

## DBA/2 계열 마우스의 절개통증에서의 행동양상

가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 마취통증의학교실, \*중앙대학교 의과대학 마취통증의학교실

배 다 현 · 박 수 석 · 우 영 철\*

### Incision-induced Pain Behaviors in the DBA/2 Mouse

Da Hyoun Bae, M.D., Soo Seog Park, M.D., and Young Cheol Woo, M.D.\*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University College of Medicine, Incheon, \*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Joong Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Because genetic manipulation is commonly accomplished in mice, mouse models for pain have advanced our understanding of the mechanisms of persistent pain. The purpose of this experimental study is to develop a mouse model for understanding incision induced postoperative pain.

**Methods:** A longitudinal incision was made at the hindpaw of male DBA/2 mice. The withdrawal frequency (WF) from applications of von Frey filaments and the response frequency (RF) to blunt mechanical stimulation were examined in an incision group and a control group. The withdrawal latency (WL) to radiant heat and a pain score based on weight bearing were also measured. Tests were performed 1 day before incision, and 2 hours, 1-3 days, 5 days and 7 days after incision.

**Results:** The WF for the strongest filament was  $35.0 \pm 9.1\%$  before incision and this increased to  $100.0 \pm 0\%$  at 2 hours and to  $65.0 \pm 9.1\%$  at 7 days after incision. The RF to the blunt stimulus was  $4.1 \pm 4.1\%$  before incision and  $100.0 \pm 0.0\%$  at 2 hours and  $42.8 \pm 10.8\%$  at 7 days after incision. The WL was  $6.6 \pm 0.5$  sec before incision and  $2.4 \pm 0.3$  sec at 2 hours and  $5.9 \pm 0.6$  sec at 7 days after incision. The pain score increased from  $1.1 \pm 0.8$  to  $7.4 \pm 1.5$  at 2 days after incision.

**Conclusions:** A mouse model of acute postoperative pain was developing by making a surgical incision in the mouse hindpaw. Mechanical hyperalgesia and allodynia lasting for several days demonstrate that this model has similarities to the human post-operative pain state. Future studies will allow us to further investigate the genetic and molecular mechanisms of incisional pain. (Korean J Pain 2008; 21: 18-26)

**Key Words:** allodynia, hyperalgesia, incision, mouse, postoperative pain.

### 서 론

수술 후 일어나는 통증은 급성통증의 가장 흔한 형이며 수술 후 효과적으로 진통을 함으로써 수술 후 회복을 빠르게 하며 유병률, 사망률을 감소시킬 수 있고 환자의 만족감을 높일 수 있을 것이다.

지금까지 주로 흰쥐를 이용한 화학적 자극, 염증, 열자극 등으로 여러 통증실험동물모델을 만들어서 연구한 결과 말초신경감작, 중추신경감작, 형성성(plasticity), 선행진통(pre-emptive analgesia) 등이 급성 통증의 기전에 작용한다는 것이 알려지면서 수술 후 통증 기전의 이해에 많은 진전이 있었다.<sup>1,2)</sup>

최근 임상적으로 수술 후 통증과 가장 비슷한 흰쥐의

접수일 : 2008년 1월 24일, 승인일 : 2008년 2월 27일  
책임저자 : 박수석, (403-720) 인천시 부평구 부평6동 665  
가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 마취통증의학과  
Tel: 032-510-5518, Fax: 032-510-5518  
E-mail: sspark7@yahoo.co.kr

Received January 24, 2008, Accepted February 27, 2008  
Correspondence to: Soo Seog Park  
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University College of Medicine, 665, Bupyeong 6-dong, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea  
Tel: +82-32-510-5518, Fax: +82-32-510-5518  
E-mail: sspark7@yahoo.co.kr

절개통증모델을 이용하여 절개 수술 후 통증의 생물 화학적, 약리학적, 전기생리학적, 행동학적 연구를 계속하여 왔다.<sup>3)</sup> 또한 분자생물학의 발달, 특히 중합효소연쇄 반응(polymerase chain reaction)과 대용량 DNA vectors의 발달은 통증의 유전자적, 분자생물학적 수준의 연구를 가능하게 하였으며 통증에 관계하는 유전자의 과발현 혹은 특정유전자의 제거에 의하여 그 유전자의 기능을 밝힐 수 있는 것이 가능하여 통증행동에 미치는 특정 유전자의 정보를 얻고자 하는 연구가 많이 진행되고 있다. 현재 대부분의 급성통증과 만성통증의 유전자적, 분자생물학적 연구에 특정 유전자의 제거와 과발현이 용이하며 상업적으로 많은 교배종을 얻을 수 있는 마우스를 많이 이용하고 있지만, 마우스를 이용한 절개통증모델에 있어서의 통증행동양상에 대한 연구가 부족하여 절개 수술 후 통증의 유전학적, 분자생물학적 연구가 제한되고 있다. 이에 저자들의 DBA/2 계열 마우스에서의 절개통증행동양상을 관찰하여 절개 수술 후 통증의 유전자 형질 전환 마우스모델(transgenic mouse models)의 기초를 제공하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험동물

실험은 동물실험 윤리위원회의 승인을 얻어 시행하였으며, 동물관리 규정을 준수하였다.

DBA/2 계열의 체중 20-30 g의 수컷 마우스(Harlan, Indianapolis, IN., USA)를 이용하였으며 수술 전 평가와 실험환경적응을 위하여 수술 3일 전부터 매일 투명한 플라스틱 통 속에 4시간씩 두어서 실험실 환경에 적응시켰다.

수술 전일 각 군에 대한 수술 전 통증 역치와 누적통증점수를 측정하였으며 절개 수술 후 매일 절개부위를 관찰하여 감염이 있거나 벌어진 경우는 실험에서 제외하였다.

