

흰 쥐의 신경병증성 통증 모델에서 Gabapentin과 Milnacipran의 병용 효과

부산대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실

이 현 정 · 신 상 욱 · 장 희 정

The Combined Antiallodynic Effect of Gabapentin and Milnacipran in a Rat Neuropathic Pain Model

Hyoen Jeong Lee, M.D., Sang-Wook Shin, M.D., and Hee Jeong Jang, M.S.

Department of Anesthesia and Pain Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Background: Anticonvulsants and antidepressants are adjuvant analgesic drugs that are used widely for treating chronic neuropathic pain syndromes. The combined analgesic effect of gabapentin and milnacipran was investigated with a rat neuropathic pain model.

Methods: The rat neuropathic pain model was made by ligating the spinal nerves (L5 and L6). An intrathecal catheter was inserted into the subarachnoid space. Tactile allodynia was tested with the up-down method using von Frey hair. We determined the antiallodynic effect of intraperitoneal (I.P.) and intrathecal (I.T.) gabapentin. The combined effect of I.P. gabapentin (50 mg/kg) and milnacipran (0, 10 and 30 mg/kg) was investigated.

Results: Intraperitoneal and intrathecal administration of gabapentin increased the threshold for tactile allodynia (the ED50 was 60.6 mg/kg and 45.5 μg, respectively). Co-administration of I.P. milnacipran increased the antiallodynic effect of I.P. gabapentin in a dose-dependent fashion.

Conclusion: The combined administration of milnacipran and gabapentin may increase the total analgesic effect during treatment of neuropathic pain. (Korean J Pain 2007; 20: 8-14)

Key Words: analgesia, gabapentin, milnacipran, neuropathic pain.

서 론

신경병증성 통증은 대표적인 만성 난치성 통증으로 자발통, 이질통, 통각과민 등의 증상을 특징적으로 나타낸다. 신경병증성 통증은 신경계의 구조적 손상이나 기능적 이상으로 발생하며 조직의 침해성 손상으로 인하여 발생하는 통증과는 그 기전이 다르다.¹⁾ 따라서 이러한 만성통증의 치료에는 대표적인 진통제라고 할 수 있는

비스테로이드성 소염 진통제보다는 항경련제나 항우울제와 같은 보조 진통제로 알려진 약물들이 진통효과를 나타낸다. 이전부터 여러 항경련제와 항우울제를 신경병증성 통증의 치료에 적용하여 임상에 적용하고 있고, 신경 손상뿐 아니라 항암 치료에 의한 신경병증성 통증의 치료에 이르기까지 끊임없이 연구되고 있다.²⁻⁷⁾

원래 항간질제로 개발된 gabapentin은 다른 항간질제에 비하여 부작용이 적은 것으로 알려져 만성 통증의 치료에 널리 이용되고 있으며 여러 신경병증성 동물 실험

접수일 : 2007년 3월 20일, 승인일 : 2007년 5월 30일

책임저자 : 신상욱, (602-739) 부산시 서구 아미동 1가 10번지

부산대학교병원 마취통증의학과

Tel: 051-240-7498, Fax: 051-242-7466

E-mail: shinsw@pusan.ac.kr

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

Received March 20, 2007, Accepted May 30, 2007

Correspondence to: Sang Wook Shin

Department of Anesthesia and Pain Medicine, Pusan National University Hospital, 10, Amidong 1-ga, Seo-gu, Busan 602-739, Korea.

Tel: +82-51-240-7498, Fax: +82-51-242-7466

E-mail: shinsw@pusan.ac.kr

This work was supported for two years by Pusan National University Research Grant.

