

새로운 해열, 진통, 소염제인 HP228의 단독 또는 Morphine과의 병용투여가 제통효과에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 마취과학교실

이승구 · 이승훈 · 김태성 · 김현수 · 김광민

= Abstract =

Effects of HP228 on Analgesia Alone or in Combination with Morphine

Seung Gu Lee, M.D., Seung Hoon Lee, M.D., Tae Sung Kim, M.D.
Hyun Soo Kim, M.D. and Kwang Min Kim, M.D.

Pain Clinic and Department of Anesthesiology, Hangang Sacred Heart Hospital,
Hallym University Medical Center, Seoul, Korea

Background: The new drug HP228 is a cytokine restraining agent with a broad spectrum of anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activity. Six healthy, adult, male volunteers were studied to determine the independent and interactive effects of HP228 and morphine on pain perception.

Methods: Two groups of stimuli were applied to each volunteers before drug administration as control, 20 min after morphine and HP228 administration, and 20 min after combined administration of these two drugs. Two adhesive electrically-conducting pads were applied on opposite sides of the arm approximately 8 cm apart. The electrode were connected to an electrical impulse generator and 50 Hz 1 msec pulses of incrementally increasing intensity were delivered at 1 sec intervals. The analgesic endpoints were the current intensity (mA) at which the subject first detected the stimulus (THRESH), the intensity at which the stimulus was first identified as being painful (PAIN), and the intensity at which the subject requested that the stimulus be terminated due to discomfort (LIMIT). A second series of stimuli were applied immediately thereafter using 1-sec duration 50 Hz tetanus pulses with increasing intensities at 2~5 sec intervals.

Results: There were significant differences between drug treatments (Morphine, HP228, HP228/Morphine) and control (No drugs) in any of the measurements (PAIN, LIMIT) except THRESH with the twitch and tetanus test.

Conclusions: The data suggests that HP228 is an analgesic, but it does not appear to interact with morphine in an additive manner.

Key Words: Analgesic, morphine: HP228. Pain, measurement: twitch; tetanus.

서 론

7개의 아미노산으로 구성된 heptapeptide인 HP228

책임저자 : 이승구, 서울특별시 영등포구 영등포동 94-200
한림대학교 부속 한강성심병원 마취과
우편번호: 150-020, Tel: 639-5503, Fax: 631-4387

은 alpha-melanocyte stimulating hormone (α -MSH)의 합성 유사체(synthetic analog)로서 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)의 일부분과 동일한 아미노산 배열을 갖고 있다.¹⁾ 따라서 α -MSH나 ACTH와 같이 melanocortin 수용체와 결합하여 세포내 adenylate cyclase의 활성을 증진시키고 melanin의 생성을 촉진시킨다.²⁾ 이러한 HP228의 주된 약리작용은 tumor ne-

crossis factor (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) 및 interleukin-6와 같은 cytokine들의 생성을 억제시키는 것이며³⁾ 따라서 cytokine restraining agent로 분류됨과 동시에 강력한 해열, 진통, 소염작용을 갖는다.⁴⁾ 이러한 HP228의 동물 예비실험에서 HP228은 솔후통증과 염증성 통증에 탁월한 진통효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 즉 HP228 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)을 주사한 쥐는 그렇지 않은 쥐에 비해 다리의 외과적 절개부에 가해진 압력을 두배나 잘 견뎌냈으며⁵⁾ 설치류에 투여된 HP228은 염증성 통증에 대해 유효한 진통효과를 나타내었고^{6,7)} 쥐의 염증성 통증에 morphine과 병용 투여된 HP228은 morphine의 진통효과를 증가시켰다 (unpublished data). 만약 이러한 HP228의 약리작용이 인간을 대상으로도 동일하게 나타날 수 있으며, 뿐만 아니라 거의 모든 아편양 제제의 진통제에서 부작용으로 나타나는 호흡억제와 같은 부작용이 없다면 수술 후 통증과 같은 급성통증은 물론 만성통증의 치료에도 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각된다. 이에 저자들은 건강한 자원자들을 대상으로 HP228을 단독 또는 morphine과 병용 투여하였을 때의 진통효과를 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

