

# Clonidine의 屈筋反射 抑制作用

漢陽大學校 醫科大學 生理學教室  
\*延世大學校 原州醫科大學 內科學教室

權相玉\* · 高相敦 · 辛弘基 · 金基淳

(1987년 5월 22일 접수)

**= Abstract =**

## Clonidine-induced Inhibition of the Flexion Reflex in the Cat

Sang Ok Kwon\*, Sang Don Koh, Hong Kee Shin and Kee Soon Kim

*Department of Physiology, School of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea*

*\*Department of Medicine, Won-ju College of Medicine, Yon-sei University*

Effect of intravenously injected clonidine on the flexion reflex was studied in 15 decerebrated and spinalized cats. The flexion reflex was elicited by electrical stimulation of the tibial nerve or the common peroneal nerve and it was recorded as single unit activity from filaments of the L6 or L7 ventral roots. In order to obtain the late flexion reflex discharges, A $\delta$  and C afferent fibers were stimulated with single or train electrical pulses respectively.

The flexion reflex, especially the late component, was markedly inhibited after intravenous administration of clonidine. The clonidine-induced inhibition of the flexion reflex was compared before and after treatment of the animals respectively with yohimbine and naloxone. The inhibitory effect on the flexion reflex of clonidine was not altered by naloxone, a  $\mu$ -opioid receptor blocker, whereas it was completely blocked by yohimbine, an  $\alpha_2$ -adrenergic antagonist.

These results indicate that clonidine inhibits the flexion reflex through excitation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors even at the spinal cord level.

**Key Words:** Clonidine,  $\alpha_2$ -antagonist, Flexion reflex, Spinal animal

## 서 론

척수내에서 체성 감각 정보의 전달과정은 연수, 뇌교 및 중뇌를 포함한 뇌간의 영향을 받는다고 하며, 특히 periaqueductal gray(PAG), nucleus raphe magnus(NRM) 및 인접한 망상체의 전기자극이나 morphine성 물질의 주입에 의해서 진통작용이 유발된다는 연구결과가 보고된 이래 이 문제에 관한 학자들의 관심이 더욱 고조되었다.

Descending inhibitory control system은 전기자극

이나(Lewis & Gebhart, 1977) morphine 및 glutamate의 국소주입에 의해(Fields et al. 1971) PAG가 흥분되면 척수에 분포하는 raphe-spinal neuron 들이 흥분되어 유해자극에 대한 척수후각세포의 반응을 억제하므로써 진통작용을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 또한 NRM은 PAG에서 기원된 자극 이외에 NRM의 전기자극 및 morphine 주입이나 말초의 receptive field에 가해진 유해자극에 의해서도 직접 자극된다고 한다(Fields et al. 1971; Guilbaud et al. 1980). 이러한 PAG 및 NRM neuron이 유해자극에 반응하는 척수후각세포를 억

제하여 진통작용을 유발하는 과정에는 *opiate* 및 *monoaminergic substance mechanism*이 관여한다고 믿어지고 있다. *Morphine*성 물질이 *PAG* 및 *NRM*에 의하여 유발된 진통작용에 관여한다는 실험적 증거들로서는 ① 뇌간과 척수후각의 *laminae I, II* 및 *V*에 *opiate receptor*가 다수 존재하고 (LaMotte et al. 1976; Pert et al. 1976), ② 뇌간의 전기자극과 *morphine* 주입에 의한 진통작용은 *naloxone* 투여에 의하여 소실되며 (Proudfit & Anderson, 1975; Oliveras et al. 1977; Du et al. 1984), ③ 척수후각 세포에 직접투여된 *morphine*에 의해서도 진통작용이 유발될 뿐만 아니라 이렇게 유발된 진통작용은 *naloxone*투여에 의하여 역시 소실된다는 사실들을 들 수 있다 (Zieglgänsberger & Bayerl, 1976).

한편 *serotonin* (5-HT)은 *monoaminergic mechanism*을 통하여 작용하는 매개물질로서 뇌간, 특히 *NRM*의 자극에 의해서 진통작용을 유발함이 거의 확실시 되고 있다. 이를 뒷받침 해주는 연구 결과로는 ① *NRM*의 *raphe-spinal neuron* 들은 *dorsolateral funiculus (DLF)*를 통해서 (Brodal et al. 1960; Basbaum et al. 1976) 척수후각 특히, *lamina I* 및 *substantia gelatinosa*와 *laminae V, VI* 및 *VIII*에까지 분포하며 (Basbaum et al. 1976; Miletic et al. 1984), ② *PAG*와 *NRM*의 전기자극 및 *morphine* 주입에 의한 진통효과는 *DLF*의 절단에 의해 소실되고 (Basbaum et al. 1976; Basbaum et al. 1977), ③ 유해자극과  $A\delta$  및 *C*섬유의 전기자극으로 유발된 *spinothalamic tract cell*의 반응이 *NRM*을 비롯한 뇌간의 자극에 의해 선택적으로 억제될 뿐만 아니라 이들 억제반응은 *serotonin* 차단제에 의하여 유의하게 경감된다는 사실 등 (Yeziarski et al. 1982; Gerhart et al. 1984)을 들 수 있다. 또한 *NRM*이나 뇌간의 *serotonergic neuron*을 파괴하므로써 척수내 5-HT를 고갈시키면 *morphine* 투여에 의한 진통작용이 소실된다는 연구결과 (Vogt, 1974; Proudfit & Anderson, 1975)는 *morphine* 투여에 의한 진통작용에 5-HT가 관여함을 시사한다.