에서도 통각억제효과를 나타내고 있다.⁸⁻¹¹⁾ 항우울제 중에서는 대표적으로 삼환계 약물이 만성통증 치료에 이용되어 왔으나 항콜린성 효과나 심혈관계의 부작용 등이 나타날 수 있다. 이러한 부작용을 줄이기 위하여 항우울제 중에서도 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)나 세로토닌 노아드레날린 재흡수 억제제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)를 만성 신경병증성 통증의 치료에 시도하고 있으며 진통효과를 보고 있다.^{6,12-16)} 통증을 감소시키기 위하여 투여하는 진통제들이 서로 다른 기전으로 작용한다면 그 진통효과에 영향을 미칠 수 있을 것이다. 최근에는 신경병증성 통증 모델에서 gabapentin과 항우울제 중 하나인 venlafaxine을 함께 투여할 경우 진통효과를 감소시킬 가능성도 제기되었다.¹⁷⁾ 만성 신경병증성 통증 치료에 항간질제와 항불안제가 널리 이용되며 함께 투여되는 경우가 많다는 것을 고려하면 이 두 종류 약물들의 상호작용을 파악하고 있는 것이 만성통증환자의 약물치료에 많은 도움이 될 것이다.

이 연구는 요부 척수신경을 결찰하여 족부에 촉각성 이질통을 발생시킨 흰 쥐를 이용하여 gabapentin을 복강 및 척수강 내로 투여하여 항이질통 효과를 조사한 후, SNRI 계열의 항우울제로 알려진 milnacipran을 동시에 투여할 때 gabapentin이 항이질통 효과에 미치는 영향에 대하여 알아보기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

실험을 시작할 때에 체중이 150 g인 Sprague-Dawley 계 흰 쥐들을 대상으로 하였다. 쥐들은 12시간 간격으로 명암이 조절되는 사육실에서 물과 사료를 자유롭게 먹을 수 있도록 하였으며 모든 실험은 연구소의 동물 실험에 대한 규정을 지켜면서 시행하였다.

실험을 시작하기 전 3-4일간의 적응 기간을 가진 후 신경병증성 통증 모델을 만들었다.¹⁸⁾ 우선 쥐를 밀폐된 플라스틱 통에 넣어 산소와 isoflurane 4%를 투여하여 마취를 유도한 후 꺼내어 마스크로 산소와 isoflurane (2-3%)을 투여하여 마취를 유지하였다. 복와위로 하여 요천추부의 털을 제거하고 절개 부위를 소독하였으며 장골 능(iliac crest) 높이를 중심으로 하여 정중선에서 상하로 약 3 cm의 절개를 하였다. 허리뼈의 가시돌기 좌측으로 근막과 인대를 절개, 박리하고 좌측 5-6 추간관절과 가로돌기 일부를 제거한 후 제5, 6 요추 신경을 유리봉으로 조심스럽게 박리하여 6-0 실크 봉합사로 단단히 묶었

다. 그 후 수술 부위를 지혈하여 정리하고, 조직층을 맞추어 봉합하였다. 수술 도중의 수분 손실을 보충하기 위하여 생리 식염수 5 ml를 피하로 주사한 후 마취에서 회복시키고 실험기간 동안 우리당 한 마리씩 넣어서 사육하였다.

척수신경 결찰 일주일 후에 이질통이 발생한 쥐들에게 척수강 내 약물 주입을 위한 카테타(30 gauge polyethylene catheter, 30 G PE)를 삽입하였다.¹⁹⁾ 신경결찰 때와 같은 방법으로 쥐를 마취한 후, 뇌정위 장치를 이용하여 쥐의 두부를 고정하였다. 두개골 부위를 소독한 다음 정수리에서 경부 방향으로 약 2 cm 정중 절개를 한 다음 근육과 근막을 박리하여 환추후두막을 찾아 절개하였다. 척수강 내로 30 G PE 카테타를 8 cm 길이로 거치하여 카테타 끝을 요추부에 위치시켰다. 피부 쪽의 카테타 끝은 피하 터널로 두개골 상부에 나오도록 고정하고 카테타에 생리식염수를 주입한 후 폐쇄하여 실험 기간 중에 카테타가 막히지 않도록 주의하였으며 생리 식염수 5 ml를 피하 주사한 후 마취에서 회복시켰다. 척수강 내 카테타 거치 후 신경학적 손상이 나타나는 쥐들은 실험에서 제외하였으며 최소 5일 이상의 회복 기간을 두었다.

