

Allyl Isothiocyanate 유발 피부염에 의한 척수후각세포의 활동성 변동

한양대학교 의과대학 생리학교실

윤영복 · 김진혁 · 신흥기 · 김기순

(1990년 12월 27일 접수)

= Abstract =

Modification in the Responsiveness of Dorsal Horn Cells during Allyl Isothiocyanate-Induced Inflammation in the Cat

Young Bok Yun, Jin Hyuk Kim, Hong Kee Shin and Kee Soon Kim

Department of Physiology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

The present study was performed to investigate modification in the electrophysiological characteristics of cat dorsal horn cells during neurogenic inflammation induced by mustard oil. The results obtained were summarized as follows: 1) Following subcutaneous injection of mustard oil the majority of wide dynamic range (WDR) cells (10/15 units) showed enhanced responses (80%) to brush, while the responses to all types of mechanical stimuli were enhanced in 3/15 units. One cell was further activated by pinch and the another was not affected at all after induction of inflammation. 2) The sensitization of WDR cell was resulted from subcutaneous injection of mustard oil either inside or outside of the receptive field (RF), whereas the spontaneous activity increased only after mustard oil was injected inside of the RF. 3) In the animal with inflammation the responses of high threshold (HT) cell to noxious stimulus were not altered, while HT cell responded to such mechanical stimulus as pressure which was usually ineffective in normal animals. 4) After induction of inflammation, low threshold (LT) cell appeared to be converted to WDR cell, showing responses not only to brush but also to pressure and pinch. 5) The mustard oil-induced inflammation enhanced responses of WDR and HT cells to the thermal stimuli and also resulted in a pronounced after-discharge in WDR cells. 6) After subcutaneous injection of lidocaine, the increased background activity of WDR cells due to inflammation was almost completely abolished. 7) A subcutaneous injection of mustard oil inside of the RF invariably desensitized the dorsal horn cells which receive sensory inputs from the inflamed RF.

From the results of present study it was revealed that a neurogenic inflammation induced by mustard oil resulted in an enhancement of responses of cat dorsal horn cells to mechanical and thermal stimuli.

Key Words: Allyl isothiocyanate, Neurogenic inflammation, Dorsal horn cell activity, Sensitization, Desensitization

서 론

말초신경에 역행성 자극(antidromic stimulation)

을 가하면 혈관확장, 혈관의 투과성증가 및 혈장단백질의 삼출등의 증상을 수반하는 신경성 피부염이 유발(Jancsó et al, 1967; Reeh et al, 1986)되나 일차구심성 섬유유기 체계적 및 열자극에 대한 흥분성과

자발성 흥분과 발사율등은 변동되지 않는다는 사실 (Reeh et al, 1986; Meyer et al, 1988)과 말초 감각 신경을 외과적으로 제거하거나(Jancsó et al, 1967; Jancsó et al, 1968) capsaicin을 처리한 후(Jancsó et al, 1967; Jancsó et al, 1968; Jancsó et al, 1977)에는 신경성 피부염이 유발되지 아니한다는 관찰은 말초 감각신경 중에서도 C섬유가 신경성 피부염의 유발에 있어서 핵심적인 요소임을 시사한다.

한편 겨자유(mustard oil: allyl isothiocyanate)를 정상인의 피하에 주사하면 부종을 동반하는 피부염이 유발(Jancsó et al, 1968)되지만 사고로 인해 말초신경이 변성된 사람(Jancsó et al, 1968)이나, capsaicin을 처리(Jancsó et al, 1968; Jancsó et al, 1977)하거나 신경을 절단하여 말초신경의 변성이 일어난 실험동물(Jancsó et al, 1967; Jancsó et al, 1968)에서는 겨자유에 의한 피부염이 유발되지 아니한다고 하는데 이는 겨자유에 의한 피부염은 전적으로 신경성 요인에 의하여 매개됨을 입증해 주는 실험결과라고 할 수 있다.

겨자유에 의해 염증을 유발하는 경우에는 자극역치가 높은 A δ 및 C섬유가 활성화되며 피부염이 유발된 후에는 polymodal C섬유의 자발성 흥분과 발사율 및 열자극에 대한 반응이 증가되고 흥분역치는 감소되는 등 (Kocher et al, 1985; Reeh et al, 1986), 통각정보의 전달에 관여하는 일차구심성 섬유의 흥분성이 크게 증가된 결과, sensitization 현상이 유발되는 것으로 믿어진다. 그러나 겨자유에 의한 염증 유발 및 nociceptor의 sensitization을 일으키는 매개 물질에 관해서는 별로 밝혀진 바가 없으며 신경성 피부염의 유발에 의하여 유리된다고 알려진 substance P (SP)가 가장 유력한 인자로 지목되고 있다.

SP는 주로 척수신경절에서 합성된 후 중추단과 말초단으로 각각 운반되어 신경의 종말부위에 저장되어 있다가 각종 자극에 의하여 유리(Harmar et al, 1980; Harmar & Keen, 1982)되며 SP를 함유하는 신경섬유가 척수내에 분포하는 부위는 말초로부터 척수내로 통각정보를 전달하는 A δ 및 C섬유의 분포상과 거의 일치(Barber et al, 1979; de Lanerolle & LaMotte, 1983)된다.

말초신경의 열 및 전기자극에 의하여 척수후각 및 피부내로 유리되는 SP의 변동을 관찰한 실험

(White & Helme, 1985; Duggan & Hendry, 1986; Helme et al, 1986; Duggan et al, 1987)에 의하면 비유해자극 범위의 열자극과 우수섬유의 자극에 의해서는 SP분비량의 변동이 없었으나 고온(50~52°C)의 열자극과 무수신경섬유의 자극에 의해서는 SP의 유리량이 크게 증가되며 이러한 SP의 유리는 capsaicin의 전치치에 의하여 완전히 차단된다고 하는데 이는 유해자극에 의해서만 SP가 유리되어 통각유발에 관여함을 의미한다.

또한 이온영동법(iontophoresis)에 의하여 척수내로 투여된 SP는 Laminae I~III의 표면층과 Laminae IV~VI의 심층부위에 도달하며 유해한 열 및 기계자극에 의하여 활성화되는 척수후각세포의 자발성 흥분과 발사율과 evoked activity를 증가시키지만 자극 역치가 낮은 비유해자극에 반응하는 척수후각세포의 activity에는 영향을 미치지 않는다(Henry, 1976; Randic & Miletic, 1977)고 한다. 한편 척수표면에 직접 투여(intrathecal administration)된 SP에 의해서도 C섬유를 통해 들어오는 입력에 대한 반응이 증가(Wiesenfeld-Hallin, 1986)될 뿐만 아니라 scratching, licking 및 biting과 같은 통각에 관련된 행동이 유발(Gamse & Saria, 1986)된다고 한다.

이렇게 유리된 SP는 염증매개물질로 알려진 histamine을 mast cell로부터 유리시킨다는 연구결과(Erjavec et al, 1981)가 보고된 바 있으며 그밖에 SP와 유사한 peptide인 somatostatin, neurokinin 및 CGRP(calcitonin gene-related peptide)등도 신경성 피부염유발에 관련성이 있을 것(Gamse & Saria, 1986)으로 믿어지나 아직도 SP이외는 명확하게 확인된 것이 없는 듯하다.

