

## 성별에 따른 말초 opioid의 통증조절

경희대학교 치의학전문대학원 안면통증구강내과학교실<sup>1</sup>,  
구강생물학연구소<sup>2</sup>, 원광대학교 치과대학 치주과학교실<sup>3</sup>

배성제<sup>1</sup> · 김완수<sup>3</sup> · 강수경<sup>1</sup> · 어규식<sup>1</sup> · 홍정표<sup>1,2</sup> · 전양현<sup>1,2</sup>

이 연구에서는 말초 opioid 수용체를 이용한 저작근 통증 조절 시 성별 효과의 차이를 확인하고자 RDC/TMD로 진단된 지원자 남성 20명, 여성 20명을 saline 주사군, lidocaine 주사군, morphine 1.5 mg 주사군, morphine 3 mg 주사군 각각 5명씩 배정하였다.

통증부위에 주사 전, 주사 후 1시간, 24시간, 48시간에 각각 주관적인 통증 평가인 시각유추척도평가, 맥길통증설문지 평가, 통증부위표시평가 그리고 객관적인 통증 평가인 압력통증역치평가와 압력통증한계평가를 실시하였다. 검사 후 평가된 자료를 통계 처리하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 시각유추척도평가에서는 남녀 모두가 morphine 3 mg군에서 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었다. (male:  $p < 0.05$ , female:  $p < 0.05$ )
2. 맥길통증설문지 평가에서는 남녀 모두가 morphine 1.5 mg군 보다 morphine 3 mg군에서 더 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었다. (male:  $p < 0.001$ , female:  $p < 0.01$ )
3. 통증부위표시평가와 압력통증역치평가에서는 남성이 morphine 3 mg군에서 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었다. (PD:  $p < 0.001$ , PPT:  $p < 0.05$ )

이상의 연구 결과로 저작근 통증을 조절하기 위해서 morphine 3 mg을 통증부위에 주사한 경우 객관적인 통증 평가에서 여성 환자보다 남성 환자에게 더 효과가 있다는 것을 알 수 있었으며, 앞으로 시간에 따른 그리고 용량에 따른 남녀 치료효과의 차이에 관한 연구가 더 필요 할 것으로 생각된다.

주제어 : 물편 황산염, 성별 차이, 저작근 통증, 측두하악장애

### I. 서 론

말초의 자극에 의해서 일차구심성 신경이 활성화되고, 전기적 임펄스를 발생하며, 이 신호가 신경전달과정을 거치면서 중추신경계에 전달되고, 인지되는 일련의 과정이 통증이다. 조직 손상, 염증 발생 등과

같은 통증을 발생시키는 자극에 의해서 통증성 신경전달물질이 유리되고 신경전달물질이 세포막의 수용기에 작용하여 흥분성 활동전위를 발생한다. 결국 말초에 존재하는 통증 수용기가 활성화 되어야 통증의 전달과정이 이루어지기 때문에 말초의 통증 수용기는 매우 중요한 역할을 하고 있다. 따라서 말초 통증 수용기를 이용한 통증 조절을 위해서 현재 말초조직에 대한 많은 다방면의 연구가 이루어지고 있다. 아편성(opioid) 약물은 통증의 조절이나 진통 효과를 언급할 때 가장 대표적인 것 중에 하나다. Opioid는 탁월한 진통효과가 있는 반면에 호흡 저하, 오심, 변비, 중독 그리고 내성 등 중추성 부작용에 의해 사용이 제한되는 경우가 많다.<sup>1)</sup> 그러나 말초조직에 아편성 수용기(opioid receptors)가 발견

교신저자: 전양현  
서울시 동대문구 회기동 1번지  
경희대학교 치의학전문대학원 안면통증구강내과학교실  
전화: 02-958-9359  
Fax: 02-968-2043  
E-mail: chunyh@khu.ac.kr  
원고접수일: 2013-10-21  
심사완료일: 2013-10-31

된 후 중추적 부작용 없이 말초적 효과로 진통 효과를 얻을 수 있다고 추정되고 있다.<sup>2)</sup> Opioid 수용기는 후근신경절(dorsal root ganglion)에서 합성되어 신경세포의 axon을 따라 말초와 중추 신경 종말로 이동하여 작용하는데,<sup>3)</sup> 수술 후 통증이나 만성 통증에 진통효과를 보인다.<sup>7)</sup>

특히 말초 진통 효과는 염증상태일 때 매우 탁월한 효과를 보인다.<sup>5)</sup> 이미 opioid를 구강 내 수술시 적용시켜 수술 후 통증의 경감을 확인한 연구와,<sup>6)</sup> 측두하악관절에 5 mg, 10 mg morphine sulfate를 적용하여 통증감소효과를 확인한 연구가 있다.<sup>7)</sup> 또한 여러 연구에서 통증은 여성에서 더 민감하고 조절도 어려운 것으로 알려져 있어서 이번 연구에서는 통증이 있는 저작근에 morphine sulfate를 주사하여 저작근 통증의 조절 효과를 확인하고자 시행하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

이 연구에 참여한 대상자는 일정기간 경희대학교 치과대학 부속치과병원 구강내과에 내원한 환자 중 자원자에 한하여 시행을 하였다. 이 연구는 경희대학교 치과대학 부속치과병원 임상윤리심의위원회에서 승인을 받은 후 경희대학교 치과대학 부속치과병원 구강내과에서 시행하였다. 이 연구의 참여 대상자는 연구계획에 관한 자세한 내용과 동의서를 읽고 승낙 후 서명하였다. 또한 모든 연구대상자는 측두하악장애 연구진단기준(Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders; RDC/TMD)에 따라 Axis I 진단에서 제 I 군 A 근막 통증(I.a) 측두하악장애로 진단된 환자 중에 시각유추척도(VAS)가 50 이상이고 연령은 20세에서 55세로 한정하였다. 그리고 섬유근통과 같은 전신적 근골격계 통증 환자, 전신적 관절염 환자, 악성 종양 환자, 임산부, 고혈압, 당뇨병, 심혈관계 질환 환자 및 만성 진통제 또는 정신과 약물 복용자는 연구 대상에서 제외하였다.

### 2. 연구 방법

RDC/TMD에 따라 확진 받은 환자 중 임의로 남자 20명, 여자 20명을 각각 5명씩 4개의 집단으로 나누었고, 각각의 연구 대상자에게 0.2 ml 약물을

편측 저작근의 촉진 시 가장 통증이 심한 부위에 27 G 피하 주사 바늘과 1.0 ml 일회용 주사기(SOFJEC® ; 화진메디칼, 대한민국)를 사용하여 10초간 주사하였다.

주사 약물의 순서를 무작위로 순서화 하였으며, 따라서 주사제의 종류에 대해서는 연구자와 연구대상자 모두에게 이중맹검(double blind)방법으로 실시되었다.

초기에 분류된 연구 집단은 morphine sulfate (15 mg/1ml; 비씨월드, 대한민국) 1.5 mg을 주사한 군, 3.0 mg을 주사한 군, lidocaine HCl (2%/20 ml; 휴온스, 대한민국)을 주사한 군, 그리고 saline (NaCl 9 g/1000 ml; 중외제약, 대한민국)을 주사한 군으로 나누었다.

해당 주사액을 통증 부위에 주사 직전, 주사 후 1시간, 주사 후 24시간 그리고 주사 후 48시간에 주관적인 통증 및 객관적인 통증을 평가하였다.

### 3. 통증 평가

#### 3-1. 주관적 통증 평가

이 연구를 위해서 사용된 주관적인 통증평가의 방법으로는 시각유추척도(visual analogue scale; VAS)검사, 한국어 판 맥길 통증 설문지(McGill Pain Questionnaire; MGQ)검사 그리고 통증부위표시(Pain drawing; PD)검사 방법이 사용되었다.

이 연구에 사용된 VAS는 참여자들에게 약 100 mm 길이의 직선에 시작점은 통증 없음, 100 mm 지점은 상상할 수 있는 가장 심한 강도의 통증으로 생각하는 기준으로 평가 당시의 통증을 유성 펜(네임펜® 중간글씨용, 모나미, 대한민국)으로 직선 위에 표시하게 하였다. 표시된 결과는 백분율에 따라서 수치로 환산하였다.

MGQ 방법은 일반적으로 많이 사용되는 맥길 통증 설문지(McGill Pain Questionnaire)의 한국어 판을 이용하여 환자의 통증 정도를 설문지 양식에 따라서 조사한 후 환자의 주관적인 통증을 수치화 하였으며 설문지의 값은 총점의 평균점수로 계산하였다.

