

## 신경병증성 통증과정의 NMDA 수용체 활성화와 칼슘통로 $\alpha 2 \delta 1$ Subunit의 영향

고신대학교 의과대학 마취통증의학교실

유수봉 · 임영수 · 김두식

### NMDA Receptor Activation Mediates Neuropathic Pain States Induced by Calcium Channel $\alpha 2 \delta 1$ Subunit

Soo Bong Yu, M.D., Young Soo Lim, M.D., and Doo Sik Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Background:** Several studies have indicated that a nerve injury enhances the expression of the voltage-gated calcium channel  $\alpha 2 \delta 1$  subunit (Cav  $\alpha 2 \delta 1$ ) in sensory neurons and the dorsal spinal cord. This study examined whether NMDA receptor activation is essential for Cav  $\alpha 2 \delta 1$ -mediated tactile allodynia in Cav  $\alpha 2 \delta 1$  over-expressing transgenic mice and L5/6 spinal nerve ligated rats (SNL). These two models show similar Cav  $\alpha 2 \delta 1$  upregulation and behavioral hypersensitivity, without and with the presence of other injury factors, respectively.

**Methods:** The transgenic (TG) mice were generated as described elsewhere (Feng et al., 2000). The left L5/6 spinal nerves in the Harlan Sprague Dawley rats were ligated tightly (SNL) to induce neuropathic pain, as described by Kim et al. (1992). Memantine 2 mg/kg (10  $\mu$ l) was injected directly into the L5/6 spinal region followed by 10  $\mu$ l saline. Tactile allodynia was tested for any mechanical hypersensitivity.

**Results:** The tactile allodynia in the SNL rats could be reversed by an intrathecal injection of memantine 2 mg/kg at 1.5 hours. The tactile allodynia in the Cav  $\alpha 2 \delta 1$  over-expressing TG mice could be reversed by an intrathecal injection of memantine 2 mg/kg at 1.5, 2.0 and 2.5 hours.

**Conclusions:** The behavioral hypersensitivity was similar in the TG mice and nerve injury pain model, supporting the hypothesis that elevated Cav  $\alpha 2 \delta 1$  mediates similar pathways that underlie the pain states in both models. The selective activation of spinal NMDA receptors plays a key role in mediating the pain states in both the nerve-injury rats and TG mice. (Korean J Pain 2009; 22: 210-215)

**Key Words:** allodynia, calcium channel  $\alpha 2 \delta 1$  subunit, memantine, NMDA receptor.

## 서 론

말초신경 손상 후 통각과민, 이질통, 자발통, 감각이상 등을 증상으로 하는 신경병증성 통증이 유발됨을 볼 수

있다[1,2]. 흥분성 아미노산인 글루타메이트는 일차 구심성 신경 섬유에서 생성되어, 척수 후각의 신경연접 부위에서 분비되어 신경접합후부에 존재하는 몇 가지 수용체에 작용하여 척수 후각 신경세포를 흥분시키는 역할을 한다[3]. 이들 글루타메이트에 작용하는 글루타메

접수일 : 2009년 10월 15일, 1차 수정일 : 2009년 10월 30일

승인일 : 2009년 11월 27일

책임저자 : 김두식, (602-072) 부산시 서구 암남동 34

고신의료원 마취통증의학과

Tel: 051-990-6283, Fax: 051-254-2504

E-mail: kdsshj@ns.kosinmed.or.kr

본 연구는 2009년도 고신대학교 의과대학 학술연구비의 지원에 의해 수행되었음.

Received October 15, 2009, Revised October 30, 2009

Accepted November 27, 2009

Correspondence to: Doo Sik Kim

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Kosin University College of Medicine, 34, Amnam-dong, Seo-gu, Busan 602-072, Korea

Tel: +82-51-990-6283, Fax: +82-51-254-2504

E-mail: kdsshj@ns.kosinmed.or.kr

This study was supported by grant of Kosin University College of Medicine (2009).

