

# 말초신경 자극시 자극의 강도, 빈도 및 기간의 변화가 동통반응에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 생리학교실

백광세 · 임중우 · 김인교 · 이승일 · 강두희

=Abstract=

## Relationship between Pain Reaction and Electrical Stimulation of Peripheral Nerve with Special Reference of Stimulatory Parameters

Kwang Se Paik, Joong Woo Leem, Inkyo Kim, Seung Il Lee and Doo Hee Kang

*Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Previously, we had reported that the electrical stimulation of peripheral nerve with stimulatory parameters of 20 V strength and 2 Hz frequency for 60 min resulted in reducing the pain reaction. The present study was performed to evaluate if the pain reaction was affected by the peripheral nerve stimulation with different stimulatory parameters in the decerebrated cat. The flexion reflex was used as an index of the pain reaction. The reflex was elicited by stimulating the sural nerve (stimulus strength of  $20\text{ V} \times 0.5\text{ msec}$ ) and recorded as a compound action potential from the motor nerve innervated to the posterior biceps femoris muscle. The common peroneal nerve was selected as a peripheral nerve on which the electrical stimulation of various intensities and frequencies was applied.

The results are summarized as follows:

- 1) The peripheral nerve stimulation with 100 mV strength, regardless of frequencies, did not affect the pain reaction induced by the sural nerve stimulation.
- 2) When the stimulus of 1V intensity and slow frequency (2 Hz) was applied to the peripheral nerve for 30 min or 60 min, the pain reaction was significantly reduced comparing to the control. However, this reduced pain reaction by the peripheral nerve stimulation was not reversed by the injection of naloxone (0.02 mg/kg).
- 3) High frequency stimulus (60 Hz) of 1V intensity for 30 or 60 min did not show any effects of affecting the pain reaction.

These results suggest that the stimulus of relatively high intensity (at least 1V) and low frequency (2 Hz) is needed to elicit the analgesic effect by the peripheral nerve stimulation. By the 1 V stimulus, A $\delta$  nerve fiber is activated. Therefore, an A $\delta$  or smaller nerve fibers must be activated for showing analgesia by the peripheral nerve stimulation. However, the mechanism of analgesia by the A $\delta$  nerve activation alone was not related to the endogenous morphine system since the reduced pain reaction by the A $\delta$  fiber activation alone was not reversed by the treatment of naloxone.

\* 본 연구는 1981 및 1982년도 연세대학교 의과대학 교수 통합연구비의 지원으로 이루어졌음.

## 서 론

통통제어의 목적으로 한방에서 사용되던 침술은 시행방법이 개선되어 전기침술(electroacupuncture)으로써 서양의학에서도 이용되고 있으나 이의 진통기전은 아직 불확실하다. 본 교실에서는 전기침술의 진통효과의 기전을 규명할 목적으로 일련의 실험을 시행하여 전기침술의 일부를 밝힌바 있다(정등, 1981; 백등, 1981; 남등, 1983; 백등, 1983). 즉 통통자극에 대한 도피반사라고 알려진 굴근반사(Hardy, 1953; Willer, 1977)가 제뇌고양이에서 전기침술이나 구심성 말초신경을 직접 전기적으로 자극했을 때(백등, 1981) 혹은 morphine을 투여하였을 때(정등, 1981) 감소되며 이러한 반응이 morphine의 길항제인 naloxone의 투여로 소실됨으로 보아(정등, 1981; 백등, 1981) 전기침술에 의한 진통작용은 침조작부위에 분포된 구심성 신경을 통하여 morphine과 유사한 물질의 매개로 나타나며 그 작용부위는 뇌간과 척수일 것이라고 한다(정등, 1981; 백등, 1981; 백등, 1983). 한편 이러한 진통효과는 통통의 구심성 섬유유 자극시에만 나타나고 반대측의 구심성 섬유 자극시에는 나타나지 않는다(남등, 1983).