이상의 연구결과를 종합해보면 신경성 피부염을 유발한다고 알려진 겨자유는 통각 유발에 관여하는 구심성 섬유의 흥분성을 증가시킨다는 사실은 보고된 바 있으나 피부염 유발 후 통각정보 전달에 관여하는 척수후각세포의 반응 변동상과 SP 이외에 염증 유발에 관여하는 매개물질에 관해서는 미상한 점이 많은 실정이다. 본 실험은 일차적으로 겨자유에 의하여 피부염이 유발된 후 각종 척수후각세포의 반응이 변동되는 양상을 규명하고자 시행되었다.

실험재료 및 방법

고양이(2.5~3.5 kg) 22마리를 ketamine HCl(8 mg/kg)을 근육주사하여 전마취시킨 후 α -chloralose(60 mg/kg, Fisher chemicals)를 요골정맥내에 삽입된 polyethylene tube를 통하여 정맥주사하므로써 완전히 마취시켰다. 기관에 연결된 인공호흡기로 실험동물의 호흡을 유지시키면서 pancuronium bromide(0.5 mg/kg, Mioblock, 한화제약)를 정맥주사하여 근육을 마비시켜 말초신경의 자극시 유발되는 근수축반응을 방지하였으며 그후 전 실험기간을 통하여 말초신경의 자극에 의하여 근수축이 유발될 경우에는 일정량의 pancuronium bromide를 추가로 정맥주사하였다. 또한 수술시 야기되는 체액의 손실을 방지하기 위하여 glucose와 mannitol로 구성된 수액을 계속해서 정맥내로 주입하였으며 경동맥에 연결된 pressure transducer를 통하여 polygraph상에 연속적으로 기록된 평균동맥압이 80 mmHg 이하로 낮아진 경우에는 실험을 중단하였다.

말초신경의 자극에 의하여 활성화되는 척수후각세포의 single activity를 기록하기 위하여서는 제 4 요추와 제 1 천추 사이의 척수와 popliteal fossa 부위에서 경골신경과 총비골신경을 분리한 후 이들 신경을 전기적으로 자극하여 척수후각세포를 활성화시키는 목적으로 사용하였다. 이상의 수술이 완료된 후 실험동물을 너저위수술장치에 고정한 후 액체파라핀올을 만들어 노출된 신경조직의 건조를 방지하였으며, 액체파라핀올의 온도와 실험동물의 체온은 각각 미리 가온된 온수(37°C)가 순환되는 heating coil과 전기담요를 이용하여 일정하게 유지되었다.

경골신경 혹은 총비골신경의 자극에 의하여 발생된 cord dorsum potential이 최대로 기록되는 척수 부위에 저항이 1.0~2.0 Mohm인 carbon filament microelectrode를 서서히 삽입하면서 동시에 경골신경 혹은 총비골신경을 계속 자극하여 이때에 활성화되는 척수후각세포의 single activity를 확인 하였다. 일단 척수후각세포의 activity가 확인되면 먼저 receptive field(RF)의 위치를 결정한 후 RF에 가해진 기계적 자극(brush, pressure 및 pinch)에 대한 반응에 따라서 세포형을 판정하였다.

신경성 피부염을 유발하기 위하여서는 20% 겨자유(allyl isothiocyanate, 화광순약, 일본) 0.2~0.3 ml를 하지의 피하에 주사하였다. 먼저 겨자유를 RF 내의 피하에 주사하면 자발성 흥분과 발사현상이 심하게 증가되어 원하는 척수후각세포의 activity를 기록하는데에 어려움이 따르므로 일부의 실험예를 제외하고는 RF의 바깥쪽에 겨자유를 피하주사 하였다. RF의 안쪽(N=3)과 바깥쪽에 각각 겨자유를 피하주사한 후 척수후각세포의 activity가 변동되는 양상을 WDR(wide dynamic range) 세포에서 비교해 본 결과 양자간에 별 차이를 인정할 수가 없었다.

겨자유를 피하주사에 의하여 신경성 피부염이 유발된 후에 WDR 세포, HT(high threshold) 세포 및 LT(low threshold) 세포의 activity가 변동되는 양상을 규명하기 위하여서는 피부염 유발 후 120분이 경과한 후 각종 기계적 자극에 대한 반응을 기록하여 피부염 유발전 대조치와 비교하였으며 또한 피부염 유발 후 경과된 시간에 따른 activity 변동을 알아보기 위해서는 겨자유를 피하주사한 후 30, 60, 90 및 120분에 각종 기계적 자극에 대한 WDR 세포의 반응을 기록하여 대조반응치에 대한 백분율로 표시하였다.

열자극에 대한 척수후각세포의 반응이 신경성 피부염에 의하여 변동하는 양상을 관찰하기 위해서는 피부염 유발 후 120분에 RF를 20초간 미리 가온된 온수(50°C)에 노출시키면서 척수후각세포의 반응을 기록하였다. 또한 통각유발물질에 대한 척수후각세포의 반응이 피부염의 유발에 의하여 변동되는지를 규명하기 위하여 피부염 유발전과 후에 각각 동맥내로 6 mg의 K⁺ ion을 투여한 후 척수후각세포의 반응을 기록하였다. 겨자유를 피하주사하여 유발된 자발성 흥분과 발사 현상의 증가가 말초 receptor 부위에서 기원된 것인지 아니면 척수부위에서 기원된 것인지를 확인하고자 RF내에 겨자유를 피하주사하여 자발성 흥분과 발사현상이 증가된 상태에서, 동일한 RF 부위에 2% lidocain(0.2 ml)을 피하주사한 후 자발성 흥분과 발사율의 변동을 관찰하였다. 한편 자극을 가하는 RF 부위에 직접 겨자유를 피하주사하거나 피부표면에 도포하면 척수후각세포의 반응이 오히려 억제되는 현상(desensitization)을 확

인하고자, 넓은 RF를 갖는 척수후각세포를 선택하여 RF의 일부분 혹은 전체에 겨자유를 도포하여 각각 기계적 자극에 대한 척수후각세포의 반응을 기록하여 서로 비교하였으며, 이와 같은 현상을 통각유발물질인 bradykinin(20 μ g)을 정맥주사하여 유발된 반응으로 재차 확인하였다.

겨자유에 의하여 유발된 피부염의 효과가 장시간 지속되므로 한마리의 실험동물에서는 1개의 척수후각세포의 반응만을 기록하였다. 모든 실험에서 유발된 척수후각세포의 activity 변동은 preamplifier(WPI, DAM5)를 이용하여 증폭시킨 후 window discriminator를 통하여 원하는 activity만을 선별하여 computer에 입력시킨 후 poststimulus time histogram을 작성하였다.

실 험 결 과

WDR 세포의 RF 안쪽(기계적 자극을 가하는 부위와는 중복되지 않는 부위)과 바깥쪽에 각각 겨자유를 피하주사하여 WDR 세포의 activity가 변동되는 양상을 비교하여 본 바 WDR 세포를 sensitization시키는 효과에 있어서는 차이를 발견할 수가 없었으므로(Fig. 1) 대부분의 실험에서는 해당 RF의 바깥쪽에 겨자유를 피하주사하였다.