이트 수용체를 작용 약물에 대한 민감도에 따라 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA), Kainic acid 등의 이온형 수용체와 대사형 수용체로 분류한다[4,5]. 이 중 NMDA 수용체는 전기생리학적 및 약리학적으로 다른 수용체와 명확하게 구분되지만 AMPA 수용체와 Kainate 수용체는 구분의 근거가 충분하지 않아 non-NMDA 수용체로 불린다[6]. 이들은 서로 다른 과정을 통해 구심성 신경섬유의 흥분에 기능적으로 관여하여 통각 전달 과정에서 중요한 역할을 한다.

또한 말초신경 손상 후 척수 후각 신경절과 척수후각에서 전압전위 칼슘채널  $\alpha 2 \delta$  소단위(voltage gated calcium channel  $\alpha 2 \delta$  subunit, Cav  $\alpha 2 \delta$ )의 발현 증가를 보였으며 이때 촉각검사에서도 통증의 과민반응을 나타내어 신경병증성 통증 발현과 Cav  $\alpha 2 \delta$ 의 관련성에 대한 보고가 있었다[7]. 이어서 유전자변환 기술을 이용하여 선택적으로 Cav  $\alpha 2 \delta$ 만을 과발현시킨 유전자변환생쥐에서의 연구에서 Cav  $\alpha 2 \delta$  과발현된 생쥐에서 말초신경이 손상된 쥐와 유사한 통각과민을 보여 Cav  $\alpha 2 \delta$ 이 통각과민의 발현에 중요 역할을 하고 있다고 생각한다[8].

그러므로 본 연구에서는 전형적인 신경병증성 모델인 척수신경 결찰(SNL) 모델에서 NMDA길항제 주입과 이로 인한 통증감각의 변화를 관찰하고, 선택적으로 전압전위 칼슘채널  $\alpha 2 \delta 1$  소단위(subunit)를 과발현시킨 유전자변환생쥐에서 NMDA 수용체 길항제인 memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantane hydrochloride)을 척수강 내로 투여한 후 촉각자극에 대한 행동학적 변화를 봄으로서 SNL 흰쥐 모델에서 통증감각에 NMDA 수용체가 작용하고 이 과정에 Cav  $\alpha 2 \delta 1$ 의 관련됨을 알아보고자 하였다.

### 대상 및 방법

본 연구는 실험동물 윤리위원회에서 승인을 받은 후 규정에 따라 진행되었다. SNL신경병증성 통증모델 흰쥐의 제작과정은 Kim과 Chung의[2] 방법을 따랐으며 간단히 설명하면 체중 80-100 g 수컷 흰쥐를 대상으로 하였으며 목포 척추신경은 L5, L6 좌측 척추신경으로 하였다. 이때 주의할 점은 L4 신경이 전혀 손상이 되지 않아야 되고 만약 L4 척추신경의 미약한 손상이라도 입게 된다면 뒷다리를 끄는 운동 이상으로 인하여 비록 강한 통증반응에도 정확한 양성반응을 보일 수 없으므로 실험

에서 제외한다. 이 통증모델의 성공여부의 결정적인 부분이다.

신경병증성 통증의 발현을 측정하는 통증행동검사 방법은 Harlan Sprague-Dawley 흰쥐 수컷과 유전자변환생쥐 모두 우리 속에서 12시간씩 밤낮을 교대로 유지하며 흰쥐와 유전자변환생쥐가 항상 자유롭게 먹이와 물을 먹을 수 있도록 하였다. SNL모델 흰쥐에서는 척수신경 결찰 전과 후 von Frey filament를 사용하여 흰쥐 양 발바닥을 자극하여 자극에 대한 반응을 기록하였다. 해당 흰쥐를 자유롭게 움직일 수 있는 상태에서 철망(12 × 12 mm) 위에 올려놓고, 그 위에 투명한 플라스틱 덮개(21 × 27 × 15 cm)를 씌운 후 30분 동안 주위 환경에 적응하게 하였다. 기계적 자극에 대한 반응 검사는 철망 밑에서 발 바닥 중 5, 6 번째 요추신경이 지배하는 영역을 von Frey filament (Stoelting Co IL)로 강도가 약한 것에서 강한 순서로(1.4 g, 2.0 g, 4.0 g, 6.0 g, 8.0 g, 10.0 g, 15.0 g, 26.0 g) 약간 구부러질 때까지 up-down technique으로 압력을 가하는 자극을 주었을 때 회피 반응이 있는지를 관찰하였다. 이때 빠르게 다리를 들거나 자극을 피하는 행동을 보이면 회피 반응이 있는 것으로 간주하였고 자극에 반응이 없는 경우에는 한 단계 높은 강도의 자극을 가하였다. 한 번의 자극은 약 5초간 실시하였고 자극과 자극의 시간 간격은 30초로 하였다. 모두 여섯 차례 검사한 후 계산하여 50% von Frey filament Paw withdrawal threshold (PWT) 값을 산출하였다.

