

# 말초 opioid 수용체에 의한 저작근 통증의 조절 효과

경희대학교 치의학전문대학원 안면통증구강내과학교실<sup>1</sup>,  
구강생물학연구소<sup>2</sup>, 치아와 치주조직재생연구센터(MRC)<sup>3</sup>

고석호<sup>1</sup> · 강수경<sup>1</sup> · 어규식<sup>1</sup> · 김은철<sup>3</sup> · 홍정표<sup>1,2</sup> · 전양현<sup>1,2</sup>

이 연구는 저작근 통증 환자에게 Morphine을 주사하였을 때의 조절 효과를 확인하기 위해서 시행되었으며, 경희대학교 치과대학병원 구강내과에 내원한 환자 중 RDC/TMD로 근육통증으로 진단된 환자들이 지원하였다.

실험군은 총 네 군으로 구성되었으며 saline 주사군, lidocaine 주사군, morphine 1.5mg 주사군, morphine 3.0 mg 주사군에 각각 10명씩 배정하였다. 통증부위에 주사 전, 주사 후 1시간, 24시간, 48시간에 각각 주관적인 통증 평가인 시각유추척도검사, 맥길통증설문지검사 그리고 통증부위표시검사와 객관적인 통증 평가인 압력통증역치검사와 압력통증한계검사를 실시하였다.

검사 후 평가된 자료를 통계 처리하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 주관적인 통증평가에서 morphine 3 mg 군은 48시간 후 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었다.(VAS:  $p < 0.01$ , MGQ:  $p < 0.001$ , PD:  $p < 0.05$ )
2. 객관적인 통증평가에서 morphine 1.5 mg 군은 1시간 후 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었다.(PPT:  $p < 0.01$ , PPTol:  $p < 0.05$ )
3. 맥길통증설문지에서 lidocaine 군, morphine 1.5 mg 군 그리고 morphine 3 mg 군은 모두 처치 후 1시간부터 효과가 있었으나 상대적으로 morphine 3 mg 군에서 통계학적으로 유의성 있게 더 큰 효과가 있었다.(1h:  $p < 0.01$ , 24h:  $p < 0.01$ , 48h:  $p < 0.001$ )

이상의 연구 결과로 저작근에 통증이 있는 환자에게 morphine 주사 시 주관적인 평가에서 48시간 후 통증 조절 효과가 있었고, morphine 3 mg이 더 효과가 있었으며, 향후 시간 연장에 따른 지속적인 추가 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

**주제어:** Morphine sulfate, 저작근 통증, 측두하악장애

## I. 서 론

통증은 말초의 자극에 의해 일차구심성 신경이 활성화되어 전기적 임펄스를 발생하고, 이 신호가 일련의 신경전달과정을 거치면서 중추신경계에 전달되어 인지된다. 통증을 발생시키는 자극은 조직 손상, 염증

발생 등에 의해 통증성 신경전달물질이 유리되고 신경전달물질이 세포막의 수용기에 작용하여 흥분성 활동전위를 야기한다. 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.

통증 조절 및 진통 효과를 언급할 때 가장 대표적인 것 중에 하나가 아편성(opioid) 약물이다. 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 발견된 후 중추적 부작용

교신저자 : 전양현

서울시 동대문구 회기동 1번지

경희대학교 치의학전문대학원 안면통증구강내과학교실

Tel: 02-958-9359

Fax: 02-968-2043

E-mail: chunyh@khu.ac.kr

원고접수일: 2013-03-25

심사완료일: 2013-04-19

용 없이 말초적 효과로 진통 효과를 얻을 수 있다고 추정되고 있다.<sup>1-3)</sup> Opioid 수용기는 후근신경절(dorsal root ganglion)에서 합성되어 신경세포의 axon을 따라 말초와 중추 신경 종말로 이동하여 작용하는데,<sup>4-6)</sup> 수술 후 통증이나 만성 통증에 진통효과를 보인다.<sup>7)</sup>

특히 말초 진통 효과는 염증상태일 때 매우 탁월한 효과를 보인다.<sup>8)</sup> 이미 opioid를 구강 내 수술시 적용시켜 수술 후 통증의 경감을 확인한 연구와,<sup>9)</sup> 측두하악관절에 5 mg, 10 mg morphine sulfate를 적용하여 통증감소효과를 확인한 연구가 있다.<sup>10)</sup> 상대적으로 접근성이 용이한 저작근에 주사한 경우 1시간 이내에는 그 효과가 미미하였다. 따라서 이번 연구에서는 시간을 늘려서 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 승인 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 근육 통증(La) 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, 임신부, 고혈압, 당뇨병, 심혈관계 질환 환자 및 만성 진통제 또는 정신과 약물 복용자는 연구 대상에서 제외하였다.

### 2. 연구 방법

RDC/TMD에 따라 확진 받은 환자를 임의로 10명씩 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

#### 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 F® 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 한국어판을 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 환자가 표시한 후에 일정 간격의 모식도를 모눈화하여 그 모눈 표시의 양을 측정하고, 그 면적을 점수화하고 백분율로 환산 후 자료로 사용하였다.