한편 *monoaminergic mechanism*에는 5-HT 뿐만 아니라 *catecholamine* 동작성 물질도 관여한다는 사실을 지적한 연구보고도 적지 아니하다. *Morphine* 및 *serotonin agonist* 투여에 의한 진통작용이

*noradrenaline*의 고갈이나  $\alpha$ -blocker의 전처치에 의해 소실되며 (Kuraishi et al. 1979; Proudfit & Hammond, 1981; Pang & Vasko, 1986), 또한 뇌간의 *noradrenergic neuron*은 척수후각, 특히 *substantia gelatinosa*를 비롯한 표면층에 다수 분포한다는 사실 (Satoh et al. 1977; Crutcher & Bingham, 1978; Karoum et al. 1980)도 밝혀져 있다. 뇌간의 *NRM*등에 *phentolamine*을 주입하거나 전기자극을 가하면 진통작용이 유발된다고 하며, 특히 전기자극의 경우에는 척수내 5-HT 및 *noradrenaline*의 방출량이 증가되는데 이와 같은 반응은 *serotonin* 및 *noradrenaline* 차단제의 투여로 각각소실 된다고 보고 된바 있다 (Hammond et al. 1985; Sagen & Proudfit, 1985). 또한 척수내로  $\alpha$ -adrenergic agonist를 직접 주입해도 척수 후각의 *nociceptor*를 억제하여 통각 역치가 증가되며, 증가된 통각 역치는  $\alpha_2$ -adrenergic antagonist인 *yohimbine*의 투여로 정상으로 회복된다는 사실 (Headley et al. 1978; Fleetwood-Walker et al. 1985)은 *catecholamine* 동작성 물질이  $\alpha_2$ -adrenergic receptor를 통하여 척수에서도 직접 작용한다는 것을 시사한다.

1962년 부터 주로 고혈압치료의 목적으로 합성된 *clonidine*은  $\alpha_2$ -receptor agonist로서 1970년대 후반에 가서야 혈압강화 작용이외에도 진통작용이 있다는 사실이 밝혀졌다. *Clonidine*의 진통작용에 관한 실험에서는 주로 흰쥐 (rat)와 생쥐 (mouse)를 포함한 설치류를 실험동물로 사용하여, 이들 동물이 유해자극에 대해서 나타나는 행동 (*hot plate test*, *tail flick test* 및 *vocalization test* 등)을 통각의 지표로 삼는 것이 상례이다. *Clonidine*은 투여용량에 비례하여 진통작용을 유발하며, 피하 또는 복강내로 *clonidine*을 투여하였을 때보다는 (Paalzow, 1974; Bentley et al. 1977; Tchakarov et al. 1985) 뇌실내로 투여하였을 때 (Schmidt et al. 1974; Marwaha, 1984) 더욱 강력한 진통작용이 유발된다는 사실은 *clonidine*의 진통작용이 주로 뇌간을 포함한 *supraspinal mechanism*에 의해서 매개됨을 암시한다. Ossipov와 Gebhart (1983)는 *supraspinal mechanism*이 뇌간의 어느부위에서 매개되는 지를 구명하기 위하여 *PAG*내로 *clonidine*을 투여한 결과 통각역치의 변동이 없음을 관찰하고 *PAG*는  $\alpha_2$ -receptor mediated antinocicep-

tion에는 관여하지 않는다고 기술한 바 있으나, clonidine에 의한 진통작용이 PAG와 NRM을 포함한 뇌간에서 매개된다는 주장이 현재로서는 우세하다. 최근 Wang 등(1985)은 원숭이의 jaw opening reflex을 이용한 실험에서 뇌실내로 투여된 clonidine은 periventricular gray, PAG 및 dorsal raphe nuclei 등에 작용하여 진통작용을 유발한다고 하였으며, 또한 O'Neill과 Haigler(1985)도 iontophoresis에 의해서 뇌교망상체에 clonidine을 투여한결과 유해자극에 대한 반응이 억제될 뿐만 아니라 증가된 통각의 역치는 yohimbine의 투여에 의하여 정상으로 회복됨을 관찰할 수 있었다고 하였다. 한편 Sagen과 Proudfit(1985)는 NRM내로 투여된 clonidine에 의하여 증가된 통각의 역치는 yohimbine 투여에 의하여 회복되며 phenylephrine에 의하여 감소된 통각역치는 prazosin 투여에 의해서 다시 회복된다는 실험결과로 부터 clonidine은 presynaptic  $\alpha_2$ -receptor와 결합하여 NRM neuron에 대한 억제작용을 감소시키므로써 상대적으로 raphe-spinal neuron을 자극한 것과 같은 결과를 초래하며 이와 동시에 raphe-spinal neuron의 분지가 locus coeruleus (LC)도 자극하여 척수후각내에 존재하는 nociceptor를 억제하므로써 통각역치를 증가시킬 것 이라고 주장하였다. 그러나 대부분의 실험에서 통각의 지표로 사용한 tail flick reflex 자체가 척수 반사라는 사실과 tail flick test를 이용한 실험에서 spinalization 후에도 clonidine에 의한 진통효과가 관찰된다는 연구보고(Spaulling et al. 1979b; Zemlan et al. 1980)는 clonidine의 진통작용이 spinal mechanism을 통해서도 매개될 수 있음을 암시해 준다.

이상에서 보다시피 clonidine의 진통작용은 supraspinal mechanism 뿐만 아니라 spinal mechanism에 의해서도 일어날 가능성을 완전히 배제할 수 없으며, 또한 clonidine의 진통효과에 morphine이 관여하는지에 대해서도 의견이 상반되고 있다(Spaulling et al. 1979a; Tchakarov et al. 1985; Wang et al. 1985). 본 실험은 척수동물의 굴근반사를 이용하여 clonidine이 작용하는 neuronal level과 이의 작용기전을 구명하고자 시행되었다.

## 실험 재료 및 방법

본 실험에서는 성숙한 고양이(2.5~3.5 kg) 15마리를 자웅의 구별없이 사용하였으며, ether로 전 마취 시킨 상태에서 하구와 상구 사이를 절단하여 제뇌동물을 만들었다. 제뇌동물을 만든다음 ether마취를 중단하고 인공호흡기로 호흡을 유지시키면서 pancuronium bromide(0.5 mg/kg)를 정맥주사하여 근육을 마비시켰으며, 그 후 전 실험기간을 통하여 신경자극시 나타나는 하지의 근수축 반응을 관찰하면서 필요시에는 일정량의 pancuronium bromide(0.5 mg/kg)를 추가로 정맥주사하였다. 한편 동맥압의 기록과 여러가지 약물주입을 위하여 경동맥과 요골정맥에 각각 polyethylene관을 연결하였다.