생쥐에서의 행동학적 검사방법은 몸무게 10-15 g 범위의 두 가지 종류의 생쥐로서 자극에 분명한 회피반응을 보이는 잘 발현된 유전자변환생쥐와 유전자변환을 하지 않고 신경손상도 없는 자연상태의 생쥐를 각각 일곱 마리씩 준비하였다. 유전자변환생쥐 일곱 마리의 기계적 자극에 대한 행동학적 검사는 철망 위에 올려놓고 투명한 플라스틱통 안에 놓은 상태로 20분 동안 적응시킨 후 von Frey filament (Stoelting Co IL) 0.41 g의 강도로 처음 시작하여 약간 구부러질 때까지 up-down technique으로 압력을 가하는 자극을 주었을 때 회피 반응이 있는지를 관찰하였다. 이때 빠르게 다리를 들거나 자극을 피하는 행동을 보이면 회피 반응이 있는 것으로 간주하였고 한 단계 낮은 강도의 자극을 가하였고 자극에 반응이 없는 경우에는 한 단계 높은 강도의 자극을 가하여 PWT 값을 산출하였다. 반면 자연상태의 생쥐 일곱 마리를 von Frey filament 기계적 자극을 똑같이 적용하였다. 유전자변환생쥐는 전압전위 칼슘채널  $\alpha 2 \delta 1$  소단위(voltage gated calcium channel  $\alpha 2 \delta 1$  subunit, Cav  $\alpha 2 \delta 1$ )만

을 선택적으로 과발현(overexpression)시킨 동물로 다른 요인들을 배제하고 단지 Cav  $\alpha 2 \delta 1$  과발현이 미치는 행동학적 영향을 관찰할 수 있다. 유전자변환생쥐는 thy-1 promoter의 조절방법으로 생성되었다[9]. 간략히 설명하면 thy-1 promoter는 신경, 비신경세포 모두에서 발현되는데 생쥐의 뇌의 Cav  $\alpha 2 \delta 1$  상보적 DNA (cDNA)는 transgenic vector 내로 무성 생식하는 과정을 거쳐 intron의 전구체로의 과정을 거치게 되며 이 과정에 thy-1 promoter의 조절에 의해 일부 유전자를 제거하여 원하는 유전자로 변환한 생쥐를 얻을 수 있다.

척수강 내 약물주입은 흔히 척수강 내 가느다란 도관을 삽입한 후 약을 주입하는 방법과 직접 바늘로 요부 척수강 천자 후 약을 주입하는 방법이 있다. 저자는 흰쥐와 생쥐 모두에서 직접 천자 후 약물 주입방법을 사용하였으며 따로 도관은 거치지 않았다. 실험에 사용된 약물은 memantine (MW = 215.76, Sigma-Aldrich, St Louis, MO)으로 4°C 냉장고에 보관하였다. 약물의 척수강 내 투여는 산소와 isoflurane 흡입마취 유도 후 등쪽 털을 깎은 후 엷드린 자세로 마스크를 사용한 흡입마취 유지 방법으로 수술대 위에 엷드린 자세로 놓고 요부전만을 감소시키기 위하여 작은 배개를 복부에 넣어 척추 후 골극간을 벌린 자세를 취했다. 시술 방법은 흡입마취상태에서 1  $\mu$ l 단위로 주입이 가능한 미세주사기에 30 G 바늘을 연결하여 정확한 용량을 전달하기 위해 Hamilton 주입기에 기름-생리식염수-약물 순서로 흡입하여 주입기 내에 채운다. 요부 전만을 줄인 후 수직으로 직접 요부 5-6번째 척추간 자입을 하였고 정확한 위치 확인은 바늘이 경막의 천자 시 보이는 흰으로 격렬하게 꼬리를 치는 갑작스런 동작을 기준으로 하였다.