이러한 일련의 실험들은 가장 직경이 작은 C 섬유까지 활성화시킬 수 있는 강한 자극강도(20 V)로 자극하였으며 또 자극빈도와 자극시간도 일정하게 하였다. 아직 마취된 실험동물에서 구심성 섬유 자극시 자극강도, 자극빈도, 자극시간등을 변화시킬 때 진통효과가 어떻게 변화되는지에 대해서는 알려진 바가 없으나 사람인 경우에는 전기침술시행시 자극의 강도 및 빈도에 따라 진통효과가 차이가 난다고 한다(Anderson 등, 1977; Anderson 및 Holmgren, 1978). 따라서 본 실험에서는 제뇌고양이를 사용하여 말초신경 전기자극시 어떤 자극의 강도, 빈도 및 기간이 가장 효과적으로 진통효과를 나타내는지를 관찰하고 이를 근거로 어떤 종류의 구심성 신경 섬유유가 활성화되어야 진통효과가 효과적으로 나타나는지를 규명하고자 한다.

## 실험재료 및 방법

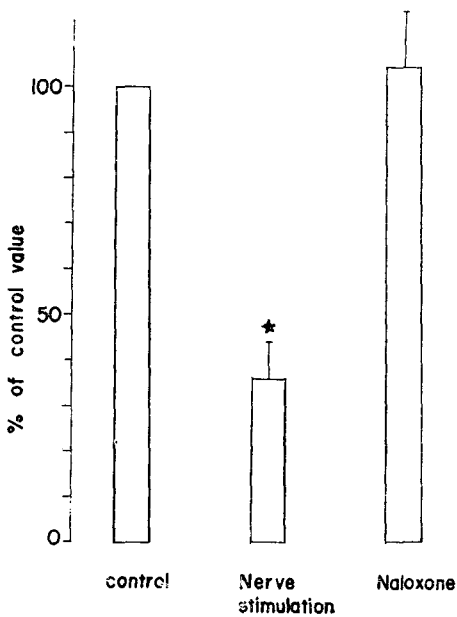
체중 2.5 kg 내외의 고양이를 암수 구별없이 사용하여 ketamine HCl(25 mg/kg)로 마취시킨 다음 정등(1981)의 방법으로 제뇌고양이를 만들었다. 제뇌조작이 끝난 고양이를 특수고정대(spinal investigation unit, Narshige 회사제)에 복외위로 옮긴 후, 하지의

sural nerve와 common peroneal nerve를 수술 현미경하에서 분리하였다. 굴근반사를 기록하기 위하여 동측의 하지에서 posterior biceps femoris에 분포하는 운동신경 섬유유를 분리하였다. 신경자극방법 및 굴근반사의 기록방법은 본 교실에서 이미 발표된 여러 논문에 자세히 기록되었다(정등, 1981; 백등, 1981; 남등, 1983; 백등, 1983). 전기자극시 근수축을 방지하기 위하여 gallamine triethiodide(flaxedil)을 정맥주사하여 근마비를 시키고 인공호흡기로 호흡시켰으며 체온 보존을 위하여 더운 물이 순환되는 heating pad를 사용하였다. 신경의 전기자극은 common peroneal nerve를 자극하였는데 bipolar electrode를 사용하여 자극의 강도, 빈도를 임의로 변경하여 2 msec의 duration을 가진 rectangular pulse를 30분 혹은 60분간 자극하였다. 굴근반사는 하지의 sural nerve를 bipolar electrode를 사용하여 C 섬유까지 충분히 자극되는 20V의 강도로 0.5 msec의 duration을 가진 3개의 rectangular pulse를 33 msec 간격으로 digital pulse generator(WPI사 제품)로 주고 이때 posterior biceps femoris 근에 분포된 운동신경에 나타나는 compound action potential은 bipolar electrode로 감지하여 A-C preamplifier(WPI사 제품)로 증폭한 후 oscilloscope(Technics model 7313)에 나타내었고 이를 사진찍어 보관하였다.

## 실험성적

제뇌고양이의 굴근반사는 latency가 서로 다른 early component와 late component가 있는데(한등, 1980) 이중 late component는 early component보다 morphine과 구심성 신경 자극에 더 민감하게 반응하므로(정등, 1981; 백등, 1981) 이것이 객관적인 통각의 지표가 된다고 한다(정등, 1981). 그러므로 본 실험에서는 굴근반사중 통각의 지표인 late component만을 분석하였다.