겨자유를 피하주사하여 급성피부염을 유발한 후 경과시간에 따른 WDR 세포의 activity 변동을 종합한 결과는 Fig. 2에서 보는 바와 같다. 겨자유를 피하주사한 후 30분에 brush 자극에 대한 WDR 세포

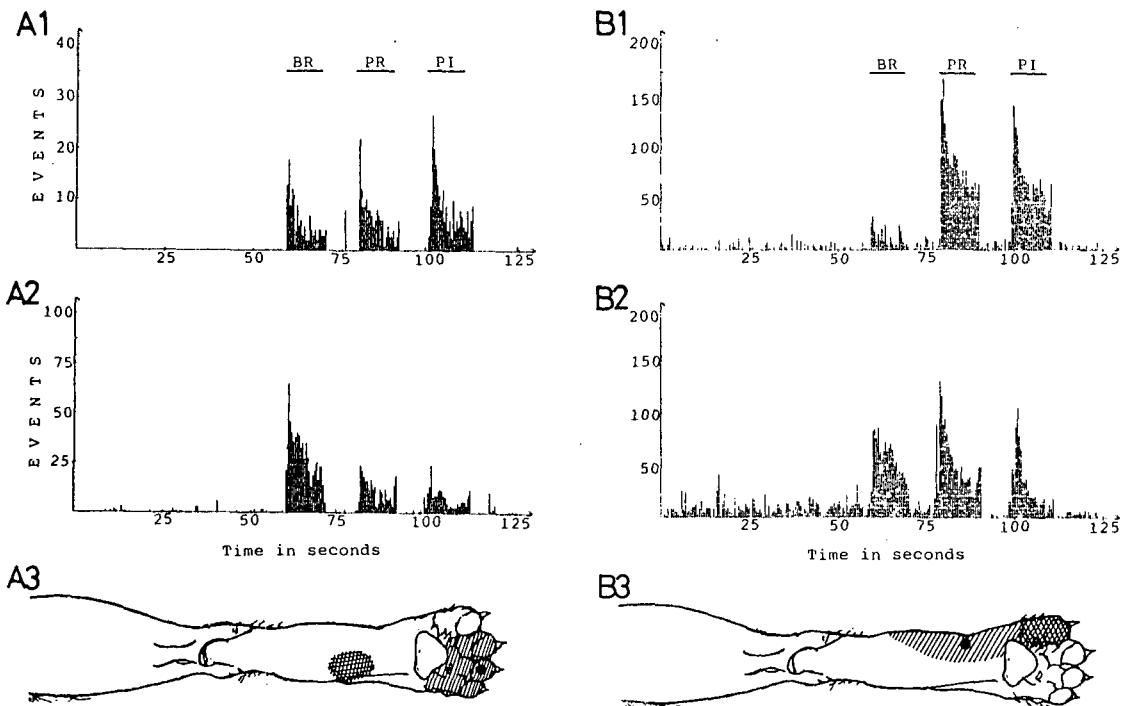


Fig. 1. Comparison of the activated degree of wide dynamic range (WDR) cells by allyl isothiocyanate which was administered subcutaneously into the inside or the outside of respective receptive field. BR: brush, PR: pressure, PI: pinch. Each mechanical stimulation was applied for 10 sec. A1 and B1: Control responses of WDR cells to mechanical stimuli before administration of allyl isothiocyanate. A2 and B2: Changes in the activities of WDR cell after subcutaneous administration of allyl isothiocyanate into the outside (A1) and the inside (B2) of receptive field. A3 and B3: Drawings showing location of receptive fields and the area (cross-hatched area) where allyl isothiocyanate was administered. Black dot: The area to which mechanical stimuli were applied.

의 반응은 대조치의 $165.9 \pm 13.0\%$ 로 현저하게 증가되어 60분에는 $181.4 \pm 12.1\%$ 로 더욱 증가되었으나 이후 120분까지($183.4 \pm 21.8\%$) 큰 변동없이 유지되었다. 한편 WDR 세포의 pressure에 대한 반응은 겨자유를 피하주사한 후 60분에 증가되었으나($129.8 \pm 29.5\%$) 유의한 변동은 아니었으며, 특

히 pinch 자극에 대한 반응은 대조치 반응보다도 오히려 억제되는 경우(5/11 units)도 있었다.

한편 겨자유에 의한 피부염으로 인하여 각종 척수후각세포의 반응이 변동되는 양상을 염증유발전 대조치의 반응과 비교해본 결과 WDR 세포중 pressure 및 pinch 자극에 대한 반응은 큰 변화가 없거나 오히려 억제되는 반면에 brush 자극에 대한 반응이 현저하게 증가되는 실험예(10/15 units)가 가장 많았으며(Fig. 3A2), 또한 3예에서는 WDR 세포는 모든 기계적 자극에 대한 반응이 증가(Fig. 3B2)되었으며, 나머지 2예중 한예에서는 pinch 자극에 대한 반응만 증가되었으며 다른 한예에서는 전연 반응의 변동이 없었다.

피부염으로 인한 HT 세포(N=2)의 activity 변동을 관찰한 결과를 보면 pinch 자극에 대한 반응은 큰 변동이 없는 반면에 pressure 자극에 대한 반응이 새로이 출현하는 경향을 볼 수 있었으며(Fig. 4) 또한 LT 세포(N=5)의 activity 변동은 brush 자극에 대한 반응이 증가됨과 동시에 피부염유발전 LT 세포에서는 관찰할 수 없었던 pressure 및 pinch 자극에 대한 반응이 새로이 출현함을 볼 수 있었다(Fig.

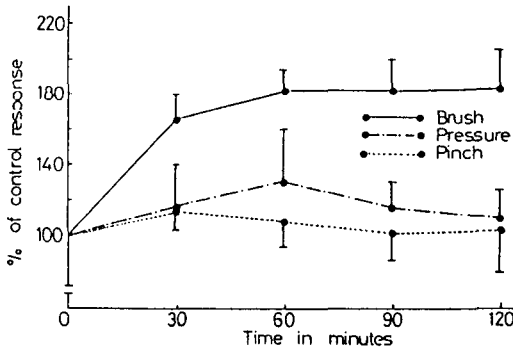


Fig. 2. Changes in the responsiveness of wide dynamic range (WDR) cell to mechanical stimulation (brush, pressure and pinch) with the time after subcutaneous administration of allyl isothiocyanate into the outside of receptive field.

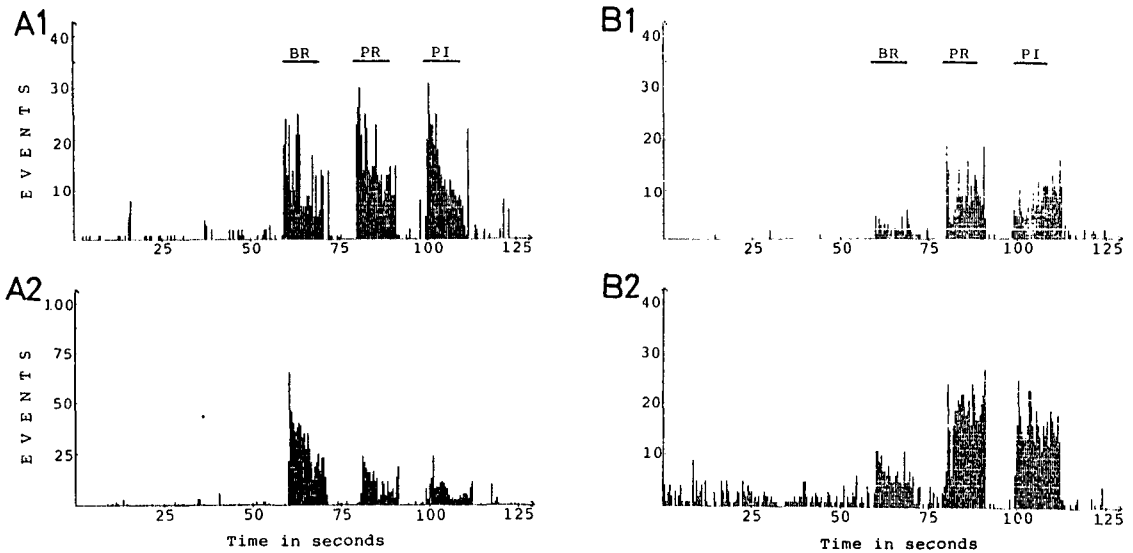


Fig. 3. Sample recordings showing changes in the response pattern of wide dynamic range (WDR) cell produced by allyl isothiocyanate-induced cutaneous inflammation. BR: brush, PR: pressure, PI: pinch. Each mechanical stimulation was applied for 10 sec. A1 and B1: Control responses of WDR cells to mechanical stimuli before administration of allyl isothiocyanate. A2 and B2: Changes in response pattern of WDR cells to mechanical stimulation after induction of cutaneous inflammation with allyl isothiocyanate.