일단 경막외천자가 성공적으로 된 후 바늘을 고정시킨 후 전동미세주사기가 붙은 Hamilton 주입기를 사용하여 준비된 주입기의 내용물을 반대의 순서로 약물-생리식염수 순서로 약 20초 동안에 걸쳐 주입하였다. 주입이 끝나면 바늘을 뺀 후 추가로 주입 신호를 누르고 기다렸을 때 기름이 나오면 성공적으로 약물과 생리식염수가 주입되었다고 생각하였다.

척수강 내 memantine 주입 후 통증행동검사로 약물 작용을 평가하였을 때 흰쥐의 경우 척추신경결찰 후 2주간을 기다려 이질통 발현이 현저한 열두 마리의 흰쥐를 두 군으로 나누어 여섯 마리는 memantine 2 mg/kg을 척수강 내에 주입하였고 대조치로서 다른 여섯 마리의 흰쥐는 생리식염수 10  $\mu$ l를 척수강 내에 주입하여 두 군의 행동변화를 비교 평가하였다.

유전자변이생쥐도 이질통을 현저히 보이기가까지 기다린 후 척수강 내 주입을 시작하였다. NMDA 길항제인 memantine 주입 후 미치는 효과를 von Frey 필라멘트에 자극에 의한 50% PWT로 평가하였다. 척수강 내 약물 주입 후 30분 간격으로 3시간까지 측정하였다.

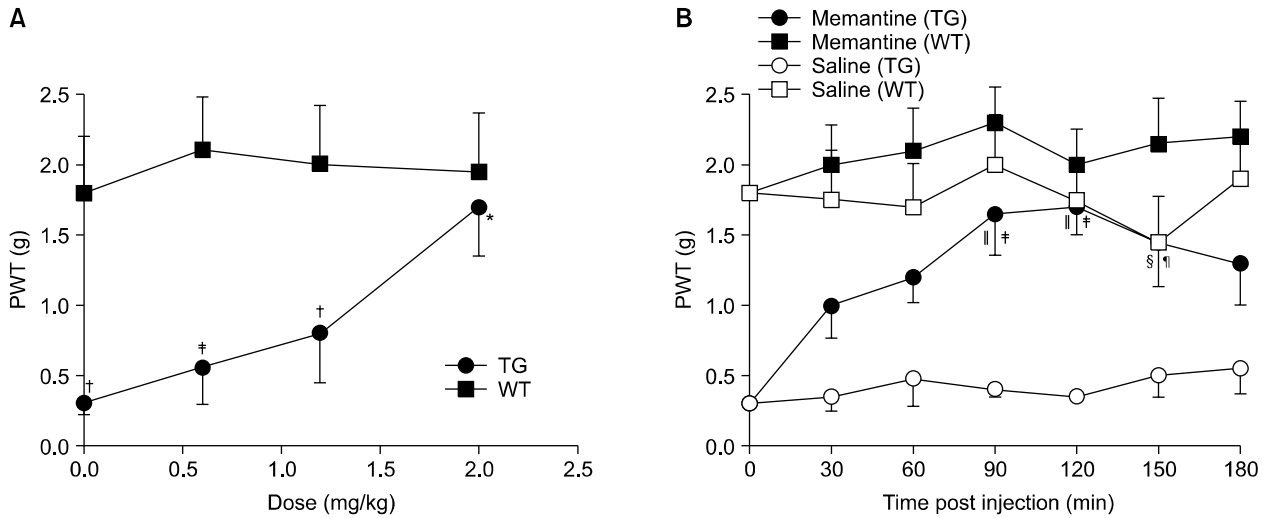
유전자변환생쥐에서의 적정 memantine 용량을 확인하기 위하여 0.6, 1.2, 2.0 mg/kg을 각각 일곱 마리의 유전자변환생쥐의 척수강 내에 주입하여 2시간 후 von Frey filament 검사에서 각각의 용량 중 이질통 소실에 2.0 mg/kg이 효과적인 용량임을 확인하고(Fig. 1A) 유전자변환생쥐와 자연상태의 생쥐 각각 일곱 마리에게 memantine 2.0 mg/kg을 척수강 내 주입하여 기계적 자극에 의한 행동검사를 하였으며 마찬가지로 30분 간격으로 3시간까지 측정하였다(Fig. 1B). 흰쥐와 생쥐의 생체리듬의 영향을 최소화 하고자 주간에 실험을 하였으며 최소한 저녁 여섯 시 이전에 실험을 끝내도록 하였다.

