CGRP, SP의 국소도포와 전기자극에 의한 고양이 치수신경활동의 변화

전북대학교 치과대학 치과보존학교실
김미자 · 손호현

Abstract

CHANGES IN INTRADENTAL NERVE ACTIVITY FOLLOWING LOCAL APPLICATION OF CGRP, SP AND ELECTRICAL STIMULI IN CATS

Mi-Ja Kim, Ho-Hyun Son

Department of Conservative Dentistry, College of Dentistry, Chonbuk National Vniversity

The effect of calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP) and electrical stimulation of the tooth on the intradental nerve activtiy (INA) was investigated in anesthetized cats. The INA was recorded from single pulp nerve units dissected from the inferior alveolar nerve under stereomicroscope. The INA elicited by 3 minute application of 4M NaCl in deep dentinal cavity was compared before and after stimulation at 10 minute intervals. The magnitude of INA was calculated as the total number of nerve impulses produced in given period, and the changes of INA are expressed as % of control INA. The results obtained were as follows.

1. 16 single pulp nerve units were classified as 14 Aδ-fibers (3.4~19.4m/sec) and 2 C-fibers (1.5~1.7m/sec) according to the conduction velocity.
2. 4M NaCl evoked an irregular bursts of spikes which continued until washing out. Isotonic saline did not affect INA to subsequent applications of the hypertonic NaCl solution ($P>0.05$).
3. Local application of CGRP (200μg/ml) in deep dentinal cavity reduced the INA induced by 4M NaCl in Aδ-fiber units ($P<0.01$) and some units of those responded to CGRP during application.
4. Local application of SP (100μg/ml) in deep dentinal cavity reduced the INA induced by 4M NaCl in Aδ-fiber units ($P<0.05$), but increased the INA in C-fiber unit coincided with large reduction of the INA of Aδ-fiber units.
5. Monopolar electrical stimulation applied to the crown at intensities high enough to excite C-fibers (12V, 5ms, 10Hz, 10~30min) decreased the INA in Aδ-fiber units ($P<0.01$)

and systemic pretreatment with phenoxybenzamine (3mg/kg, i.v.) enhanced this inhibitory effect ($P<0.01$). On the contrary, electrical stimulation increased the INA in C-fiber unit.

Ⅰ. 서 론

치아의 치수조직에는 신경이 매우 풍부하게 분포되어 있으며, 이중 대부분이 외부에서 가해진 자극에 반응하여 동통을 유발하는 구심신경이고, 그 일부는 교감신경 치수 중심부의 혈관주위에 분포한다[1]. 치수신경은 치관부 치수내에서 무수히 분지하여 치수 주변부의 신경총, 조상아세포층, 전상아질과 상아세관 내측 0.1~0.2mm에서 가는 무수신경 말단으로 끝나며, 이러한 신경말단은 치수각 부위에 가장 많고 치경부로 갈수록 감소하며 치근부에는 거의 없다[1]. 구심 신경섬유는 조직학적으로 유수신경인 A-섬유와 무수신경인 C-섬유로 나뉘며, 이들은 다음과 같이 기능적으로도 서로 다르다[2-5]. A-섬유는 실험동물에서 압축공기, 탐침탐사, 치질삭제, 고장성 용액, 온도자극 등 노출된 상아질에 가해진 여러 자극에 반응하여 예통을 나타내며, 그와같은 자극에 의해 상아세관내 액체이동 속도가 증가하면 치수-상아질 경계부에 있는 조직이 변형되면서 활성화될 것으로 추정된다. 또한 치수-상아질 자극에 대한 치수내 A-섬유의 반응성은 상아세관 입구가 열렸는지의 여부에 크게 영받는 바, A-섬유의 반응성은 bur로 삭제한 상아질 표면을 산부식시키면 상아세관의 입구가 열리면서 증가하고, potassium oxalate 등으로 상아세관을 막으면 감소한다[6,7]. 반면 C-섬유는 노출된 상아질에 대한 자극에는 반응하지 않으며, 치수까지 도달하는 강한 자극에 의해서만 활성화되고, 치수염과 관련된 둔통을 전달할 것으로 추정된다.

치수의 감각신경 말단에는 SP (substance P), NKA (neurokinin A), NPK (neuropeptide K)와 CGRP (calcitonin gene-related peptide)등의 뉴로펩티드가 존재하며, 이는 삼차신경절에 있는 세포체에서 합성되어 축삭을 따라 이동하여 신경말단에 저장된다[8]. 뉴로펩티드를 함유하는 섬유의 분포에 관하여 보고된 바에 의하면 그와같은 신경섬유는 치수 중심부의 혈관주변과 치수 주변부의 조상아세포층 하부에서 발견되었으며, 전상아질층쪽으로 주행하여 전상아질과 상아질내로 침투해 들어감이 관찰되었다[8]. Brodin 등[9]은 SP농도는 중추신경계를 제외하면 체내의 타 조직보다 치수조직에서 가장 높다고 하였고, Gazelius 등[10]은 치수에는 CGRP도 다량 함유되어 있으며, SP와 CGRP가 동일한 신경말단에 존재한다고 하였다. Fried[11] 역시 치수내 감각신경은 뉴로펩티드를 다량 함유한다고 하였으며, 하치조신경이나 치관의 전기자극시 치수에서 SP와 CGRP가 유리된다고 보고되었다[9,12,13]. 뉴로펩티드가 미세순환에 미치는 영향에 관한 많은 연구에서, 하치조신경의 전기자극시 치수내 혈관이 확장되어 치수혈류량이 증가하였고[14], 혈관투과성이 증가되어 혈장 단백질이 혈관으로부터 간질액내로 누출됨이 관찰된 바[15-17], 이효과는 SP 길항제나 SP 유리를 억제하는 약물에 의해 현저히 감소하므로[18,19] 혈관확장과 혈관투과성 증가는 신경말단에서 유리된 뉴로펩티드에 의해 일어났음을 알 수 있다고 하였다. 이외에 치관의 전기자극[20,21], 합성 뉴로펩티드의 동맥내 투여[10,22,23]와 심부 상아질에 형성한 와동에 국소적 적용[15,24], 혹은 구심신경중 C-섬유의 말단에 선택적으로 작용하여 뉴로펩티드를 유리시키는 것으로 알려진 capsacin의 국소적 적용[25]시에도 위와 유사한 결과가 보고되었다. 그리고 최근 흰쥐에서 치수내 교감신경의 말단에서 유리된 norepinephrine은 치수내 구심신경에 의해 야기되는 신경성 혈관확장과 염증을 모두 감소시키는 것으로 알려졌다[21,26].