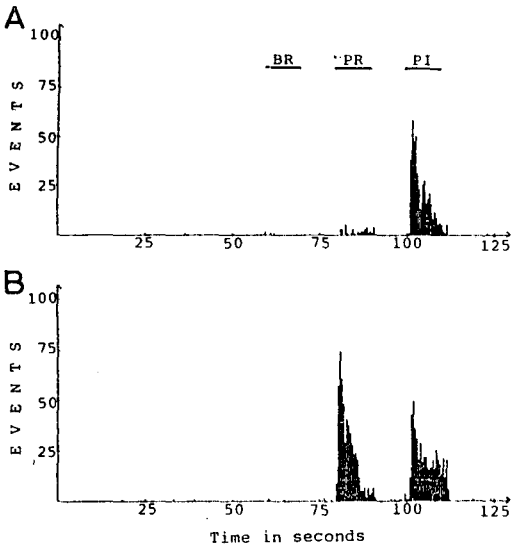


Fig. 4. Increased responsiveness of high threshold (HT) cell to mechanical stimulation after induction of cutaneous inflammation with allyl isothiocyanate. A: Control responses of HT cell to mechanical stimuli such as brush, pressure and pinch. B: Response of HT cell to pressure was greatly increased without any appreciable change in pinch-induced response.

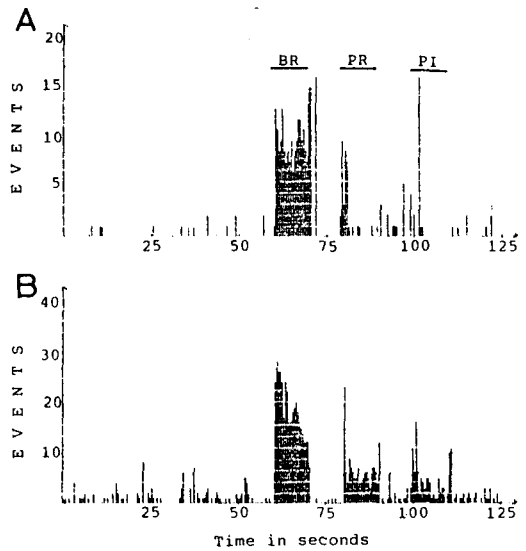


Fig. 5. Changes in the response of low threshold (LT) cell to mechanical stimulation after induction of cutaneous inflammation with allyl isothiocyanate. BR: brush, PR: pressure, PI: Pinch. Each mechanical stimulation was applied for 10 sec. A: Control responses of LT cell to mechanical stimuli. B: Following induction of cutaneous inflammation, response of LT cell to brush was greatly increased while responses to pressure and pinch were newly appeared.

5).

피부염의 유발이 척수후각세포의 열자극에 대한 반응에 미치는 영향을 알아보기 위하여 HT(N=2) 세포 및 WDR 세포(N=9)에서 겨자유를 피하주사하기 전과 후에 열자극에 대한 반응을 조사한 결과는 Fig. 6과 같다. 피부염 유발 후 열자극에 대한 반응이 대조치의 198.3%까지 현저하게 증가되었으며 자극이 끝난 후에도 흥분과가 발사되는 afterdischarge 현상을 관찰할 수 있었다(Fig. 6A2). 또한 두 예의 HT 세포는 피부염유발전에는 열자극에 대해서 거의 반응이 없었으나 피부염 유발 후에는 큰 반응이 유발됨을 알 수 있었다(Fig. 6B2).

피부염으로 인하여 기계적 자극에 대한 반응 양상이 변동된 WDR 세포가 통각유발물질인 K^+ 에 반응하는 양상을 알아보기 위해 피부염의 유발전과 후에 K^+ 을 투여하여 본 바 그결과는 Fig. 7과 같다. 대다수의 실험예(8/12 units)에서는 피부염 유발 후 K^+ 의 투여에 대한 반응이 억제되었으나 4/12 units에서는 오히려 증가되었다.

겨자유를 RF내에 피하주사하면 척수후각세포의 activity 변동과 함께 자발성 흥분과 발사율이 현저하게 증가되었다(Fig. 8B). 이러한 자발성 흥분과 발사율의 증가가 일어나는 기전을 규명하기 위해 겨자유를 RF내에 주사한 후 WDR 세포의 activity가 변동됨과 동시에 자발성 흥분과 발사율이 증가된 상태하에서(Fig. 8B) 겨자유를 투여했던 RF 부위에 국소 마취제인 lidocain을 피하주사하였던 바 기계적 자극에 대한 반응과 함께 자발성 흥분과 발사율이 거의 완전히 소실됨을 볼 수 있었다(Fig. 8C).

이상의 모든 실험에서는 겨자유를 RF내에 주사할 경우에는 가능한한 넓은 RF를 갖는 세포를 선택하여 피하주사한 겨자유가 기계적 자극을 가하는 부위에 직접작용할 수 없도록 충분한 간격을 유지하였다. 그러나 겨자유를 자극을 가하는 부위에 직접 피하주사하거나 RF 전체에 도포하면 오히려 말초수용기가 desensitize되었다(Fig. 9 및 10). Fig. 9A3에서