### 2. 수술

모든 실험동물은 원뿔 모양의 안면 마스크를 사용하여 1-2 (1.5%) 할로탄으로 마취를 유지하였으며, 절개군은 뒷발바닥을 10% povidone-iodine 용액으로 소독한 후 11번 수술용 칼로 발뒤꿈치에서 엄지발가락 방향으로 피부를 0.8 cm 절개하고 족저근을 들어올려 종축으로 절개하고 근육의 기시부와 연결부위는 보존하였으며 면

봉으로 가볍게 지혈한 후 6-0 나일론 봉합사로 봉합하고 항생제 연고를 절개 부위에 도포하였다.

대조군은 발바닥을 소독만 하고 같은 시간 동안 마취한 후 회복시켰으며 봉합사는 수술 후 2일에 가벼운 할로탄 마취로 제거하였으며 보통 수술 후 5, 6일에 절개부위는 치유되었다.

### 3. 수술 후 통증행동 검사

유발통증행동 검사에서 절개군 8마리, 대조군 8마리 비유발통증행동 검사에서 절개군 8마리, 대조군 8마리를 대상으로 하였으며 수술 후 스테인리스 철망에 올려놓은 후 투명한 플라스틱 통(7.5 × 10 × 7 cm)을 덮은 후 2시간 동안 회복시켰으며 회복하는 동안 걷고, 돌아다니며, 철망에서 안정을 취하는 것을 기다렸다.

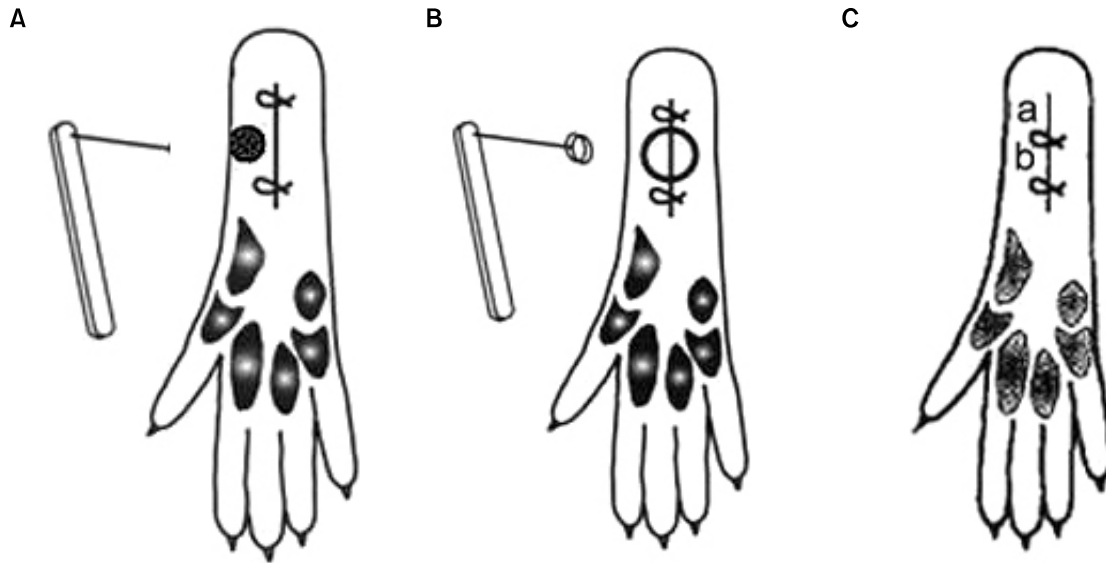
#### 1) 유발 통증 행동

(1) 점상 회피반응(punctate withdrawal responses): von Frey monofilaments (Semmes-Weinstein filament, Stoelting Co., IL., USA; 0.5-27.4 mN)를 뒷발 절개부위의 중간부위에 댄다(Fig. 1A).

각각의 filaments (0.5, 1.3, 3.4, 6.0, 14.1, 27.4 mN)를 30초 간격으로 5번씩 절개 부위 부근에 약간 구부러질 정도로 대어서 발바닥을 흔들거나, 핏거나, 도망가는 현상을 양성반응으로 간주하고, 각각의 filaments에 대한 양성 반응빈도를 계산하여 수술 후 2시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일에 측정하여 비교하였다.

(2) 비점상 회피반응(nonpunctate withdrawal responses): von Frey filament (36.3 mN)에 지름 3.0 mm의 플라스틱 원반을 부착하여서 마우스의 뒷발바닥 절개부위에 무딘 자극을 주어 3분 간격으로 3번 측정하였다(Fig. 1B). 비점상 자극에 대한 양성반응은 filament가 구부러짐 없이 플라스틱 원반의 자극으로 발을 피하거나, 들어올리는 행위로 하여 그 반응빈도를 측정하여 수술 후 2시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일에 비교하였다.

(3) 열자극 회피반응시간(withdrawal latencies to heat): 두께 3 mm의 열 강화 유리판에 마우스를 옮겨 마우스가 안정될 때까지 기다린 후 지름 6 mm의 50 W 투사 열등(projector lamp)을 열 강화 유리판의 밑 부위에 대어서 절개부위의 중심부에 열을 가하였다. 마우스가 발바닥을 들거나, 핏거나 도망가는 행위를 양성으로 하고 5-10분 간격으로 3번 측정하여 평균값을 회피반응시간(withdrawal latencies)으로 하였으며 수술 후 2시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일에 측정하여 비교하였다.



**Fig. 1.** (A) Drawing of the plantar aspect of the mouse foot showing the incision and the site of application of von Frey filament (darkened circle) and (B) the plastic disk (circle). (C) The different site for von Frey testing (a: posterior part of hind paw, b: middle part of hind paw).