치수신경활동을 기록하는 방법에는 상아질에

와동을 형성한 후 전극을 삽입하여 기록하는 방법과, 하치조신경이나 상악신경의 가지에서 분리한 단일 치수 신경섬유를 전극과 연결하여 기록하는 방법이 있다. 후자는 A-섬유 뿐만 아니라 C-섬유의 활동도 기록할 수 있고, 개개 신경섬유의 반응양상을 상세히 관찰할 수 있는 장점을 가진다[27]. 실험약물이 치수신경의 흥분성 변화에 미치는 영향을 관찰하기 위한 여러 가지 방법중, 건강한 치아에서는 자발적 활동전압 발사가 없으므로, 실험약물을 가하기 전과 후에 고장성 NaCl용액으로 유발된 치수신경활동을 측정 비교하여 실험약물의 효과를 관찰하는 방법이 널리 이용되고 있다[28].

치아의 지각과민은 압축공기, 촉자극(잇솔질과 탐침탐사), 온자극과 냉자극, 화학적 자극(신것과 단것), 찬 공기 등에 대해 발현이 빠르고, 지속시간이 짧은 예통을 나타내는 것으로 정의되며, 특히 찬 공기에 대해 가장 예민하게 반응을 나타낸다. 이와같은 예민반응은 임상적으로 마모, 교모, 치은퇴축이나 치주치료 등으로 인해 백악질이나 법랑질이 상실되어 상아질이 노출되었을때 발생되고, 대부분의 경우 시간이 지남에 따라 자발적으로 감소한다[29]. 사람의 평균 수명이 길어지고 구강보건에 대한 인식이 향상됨에 따라 치아가 구강내에 잔존하는 기간이 연장되었고, 이에따라 지각과민을 호소하는 환자의 수도 증가하면서 지각과민에 대한 관심이 갈수록 커지고 있다. 치아과민 치아를 치료하기 위해서는 상아세관을 폐쇄시켜 상아세관내 액체 이동을 감소시키거나, 치수내 구심신경의 흥분성을 저하시켜 중추신경계로 동통전달을 억제시키는 방법이 이용되고 있다[30]. 지각과민의 원인에 관해서는 현재까지 명확히 밝혀지지 않았으나, 지각과민을 나타내는 치아에서 입구가 개방된 상아세관이 많이 발견되었고, 지각과민을 나타내는 부위일수록 상아세관의 폭이 넓고 수가 많다고 보고된 바 있다[31,32]. 그러나 종종 상아세관 입구의 폐쇄에도 불구하고 지각과민이 치유되지 않는 경우가 있으며[4], serotonin을 심부 상아질에 국소적으로 적용시켰을때 상아질 자극에 대한 반응이 증가하고[33], 상아질을 1주일간 노출시킨 후 이전에 전혀 반응하지 않던 냉자극에 대해 반응을 보이는 것으로 보아[34], 이는 염증에 의해 치수내 신경이 감작되었기 때문일 것으로 해석되며 치수내 염증반응도 지각과민에 중요한 역할을 할 것임을 시사한다고 하였다[4].

치수내 신경섬유에는 SP, CGRP를 포함한 여러가지 뉴로펩티드가 존재하며, 치수염증시 지각과민과 동통이 수반된다. 따라서 치수내 감각신경이 유해자극에 의해 흥분되었을때 신경말단에서 유리된 뉴로펩티드에 의해 신경성 혈관확장과 염증이 일어나면 치수내 신경의 흥분성이 영향을 받아 지각과민이 발생할 수 있다고 사료되나, 뉴로펩티드의 정확한 기능과 치수신경활동에 미치는 영향에 관해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 본 실험에서는 고양이의 하치조신경으로부터 단일 치수 신경섬유를 분리하고, 견치의 심부 상아질에 국소적으로 SP 또는 CGRP를 적용시키거나 전기자극을 가한 후, 고장성 NaCl용액으로 유발된 단일 치수 신경섬유의 활동성 변화를 관찰하여 뉴로펩티드가 지각과민에 미치는 영향을 연구하였다.

II. 실험재료 및 방법

영구치가 모두 맹출한 고양이(2.1~3.8kg)에 sodium pentobarital을 복강내 주사(42mg/kg)하여 마취시킨 후, 필요할 때마다 정맥주사(3 mg/kg)하여 마취를 유지시켰다. 기도관을 삽입한 후, 비외상성 머리 고정기구로 머리를 고정시키고, 개구상태로 악간고정하였다. 우측 하치조신경을 노출시키고 가능한 한 중추쪽에서 절단한 후, 주위의 연조직을 이용하여 pool을 형성하고 액체파라핀으로 채웠다. 입체현미경(American optical, model 580)하에서 신경초를 제거한 후 신경을 더 가는 다발로 박리하면서 기능적 단일 치수 신경섬유를 분리하였다. 백금-이리듐 전극에 분리한 신경섬유를 연결하여 활동전압을 기록하였으며, 활동전압은 교류증폭기(WPI, model DAM80)로 10,000배 증폭시킨 후, 오디오 모니터(GRASS, model AM8)와 오실로스코프(Tektronix, model 5223)를 통해 관찰한 다음, 분석을 위해 화면을 폴라로이드

카메라(Tektronix, model C-59A)로 촬영하였다.