1) 실험 디자인

6명의 젊고 건강한 성인 남자를 대상으로 하였다. 6명 모두에게 실험의 전 과정에 대해 상세하게 설명해 주었으며 그에 대한 동의서를 획득한 후 실험에

착수하였다. 실험은 double-blind placebo-controlled randomized Latin Squares within-subjects' experimental design 방식으로 진행되었다. 진통효과에 대한 기본 측정(baseline analgesia measurements)이 첫 세션에서 시행되었으며 계속된 3회의 세션에서 각각의 자원자들은 무작위 임의추출방식에 의거하여 morphine 단독, HP228 단독 또는 morphine과 HP228의 병용투여 후의 진통효과에 대해 측정하였다. 세션간의 간격은 일주일로 하였으며 실험의 전 과정이 끝나는데는 4주가 소요되었다(Table 1). 자원자 전원은 각 세션의 실험 시작 전일 자정에서부터 다음날 실험이 끝날 때까지 금식을 취하였다.

2) 약제

HP228은 정맥내 투여로를 이용하여 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량을 사용하였다. 이 용량은 이전의 인체 실험 및 동물실험에서 안정용량으로 이미 판정되어 있는 상태이므로 [unpublished Phase I clinical data on file, Houghton Pharmaceuticals, Inc. (now Trega Biosciences), La Jolla, CA, USA] 본 실험에서 이용하였다. Morphine은 0.15 mg/kg의 용량을 사용했는데 이는 통각을 차단시킬 수 있는 충분한 양으로 이미 알려져 있다.

3) 실험 프로토콜

각각 4개의 세션에서 이루어진 실험은 다음과 같은 차례로 진행되었다. 실험실에 도착하면 먼저 아무런 약제도 투여하지 않은 상태에서 통증에 대한 VAS를 측정한다. 10분 후 HP228 또는 위약을 투여 한다. 20분 후 VAS를 측정한다. 20분간의 휴식 후 Morphine 또는 위약을 투여한다. 다시 20분 후 VAS를 측정한다.

4) 제통효과의 측정

진통효과에 대한 측정은 피부에 가해진 전기적 자극에 대한 통통인지의 역치로 나타내었다. 주관절 바로 근위부의 전면(volar elbow just above the joint)을 알콜스폰지로 잘 닦은 후 전기적으로 잘 전도되는(electrically-conducting) 두 개의 접착성(adhesive) 패드를 8 cm 정도 떨어지게 팔 양쪽에 붙인 후 이들 각각의 전극을 전기적 자극 발생기인 Myotest에 연결시켰다. 그런 후에 Brennum 등⁸⁾에 의해 고안된 방

Table 1. Allocation of Subject to Experimental Treatment Groups

	Session 1	Session 2	Session 3	Session 4
Subject 1	BASE	HP/MS	PL/MS	HP/PL
Subject 2	BASE	PL/MS	HP/PL	HP/MS
Subject 3	BASE	HP/PL	HP/MS	PL/MS
Subject 4	BASE	HP/MS	PL/MS	HP/PL
Subject 5	BASE	PL/MS	HP/PL	HP/MS
Subject 6	BASE	HP/PL	HP/MS	PL/MS

HP/MS: HP228 followed by morphine sulfate

PL/MS: Placebo followed by morphine sulfate

HP/PL: HP228 followed by placebo

법을 변형하여 50 Hz 1 msec constant-current square-wave pulses의 양상으로 1초 동안의 간격으로 강도를 점점 증가시키면서 연축(twitch)자극을 가했다. 자원자들이 자극을 처음 감지하였을 때의 자극크기를 THRESH, 통증으로 여겨질 때를 PAIN, 더 이상 견딜 수 없어서 중단하기를 원할 때를 LIMIT로 표시하였다. 이렇게 일련의 처치가 끝나면 곧바로 두 번째 단계인 50 Hz, 1-sec duration의 tetanic stimulation을 2~5초 동안의 간격으로 강도를 점점 증가시키면서 강직성(tetanic)자극을 가했다. 이때에도 첫 번째와 마찬가지로 THRESH, PAIN, LIMIT을 측정하였다.