2) 비유발 통증 행동(누적 통증 점수, cumulative pain score): 기계적 자극에 대한 검사를 하지 않은 또 다른 절개군, 대조군 마우스에서 절개된 발과 절개되지 않은 발을 Brennan 등의<sup>3)</sup> 방법으로 체중을 실어서 절개 상처 부위를 철망에 대어 하얗게 되거나 모양이 변형되면 0, 완전히 철망에서 발을 떼면 2, 상처의 변형 없이 철망에 대면 1점으로 하여 1시간 동안 5분 간격으로 1분 동안 확대 거울을 사용하여 관찰을 하여서 0, 1, 2의 점수를 주었으며 절개된 발과 절개되지 않은 발의 12번의 점수의 차이의 합을 누적 통증 점수로 하여 수술 후 2시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일에 측정하여 비교하였다.

#### 4. 통계분석

모든 측정치는 평균 ± 표준오차로 표시하였으며 통계 분석은 Sigma stat (version 2.03, System software, USA) 프로그램을 사용하였다. 회피반응의 빈도와 시간, 통증 점수는 군내에서의 비교는 Friedman's test, 군 간의 비교는 Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney rank-sum test의 비모수 검정을 하였으며 다중 비교는 군 내는 Dunnett's test, 군 간에는 Dunn's test를 하였으며 P값이 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

### 결 과

전 실험기간 동안 동물들은 정상적으로 음식과 물을 섭취하였으며 걸음걸이도 정상적으로 보였다.

수술 전 von Frey monofilaments에 대한 점상 회피반응은 절개군과 대조군과의 차이가 없었으며 가장 큰 filament인 27.4 mN에 대한 회피 반응은 수술 전  $35.0 \pm 9.1\%$ 에서 수술 후 2시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일에  $100.0 \pm 0.0$ ,  $92.5 \pm 5.3$ ,  $90.0 \pm 5.4$ ,  $85.0 \pm 8.2$ ,  $75.0 \pm 8.2$ ,  $65.0 \pm 9.1\%$ 를 각각 나타내었다. 또한 모든 filament에서 수술 후 2시간, 1일에는 절개군과 대조군의 차이가 현저하였으며, 수술 후 2일, 3일, 5일에서도 1.3, 3.4, 6.0, 14.1 mN filaments에서 대조군과 절개군의 차이가 있었으며 수술 후 7일째에는 점차적으로 수술 전 상태로 가까워졌다( $P > 0.05$ , Fig. 2-5).

수술 전 무딘 자극(blunt stimulus)에 대한 비점상 회피 반응에는 절개군과 대조군의 차이는 없었으며 수술 후 절개군의 회피반응빈도는 수술 전  $4.1 \pm 4.1\%$ 에서 수술 후 2시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일에  $100.0 \pm 0.0$ ,  $95.9 \pm 4.1$ ,  $95.9 \pm 4.1$ ,  $83.5 \pm 6.2$ ,  $50.1 \pm 12.6$ ,  $42.8 \pm 10.8\%$ 를 각각 나타내어 대조군에 비하여 현저한 증가를 보였다 (Fig. 6).

열자극 회피반응시간은 수술 전 절개 군과 대조군과

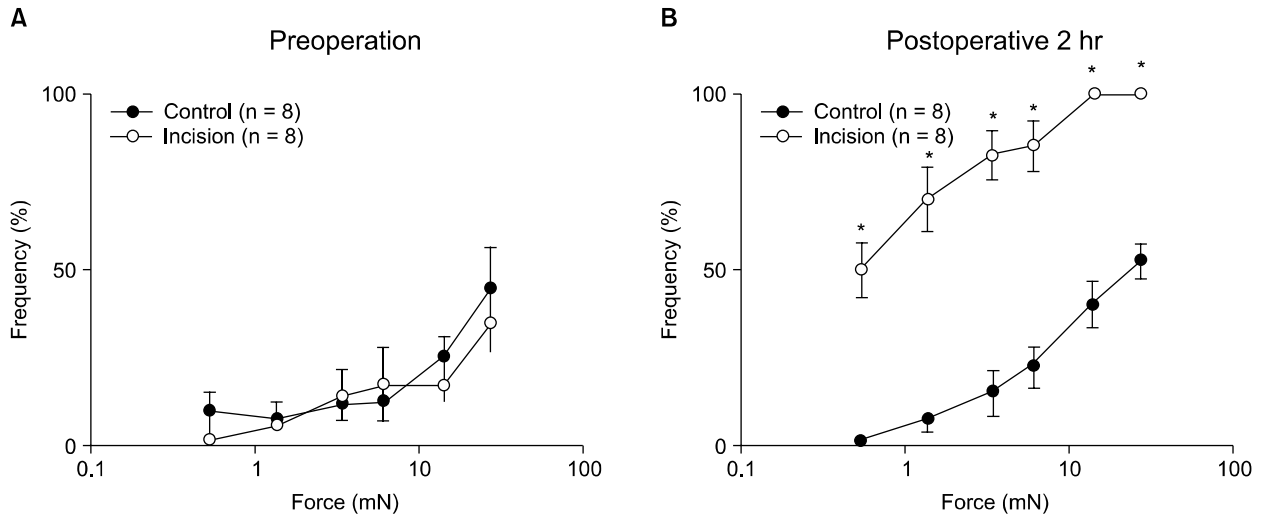


Fig. 2. Responses to mechanical stimulation of the hind paw with von Frey filaments of six intensities. Data are shown as mean % response frequency ( $\pm$  SEM) of preoperation (A), 2 hours after operation (B). \* $P < 0.05$  versus control group.