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 압력통증

측정기를 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.

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

	Mean	SE	SD
G1			
base	100	1.981898447	6.267313
1h	59	13.14893505	41.58058
24h	57	9.501242366	30.04557
48h	49	10.32612969	32.65409
G2			
base	100	2.944744933	9.312101
1h	84	7.426558759	23.48484
24h	90	4.64641809	14.69326
48h	83	6.112030749	19.32794
G3			
base	100	3.200935966	8.468881
1h	79	4.357851062	11.52979
24h	67	9.551777243	25.27163
48h	65	9.338328569	24.7069
G4			
base	100	5.797702141	12.96406
1h	95	5.470732932	12.23293
24h	96	6.805179438	15.21684
48h	83	8.607288236	19.24648

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

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) 시각유추척도(VAS) 평가 결과

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

morphine 3 mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(59±41.6), 48시간 후가 가장 낮았으며(49±32.7), morphine 1.5 mg 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(90±14.7), 48시간 후가 가장 낮았으며(83±19.3), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(79±11.5), 48시간 후가 가장 낮았으며(65±24.7), saline 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(96±15.2), 48시간 후가 가장

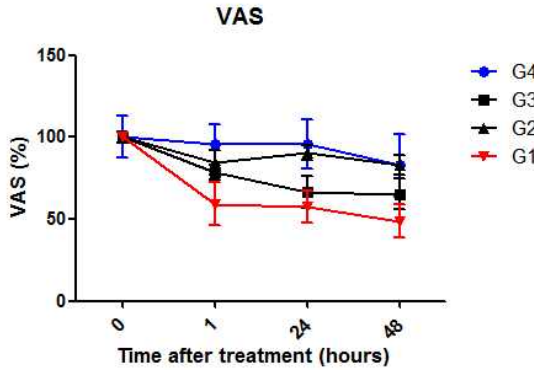


Fig. 1. The mean of time after treatment (hours) and VAS (%) in every groups. G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

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

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

낮았다( $83 \pm 19.2$ ).

주관적인 통증 평가 방법인 시각유추척도를 처치 후 시간에 따른 실험 군별 비교는 Fig. 1과 같은데 육안적으로 morphine 3 mg 군이 계속적으로 가장 많은 감소를 보이고 있고, morphine 1.5 mg 군과 lidocaine 군은 1시간 후 순서가 바뀌는 양상을 보이며, saline 군은 계속적으로 가장 적은 감소를 보이고 있다.

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 2와 같다. morphine 3 mg 군은 처치 후 1시간( $p < 0.05$ ), 24시간( $p < 0.01$ ) 그리고 48시간( $p < 0.01$ )에 통계학적으로 유의성 있는 효과를 나타냈으며, 시간이 증가하면서 효과도 상대적으로 커졌다. 또한 lidocaine

Table 3. The results of descriptive statistics data for conversion in MGQ (%)

	Mean	SE	SD
G1			
base	100	16.24719	51.37813
1h	41	13.38469	42.32609
24h	34	9.542958	30.17748
48h	19	4.351174	13.75962
G2			
base	100	27.30217	86.33703
1h	34	11.25811	35.60128
24h	34	9.67357	30.59052
48h	34	10.54789	33.35535
G3			
base	100	17.07783	45.18369
1h	48	13.90504	36.78928
24h	44	11.68459	30.91453
48h	36	12.54841	33.19997
G4			
base	100	18.73842	41.90039
1h	80	21.22139	47.45246
24h	69	21.38235	47.81239
48h	61	23.44467	52.42389

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

군은 처치 후 24시간( $p < 0.01$ ), 48시간( $p < 0.01$ )에 통계학적으로 유의성 있는 효과를 나타내었다.

## 2) 맥길통증설문지(MGQ) 평가 결과

실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 주관적인 통증 평가 방법인 맥길통증설문지는 Table 3과 같은 결과가 나왔다.

morphine 3 mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고( $41 \pm 42.3$ ), 48시간 후가 가장 낮았으며( $19 \pm 13.8$ ), morphine 1.5 mg 군에서는 1시간 후, 24시간 후 그리고 48시간 후 표준편차만 다르고 모두 같은 평균값

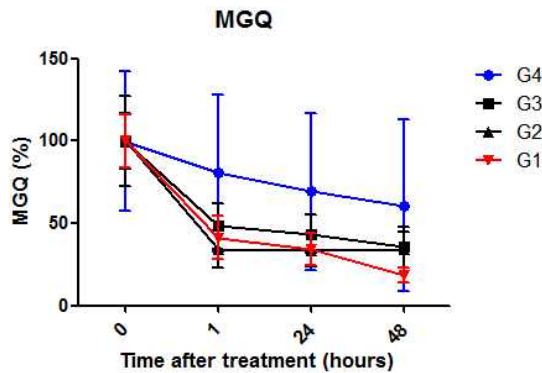


Fig. 2. The mean of time after treatment (hours) and MGQ (%) in every groups. G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

Table 4. The p value summary by one-way ANOVA test and Dunnett’s multiple comparison test in MGQ

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

(34)을 보였으며, lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(48±36.7), 48시간 후가 가장 낮았으며(36±33.2), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(80±47.5), 48시간 후가 가장 낮았다(61±52.4).