우선 본교실에서 일련의 실험을 통하여 밝힌바대로 직경이 가장 작은 C 섬유까지 활성화시키는 자극강도(20 V)로 구심성 신경을 자극할 때 굴근반사가 감소되는지 또 이 감소가 naloxone의 투여로 정상으로 회복되는지를 관찰하였다. 제 1도는 common peroneal nerve를 20V의 자극강도로 1초에 2회씩 60분간 자극한 후 sural nerve를 자극할때 posterior biceps femoris 근에 분포한 운동신경에서 얻은 굴근반사중 late component의 변화를 나타낸 것이다. 이러한 자극강도로 구



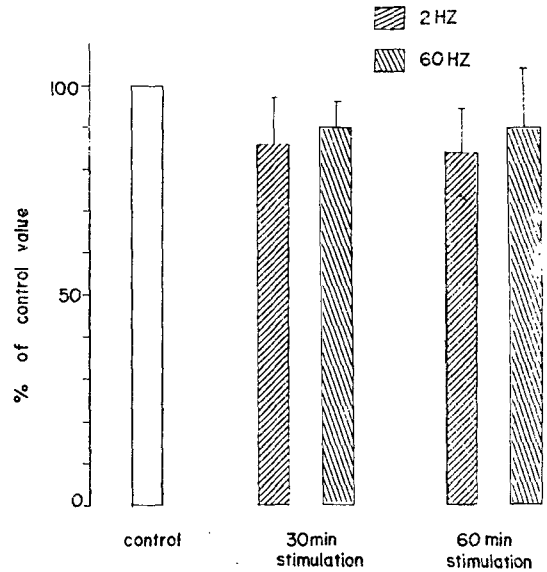
제 1 도. Common perneal nerve 를 20V의 자극강도로 1초에 2회씩 60분간 자극한 후 sural nerve 를 자극할 때 posterior biceps femoris 근에 분포된 운동신경에서 얻은 굴근반사 중 late components의 성적을 종합하여 (N=10) 구심성신경 자극전의 값(control)에 대한 백분율(%)로 표시하였다(평균±표준오차). Naloxone의 투여량은 0.02 mg/kg이며 약물투여 5분 후의 기록으로 분석한 것이다. 구심성신경을 전기자극 후 굴근반사가 감소되며 이는 naloxone의 투여로 회복되는 것을 보여주고 있다.

\* 대조군 및 naloxone 투여값과 비교할 때  $p < 0.01$ .

심성신경섬유를 자극하였을 때는 본 교실에서 행한 일련의 실험결과와 같이(백등, 1981; 남등, 1983; 백등, 1983) 굴근반사가 유의있게 감소되었으며 이는 naloxone의 투여(0.02 mg/kg)로 원상태로 회복되었다.

제 2도는 common perneal nerve 를 100 mV의 자극강도로 1초에 2회 혹은 60회씩 30분간 혹은 60분간 자극한 후 굴근반사에 미치는 영향을 표시한 것이다. 즉 100 mV의 자극강도로 구심성섬유를 자극한 경우에는 자극빈도, 자극시간등을 변화시키더라도 굴근반사에 아무런 영향을 미치지 못하였다.

자극의 강도를 1V로 높혀 1초에 2번씩 common perveal nerve 를 30분 혹은 60분간 자극한 후 posterior biceps femoris 근의 운동신경에 나타나는 굴근반사를 12마리의 제비고양이에서 얻어 그 성적을 제 3도

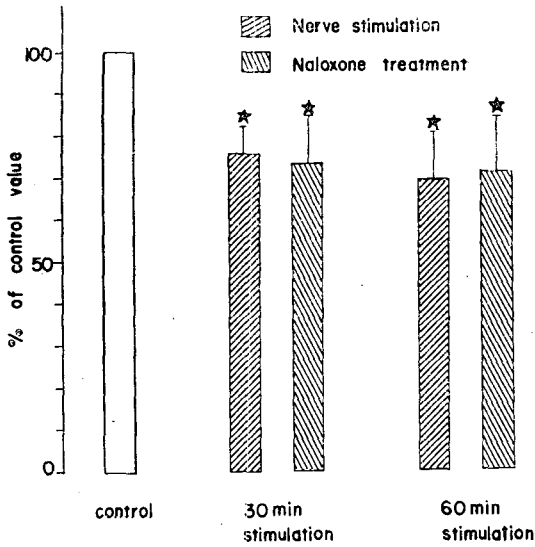


제 2 도. 100 mV의 자극강도로 1초에 2회 혹은 60회씩 30분간 혹은 60분간 자극한 후 posterior biceps femoris 근에 분포된 운동신경에서 얻은 굴근반사 중 late component의 변화를 도시한 것으로써 5마리에서 시행한 성적을 종합하여 구심성신경 자극전의 값(대조군)에 대한 백분율(%)로 평균±표준오차로 표시하였다. 자기 나타난 값은 대조군과 차이가 없다. 이 경우 이러한 자극이 굴근반사에 아무런 영향을 나타내지 못했으므로 naloxone 투여실험을 생략하였다.