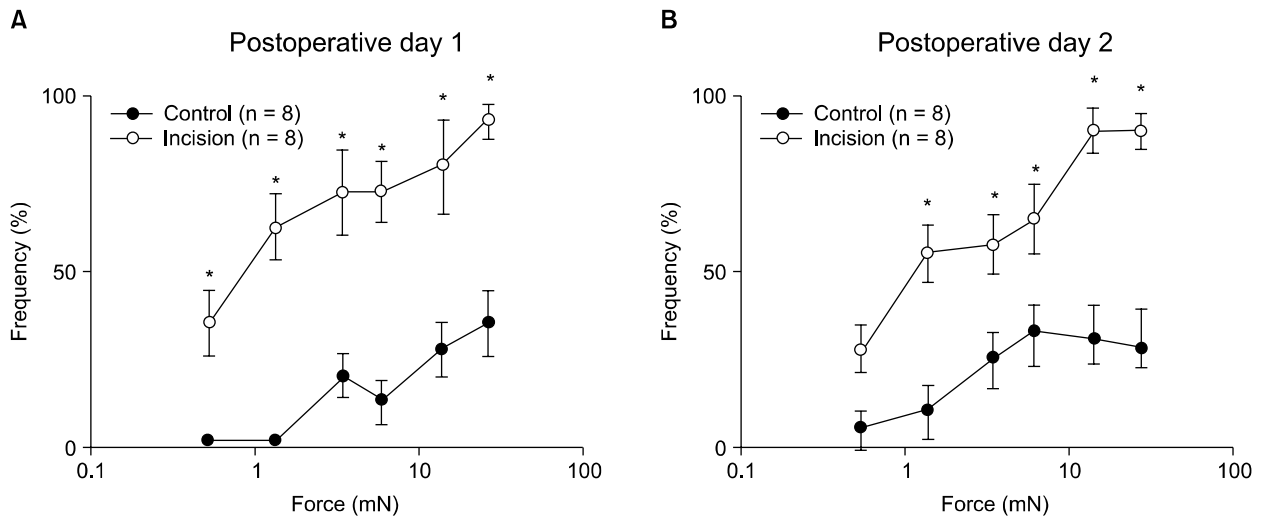


Fig. 3. Responses to mechanical stimulation of the hind paw with von Frey filaments of six intensities. Data are shown as mean % response frequency ( $\pm$  SEM) of postoperation day 1 (A), postoperation day 2 (B). \* $P < 0.05$  versus control group.

의 차이는 없었으나 수술 후 절개 군에서는 수술 전  $6.6 \pm 0.5$ 초에서 수술 후 2시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일에  $2.4 \pm 0.3$ ,  $2.7 \pm 0.3$ ,  $3.1 \pm 0.4$ ,  $4.4 \pm 0.4$ ,  $4.8 \pm 0.2$ ,  $5.9 \pm 0.6$ 초로 각각 나타나 대조군에 비하여 수술 후 2시간에서 5일 사이에 열 자극에 대한 회피반응시간이 현저히 감소되었다(Fig. 7).

비유발 통증 행동의 누적 통증 점수는 수술 전 절개군과 대조군과의 누적 통증 점수의 차이는 없었다. 수술 후 절개군의 누적 통증 점수는 수술 전  $1.1 \pm 0.9$ 에서 수술 후 2시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 7일에  $11.5 \pm 1.3$ , 10

$\pm 0.9$ ,  $7.4 \pm 1.5$ ,  $6.1 \pm 0.6$ ,  $3.3 \pm 1.5$ ,  $0.8 \pm 0.7$ 을 각각 나타내어 2시간, 1일, 2일 3일에는 절개군에 비하여 현저한 차이를 보였으며 5일째부터는 수술 전과 비슷하게 누적 통증점수가 감소하였다. 한편 대조군에서는 수술 전후로 별다른 차이를 보이지 않았다(Fig. 8).

### 고 찰

이 연구에서 저자들은 마우스 뒷발바닥의 절개수술 후 통증에 대하여 관찰한 결과 수술 직후와 1일째 기계

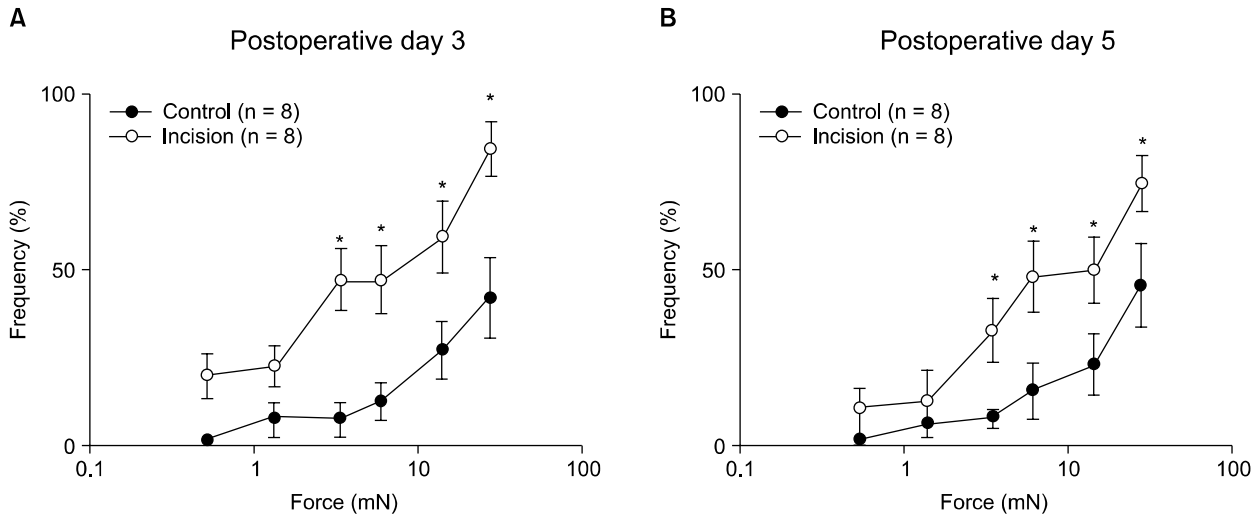


Fig. 4. Responses to mechanical stimulation of the hind paw with von Frey filaments of six intensities. Data are shown as mean % response frequency ( $\pm$  SEM) of postoperation day 3 (A), postoperation day 5 (B). \* $P < 0.05$  versus control group.