전기자극과 여러가지 용액의 투여를 위해 우측 하악 견치 순면 치수각 부위에 저속엔진으로 생리식염수를 주수하면서 1×2mm²의 와동을 심부 상아질에 형성하였고, 5% 구연산 용액을 1분간 적용시켜 도말층을 제거하였다. 전기자극시 전기자극기(Narco, model SI-10)의 음극에 연결한 은전극을 와동에 위치시키고, 양극에 연결한 금속집게를 동측 점막에 위치시켰으며, 이때 와동바닥과 전극사이의 저항을 감소시키기 위해 전극 cream을 사용하였고, 치면은 철저히 건조시켰다. 치아에 전기자극을 가하면서 단일 치수 신경섬유를 확인한 후, 1ms 0-12V의 전기자극을 가해 전도속도를 구하였다.

치수신경활동을 유발시키기 위해 4M NaCl 용액을 3분간 와동에 적용하고, 전기자극과 4M NaCl용액에 모두 반응하는 단일 치수 신경섬유를 대상으로 실험을 진행하였다. 치수신경활동(INA)은 일정기간동안 단일 치수 신경섬유로부터 발생한 활동전압의 총수를 산출하여 측정하였다. 국소적으로 적용시킨 실험용액과 전기자극이 치수신경활동에 미치는 영향을 관찰하기 위해 치수신경활동의 변화(% of control INA)를 다음과 같이 계산하였다. 실험용액 적용 혹은 전기자극전(대조기간) 4M NaCl용액에 의해 3분동안 유발된 치수신경활동을 기준으로 하여 실험용액 제거 혹은 전기자극 종료직후(실험기간) 4M NaCl용액에 의해 3분동안 유발된 치수신경활동의 백분율을 구하였고, 그후 10분간격으로 1시간 동안 동일한 측정을 하여 백분율을 구하였다.

$$\%\ \text{of control INA} = \frac{\text{실험기간동안의 INA}}{\text{대조기간동안의 INA}} \times 100$$

실험용액으로는 생리식염수, 생리식염수에 용해시킨 calcitonin generelated peptide 용액(CGRP용액, 200μg/ml, Sigma)와 substance P 용액(SP용액, 100μg/ml, Sigma)을 사용하였으며, 와동에 각각 5분간 적용하였다. 전기자극의 경우 12V, 5ms, 10Hz의 rectangular pulse를 10~30분간 가하였고, phenoxybenzamine(Tokyo Chemical Inc.)이 전기자극 효과에 미치는 영향을 관찰하기 위해서 전기자극 40분전 30mg/kg 정맥주사하였다. 4M NaCl용액과 실험용액, 전기자극 등을 가한 후에는 생리식염수로 와동을 세척한 후 다음 측정시까지 와동이 건조되지 않도록 생리식염수로 와동을 적셔 두었다.

CGRP용액, SP용액 그리고 전기자극을 가한 후 치수신경활동의 변화를 생리식염수를 가한 후의 치수신경활동의 변화와 비교하기 위해 Student's t-test와 paired t-test를 이용하여 통계처리하였다.

III. 실험성적

치아의 심부 상아질에 형성한 와동에 가한 전기자극과 4M NaCl용액에 모두 반응하는 단일 치수 신경섬유는 총 16개였으며, 이중 14개는 Aδ-섬유(3.4~19.4m/sec)였고, 2개는 C-섬유(1.5~1.7m/sec)였다. 모든 단일 치수 신경섬유에서 와동을 생리식염수로 채웠을때 자발적 활동전압이 발생되지 않았으나, 4M NaCl용액을 적용한 뒤에는 수 초의 잠복기를 거쳐 활동전압이 불규칙적으로 발생하였고, 이는 생리식염수로 와동을 다시 세척할때까지 지속되었다.

Aδ-섬유에서 생리식염수를 투여하기 전과 후 4M NaCl용액으로 유발시킨 치수신경활동은 시간경과에 따라 별다른 변화를 보이지 않았다 ($P>0.05$) (Fig. 1). 5개의 Aδ-섬유를 대상으로 CGRP용액(200μg/ml)의 효과를 관찰한 결과 CGRP용액은 치수신경활동을 감소시켰고 ($P<0.01$), 특히 용액제거후 10분과 40분에서 각각 69.9%, 63.3%로 억제되었으며(Fig. 2), 5개중 2개의 섬유에서는 CGRP용액을 와동에 적용시키는 동안 활동전압을 발사하는 반응을 보였다. SP용액(100μg/ml)은 4개의 Aδ-섬유에서 4M NaCl용액을 야기된 치수신경활동을 감소시켰고($P<0.05$), 용액제거후 30분에 52.0%까지 억제되었는데 이는 시간이 지남에 따라

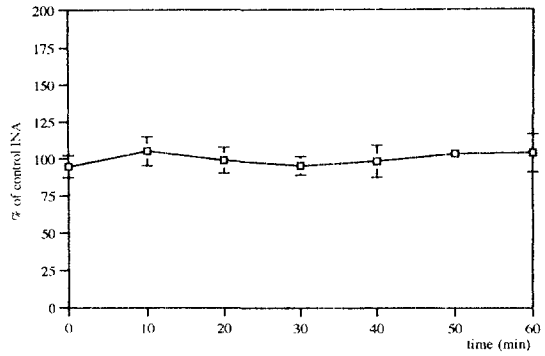

Fig. 1. The effect of saline on INA induced by 4M NaCl applied to deep dentin in Aδ-fiber units (n=4). Values are expressed as mean± S.D.

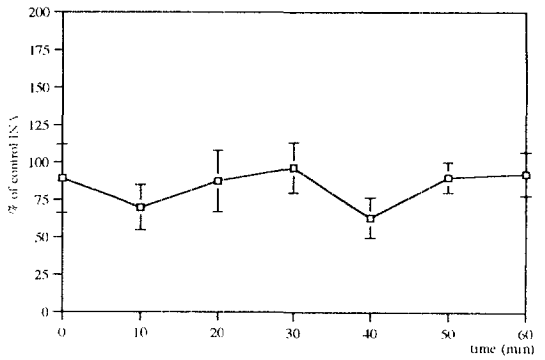

Fig. 2. The effect of CGRP (200μg/ml) on INA induced by 4M NaCl applied to deep dentin in Aδ-fiber units (=5). Values are expressed mean± S.D.

