이상의 용량에서는 측정시간 내에 신경근 혈류량의 증가가 나타나지 않았다. Murakami 등은²²⁾ 간혈과행을 보이는 척추관협착증 환자에게 Lipo-PGE₁을 10일간 투여하여 사지마비 억제와 통증의 호전을 보고하였다.

이후 Yone 등은²³⁾ 척추간 신경공 협착증 환자에서 Lipo-PGE₁ 투여 후 척수경(myeloscopy)을 이용하여 말총표면의 혈관이 확장되는 것을 직접 관찰하였고 말총 증상 역시 호전되는 것을 보고하였다. 그러나 약제를 투여하지 않은 대조군에서는 혈관의 확장 및 임상증상의 개선은 없었다고 보고하였다. 이러한 연구 결과는 Lipo-PGE₁이 신경근의 혈류를 증가시켜 간혈과행을 개선하는 효과가 있다는 사실을 보여주고 있으며 이번 연구의 기전을 설명해 주고 있다.

그러나 이번 연구는 만성적인 후근신경질의 압박과 그에 의한 신경병증 통증을 유발한 척추간신경공 협착 모델에서 처음으로 이 약제의 효과를 측정하는 연구이며, 더욱이 효과가 나타나는 시점을 측정하였다는 데에서 의의가 있다고 할 수 있다.

반면 약제의 투여 후 열 자극에 대한 역치의 회복이 이루어지지 않았으며, 통각과민에 대한 통계학적인 차이가 나타나지 않았다. 이 원인을 파악하기는 쉽지 않으며 여러 논란이 있으나 다른 신경병증 모델 등을 이용한 연구에서도 이처럼 기계적 이질통의 효과와 열성 통각과민에 대한 효과의 차이가 나타나는 것을 확인할 수 있다. 예를 들면 Chung 모델은 기계적 통각과민이 발현되어 일정 기간 동안 지속되는 것을 관찰하였으나 열성 통각과민은 나타나지 않는다고 보고하였으며,²⁴⁾ 또한 최근에 만들어진 Takenobu 모델에서도 같은 결과를 보이고 있다.²⁵⁾ 이러한 결과에 대해서는 기계적 통각과민과 열성 통각과민의 메커니즘이 다르게 발전하거나 백서의 연령에 따라 통각과민의 차이가 있으며 A 및 C 신경섬유의 성숙정도 및 재생속도 등의 차이에 의해 기계적 자극과 열성 자극의 반응에 차이가 온다는 견해가 있다.²⁶⁾ 물론 본 연구에서도 신경섬유의 성숙 정도 등에 의해 열 자극에 대한 통각과민의 회복이 나타나지 않았거나 아니면 유발된 열성 통각과민이 analgesiameter를 이용하여 측정하는 과정에서 오류가 발생했을 가능성도 있다. 이 부분에 대해서는 추후 연구와 검증이 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구에서는 10일간의 약물투여 후 현저한 기계적 통각과민의 개선을 보여주었는데, 5일간의 정주시에 효과는 나타나지 않고 10일에서 효과가 발현된 것에 대해서는 약제의 효과지속시간이나 측정시간에 대한 좀더 보강된 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 그러나 이번 연구에서 추론할 수 있는 것은 척추관협착증에 의한 병태생리적 소견이 정맥혈로 인한 신경조직의 허혈이 원인이 될 수 있다는 것이고, 이의 회복을 위해서는 혈관의 재생을 위한 일정한 시간이나 일회성이 아닌 반복적인 혈관확장이 필요할 것이며 이 기간이 10일간이라는 결론을 내릴 수 있을 것이다.

결론적으로 본 연구는 추간공 협착에 의한 척추간 신경공 협착증 모델을 확립한 후, 신경병증 통증의 증상인 기계적 통각과민과 열성 통각과민에 대해 Lipo-PGE₁을 10일간 투여하고 이후 3주 동안 관찰한 결과, 기계적 통각과민이 약제투여 10일째부터 회복되어 약제투여 종료 후 3주 동안 효과가 지속됨을 보여 주었다. 이러한 결과는 척추관협착증의 발병기전이 신경근의 허혈에 의한다는 이론을 뒷받침해 주는 근거가 될 수 있으며 그에 따른 신경병증 통각과민에 대해서 Lipo-PGE₁의 투여가 상당한 치료효과가 있음을 입증한 것이라고 본다. 따라서 실제 임상에서도 척추간 신경공 협착에 의한 신경병증 통증을 가진 환자에서 적절한 농도(0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$)의 Lipo-

PGE₁의 10일간의 투여가 최소한 3주 이상의 통증 완화에 효과적일 수 있다는 치료모형을 제시하고 있다. 향후 병리적 소견을 통한 역치증가의 원인에 대한 규명 및 임상환자에서의 적용을 통한 임상 데이터의 축적이 필요할 것으로 본다.