## 결 과

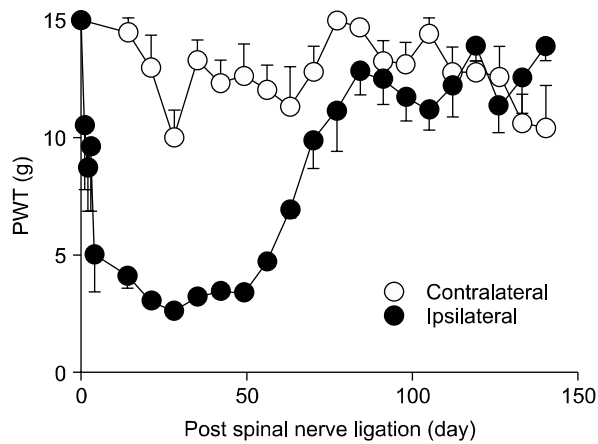
척추신경결찰 후 행동학적 변화 양상은 척추신경 결찰 후 2-3일이 지나면 von Frey 필라멘트 검사에서 50% PWT의 감소를 보이기 시작하여 보통 1주 경에는 촉각성 이질통 발현이 50% PWT에서 4 g 미만으로 통각에 예민한 상태를 보이며 3개월 가량 이질통을 계속 보이다가 이질통이 사라지는 경향을 보인다(Fig. 2). 본 연구에서도 척추신경결찰 1주 후 50% PWT는 3.5 g을 보였으며 척수강 내 주입 실험은 척추신경결찰 2주 후에 시작하였다.

SNL 흰쥐에서 신경 결찰된 좌측 다리의 50% PWT에서 memantine 2 mg/kg 척수강 내 주입한 군에서 주입 후 1시간 30분에 주입 전과 비교하여 유의한 50% PWT의 증가를 볼 수 있었고 신경 결찰이 되지 않은 우측 다리와 비교하여서도 유의한 차이를 볼 수 있었다(Fig. 3).

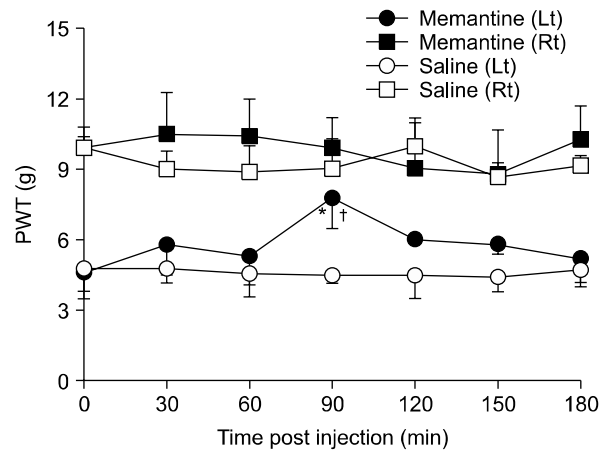
유전자 변환 생쥐에서 각각 다른 용량의 memantine을 척수강 내에 주입하여 주입 두 시간 후 행동변화를 관찰하였을 때 용량이 증가함에 따라 이질통의 감소 경향을 보였다. 각각의 용량 중 memantine 2.0 mg/kg 용량을 척수강 내에 주입하였을 때 유전자변환생쥐에서 이질통의 감소가 명확하였다(Fig. 1A). memantine 2 mg/kg의 용량을 척수강 내 주입 후 시간대별 이질통의 변화를 조사하기 위하여 일곱 마리의 유전자변환생쥐와 유전자변환을 하지 않은 생쥐에게 NMDA 길항제인 memantine 2 mg/kg를 척수강 내 주입하였을 때 유전자변환생쥐에서