마지막으로 평가한 통증의 주관적인 평가인 PD는 환자 스스로 느끼는 통증 부위를 환자가 직접 유성 펜으로 그리면서 표시하게 하였다. 해당 부위를 환

자가 표시한 후에 일정 간격의 모식도를 모눈화하여 그 모눈 표시의 양을 측정하고, 그 면적을 점수화하고 백분율로 환산 후 자료로 사용하였다.

3-2. 객관적 통증 평가

이 연구를 위해서 사용된 객관적인 통증평가의 방법으로는 압력통증역치(pressure pain threshold: PPT)검사와 압력통증한계(pressure pain tolerance: PPTol)검사 방법이 사용되었다. 본 연구에 사용된 PPT는 가장 통증이 심한 저작근 부위에 주사 직전, 주사 후에 압력통증측정기(Wagner Instruments, Greenwich CT, USA)를 사용하여 압력에 의한 통증의 역치를 측정하고 이것을 수치로 환산하였다.

또한 PPTol은 PPT와 같은 부위에 같은 압력통증측정기를 사용해서 같은 압력에 의한 통증의 한계를 측정하고 이것을 수치로 환산하였다.

압력통증측정기 사용 방법으로는 환자의 저작근계를 최대한 이완시켜 치아 접촉이 없이 하악을 안정된 상태로 유지하도록 하였다. 압력은 근육에 11 mm 직경의 탐침을 측정 부위에 수직으로 위치시켜 30 kPa/s의 속도로 적용하였으며, 측정된 kgf 단위의 측정값을 탐침 넓이로 나눈 후 kPa 단위로 환산하였다. 피험자가 압력 적용 후 처음 통증을 느꼈을 때 왼손을 거수하도록 하여 그 순간의 압력통각계의 눈금을 기록하여 PPT를 계산하였고, 피험자가 통증을 참을 수 없을 때 압력통각계의 눈금을 기록하여 PPTol을 계산하였다.

4. 통계적 분석

주관적인 통증평가 3가지와 객관적인 통증 평가 2가지에서 얻어진 자료는 각 처치 군에서 처치 전 값과 처치 후 값의 시간대별 유의성을 평가하였다. 각 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 후 자료 분석을 시행하였는데 수치는 평균 ± 표준오차로 표시하였다. 각 처치군 내 시간대별 효과 차이를 일차 분산분석검사(One-Way ANOVA test)를 통해 검증하였고, 사후 검사(Post Hoc test)로 약물 처치 전 자료에 대한 Dunnett's tests를 실시하여 유의성을 평가하였다. 유의수준은 5% 미만이고, 통계분석은 Prism 5.01 프로그램을 통해 실시하였다.

III. 연구 성적 및 결과

1. 주관적인 통증 평가 결과

1-1. 시각유추척도(VAS) 평가 결과

1-1-1. 남성 시각유추척도(VAS) 평가 결과

남성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 주관적인 통증 평가방법인 시각유추척도는 Table 1.과 같은 결과가 나왔다.

Table 1. The results of descriptive statistics data for conversion in VAS-M (%)

%	Mean	SE	SD
G1-b	100	1.832858	3.174603
G1-1h	51	14.38336	24.91271
G1-24h	54	0.916429	1.587302
G1-48h	56	14.23664	24.65858
G2-b	100	3.216341	9.649023
G2-1h	83	8.130762	24.39229
G2-24h	89	4.416854	13.25056
G2-48h	82	6.541921	19.62576
G3-b	100	3.788875	9.28081
G3-1h	81	4.643485	11.37417
G3-24h	68	11.22039	27.48424
G3-48h	69	10.18011	24.93608
G4-b	100	7.515416	13.01708
G4-1h	93	7.837076	13.57421
G4-24h	96	10.81551	18.73302
G4-48h	80	15.27525	26.45751

SE: standard error, SD: standard deviation, G1: morphine 3.mg group, G2: morphine 1.5.mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Morphine 3mg 군에서는 48시간 후가 가장 높았고(56±24.7) 1시간 후가 가장 낮았으며(51±24.9), morphine 1.5mg 군에서는 24시간

후가 가장 높았고(89±13.3) 48시간 후가 가장 낮았으며(82±19.6), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(81±11.4) 24시간 후가 가장 낮았으며(68±27.5), saline 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(96±18.7) 48시간 후가 가장 낮았다(80±26.5).

남성의 경우는 주관적인 통증 평가 방법인 시각유추척도를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 1.과 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군은 처음부터 계속적으로 감소를 보이고, morphine 1.5mg 군과 lidocaine 군은 비교적 비슷한 감소를 보이며, saline 군은 커다란 변화가 없는 것으로 보인다.

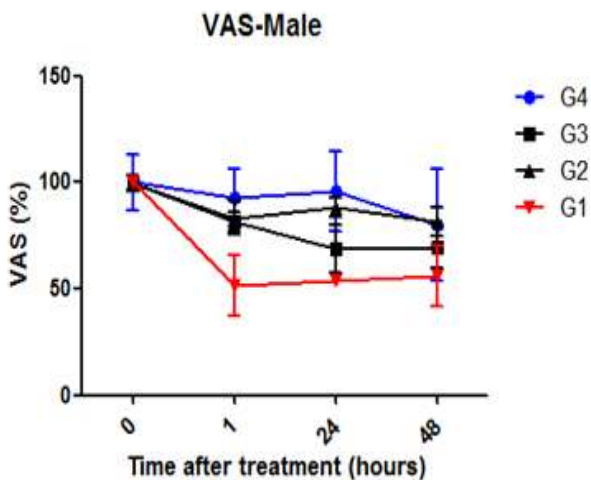


Figure 1. The mean of time after treatment (hours) and VAS=M (%) in every groups.

G1; morphine 3 mg group, G2; morphine 1.5 mg group, G3; lidocaine group, G4; saline group

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 2.와 같다. morphine 3mg 군은 1시간( $p<0.05$ ), 24시간( $p<0.05$ ), 48시간( $p<0.05$ )에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였고, lidocaine 군은 24시간( $p<0.05$ ), 48시간( $p<0.05$ )에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였으며, morphine 1.5mg 군과 saline 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

Table 2. The  $p$  value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in VAS-M

group / hour	base	1	24	48
G1		*	*	*
G2				
G3			*	*
G4				

\*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$  G1; morphine 3 mg group, G2; morphine 1.5 mg group, G3; lidocaine group, G4; saline group

1-1-2. 여성 시각유추척도(VAS) 평가 결과

여성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 주관적인 통증 평가방법인 시각유추척도는 Table 3.과 같은 결과가 나왔다.

Morphine 3mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(60±45.1) 48시간 후가 가장 낮았으며(48±34.6), morphine 1.5mg 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(101±8.3) 1시간 후가 가장 낮았으며(90±1.5), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(75±8.5) 48시간 후가 가장 낮았으며(49±7.7), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(99±10.5) 48시간 후가 가장 낮았다(88±3.4).

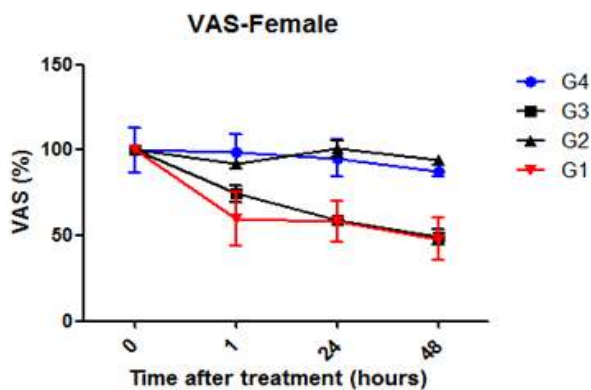
여성의 경우는 주관적인 통증 평가 방법인 시각유추척도를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 2.와 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군과 lidocaine 군은 처음부터 비슷하게 계속적으로 감소를 보이고, morphine 1.5mg 군과 saline 군은 커다란 변화가 없는 것으로 보인다.