배측 정중선을 따라 피부를 절개하여 흉수를 노출한 후, 제 12 및 13흉수 사이를 핀셋으로 강하게 압박(약 10초간씩 2회)하여, 척수를 파고하므로써 척수동물을 만들었으며 척수동물을 만든 후 적어도 5시간이 경과한 후에 굴근반사를 기록하였다. 또한 굴근반사의 유발과 기록을 위하여서는 경골신경 및 총 비골신경을 분리함과 아울러 제 4요추 및 제 2천추간의 척수를 노출시켰다. 이상의 수술이 완료된 후 실험동물을 뇌 고정장치에 고정하여 모든 실험을 진행하였으며, 신경조직의 건조를 방지하기 위하여서는 액체 파라핀 pool(37°C)을 만들었고, 파라핀 pool의 온도는 온수가 순환되는 heating coil을 이용하여 일정하게 유지하였다.

굴근반사는 경골신경 혹은 총 비골신경의 입력을 가장 많이 받는 제 6 혹은 제 7요수의 척수 전근을 dorsal root ganglion에 인접한 부위에서 절단한 후, 수술현미경하에서 가능한 한 작은 다발로 분리한 후, 이들 신경 다발로부터 기록하였으며, 경골신경 혹은 총 비골신경에 전기자극을 가하여 굴근반사를 유발하였다. 굴근반사의 유발을 위한 전기자극의 강도는 말초신경의 자극시 기록되는 cord dorsum potential을 지표로하여, A $\alpha$ β 섬유 역치의 배수로 표시하였으며, 또한 자극지점에서 기록지점까지의 전도속도를 계산하여 A $\alpha$ β, A $\delta$  및 C섬유의 자극에 대한 반응을 분류하였다. 한편 A $\alpha$ β 및 A $\delta$  섬유의 자극시에는 단일자극을 가하였으며 C섬유의 자극시에는

60Hz의 빈도를 가지는 3개의 train stimuli를 가하였다. 말초신경 자극에 의하여 유발된 굴근반사는 증폭, 여과한 후 storage oscilloscope (Hitachi, Model V-134)에 storage 시킨 후 polaroid camera (Tektronix, Model C-12)로 직접 사진을 찍어 비교, 분석하였다.

이상의 방법에 의하여 유발된 굴근반사에 미치는 clonidine의 영향을 구명하고자 체중 kg당 20 $\mu$ g 및 50 $\mu$ g의 clonidine (Sigma)을 정맥주사한 후에 유발된 굴근반사를 clonidine 투여 전 반사와 비교하였다. 한편 clonidine에 의한 굴근반사의 억제기전을 구명하고자  $\alpha_2$ -adrenergic receptor 만을 선택적으로 차단하는 yohimbine (150 $\mu$ g/kg) (Sigma)과  $\mu$ -opioid receptor 차단제인 naloxone (0.1 mg/kg) (Sigma)을 정맥주사한 후 굴근반사에 미치는 clonidine의 효과를 관찰하였다. Clonidine과 yohimbine은 정맥주사한 후 약 30분에, naloxone은 약 5분후에 그 효과가 최대로 나타나기 때문에 약물투여 후 각각 30분 및 5분에 굴근반사를 유발시켰다.

## 실 험 결 과

Clonidine이 굴근반사에 미치는 영향을 알고저 체중 kg당 20 $\mu$ g 및 50 $\mu$ g의 clonidine을 정맥주사한 바 나타난 굴근반사의 변화는 그림 1과 2에서 보는 바와 같다. 일반적으로 clonidine의 투여용량에 비례하여 굴근반사가 억제되는 경향을 볼 수 있었으며, 또한 A $\delta$  및 C섬유의 자극에 의해서 유발된 반응은 현저하게 억제되었으나, A $\alpha\beta$  섬유의 자극에 의해서 유발된 반응은 투여용량에 관계없이 아무런 영향을 받지 않는 선택적 억제작용이 있음을 알 수 있었다. A $\delta$  섬유의 자극에 의해서 유발된 굴근반사의 경우 50  $\mu$ g/kg의 clonidine을 투여하면 전도속도가 약 10 m/sec 미만의 느린 성분에 의한 반응은 완전히 소실되었으나 A $\delta$ 섬유 중에서도 빠른성분에 의한 반응에는 영향을 미치지 아니하였으며, C섬유의 자극에 의해서 유발된 굴근반사도 C 섬유성분 중 특히 느린 성분에 의한 반응이 현저하게 억제되었다.

Clonidine에 의한 굴근반사의 억제작용에 opioid substance가 관여하는지의 여부를 밝히고저

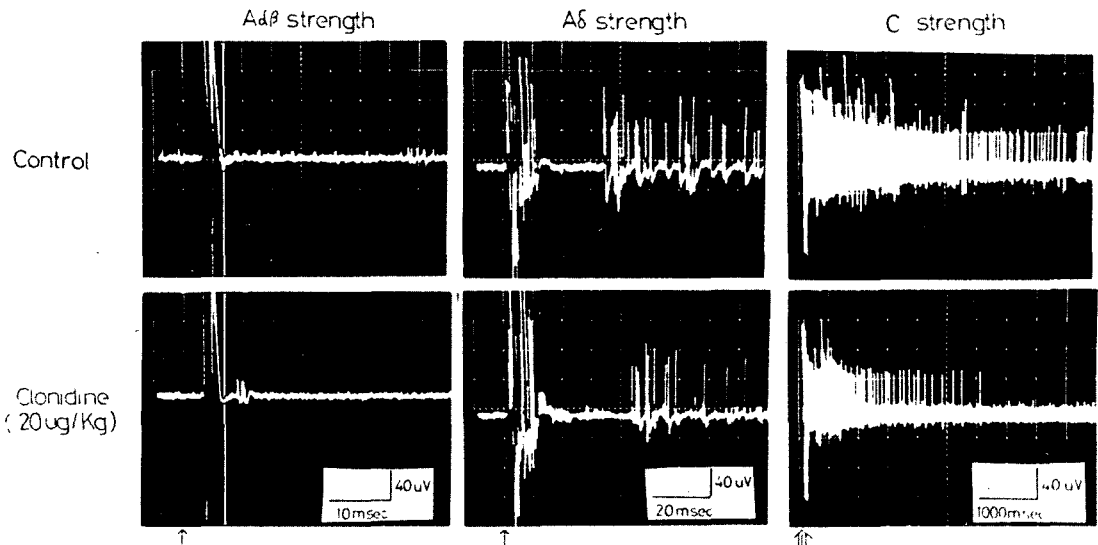


Fig. 1. Changes in the early and late components of the flexion reflex induced by intravenous administration of clonidine (20 $\mu$ g/kg). Arrows indicate the time when stimuli were applied. Stimulus strength was 2T (0.1 msec) and 10T (0.1 msec) for activation of A $\alpha\beta$  and A $\delta$  fibers respectively and 120T (0.5 msec) for C fibers.