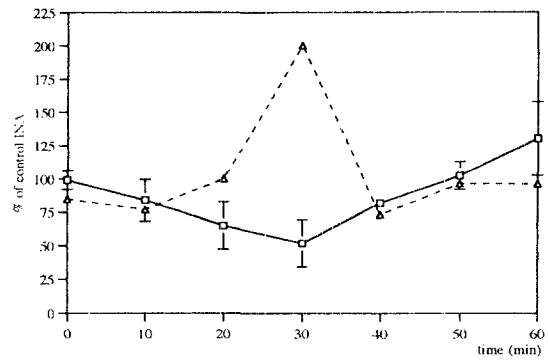

Fig. 3. The effect of SP (100μg/ml) on INA induced by 4M NaCl applied to deep dentin in Aδ-fiber units (□ - □, n= 3) and one C-fiber units(△ - △). Values are expressed as mean± S.D.

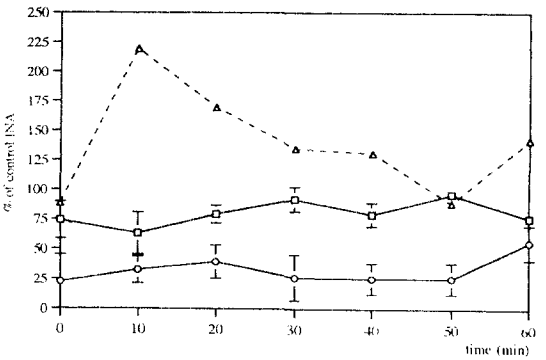

Fig. 4. The effect of electrical stimulation (12 V, 5ms, 10Hz, 5~30min) on INA induced by 4M NaCl applied to deep dentin in Aδ-fiber units under no pretreatment (□ - □, n=4) and phenoxybenzamine pretreatment (○ - ○, n =2), and in one C-fiber unit(△ - △). Values are expressed as mean± S.D.

회복되었다.(Fig. 3). SP용액을 와동에 적용시키는 동안 반응을 나타내는 Aδ-섬유는 없었다. 그러나 C-섬유에서는 SP용액 제거후 30분에 4M NaCl용액에 대한 반응성이 200.0%까지 증가하였다(Fig. 3).

전기자극(12V, 5ms, 10Hz, 10~30분)을 가한 후 4개의 Aδ-섬유에서 4M NaCl용액으로 유발시킨 치수신경활동이 감소하였으며(P<0.01), 용액제거후 10분, 40분, 60분에 각각 63.2%, 79.2%, 76.1%로 억제되었다. 2개의 Aδ-섬유에서 phenoxybenzamine 전처치후 전기자극에 의한 치수신경활동 억제 효과가 더욱 증강되었다(p<0.01) (fig. 4). C-섬유의 경우 4M NaCl용액에 의한 치수신경활동이 전기자극 제거후 10분과 60분에 각각 219.2%, 142.3%로 증가하였다(Fig. 4).

Ⅳ. 총괄 및 고찰

치수에는 유수 신경섬유와 무수 신경섬유가 분포하고 있는데, 삼차신경의 분지로서 감각을 담당하는 구심 신경섬유와 상경신경절에서 나와 치수혈류량을 조절하는 교감 신경섬유가 이에 속한다[2]. 감각을 담당하는 구심 신경섬유는 치수에 가해진 여러 자극에 의해 흥분되면 자극의 종류에 관계없이 동통만을 야기하는 것으로 알려져 있다.

상아질이 노출되었을때 치수내압이 대기압보다 크므로 압력차에 의해 상아세관액이 상아세관을 통해 외측으로 이동한다. 이러한 이동은 외부로부터 해로운 물질이 상아세관을 통해 치수측으로 확산해 들어가는 것을 방지하는 역할을 하며, 속도가 매우 느리므로 치수의 기계적 수용기를 흥분시키지는 않는다[35]. 치수신경을 흥분시키기 위해서는 상아세관을 통한 액체이동속도가 평상시보다 약 50배 가량 증가하여야 하며, 치수신경은 상아세관액이 치수측으로 이동될때보다는 외측으로 이동될때 더욱 잘 반응하며, 역치도 더 낮다[36]. 노출된 상아질에 자극이 가해졌을때 치수신경이 흥분하는 기전은 이와같이 상아세관을 통한 상아세관액의 이동이 관여한다는 유체역학설이 널리 받아들여지고 있다[3,4].

임상에서 점차 증가추세에 있는 상아질 지각과민에 영향을 미치는 요인으로는 상아질을 통한 액체이동 속도, 신경의 밀도 및 흥분성 증가 등을 들 수 있으며[37], 이를 감소시키거나 제거시키기 위해 많은 연구들이 이루어지고 있다[29]. 상아질의 수력학적 전도도는 상아세관을 통한 액체이동 속도에 영향을 주며, 여러 요인에 의해 결정되는데, 이중 가장 중요한 변수는 상아세관의 직경으로 수력학적 전도도는 반경의 4제곱에 비례한다[38]. 치수의 염증 또한 치수신경의 흥분성을 변화시켜 상아질 지각과민에 영향을 미칠 수 있다. 최근 흰쥐의 구치를 대상으로 한 실험에서 치아에 손상이 가해지거나 염증이 있을때 손상된 치경부 상아질 하부에 CGRP를 함유하는 신경의 광범위한 발아가 관찰되었으며, 이는 시간이 지남에 따라 감소하였다[39]. 신경섬유의 흥분성은 세포외액의 이온조성에 의해 영향을 받을 수 있으며, 치수염증시 염증매개물질이 유리되면 치수신경이 감작되거나 치수신경 말단 주위의 이온조성이 변화하여 상아질 자극에 대한 반응이 증강될 수 있다[37]. 또한 상아질 지각과민은 중추신경계의 변화에 의한 것일 수도 있는 바, 치수조직에 손상이 가해진 후 척수감각핵 미측소핵에서 c-fos 단백질을 함유하는 뉴론이 나타났고, 이는 중추신경계내 동통전달 신경로의 흥분성이 증가되었음을 나타낸다고 하였다[39].