5) 통 계

통계처리에는 repeated measures of ANOVA 및 post hoc tests를 위한 Bonferroni correction을 이용하였으며 모든 결과는 mean \pm SE으로 표기하였다.

결 과

1) 감각인지의 역치(sensory detection thresholds)

연축(twitch) 자극시 자극을 처음 느끼기 시작한 mA는 약제를 투여하지 않은 대조군이 0.5 \pm 0.3, morphine 투여군이 0.3 \pm 0.1, HP228 투여군이 0.4 \pm 0.2, morphine과 HP228의 병용투여군이 0.5 \pm 0.2로서 통계적인 유의점은 발견할 수 없었다. 이는 좀더 강한 자극인 강직성(tetanus) 자극에도 비슷한 양상으로 나타나 자극을 처음 느낀 mA가 대조군이 0.2 \pm 0.1, morphine군이 0.2 \pm 0.1, HP228군이 0.3 \pm 0.1, morphine

과 HP228의 병용투여군이 0.3 \pm 0.1로서 역시 통계적인 유의점은 없었다.

2) 통통인지의 역치(pain detection thresholds)

연축 자극시 자극을 통증으로 처음 느끼기 시작한 mA는 대조군이 11.9 \pm 2.9, morphine 투여군이 27.3 \pm 8.8, HP228 투여군이 20.5 \pm 3.8, morphine과 HP228의 병용투여군이 24.6 \pm 5.0으로서 대조군에 비하여 약제의 투여군들에서 통통인지의 역치가 높게 나타났으며 그 정도는 morphine군이 HP228 단독, morphine과 HP228의 병용투여군에 비해 가장 높았으나 통계적인 유의점은 없었다. 강직성 자극의 경우 대조군이 3.68 \pm 1.16, morphine군이 15.92 \pm 5.25, HP228군이 9.63 \pm 1.46, morphine과 HP228의 병용투여군이 11.38 \pm 2.27로서 대조군에 비하여 약제의 투여군들에서 통통인지의 역치가 높게 나타났으며 그 정도는 morphine군이 HP228 단독, morphine과 HP228의 병용투여군에 비해 가장 높았으나 통계적인 유의점은 없었다. 이는 전적으로 연축 자극때와 동일한 양상이었다.

3) 통증 내성에 대한 역치(pain tolerance thresholds)

연축 자극시 더 이상 참을 수 없는 극심한 통증으로 여기는 mA는 대조군이 40.3 \pm 9.6, morphine군이 57.9 \pm 12.5, HP228군이 49.7 \pm 8.2, morphine과 HP228의 병용투여군이 52.3 \pm 8.6으로 약제의 투여군들에서 대조군에 비하여 통증 내성에 대한 역치가 의의있게 나타났으며 약제 투여군 간에는 별 차이가 없었다.

Table 2. Analgesia Measurement

	Twitch			Tetanus		
	THRESH	PAIN	LIMIT	THRESH	PAIN	LIMIT
BASE	0.5 \pm 0.3	11.2 \pm 2.9	40.3 \pm 9.6	0.2 \pm 0.1	3.7 \pm 1.2	14.5 \pm 2.8
PL/MS	0.3 \pm 0.1	27.3 \pm 8.8*	57.9 \pm 12.5*	0.2 \pm 0.0	15.9 \pm 5.3*	26.0 \pm 6.0*
HP/PL	0.4 \pm 0.2	20.5 \pm 3.8*	47.9 \pm 8.2*	0.3 \pm 0.1	9.6 \pm 1.5*†	18.6 \pm 2.2*†
HP/MS	0.5 \pm 0.2	24.6 \pm 5.0*	52.3 \pm 8.6*	11.4 \pm 2.3	11.4 \pm 2.3*	22.4 \pm 2.4*

Data are mean \pm sem.