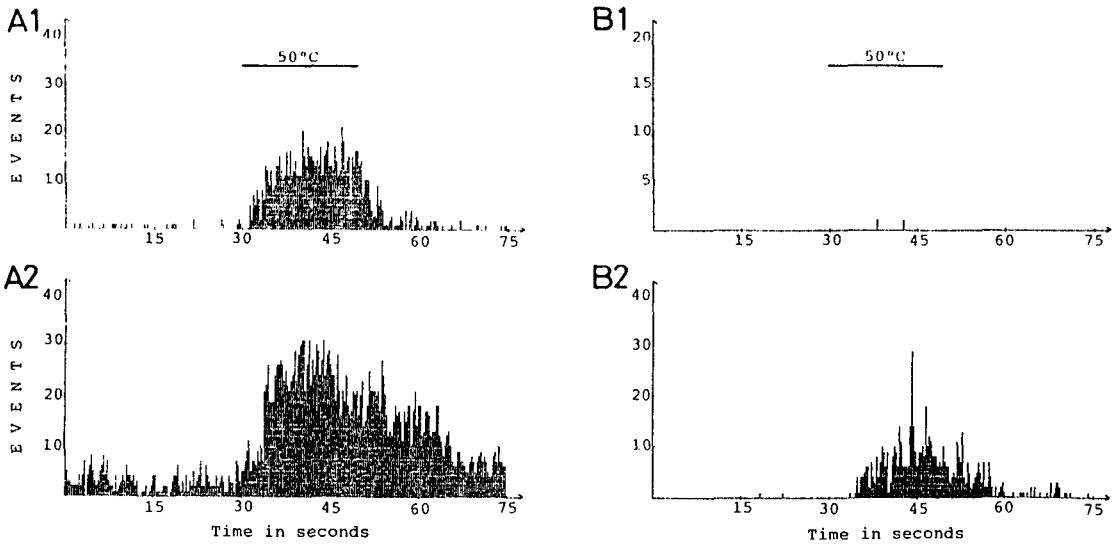


Fig. 6. Effect of allyl isothiocyanate-induced cutaneous inflammation on the response of wide dynamic range (WDR) and high threshold (HT) cell to heat (50°C). Response of WDR cell to heat was greatly increased by the allyl isothiocyanate-induced cutaneous inflammation (A2) and prolonged afterdischarge continued even after termination of heat stimulus (A2). HT cell, which was unresponsive to heat originally (B1), responded to heat after induction of cutaneous inflammation with allyl isothiocyanate.

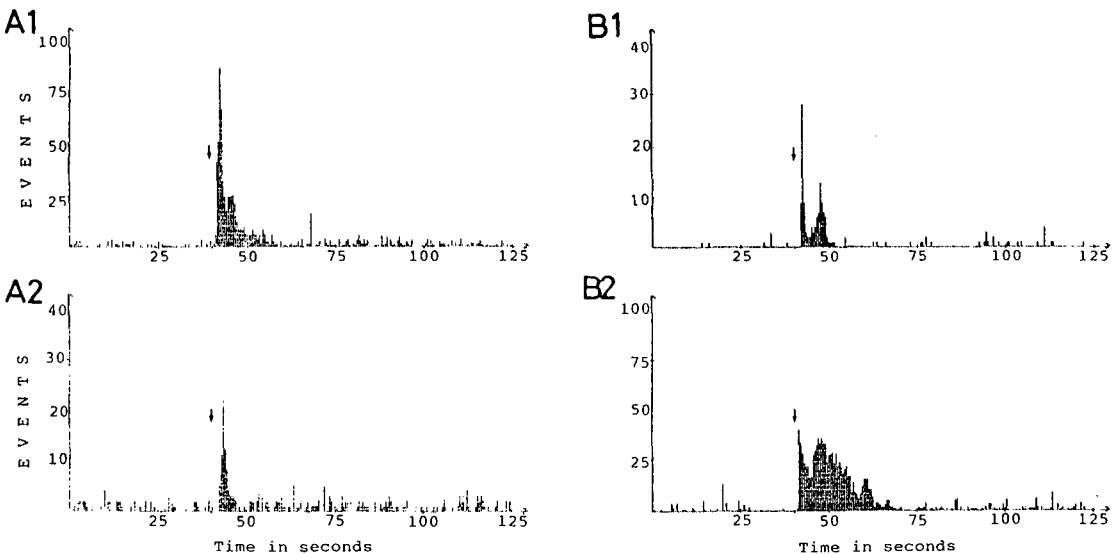


Fig. 7. Responsiveness of wide dynamic range (WDR) cells to intra-arterially administered potassium ions (6 mg) before and after induction of cutaneous inflammation with allyl isothiocyanate. Arrows indicate the time when potassium ions were administered. A1 and B1: Control responses of WDR cell to potassium ions before induction of cutaneous inflammation. A2 and B2: Response of WDR cell to potassium ions was decreased in 8/12 units (A2) after induction of cutaneous inflammation while in 4/12 units (B2) K⁺-induced response was increased by cutaneous inflammation.

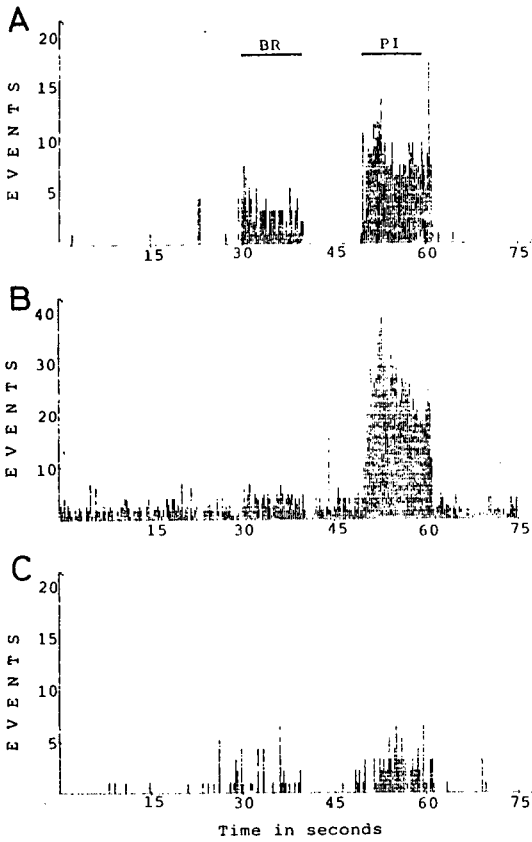


Fig. 8. Peripheral origin of spontaneous activities resulting from cutaneous inflammation induced by allyl isothiocyanate administered into the inside of receptive field. BR: brush, PI: pinch. Each mechanical stimulation was applied for 10 sec (300 msec/bin). A: Control response of wide dynamic range (WDR) cell to mechanical stimulation. This WDR cell has all most no spontaneous activities. B: Following induction of cutaneous inflammation, spontaneous activities as well as response to pinch were greatly increased. C: Inflammation-increased spontaneous activities and response to pinch were greatly depressed after administration of lidocain into the same area as that into which allyl isothiocyanate was injected.

보는 바와 같이 넓은 RF의 일부분에만 겨자유를 피하주사하여 자극지점에 겨자유가 직접 작용하지 않게 하면 기계적 자극에 의하여 WDR 세포의 반응이 유발되지만(Fig. 9A2) 기계적 자극을 가하는 부위에 겨자유를 직접 도포할 경우(Fig. 9B3)에는 자발

성 흥분과 발사율만 증가되고 기계적 자극에 대한 반응은 완전히 소실되었다(Fig. 9B2). 겨자유에 의한 desensitization 현상을 통각유발물질인 bradykinin(BK)을 이용하여 재확인한 결과는 Fig. 10에서 보는 바와 같다. 즉 RF의 일부에만 겨자유를 도포한 후에는 BK의 투여에 의하여 WDR 세포가 활성화되었으나(Fig. 10A2) RF 전체에 겨자유를 도포한 후에는 자발성 흥분과 발사율만 현저하게 증가될 뿐 WDR 세포가 전연 활성화되지 않았다(Fig. 10B2).

고 찰

본실험의 결과로부터 겨자유의 피하주사에 의하여 피부염이 유발되면 요수팽대부 척수의 WDR 세포와 HT 세포 뿐만 아니라 LT 세포에서도 현저한 activity 변동이 일어남을 확인할 수 있었다. 염증에 의한 척수후각세포의 activity 변동을 요약해보면 WDR 세포에서는 pressure 및 pinch 자극에 대한 반응은 변동하지 않았으나 brush 자극에 대한 반응이 현저하게 증가되었으며 HT 세포에서도 pressure 자극에 대한 반응이 새로이 출현하였다. 일반적으로 약한 비유해자극에 대한 반응이 증가됨과 동시에 열 자극에 대한 반응도 크게 증가된 반면에 brush 자극에만 반응하던 LT 세포는 pressure 및 pinch 자극에도 반응하여 WDR 세포와 유사한 특성을 갖는 세포로 변환되었다. Carrageenin의 피하주사에 의하여 피부염이 유발된 경우에도 이와 유사한 척수후각세포의 activity 변동이 일어난다는 보고(Kim et al, 1989)도 있다.