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 4.와 같다. morphine 3mg 군은 24시간( $p<0.05$ ), 48시간( $p<0.05$ )에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였고, lidocaine 군은 1시간( $p<0.01$ ), 24시간( $p<0.001$ ), 48시간( $p<0.001$ )에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였으며, morphine 1.5mg 군과 saline 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

**Table 3.** The results of descriptive statistics data for conversion in VAS-F (%)

%	Mean	SE	SD
G1-b	100	2.347337	6.639273
G1-1h	60	15.93435	45.06916
G1-24h	59	11.89339	33.63959
G1-48h	48	12.24371	34.63043
G2-b	100	0.874773	1.515152
G2-1h	92	0.874773	1.515152
G2-24h	101	4.817875	8.344804
G2-48h	94	0.505051	0.874773
G3=b	100	1.363789	2.362152
G3-1h	75	4.917212	8.516862
G3-24h	59	2.869982	4.970954
G3-48h	49	4.464048	7.731959
G4-b	100	7.515343	13.01696
G4-1h	99	6.082187	10.53466
G4-24h	95	6.082187	10.53466
G4-48h	88	1.990863	3.448276

SE; standard error, SD; standard deviation, G1; morphine 3.mg group, G2; morphine 1.5.mg group, G3; lidocaine group, G4; saline group



**Figure 2.** The mean of time after treatment (hours) and VAS=F (%) in every groups.

G1; morphine 3 mg group, G2; morphine 1.5 mg group, G3; lidocaine group, G4; saline group

**Table 4.** The  $p$  value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in VAS-F

group / hour	base	1	24	48
G1			*	*
G2				
G3		**	***	***
G4				

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  G1; morphine 3 mg group, G2; morphine 1.5 mg group, G3; lidocaine group, G4; saline group

1-2. 맥길통증설문지(MGQ) 평가 결과

1-2-1. 남성 맥길통증설문지(MGQ) 평가 결과

남성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 주관적인 통증 평가방법인 맥길통증설문지는 Table 5.와 같은 결과가 나왔다.

**Table 5.** The results of descriptive statistics data for conversion in MGQ-M (%)

%	Mean	SE	SD
G1-b	100	8.230302	14.2553
G1-1h	28	8.356929	14.47463
G1-24h	36	4.407799	7.634532
G1-48h	22	3.834422	6.641414
G2-b	100	30.09356	90.28069
G2-1h	31	11.88202	35.64606
G2-24h	28	8.977847	26.93354
G2=48h	28	10.11447	30.34341
G3-b	100	15.64748	38.32835
G3-1h	54	18.77498	45.98913
G3-24h	50	15.81201	38.73135
G3-48h	44	16.66302	40.8159
G4-b	100	9.774436	16.92982
G4-1h	65	22.25361	38.54438
G4-24h	55	9.774436	16.92982
G4-48h	59	30.07519	52.09175

SE; standard error, SD; standard deviation, G1; morphine 3.mg group, G2; morphine 1.5.mg group, G3; lidocaine group, G4; saline group

Morphine 3mg 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(36±7.6) 48시간 후가 가장 낮았으며(22±6.6), morphine 1.5mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(31±35.6) 48시간 후가 가장 낮았으며(28±30.3), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(54±46.0) 48시간 후가 가장 낮았으며(44±40.8), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(65±38.5) 24시간 후가 가장 낮았다(55±16.9).

남성의 경우는 주관적인 통증 평가 방법인 맥길통증설문지를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 3.과 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군, morphine 1.5mg 군, lidocaine 군은 처음부터 계속적으로 감소를 보이고, saline 군은 커다란 변화가 없는 것으로 보인다.

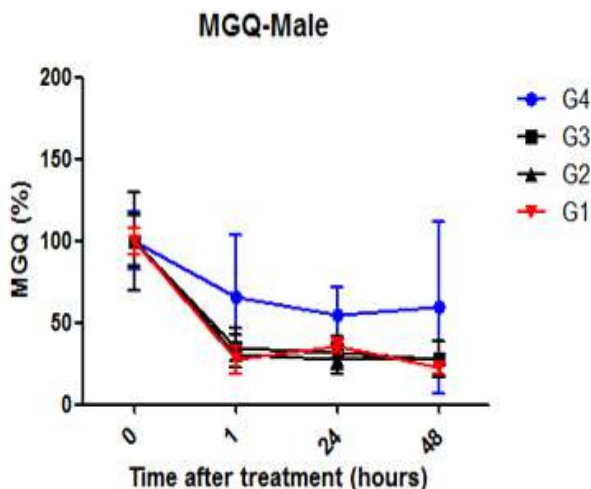


Figure 3. The mean of time after treatment (hours) and MGQ-M (%) in every groups. G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 6.과 같다. morphine 3mg 군은 1시간 ( $p<0.001$ ), 24시간( $p<0.001$ ), 48시간( $p<0.001$ )에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였고, morphine 1.5mg 군은 1시간( $p<0.05$ ), 24시간( $p<0.05$ ), 48시간( $p<0.05$ )에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였으며, lidocaine 군과 saline 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

Table 6. The  $p$  value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in MGQ-M

group / hour	base	1	24	48
G1		***	***	***
G2		*	*	*
G3				
G4				

\*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$

G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

1-2-2. 여성 맥길통증설문지(MGQ) 평가 결과

여성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 주관적인 통증 평가방법인 맥길통증설문지는 Table 7.과 같은 결과가 나왔다.

Table 7. The results of descriptive statistics data for conversion in MGQ-F (%)

%	Mean	SE	SD
G1-b	100	16.31473	46.14502
G1-1h	43	14.38559	40.68858
G1-24h	34	10.4664	29.60346
G1-48h	18	4.738637	13.40289
G2-b	100	1.626339	2.816901
G2-1h	73	0.813169	1.408451
G2-24h	84	6.103286	10.5712
G2-48h	86	4.879016	8.450704
G3-b	100	4.665457	8.080808
G3-1h	34	0.3367	0.583182
G3-24h	27	0.673401	1.166364
G3-48h	18	2.672476	4.628864
G4-b	100	28.34806	49.10027
G4-1h	95	21.60494	37.42085
G4-24h	81	28.70868	49.72489
G4-48h	55	29.20869	50.59093

SE: standard error, SD: standard deviation, G1: morphine 3.mg group, G2: morphine 1.5.mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Morphine 3mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(43±40.7) 48시간 후가 가장 낮았으며(18±13.4), morphine 1.5mg 군에서는 48시간 후가 가장 높았고(86±8.5) 1시간 후가 가장 낮았으며(73±1.4), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(34±0.6) 48시간 후가 가장 낮았으며(18±4.6), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(95±37.4) 48시간 후가 가장 낮았다(55±50.6).

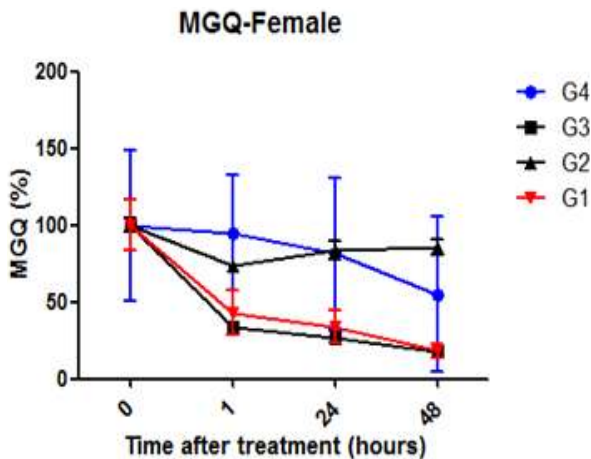


Figure 4. The mean of time after treatment (hours) and MGQ-F (%) in every groups.

G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

여성의 경우는 주관적인 통증 평가 방법인 맥길통증설문지를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 4.와 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군, lidocaine 군은 처음부터 계속적으로 감소를 보이고, morphine 1.5mg 군은 감소 후 다시 증가하며, saline 군은 천천히 약간 감소하는 것으로 보인다.

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 8.과 같다. morphine 3mg 군은 1시간 ( $p<0.01$ ), 24시간( $p<0.01$ ), 48시간( $p<0.001$ )에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였고, morphine 1.5mg 군은 1시간( $p<0.01$ )에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였으며, lidocaine 군은 1시간( $p<0.001$ ), 24시간( $p<0.001$ ), 48시간( $p<0.001$ )에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였고, saline 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

Table 8. The  $p$  value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in MGQ-F

group / hour	base	1	24	48
G1		**	**	***
G2		**		
G3		***	***	***
G4				

\*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$

G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

### 1-3. 통증부위표시(PD) 평가 결과

#### 1-3-1. 남성 통증부위표시(PD) 평가 결과

남성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 주관적인 통증 평가방법인 통증부위표시는 Table 9.와 같은 결과가 나왔다.