**Fig. 1.** Intrathecal NMDA receptor antagonists reverse tactile allodynia in the transgenic (TG) mice. Memantine, an NMDA receptor antagonist, was injected intrathecally between L4/5 lumbar regions into adult TG and wild type (WT) mice, and behavioral sensitivities to mechanical stimulation before or after drug treatments were assessed blindly as paw withdrawal thresholds (PWT) to von Frey filament stimulation in the hind paw. (A) Dose-dependent effects of intrathecal memantine for PWT in the TG and WT mice measured 120 min post i.t. injection. Data shown represent the means  $\pm$  SEM from  $n = 7$  for each group.  $*P < 0.001$  compared with the pretreatment level using two-way ANOVA,  $^{\dagger}P < 0.01$ ,  $^{\ddagger}P < 0.001$  compared with WT mice. (B) Time-dependent effects of intrathecal memantine (2.0 mg/kg) on allodynia reversal in TG mice compared with saline treatment and similar treatments in WT mice. Data shown represent the means  $\pm$  SEM from  $n = 7$  for each group.  $^{\S}P < 0.05$ ,  $^{\parallel}P < 0.01$  compared with the pretreatment level,  $^{\P}P < 0.05$ ,  $^{\ddagger}P < 0.001$  compared with saline treatment in TG mice using two-way ANOVA.



**Fig. 2.** Spinal nerve ligated rats developed reduced paw withdrawal thresholds to von Frey filament stimulation (tactile allodynia) at the ipsilateral side compared with contralateral side, followed by a recovery phase. Means  $\pm$  SEM from six rats. PWT: paw withdrawal threshold.



**Fig. 3.** The tactile allodynia in the SNL rats could be reversed by intrathecal injection of memantine 2 mg/kg at 1.5 hour after injection. L: Left (spinal nerve ligated site), R: Right (spinal nerve non-ligated site).  $*P < 0.05$  compared with the pretreatment level,  $^{\dagger}P < 0.05$  compared with Saline (L) group, PWT: paw withdrawal threshold.

척수강 내 주입 후 90분, 120분, 150분에서 주입전에 비해 50% PWT의 의미 있는 감소를 볼 수 있었다 또한 memantine 2 mg/kg를 주입한 군과 Saline 동량을 주입한 군을 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다(Fig. 1B).

**고 찰**

흰쥐의 척추신경을 단단히 결찰한 후 나타나는 전형

적인 신경병증성 통증 모델의 행동 변화와 그에 따른 신경전달물질의 발현과 분자 생물학적인 연구가 광범위하게 진행되어 왔다. 이러한 신경전달 물질 중 glutamate는 일차 구심성 신경의 손상 후 dorsal root ganglion 내에서 생성되어 신경 말단에서 분비되어 척수 후각 세포들을 흥분시킨다[10]. 신경말단에서 분비된 흥분성 아미노산인 glutamate와 substance P는 연접 부위에서 척수 후각의 수용체와 결합하여 척수 후각 신경세포를 흥분시키는 중요한 역할을 한다[3]. 이들 glutamate 수용체를 크게 분류하면 직접 수용체를 통한 이온의 이동이 일어나는 이온형 수용체와 G-protein의 중개에 의한 대사형 수용체로 분류한다. 이온형 수용체는 NMDA 수용체와 AMPA, kainic acid 등이 있으며 대사형 수용체도 여러 군으로 나뉜다[4-6]. 그 외 여러 신경모델에서도 aspartate나 glutamate와 같은 흥분성 아미노산이 척수부위에서 증가하는 것을 볼 수 있다[11,12]. NMDA 작용에 관한 다양한 연구와 실험이 진행되었는데 동물실험에서 척수강 내로 NMDA 작용제를 투여한 후 말초에 열자극이나 저강도의 기계적 자극을 가하면 민감하고 과민한 행동변화를 보였다[13,14]. 반면에 NMDA 길항제의 척수강 내 투여는 일차성 구심성 신경섬유의 반복적인 자극에 의한 wind-up 현상을 완화시킨다는 보고도 있다[15,16]. 이와 같은 결과들은 척수후각에서 glutamate system이 중추신경의 통증전달과정과 진행에 중요한 역할을 하고 있다는 사실을 보여주며 흥분성 아미노산이 일차성 구심성 섬유의 말단에서 분비되고 척수 후각의 신경세포막에 존재하는 NMDA 혹은 non-NMDA 수용체와 결합하여 활성화되고 나면 중추감각으로 진행됨을 설명한다.