겨자유의 피하주사에 의하여 유발된 피부염으로 인하여 척수후각세포의 activity가 현저하게 변동되지만 이와 같은 activity 변동을 유발하는 매개물질에 관해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없으나 겨자유가 피부염을 유발하기 위해서는 신경성 요인 특히 직경이 매우 작은 무수섬유의 작용이 필수적이라는 점(Jancsó et al, 1967; Jancsó et al, 1968; Gamse et al, 1980)에서 볼 때에 substance P(SP)가 가장 유력한 매개물질이라고 사료된다.

SP가 신경성 피부염에 의하여 유발된 통각정보 전달의 매개물질로 작용한다는 실험적 증거로서는 이 물질을 함유하는 신경섬유의 종류, 유리를 유발하

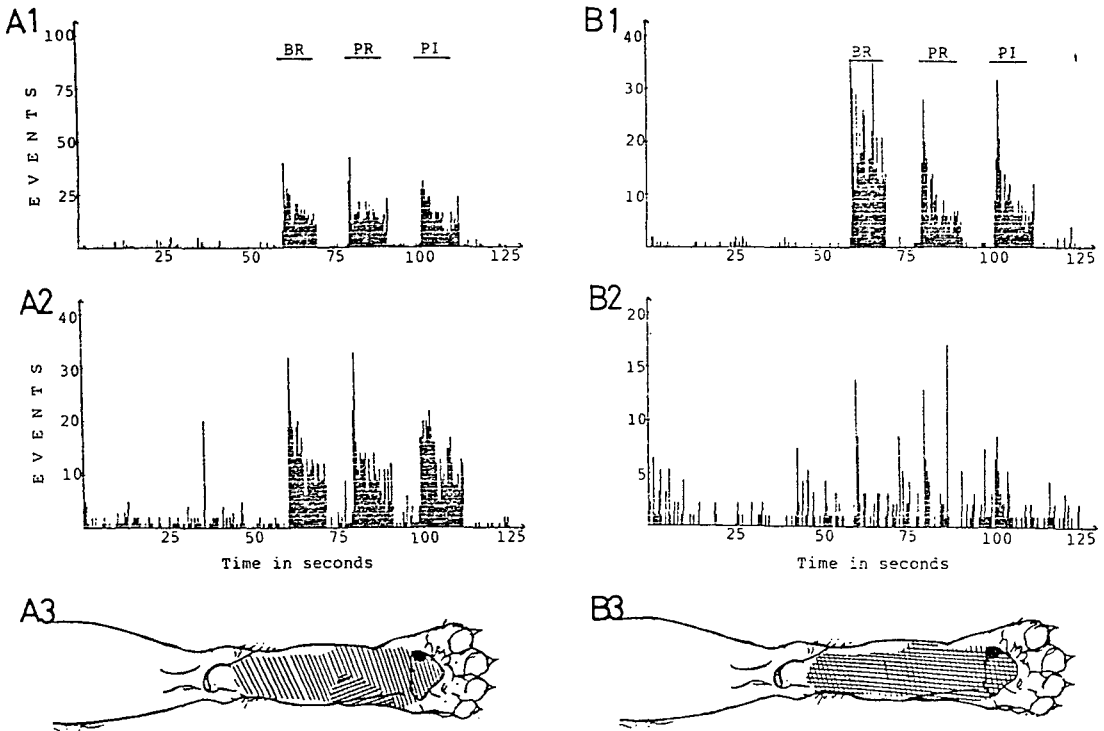


Fig. 9. Desensitizing action of allyl isothiocyanate on the response of wide dynamic range (WDR) cell to mechanical stimulation. BR: brush, PR: pressure, PI: pinch. Each mechanical stimulation was applied for 10 sec. A1 and B1: Control responses of WDR cell to mechanical stimulation. A2: After applying allyl isothiocyanate to the restricted small area of receptive field, response of WDR cell was still induced by mechanical stimulation and spontaneous activities were increased. B2: Following application of allyl isothiocyanate to whole receptive field, responses of WDR cell to mechanical stimulation were completely disappeared. A3 and B3: Drawings showing the location of receptive field and the area to which allyl isothiocyanate was applied. Cross-hatched area: the area to which allyl isothiocyanate was applied. Black dot: the area to which mechanical stimuli were applied.

는 자극의 종류 및 척수후각 내에서 이들 신경의 분포상등이 통각정보를 전달한다고 알려진 A δ 및 C 섬유의 특성과 일치한다는 점을 들 수 있다. 척수후각 신경절세포에서 합성된 후 직경이 작은 유수섬유와 무수섬유를 통하여 말초단과 중추단으로 각각 운반된 SP를 함유하는 신경섬유(Hökfelt et al, 1975a; Harmar et al, 1980; Harmar & Keen, 1982) 중 중추단은 척수후각의 laminae I ~ II에 다수 분포하며 일부는 laminae V ~ VII에도 분포(Hökfelt et al, 1975b; Barber et al, 1979; de Lanerolle & LaMotte, 1983)하는 것으로 알려져 있다. 약한 열자극과 직경이 큰 유수섬유의 자극에 의해서는 SP가 유리되지 않으나 강한 열자극과 무수섬유의 자극에 의해서는

substantia gelatinosa와 laminae V ~ VI에서 다량의 SP가 유리된다는 연구결과(Duggan & Hendry, 1986; Duggan et al, 1987)가 보고된 바 있다. 또한 capsaicin에 의하여 일부의 직경이 작은 유수섬유와 무수섬유의 변성이 유발된 실험동물에서는 겨자유에 의하여 피부염이 유발되지 않으며(Jancsó et al, 1967; Jancsó et al, 1968; Jancsó et al, 1977) 감각신경의 말초단, 척수후각 및 척수후각 특히 표면층의 SP 함량이 현저하게 감소된다는 관찰(Gamse et al, 1980; Harmar et al, 1980; Nagy et al, 1980; Nagy et al, 1983)은 SP의 합성과 유리에 관여하는 신경섬유를 통하여 통각정보가 전달되며 이들 섬유가 신경성 염증유발에 관여함을 시사한다. Formalin의 피하주