Table 9. The results of descriptive statistics data for conversion in PD-M (%)

%	Mean	SE	SD
G1-b	100	3.37081	5.838414
G1-1h	37	5.14192	8.906066
G1-24h	41	5.830389	10.09853
G1-48h	30	0.176678	0.306016
G2-b	100	14.00531	42.01593
G2-1h	36	7.39218	22.17654
G2-24h	49	16.7945	50.38349
G2-48h	44	13.35335	40.06004
G3-b	100	28.76921	70.46989
G3-1h	74	21.97518	53.82799
G3-24h	71	26.37239	64.5989
G3-48h	78	30.31211	74.2492
G4-b	100	29.16152	50.50923
G4-1h	80	25.19456	43.63825
G4-24h	63	17.94476	31.08123
G4-48h	51	9.11186	15.7822

SE: standard error, SD: standard deviation, G1: morphine 3.mg group, G2: morphine 1.5.mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Morphine 3mg 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(41±10.1) 48시간 후가 가장 낮았으며(30±0.3), morphine 1.5mg 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(49±50.3) 1시간 후가 가장 낮았으며(36±22.2), lidocaine 군에서는 48시간 후가 가장 높았고(78±74.2) 24시간 후가 가장 낮았으며(71±64.6), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(80±43.6) 48시간 후가 가장 낮았다(51±15.8).

남성의 경우는 주관적인 통증 평가 방법인 통증부위표시를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 5.와 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군, morphine 1.5mg 군, lidocaine 군은 처음부터 계속적으로 감소를 보이고, saline 군은 천천히 감소하는 것으로 보인다.

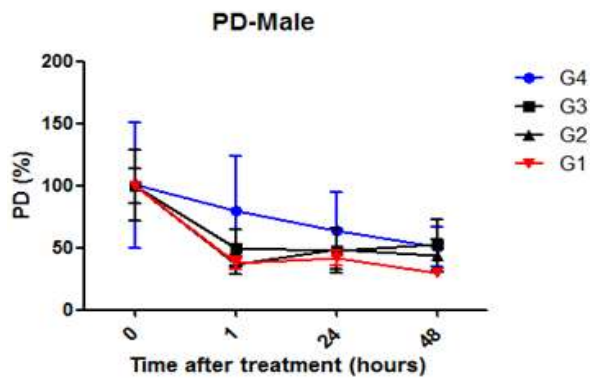


Figure 5. The mean of time after treatment (hours) and PD-M (%) in every groups.

G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Table 10. The p value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in PD-M

group / hour	base	1	24	48
G1		***	***	***
G2		**	*	*
G3				
G4				

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 10.과 같다. morphine 3mg 군은 1시간(p<0.001), 24시간(p<0.001), 48시간(p<0.001)에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였고, morphine 1.5mg 군은 1시간(p<0.01), 24시간(p<0.05), 48시간(p<0.05)에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였으며, lidocaine 군과 saline 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

1-3-2. 여성 통증부위표시(PD) 평가 결과

여성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 주관적인 통증 평가방법인 통증부위표시는 Table 11.과 같은 결과가 나왔다.

Table 11. The results of descriptive statistics data for conversion in PD-F (%)

%	Mean	SE	SD
G1-b	100	31.64555	89.50714
G1-1h	49	15.95846	45.13733
G1-24h	47	15.84679	44.8215
G1-48h	39	11.99879	33.9377
G2-b	100	0.499198	0.864637
G2-1h	75	0.188679	0.326802
G2-24h	85	1.960812	3.396226
G2-48h	101	12.54823	21.73418
G3-b	100	1.809785	3.13464
G3-1h	57	1.8437	3.193383
G3-24h	49	5.632475	9.755733
G3-48h	43	5.403428	9.359012
G4-b	100	6.262549	10.84705
G4-1h	106	8.997542	15.5842
G4-24h	78	10.04272	17.3945
G4-48h	68	3.162127	5.476964

SE: standard error, SD: standard deviation, G1: morphine 3.mg group, G2: morphine 1.5.mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group



Morphine 3mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(49±45.1) 48시간 후가 가장 낮았으며(39±33.9), morphine 1.5mg 군에서는 48시간 후가 가장 높았고(101±21.7) 1시간 후가 가장 낮았으며(75±0.3), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(57±3.2) 48시간 후가 가장 낮았으며(43±9.4), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(106±15.6) 48시간 후가 가장 낮았다(68±5.5).

여성의 경우는 주관적인 통증 평가 방법인 통증부위표시를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 6.과 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군과 lidocaine 군은 처음부터 계속적으로 감소를 보이고, morphine 1.5mg 군은 감소 후 다시 증가하며, saline 군은 천천히 약간 감소하는 것으로 보인다.

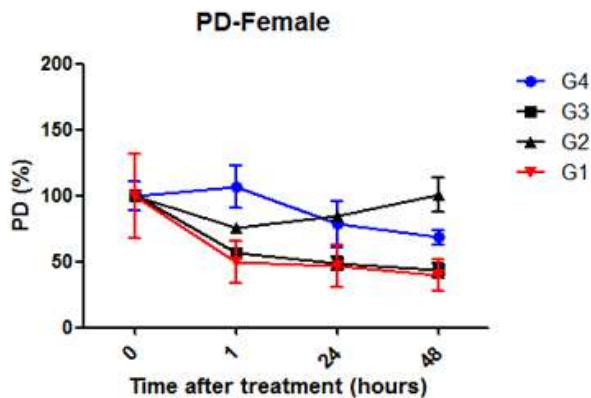


Figure 6. The mean of time after treatment (hours) and PD-F (%) in every groups.

G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Table 12. The p value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in PD-F

group / hour	base	1	24	48
G1				
G2				
G3		***	***	***
G4				*

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 12.와 같다. lidocaine 군은 1시간(p<0.001), 24시간(p<0.001), 48시간(p<0.001)에 통계학적으로 유의성 있는 감소를 보였고, morphine 3mg 군, morphine 1.5mg 군, saline 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

## 2. 객관적인 통증 평가 결과

### 2-1. 압력통증역치(PPT) 평가 결과

#### 2-1-1. 남성 압력통증역치(PPT) 평가 결과

남성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 객관적인 통증 평가방법인 압력통증역치는 Table 13.과 같은 결과가 나왔다.

Table 13. The results of descriptive statistics data for conversion in PPT-M (%)

%	Mean	SE	SD
G1-b	100	9.457378	16.38066
G1-1h	143	3.773067	6.535145
G1-24h	145	17.72196	30.69534
G1-48h	133	4.751767	8.230302
G2-b	100	2.511555	7.534664
G2-1h	148	11.48874	34.46622
G2-24h	138	8.994281	26.98284
G2-48h	139	7.00982	21.02946
G3-b	100	9.289415	22.75433
G3-1h	129	14.47577	35.45826
G3-24h	115	14.59755	35.75655
G3-48h	121	12.69709	31.1014
G4-b	100	2.422907	4.196599
G4-1h	107	9.980186	17.28619
G4-24h	105	2.202643	3.81509
G4-48h	120	8.155731	14.12614

SE: standard error, SD: standard deviation, G1: morphine 3.mg group, G2: morphine 1.5.mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Morphine 3mg 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(145±30.7) 48시간 후가 가장 낮았으며(133±8.2), morphine 1.5mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(148±34.5) 24시간 후가 가장 낮았

으며(138±26.0), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(129±35.5) 24시간 후가 가장 낮았으며(115±35.8), saline 군에서는 48시간 후가 가장 높았고(120±14.1) 24시간 후가 가장 낮았다(105±3.8).

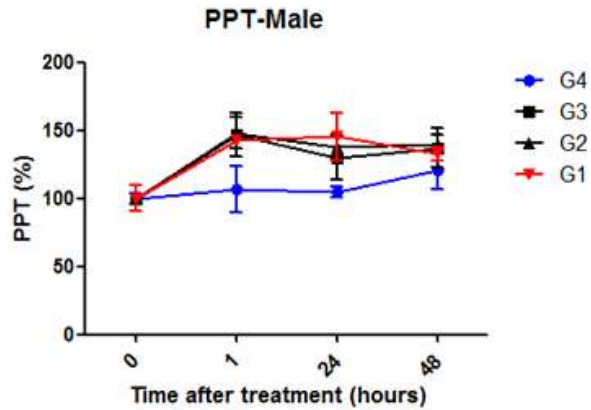


Figure 7. The mean of time after treatment (hours) and PPT-M (%) in every groups.

G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

남성의 경우는 객관적인 통증 평가 방법인 압력통증역치를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 7.과 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군만 별 차이가 없고, morphine 1.5mg 군, lidocaine 군, saline 군은 처음부터 약간 증가를 보인다.