참 고 문 헌

1. Abitbol JJ, Lincoln TL, Lind BI, Amiel D, Akeson WH, Garfin SR: Preventing postlaminectomy adhesion. A new experimental model. *Spine* 1994; 19: 1809-14.
2. Ooi Y, Mita F, Satoh Y: Myeloscopic study on lumbar spinal canal stenosis with special reference to intermittent claudication. *Spine* 1990; 15: 544-9.
3. Carlson LA, Olsson AG: Intravenous prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1976; 2: 810.
4. Mizushima Y, Yanagawa A, Hoshi K: Prostaglandin E1 is more effective, when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular diseases in man. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35: 666-7.
5. Mizushima Y: Lipid microspheres as novel drug carriers. *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11: 595-600.
6. Hu SJ, Xing JL: An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat. *Pain* 1998; 77: 15-23.
7. 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.
8. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J: A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988; 32: 77-88.
9. Porter RW: Spinal stenosis and neurogenic claudication. *Spine* 1996; 21: 2046-52.
10. Gulmezoglu AM: Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000494.
11. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-5.
12. Tojimbara T, Ohsaki S, Teraoka S, Takahashi K, Kawai T, Toma H, et al: Effects of prostaglandin E1 on transplanted kidneys in dogs by laser Doppler blood perfusion monitor. *Transplant Proc* 1992; 24: 1349-50.
13. Himmelreich G, Hundt K, Neuhaus P, Bechstein WO, Roissant R, Riess H: Evidence that intraoperative prostaglandin E1 infusion reduces impaired platelet aggregation after reperfusion in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 819-26.
14. Mikawa K, Akamatus H, Maekawa N, Nishina K, Obara H, Niwa Y: Inhibitory effect of prostaglandin E1 on human neutrophil function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 51: 287-91.
15. Mizushima Y, Hoshi K: Review: recent advances in lipid microsphere technology for targeting prostaglandin delivery. *J Drug Target* 1993; 1: 93-100.
16. Mizushima Y, Shiokawa Y, Homma M, Kashiwazaki S, Ichikawa Y, Hashimoto H, et al: A multicenter double blind controlled study of lipo-PGE1, PGE1 incorporated in lipid microspheres, in peripheral vascular disease secondary to connective tissue disorders. *J Rheumatol* 1987; 14: 97-101.
17. Fiessinger JN, Schäfer M: Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lancet* 1990; 335: 555-7.
18. Tawata M, Nitta K, Kurihara A, Nagasada T, Iwase E, Gan N, et al: Effects of a single drip infusion of lipo-prostaglandin E1 on vibratory threshold in patients with diabetic neuropathy. *Prostaglandins* 1995; 49: 27-39.
19. Kanai A, Osawa S, Suzuki A, Ishimaru R, Hoka S: Effectiveness of prostaglandin E1 for the treatment of patients with neuropathic pain following herpes zoster. *Pain Med* 2007; 8: 36-40.
20. Song XJ, Hu SJ, Greenquist KW, Zhang JM, LaMotte RH: Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglia. *J Neurophysiol* 1999; 82: 3347-58.
21. Sekikawa T, Murakami M, Takahashi K, Yamagata M, Yasuhara K, Nemoto T, et al: Effects of lipo-prostaglandin E1 on blood flow and oxygen pressure in lumbo-sacral nerve roots. *J Orthop Sci* 1997; 2: 289-94.
22. Murakami M, Takahashi K, Sekikawa T, Yasuhara K, Yamagata M, Moriya H: Effects of intravenous lipoprostaglandin E1 on neurogenic intermittent claudication. *J Spinal Disord* 1997; 10: 499-504.
23. Yone K, Sakou T, Kawauchi Y: The effect of Lipo prostaglandin E1 on cauda equina blood flow in patients with lumbar spinal canal stenosis: myeloscopic observation. *Spinal Cord* 1999; 37: 269-74.
24. Kim SH, Chung JM: An experimental model of peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
25. Takenobu Y, Katsube N, Marsala M, Kondo K: Model of neuropathic intermittent claudication in the rat: methodology and application. *J Neurosci Methods* 2001; 104: 191-8.
26. Ririe DG, Vernon TL, Tobin JR, Eisenach JC: Age dependent response to thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat model of acute postoperative pain. *Anesthesiology* 2003; 99: 443-8.