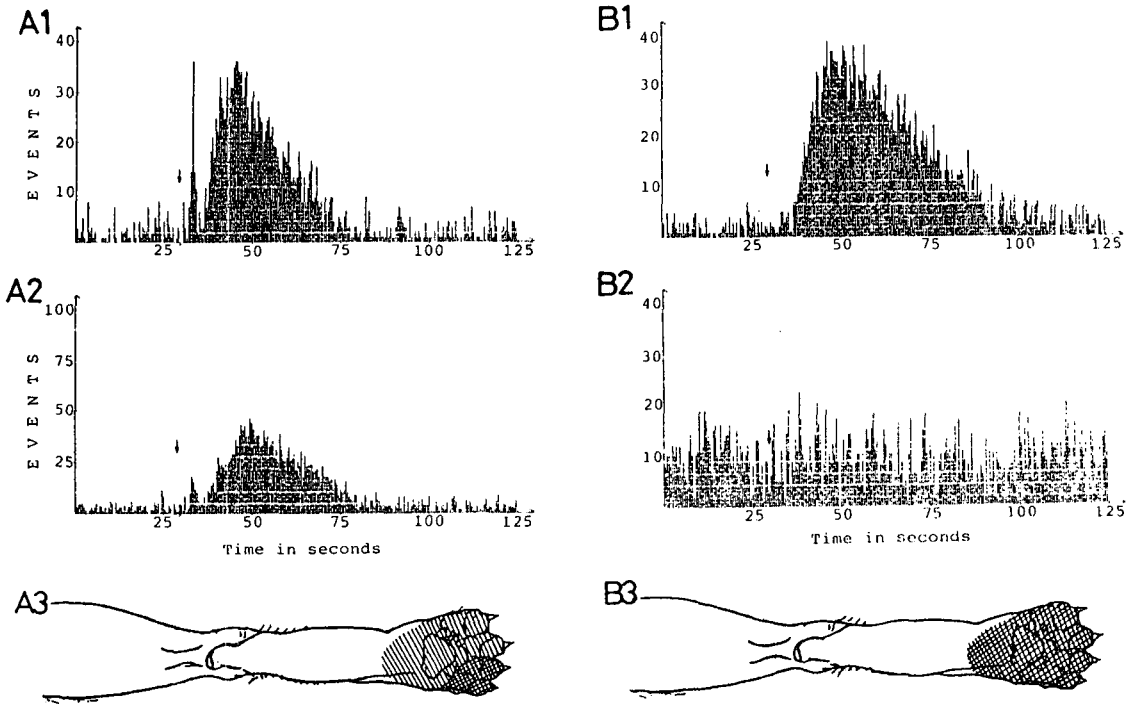


Fig. 10. Allyl isothiocyanate-induced desensitization of response of wide dynamic range (WDR) to bradykinin ($20 \mu\text{g}$). Arrows indicate the time when bradykinin was administered. A1 and B1: Control responses of WDR cells to intra-arterially administered bradykinin. A2: After applying allyl isothiocyanate to restricted area of receptive field, WDR cell still responded to bradykinin. B2: Following application of allyl isothiocyanate to whole receptive field, response of WDR cell to bradykinin was completely disappeared while spontaneous activities were greatly increased. A3 & B3: Drawings showing the location of receptive field and the area to which allyl isothiocyanate was applied. Cross-hatched area: the area to which allyl isothiocyanate was applied.

사에 의한 tonic pain(Kantner et al, 1985)이나 Freund's adjuvant의 투여에 의하여 관절염(Lembek et al, 1981; Oku et al, 1987)이 유발된 실험동물에서도 말초신경과 척수후각내 immunoreactive SP가 증가된다고 한다. 강한 유해자극에 의하여 척수후각 신경절세포의 말초단에서 유리되는 SP(White & Helme, 1985; Helme et al, 1986)는 혈관 확장, 혈관투과성의 증가 및 혈장단백질의 삼출 등의 증상을 동반하는 피부염을 유발(Jancsó et al, 1967; Rosell et al, 1981; Kocher et al, 1985; Reeh et al, 1986)한다고 알려져 있으나 SP 자체가 통각유발에 관여하는 말초신경섬유의 흥분성 변동에 기여하는 정도에 관해서는 확실히 밝혀진 바가 없다.

한편 SP 용액으로 hindquarter preparation을 관류하면 histamine의 유리가 증가됨과 아울러 피부의

histamine 함량은 감소된다는 보고(Erjavec et al, 1981)와 또한 말초감각신경의 역행성 자극에 의하여 유발된 혈관확장 및 혈관의 투과성증가현상 등의 신경성 피부염증상이 교감신경차단제의 영향은 받지 않으나 SP 및 histamine 차단제 등에 의하여 유의하게 경감된다는 연구결과(Couture & Cuello, 1984)는 SP가 2차적으로 histamine을 유리함을 시사한다. 염증이 유발되었을 때 histamine이 유리된다는 사실(Di Rosa et al, 1971; Capasso et al, 1975)과 유리된 histamine이 그 작용이 약하기는 하지만 통증유발에 관여하는 nociceptor를 활성화시킨다(Belcher, 1979; Kumazawa & Mizumura, 1980)는 것은 이미 잘 알려진 사실이다.

이상의 여러가지 실험적 증거로 미루어 볼 때에 겨자유 의 피하주사로 인한 피부염에 의해 유리되는

SP 및 histamine이 여타의 염증 매개물질과 복합적으로 작용하여 척수세포 및 일차 구심성 섬유에의 감각현상을 일으켜 척수후각세포의 activity를 변동시킨다고 믿어지며 특히 본실험에서 RF 외부에 겨자유를 투여한 경우에는 전자의 기전에 의해 척수후각세포의 반응이 항진된 것으로 사료된다.

본실험에서 RF내에 각종 자극을 가하는 부위에 직접 겨자유(20%)를 투여한 경우에 자발성 흥분과 발사현상은 현저하게 증가되나 기계적 및 화학적 자극에 대한 척수후각세포의 반응은 오히려 감소(desensitization)되었는데 이는 겨자유(5~10%)를 처리한 후 일차구심성 섬유중 A δ 및 C섬유의 자발성 흥분과 발사율이 증가된다는 보고(Kocher et al, 1985; Reeh et al, 1986; Russell et al, 1987)와는 일치되지만 겨자유를 처리한 후에도 열자극에 대한 반응이 증가된다는 관찰(Kocher et al, 1985; Reeh et al, 1986)과는 상치된다. 이와 같은 차이점은 사용한 겨자유의 농도차에 기인하는 것으로 생각된다.

또한 본실험에서 RF내에 투여한 겨자유에 의하여 증가된 자발성 흥분과 발사율은 국소마취제인 lidocaine의 전처치에 의해 거의 소실되었는데 이는 말초 receptor에 대한 겨자유에의 직접작용에 의하여 자발성 흥분과 발사율이 증가됨을 암시한다.

결 론

Allyl isothiocyanate(mustard oil: 겨자유)를 피하 주사하여 신경성 피부염이 유발된 고양이에서 척수후각세포(WDR, HT 및 LT 세포)의 activity 변동과 염증유발 후 경과 시간에 따른 activity의 변동상을 조사하였으며 아울러 열자극이나 화학적 자극에 대한 WDR 및 HT 세포의 반응도 관찰하였다. 또한 receptive field(RF)내에 피하주사한 겨자유에 의해 자발성 흥분과 발사율이 증가되는 기전을 규명하고자 RF내의 동일 부위에 lidocaine을 주사한 후 자발성 흥분파를 기록하였는 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 피부염이 유발된 후 WDR 세포중 pressure 및 pinch에 대한 반응에는 별 변동이 없었으나 brush에 대한 반응이 증가하는 예(10/15 units)가 가장 많았는데 염증유발후 60분에서 대조치의 약 180%까지

증가된 brush에 대한 반응은 그 후 120분까지 유지되었다. 또한 3예에서는 모든 기계적 자극에 대한 반응이 항진되었으며 pinch에 대한 반응만 증가된 경우와 염증이 영향을 받지 않는 경우가 각 1예씩이었다.

2) RF내에 겨자유를 투여한 경우에는 WDR 세포의 자발성 흥분과 발사율은 전처럼 증가되었으나 감각효과는 RF 외부에 겨자유를 피하주사한 경우와 차이가 없었다.