Table 14. The *p* value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in PPT-M

group / hour	base	1	24	48
G1			*	
G2		***	**	**
G3				
G4				

\* *p*<0.05, \*\* *p*<0.01, \*\*\* *p*<0.001 G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 14.와 같다. morphine 3mg 군은 24시간 (*p*<0.05)에 통계학적으로 유의성 있는 변화를 보였고, morphine 1.5mg 군은 1시간(*p*<0.001), 24시간(*p*<0.01), 48시간(*p*<0.01)에 통계학적으로 유의성 있는 변화를 보였으며, lidocaine 군과 saline 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

2-1-2. 여성 압력통증역치(PPT) 평가 결과

여성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 객관적인 통증 평가방법인 압력통증역치는 Table 15.와 같은 결과가 나왔다.

Table 15. The results of descriptive statistics data for conversion in PPT-F (%)

%	Mean	SE	SD
G1-b	100	8.394008	23.74184
G1-1h	121	8.992964	25.43594
G1-24h	100	8.910731	25.20335
G1-48h	110	9.803236	27.72774
G2-b	100	1.737932	3.010187
G2-1h	127	1.784285	3.090473
G2-24h	136	3.219836	5.57692
G2-48h	118	2.267787	3.927922
G3-b	100	1.322176	2.290076
G3-1h	116	1.322176	2.290076
G3-24h	97	1.322176	2.290076
G3-48h	110	0.254453	0.440725
G4-b	100	2.687153	4.654285
G4-1h	147	5.216974	9.036065
G4-24h	128	12.53758	21.71573
G4-48h	117	2.439508	4.225352

SE: standard error, SD: standard deviation, G1: morphine 3.mg group, G2: morphine 1.5.mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Morphine 3mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(121±25.4) 24시간 후가 가장 낮았으며(100±25.2), morphine 1.5mg 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(136±5.6) 48시간 후가 가장 낮았으며(118±3.9), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(116±2.3) 24시간 후가 가장 낮았으며(97±2.3), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(147±9.0) 48시간 후가 가장 낮았다(117±4.2).

여성의 경우는 객관적인 통증 평가 방법인 압력통증역치를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 8.과 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군과 morphine 1.5mg 군은 비슷한 증감을 보이고, lidocaine 군과 saline 군은 약간 증가하는 것으로 보인다.

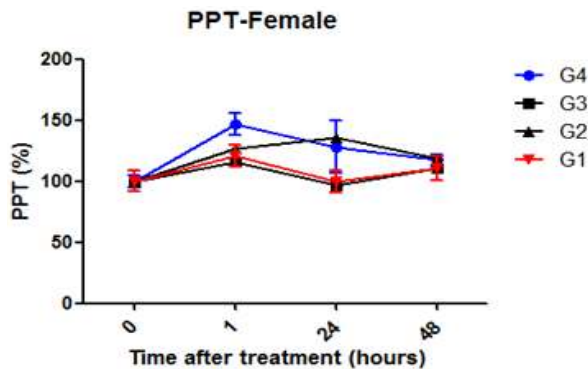


Figure 8. The mean of time after treatment (hours) and PPT-F (%) in every groups.

G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Table 16. The p value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in PPT-F

group / hour	base	1	24	48
G1				
G2		***	***	**
G3		***		***
G4		**		

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 G1; morphine 3 mg group, G2; morphine 1.5 mg group, G3; lidocaine group, G4: saline group

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 16.과 같다. morphine 1.5mg 군은1시간(p<0.001), 24시간(p<0.001), 48시간(p<0.01)에 통계학적으로 유의성 있는 변화를 보였고 lidocaine 군은 1시간(p<0.001), 48시간(p<0.001)에 통계학적으로 유의성 있는 변화를 보였으며, saline 군은 1시간(p<0.01)에 통계학적으로 유의성 있는 변화를 보였고, morphine 3mg 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

2-2. 압력통증한계(PPTol) 평가 결과

2-2-1. 남성 압력통증한계(PPTol) 평가 결과

남성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 객관적인 통증 평가방법인 압력통증한계는 Table 17.과 같은 결과가 나왔다.

Table 17. The results of descriptive statistics data for conversion in PPTol-M (%)

	%	Mean	SE	SD
G1-b	100	5.485571	9.501287	
G1-1h	131	1.39926	2.423589	
G1-24h	125	13.09511	22.68139	
G1-48h	132	9.791248	16.95894	
G2-b	100	3.234123	9.702368	
G2-1h	125	9.187346	27.56204	
G2-24h	121	7.748493	23.24548	
G2-48h	120	6.656084	19.96825	
G3-b	100	10.81161	26.48292	
G3-1h	115	13.66766	33.4788	
G3-24h	104	14.17485	34.72115	
G3-48h	107	11.63447	28.49851	
G4=b	100	6.46363	11.19533	
G4-1h	109	1.426534	2.470829	
G4-24h	104	12.05146	20.87375	
G4-48h	109	9.637287	16.69227	

SE: standard error, SD: standard deviation, G1; morphine 3.mg group, G2; morphine 1.5.mg group, G3; lidocaine group, G4: saline group

Morphine 3mg 군에서는 48시간 후가 가장 높았고(132±16.0) 24시간 후가 가장 낮았으며(125±22.7), morphine 1.5mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(125±27.6) 48시간 후가 가장 낮았으며(120±20.0), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(115±33.5) 24시간 후가 가장 낮았으며(104±34.7), saline 군에서는 48시간 후가 가장 높았고(109±16.7) 24시간 후가 가장 낮았다(104±20.9).

남성의 경우는 객관적인 통증 평가 방법인 압력통증한계를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 9.와 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군만 별 차이가 없고, morphine 1.5mg 군, lidocaine 군, saline 군은 처음부터 약간 증가를 보인다.

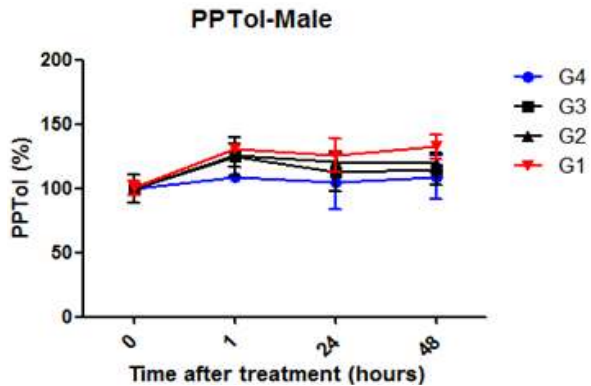


Figure 9. The mean of time after treatment (hours) and PPTol-M (%) in every groups.

G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Table 18. The *p* value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in PPTol-M

group / hour	base	1	24	48
G1				
G2		*		
G3				
G4				

\* *p*<0.05, \*\* *p*<0.01, \*\*\* *p*<0.001 G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 18.과 같다. morphine 1.5mg 군은 1시간 (*p*<0.05)에 통계학적으로 유의성 있는 변화를 보였으며, morphine 3mg 군, lidocaine 군, saline 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

### 2-2-2. 여성 압력통증한계(PPTol) 평가 결과

여성의 경우는 실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 객관적인 통증 평가방법인 압력통증한계는 Table 19.와 같은 결과가 나왔다.

Table 19. The results of descriptive statistics data for conversion in PPTol-F (%)

	%	Mean	SE	SD
G1-b	100	12.7772	36.13939	
G1-1h	107	7.649236	21.63531	
G1-24h	88	8.441016	23.8748	
G1-48h	96	8.747693	24.74221	
G2-b	100	1.661915	2.878521	
G2-1h	100	17.93325	31.06131	
G2-24h	121	0.969994	1.680079	
G2-48h	103	0.87108	1.508755	
G3-b	100	1.143268	1.980198	
G3-1h	95	1.155116	2.000719	
G3-24h	86	0.594975	1.030528	
G3-48h	97	2.716514	4.705141	
G4-b	100	10.95192	18.96929	
G4-1h	119	6.402908	11.09016	
G4-24h	108	6.303594	10.91815	
G4-48h	111	7.749145	13.42191	

SE: standard error, SD: standard deviation, G1: morphine 3.mg group, G2: morphine 1.5.mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Morphine 3mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(107±21.6) 24시간 후가 가장 낮았으며(88±23.9), morphine 1.5mg 군에서는 24시간

후가 가장 높았고(121±1.7) 1시간 후가 가장 낮았으며(100±31.1), lidocaine 군에서는 48시간 후가 가장 높았고(97±4.7) 24시간 후가 가장 낮았으며(86±1.0), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(119±11.1) 24시간 후가 가장 낮았다(108±10.9).