에 도시하였다. 굴근반사의 late component는 30분 혹은 60분동안 구심성섬유를 자극한 경우 각각  $76.1 \pm 6.6\%$ ,  $69.6 \pm 10.8\%$ 로 유의있게 감소하였는데 이런 반응은 0.05 mg/kg의 naloxone의 투여로도 소실되지 않았다. 그러나 동일한 1V의 자극강도로 자극빈도를 빠르게(1초에 60회) 하였을 때는 30분 혹은 60분간 자극하여도 굴근반사에 아무런 영향을 미치지 못하였다(제 4도). 제 4도는 이렇게 자극한 후 나타나는 굴근반사를 9마리의 제비고양이에서 얻어 그 성적을 통제처리한 것이다.

## 고 찰

굴근반사의 early component는 주로  $A\beta$  및  $A\delta$  섬유에 의해 복합적으로 나타나며 late component는 직경이 가장 작은 구심성 섬유인 C섬유에 의해 전도된다는 것이 알려져(한등, 1980) 그동안 본 교실에서 행한 전기침술 및 말초신경자극에 의한 진통효과에 대한

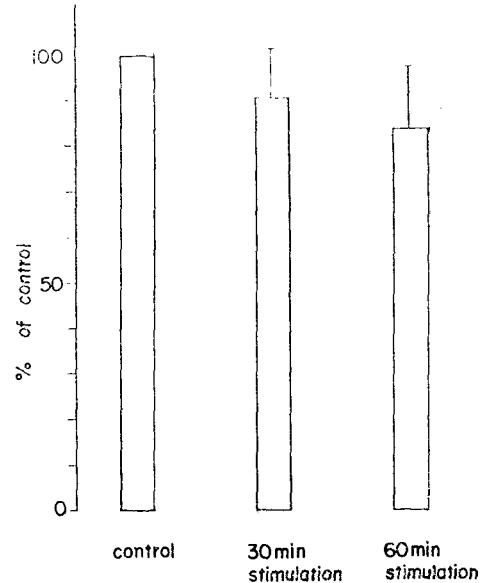


제 3 도. 1V의 자극강도로 1초에 2회씩 30분 혹은 60분간 구심성신경섬유를 자극하였을 때 나타나는 굴근반사의 late component의 변화를 보인 것으로써 12마리에서 시행한 성적을 종합한 것이며 대조군의 값에 대한 백분율로 표시하였다. 이런 자극후 자극시간에 관계없이 굴근반사가 현저히 ( $p < 0.05$ ) 감소되는 것을 보여주고 있으며 이는 naloxone(0.05 mg/kg)의 투여로 회복되지 못하는 것을 보여 주고 있다.

\* 대조군 값과 비교할 때  $p < 0.05$

일련의 실험들은 모두 C섬유까지 활성화시킬 수 있는 자극강도인 20V의 자극강도도 자극을 가하였다(백등, 1981; 남등, 1983; 백등, 1983). 한편 전기침술시 1초에 2~3회의 낮은 자극빈도가 진통효과를 유발하는데 가장 유효하여(Andersson 등, 1977; Andersson 및 Holmgren, 1978) 실제로 한방에서 침술시술시 1초에 2~3회 정도밖에 자극할 수 없으며 또 전기침술시 진통효과가 나타나기까지 대개 20분이상이 소요되기 때문에(백등, 1981) 본 교실에서 행한 일련의 실험들은 모두 1초에 2회의 자극빈도로 60분간 말초신경을 자극하였다(백등, 1981; 남등, 1983; 백등, 1983). 본실험에서도 이러한 자극강도 및 빈도로 자극시 굴근반사가 감소하였고 이는 naloxone의 투여로 정상으로 회복되었다(제 1 도).

본 실험에서는 A $\beta$ 섬유만을 활성화시킬 수 있는 자극강도인 100 mV, 또 A $\delta$ 섬유까지 활성화시킬 수 있는 자극강도인 1V의 자극강도(한등, 1980)를 선택하여 자극빈도와 자극시간을 달리하여 이때 나타나는 진통효과를 관찰하였다. 직경이 가장 작은 구심성신경인



제 4 도. 자극강도 1V, 자극빈도 60회/sec의 자극을 30분 혹은 60분간 구심성신경섬유에 가했을 때 굴근 반사의 late component의 변화로써 9마리의 성적을 종합하여 대조군의 값에 대한 백분율로 표시하였는데 이러한 자극은 굴근반사에 아무런 영향을 미치지 못함을 나타내고 있다.