실험기간 동안 촉각성 이질통의 측정은 von Frey hair로 6초 이상 쥐의 발바닥을 눌러서 측정하였다. 측정 전에 우선 바닥이 철망으로 된 투명한 아크릴 상자에 약 30분간 적응시켜 쥐를 안정시켰다. 처음에 2 g의 von Frey hair로 발바닥을 눌렀으며 쥐가 발을 들거나 피하는 회피반응을 나타내면 더욱 가는 hair를, 회피반응을 나타내지 않으면 굵은 hair로 자극하였다. 회피반응이 처음으로 나타나는 첫 hair로부터 6번의 자극을 가하여 Chaplan 등의²⁰⁾ 방법을 이용하여 회피반응의 50% 역치를 계산하였으며 15 g을 cut-off 값으로 하였다.

신경병증성 통증이 유발된 쥐들에게 생리식염수 2 ml 혹은 각각 10, 30, 100 mg/kg의 gabapentin (Pfizer, MI, USA)을 생리식염수와 희석하여 2 ml로 만들어 투여하였다. 각 용량에 대한 항이질통 효과를 약물 투여 후 첫 1시간은 15분 간격으로, 이후 1시간 간격으로 5시간까지 측정하고 1일 후 측정하였다. 촉각성 이질통에 대한 항이질통 효과는 최대 가능 효과(maximal possible effect, %MPE = [(처치 후 역치 - 처치 전 역치) / (15 g - 처치 전 역치)] × 100)로 계산하여 ED50를 구하였다. 척수강 내 투여에 의한 효과를 측정하기 위하여 생리식염수 10 μ l나 동량의 gabapentin 10, 30, 100 μ g을 서서히 척수강 내 카테타를 통하여 주입하고, 생리식염수 10 μ l를 추가

로 투여하여 카테터에 남아있을 약물을 척수강 내로 투여하였다. 복강 내 약물 투여군과 같은 방법으로 gabapentin 척수강 내 투여의 ED50을 계산하였다.

Gabapentin과 milnacipran (Cypress Bioscience Inc., San Diego, CA, USA)의 복강 내 투여에 의한 병용 효과를 조사하기 위하여 복강 내로 gabapentin 50 mg/kg을 투여하고 milnacipran 10, 30 mg/kg을 복강 내 투여한 후에 나타나는 항이질통 효과를 동량의 생리식염수를 복강 내 투여한 후의 효과를 대조군으로 하여 측정하였다. 이전의 연구들에서 milnacipran 10, 30 mg/kg의 복강 내 투여에서는 항이질통 효과를 볼 수 없었다.^{14,15)}

신경병증성 통증 유발 후 약물 효과를 보는 모든 실험은 맹검법으로 측정하였다. 한 실험 개체에서 4-5번 약물 실험이 이루어졌으며 한 약물에 대한 실험을 한 후 다음 실험까지 최소한 3일 이상의 휴식기간을 가졌다.

모든 결과는 평균 ± 표준오차로 표시하였으며 Statview 5.0 program (SAS institute, Cary, NC, USA)을 이용하여 통계 처리하였다. 군 간 비교는 Kruskal Wallis법을, 군 내의 이질통 역치의 비교는 paired t-test를 시행하였으며 95% 신뢰구간(P < 0.05)을 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

척수신경 결찰술을 받은 쥐들은 von Frey hair의 자극에

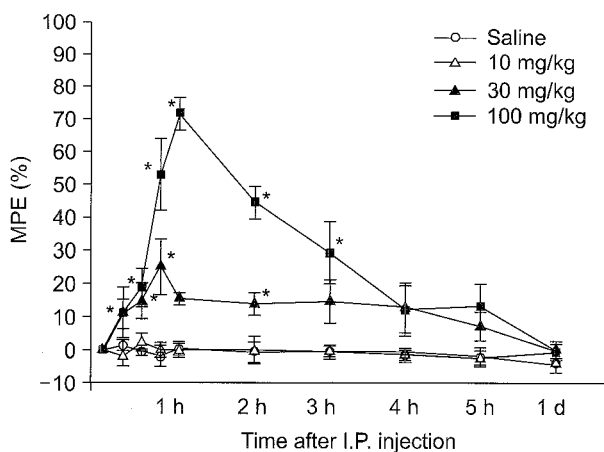


Fig. 1. Time course after intraperitoneal injection (I.P.) of gabapentin on the threshold of tactile allodynia in rat spinal nerve ligation model. Data were presented as mean ± SE of the % maximal possible effect (%MPE) after I.P. injection of gabapentin (n = 6 in each group). *P < 0.05 compared with preinjection.