PL/MS: Placebo followed by morphine sulfate, HP/PL: HP228 followed by placebo, HP/MS: HP228 followed by morphine sulfate, THRESH, PAIN & LIMIT: mA at first, painful and intolerable levels, *P<0.05 vs BASE, †P<0.05 vs PL/MS, HP/MS

강직성 자극의 경우 대조군이 14.5 ± 2.8 , morphine 군이 26.0 ± 6.0 , HP228군이 18.6 ± 2.2 , morphine과 HP228의 병용투여군이 22.4 ± 2.4 로서 약제의 투여군들에서 대조군에 비하여 통증 내성에 대한 역치가 높게 나타났으며 약제 투여군 간에서는 HP228군이 다른 두 군에 비해 의의있게 낮게 나타났다.

이상의 결과들을 종합하여 Table 2에 요약하여 표기하였다.

고 찰

과거 지나간 몇 년 동안 inflammatory cytokine에 대한 많은 연구가 이루어져 왔으며 특히 조직손상, 감염, 수술후 결과에 대한 관심이 집중되어왔다.⁹⁾ 특히 수술후에 IL-6, IL-1 β 및 TNF- α 와 같은 cytokines의 혈장내 농도가 증가하는 것이 관찰되었으며^{10,11)} 이는 아마도 수술에 대한 신경 내분비적 반응(neuro-endocrine response)과 연관되어 있을 것으로 생각된다.⁹⁾ 실제로 최근의 동물실험에서 대용량의 아편양제의 투여가 수술후의 신경 내분비적 반응을 충분히 차단하지 못하는 것은 외과적으로 매개된 cytokine의 분비를 억제하지 못하는 데서 기인하며¹²⁾ 이는 궁극적으로 신경 내분비적 반응을 활성화시키는 것으로 생각된다.

새로운 해열, 진통, 소염제인 HP228은 강력한 합성 제제로서 "Cytokine regulating agent" 계통의 약제로 분류되며 alpha-melanocyte stimulating hormone (α -MSH)의 유사화합물(analog)로서 heptapeptide의 구조를 가지며 이 구조는 또한 adrenocorticotropic hormone (ACTH)의 아미노산 배열의 일부분을 구성한다.¹³⁾ 즉 HP 228을 구성하는 7개의 아미노산 구조는 α -MSH의 일부분을 이루고 있으며 또 α -MSH는 보다 더 큰 구조물인 ACTH의 일부분을 구성한다. 따라서 HP 228은 α -MSH나 ACTH와 같이 melanocortin receptor들과 결합하여 세포내 adenylate cyclase의 활성을 증진시키고 melanin의 생성을 촉진시킨다.²⁾ 이러한 HP228의 주된 약리작용은 체내에서 염증성 반응을 야기시키는 tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6, interleukin-10 등과 같은 cytokine들의 분비를 억제시키는 것이며³⁾ 동물실험에서 광범위한 해열, 진통, 소염작용을 나타내었다.⁴⁾ 설치류를 대상으로 한 실험에서 HP228은 뿐만 아니라

사리의 가시에 의한 염증성 통증 및 IL-1 β 에 의해 유발된 통각과민에 대해서도 유효한 진통작용을 나타냈으며^{5,7,13)} 외과적 절개에 의한 통증의 감소에도 효과를 보였다.⁵⁾ 이에 저자들은 만약 이러한 HP228의 약리작용이 인간에게도 동일하게 작용하기만 한다면 HP228은 훌륭하고도 새로운 해열, 진통, 소염제로서 자리매김 할 수 있지 않을까에 관심을 갖고 본 실험에 임하였다.