실험에 사용한 memantine은 발작이나 운동장애 등의 부작용이 있을 수 있는데[17,18] 적정 용량을 찾기 위한 사전 실험에서 memantine 5 mg/kg의 척수강 내 주입 경우 시행한 여섯 마리 쥐 모두에서 하지 마비를 보였는데 하지 마비 상태에서 10분 정도 후에는 운동기능이 회복됨을 볼 수 있었으나 본 연구에서 주입한 용량인 memantine 2 mg/kg의 척수강 내 주입에서는 전혀 하지 마비를 보이지 않았다. 본 연구에서 흰쥐의 좌측 L5/6 척수 신경결찰모델에서 신경병증성 통증의 전형적인 증상인 기계적 자극에 대한 이질통이 충분히 발현된 상태에서 부작용을 일으키지 않는 농도의 NMDA 길항제인 memantine 2 mg/kg을 척수강 내에 투여하여 이질통의 감소를 볼 수 있었다. 또한 유전자변환생쥐에서 memantine 2 mg/kg 척수강 내 주입 후 90분과 120분에서 50% PWT의 의미 있는 감소를 보여 흰쥐의 신경결찰모델과 비슷

한 행동학적 변화를 보여 NMDA 길항제의 전압전위 칼슘채널 Cav  $\alpha 2 \delta 1$  소단위의 발현과의 연관성을 설명할 수 있겠다(Fig. 3B).

이와 관련된 연구로는 말초신경의 손상에 따른 신경병증성 통증으로의 진행과정에 글루타메이트의 중요한 역할을 Jang 등이[19] 주장하였고 Yamamoto과 Yaksh는[20] 좌골신경을 결찰해서 만든 열자극에 의한 통각과민 상태에서 척수에 주입한 NMDA 수용체 길항제가 효과가 있었다고 보고하였다. 그러나 Mao 등은[21] 흰쥐의 좌골신경을 느슨하게 결찰하여 그 원위부에서 발생하는 열자극에 의한 통각과민 상태에서 non-NMDA 수용체 길항제인 CNQX의 척수강 내 일회 투여가 통각과민 상태를 감소시키지 못한다고 보고하였다. 이와 같은 보고들과 비교해 볼 때 NMDA 수용체 길항제 중 memantine 척수강 내 주입도 MK801과 마찬가지로 통각과민을 억제하는 것으로 보인다. 본 연구의 특징은 척추신경결찰에 의한 신경병증성통증의 발현과 이질통의 진행에 많은 물질들이 작용할 것으로 생각할 때 그 중 하나의 물질인 Cav  $\alpha 2 \delta 1$  subunit의 NMDA 수용체 기전에서의 역할을 본 것이다. 다른 요소를 제거하고 단지 Cav  $\alpha 2 \delta 1$ 만을 과발현시킨 유전자변환생쥐를 사용하여 흰쥐의 척추신경결찰 모델과 유사한 이질통을 보이고 이를 NMDA 길항제로 차단됨을 흰쥐의 척추신경결찰 모델과 유전자변환생쥐 모두에서 유사하게 보여 줌으로서 척수후각의 중추감각에 NMDA 수용체가 중요한 역할을 하고 이 과정에 칼슘통로가 관여됨을 보여준다 하겠다.

물론 다른 실험과 비교했을 때 약제의 종류, 투여량, 투여방법 등이 다른 점과 종이 다른 흰쥐와 생쥐를 동일하게 해석하기는 어려운 한계는 있지만 일차성 구심성 섬유의 결찰에 의한 지속적인 자극에 의해 중추감각을 일으키는데 NMDA 수용체 활성화 과정에 Cav  $\alpha 2 \delta 1$ 이 중요한 역할을 하고 있다고 보여진다. 임상적으로 신경병증성 통증에 NMDA 길항제인 memantine 사용이 고려될 수 있으며 현재 memantine의 임상적 적용은 항파킨슨 효과와 항간질효과로 알려져 있고 특히 유럽에서 파킨슨치료에 효과가 뛰어나면서도 부작용은 거의 없는 약제로 알려져 있다[22,23].