대하여 측각성 이질통을 나타내었다. 먼저 gabapentin의 복강 내 투여에 의한 항이질통 효과는 10, 30, 100 mg/kg에서 용량에 따른 효과를 나타내었다. Gabapentin 100 mg/kg을 복강 내 투여한 후에는 15분이 지나 효과가 나타나서 투여 후 3시간까지 유의 있는 항이질통 효과를 나타내었다. 최소량인 10 mg/kg의 경우는 생리식염수를 투여한 것과 같이 항이질통 효과는 나타내지 않았다

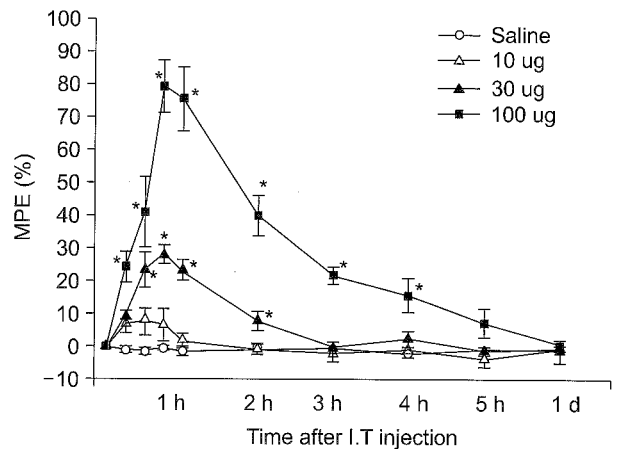


Fig. 2. Time course after intrathecal injection (I.T.) of gabapentin on the threshold of tactile allodynia in rat spinal nerve ligation model. Data were presented as mean ± SE of the % maximal possible effect (%MPE) after I.T. injection of gabapentin (n = 6 in each group). *P < 0.05 compared with preinjection.

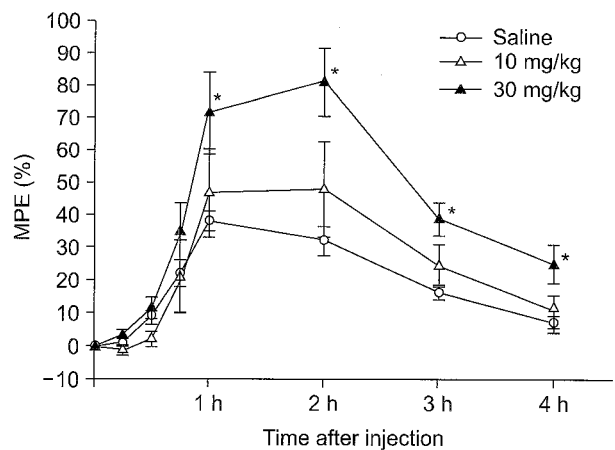


Fig. 3. The effect of intraperitoneal (I.P.) saline or milnacipran (10 mg/kg, 30 mg/kg) and gabapentin (50 mg/kg) in spinal nerve ligation rats (n= 12, 6, 6 in each group). Data were presented as mean ± SE of the % maximal possible effect (%MPE) after I.P. injection of gabapentin and milnacipran. The antiallodynic effect of gabapentin combined with milnacipran (30 mg/kg) increased compared to saline injection rats. *P < 0.05 compared with saline injection group.

(Fig. 1). 용량-반응 곡선으로 계산된 복강 내 gabapentin의 ED50는 61 mg/kg (95% confidence interval, CI 48-76 mg/kg)이었다.