급성 및 만성 통증의 치료에 이용되는 약제들로는 morphine과 meperidine이 가장 많이 이용되고 있으며 그밖에 oxymorphone, hydromorphone, fentanyl, methadone, nalbuphine 등의 아편양제제들이 이용되고 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs)도 주진통제로 혹은 마약제의 보조제로서 이용되고 있다.¹⁴⁾ 1869년 Bernard에 의해 수술 전후 처치제로 morphine이 처음 사용된 이후로 임상에서 진통제로 널리 사용되고 있는 morphine을 비롯한 다른 아편양제제들이 오심 및 구토, 배뇨곤란, 소양감, 출린증 등의 부작용을 나타내는 것뿐만 아니라 호흡조절 증후에 커다란 영향을 미친다는 것은 매우 잘 알려져 있으며^{15~18)} 특히 호흡억제와 같은 부작용은 비록 그 발생 빈도가 오심이나 소양감 등에 비해 매우 낮으나 임상적으로 치명적일 수도 있는 매우 위험한 합병증이므로 이들 약제들의 보다 많은 사용에 제한을 갖게하는 중요한 요소이다. 이런 이유로 인하여 가능하면 아편양제제의 용량을 줄이거나 아편양제제와 다른 진통제를 병용투여하여 호흡억제의 빈도와 정도를 줄여 보자는 시도가 대두되고 있으며 이에는 fentanyl과 ketololac의 병용투여가 비교적 최근 기법에 해당된다.¹⁹⁾ 뿐만 아니라 호흡억제 작용이 비교적 적은 nalbuphine과 같은 동근 길항형(agonist-antagonist type)의 아편양제제를 사용하기도 한다.²⁰⁾

전기적 자극에 의해 야기된 통증에 대한 HP228과 morphine의 제통효과는 다음과 같이 요약할 수 있다. HP228이나 morphine 모두 통증을 인지하기 전의 자극, 즉 THRESH에 대한 효과는 나타나지 않는는데 이는 두 약제가 진통제이므로 통증 전의 자극에 대하여 아무런 효과가 없는 것은 당연한 것으로 생각된다. 연축 및 강직성 자극에 대하여 두 약제 모두 상당한 정도의 진통 효과를 발휘하였으며 morphine의 그것이 HP228에 비하여 훨씬 더 효과적이었

다. HP228의 진통효과는 어느 정도 인정되지만 morphine의 그것에는 미치지 못하였고 특히 morphine과의 병용투여시 상가적으로 작용하지 못하였다. 자극의 강도가 강하면 강할수록 즉 연축보다는 강직성 자극에 대하여 morphine과 HP228 모두 보다 강력한 진통효과를 발휘하였으며 참을 수 없는 정도의 극심한 통증, 즉 강직성 자극의 LIMIT에 대한 HP228의 효과는 morphine에 비해 훨씬 떨어지게 나타났다. 이 상의 결과를 종합해 볼 때 HP228은 진통제로의 사용이 가능하고 또 그것은 morphine과의 병용투여시 전혀 상가적으로 작용하지 못하였으며 아주 극심한 통증에는 효과적이지 못하다고 결론지을 수 있다.

실험 중에 관찰된 HP228의 부작용으로는 한 명의 자원자한테서 나타난 서맥 및 심실 기외 수축과 대부분의 자원자에게서 나타난 안면홍조가 전부였으며 서맥 및 심실 기외 수축의 원인이 HP228과 morphine 또는 오랫동안 지속된 금식에 의한 단일 요소에 의한 것인지 아니면 이들의 복합요인에 의한 것인지는 현 시점에서 확실하지 않다.

Cytokines은 외과적 수술에 대한 염증성, 면역학적 및 신경 내분비적 반응을 매개하는 외에 구역, 구토, 식욕부진, 피로, 체중감소 및 장기부전 등과 같은 항암 화학요법의 부작용을 야기시키는 것으로 알려져 있다. 뿐만 아니라 염증성 cytokines의 부적절한 증가는 악성 종양의 진행과도 연관되어지고 있다. 따라서 "cytokines regulating agent" 제제인 HP228을 이용하여 이를 항암 화학요법의 부작용을 줄여보자는 시도가 대두되고 있으며 실제 동물실험에서는 상당한 효과를 거두고 있는 실정이다.

결론적으로 HP228은 호흡억제 없이 상당한 정도의 진통효과를 얻을 수 있으며 따라서 급성 및 만성 통증의 치료에 유용하게 쓰일 수 있다. 이러한 HP228은 펩타이드 제제이므로 비경구 투여만이 가능하며 이에는 근주, 정주, 경막외강 및 지주막하강내의 투여가 모두 포함되나 현재까지는 정맥내 투여만이 연구되어있는 상태이다. HP228 및 다른 여러 "cytokines regulating agent" 제제들이 보다 더 광범위하게 사용되기 위해서는 앞으로 보다 많은 연구가 이루어져야 할 필요가 있는 것으로 생각된다.