C섬유를 활성화시키기 위해서는 최소 2V이상의 자극강도가 필요하기 때문에(한등, 1980) 본 실험에서 행한 1V의 자극강도로는 C섬유가 활성화하지 못한다.

A $\beta$ 섬유만이 활성화된 경우(100 mV로 자극을 준 경우)는 제 2 도에서 보는 바와같이 자극빈도나 자극시간에 관계없이 모두 진통효과를 나타내지 못하여 이 섬유는 전기침술등에 의한 진통작용에 아무런 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있다. A $\delta$ 섬유가 활성화된 경우(1V로 자극한 경우)에는 자극의 빈도가 낮을때(1초에 2회) 자극시간에 무관하게 모두 진통효과를 나타내었으나(제 3 도) 그 반응정도는 C섬유가 활성화된 경우에 비하여(제 1 도 및 백등, 1981; 남등, 1983; 백등, 1983) 매우 미약한 반응을 나타내었다. 즉 C섬유가 활성화되는 20V로 자극을 한 경우에는 굴근반사중 late component가 대조군에 비하여 20~35%정도 낮은 값을 보였으며(제 1 도, 백등, 1981; 남등, 1983; 백등, 1983) 이 값은 1.5 mg/kg의 morphine을 투여한 후 굴근반사의 late component가 감소되는 값과 거의 동일하다(정등, 1981). 그러나 A $\delta$ 섬유가 활성화되어도 자극의 빈도를 높힌 경우(1초에 60회)에는 이러한 진통효과가 나타나지 않았다(제 4 도). 자극의 빈

도를 높힌 경우 왜 진통효과가 나타나지 않는지 아직 그 이유는 확실치 않으나 아래에 열거하는 여러 가능성중 한개 혹은 그것이 복합적으로 작용해서 진통효과가 안 나타날 가능성이 있다. 첫째, 전기침술시 혹은 말초신경 전기자극시 endogenous morphine 이 유리되어 진통효과가 나타난다고 하므로(Sjölund 등, 1977 Sjölund 및 Eriksson, 1979) 장시간 높은 빈도의 자극에 의해 신경세포내 endogeneous morphine 이 고갈되었기 때문일 가능성이 있다. 둘째, 말초신경이 중추에 들어가서 synapse 하는데 장기간 높은 빈도의 자극으로 synapse 에서 chemical transmitter 가 고갈되어 자극이 고위중추 전달되지 않았을 가능성이 있다. 셋째, 말초신경중 직경이 큰 신경섬유가 활성화 될때는 척수 dorsal root 의 substantia gelatinosa 에서 중추로 가는 신경전도를 차단시키기 때문에(Melzack 및 Wall, 1965) 중추에 있는 endogenous opiate system 이 활성화되지 못했을 가능성이 있다. 이러한 3가지 가능성에도 불구하고 Andersson 과 그의 연구자들이 주장한대로 중추의 endogeneous opiate system 이 활성화 되는데 적당자극빈도가 존재할런지도 모른다(Andersson 등, 1977; Andersson 및 Holmgren, 1978).

본 실험성적중 매우 흥미있는 사실은 낮은 자극빈도(1초에 2회)로 Aδ 섬유를 자극했을 경우 sural nerve 의 자극에 의한 굴근반사의 late component 가 감소되었으나 이는 naloxone 의 투여로 소실되지 않았다. 말초신경의 C 섬유까지 활성화시키는 강한 자극을 주었을 때는 굴근반사가 감소하고 naloxone 의 투여로 이 반응이 소실된다(제 1도, 백등, 1981; 남등, 1983; 백등, 1983). 이런 사실은 전기침술이나 말초신경 전기자극시 활성화되는 구심성 신경섬유의 종류에 따라 진통효과의 기전이 다르다는 것을 암시해준다. C 섬유가 활성화되어 나타나는 진통효과는 뇌간 혹은 척수에 있다고 생각되는 endogeneous opiate system 이 활성화되어 나타난다는 것은 잘 알려져 있다(정등, 1981; 백등, 1981; 남등, 1983; 백등, 1983). 본실험만 가지고는 Aδ 섬유가 활성화된 경우 어떤 기전에 의해서 진통효과가 나타나는지는 확실치 않지만 naloxone 의 투여로 진통효과가 소실되지 않았으므로 적어도 이 경우는 진통작용이 opiate system 과는 무관하다는 것이 확실하다. 다만 Aδ 섬유의 활성화에 의한 진통작용이 morphine 의 투여나 C 섬유의 활성화에 의한 진통효과보다 매우 저기 때문에 궁극적으로는 전기침술에 의해 나타나는 진통효과는 opiate system 의 활성화에 의한다고 할 수 있다.