치수에는 SP, NKA, CGRP와 같은 뉴로펩티드를 함유하는 무수 신경섬유가 풍부하게 존재하며[8-11], 자극이 가해지면 축삭반사에 의해 저장되었던 뉴로펩티드가 유리되어[9,12,13] 치수내에 신경성 혈관확장이 일어난다[10,14,20,22,24,25]. 신경성 염증은 신경성 혈관확장보다 훨씬 복잡한 반응으로 혈관으로부터 액체와 혈장 단백질이 유출되며, 치수에서도 신경성 염증이 일어나는 것으로 보고되고 있다[15-17,21,23]. Kerezoudis 등[40]은 전기자극시 일어나는 즉각적인 혈관확장에는 CGRP가 중요한 역할을 하며, 비펩티드성 SP 길항제인 CP-96, 345가 신경성 염증을 거의 억제하는 것으로 보아 SP가 혈관투과성 증가 초기에 중요한 역할을 할 것이라 하였다[41]. 또한 Olgart와 Kerezoudis[42]는 즉각적인 혈관확장에 이어 신경성 염증반응이 발생할 것인지의 여부는 자극의 강도와 지속시간에 의존하고, 혈관확장은 자극기간이 짧은 자극에 의해서만 일어나며, 혈관투과성이 증가하려면 수 분의 자극을 필요로 한다고 하였다.

본 실험에서 와동에 CGRP와 SP를 국소적으로 적용시키거나, 전기자극을 가한 후 Aδ-섬유의 흥분성이 감소하였으며, 흥분성이 최대로 감소하는 시기는 C-섬유의 흥분성이 최대로 증가하는 시기와 일치하였다. 이는 하치조신경을 높은 강도로 자극하거나, SP를 국소적으로 투여하였을때 고장성 NaCl 용액에 의해 유발되는 A-섬유의 활동이 감소하였다고 한 Panopoulos 등[43]의 실험 결과와 유사하였다. 치수내 구심신경의 말단에서 유리되는 뉴로펩티드는 혈관을 확장시켜 치수혈류량을 증가시

키고, 혈장 단백질에 대한 혈관투과성을 증가시킨다. 혈관확장시 모세혈관내 정수압이 증가하고, 혈관투과성 증가시 간질액으로 빠져나온 혈장단백질에 의해 조직액의 삼투질농도가 증가하면 간질액의 부피가 증가한다. 치수는 단단한 경조직으로 둘러싸여 있어 유순도가 낮으므로 부피가 증가하면 조직액압이 증가한다[44]. 따라서 국소적으로 투여한 합성 뉴로펩티드와 전기자극에 의해 유리된 내인성 뉴로펩티드는 신경성 혈관확장과 염증을 유발시키고 치수내 조직액압이 급격히 증가하면, 압력증가에 더 민감한 Aδ-섬유의 흥분성이 감소하고, A-섬유에 비해 압력증가와 산소결핍에 잘 견디는 C-섬유[45]만 활동할 것으로 사료된다. Gazelius와 Olgart[14]도 전기자극후 실험기간동안 안정시의 치수혈류량이 점차 감소했다고 하였으며, 이는 혈관투과성 증가와 혈장단백질의 유출에 의해 모세혈과의 물질교환 기능이 장해를 받았음을 암시한다고 하였다. Närhi 등[5]은 epinephrine을 치근단 부위에 주사하였을때 20분후 A-섬유의 역치는 증가하였으나 산소결핍에 더 잘 견디는 C-섬유는 훨씬 덜 영향을 받았다고 하였다. 또한 치수내 C-섬유는, 염증반응시 유리되며 사람에서는 둔통을 일으키는 것으로 알려져 있는 histamine, bradykinin과 같은 물질에 대해서 반응하나, Aδ-섬유는 반응을 이들 물질에 대해서 나타내지 않았다고 보고되었다[46].

본 실험에서 전기자극이나 SP, CGPR를 적용한 직후보다는 수 분 경과후 치수내 신경섬유의 흥분성에 변화가 나타났다. 이는 구심신경섬유로부터 유리된 뉴로펩티드가 혈관에 직접 작용하여 효과를 나타내기도 하지만 혈관의 내피세포나, 조직에서 endothelium derived relaxing factor, histamine, prostaglandins, bradykinin과 같은 염증매개물질을 유리시키므로써 간접적으로 효과를 나타낼 수도 있기 때문이라 사료된다[44]. 뉴로펩티드에 의해 A-섬유의 흥분성이 비가역적으로 억제되지는 않았으며 시간이 지남에 따라 회복되었는 바, 이에 대해 Heyeraas와 Kvinnsland[44]는 신경성 혈관확장과 혈관투과성 증가에 의해 치수 조직액압이 증가하여 혈관내 압력보다 높아지게되면 혈관이 지속적으로 압박을 받아 치수순환이 장해를 받으리라 예상되나, 실제로는 조직액의 정수압 증가에 따라 모세혈관을 통한 흡수와 림프의 흐름이 증가하고, 투과성 증가에 의해 유출된 단백질이 림프관에 의해 제거 되므로 치수순환에 반드시 비가역적 변화가 야기되는 것은 아니라고 하였다. 최근 치수내에 림프관이 존재한다는 증거가 해부학적으로 제시된 바 있으며[47], 치수를 전기자극하여 혈관혈장을 야기하면 치수혈류량과 조직액압이 즉각적으로 증가한후 시간이 지남에 따라 조직액압은, 치수혈류량의 계속적인 증가에도 불구하고, 정상으로 되돌아 오며[44], 혈관투과성 증가를 야기하면 치수혈류량과 조직액압이 증가한 후 점차 감소하는 과정에서 혈류량보다는 조직액압이 더 먼저 감소하기 시작하는 것으로 관찰되었다[48]. 이와같이 치수혈류량 증가에도 불구하고, 조직액압이 감소함으로보아 혈관으로부터 유출된 단백질과 삼출액을 치수로부터 제거시키는 림프관이 존재함이 기능적으로도 증명되었다.