3) 피부염유발후 HT 세포의 pinch에 대한 반응은 변동하지 않았으나 pressure에 대해서는 새로운 반응이 출현하였다.

4) LT 세포는 염증유발후 brush에 대한 반응이 현저히 증가할 뿐만 아니라 pressure 및 pinch에 대해서도 반응을 보이므로써 WDR 세포로 전환되었다.

5) WDR 및 HT 세포의 열자극에 대한 반응은 피부염증에 의해 현저히 항진되었으며 특히 WDR 세포는 자극이 중단된 후에도 상당기간 afterdischarge 현상을 보였다.

6) RF내에 겨자유를 피하주사하면 이 부위에는 desensitization이 유발되었다.

이상의 결과로 보아 겨자유에 의해 유발된 신경성 피부염은 고양이 척수후각세포의 기계적, 화학적 및 열자극에 대한 반응을 현저하게 변동시킴을 알 수 있다.

REFERENCES

- Barber RP, Vaughn JE, Slemmon JR, Salvaterra PM, Roberts E & Leeman SE (1979). The origin, distribution and synaptic relationships of substance P axons in the rat spinal cord. *J Comp Neurol* 184, 331-351
- Belcher G (1979). The effects of intra-arterial bradykinin, histamine, acetylcholine and prostaglandin E1 on nociceptive and non-nociceptive dorsal horn neurons of the cat. *Europ J Pharmacol* 56, 385-395
- Capasso F, Dunn CJ, Yamamow S, Willoughby DA & Giroud JP (1975). Further studies on carrageenan-induced pleurisy in rats. *J Pathol* 116, 117-124
- Couture R & Cuello AC (1984). Studies on the trigeminal antidromic vasodilation and plasma extravasation in

- the rat. *J Physiol* 346, 273-285
- De Lancrolle NC & La Motte CC (1983). Ultrastructure of chemically defined neuron systems in the dorsal horn of the monkey. I. Substance P immunoreactivity. *Brain Res* 274, 31-49
- Di Rosa M, Giroud JP & Willoughby DA (1971). Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J Pathol* 104, 15-29
- Duggan AW & Hendry IA (1986). Lamina localization of the sites of release of immunoreactive substance P in the dorsal horn with antibody-coated microelectrodes. *Neurosci Lett* 68, 134-140
- Duggan AW, Morton CR, Zhao Zo & Hendry IA (1987). Noxious heating of the skin releases immunoreactive substance P in the substantia gelatinosa of the cat: a study with antibody microprobes. *Brain Res* 403, 345-349
- Erjavec F, Lembeck F, Florjanc-Irman T, Skofitsch G, Donnerer J, Saria A & Holzer P (1981). Release of histamine by substance P. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 317, 67-70
- Gamse R, Holzer P & Lembeck F (1980). Decrease of substance P in primary afferent neurons and impairment of neurogenic plasma extravasation by capsaicin. *Br J Pharmacol* 68, 207-213
- Gamse R & Saria A (1986). Nociceptive behavior after intrathecal injections of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in mice. *Neurosci Lett* 70, 143-147
- Harmar A & Keen P (1982). Synthesis and central and peripheral axonal transport of substance P in a dorsal root ganglion-nerve preparation in vitro. *Brain Res* 231, 379-385
- Harmar A, Schofield JG & Keen P (1980). Cycloheximide-sensitive synthesis of substance P by isolated dorsal root ganglia. *Nature* 284, 267-269
- Helme RD, Koschorke GM & Zimmermann M (1986). Immunoreactive substance P release from skin nerves in the rat by noxious thermal stimulation. *Neurosci Lett* 63, 295-298
- Henry J (1976). Effects of substance P on functionally identified units in cat spinal cord. *Brain Res* 114, 439-451
- Hökfelt T, Kellerth JO, Nilsson G & Pernow B (1975a). Substance P: localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science* 190, 889-890
- Hökfelt T, Kellerth Jo, Nilsson G & Pernow B (1975b). Experimental immunohistochemical studies on the localization and distribution of substance P in cat primary sensory neurons. *Brain Res* 100, 235-252
- Jancsó N, Jancsó-Gábor A & Szolcsányi J (1967). Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* 31, 138-151
- Jancsó N, Jancsó-Gábor A & Szolcsányi J (1968). The role of sensory nerve endings in neurogenic inflammation induced in human skin and in the eye and paw of the rat. *Br J Pharmacol* 32, 32-41
- Jancsó N, Kiraly E & Jancsó-Gábor A (1977). Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. *Nature* 270, 741-743
- Kantner RM, Kirby ML & Goldstein BD (1985). Increase in substance P in the dorsal horn during a chemogenic nociceptive stimulus. *Brain Res* 338, 196-199
- Kim KS, Shin HK, Kim JH, Lee AJ & Kang SH (1989). Modification in the responsiveness of cat dorsal horn cells during carrageenin-induced inflammation. *Kor J Physiol* 23(1), 151-167
- Kocher L, Jung S, Reeh PW & Handwerker HO (1985). Mustard oil but not antidromic nerve stimulation affects sensitivity of cutaneous polymodal C-fiber in the rat. *Pflügers Arch* 403, R59
- Kumazawa T & Mizumura K (1980). Chemical responses of polymodal receptors of the scrotal contents in dogs. *J Physiol* 299, 219-231
- Lembeck F, Donnerer J & Bartho L (1982). Inhibition of neurogenic vasodilation and plasma extravasation by substance P antagonists, somatostatin and [D-Met², Pro⁵]enkephalinamide. *Europ J Pharmacol* 85, 171-185
- Lembeck F, Donnerer J & Colpaert FC (1981). Increase of substance P in primary afferent nerve during chronic pain. *Neuropeptides* 1, 175
- Meyer RA, Campbell JN & Raja SN (1988). Antidromic nerve stimulation in monkey does not sensitize unmyelinated nociceptors to heat. *Brain Res* 441, 168-172
- Nagy JI, Iversen LL, Goedert M, Chapman D & Hunt

- SP (1983). Dose-dependent effects of capsaicin on primary sensory neurons in the neonatal rat. *J Neurosci* 3, 399-406
- Nagy JI, Vincent SR, Staines WA, Fibiger HC, Reisine TD & Yamamura HT (1980). Neurotoxic action of capsaicin on spinal substance-P neurons. *Brain Res* 186, 435-444
- Oku R, Satoh M & Takagi H (1987). Release of substance P from the spinal dorsal horn is enhanced in polyarthritic rats. *Neurosci Lett* 74, 315-319
- Randic M & Miletic V (1977). Effect of substance P in cat dorsal horn neurons activated by noxious stimuli. *Brain Res* 128, 164-169
- Reeh PW, Kocher L & Jung S (1986). Dose neurogenic inflammation alter the sensitivity of unmyelinated nociceptors in the rat? *Brain Res* 384, 42-50
- Rosell S, Olgart L, Gazelius B, Panopoulos P, Folkers K & Hörig J (1981). Inhibition of antidromic and substance P-induced vasodilation by a substance P antagonist. *Acta Physiol Scand* 111, 381-382
- Russell NJW, Heagy CG & Jamieson A (1987). Afferent activity in models of inflammation. *Pain suppl* 4, S255
- White DM & Helme RD (1985). Release of substance P from peripheral nerve terminals following electrical stimulation of the sciatic nerve. *Brain Res* 336, 27-31
- Wiesenfeld-Hallin Z (1986). Substance P and somatostatin modulate spinal cord excitability via physiologically different sensory pathways. *Brain Res* 372, 172-175