## 결 론

제너고양이를 사용하여 하지의 구심성신경섬유를 100 mV 혹은 1V의 자극강도로 자극빈도를 달리하여(1초에 2회 혹은 60회) 30분 혹은 60분간 자극한 다음 sural nerve 의 자극에 의해 posterior biceps femoris 근에 분포하는 운동신경섬유에 나타나는 굴근반사를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 100 mV 로 자극한 경우에는 자극빈도, 자극시간에 관계없이 굴근반사의 변화가 없었다.
- 2) 1V로 자극한 경우에는 느린 속도로 자극을 가할 때(1초에 2회) 자극시간에 관계없이 굴근반사의 late component 가 대조군에 비해 감소되었다. 그러나 이 반응은 naloxone 의 투여로 소실되지 않았다.
- 3) 1V의 자극강도인 자극을 빠른 속도(1초에 60회)로 자극할 경우에는 자극시간에 관계없이 굴근반사에 아무런 영향을 미치지 못하였다.

이상의 결과를 종합하여 볼때 전기침술이나 구심성 신경 자극으로 진통효과를 보기 위해서는 적어도 Aδ 섬유가 활성화되는 자극의 강도가 필요하며 이때 자극속도는 1초에 2회 그리고 30분이상의 자극시간이 필요하다. 그러나 Aδ 섬유의 활성화로 야기된 진통효과는 naloxone 의 투여로 소실되지 않는 것으로 보아 endogeneous morphine system 과 무관한 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Andersson, S.A., Holmgren, E. and Roose, A.: *Analgesic effects of peripheral conditioning stimulation. II. Importance of certain stimulation parameters. Acupuncture Electro. Ther. Res. Int. J.*, 2:237, 1977
- 2) Andersson, S.A. and Holmgren, E.: *Analgesic effects of peripheral conditioning stimulation. III. Effect of high frequency stimulation; segmental mechanisms interacting with pain. Acupuncture Electro. Ther. Res. Int. J.*, 3:23, 1978
- 3) 정진모, 백광세, 남택상, 김인교, 강두희: *Morphine 이 굴근반사(flexion reflex)에 미치는 영향. 대한생리학회지*, 15:67, 1981
- 4) Hardy, J.D.: *Threshold of pain and reflexes contraction as related to noxious stimulation.*

- J. Appl. Physiol.*, 5:725, 1953
- 5) 한용표, 이현재, 정진모, 백광세, 남택상 : 굴근반사의 중추반사궁에 관한 실험적 연구. 연세의대논문집, 13:231, 1980
- 6) Melzack, R. and Wall, P.D.: *Pain mechanisms: A new theory. Sciences*, 150:971, 1975
- 7) 남택상, 백광세, 강두희 : 등축 및 대축 말초신경 자극이 굴근반사에 미치는 영향의 비교연구. 대한생리학회지, 17:169, 1983
- 8) 백광세, 남택상, 박경숙, 강두희 : 항 serotonin 약물이 *electroacupuncture* 의 진통효과에 미치는 영향. 연세의대논문집, 16:55, 1983
- 9) 백광세, 정진모, 남택상, 강두희 : 말초신경 자극이 동통반응에 미치는 영향. 대한생리학회지, 15:73, 1981
- 10) Sjölund, B. and Eriksson, M.: *Endorphins and analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. In: Advances in pain research and therapy. Vol. 3., eds by Bronica, J.J. et al., pp587-592, Raven Press, New York, N.Y. 1979*
- 11) Sjölund, B., Terenius, L. and Eriksson, M.: *Increased cerebrospinal fluid levels of endorphines after electroacupuncture. Acta. Physiol. Scand.*, 100:382, 1977
- 12) Willer, J.C.: *Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. Pain.*, 3:66, 1977