여성의 경우는 객관적인 통증 평가 방법인 압력통증한계를 실험 후 시간에 따른 군별 비교는 Figure 10.과 같다. 육안적으로 morphine 3mg 군, morphine 1.5mg 군, lidocaine 군, saline 군은 비슷한 증감을 보인다.

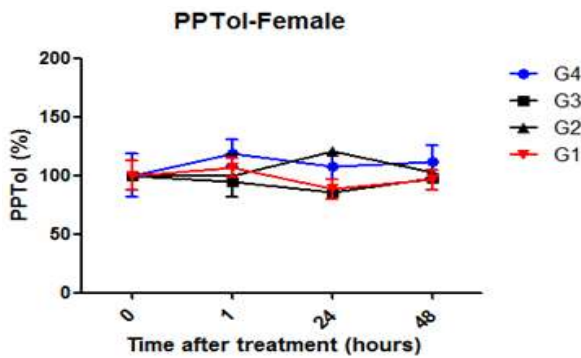


Figure 10. The mean of time after treatment (hours) and PPTol-F (%) in every groups.

G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 20.과 같다. lidocaine 군은 24시간 ( $p<0.001$ )에 통계학적으로 유의성 있는 변화를 보였으며, morphine 3mg 군, morphine 1.5mg 군, saline 군은 통계학적인 유의성이 없었다.

Table 20. The  $p$  value summary by one-way ANOVA test and Dunnett's multiple comparison test in PPTol-F

group / hour	base	1	24	48
G1				
G2				
G3			***	
G4				

\*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$  G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

#### IV. 총괄 및 고안

대표적 통증유발물질인 glutamate는 일차구심성 신경섬유 말단에서 유리되고, 유해수용기 말단에 위치한 수용기는 또는 조직 손상이나 염증으로 인한 다양한 원인 요소에 의해 신경세포, Schwann 세포, 대식세포 등에서 유리된 glutamate에 의해 활성화된다.<sup>8)</sup> Glutamate의 수용기는 이온성 NMDAR (N-methyl D-aspartate receptor), AMPAR( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) 그리고 metabotropic glutamate receptors(mGluR)가 있으며, 일차구심성신경 말단에서 glutamate가 유리되면 시냅스후 신경세포의 수용기가 이를 감지하여 활성화된다. 말초의 AMPA 수용기가 근육 유해 수용성에 미치는 영향과 c-fos 활성화에 대한 Chun 등<sup>9)</sup>의 연구에서 AMPA의 소단위(subunits)인 GluR1과 GluR2가 삼차신경절 신경세포(trigeminal ganglion neurons)와 교근 구심성신경의 세포체에서 발생한다고 하였다. 이 결과 급성 근육통증이 부분적으로 말초에 위치하는 AMPA수용기에 의해 매개된다는 증거와 여러 말초의 glutamate 수용체의 소단위의 차단이 근육 통증과 중추신경의 활성을 줄이는데 더 효과적인 방법일 수 있다는 강력한 증거들이라는 것을 알게 되었다.<sup>9)</sup> 동물에 고장성 생리식염수를 주입하여 통증을 유발시켰을 때 말초에서 glutamate가 분비되는지 여부와 말초성 NMDA 수용기의 기능을 억제시켰을 때 HS 유발 통증에 대한 통증반응정도와 중추성 신경 활성화 양이 감소하는지 여부를 알아본 Ro 등<sup>10)</sup>의 연구에서, 고장성 생리식염수 유발 근육통증은 부분적으로 말초의 glutamate 분비를 통해 조절되고, glutamate 수용기를 억제함으로써 중추신경이 활성화되는 것을 효과적으로 막을 수 있다는 것을 제시하였다.

Glutamate의 길항제인 ketamine을 만성근막통증 측두하악장애 환자에게 적용한 임상 연구에서, ketamine은 병리생리학적으로 큰 기능을 하지는 못했고, 개구량의 증가는 보여주었지만 그 양이 적어 임상적으로 무의미하다고 하였다.<sup>11)</sup> 간질의 glutamate 농도가 높아지면 만성 심부 통증의 원인

이 될 수 있다는 보고가 있으며, 만성 비염증성 통증과 관련된 인간의 견과 근육에서 glutamate의 농도가 높다는 것을 발견하게 되었다.<sup>12)</sup>

Glutamate 뿐만 아니라 capsaicin 또한 주요한 통증 유발물질로 알려져 있으며, capsaicin transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 (TRPV1)의 강력한 항진제로 알려져 있다. 인간의 교근에 capsaicin을 주사하면 강력한 국소 통증, 연관통 그리고 기계적인 통각과민증(mechanical hypersensitivity)를 유도한다.<sup>13)</sup> 쥐를 이용한 동물 실험에서 capsaicin은 쥐의 교근에서 강력한 통증 반응과 그 후 오랫동안 지속되는 기계적 통각 과민을 야기한다.<sup>14-16)</sup>

Chun과 Ro<sup>17)</sup>는 capsaicin을 쥐의 교근에 투여하여 이로 인하여 발생한 근육 구심성 신경의 급격하고 지속적인 활성이 삼차신경 미측핵(trigeminal caudalis, Vc) 뉴런의 흥분을 일으키며 말초의 mGlu5 수용기가 capsaicin을 통해 매개된 신경과민을 일정부분 중재한다고 하였다. 인체 근육에서 통증을 유발하고 감각시키는 것에 대한 glutamate와 capsaicin의 상호작용에 대한 연구에서, capsaicin 주사 후 glutamate를 주사하였을 때 발생한 통증은 생리식염수 주사 후 glutamate를 주사한 경우에 비하여 유의성 있게 감소하였고, glutamate 주사 후 capsaicin 주사에 의한 통증은 생리식염수 주사 후 capsaicin 주사에 비하여 유의성 있게 증가시키는 결과로 이들의 상호 작용은 근 골격계 통증 강도에 영향을 주는 중요한 조절 기전일 수 있다고 하였다.<sup>18)</sup>

Opioid는 탁월한 진통효과가 있는 반면에 호흡저하, 오심, 변비, 중독 그리고 내성 등 중추성 부작용에 의해 사용이 제한되는 경우가 많다.<sup>1)</sup> 그러나 말초조직에 opioid 수용기가 발견된 후 중추적 부작용 없이 말초적 효과로 진통 효과를 얻을 수 있다고 기대되고 있다.<sup>2)</sup> 아편성 단백질(opioid peptide)을 함유한 채 혈관을 순환하던 백혈구는 유착 분자(adhesion molecules)의 작용으로 혈관 내에서 조직으로 이동하고, corticotropin releasing factor, chemokines 또는 noradrenaline이 백혈구 세포막에 존재하는 각각의 수용기에 결합하여 내인성 opioid를 유리시킨다. 외부에서 주입되는 외인성 아편성 단백질(exogenous opioid peptides)나 내인성 아편성 단백질(endogenous opioid peptides)이 후근신경절에서 합성되어 말초와 중추 신경 말단

으로 이동해 있던 opioid 수용기에 결합하여 진통효과를 일으킨다.<sup>1)</sup>

Opioid 수용기의 세 가지 종류인  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  - opioid 수용기가 후근신경절(dorsal root ganglion)에서 합성되고,<sup>19)</sup> 이렇게 합성된 수용기는 일차 구심성 뉴런을 통해 중추뿐만 아니라 말초에도 분포함이 발견되었다.<sup>20)</sup> 말초에서 opioid의 효과는 보통의 조직에서는 쉽게 발견되지 않는다. 하지만 염증반응이 발생하면 수분에서 수 시간 후 나타나 말초신경말단에 이미 opioid 수용기가 존재하고 있음을 나타낸다.<sup>21)</sup> 말초에 분포하는 통각을 억제하는  $\mu$ -opioid 수용기의 기능적인 역할은 말초에 제한되어 작용하는 약물이나 낮은 농도의 아편 항진제를 이용한 통각조절모델을 통해 널리 알려져 있다.<sup>22)</sup>