Gabapentin을 척수강 내로 투여하였을 경우에도 100 μ g을 투여하여 약 15분 이후로 항이질통 효과가 나타나았고 그 효과는 용량 반응적으로 증가하였으며 투여 후 4시간까지 지속되었다(Fig. 2). 항이질통을 나타내는 척수강 내 gabapentin의 ED50는 46 μ g (95% CI 36-58 μ g)이었다.

복강 내로 gabapentin 50 mg/kg과 동시에 milnacipran을 10, 30 mg/kg을 각각 투여 받은 실험군은 생리식염수를 투여 받은 대조군에 비하여 항이질통 효과가 증가하였으며, milnacipran 30 mg/kg를 투여 받은 쥐들은 4시간의 측정기간 내내 항이질통 효과가 증가해 있었다(Fig. 3).

고 찰

말초 신경의 손상에 의한 신경병증성 통증의 양상은 자발적이며 화끈거리는 통증, 전격통이질통 등이 특징적으로 나타난다. 이 통증은 통상적인 진통제라고 할 수 있는 아편유사제나 비스테로이드성 소염진통제에 잘 반응하지 않는다.²¹⁾ 그것은 만성 신경병증성 통증의 발생 기전이 조직 침해성 손상에 의한 급성통증의 발생 기전과 다르기 때문일 것이다. 말초신경의 손상으로 인한 신경병증성 통증의 발생 기전으로 나트륨 이온 통로의 손상이나 분포의 변화, 중추 및 말초 신경계의 감각, 교감 신경계의 변성 및 중추신경계의 억제작용의 약화를 들 수 있다.¹⁾ 그런데 대부분의 소염 진통제들은 손상받은 조직에서의 cyclo-oxygenase 작용을 억제하여 통증 전달 물질의 합성을 감소시켜 통증을 감소시키므로 급성 조직 침해성 통증에는 그 효과가 뛰어나다. 그러나 말초조직의 손상을 볼 수 없는 만성 신경병증성 통증에는 말초 신경세포나 통증 전달계에서 작용하는 항경련제나 항우울제들의 진통효과가 더 큰 것이다.

이미 많은 연구에서 gabapentin이 여러 통증 상태에서 진통효과를 나타냄을 보고하고 있다. Gabapentin의 전신적 투여에 의한 진통효과와 실험으로 척수신경 결찰을 이용한 통증 모델로 이미 복강 내 투여(50 mg/kg) 후의 촉각성 이질통에 대한 진통작용이 이미 밝혀졌으며, 만성 포착성 신경손상 모델에서도 촉각성 이질통에 대한 진통효과(ED50 34 mg/kg)가 보고되었다.^{4,7)} 그 외에도 gabapentin의 전신적인 투여는 쥐의 안와하신경의

만성 포착을 이용한 삼차신경통 모델과 다른 신경 손상에서도 물리적 혹은 온각, 냉각 자극에 대한 이질통에도 진통효과를 나타내며, 최근의 보고에는 화학요법에 의한 신경병증성 통증에서 비스테로이드성 진통제와 달리 진통효과를 나타낸다고 한다.⁸⁻¹⁰⁾ 이런 만성 신경병증성 통증에 대한 진통효과 외에도 gabapentin은 급성통증 모델에서도 진통작용을 나타낸다. Gabapentin의 척수강 내 투여를 통하여 포르말린 시험과 절개통 모델에서 척수강 내 gabapentin의 효과가 증명되었고,^{22,23)} 척수신경 결찰 모델에서도 항이질통 효과를 보고하였다.²⁴⁾