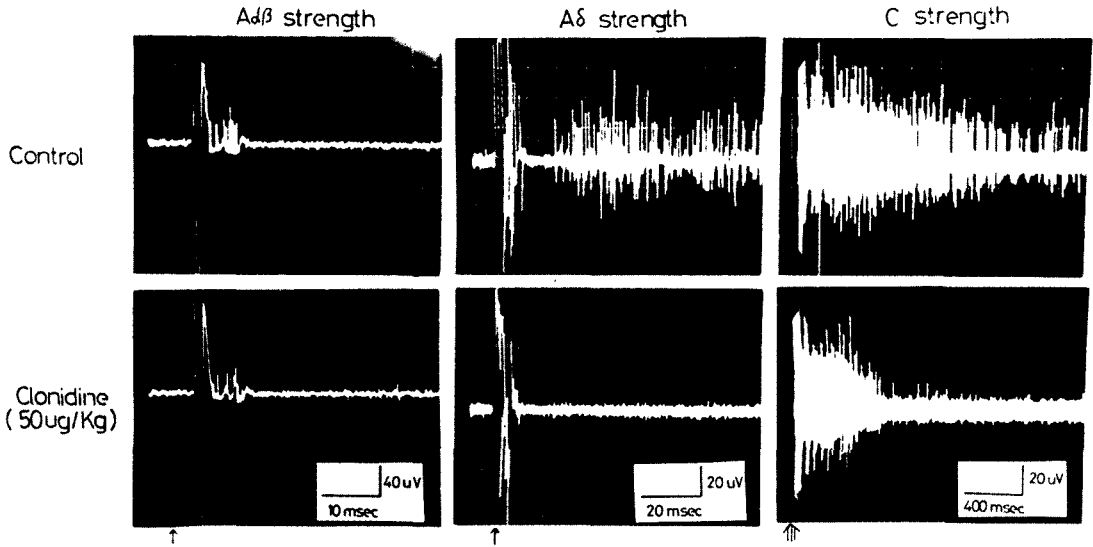


Fig. 2. Changes in the early and late components of the flexion reflex induced by intravenous administration of clonidine ( $50\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Arrows indicate the time when stimuli were applied. Stimulus strength was 2T (0.1 msec) and 15T (0.1 msec) for activation of  $A\alpha\beta$  and  $A\delta$  fibers respectively and 230T (0.5 msec) for C fibers.

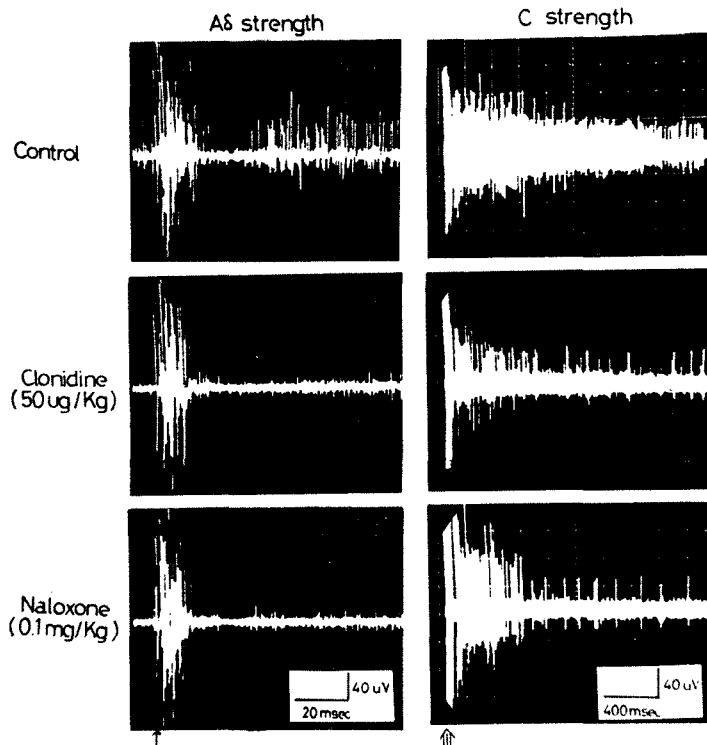


Fig. 3. Effects of naloxone (0.1mg/kg) on the clonidine-induced inhibition of the flexion reflex. Arrows indicate the time when stimuli were applied. Stimulus strength was 20T (0.1 msec) for activation of  $A\delta$  fibers and 300T (0.5 msec) for C fibers.

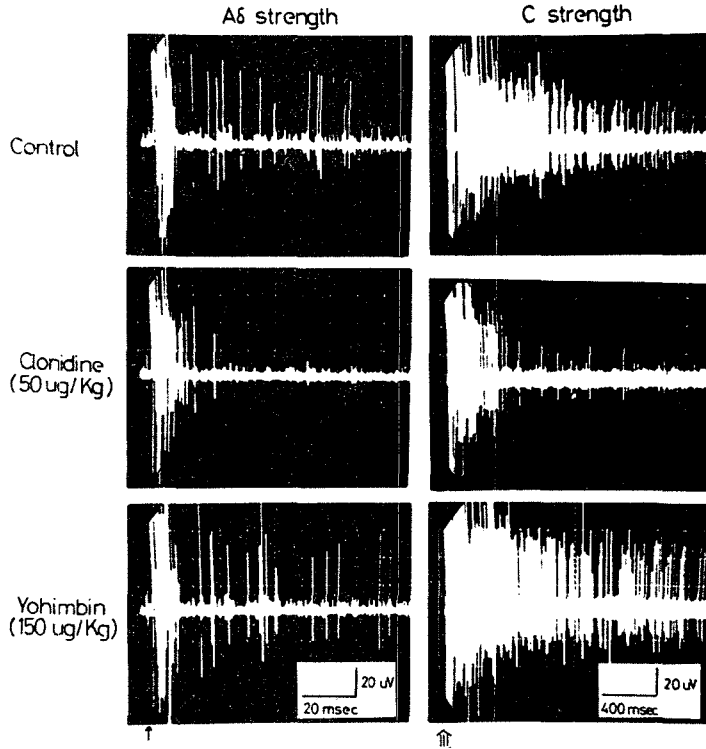


Fig. 4. Effects of yohimbine (150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) on the clonidine-induced inhibition of the flexion reflex. Arrows indicate the time when stimuli were applied. Stimulus strength was 60T (0.1 msec) for activation of A $\delta$  fibers and 400T (0.5 msec) for C fibers.