Jessell과 Iversen은<sup>23)</sup> opioid를 사용하면 삼차신경의 원발성 구심성 섬유에서 substance P가 분비되는 것이 억제된다는 것을 밝혀 opioid 수용기가 삼차신경절에 존재한다는 것을 밝혔다. Tegeder 등<sup>24)</sup>은 사람의 근육에 적은 용량의 morphine-6-b-glucuronide를 국소적으로 주입하는 것이 중심적(concentric)이거나 편심적(eccentric) 근육 수축으로 유발되는 통각과민에 진통효과가 있음을 발견하였다. Bakke 등<sup>25)</sup>은 삼차신경계에서 morphine을 측두하악관절에 국소적으로 주입하면 염증성 자극으로 인해 생기는 악근육의 활성을 억제시키는 효과가 있고, 이는 측두하악관절에서 opioid 수용기의 조절 역할을 부분적으로 설명해준다고 하였다. Ro 등<sup>5)</sup>은 쥐를 이용한 동물 실험에서, 구강안면 근육에 염증이 있을 때  $\mu$ -opioid 수용기 mRNA와 삼차신경절의 단백질 합성에 생기는 변화와 급성 근육 통증이 있을 때 말초성  $\mu$ -opioid 수용기의 영향에 대한 연구에서 염증이 있는 근육에서 활성화된 말초  $\mu$ -opioid 수용기가 통증 감각을 억제하는데 더욱 효과가 크며 이렇게 증폭된  $\mu$ -opioid 수용기 효과는 삼차신경절에서 나타나는  $\mu$ -opioid 수용기 합성량의 유의한 증가가 부분적으로 기여하는 것으로 보인다고 하였다. Eisenberg 등<sup>26)</sup>은 국소적 morphine 투여가 formalin으로 유발된 쥐의 안면통증에 대한 통증반응을 억제시키는 효과가 있음을 볼 수 있는데, 이는 말초 opioid 수용기의 활성이 유해자극과 통각과민을 감소시키는데 기여하는 것이라고 하였다. 국소적으로  $\mu$ -opioid 수용기의 항진제를 적용한 동물 연구에서, Houghton 등<sup>27)</sup>은 쥐의 골성 통증, Catheline 등<sup>28)</sup>과 Truong 등<sup>29)</sup>은 쥐의 신경병성

통증, 그리고 Ko 등<sup>30)</sup>은 원숭이의 염증성 통증과 관련된 통각과민과 이질통이 감소한다고 하였다.

동물 연구에서와 마찬가지로 인간을 대상으로 한 임상 실험에서도 opioid의 말초 적용으로 인한 진통 효과가 검증되었다. 말초 opioid 수용기의 활성화로 인한 진통작용은 만성 류마티드와 골관절염, 염증성 치통, 수술 후 내장성 통증 등에 효과적인 것으로 보고되어 있다.<sup>31)</sup> 구강 내 소수술을 시행하기 위한 국소마취 시 국소마취제에 opioid 일종인 buprenorphine을 첨가하여 수술 후 진통 효과를 알아본 Modi 등<sup>6)</sup>의 연구에서, 국소마취제에 buprenorphine을 첨가한 것이 수술시 마취 시간을 연장하지는 못했지만, 수술 후 진통 지속시간을 3배 연장시켰다. 말초 opioid 수용기에 의한 진통 효과는 염증상태일 때 두드러진다고 알려져 있지만, 무릎 관절의 비염증성 수술에 morphine을 적용하였을 때도 진통 효과가 관찰되었다.<sup>32)</sup> 측두하악관절 장애 환자에게 morphine을 관절낭 내 주사로 적용하여 진통 효과를 알아본 Ziegler 등<sup>7)</sup>의 연구에서, morphine 10 mg을 적용한 경우 가장 장시간의 현저한 진통 효과를 나타냈다고 하였으며, 이 연구에서는 염증성 환자에게 morphine을 적용한 것이 아니었는데도 진통 작용이 관찰된 것을 보면 충분한 농도의 morphine을 염증성 환자에게 적용하면 더 큰 효능을 볼 수 있을 것이라 하였다.

말초 opioid 수용기에 의한 진통 효과에 대한 연구는 지속적으로 이루어지고 있지만, 인간의 저작근에 대한 임상 연구는 활발히 시행되고 있지는 않다. 따라서 이번 연구에서는 RDC/TMD 진단 결과 근막 통증으로 진단된 환자의 통증이 있는 교근에 아편성 수용기의 항진제인 morphine을 소량 주사하여 적용 후 시간의 변화에 따라서 나타나는 성별에 따른 진통 효과를 확인하고 그 결과를 비교하였다. 일반적으로 많이 사용되는 주관적 통증평가인 시각유추척도평가에서 남녀를 비교하면, morphine 1.5mg 군에서는 공히 유의성이 없었으며, morphine 3mg 군에서는 남성은 1시간, 24시간, 48시간에 유의성이 있었고(Table 2.), 여성은 24시간, 48시간에 유의성이 있었다(Table 4.). 따라서 임상적으로 가장 많이 사용하는 시각유추척도평가에서는 morphine 3mg 군에서 남녀 모두 통증 감소효과가 있는 것으로 나타났다.

또 다른 주관적 통증평가인 맥길통증설문지평가에서 남녀를 비교하면, 남성은 morphine 3mg 군이

1시간, 24시간, 48시간 모두 morphine 1.5mg 군보다 더 통계학적으로 유의성이 있었으며(Table 6.), 여성은 morphine 3mg 군이 1시간, 24시간, 48시간 모두 유의성이 있었고 morphine 1.5mg 군은 1시간에서만 유의성이 있었다(Table 8.). 따라서 맥길통증설문지평가에서는 남녀 모두 morphine 1.5mg 군보다 morphine 3mg 군에서 더 통증 감소효과가 있는 것으로 나타났다.

그리고 주관적 통증평가의 한 가지인 통증부위표시평가에서 남녀를 비교하면, 남성은 morphine 3mg 군과 morphine 1.5mg 군에서 공히 1시간, 24시간, 48시간에 모두 유의성이 있었으나(Table 10.), 여성은 morphine 3mg 군과 morphine 1.5mg 군에서 모두 유의성이 없었다(Table 12.). 따라서 통증부위표시평가에서는 남성만 morphine 3mg 군과 morphine 1.5mg 군에서 통증 감소효과가 있는 것으로 나타났다.

일반적으로 많이 사용되는 객관적 통증평가인 압력통증역치평가에서 남녀를 비교하면, 남성은 morphine 3mg 군에서 1시간에 유의성이 있었으나(Table 14.), 여성은 유의성이 없었다(Table 16.). 그러나 morphine 1.5mg 군에서는 남녀 모두 1시간, 24시간, 48시간에서 유의성이 있었지만 일반적으로 약물의 농도가 더 높은 morphine 3mg 군에서 보다 높게 나온 것은 쉽게 설명되지 않는 부분이라서 배제하였다. 그리고 또 다른 객관적인 통증평가인 압력통증한계평가에서 남녀 비교는 결과의 일관성이 부족해서 인정할 수가 없었다(Table 18.)(Table 20.). 따라서 객관적 통증평가에서는 압력통증역치평가만 남성이 morphine 3mg 군에서 통증 감소효과가 있었고 여성은 없는 것으로 나타났다.

## V. 결 론

말초 opioid를 이용한 저작근 통증 조절 시 성별 효과의 차이를 확인하고자 RDC/TMD로 진단된 지원자 남성 20명, 여성 20명을 saline 주사군, lidocaine 주사군, morphine 1.5 mg 주사군, morphine 3 mg 주사군 각각 5명씩 배정하였다.

통증부위에 주사 전, 주사 후 1시간, 24시간, 48시간에 각각 주관적인 통증 평가인 시각유추척도평가, 맥길통증설문지평가, 통증부위표시평가 그리고 객관적인 통증 평가인 압력통증역치평가와 압력통증한계평가를 실시하였다.

검사 후 평가된 자료를 통계 처리하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 시각유추척도평가에서는 남녀 모두가 morphine 3 mg군에서 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었다. (male:  $p < 0.05$ , female:  $p < 0.05$ )
2. 맥길통증설문지평가에서는 남녀 모두가 morphine 1.5 mg군 보다 morphine 3 mg군에서 더 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었다. (male:  $p < 0.001$ , female:  $p < 0.01$ )
3. 통증부위표시평가와 압력통증역치평가에서는 남성이 morphine 3 mg군에서 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었다. (PD:  $p < 0.001$ , PPT:  $p < 0.05$ )

이상의 연구 결과로 저작근 통증을 조절하기위해서 morphine 3 mg을 통증부위에 주사한 경우 객관적인 통증 평가에서 여성 환자보다 남성 환자에게 더 효과가 있다는 것을 알 수 있었으며, 앞으로 시간에 따른 그리고 용량에 따른 남녀 치료효과의 차이에 관한 연구가 더 필요 할 것으로 생각된다.