주관적인 통증 평가 방법인 맥길통증설문지를 처치 후 시간에 따른 실험 군별 비교는 Fig. 2와 같은데 육안적으로 morphine 3 mg 군, morphine 1.5 mg 군 그리고 lidocaine 군은 1시간, 24시간 그리고 48 시간에서 모두 혼재한 양상을 보이며, saline 군만 계속적으로 가장 적은 감소를 보이고 있다.

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 4와 같다. morphine 3 mg 군은 처치 후 1시간

Table 5. The results of descriptive statistics data for conversion in PD (%)

	Mean	SE	SD
G1			
base	100	26.77718	84.67686
1h	48	13.73868	43.44551
24h	46	13.46246	42.57205
48h	38	10.36221	32.76817
G2			
base	100	13.27867	41.99086
1h	39	7.00857	22.16304
24h	52	15.53816	49.13599
48h	50	13.10664	41.44684
G3			
base	100	29.84234	78.95542
1h	66	17.27927	45.71666
24h	59	17.84635	47.21702
48h	63	19.85868	52.54113
G4			
base	100	17.00707	38.02897
1h	94	20.77498	46.45428
24h	71	15.00302	33.54777
48h	59	11.20444	25.05389

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

( $p < 0.01$ ), 24시간( $p < 0.001$ ) 그리고 48시간( $p < 0.001$ )에 통계학적으로 유의성 있는 효과를 나타냈으며, 시간이 증가하면서 효과도 상대적으로 커졌다. morphine 1.5 mg 군은 처치 후 1시간( $p < 0.05$ ), 24시간( $p < 0.05$ ) 그리고 48시간( $p < 0.05$ )에 통계학적으로 유의성 있는 효과를 나타냈으며, 시간이 증가해도 일정한 효과를 유지했다. 또한 lidocaine 군은 처치 후 1시간( $p < 0.05$ ), 24시간( $p < 0.05$ ), 48시간( $p < 0.01$ )에 통계학적으로 유의성 있는 효과를 나타냈으며, 시간이 증가하면서 효과도 상대적으로 커졌다.

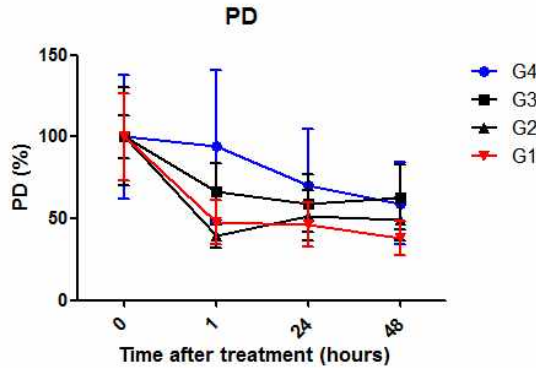


Fig. 3. The mean of time after treatment (hours) and PD (%) in every groups. G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

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

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

### 3) 통증부위표시(PD) 평가 결과

실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 주관적인 통증 평가 방법인 통증부위표시는 Table 5와 같은 결과가 나왔다.

morphine 3 mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(48±43.4), 48시간 후가 가장 낮았으며(38±32.8), morphine 1.5 mg 군에서는 24시간 후가 가장 높았고(52±49.1), 1시간 후가 가장 낮았으며(39±22.2), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(66±45.7), 24시간 후가 가장 낮았으며(59±47.2), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고(94±46.5), 48시간 후가 가장 낮았다(59±25.1).

주관적인 통증 평가 방법인 통증부위표시를 처치

Table 7. The results of descriptive statistics data for conversion in PPT (%)

	Mean	SE	SD
G1			
base	100	7.604654	24.04803
1h	127	7.430119	23.4961
24h	111	9.256822	29.27264
48h	116	8.150979	25.77566
G2			
base	100	3.242522	10.25375
1h	146	11.64848	36.83572
24h	138	8.597499	27.18768
48h	138	8.03057	25.39489
G3			
base	100	8.52593	22.55749
1h	128	13.59513	35.96933
24h	112	13.93412	36.86621
48h	119	12.07596	31.94999
G4			
base	100	6.12876	13.70432
1h	121	6.900323	15.42959
24h	112	6.184041	13.82794
48h	119	9.128126	20.41111

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

후 시간에 따른 실험 군별 비교는 Fig. 3와 같은데 육안적으로 morphine 3 mg 군과 morphine 1.5 mg 군이 1시간, 24시간 그리고 48시간 모두 흔쾌한 양상을 보이며, lidocaine 군은 1시간, 24시간 그리고 48시간에서 모두 morphine 3 mg 군과 morphine 1.5 mg 군보다 덜 감소하는 양상을 보이며, saline 군만 계속적으로 가장 적은 감소를 보이다가 48시간에는 lidocaine 군과 같은 수준의 감소를 보이고 있다.