일부의 Aδ-섬유는 CGRP를 와동에 투여하는 동안 수 초의 잠복기를 거쳐 활동전압을 발사하였고 발사율은 시간이 지남에 따라 감소하였다. 상아 세관을 통한 액체이동 속도는 치수 조직액압에 의해 영향을 받으며, 치수 조직액압은 치수의 미세순환에 의해 영향을 받으므로, 구심신경에 유해 자극이 가해져 혈관을 강력하게 확장시키는 CGRP 등이 유리되면, 대기압과 치수내압사이의 압력차가 커지므로 상아세관을 통해 외측으로 이동하는 액체이동 속도도 빨라져 그 결과 신경이 흥분되었으나, 그 후에는 액체의 이동속도가 계속 증가된 상태를 유지하여 상아세관액의 이동속도에 변화가 없으므로 A-섬유의 흥분이 중단되었다고 생각할 수도 있다[49].

고양이의 치수신경활동에 미치는 전기자극의 효과는 치수신경활동에 대한 SP의 효과보다 CGRP의 효과와 유사하였다. 최근 Heyeraas등[50]은 성숙한 고양이 치수내 대부분의 신경섬유가 CGRP를 함유하고 있고 CGRP를 함유하는 섬

유가 SP를 함유하는 섬유에 비해 3-4배 많으며, SP를 함유하는 섬유가 대부분 치수 중심부 혈관 주위에만 분포하는 반면, CGRP를 함유하는 섬유는 치수 중심부 혈관 주위뿐만 아니라 조상아세포층 하부나 조상아세포층에 조밀하게 분포하고, 또한 수많은 섬유가 상아세관내로 들어간다고 하였다. 흰쥐의 치수에서도 CGRP와 SP를 함유하는 신경의 분포간에 이와 유사한 차이가 발견되었는데, CGRP를 함유하는 신경섬유중 많은 수는 Aδ-섬유의 범주에 속하며, SP를 함유하는 신경섬유는 대부분 가는 C-섬유라 하였다[37]. Matthews와 Vongsavan[49]은 하치조신경의 전기자극에 의해 혈관확장이 일어나면 상아세관을 통한 외측으로의 액체이동 속도가 증가함을 보고한 바, Aδ-섬유만 자극해도 혈관확장이 일어나는 것으로 보아, 치수내 구심신경은 노출된 상아질에 가해진 자극에 반응하여 감각정보를 중추신경계로 전달하여 상아질이 노출되었음을 경고해줄 뿐 아니라, 뉴로펩티드를 유리하여 치수혈류량을 증가시키고 상아세관을 통해 외측으로 액체이동을 증가시켜 박테리아와 그 산물이 치수로 확산하지 못하게 하는 효과를 더욱 증강시킴으로써 치수를 보호해 줄 수 있다고 해석하였다. Olgart[20]도 치아삭제와 같이 A-섬유를 흥분시키는 상아질 자극에 의해 혈류량이 증가함을 보고하였는 바, 혈관주위의 뉴로펩티드는 치수혈류량의 조절에 관여할 것이나, 상아질내로 침투한 뉴로펩티드의 기능에 대해서는 아직 정확히 알려져 있지 않다.

Kerezoudis 등[21,26]은 흰쥐의 치수에서 신경성 혈관확장과 신경성 염증이 모두 교감신경 활동에 의해 영향을 받았는데, 치수내 교감신경이 흥분되면 신경말단에서 noradrenaline이 유리되고, 구심신경 말단에 있는 α-아드레날린 동작성 수용기에 작용하여 뉴로펩티드의 유리를 억제하기 때문일 것이라고 하였다. 전기자극에 의한 Aδ-섬유의 흥분성 억제는 phenoxybenzamine 전처치에 의해 더욱 증강되었는데, 이는 고양이에서도 교감신경과 구심신경 사이에 위와 유사한 상호작용이 있음을 보여준다.

본 실험결과 내인성 혹은 합성 SP, CGRP에 의해 상아질 지각과민과 관여하는 것으로 알려진 A-섬유의 활동이 비가역적으로 억제됨이 관찰되었으며, 앞으로 신경성 염증을 포함한 치수내 염증과 지각과민과의 관계를 명확히 밝히기 위해서는 치수신경활동 뿐만 아니라 치수혈류량, 조직액압, 상아세관액 이동 등을 병행해서 관찰하는 것이 필요하다고 사료된다.

V. 결 론

고양이의 하치조신경으로부터 우측 하악 견치를 지배하는 단일 치수 신경섬유를 분리한 후 금속 전극에 연결하여 치수신경활동을 기록하였으며, 치수신경활동은 일정기간 동안 발생한 활동전압의 수를 계산하여 측정하였다. 심부 상아질에 형성된 와동에 국소적으로 적용시킨 SP, CGRP와 전기자극이 고장성 NaCl용액에 의해 유발된 치수신경활동에 미치는 영향을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 형성된 와동에 가해진 전기자극과 4M NaCl용액에 모두 반응하는 섬유는 총 16개였으며, 이중 14개는 Aδ-섬유(3.4~19.4 m/sec)였고, 2개는 C-섬유(1.5~1.7m/sec)였다.
2. 모든 단일 치수 신경섬유에서 자발적 활동전압의 발사는 관찰되지 않았으며, 4M NaCl용액을 적용한 뒤에는 수 초의 잠복기를 거쳐 활동전압이 불규칙적으로 발생하였고, 이는 생리식염수로 와동을 다시 세척할때까지 지속되었다. Aδ-섬유에서 생리식염수를 와동에 적용시키기 전과 후 4M NaCl용액으로 유발시키 치수신경활동은 시간경과에 따라 별다른 변화를 보이지 않았다 ($P>0.05$).
3. Aδ-섬유에서 CGRP용액(200μg/ml)을 심부 상아질 와동에 국소적으로 적용시켰을때 4M NaCl용액에 의해 유발된 치수신경활동이 감소하였으며($P<0.01$), 일부 섬유에서는 CGRP용액을 와동에 적용시키는 동안 활동전압이 발사되었다.
4. SP용액(100μg/ml)을 심부 상아질 와동에

국소적으로 적용시켰을때, Aδ-섬유의 경우 4M NaCl용액으로 야기되는 치수신경활동이 감소되었으나($P<0.05$), C-섬유의 경우 Aδ-섬유의 활동성이 최대로 감소되었을때 그 활동성이 증가되었다.