naloxone을 투여한 후 clonidine이 굴근반사에 미치는 효과를 관찰하였는 바 그 결과는 그림 3에서 보는 바와 같았다. A $\delta$  및 C섬유의 자극에 의한 굴근반사에 대한 clonidine의 억제효과는 naloxone 투여에 의하여 하등의 영향을 받지 않았으며 C섬유 자극에 의해서 유발된 반사중 빠른 성분에 의한 반응이 naloxone 투여에 의하여 약간 증가되는 듯한 경우도 있었으나 대체적으로 볼 때 별 영향은 없었다. 이러한 본 실험의 결과는 clonidine의 굴근반사 억제작용이 적어도 opioid receptor중  $\mu$ -receptor를 통해서 매개되지 않음을 암시해 준다.

한편 clonidine에 의해서 유발된 굴근반사의 억제작용이 adrenergic receptor를 통해서 매개되는지를 구명하고자 clonidine을 투여한 후 굴근반사가 억제된 상태에서 yohimbine을 투여하였는 바 그 결과는 그림 4에서 보는 바와 같다. A $\delta$  및 C 섬유 자

극에 의한 굴근반사는 clonidine 투여에 의하여 완전히 억제되었으며 yohimbine 투여에 의하여서는 완전히 회복될 뿐만 아니라 많은 예에서 오히려 대조치 반사보다 굴근반사가 증가되었다. 즉 이는 clonidine에 의한 굴근반사의 억제작용은  $\alpha_2$ -adrenergic receptor를 통해서 매개됨을 의미한다.

## 고 찰

뇌간에서 기원되는 monoaminergic descending inhibitory system이 통증을 제어하는 과정에 관여하는 매개물질은 크게 나누어 serotonin과 catecholamine 동작성 물질로 분류할 수 있다. Serotonin에 의한 descending inhibition은 주로 nucleus raphe magnus(NRM)에서 출발한 신경세포의 축삭이 dorsolateral funiculus(DLF)를 통과하여(Brodal et

al. 1960; Basbaum et al. 1976) 척수의 laminae I 및 II와 같은 표면층과 laminae V, VI 및 VIII과 같은 심층부위에 분포한다고 알려져 있다(Basbaum et al. 1976; Miletic et al. 1984). 이들 raphe-spinal neuron 들은 흥분역치가 높고 통각의 전달에 관여한다고 알려져 있는 A $\delta$  및 C섬유의 자극이나 receptive field 에 직접가해진 유해자극에 의하여 유발된 spinothalamic tract cell을 포함한 척수후각 세포의 반응을 선택적으로 억제한다는 사실(Akil & Mayer, 1972; Yeziarski et al. 1982)은 비교적 잘 알려져 있다. 그러나 monoamine류에 속하는 noradrenergic mechanism에 대해서는 최근에 와서야 본격적인 연구가 진행되고 있는 실정이다.

척수에 분포하고 있는 noradrenergic fiber는 주로 locus coeruleus(LC)와 subcoeruleus(SC)에서 기원된다고 알려져 있으나(Nygren & Olson, 1977; Satoh et al. 1977; Westlund et al. 1984) 고양이인 경우에는 Kölliker-Fuse nucleus에서 보다 많은 noradrenergic fiber가 기원된다고 한다(Stevens et al. 1982). 그러나 고양이를 포함한 동물실험에서 LC 및 SC의 전기자극에 의해서 tail flick response (Margalit & Segal, 1979; Jones et al. 1984)와 유해자극(강한열자극 및 pinch)에 대한 척수후각 세포들의 반응(Mokha et al. 1985; Jones & Gebhart, 1986)이 현저하게 억제되며 6-hydroxydopamine(6-OHDA) 투여로 척수내 norepinephrine이 고갈되면 LC 및 SC 자극효과가 나타나지 않는다고 한다. Jones와 Gebhart(1986)는 LC 및 SC 자극에 의해 유발된 척수후각세포에 대한 억제 작용의 기전을 구명하고자 yohimbine을 척수내로 투여한 바 LC 및 SC에 의한 억제작용이 소멸되나, 이를 정맥내로 투여하면 아무런 영향이 없었다고 한다. 그러므로 이들은 LC 및 SC 자극에 의한 억제작용은 척수내에 존재하는  $\alpha_2$ -adrenoceptor를 통하여 매개될 것이라고 추정하였다. 한편, 유해자극에 대한 척수후각세포의 반응은 LC 및 SC 자극에 의해서 억제되지만 운동성 neuron에서는 오히려 excitatory postsynaptic potential이 생성되어 흥분성이 증가되나 외형으로 나타나는 행동에는 큰 영향이 없다고 한다(Paalzow, 1974; Chan et al. 1986; Fung & Barnes, 1987).

또한 norepinephrine을 직접투여한 후 tail flick

response나 척수후각세포 반응의 변화를 관찰한 실험에서 norepinephrine은 유해하지 않은 자극에 대한 반응에는 뚜렷한 영향이 없었으나 유해자극에 대한 반응만을 선택적으로 억제한다는 관찰(Headley et al. 1978; Fleetwood-Walker et al. 1985)과 phentolamine과 yohimbine 투여에 의하여 norepinephrine의 억제작용이 소실된다는 연구결과(Reddy & Yaksh, 1980; Fleetwood-Walker et al. 1985)는 이 물질이 척수에서도 직접작용함을 증명하는 실험적 근거라고 하겠다. 이 밖에도 관절염이 유발된 쥐의 척수내 norepinephrine의 농도가 현저하게 증가할 뿐만 아니라(Weil-Fugazza et al. 1986) 유해자극시 norepinephrine의 중간 대사 물질인 normetanephrine의 척수 후각내 농도가 크게 증가된다는 관찰(Takagi et al. 1979)과 척수후각 세포에서 norepinephrine은 유해자극에 의해서 유발된 substance-P의 방출을 억제한다는 사실등(Kuraishi et al. 1985)은 catecholamine 동작성 물질이 척수내에서 통각정보의 전달과정에 관여한다는 주장을 뒷받침 한다고 사료된다.