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 6과 같다. morphine 3 mg 군은 처치 후 48시간 ( $p < 0.05$ )에 통계학적으로 유의성 있는 효과를 나타냈

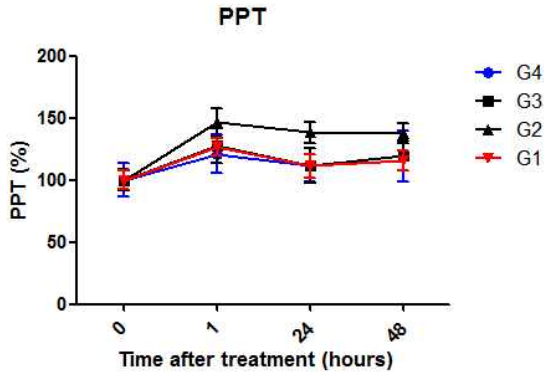


Fig. 4. The mean of time after treatment (hours) and PPT (%) in every groups. G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

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

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

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

다. morphine 1.5 mg 군은 처치 후 1시간( $p < 0.01$ ), 24시간( $p < 0.05$ ) 그리고 48시간( $p < 0.05$ )에 통계학적으로 유의성 있는 효과를 나타냈다.

## 2. 객관적인 통증 평가 결과

### 1) 압력통증역치(PPT) 평가 결과

실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 객관적인 통증 평가 방법인 압력통증역치는 Table 7과 같은 결과가 나왔다.

morphine 3 mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고( $127 \pm 23.5$ ), 24시간 후가 가장 낮았으며( $111 \pm 29.3$ ), morphine 1.5 mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고( $146 \pm 36.8$ ), 24시간 후와 48시간 후가 낮았으며( $138$ ),

lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고( $128 \pm 36$ ), 24시간 후가 가장 낮았으며( $112 \pm 36.9$ ), saline 군에서는 1시간 후가 가장 높았고( $121 \pm 15.4$ ), 24시간 후가 가장 낮았다( $112 \pm 13.8$ ).

객관적인 통증 평가 방법인 압력통증역치를 처치 후 시간에 따른 실험 군별 비교는 Fig. 4와 같은데 육안적으로 morphine 3 mg 군과 lidocaine 군 그리고 saline 군은 혼재하면서 약간 상승하는 양상을 보이며, morphine 1.5 mg 군은 1시간, 24시간 그리고 48시간 모두 다른 군에 비해서 뚜렷이 증가하는 양상을 보이고 있다.

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 8과 같다. morphine 1.5 mg 군은 처치 후 1시간( $p < 0.01$ ), 24시간( $p < 0.01$ ) 그리고 48시간( $p < 0.01$ )에 통계학적으로 유의성 있는 효과를 지속적으로 나타냈다.

### 2) 압력통증한계(PPTol) 평가 결과

실험군의 처치 전 평균값을 기준으로 시간대별 수치를 100%로 환산한 결과 객관적인 통증 평가 방법인 압력통증한계는 Table 9와 같은 결과가 나왔다.

morphine 3 mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고( $111 \pm 20.5$ ), 24시간 후가 가장 낮았으며( $96 \pm 27.5$ ), morphine 1.5 mg 군에서는 1시간 후가 가장 높았고( $125 \pm 27.8$ ), 48시간 후가 가장 낮았으며( $119 \pm 21.6$ ), lidocaine 군에서는 1시간 후가 가장 높았고( $113 \pm 33.7$ ), 24시간 후가 가장 낮았으며( $102 \pm 34.5$ ), saline

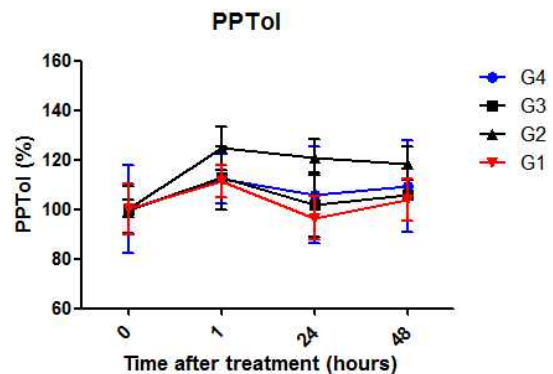


Fig. 5. The mean of time after treatment (hours) and PPTol (%) in every groups. G1: morphine 3 mg group, G2: morphine 1.5 mg group, G3: lidocaine group, G4: saline group