5. 치관에 전기자극(12V, 5ms, 10Hz, 10~30분)을 가했을때, Aδ-섬유의 경우 4M NaCl용액에 의해 유발되는 치수신경활동이 감소되었으며($P<0.01$), 이 억제효과는 phenoxybenzamine 전처치로 더욱 증강되었다($P<0.01$). 반면 C-섬유의 경우 전기자극후 4M NaCl용액에 의한 치수신경활동이 오히려 증가하였다.

참고문헌

1. Johnsen, D.C. : Innervation of teeth ; developmental aspects. In : Dynamic Aspects of Dental Pulp, Inoki, R., Kudo, T. and Olgart, L.M., Eds., London, Chapman and Hall, 1990, pp. 3-28.
2. Byers, M.R. : Dental sensory receptors. Int. Rev. Neurobiol. 25 : 39-94, 1984.
3. Närhi, M.V.O. : The neurophysiology of the teeth. Dent. Clin. North Am. 34 : 439-448, 1990.
4. Närhi, M., Kontturi-Närhi, V., Hirvonen, T. and Ngassapa, D. : Neurophysiological mechanisms of dentine hypersensitivity. Proc. Finn. Dent. Soc. 88(Suppl. 1) : 15-22, 1992.
5. Närhi, M., Jyväsjärvi, E., Virtanen, A., Huopaniemi, T., Ngassapa, D. and Hirvonen, T. : Role of intradental A-and C-type nerve fibres in dental pain mechanisms. Proc. finn. Dent. Soc. 88 (Suppl. 1) : 507-516, 1992.
6. Närhi, M.V.O., Hivronen, T.J. and Hakumäki, M.O.K. : Activation of intradental nerves in the dog to some stimuli applied to the dentine. Archs. Oral Biol. 27 : 1053-1058, 1982.
7. Hirvonen, T.J., Närhi, M.V.O. and Hakumäki, M.O.K. : The excitability of dog pulp nerves in relation to the condition of the dentin surface. J. Endodont. 10 : 294-298, 1984.
8. Akai, M. and Wakisaka, S. : The distribution of peptidergic nerves. In : Dynamic Aspects of Dental Pulp, Inoki, R., Kudo, T. and Olgart, L.M., Eds., London, Chapman and Hall, 1990, pp.337-348.
9. Brodin, E., Gazelius, B., Olgart, L. and Nilsson, G. : Tissue concentration and release of substance P-like immunoreactivity in the dental pulp. Acta Physiol. Scand. 111 : 141-149, 1981.
10. Gazelius, B., Edwall, B., Olgart, L., Lundberg, J.M., Hokfelt, T. and Fischer, J.A. : Vasodilatory effects and coexistence of calcitonin gene-related peptide(CGRP) and substance P in sensory nerves of cat dental pulp. Acta Physiol. Scand. 130 : 35-40, 1987.
11. Fried, K. : Changes in pulpal nerves with aging. Proc. Finn. Dent. Soc.88(Suppl. 1) : 517-528, 1992.
12. Olgart, L., Gazelius, B., Brodin, E. and Nilsson, G. : Release of substance P-like immunoreactivity from the dental pulp. Acta Physiol. Scand. 101 : 510-512, 1977.
13. Heyeraas, K.J. : Pulpal blood flow and tissue pressure during electrically induced neurogenic inflammation. IADR/AADR satellite symposium. 1994.
14. Gazelius, B. and Olgart, L. : Vasodilatation in the dental pulp produced by electrical stimulation of the inferior avleolar nerve in the cat. Acta Physiol. Scand. 108 : 181-186, 1981.
15. Ohkubo, T., Shibata, M., Yamada, Y., Kaya, H. and Takahashi, H. : Role of substance P in neurogenic inflammation in the rat incisor pulp and the lower lip. Archs. Oral