본 실험과 같은 모델은 아니지만 포착성 신경병증 통증모델에서는 냉각 이질통에 대한 gabapentin의 ED50가 103 mg/kg로 나타났고, 척수 신경 결찰 모델에서는 촉각성 이질통에 대한 gabapentin의 ED50가 34 mg/kg로 보고한 연구가 있어 이 연구의 결과와는 대비된다.⁴⁾ 또한 척수신경 결찰 모델에서 척수강 내로 gabapentin을 투여할 경우 100, 300 μ g에서 Randall-Selitto 법에 의한 이질통 역치 증가를 약 2시간 가량 유지하고 있어 본 실험과 비슷한 결과를 보인다.²⁴⁾ 그러나 다른 연구들을 보면, 척수강 내 gabapentin은 100 μ g 또는 그 이상의 용량에서는 운동기능의 장애를 일으키며, 운동장애가 항 통각효과 처럼 나타날 가능성을 배제하지 못하였다.²²⁻²⁴⁾ 이 실험에서는 척수강 내 투여 gabapentin의 최대 투여량이 100 μ g이었으므로 100%의 %MPE의 효과는 얻지 못하였으나 약물을 투여 받은 쥐들에서 운동기능이 저하된 것으로 판단되지는 않았다. Cho 등의²⁴⁾ 결과와 달리 100 μ g의 용량에서 4시간 이상의 지속효과를 보인 것은 촉각성 이질통을 측정하는 방법이 서로 다르기 때문일 것으로 생각된다. Gabapentin의 용량으로는 절개통의 경우에 척수강 내 gabapentin ED50를 51 μ g (38-64 μ g)으로 제시하고 있고,²⁵⁾ 척수신경 결찰의 경우는 45.9 \pm 4.65 μ g로²⁶⁾ 본 연구의 결과(46 μ g [36-58 μ g])와 비슷한 것을 알 수 있다.

Gabapentin이 신경병증성 통증이나 다른 통증에서도 항 통각효과를 나타내는 것은 여러 기전으로 설명되고 있다. Gabapentin은 신경세포의 칼슘 이온 통로의 alpha 2 delta 아형(subunit)에 작용하여 이의 작용을 방해함으로써 특히 척수와 후근신경절의 과각작용을 감소시킨다.²⁷⁾ 척수신경 결찰에서 보이는 이질통에 이런 alpha 2 delta 아형이 연관되어 발현하고 좌골신경 결찰 모델의 쥐에서 gabapentin은 용량반응적으로 좌골신경의 이소성 반응을 억제시킨다.^{28,29)} 또한 gabapentin은 척수로의 침해성 자극 전달을 직접적으로 억제하여 항침해 효과를 나

타내며 신경 손상 여부에 관계없이 척수 후각에서 흥분성 아미노산인 glutamate와 aspartate의 분비를 감소시켜 항통각효과를 나타낸다.^{30,31)}

항우울제는 소염진통제, 아편유사제와 함께 통증 치료에 널리 사용된다. 항우울제는 만성통증으로 인한 우울증에 효과를 나타낼 뿐 아니라 자체적으로 진통 작용을 가진다. 이전부터 통증 치료에 널리 사용된 삼환계 약물은 말초 및 중추의 신경병증성 통증이나 다른 여러 만성통증에서 효과를 나타내며, 대표적인 삼환계 약물인 amitriptyline의 진통효과는 실험적 통증에서도 나타난다.³²⁾ 이러한 항우울제의 진통효과는 중추의 통증의 억제성 전달 경로 중 신경 연결부위에서 노에피네프린(norepinephrine)과 세로토닌(serotonin)의 재흡수를 차단하여 진통작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 그렇지만 우울증의 치료에 부작용의 발생 빈도가 적은 SSRI나 SNRI가 선호되듯이 만성통증의 치료에도 이런 수용체 선택적 약물이 도입되고 있다. 그 중에서도 duloxetine, venlafaxine, milnacipran과 같은 SNRI의 진통효과가 연구되고 있다.^{6,13-17)} Milnacipran은 노에피네프린과 세로토닌의 재흡수 억제에 비슷한 효과를 나타내며 다른 알파 아드레날린성이나 세로토닌, 히스타민, 무스카린, 아세틸콜린성 또는 아편유사물질 수용체에는 작용이 없는 것으로 알려져 있다.³³⁾ 만성 신경병증성 통증 모델에서는 진통효과를 나타내고 있으나 내장성 통증에서는 진통 효과를 보이지 않는다.³⁴⁾ 이 실험과 같은 척수신경 결찰 모델을 이용한 신경병증성 통증에서 milnacipran의 항이질통 효과는 100 μ g을 척수강 내로 투여하였을 경우 7시간 이상 지속되었다.¹⁴⁾