**Table 9.** The results of descriptive statistics data for conversion in PPTol (%)

	Mean	SE	SD
<b>G1</b>			
base	100	10.34165	32.70318
1h	111	6.482738	20.50022
24h	96	8.696094	27.49946
48h	104	8.452981	26.73067
<b>G2</b>			
base	100	3.355335	10.6105
1h	125	8.798251	27.82251
24h	121	7.280915	23.02427
48h	119	6.827321	21.58989
<b>G3</b>			
base	100	9.53337	25.22293
1h	113	12.7343	33.69178
24h	102	13.03439	34.48575
48h	106	10.45731	27.66743
<b>G4</b>			
base	100	8.092721	18.09587
1h	112	4.460895	9.974864
24h	106	8.811932	19.70408
48h	110	8.351697	18.67496

SE; standard error, SD; standard deviation, 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 PPTol

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

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

군에서는 1시간 후가 가장 높았고(112±10), 24시간 후가 가장 낮았다(106±19.7).

객관적인 통증 평가 방법인 압력통증한계를 처치 후 시간에 따른 실험 군별 비교는 Fig. 5와 같은데 육안적으로 morphine 3 mg 군과 lidocaine 군 그리고 saline 군은 1시간까지 완전 일치하면서 증가 후 흔재하면서 약간 상승하는 양상을 보이며, morphine 1.5 mg 군은 1시간, 24시간 그리고 48시간 모두 다른 군에 비해서 뚜렷이 증가하지만 24시간과 48시간에는 상대적으로 감소 양상을 보이고 있다.

이상의 내용을 통계학적으로 분석한 결과는 Table 10과 같다. morphine 1.5 mg 군은 처치 후 1시간 (*p*<0.01)에 통계학적으로 유의성 있는 효과를 지속적으로 나타냈다.

#### IV. 총괄 및 고안

대표적 통증유발물질인 glutamate는 일차구심성신경섬유 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>11-14)</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 유해수용성에 미치는 영향과 c-fos 활성화에 대한 Chun 등<sup>15)</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>15)</sup> 동물에 고장성 생리식염수를 주입하여 통증을 유발시켰을 때 말초에서 glutamate가 분비되는지 여부와 말초성 NMDA 수용기의 기능을 억제시켰을 때 HS유발 통증에 대한 통증반응도와 중추성 신경 활성화양이 감소하는지 여부를 알아본 Ro 등<sup>16)</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 증후군 환자에게 적용한 임상 연구에서, ketamine은 병리생리학적으로 큰 기능을 하지는 못했고, 개구량의 증가는 보여주었지만 그 양이 적어 임상적으로 무의미하다고 하였다.<sup>17)</sup> 간질의 glutamate 농도가 높아지면 만성 심부 통증의 원인이 될 수 있다는 보고가 있으며, 만성 비염증성 통증과 관련된 인간의 건과 근육에서 glutamate의 농도가 높다는 것을 발견하게 되었다.<sup>18,19)</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)을 유도한다.<sup>20-22)</sup> 쥐를 이용한 동물 실험에서 capsaicin은 쥐의 교근에서 강력한 통증 반응과 그 후 오랫동안 지속되는 기계적 통각 과민을 야기한다.<sup>23-25)</sup>

Chun과 Ro<sup>26)</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>27)</sup>

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 opioid 수용기가 발견된 후 중추적 부작용 없이 말초적 효과로 진통 효과를 얻을 수 있다고 기대되고 있다.<sup>1-3)</sup> 아편성 단백질(opioid peptide)을 함유한 채 혈관을 순환하던 백혈구는 유착 분자(adhesion molecules)의 작

용으로 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 말단으로 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>28-34)</sup> 이렇게 합성된 수용기는 일차 구심성 뉴런을 통해 중추뿐만 아니라 말초에도 분포함이 발견되었다.<sup>35-36)</sup> 말초에서 opioid의 효과는 보통의 조직에서는 쉽게 발견되지 않는다. 하지만 염증반응이 발생하면 수 분에서 수 시간 후 나타나 말초신경말단에 이미 opioid 수용기가 존재하고 있음을 나타낸다.<sup>5,37,38)</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>39)</sup>

Jessell과 Iversen<sup>40)</sup> opioid를 사용하면 삼차신경의 원발성 구심성 섬유에서 substance P가 분비되는 것이 억제된다는 것을 밝혀 opioid 수용기가 삼차신경절에 존재한다는 것을 밝혔다. Tegeder 등<sup>41)</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>42)</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>8)</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>43)</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>44)</sup>은 쥐의 골성 통증, Catheline 등<sup>45)</sup>과 Truong 등<sup>46)</sup>은 쥐의 신경병성 통증, 그리고 Ko 등<sup>47)</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>48-53)</sup> 구강 내 소수술을 시행하기 위한 국소마취 시 국소마취제에 opioid 일종인 buprenorphine을 첨가하여 수술 후 진통 효과를 알아본 Modi 등<sup>9)</sup>의 연구에서, 국소마취제에 buprenorphine을 첨가한 것이 수술시 마취 시간을 연장하지는 못했지만, 수술 후 진통 지속시간을 3 배 연장시켰다. 말초 opioid 수용기에 의한 진통 효과는 염증상태일 때 두드러진다고 알려져 있지만, 무릎 관절의 비염증성 수술에 morphine을 적용하였을 때도 진통 효과가 관찰되었다.<sup>54-56)</sup> 측두하악관절장애 환자에게 morphine을 관절낭 내 주사로 적용하여 진통 효과를 알아본 Ziegler 등<sup>10)</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 진통 효과를 확인하고, lidocaine과 saline 주사 결과와 비교하였다.