#### 참고문헌

1. Stein C, Lang LJ. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Current Opinion in Pharmacology* 2009;9:3-8.
2. Przewlocki R, Hassan AHS, Lason W, Epplen C, Herz A, Stein C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: functional role in antinociception. *Neuroscience* 1992;48:491-500.
3. Machelka H. Targeting of opioid-producing leukocytes for pain control. *Neuropeptides* 2007;41:355-363.
4. Boogaerts J, Lafont N. Mechanism of action and clinical use of opioids administered by the peripheral perineural route. *Cah Anesthesiol* 1991;39:91-95.
5. Núnéz S, Lee JS, Zhang Y, Bai G, Ro JY. Role of peripheral mu-opioid receptors in inflammatory orofacial muscle pain. *Neuroscience* 2007;146: 1346-1354.
6. Modi M, Rastogi S, Kumar A, Buprenorphine with bupivacaine for intraoral nerve blocks to provide postoperative analgesia in outpatients

after minor oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 Dec;67(12):2571-2576.

7. Ziegler CM, Wiechnik J, Mühling J. Analgesic effects of intra-articular morphine in patients with temporomandibular joint disorders: a prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2010 Mar;68(3):622-627.
8. Lawand NB, McNearney T, Westlund KN. Amino acid release into the knee joint: key role in nociception and inflammation. *Pain* 2000;86:69-74.
9. Chun YH, Frank D, Lee JS, Zhang Y, Auh QS, Ro JY. Peripheral AMPA receptors contribute to muscle nociception and c-fos activation. *Neuroscience Research* 2008;62:97-104.
10. Ro JY, Capra NF, Lee JS, Masri R, Chun YH. Hypertonic saline-induced muscle nociception and c-fos activation are partially mediated by peripheral NMDA receptors. *European Journal of Pain* 2007;11:398-405.
11. Castrillon EE, Cairns BE, Ernberg M et al. Effect of peripheral NMDA receptor blockade with ketamine on chronic myofascial pain in temporomandibular disorder patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Orofac Pain* 2008 Spring;22(2):122-130.
12. Rosendal L, Larsson B, Kristiansen J et al. Increase in muscle nociceptive substances and anaerobic metabolism in patients with trapezius myalgia: microdialysis in rest and during exercise. *Pain* 2004;112:324-334.
13. Arima T, Arendt-Nielsen L, Minagi S, Svensson P. Effect of capsaicin-evoked jaw-muscle pain on intramuscular blood-flow. *Arch. Oral Biol* 2009;54:241-249.
14. Lee JS, Zhang Y, Ro JY. Involvement of neuronal, inducible, and endothelia nitric oxide synthases in capsaicin-induced muscle hypersensitivity. *Eur J Pain* 2009;13(9):924-928.
15. Ro JY, Lee JS, Capra NF, Zhang Y. Role of soluble guanylatecyclase in the trigeminal subnucleus caudalis incapsaicin-induced muscle hypersensitivity. *Brain Res* 2007;1184:141-148.
16. Ro JY, Lee JS, Zhang Y. Activation of TRPV1



- and TRPA1 leads to muscle nociception and mechanical hyperalgesia. *Pain* 2009;144:270 - 277.
17. Chun YH, Ro JY. Electrophysiological characterization of the rat trigeminal caudalis (Vc) neurons following intramuscular injection of capsaicin. *Neuroscience Letters* 2010;469:289 - 293.
  18. Arendt-Nielsen L, Svensson P, Sessle BJ, Cairns BE, Wanga K. Interactions between Glutamate and Capsaicin in Inducing Muscle Pain and Sensitization in Humans. *Eur J Pain* 2008 July;12(5):661-670.
  19. Mennicken F, Zhang J, Hoffert C, Ahmad S, Beaudet A, O'Donnell D. Phylogenetic changes in the expression of delta opioid receptors in spinal cord and dorsal root ganglia. *J Comp Neurol* 2003;465:349-360.
  20. Mousa SA, Zhang Q, Sitte N, Ji R, Stein C. beta-Endorphin-containing memory-cells and mu-opioid receptors undergo transport to peripheral inflamed tissue. *J Neuroimmunol* 2001;115:71 - 78.
  21. Antonijevic I, Mousa SA, Schäfer M, Stein C. Perineurial defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *J Neurosci* 1995;15:165-172.
  22. Stein C, Schafer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003;9:1003-1008.
  23. Jessell TM, Iversen LL. Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature* 1977;268:549 - 551.
  24. Tegeder I, Meier S, Burian M, Schmidt H, Geisslinger G, Lotsch J. Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models. *Brain* 2003;126:1092-1102.
  25. Bakke M, Hu JW, Sessle BJ. Morphine application to peripheral tissues modulates nociceptive jaw reflex. *Neuroreport* 1998;9:3315 - 3319.
  26. Eisenberg E, Vos BP, Strassman AM. The peripheral antinociceptive effect of morphine in a rat model of facial pain. *Neuroscience* 1996;72:519 - 525.
  27. Houghton AK, Valdez JG, Westlund KN. Peripheral morphine administration blocks the development of hyperalgesia and allodynia after bone damage in the rat. *Anesthesiology* 1998;89:190 - 201.
  28. Catheline G, Guilbaud G, Kayser V. Peripheral component in the enhanced antinociceptive effect of systemic U-69,593, a kappa opioid receptor agonist in mononeuropathic rats. *Eur J Pharmacol* 1998;357:171 - 178.
  29. Truong W, Cheng C, Xu QG, Li XQ, Zochodne DW. Mu opioid receptors and analgesia at the site of a peripheral nerve injury. *Ann Neurol* 2003;53:366-375.
  30. Ko MC, Butelman ER, Woods JH. The role of peripheral mu opioid receptors in the modulation of capsaicin-induced thermal nociception in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:150 - 156.
  31. Eisenach JC, Carpenter R, Curry R. Analgesia from a peripherally active kappa-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis. *Pain* 2003;101:89 - 95.
  32. Lombardi AV Jr, Berend KR, Mallory TH, Dodds KL, Adams JB. Soft tissue and intra-articular injection of bupivacaine, epinephrine and morphine has a beneficial effect after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004;428:125-130.

---

Abstract

Sex Differences in the Pain Control by the Peripheral Opioid

Sung-Jae Bae, D.M.D., M.S.D.<sup>1</sup>, Wan-Su Kim, D.D.S., M.S.D.<sup>3</sup>, Soo-Kyung Kang,  
D.M.D., M.S.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Q-Schick Auh, D.M.D., M.S.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Jung-Pyo Hong, D.M.D., M.S.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>,  
Yang-Hyun Chun, D.M.D., M.S.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>

*Department of Orofacial Pain and Oral Medicine, School of Dentistry, Kyung Hee University<sup>1</sup>,  
Institute of Oral biology Kyung Hee University<sup>2</sup>,  
Department of Periodontology, Dental College, Wonkwang University<sup>3</sup>*

This study was designed to evaluate the sex differences in the pain control effect by morphine injection to masticatory muscle pain patients. Patients with masticatory muscle pain visited the Department of Oral Medicine, Kyung Hee University Dental Hospital were recruited to this study and diagnosed by RDC/TMD.

Experimental group were divided into four group each from male (n=20) and female (n=20); saline injection group (n=5), lidocaine injection group (n=5), morphine 1.5 mg injection group (n=5) and morphine 3 mg injection group (n=5).

Evaluation list was the subjective pain evaluation(visual analogue scale, Mc Gill pain questionnaire, pain drawing) and the objective pain evaluation(pressure pain threshold, pressure pain tolerance) and evaluation time was injection before, after 1 hour, 24 hour, 48 hour and then it was analyzed statistically.

The results were as follows :

1. The male and female were significantly different statistically morphine 3 mg group in visual analogue scale evaluation. (male:  $p < 0.05$ , female:  $p < 0.05$ )
2. The male and female were more significantly different statistically morphine 3 mg group than morphine 1.5 mg group in McGill pain questionnaire evaluation. (male:  $p < 0.001$ , female:  $p < 0.01$ )
3. The male were significantly different statistically morphine 3 mg group in pain drawing evaluation and pressure pain threshold evaluation. (PD:  $p < 0.001$ , PPT:  $p < 0.05$ )

Therefore, it was revealed that the morphine 3 mg injection for masticatory muscle pain was effective to pain control male patients and more effect than female patients in the objective pain evaluation.

**Key words** : Morphine sulfate, Masticatory Muscle Pain, Sex Differences, Temporomandibular Disorders

---