1962년 고혈압의 치료목적으로 합성된 clonidine은 catecholamine 동작성 물질로서 연수의 혈압조절 중추에 작용하여 교감신경의 흥분을 억제 하므로써 강력한 혈압강하 반응을 유발한다고 알려져 왔으나, 그 후 혈압강하 작용외에도 진통작용이 있다는 사실이 밝혀졌다. 주로 설치류를 실험동물로 사용한 실험에서 피하, 복강 혹은 정맥내로 투여된 clonidine은 morphine 보다도 월등히 강력한 진통작용을 유발한다는 보고(Bentley et al. 1977; Spaulding et al. 1979a)에 대하여 이 약물을 정맥 혹은 복강내로 투여한 경우에는 뚜렷한 효과가 없다는 주장과 뇌실을 포함한 중추성경로를 통해서 투여된 clonidine이 보다 강력한 진통효과를 나타낸다는 연구 보고도 있다(Schmidt et al. 1974; Yasuoka & Yaksh, 1983; Marwaha, 1984).

Clonidine의 진통작용을 매개하는 중추성 부위로 는 PAG, PVG, NRM 및 뇌교 망상체 등이 지목되고 있으나 Ossipov와 Gebhart(1983)는 PAG내로 투여된 clonidine은 통각역치를 변동시키지 않으므로 clonidine의 진통작용과 PAG와는 무관하다고 주장하였다. 그러나 Sagen과 Proudfit(1985)는 NRM내

로 투여된 clonidine은 통각역치를 현저히 상승시키며 이는 yohimbine 투여에 의하여 다시 정상으로 회복된다는 실험결과로부터 clonidine은 NRM에 분포하는 adrenergic fiber의 presynaptic  $\alpha_2$ -receptor를 통하여 매개물질의 분비를 감소시킨 결과 NRM neuron에 대한 억제 효과를 감소하므로써 상대적으로 serotonergic raphe-spinal neuron을 자극한 것과 같은 효과를 초래하며, 이와 동시에 raphe-spinal neuron의 분지가 LC를 자극하여 통각역치를 증가시킬 것이라고 주장하였다. 한편 5,6-dihydroxytryptamine이나 P-chlorophenylalanine 투여로 serotonin을 고갈시킨 후 뇌실내로 clonidine을 투여하면 진통작용이 소실된다는 연구결과(Lin et al. 1980)나 척수내에 분포하는 adrenergic fiber의 주된 근원이라고 알려진 LC에 직접 clonidine을 투여하면 LC neuron의 작용이 오히려 억제된다는 연구보고 등(Svensson & Usdin, 1978; Marwaha & Aghajanian, 1982)으로 미루어 볼 때 clonidine에 의한 중추성 진통작용이 clonidine의 LC에 대한 직접작용의 결과라고는 설명될 수 없으며 Sagen과 Proudfit(1985)의 주장을 도입하면 쉽게 설명될 수 있다고 하겠다.

본 실험에서는 이상과 같은 supraspinal mechanism 이외에 척수수준에서 통각정보의 전달과정에 미치는 clonidine의 영향을 구명하고자 제 12 및 13 흉수에서 척수를 파괴한 척수고양이에서 clonidine 투여전과 후에 말초신경의 자극에 의해 유발된 굴근 반사를 척수전근에서 기록하였다. 본 실험의 결과로부터 굴근반사는 clonidine의 투여 용량에 비례하여 현저하게 억제되며, 특히 통각정보의 전달에 관여한다고 알려져 있으며 높은 흥분역치를 갖는 A $\delta$  및 C 섬유 자극에 의한 느린 성분은 현저하게 억제되나 A $\alpha\beta$  섬유에 의한 빠른 성분은 영향을 받지 아니함을 알 수 있다. 한편 본 실험에서 모든 동물은 supraspinal mechanism이 완전히 배제된 척수동물이었으므로 clonidine의 진통작용은 뇌간중 중추신경의 개입 없이도 척수수준에서 유발될 수 있음을 알 수 있다. 한편 C 섬유까지 충분히 자극할 수 있을 정도로 자극강도를 증가시키면 clonidine 투여 후에도 전도속도가 느린 A $\delta$  섬유와 C 섬유중 빠른 성분의 일부가 자극되는 경향을 볼 수 있었는데(Fig. 1 및 2 참조) 이와 같은 현상은 clonidine의 투여에 의하여

구심성 섬유의 자극역치가 증가된 결과라고 사료된다(Calvillo & Ghignone, 1986).

척수 수준에서 clonidine이 작용하는 기전을 구명하고자  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 차단제인 yohimbine을 투여하였는 바 clonidine에 의하여 억제된 굴근반사는 완전히 정상으로 회복되었으며, 특히 C 섬유의 자극에 의한 굴근반사는 정상대조치 이상으로 증가되어 오히려 흥분성이 증가된 경향을 보였다. 이와 같은 결과는 clonidine에 의해 억제된 tail flick reflex나 jaw opening reflex가 yohimbine 투여에 의하여 회복되었다는 연구 결과(Marwaha, 1984; Wang et al. 1985)와 일치되며, clonidine의 진통작용은 척수내에 존재하는  $\alpha_2$ -adrenoceptor를 통해서 매개된다는 사실을 입증해 주고 있다.

한편, clonidine에 의한 진통작용에 morphine성 물질이 관여하는지에 관해서는 연구자들의 의견이 상반되고 있으므로(Spaulling et al. 1979b; Tchakarov et al. 1985; Wang et al. 1985) 이를 구명하고자 clonidine을 투여한 후 굴근반사가 억제되었음을 확인한 후  $\mu$ -receptor 차단제인 naloxone을 정맥주사하였던 바 억제된 굴근반사에는 아무런 영향이 없었으며 이와 같은 결과는 clonidine에 의한 진통작용은  $\mu$ -receptor와는 무관하다고 주장한 Rovati 등(1986)의 연구결과와 일치되는데 이들 연구자들은 opiate receptor중 kappa antagonist인 MR 2266을 투여한 결과 clonidine에 의한 진통작용이 현저하게 억제되었으므로 kappa receptor가 clonidine의 진통작용에 관여한다고 주장한 바 있다.