주관적인 통증 평가 시각유추척도검사(Fig. 1.), 맥길통증설문지검사(Fig. 2.) 그리고 통증부위표시검사(Fig. 3.) 모두 saline 군이 제일 적은 변화를 보였는데 이것은 충분히 예상된 부분이었고 대조군으로 역할은 충분했다고 생각한다.

시각유추척도검사는 실제 임상에서 가장 쉽고 흔

하게 상용되는 방법인데 이번 결과에서는 가장 예상에 맞는 형태로 나타났다. morphine 3 mg 군, morphine 1.5 mg 군, lidocaine 군 그리고 saline 군 순서로 감소를 했지만(Fig. 1.) 아쉽게도 통계적인 유의성은 찾지를 못했다.(Table 2.) 앞으로 시간 연장에 따른 연구가 반드시 필요한 부분이다. 그러나 약물 대조군인 lidocaine 군은 24시간 후에 효과가 있었지만 실험군인 morphine 군은 1시간 만에 효과를 나타냈다는 사실은 임상적으로 매우 중요한 사실이다.(Table 2.)

맥길통증설문지검사는 질문 문항이 객관화되어서 매우 합리적인 방법이지만 환자가 매우 힘들어하는 평가법이다. 이번 결과에서는 대조군인 saline군과 나머지 실험군이 뚜렷한 차이를 보이기는 했지만(Fig. 2.) 이번 실험의 목적인 lidocaine과 morphine의 차이 그리고 morphine 용량간의 차이를 설명하기에는 미흡했다. 지속적인 대조군의 감소도 앞으로 지켜봐야 할 부분이다. 그러나 실험군 모두 1시간 후에 효과를 보였지만 약물 대조군인 lidocaine 군보다 실험군인 morphine 3 mg 군이 더 유의성 있는 효과를 보였으며 이 효과 차이가 48시간을 지나도 계속되었다(Table 4.)는 것은 임상적으로 의미가 크다고 생각한다.

환자가 본인이 아픈 부위를 스스로 그리는 통증부위표시검사는 환자의 개인 특성에 따라서 가장 많은 차이를 보일 수 있는 방법이다. 그럼에도 불구하고 개체간의 차이를 보는 것이 아니라 개인의 시간에 따른 변화를 보는 것이기 때문에 자주 사용되는 방법이다. 그러나 환자에게 설명하기도 쉽지 않고 환자도 잘 받아들이기 힘든 방법임에는 틀림이 없다. 이번 연구에서도 혼란스러운 부분은 있었지만 morphine 군의 뚜렷한 감소(Fig. 3.)는 통계학적으로도 유의성이 있었다.(Table 6.) 또한 약물 대조군인 lidocaine 군은 계속 효과가 없는 반면 morphine 1.5 mg 군은 1시간 후부터 계속 그 효과가 유지되었고 48시간에는 morphine 3 mg 군도 효과가 있었다.(Table 6.) 그러나 morphine 1.5 mg보다 3 mg이 왜 더 늦게 효과가 있는지에 대한 추가 연구가 필요할 것 같다.

객관적인 평가에서 morphine 1.5 mg 군이 saline 군과 lidocaine 군뿐만 아니라 같은 계열인 morphine 3 mg 군에 비해서도 뚜렷하게 다른 양상을 보이는 것(Fig. 4, 5)은 앞으로도 계속 관찰해야 할 내용이다. 또한 주관적인 평가에서는 시간 경과에 따라서 통증이 감소했는데,(Fig. 1, 2, 3) 객관적인 평가에서는 오

히려 일시적인 증가와 그 증가세가 유지되는 양상 (Fig. 4, 5)을 보였다. 이것은 환자의 주관적인 표현이 감소된 차이라고 생각 할 수도 있는데 앞으로 시간을 더 늘려 평가하면서 주관적인 평가에서는 언제까지 감소하는가와 객관적인 평가에서는 언제부터 감소하 나를 주의 깊게 확인해야 할 부분이다.

이상의 연구결과를 볼 때 저작근에 통증이 있는 환 자에게 morphine을 주사하여 시 48시간 이내에는 주 관적인 평가에서 통증 조절 효과가 있었다.