현재까지 여러 연구자들이 통증모델에서 gabapentin과 다른 약물을 함께 병용 투여하여 그 상호작용에 대하여 보고하였다. 만성 신경병증성 통증이나 술 후 통증 모델에서 척수강 내로 gabapentin과 non-NMDA antagonist 또는 clonidine을 함께 투여한 결과 항이질통 효과는 상승작용을 일으킨다.^{25,26)} 또 다른 병용 투여의 하나로 실제 임상에서 흔히 사용되는 gabapentin과 삼환계 항우울제를 들 수 있다. 이러한 병용투여는 gabapentin과 삼환계 항우울제가 서로 목표로 하는 수용체가 다르므로 신경병증성 통증의 치료에 있어서 상승작용을 일으킬 것이라는 가설에 근거한 것으로, 현재 신경병증성 통증에서 일차 치료제인 삼환계 항우울제의 투여로 충분한 효과를 보지 못한다면 gabapentin과 같은 항경련제와의 병용투여를 고려해야 한다고 언급하고 있다.^{35,36)} 하지만 gabapentin과 SNRI의 병용 투여에 관해서는 보고된 예가

거의 없다. Rode 등은¹⁷⁾ gabapentin과 venlafaxine의 병용투여 후 진통 작용의 상승효과를 볼 수 없었으며 오히려 진통 효과가 감소됨을 보고하였는데, 이에 대한 기전으로 venlafaxine에 의한 이노작용을 언급하였다. 이처럼 SNRI와 gabapentin의 병용투여의 효과에 대해서는 연구 결과들이 많지 않고 근거가 불충분하다. 저자들이 시행한 연구에서는 milnacipran을 사용하였는데 자료화시키지는 않았으나 이노의 증가는 관찰할 수 없었으며 다른 특별한 행동학적 이상들을 관찰할 수는 없었다. 이처럼 만성 통증의 치료에서 항경련제와 항우울제의 병용투여를 고려한다면 각각의 약물의 효과는 물론이고 함께 병용할 때의 상호작용에 대해서도 잘 알고 있어야 할 것으로 생각한다.

저자들은 이 연구를 통해 gabapentin과 milnacipran의 병용투여 시 상승작용을 관찰할 수 있었다. 이러한 연구 결과는 서로 다른 수용체를 통해 작용함으로써 서로 상승작용을 일으킬 것이라는 가설에 부합되는 것이다. 신경병증성 통증을 유발시킨 쥐에게 단독으로 투여해서는 항이질통 효과를 나타내지 않는 milnacipran의 용량을 gabapentin과 함께 투여 시 생리식염수와 gabapentin을 병용투여한 대조군에 비해 항이질통 효과가 상승하는 것을 관찰하였다. 이는 항경련제와 새롭게 개발된 항우울제인 SNRI의 병용투여를 위한 근거를 제공하여 신경병증성 통증에서의 사용을 고려할 수 있게 하였다.

결론적으로, 신경병증성 통증의 치료에 기존의 삼환계 항우울제뿐만 아니라 SNRI도 gabapentin과의 병용투여를 고려할 수 있으며 약물치료로 인한 부작용을 더 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 이처럼 항경련제와 항우울제를 동시에 사용할 경우 적정용량에 대해서는 좀 더 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다. 또한 약물이 줄 수 있는 전신적 효과 및 상호작용에 대해서도 관심을 기울여야 할 것이며 각각의 약물에 대한 연구가 앞으로 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
2. 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.
3. Tanelian DL, Brose WG: Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiology*