이상의 결과를 종합해 보면 clonidine은 척수수준에서  $\alpha_2$ -adrenoceptor를 통해서 굴근 반사의 느린 성분만을 선택적으로 억제하여 진통작용을 유발한다고 볼 수 있다. 그러나 척수 수준에서의 작용을 좀 더 상세히 구명하기 위해서는 통각정보의 전달과정에 관여하는 척수후각 세포의 기능에 미치는 이 약물의 효과와 전기자극 이외 receptive field에 가해진 기계적인 자극이나 화학물질에 의해서 유발된 동통반응에 미치는 영향도 구명되어야 할 것으로 사료된다.

## 결 론

Clonidine이 척수부위에서 작용하는 기전을 밝히



고 아울러 clonidine에 의한 진통작용에 morphine성 물질이 관여하는지 여부를 확인하고자 제뇌척수동물에서 굴근반사를 유발하여 clonidine이 이에 미치는 영향을 확인한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 제뇌 척수동물에서 유발된 굴근반사는 clonidine의 투여용량에 비례하여 억제되었다.  $A\beta$  섬유의 자극에 의한 굴근반사의 빠른 성분은 영향을 받지 않았으나 특히 전도속도가 약 10 m/sec 미만의  $A\delta$  섬유와 C섬유의 자극에 의해 유발된 반사의 느린 성분은 clonidine에 의해 선택적으로 억제되었다.

2) Clonidine에 의해서 억제된 굴근반사는  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 차단제인 yohimbine 투여에 의해서 회복되었을 뿐만 아니라 오히려 증가되는 경우가 있음을 관찰할 수 있었다.

3) Clonidine의 굴근반사 억제작용은  $\mu$ -opioid receptor 차단제인 naloxone 투여에 의해서는 전연 영향을 받지 아니하였다.

이상의 결과로 보아 clonidine의 굴근반사 억제작용은 opioid receptor 중  $\mu$ -receptor 와는 상관없이 척수수준에서도  $\alpha_2$ -adrenoceptor를 통하여 매개된다고 사료된다.

## REFERENCES

- Akil H & Mayer DJ (1972). Antagonism of stimulation-produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthesis inhibitor. *Brain Res* 44, 692-697
- Basbaum AI, Clanton CH & Fields HL (1976). Opiate and stimulus-produced analgesia: functional anatomy of a medullospinal pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 73, 4685-4688
- Basbaum AI, Marley NJE, O'keefe J & Clanton CH (1977). Reversal of morphine and stimulus-produced analgesia by subtotal spinal cord lesions. *Pain* 3, 43-56
- Bentley GA, Copeland IW & Starr J (1977). The actions of some alpha-adrenoreceptor agonists and antagonists in antinociceptive test in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 4, 405-419
- Brodal A, Taber E & Walberg F (1960). The raphe nuclei of the brainstem in the cat. II. Efferent connections. *J Comp Neurol* 114, 239-260
- Calvillo O & Ghignone M (1986). Presynaptic effect of clonidine on unmyelinated afferent fibers in the spinal cord of the cat. *Neurosci Lett* 64, 335-339
- Chan JYH, Fung SJ, Chan SM & Barnes CO (1986). Facilitation of lumbar monosynaptic reflexes by locus coeruleus in the rat. *Brain Res* 369, 103-109
- Crutcher KA & Bingham WG (1978). Descending monoaminergic pathways in the primate spinal cord. *Am J Anat* 153, 159-164
- Du HJ, Kitahata LM, Thalhammer JG & Zimmermann M (1984). Inhibition of nociceptive neuronal responses in the cat's spinal dorsal horn by electrical stimulation and morphine microinjections in nucleus raphe magnus. *Pain* 19, 249-257
- Fields HL, Basbaum AI, Clanton CH & Anderson SD (1971). Nucleus raphe magnus inhibition of spinal cord dorsal horn neurons. *Brain Res* 126, 441-453
- Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, Molony V & Iggo A (1985). An  $\alpha_2$ -receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurons. *Brain Res* 334, 243-254
- Fung SJ & Barnes CD (1987). Membrane excitability changes in hindlimb motoneurons induced by stimulation of the locus coeruleus in cats. *Brain Res* 402, 230-242
- Gerhart KD, Yeziarski RP, Wilcox TK & Willis WD (1984). Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in periaqueductal gray or adjacent midbrain reticular formation. *J Neurophysiol* 51, 450-466
- Guilbaud G, Peschanski M, Gautron M & Binder D (1980). Responses of neurons of the nucleus raphe magnus to noxious stimuli. *Neurosci Lett* 17, 149-154
- Hammond OL, Tyce GM & Yaksh TL (1985). Efflux of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline into spinal cord superfusates during stimulation of the rat medulla. *J Physiol* 359, 151-162
- Headley PM, Duggan AW & Griersmith BT (1978). Selective reduction by noradrenaline and 5-hydroxytryptamine of nociceptive responses of cat dorsal horn neurons. *Brain Res* 145, 185-189
- Jones S, Dilts L & Gebhart GF (1984). Stimulation in the locus coeruleus/subcoeruleus inhibits the spinal nociceptive tail flick (TF) reflex. *Fed Proc* 43, 998
- Jones SL & Gebhart GF (1986). Characterization of