## V. 결 론

1. 주관적인 통증평가에서 morphine 3 mg 군은 48시 간 후 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었 다.(VAS:  $p < 0.01$ , MGQ:  $p < 0.001$ , PD:  $p < 0.05$ )
2. 객관적인 통증평가에서 morphine 1.5 mg 군은 1시 간 후 통계학적으로 유의성 있는 효과가 있었 다.(PPT:  $p < 0.01$ , PPTol:  $p < 0.05$ )
3. 맥길통증설문지에서 lidocaine 군, morphine 1.5 mg 군 그리고 morphine 3 mg 군은 모두 처치 후 1시간부터 효과가 있었으나 상대적으로 morphine 3 mg 군에서 통계학적으로 유의성 있게 더 큰 효 과가 있었다.(1h:  $p < 0.01$ , 24h:  $p < 0.01$ , 48h:  $p < 0.001$ )

이상의 연구 결과로 저작근에 통증이 있는 환자에 게 morphine 주사 시 주관적인 평가에서 48시간 후 통증 조절 효과가 있었고, morphine 3 mg이 더 효과 가 있었으며, 향후 시간 연장에 따른 지속적인 추가 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIP) (No. 2012R1A5A2051384).

## 참 고 문 헌

1. Stein C, Lang LJ. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Current Opinion in Pharmacology* 2009;9:3 - 8.
2. Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit

- nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5935-5939.
3. 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.
4. Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RF, Iversen LL. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature* 1980;284:351-353.
5. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993;76:182 - 191.
6. Machelka H. Targeting of opioid-producing leukocytes for pain control. *Neuropeptides* 2007;41:355 - 363.
7. Boogaerts J, Lafont N. Mechanism of action and clinical use of opioids administered by the peripheral perineural route. *Cah Anesthesiol* 1991;39:91 - 95.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Piani D, Frei K, Do KQ, Cuenod M, Fontana A, Murine brainmacrophages induce NMDA receptor mediated neurotoxicity in vitro by secreting glutamate. *Neurosci. Lett* 1991;133:159 - 162.
12. Parpura V, Liu F, Jęftinija KV, Haydon PG, Jęftinija SD. Neuroligand-evoked calcium-dependent release of excitatory amino acids from Schwann cells. *J. Neurosci* 1995;15:5831-5839.
13. DeGroot J, Zhou S, Carlton SM, Peripheral glutamate release in the hindpaw following low and high intensity sciatic stimulation. *Neuroreport* 2000;11: 497-502.
14. Lawand NB, McNearney T, Westlund KN, Amino acid release into the knee joint: key role in nociception and inflammation. *Pain* 2000;86:69-74.
15. 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.
16. 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.
  17. 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.
  18. Alfredson H, Forsgren S, Thorsen K, Lorentzon RJ. In vivo microdialysis and immunohistochemical analyses of tendon tissue demonstrated high amounts of free glutamate and glutamate NMDAR1 receptors, but no signs of inflammation, in Jumper's knee. *Orthop Res* 2001;19:881-886.
  19. 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.
  20. Arima T, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Capsaicin-induced muscle hyperalgesia in the exercised and non-exercised human masseter muscle. *J. Orofac. Pain* 2000;14:213 - 223.
  21. 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.
  22. Wang K, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Capsaicin-induced muscle pain alters the excitability of the human jaw-stretch reflex. *J. Dent. Res* 2002;81:650 - 654.
  23. Lee JS, Zhang Y, Ro JY. Involvement of neuronal, inducible, and endothelial nitric oxide synthases in capsaicin-induced muscle hypersensitivity. *Eur J Pain* 2009;13(9):924-928.
  24. Ro JY, Lee JS, Capra NF, Zhang Y. Role of soluble guanylatecyclase in the trigeminal subnucleus caudalis in capsaicin-induced muscle hypersensitivity. *Brain Res* 2007;1184:141 - 148.
  25. Ro JY, Lee JS, Zhang Y. Activation of TRPV1 and TRPA1 leads to muscle nociception and mechanical hyperalgesia. *Pain* 2009;144:270 - 277.
  26. Chun YH, Ro JY. Electrophysiological characterization of the rat trigeminal caudalis (Vc) neurons following intramuscular injection of capsaicin. *Neuroscience Letters* 2010;469:289 - 293.
  27. 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.
  28. Mansour A, Fox CA, Burke S, Meng F, Thompson RC, Akil H, Watson SJ. Mu, delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 1994;350:412-438.
  29. Minami M, Maekawa K, Yabuuchi K, Satoh M. Double in situ hybridization study on coexistence of mu, delta and kappa OR mRNAs with preprotachykinin A mRNA in the rat dorsal root ganglia. *Brain Res Mol Brain Res* 1995;30:203 - 210.
  30. 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.
  31. Dado RJ, Law PY, Loh HH, Elde R. Immunofluorescent identification of a delta (delta)-opioid receptor on primary afferent nerve terminals. *Neuroreport* 1993;5:341-344.
  32. Arvidsson U, Riedl M, Chakrabarti S et al. Wessendorf MW, Elde R. Distribution and targeting of a mu-opioid receptor (MOR1) in brain and spinal cord. *J Neurosci* 1995;15:3328 - 3341.
  33. Ji RR, Zhang Q, Law PY, Low HH, Elde R, Hokfelt T. Expression of mu-, delta-, and kappa-opioid receptor-like immunoreactivities in rat dorsal root ganglia after carrageenan-induced inflammation. *J Neurosci* 1995;5:8156-8166.
  34. Coggeshall RE, Zhou S, Carlton SM. Opioid receptors on peripheral sensory axons. *Brain Res* 1997;764:126 - 132.
  35. Hassan AH, Ableitner A, Stein C, Herz A. Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience* 1993;55:185-195.
  36. 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.
  37. Schäfer M, Imai Y, Uhl GR, Stein C. Inflammation enhances peripheral mu-opioid analgesia, but not mu-opioid receptor transcription in dorsal root ganglia. *Eur J Pharmacol* 1995;279:165-169.
  38. Antonijevic I, Mousa SA, Schäfer M, Stein C.