참 고 문 현

- 1) Hurby VJ, Sharma SD, Toth K, Jaw JY, Al-Obeidi

- F, Sawyer TK, et al: Design, synthesis, and conformation of superpotent and prolonged acting melanotropins. Ann NY Acad Sci 1993; 680: 51-63.
- 2) Eberle AN: Bioassays for MSH and MCH. In: The melanotropins: Chemistry, physiology, and mechanism of action. Geneva, S. Karger AG Publishers. 1988, pp88-127.
- 3) Fagan P, Lapinski J, Garcia A, Samson G, Loullis C, Basu A: HP 228 modulates endotoxin-induced TNF- α and IL1 β levels in mouse organ tissues. FASEB J 1996; 10: A165.
- 4) Catania A, Lipton JM: α -Melanocyte-stimulating hormone peptides in host responses. Ann NY Acad Sci 1993; 680: 412-423.
- 5) Lee MD, Mastracci RM, McPherson S, Girten B: Effects of HP 228 and HP 466, novel cocaine regulating agents (CRA), in a rat model of surgically induced hyperalgesia (abstract). Pharmacologist 1997; 39: 54.
- 6) Girten B, Omholt P, Lee M, McPherson S, McDowell R, Tuttle R: Comparative effects of α -MSH, NDP, and HP 228 in pain, inflammation, and endotoxemia. FASEB J 1995; 9: A955.
- 7) Grethe N, McPherson S, McDowell R, Girten B: Alpha-MSH inhibition of kappa carrageenan induced paw swelling in Balb/C mice. Pharmacologist 1993; 35: 359.
- 8) Brennum J, Arendt-Nielsen L, Horn A, Secher NH, Jensen TS: Quantitative sensory examination during epidural anesthesia and analgesia in man: effects of morphine. Pain 1993; 52: 75-83.
- 9) Salo M: Cytokines and attenuation of responses to surgery. Acta Anaesthesio Scand 1996; 40: 141-2.
- 10) Baigrie R, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ: Systemic cytokine response after major surgery. Br J Surg 1992; 79: 757-60.
- 11) Grozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D: Effect of anesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. Br J Anaesth 1994; 72: 280-5.
- 12) Numai T, Inaba H, Mizuguchi T: High-dose fentanyl dose not suppress interleukin-1 β -induced increases in plasma ACTH and corticosterone in rats. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40: 143-50.
- 13) McPherson S, Girten B, Lee M, Grethe N, Tuttle R: Comparative effects of α -MSH and (Nle⁴,D-Phe)⁷- α -MSH in carrageenan paw edema and hyperalgesia. FASEB J 1994; 8: A644.
- 14) Souter AJ, Fredman B, White PF: Controversies in the

- perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994; 79: 1178-90.
- 15) Martin WR, Jasinski DR, Sapira JD, Flanary HG, Kelly OA, Thompson AK, et al: The respiratory effects of morphine during a cycle of dependence. *J Phaemacol Exp Ther* 1968; 162: 182-9.
 - 16) Gal TJ, DiFazio CA, Moscicki J: Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. *Anesthesiology* 1982; 57: 367-74.
 - 17) Ling GSF, Spiegel K, Lockhart SH, Pasternak GW: Separation of opioid analgesia from respiratory depression: evidence for different receptor mechanism. *J Phaemacol Exp Ther* 1985; 232: 149-55.
 - 18) 송선옥, 유헌용, 송선교: Morphine 및 Nalbuphine을 이용한 정맥내 통증 자가 조절이 술후 호흡억제에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1996; 31: 391-8.
 - 19) 오완수, 길호영: 술중 투여된 ketololac의 술후 통증조절을 위한 fentanyl의 절감효과. *대한마취과학회지* 1997; 33: 1142-7.
 - 20) Latasch L, Probst S, Dudziak R: Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. *Anesth Analg* 1984; 63: 814-6.