- coeruleospinal inhibition of the nociceptive tail flick reflex in the rat: Mediation by spinal  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Brain Res* 364, 315-330
- Karoum F, Commissioning JW, Neff NH & Wyatt RJ (1980). Biochemical evidence for uncrossed and crossed locus coeruleus projections to the spinal cord. *Brain Res* 196, 237-241
- Kuraishi Y, Harada Y, Satoh M & Takagi H (1979). Antagonism by phenoxybenzamine of the analgesic effect of morphine injected into the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat. *Neuropharmacology* 18, 107-110
- Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M & Takagi H (1985). Noradrenergic inhibition of the release of substance-P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 359, 177-182
- LaMotte C, Pert CB & Snyder SH (1976). Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res* 112, 407-412
- Lewis VA & Gebhart GF (1977). Evaluation of the periaqueductal central gray (PAG) as a morphine-specific locus of action and examination of morphine-induced and stimulation-produced analgesia at coincident PAG loci. *Brain Res* 124, 283-303
- Lin MT, Chi ML, Chandra A & Tsay BL (1980). Serotonergic mechanisms of beta-endorphine and clonidine-induced analgesia in rats. *Pharmacology* 20, 323-328
- Margalit D & Segal M (1979). A pharmacologic study of analgesia produced by stimulation of nucleus locus coeruleus. *Psychopharmacology* 62, 169-173
- Marwaha J (1984). Supersensitivity of analgesic responses to  $\alpha_2$ -adrenergic agonists in genetically hypertensive rats. *Brain Res* 304, 363-366
- Marwaha J & Aghajanian GK (1982). Relative potencies of alpha-1 and alpha-2 antagonists in the locus ceruleus, dorsal raphe and dorsal lateral geniculate nuclei; An electrophysiological study. *J Pharmacol Exp Ther* 222, 287-293
- Miletic V, Hoffert MJ, Ruda MA, Dubner R & Shigenaga Y (1984). Serotonergic axonal contacts on identified cat spinal dorsal horn neurons and their correlation with raphe magnus stimulation. *J Comp Neurol* 228, 129-141
- Mokha SS, McMillan JA & Iggo A(1985). Descending control of spinal nociceptive transmission. Actions produced on spinal multireceptive neurons from the nuclei locus coeruleus (LC) and raphe magnus (NRM). *Exp Brain Res* 58, 213-226
- Nygren LG & Olson L (1977). A new major projection from locus coeruleus: the main source of noradrenergic nerve terminals in the ventral and dorsal columns of the spinal cord. *Brain Res* 132, 85-93
- Oliveras JL, Hosobuchi Y, Redjemi F, Guilbaud G & Besson JM (1977). Opiate antagonist, naloxone, strongly reduces analgesia induced by stimulation of a raphe nucleus (centralis inferior). *Brain Res* 120, 221-229
- O'Neill TP & Haigler HJ (1985). Effect of clonidine on neuronal firing evoked by a noxious stimulus. *Brain Res* 327, 97-103
- Ossipov MH & Gebhart GF (1983). Absence of antinociceptive effect of alpha-2 agonists microinjected in the periaqueductal gray of the rat. *Brain Res* 289, 349-354
- Paalow L (1974). Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 26, 361-363
- Pang IH & Vasko MR (1986). Effect of depletion of spinal cord norepinephrine on morphine-induced antinociception. *Brain Res* 371, 171-176
- Pert CB, Kuhar MJ & Snyder SH (1976). Opiate receptor: autoradiographic localization in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 73, 3729-3733
- Proudfit HK & Anderson EG (1975). Morphine analgesia: Blockade by raphe magnus lesions. *Brain Res* 98, 612-618
- Proudfit HK & Hammond DL (1981). Alteration in nociceptive threshold and morphine-induced analgesia produced by intrathecally administered amine antagonists. *Brain Res* 218, 393-399
- Reddy SVR & Yaksh TL (1980). Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. *Brain Res* 189, 391-401
- Rovati LC, Bianchi M, Sacerdote P & Panerai AE (1986). Clonidine induced analgesia involves an opioid mechanism. *Soc Neurosci Abst* 12 (2), 1017
- Sagen J & Proudfit HK (1985). Evidence for pain modulation by pre-and postsynaptic noradrenergic receptors in the medulla oblongata. *Brain Res* 331,

285-293

- Sato K, Tohyama M, Yamamoto K, Sakumoto T & Shimizu N (1977). Noradrenaline innervation of the spinal cord studied by the horseradish peroxidase method combined with monoamine oxidase staining. *Exp Brain Res* 30, 175-186
- Schmidt H, Le Dourec JC & Petillot N (1974). Antinociceptive effects of some  $\alpha$ -sympathetic agents. *Neuropharmacology* 13, 289-294
- Spaulding TC, Fielding S, Venafró JJ & Lal H (1979 a). Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Europ J Pharmacol* 58, 19-25
- Spaulding TC, Venafró JJ, Ma MG & Fielding S (1979 b). The dissociation of the antinociceptive effect of clonidine from supraspinal structures. *Neuropharmacology* 18, 103-105
- Stevens RT, Hodge CJ & Apkarian AV (1982). Kölliker-Fuse nucleus: The principal source of pontine catecholaminergic cells projecting to the lumbar spinal cord of cat. *Brain Res* 239, 589-594
- Svensson TH & Usdin T (1978). Feedback inhibition of brain noradrenaline neurons by tricyclic antidepressant:  $\alpha$ -receptor mediation. *Science* 202, 1089-1091
- Takagi H, Shiomi H, Kuraishi Y, Fukui K & Ueda H (1979). Pain and the bulbospinal noradrenergic system: pain-induced increase in normetanephrine content in the spinal cord and its modification by morphine. *Europ J Pharmacol* 54, 99-107
- Tchakarov L, Abbott FV, Ramirez-Gonzalez MO & Kunos G (1985). Naloxone reverses the antinociceptive action of clonidine in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 328, 33-40
- Vogt M (1974). The effect of lowering the 5-hydroxytryptamine content of the rat spinal cord on the analgesia produced by morphine. *J Physiol* 236, 483-498
- Wang YC, Su CF & Lin MT (1985). The site and the mode of analgesic actions exerted by clonidine in monkeys. *Exp Neurol* 90, 479-488
- Weil-Fugazza J, Godefroy F, Manceau V & Besson JM (1986). Increased norepinephrine and uric acid levels in the spinal cord of arthritic rats. *Brain Res* 374, 190-194
- Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG & Coulter JD (1984). Origins and terminations of descending noradrenergic projections to the spinal cord of monkey. *Brain Res* 292, 1-16
- Yasuoka S & Yaksh TL (1983). Effects on nociceptive threshold and blood pressure of intrathecally administered morphine and  $\alpha$ -adrenergic agonist. *Neuropharmacology* 22, 309-315
- Yeziarski RP, Wilcox TK & Willis WD (1982). The effects of serotonin antagonists on the inhibition of primate spinothalamic tract cells produced by stimulation in nucleus raphe magnus or periaqueductal gray. *J Pharmacol Exp Ther* 220, 266-277
- Zemlan FP, Corrigan SA & Pfaff DW (1980). Noradrenergic and serotonergic mediation of spinal analgesia mechanisms. *Europ J Pharmacol* 61, 111-124
- Zieglgänsberger W & Bayerl H (1976). The mechanism of inhibition of neural activity by opiates in the spinal cord of cat. *Brain Res* 115, 111-128