Biol. 38 : 151−158, 1993.
16. Kerezoudis, N.P., Olgart, L. and Edwall, L. : Evans blue extravasation in rat dental pulp and oral tissues induced by electrical stimulation of the inferior alveolar nerve. Archs. Oral Biol. 38 : 893−901, 1993.
17. Kerezoudis, N.P., Olgart, L. and Edwall, L. Evans blue extravasation in rat dental pulp and oral tissues induced by electrical stimulation of the inferior alveolar nerve. Archs. Oral Biol. 38 : 893−901, 1993.
18. Rosell, S., Olgart, L., Gazelius, B., Panopoulos, P., Folkers, K. and Horig, J. : Inhibition of antidromic and substance P-induced vasodilatation by a substance P antagonist. Acta Physiol. Scand. 111 : 381−382, 1981.
19. Gazelius, B., Brodin, E., Olgart, L. and Panopoulos, P. : Evidence that substance P is a mediator of antidromic vasodilatation using somatostatin as a release inhibitor. Acta Physiol. Scand., 113 : 155−159, 1981.
20. Olgart, L. : Involvement of sensory nerves in hemodynamic reactions. Proc. Finn. Dent. Soc. 88(Suppl 1) : 403−410, 1992.
21. Kerezoudis, N.P., Olgart, L., Funato, A. and Edwall, L. : Inhibitory influence of sympathetic nerves on afferent nerve induced extravasation in the rat incisor pulp upon direct electrical stimulation of the tooth. Archs. Oral Biol. 38 : 483−490, 1993.
22. Kim, S., Dörscher-Kim, J.E., Liu, M.T. and Trowbridge, H.O. : Biphasic pulp blood-flow response to substance P in the dog as measured with a radiolabelled, microsphere injection method. Archs. Oral Biol. 33 : 305−309, 1988.
23. Fazekas, A., Gyorfi, Irmes, F. and Rosivall, L. : Effect of substance P administration on vascular permeability in the rat dental pulp and submandibular gland. Proc. Finn. Dent. Soc. 88(Suppl 1) : 481−486, 1992.
24. Okabe, E., Todoki, K. and Ito, H. : Direct Pharmacological action of vasoactive substances on pulpal blood flow : An analysis and critique. J. Endodont. 15 : 473−477, 1989.
25. Liu, M., Pertl, C., Markowitz, K., Dörscher-Kim, J. and Kim, S. : The effects of capsaicin on pulpal blood flow. Proc. Finn. Dent. Soc. 88(Suppl. 1) : 463−468, 1992.
26. Kerezoudis, N.P., Funato, A., Edwall, L. and Olgart, L. Activation of sympathetic nerves exerts an inhibitory influence on afferent nerve induced vasodilation unrelated to vasoconstriction in rat dental pulp. Acta Physiol. Scand. 147 : 27−35, 1993.
27. Närhi, M., Yamamoto, H., Ngassapa, D. and Hirvonen, T. : The neurophysiological basis and the role of inflammatory reactions in dentine hypersensitivity. Archs. Oral Biol. 39(Suppl.) : 23S−30S, 1994.
28. Orchardson, R. and Peacock, J.M. : Factors affecting nerve excitability and conduction as a basis for desensitizing dentine. Archs. Oral Biol. 39(Suppl.) : 81S−86S, 1994.
29. Bissada, N.F. : Symptomatology and clinical features of hypersensitive teeth. Archs. Oral Biol. 39 (Suppl.) : 31S−32S, 1994.
30. Kim, S. : Hypersensitive teeth : Desensitization of pulpal sensory nerves. J. Endodont. 12 : 482−485, 1986.
31. Yoshiyama, M., Masada, A., Uchida, A. and Ishida, H. : Scanning electron microscopic characterization of sensitive v insensitive human radicular dentin. J. Dent. Res. 68 : 1498−1502, 1989.
32. Absi, E.G., Addy, M. and Adams, D. Dentine hypersensitivity : The development and evaluation of a replica technique to study sensitive and non-sensitive cervical dentine. J. Clin. Periodont. 16 : 190−195, 1989.

33. Ngassapa, D., Närhi, M. and Hirvonen, T. : Effect of serotonin (5-HT) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) on the function of intradental nerves in the dog. Proc. Finn. Dent. Soc. 88 (Suppl. 1) : 143−148, 1992.
34. Hirvonen, T., Ngassapa, D. and Närhi, M. : Relation of dentin sensitivity to histological changes in dog teeth with exposed and stimulated dentin. Proc. Finn. Dent. Soc. 88 (suppl. 1) : 133−141, 1992.
35. Vongsavan, N. and Matthews, B. : Fluid flow through cat dentine in vivo. Archs. Oral Biol. 37 : 175−185, 1992.
36. Matthews, B. and Vongsavan, N. : Interactions between neural and hydrodynamic mechanisms in dentine and pulp. Archs. Oral Biol. 39 (Suppl.) : 87S−95S, 1994.
37. Pashley, D.H. : Mechanisms of dentin sensitivity. Dent. Clin. North Am. 34 : 449−474, 1990.
38. Pashley, D.M. : Dentine permeability and its role in the pathobiology of dentine sensitivity. Archs. Oral Biol. 39 (Suppl. 1) : 73S−80S, 1994.
39. Byers, M.R. : Dynamic plasticity of dental sensory nerve structure and cytochemistry. Archs. Oral Biol. 39 (Suppl.) : 13S−21S, 1994.
40. Kerezoudis, N.P., Olgart, L. and Edwall, L. : CGRP(8−37) reduces the duration but not the maximal increase of antidromic vasodilation in dental pulp and lip of the rat. Acta Physiol. Scand. 151 : 73−81, 1994.
41. Kerezoudis, N. P., Olgart, L. and Edwall, L. : Involvement of substance P but not nitric oxide or calcitonin gene-related peptide in neurogenic plasma extravasation in rat incisor pulp and lip. Archs. Oral Biol. 39 : 769−774, 1994.
42. Olgart, L. and Kerezoudis, N.P. : Nerve-pulp interactions. Archs. Oral Biol. 39 (Suppl.) : 47S−54S, 1994.
43. Panopoulos, P., Gazelius, B. and Olgart, L. : Alterations in intradental nerve responsiveness induced by electrical stimulation of the inferior alveolar nerve in the cat. Acta Physiol. Scand. 515 (Suppl.) : 37−43, 1983.
44. Heyeraas, K.J. and Kvinnsland, I. : Tissue pressure and blood flow in pulpal inflammation. Proc. Finn. Dent. Soc. 88 (Suppl. 1.) : 393−401, 1992.
45. Trowbridge, H.O. : Reviews of dental pain ; histology and physiology. J. Endodont. 12 : 445−452, 1986.
46. Närhi, M.V.O. : The characteristics of intradental sensory units and their responses to stimulation. J. Dent. Res. 64 (Spec. Iss.) : 564−571, 1985.
47. Bishop, M. and Malhotra, M. : An investigation of lymphatic vessels in the feline dental pulp. Am. J. Anat. 187 : 247−253, 1990.
48. Raab, W.H.M., Heyeraas, K., Grund, P. and Davidson, G. : Changes in pulpal blood flow and tissue pressure following neurogenic plasma extravasation. J. Dent. Res. 73 (IADR abstracts) : 228,No. 1487, 1994.
49. Matthews, B. and Vongsavan, N. : Interactions between neural and hydrodynamic mechanisms in dentine and pulp. Archs. Oral Biol. 39 (Suppl.) : 87S−95S, 1994.
50. Heyeraas, K.J., Kvinnsland, I., Byers, M.R. and Jacobsen, E.B. : Nerve fibers immunoreactive to PGP 9.5, CGRP, SP and NPY in the dental pulp, periodontal ligament and gingiva in cats. Acta odont. scand. 51 : 207−221, 1993.