- Perineurial defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *J Neurosci* 1995;15:165-172.
39. Stein C, Schafer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003;9:1003-1008.
  40. Jessell TM, Iversen LL. Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature* 1977;268:549 - 551.
  41. 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.
  42. Bakke M, Hu JW, Sessle BJ. Morphine application to peripheral tissues modulates nociceptive jaw reflex. *Neuroreport* 1998;9:3315 - 3319.
  43. Eisenberg E, Vos BP, Strassman AM. The peripheral antinociceptive effect of morphine in a rat model of facial pain. *Neuroscience* 1996;72:519 - 525.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 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.
  47. 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.
  48. Duckett JW, Cangiano T, Cubina M, Howe C, Cohen D. Intravesical morphine analgesia after bladder surgery. *J Urol* 1997;157:1407 - 1409.
  49. Likar R, Schafer M, Paulak F et al. Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. *Anesth Analg* 1997;84:1313 - 1317.
  50. Rorarius M, Suominen P, Baer G, Pajunen P, Tuimala R, Laippala P. Peripherally administered sufentanil inhibits pain perception after postpartum tubal ligation. *Pain* 1999;79:83 - 88.
  51. Likar R, Sittl R, Gragger K et al. Peripheral morphine analgesia in dental surgery. *Pain* 1998;76:145 - 150.
  52. Likar R, Koppert W, Blatnig H et al. Efficacy of peripheral morphine analgesia in inflamed, noninflamed and perineural tissue of dental surgery patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:330 - 337.
  53. 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.
  54. 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.
  55. Grabowska-Gawel A, Gawel K, Hagner W, Biliński PJ. Morphine or bupivacaine in controlling postoperative pain in patients subjected to knee joint arthroscopy. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003;5(6): 758-762.
  56. Rosseland LA, Stubhaug A, Grevbo F, Reikerås O, Breivik H. Effective pain relief from intra-articular saline with or without morphine 2 mg in patients with moderate-to-severe pain after knee arthroscopy: A randomized, double-blind controlled clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:732-738.

---

ABSTRACT

**Effect of Peripheral Opioid Receptor on Masticatory Muscle Pain Control**

Seok-Ho Ko<sup>1</sup>, D.M.D., M.S.D., Soo-Kyung Kang<sup>1</sup>, D.M.D.,M.S.D.,Ph.D.,  
Q-Schick Auh<sup>1</sup>, D.M.D.,M.S.D.,Ph.D., Eun-Cheol Kim<sup>3</sup>, D.D.S., Ph.D.,  
Jung-Pyo Hong<sup>1,2</sup>, D.M.D.,M.S.D.,Ph.D., Yang-Hyun Chun<sup>1,2</sup>, D.M.D.,M.S.D.,Ph.D.

*Department of Orofacial Pain and Oral Medicine, School of Dentistry<sup>1</sup>, Institute of Oral biology<sup>2</sup>,  
Research Center for Tooth & Periodontal Regeneration (MRC)<sup>3</sup>, Kyung Hee University*

This study was designed to evaluate 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; saline injection group (n=10), lidocaine injection group (n=10), morphine 1.5 mg injection group (n=10) and morphine 3 mg injection group (n=10).

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 subjective pain evaluation were significantly different statistically in morphine 3 mg group after 48 hour. (VAS:  $p<0.01$ , MGQ:  $p<0.001$ , PD:  $p<0.05$ )
2. The objective pain evaluation were significantly different statistically in morphine 1.5 mg group after 1 hour. (PPT:  $p<0.01$ , PPTol:  $p<0.05$ )
3. The morphine 3 mg group were more significantly different than lidocaine group and morphine 1.5 mg group statistically in the McGill pain questionnaire evaluation. (1h:  $p<0.01$ , 24h:  $p<0.01$ , 48h:  $p<0.001$ )

Therefore, it was revealed that the morphine 3 mg injection was effective to pain control for masticatory muscle pain patients within 48 hours and more effect than lidocaine injection.

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

---