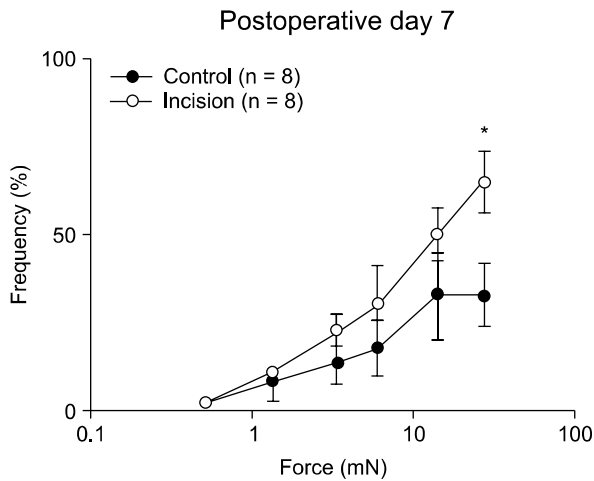


Fig. 5. Responses to mechanical stimulation of the hind paw with von Frey filaments of six intensities. Data are shown as mean % response frequency ( $\pm$  SEM) of postoperation day 7. \* $P < 0.05$  versus control group.

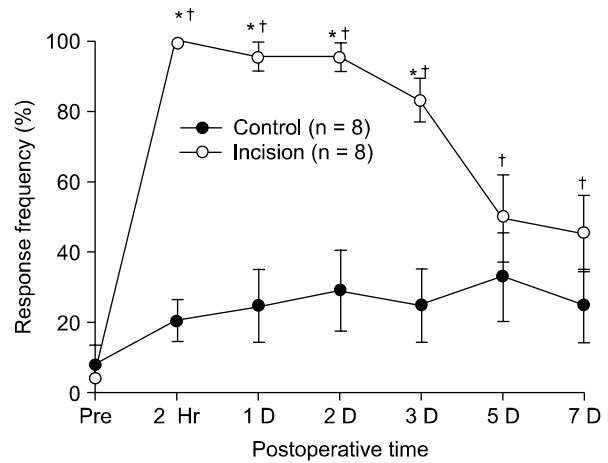


Fig. 6. Time course of withdrawal responses to a blunt stimulation after plantar incision. \* $P < 0.05$  versus control values by Mann-Whitney rank sum test, † $P < 0.05$  versus preoperative values by Friedman test and Dunnett's test.

적 자극에 대한 현저한 통각과민과 이질통을 특징적으로 보이다가 점차적으로 감소하면서 수술 후 5일까지 지속되었으며 그 후 대조군과 비슷하거나 수술 전 상태로 돌아가는 것을 관찰할 수 있었고 이를 반복적, 정량적으로 측정할 수 있었다.

또한 기계적 자극과 열 자극에 대한 통각과민과 무딘 자극에 대한 이질통의 시간경과 과정은 임상에서의 서혜부 탈장 수술과<sup>4)</sup> 담낭 절제 수술 후 통증,<sup>5)</sup> 그리고 실험동물모델에서의 흰쥐의 수술 후 절개통증의<sup>3)</sup> 특징과

시간경과 과정이 거의 일치하는 것을 관찰할 수 있었다.

절개 수술 후 통증의 특징에 대한 이해를 높이고 그 치료를 위하여 Tverskoy 등은<sup>4)</sup> 서혜부 탈장수술, Johansson 등은<sup>6)</sup> 개복담낭절제수술, Tverskoy 등은<sup>7)</sup> 자궁절제술 환자에서 수술 절개부에 직접 점차로 증가하는 힘을 적용하여 수술 후 기계적 자극에 대한 통각과민과 무딘 자극에 이질통이 특징적으로 일어난다는 것을 관찰하였으며 Inagaki 등은<sup>8)</sup> 수술절개 주변 부에 기계적 자극을 주었을 때도 2차적인 과민성통증이 일어난다고 하였다.

그러나 인체를 대상으로 하는 통증연구는 통증에 대한 주관적인 견해와 윤리적인 문제로 인한 여러 가지 한계점으로 주로 동물모델을 대상으로 통증연구를 하여왔으며 흰쥐를 이용한 수술 후 급성통증과 비슷한 화학자극(포르말린 등) 혹은 신경병증 통증모델을 만들었으나 임상적으로 절개 수술 후 시간경과에 따른 과민성통증과 이질통의 특징을 보여주지 못하였다.<sup>9,10)</sup>

Brennan 등의<sup>3)</sup> 흰쥐 뒷발바닥의 족저근을 절개 수술하여 봉합한 절개 수술 후 통증모델은 말초감작, 중추감작, 과민성통증과 축삭 이질통 등의 임상적으로 수술 후 통

증과 가장 유사한 통증모델로서 현재까지 흰쥐의 절개 통증모델을 이용하여 절개수술 후 통증의 해부학적, 전기생리학적, 약리학적, 신경 화학적 변화와 기전에 대하여 많은 연구가 있었으나 유전학적, 분자생물학적 연구의 부족으로 인하여 절개통증의 기전이 완전히 이해되지 않고 있으며 수술 후 통증의 조절에도 어려움을 겪고 있다.