결론적으로 말초신경 손상 후 신경병증성 통증은 흥분성 아미노산인 글루타메이트 물질이 척수 후각의 신경연접 부위에서 분비되어 신경접합후부에 존재하는 몇 가지 글루타메이트 수용체에 작용하여 척수 후각 신경세포를 흥분시키는 역할을 한다. 이들 글루타메이트 수용체 중 NMDA 수용체를 선택적으로 차단하기 위하여

NMDA 수용체 길항제인 memantine 2 mg/kg를 척수강 내로 주입하였을 때 척추 신경 결찰된 흰쥐에서 주입 1 시간 30분 후 이질통 감소를 보였다. 또한 Cav  $\alpha 2 \delta 1$  subunit 과발현 생쥐에서도 NMDA 수용체 길항제인 memantine을 척수강 내로 주입 시 비슷한 행동학적 변화를 보여 NMDA receptor 작용과 관련된 신경병증성통증 발현에 Cav  $\alpha 2 \delta 1$  소단위가 중요한 역할을 하는 것으로 생각한다.

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. Battaglia G, Rustioni A: Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion neurons of the rat and monkey. *J Comp Neurol* 1988; 277: 302-12.
4. Littauer UZ, Dudai Y, Silman I, Teichberg VI, Vogel Z: Neurotransmitters and their receptors. London, Wiley. 1980, pp 333-47.
5. Lombardini JB, Kenny AD: The role of peptides and amino acids as neurotransmitters. New York, Alan Liss. 1981, pp 19-27.
6. Davies J, Evans RH, Jones AW, Smith DA, Watkins JC: Differential activation and blockade of excitatory amino acid receptors in the mammalian and amphibian central nervous systems. *Comp Biochem Physiol C* 1982; 72: 211-24.
7. 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.
8. Feng G, Mellor RH, Bernstein M, Keller-Peck C, Nguyen QT, Wallace M, et al: Imaging neuronal subsets in transgenic mice expressing multiple spectral variants of GFP. *Neuron* 2000; 28: 41-51.
9. Vidal M, Morris R, Grosveld F, Spanopoulou E: Tissue-specific control elements of the Thy-1 gene. *EMBO J* 1990; 9: 833-40.
10. Schneider SP, Perl ER: Comparison of primary afferent and glutamate excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn. *J Neurosci* 1988; 8: 2062-73.
11. Sluka KA, Westlund KN: An experimental arthritis in rats: dorsal horn aspartate and glutamate increases. *Neurosci Lett* 1992; 145: 141-4.
12. Malmberg AB, Yaksh TL: The effect of morphine on formalin-evoked behaviour and spinal release of excitatory amino acids and prostaglandin E2 using microdialysis in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1069-75.
13. Coderre TJ, Melzack R: The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 1992; 12: 3665-70.
14. Malmberg AB, Yaksh TL: Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276-9.
15. Davies SN, Lodge D: Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987; 424: 402-6.
16. Dickenson AH, Sullivan AF: Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235-8.
17. Lodge D, Johnson KM: Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 167-72.
18. Netzer R, Bigalke H: Memantine reduces repetitive action potential firing in spinal cord nerve cell cultures. *Eur J Pharmacol* 1990; 186: 149-55.
19. Jang JH, Nam TS, Yoon DM, Leem JW, Paik GS: Role of peripheral glutamate receptors to mechanical hyperalgesia following nerve injury or antidromic stimulation of L5 spinal nerve in rats with the previous L5 dorsal rhizotomy. *Korean J Pain* 2006; 19: 33-44.
20. Yamamoto T, Yaksh TL: Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve. Excitatory amino acid antagonists. *Pain* 1992; 49: 121-8.
21. Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ: Differential roles of NMDA and non-NMDA receptor activation in induction and maintenance of thermal hyperalgesia in rats with painful peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1992; 598: 271-8.
22. Schneider E, Fischer PA, Clemens R, Balzereit F, Funfgeld EW, Haase HJ: Effects of oral memantine administration on Parkinson symptoms: Results of a placebo-controlled multicenter study. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109: 987.
23. Wesemann W, Sturm G, Funfgeld EW: Distribution of metabolism of the potential anti-parkinson drug memantine in the human. *J Neural Transm Suppl* 1980; 16: 143-8.