- 1991; 74: 949-51.
4. 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.
 5. 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.
 6. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RM: Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 576-84.
 7. Lynch JJ 3rd, Wade CL, Zhong CM, Mikusa JP, Honore P: Attenuation of mechanical allodynia by clinically utilized drugs in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model. *Pain* 2004; 110: 56-63.
 8. Abdi S, Lee DH, Chung JM: The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1998; 87: 1360-6.
 9. 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.
 10. Back SK, Won SY, Hong SK, Na HS: Gabapentin relieves mechanical, warm and cold allodynia in a rat model of peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 2004; 368: 341-4.
 11. Yasuda T, Miki S, Yoshinaga N, Senba E: Effects of amitriptyline and gabapentin on bilateral hyperalgesia observed in an animal model of unilateral axotomy. *Pain* 2005; 115: 161-70.
 12. Goodnick PJ: Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13: 31-41.
 13. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al: The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005; 9: 407-16.
 14. Park SC, Shin SW, Baek SH, Kim HK, Baik SW, Kim KH: The effects of milnacipran on rat pain model. *Korean J Anesthesiol* 2004; 47: 260-5.
 15. Obata H, Saito S, Koizuka S, Nishikawa K, Goto F: The monoamine-mediated antiallodynic effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 2005; 100: 1406-10.
 16. Marchand F, Alloui A, Chapuy E, Jourdan D, Pelissier T, Ardid D, et al: Evidence for a monoamine mediated, opioid-independent, antihyperalgesic effect of venlafaxine, a non-tricyclic antidepressant, in a neurogenic pain model in rats. *Pain* 2003; 103: 229-35.
 17. Rode F, Brolos T, Blackburn-Munro G, Bjerrum OJ: Venlafaxine compromises the antinociceptive actions of gabapentin in rat models of neuropathic and persistent pain. *Psychopharmacology* 2006; 187: 364-75.
 18. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
 19. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
 20. 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.
 21. Amer S, Meyerson BA: Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988; 33: 11-23.
 22. Park SS, Moon DE, Kwon OK, Jang Y, Cho EC, Jee SE, et al: The analgesic effect of intrathecal gabapentin in a rat model of incisional pain. *Korean J Anesthesiol* 1999; 37: 704-10.
 23. Choi JI, Yoo KY, Yoon MH: Effect of serotonergic receptors on the antinociception of intrathecal gabapentin in the formalin test of rats. *Korean J Pain* 2002; 15: 19-25.
 24. Cho HS, Kim MH, Choi DH, Lee JI, Gwak MS, Hahm TS: The effect of intrathecal gabapentin on mechanical and thermal hyperalgesia in neuropathic rats induced by spinal nerve ligation. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 225-9.
 25. Cheng JK, Pan HL, Eisenach JC: Antiallodynic effect of intrathecal gabapentin and its interaction with clonidine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 2000; 92: 1126-31.
 26. Chen SR, Eisenach JC, McCaslin PP, Pan HL: Synergistic effect between intrathecal non-NMDA antagonist and gabapentin on allodynia induced by spinal nerve ligation in rats. *Anesthesiology* 2000; 92: 500-6.
 27. Field MJ, Hughes J, Singh L: Further evidence for the role of the alpha(2)delta subunit of voltage dependent calcium channels in models of neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 2000; 13: 282-6.
 28. 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.
 29. Pan HL, Eisenach JC, Chen SR: Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 1026-30.
 30. Yang RH, Xing JL, Duan JH, Hu SJ: Effects of gabapentin on spontaneous discharges and subthreshold membrane potential oscillation of type A neurons in injured DRG. *Pain* 2005; 116: 187-93.
 31. Coderre TJ, Kumar N, Lefebvre CD, Yu JS: Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibition the spinal release of glutamate. *J Neurochem* 2005; 94: 1131-9.
 32. Esser MJ, Sawynok J: Acute amitriptyline in a rat model

- of neuropathic pain: differential symptom and route effects. *Pain* 1999; 80: 643-53.
33. Mochizuki D, Tsujita R, Yamada S, Kawasaki K, Otsuka Y, Hashimoto S, et al: Neurochemical and behavioural characterization of milnacipran, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor in rats. *Psychopharmacology* 2002; 162: 323-32.
34. Shin SW, Eisenach JC: Peripheral nerve injury sensitizes the response to visceral distension but not its inhibition by the antidepressant milnacipran. *Anesthesiology* 2004; 100: 671-5.
35. Ross EL: The evolving role of antiepileptic drugs in treating neuropathic pain. *Neurology* 2002; 55(Suppl 1): 41-6.
36. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
-