흰쥐와 마우스는 Muridae 계열의 설치동물로 외형상으로는 비슷하지만 마우스는 단순히 작은 흰쥐가 아니며 유전적, 생리적, 행동학적으로 흰쥐와 다르고 실험실에서의 환경, 취급방법, 환경적응, 통증행동의 평가에도 여러 가지 어려움을 가지고 있어서 흰쥐에서의 통증행동을 그대로 마우스에 적용할 수는 없으며,<sup>11)</sup> 특히 스트레스유발성진통(stress-induced analgesia, SIA)은 통증 행동측정이나 진통제의 작용에 대한 연구에 많은 영향을 미칠 수 있는 요인으로 좁은 장소에서의 집단생활과 서로간의 싸움은 마우스에게 많은 스트레스를 준다는 사실은 널리 알려졌으며 이러한 스트레스는 SIA를 일으켜 통증에 대한 역치를 높일 수 있다고 하였다.<sup>12)</sup> 또한 반복적으로 마우스를 자주 이동시키면 흰쥐와는 달리 혈중 포도당의 농도가 증가한다는 것이 알려졌으며,<sup>13)</sup> 또한 체온도 증가하여 열 자극에 대한 통증 역치에 영향을 미칠 수 있으므로<sup>9,14)</sup> 가능한 스트레스를 적게 받는 실험실 환경을 만들어 주고 최소한으로 이동하는 것이 중요하다.

흰쥐와 마우스는 계열에 따라 정도의 차이는 있지만

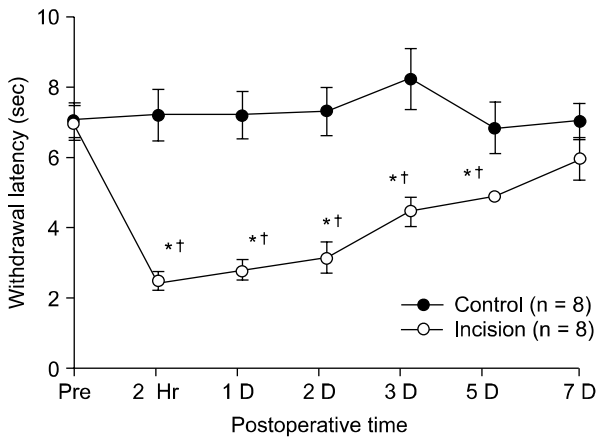


Fig. 7. Time course of withdrawal latencies to a heat lamp stimulation after plantar incision. \* $P < 0.05$  versus control values by Mann-Whitney rank sum test, † $P < 0.05$  versus preoperative values by Friedman test and Dunnet's test.

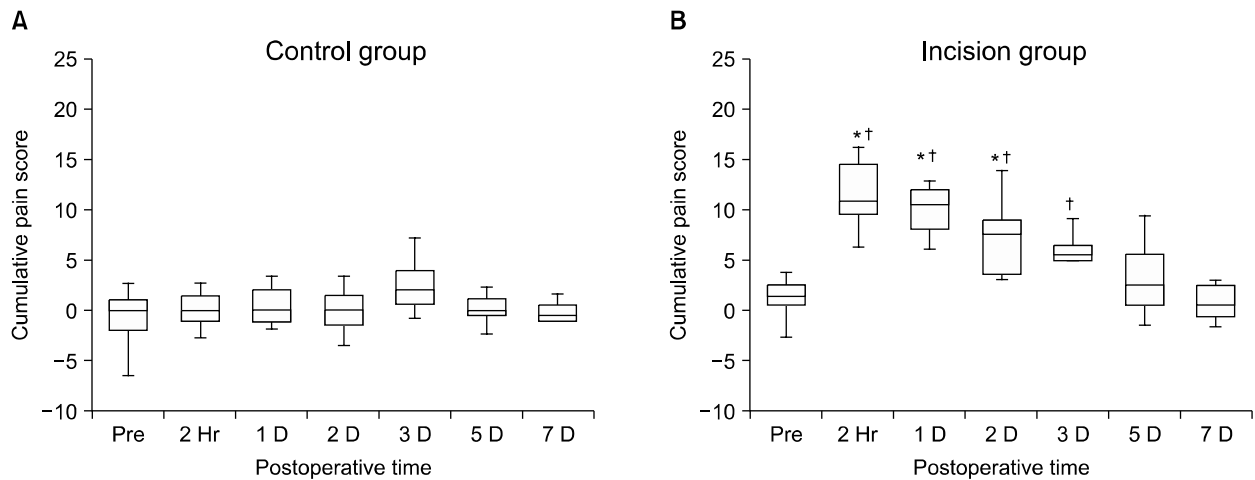


Fig. 8. Summary of the cumulative pain scores before and after surgery. The results are expressed as medians with 1st and 3rd quartiles, and 10th and 90th percentiles. (A) control group, (B) incision group. \* $P < 0.05$  versus control values by Mann-Whitney rank sum test, † $P < 0.05$  versus preoperative values by Friedman test and Dunnet's test.

새로운 환경과 자극에 노출되면 그 자극에 대하여 처음에는 현저한 공포를 나타내다가 점차적으로 감소하므로 실험실 환경에 대한 적응이 매우 중요하지만 마우스는 흰쥐에 비하여 보다 활동적이므로 통증행동 검사에 적합할 정도로 움직이지 않기 위해서는 흰쥐보다 많은 시간 동안 실험환경에 적응하는 것이 필요하였으므로 수술하기 3일 전부터 통증 행동 검사실 환경에 적응시키기 위하여 매일 4시간씩 검사실에서 환경 적응을 시켰다.

통증행동의 검사에서 가장 중요한 것은 통증행동 반응 검사를 측정하는 실험 검사실의 환경으로 대부분의 검사는 조용한 아침에 한 사람의 실험자가 측정을 하고 통증반응검사를 하는 동안 스트레스나 억압, 불안을 피하기 위하여 특별히 주의를 기울였으며 마우스는 크기가 작고 움직임이 매우 빠르므로 통증행동검사를 할 때 검사자의 능숙함과 많은 경험이 요구되었다.

통증은 통일된 한 가지 기전으로만 나타나는 것이 아니므로 여러 기전의 통증을 평가하기 위하여 그동안 여러 가지 통증 평가 방법이 개발되어 왔으며 동물실험모델에서의 평가도 임상적 통증의 특성을 고려하여서 평가하여야 한다.

실제 임상에서의 절개 수술 후 통증의 특징은 안정 시의 자발적 통증보다는 움직이거나 기침을 할 때 느끼는 통증과민성 상태의 통각과민, 혹은 평소에 전혀 통증을 일으키지 않은 가벼운 자극에 통증을 일으키는 기계적 이질통이 특징이다.<sup>4,15,16)</sup>

흰쥐나 마우스에서 절개 수술을 한 후에 기계적 자극을 주지 않았을 때 나타나는 자발적 통증 혹은 안정상태의 통증은 마취회복 후 통증으로 인한 신음소리나 철망에서 발을 떼거나 발바닥을 핥거나 하는 행위로 판단할 수 있지만 통증으로 인한 신음소리를 내는 경우는 거의 없었으며 또한 통증의 정도를 정량화하기가 어려우므로 평가의 신뢰성이 없어 이러한 통증을 동물모델에서 평가하기 위해서는 열이나 기계적 자극을 주어서 통증을 유발시키는 것이 필요하며 이 연구에서 사용한 점상 회피반응과 열 자극은 기계적 이질통의 평가에, 비점상 회피반응과 누적통증점수는 통각과민의 평가에 유리하다고 생각하여 선택하였다.

기계적 자극에 대한 과민성통증을 평가하기 위하여 많은 통증모델에서 von Frey filaments를 이용하였으며 과민성 통증평가방법은 Kim과 Chung,<sup>10)</sup> Kim 등,<sup>17)</sup> Lewin 등,<sup>18)</sup> Ren과 Dubner,<sup>19)</sup> Tal과 Bennett 등은<sup>20)</sup> 같은 filaments로 짧은 일정한 시간 동안 5-10회 절개부위에 적용하여 회피반응의 빈도를 측정하는 방법으로 관찰하

였으며 Dahl 등,<sup>21)</sup> Richmond 등,<sup>16)</sup> Brennum 등은<sup>22)</sup> 여러 개의 von Frey filaments를 힘이 증가하는 순서로 적용하여 회피반응을 일으키는 최소의 힘을 역치로 하여 평가하는 방법을 이용하였으나 어떠한 방법이 우수한 방법 인지는 아직 확실하지 않다.

본 실험에서는 기계적 자극에 대한 회피반응의 역치를 평가하기 위하여 filaments의 힘이 증가하는 순서로 같은 filaments에서 5번 적용하여 회피반응의 빈도를 측정하고 그 다음 filaments에서도 같은 방법으로 자극 강도를 달리하여 회피반응을 측정하였으며 뒷발바닥의 filaments 적용 위치는 흰쥐의 경우 뒤꿈치에 적용을 하였으나 마우스의 경우 발바닥의 크기가 흰쥐에 비해 매우 작아서 뒤꿈치보다 중간부위에 일정하게 filaments를 적용할 수 있어서 중간부위에 적용하였다(Fig. 1C).

철망에 체중을 싣는 정도에 따라서 측정하는 누적 통증 점수는 절개통증의 또 하나의 측정 방법으로 철망에 대는 절개상처부위의 변형 정도에 따라 점수를 주어서 통증의 정도를 평가하는 것으로 무딘 기계적 자극에 대한 이질통의 정도를 나타낸다고 볼 수 있으므로 임상에서 안정상태에 있는 절개 수술 후 환자에서의 시각통증 등급과는 차이가 있을 것으로 생각한다. 열이나 기계적인 자극을 주었을 때, 흰쥐에서 Carter는<sup>23)</sup> 뒷발바닥을 핥거나 점핑하는 것이 신뢰할 수 있는 통증행동이라 하였고, Espejo와 Mir는<sup>24)</sup> 핥거나 흔드는 행동을 통증행동이라고 하였으나 마우스에서는 아직 체계적으로 관찰, 보고되지 않고 있지만 저자들이 이 연구에서 관찰한 결과 대부분의 경우 자극을 주었을 때 흰쥐보다 훨씬 활발하게 빨리 반응을 보여 뒷발바닥을 핥거나 흔드는 행위는 흔히 관찰할 수 있었으나 점핑 행동은 흔히 관찰할 수 없었다.

절개 수술 후 통증에 대한 열 자극 회피 반응 시간의 감소의 의미는 아직 명확하지 않지만, Yanai 등은<sup>25)</sup> 저강도의 피부 열 자극에서는 capsaicin에 감수성이 있는 C 신경섬유, 고강도의 자극에서는 capsaicin에 감수성이 없는 A $\delta$  신경섬유에 의하여 반응을 일으켜 자극강도에 따라서 서로 다른 부위의 종류의 통증전달 신경을 자극한다고 보고하였으며, Cao 등과<sup>26)</sup> Caterina 등은<sup>27)</sup> 자극 강도에 따라서 통증에 관여하는 분자유전자가 다르다고 보고하여 어떠한 자극강도를 택할 것인가 하는 문제에 대해서는 통증의 종류와 기전에 따라서 선택되어야 하며, 그 작용기전에 대해서는 앞으로 분자생물학적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

각각의 통증평가는 그 방법에 따라서 장점과 단점을

가지고 있으며 점상이나 비점상 자극, 열 자극 회피반응의 경우 동물의 행동을 제한할 필요가 없고 정확히 일정 부위를 자극한다는 장점이 있지만 통증행동 반응이 항상 일정하지 않을 수 있고 많은 시간과 숙련된 인력이 필요하다는 단점이 있다.<sup>28)</sup>

이 동물실험모델에서는 발바닥의 피부, 근막, 근육을 절개하였다. Brennan 등은<sup>3)</sup> 흰쥐에서 피부와 근막을 절개한 군과 피부, 근막, 근육을 절개한 군의 기계적 자극에 대한 통각과민반응과 이질통에서 약간의 차이를 관찰하였으나. Cook 등은<sup>29)</sup> 근육과 심부조직의 손상이 피부만 손상되었을 때보다 보다 많은 통각과민반응을 일으킨다고 보고하였다. 따라서 피부, 근막, 근육을 절개한 모델이 피부만 절개한 모델보다 저강도의 자극에서도 신뢰할 수 있는 통증행동을 보일 것으로 생각하여 저용량의 진통제의 효과 등을 평가할 때보다 민감하게 통증행동을 측정할 수 있을 것으로 생각한다.

결론적으로 DBA/2 마우스의 절개통증행동양상은 임상에서의 절개 수술 후 통증의 특징과 매우 유사한 특성을 보여주어서 향후 절개 수술 후 통증에 관여되는 유전자, 분자생물학적 연구에 기초 모델로 이용될 수 있을 것으로 생각한다.

그러나 마우스에서의 통증행동평가는 흰쥐와는 달리 주위 환경과 마우스계열, 통증행동검사방법에 따라서 그 결과가 다르게 나올 가능성이 크므로 적합한 실험실 환경과 숙련된 인력 및 향후 보다 많은 연구가 필요하다.

**참 고 문 헌**

1. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
2. Kehlet H: Postoperative pain relief-what is the issue? *Br J Anaesth* 1994; 72: 375-8.
3. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF: Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996; 64: 493-501.
4. Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M, Bradley EL Jr, Kissin I: Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 29-35.
5. Schulze S, Roikjaer O, Hasselstrøm L, Jensen NH, Kehlet H: Epidural bupivacaine and morphine plus systemic indomethacin eliminates pain but not systemic response and convalescence after cholecystectomy. *Surgery* 1988; 103: 321-7.
6. Johansson B, Glise H, Hallerbäck B, Dalman P, Kristoffersson A: Preoperative local infiltration with ropivacaine for

- postoperative pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994; 78: 210-4.
7. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL Jr, Kissin I: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-9.
8. Inagaki Y, Mashimo T, Yoshiya I: Time-related differential effects of epidural morphine on the neuraxis. *Anesth Analg* 1993; 76: 308-15.
9. Tjølsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K: The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1992; 51: 5-17.
10. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
11. Mogil JS: The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7744-51.
12. Kelly DD: The role of endorphins in stress-induced analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 398: 260-71.
13. Smolensky MH, Halberg F, Harter J, Hsi B, Nelson W: Higher corticosterone values at a fixed single timepoint in serum from mice "trained" by prior handling. *Chronobiologia* 1978; 5: 1-13.
14. Hole K, Tjølsen A: The tail-flick and formalin tests in rodents: changes in skin temperature as a confounding factor. *Pain* 1993; 53: 247-54.
15. Mogensen T, Eliassen K, Ejlersen E, Vegger P, Nielsen IK, Kehlet H: Epidural clonidine enhances postoperative analgesia from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen. *Anesth Analg* 1992; 75: 607-10.
16. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ: Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet* 1993; 342: 73-5.
17. Kim SH, Na HS, Sheen K, Chung JM: Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. *Pain* 1993; 55: 85-92.
18. Lewin GR, Ritter AM, Mendell LM: Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. *J Neurosci* 1993; 13: 2136-48.
19. Ren K, Dubner R: NMDA receptor antagonists attenuate mechanical hyperalgesia in rats with unilateral inflammation of the hindpaw. *Neurosci Lett* 1993; 163: 22-6.
20. Tal M, Bennett GJ: Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain* 1994; 57: 375-82.
21. Dahl JB, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS, Kehlet H: The effect of pre-versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain* 1993; 53: 43-51.
22. Brennum J, Dahl JB, Møiniche S, Arendt Nielsen L: Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man: effects of pre- and post-traumatic morphine on hyperalgesia. *Pain* 1994; 59: 261-71.



23. Carter RB: Differentiating analgesic and non-analgesic drug activities on rat hot plate: effect of behavioral endpoint. *Pain* 1991; 47: 211-20.
  24. Espejo EF, Mir D: Structure of the rat's behaviour in the hot plate test. *Behav Brain Res* 1993; 56: 171-6.
  25. Yanai K, Son LZ, Endou M, Sakurai E, Nakagawasai O, Tadano T, et al: Behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H1 receptors. *Neuroscience* 1998; 87: 479-87
  26. Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, Gillespie AM, Epstein CJ, Basbaum AI: Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature* 1998; 392: 390-4.
  27. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeit KR, et al: Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306-13.
  28. Wilson SG, Mogil JS: Measuring pain in the (knockout) mouse: big challenges in a small mammal. *Behav Brain Res* 2001; 125: 65-73.
  29. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB: Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature* 1987; 325: 151-3.
-