

쥐의 치수 자극에 의해 유발되는 자율신경 반응과 악안면 근육활동의 변화

유미경 · 박수정¹

전북대학교 치과대학 치과보존학교실, 구강생리학교실*, 및 구강생체과학연구소

ABSTRACT

CHANGES IN AUTONOMIC RESPONSES AND JAW MUSCLE ACTIVITY INDUCED BY TOOTH PULP STIMULATION IN THE RAT

Mi-Kyung Yu, Soo-Joung Park*

Department of Conservative Dentistry, Oral Physiology and Institute of Oral Bioscience, College of Dentistry, Chonbuk National University

The effects of application of mustard oil (MO), a small-fiber excitant and inflammatory irritant into the rat maxillary molar tooth pulp on arterial blood pressure and heart rate, and electromyographic (EMG) activity of the jaw muscles were assessed in the anesthetized rats. In addition, Evans blue extravasation following pulpal MO application was measured.

Application of MO into the tooth pulp produced a significant increase in mean arterial pressure and heart rate which gradually returned to baseline level. Application of MO into the tooth pulp induced a significant and short-lasting increase in EMG activity of digastric masseter and tongue muscle. Application of MO into the tooth pulp significantly increased the plasma extravasation of Evans blue dye. However, Application of mineral oil into the tooth pulp did not produce any significant changes in EMG activity of the digastric, masseter and tongue muscles, mean arterial pressure and heart rate, and plasma extravasation of Evans blue dye.

These findings indicate that changes in arterial blood pressure, heart rate, jaw muscle activity and plasma extravasation accompanying noxious tooth pulp stimulation can be utilized as indirect measure of orofacial pain and inflammation.

I. 서 론

치수는 조직학적으로 무수 신경섬유와 직경이 가는 유수 신경 섬유에 의해 풍부한 신경지배를 받고 있는데, 이중 대부분은 무수 신경섬유에 속한다¹⁾. 쥐의 구치는 신경지배가 조밀하고 유수신경 섬유에 비해 무수신경 섬유가 차지하는 비율이 높으며, 유수 신경섬유중 대부분이 직경이 가는 심에서 사람을 포함한 다른 종류의 포유류 치아와 매우 유사하다²⁾. 전기생리학적 연구에 따르면 치수내 A-섬유와 C-섬유의 기능이 서로 다른데, A-섬유는 상아질 통각에 관여하고 C-섬유는 치수 염증시 나타나는 동통에 중요한 역할을 하리라 생각되고 있다^{3,5)}.

동통의 말초 기전 및 중추기전을 연구하는 데 많이 사용되

고 있는 mustard oil (MO)을 피부에 적용하였을 때 사람에서는 강한 작열감이 야기되었는데⁴⁾, 쥐에서는 피부 신경 섬유중 C-섬유만이 선택적으로 흥분되었고, 지속적으로 굼근 반사가 유발되었다^{7,8)}. 최근 쥐의 상악 구치 치수에 MO를 적용하였을 때 삼차신경 척수감각핵 미축소핵의 유해성 뉴론에서 자발적 활동의 증가, 기계적 수용야의 확장, 기계적 자극에 대한 역치 자극강도 감소, 유해한 기계적 자극에 대한 반응 증가 등의 central sensitization을 반영하는 neuroplastic change가 유발됨이 보고되었다⁶⁾.

체성 구심신경을 자극하였을 때 유발되는 동맥혈압과 심박수의 변화는 교감신경계에 의해 중재되며, 이러한 반사궁을 치수 교감신경 반사라 한다^{9,10)}. 이전의 여러 연구들에서 체성 구심신경 자극 후 동맥혈압과 심박수의 변화가 관찰된

바 있는데, 자극 강도, 빈도 및 기간⁶⁾, 자극받은 신경의 종류^{11,12)}, 마취의 깊이^{13,14)}에 따라 혈압 증가 (승압반사) 혹은 혈압 감소 (감압반사)가 유발되었다. Kumada 등^{15,16)}은 토끼의 삼차신경 척수감각핵 미측소핵, 안와상신경, 안와하신경, 하치조신경 및 설신경을 전기자극하였을 때 동맥혈압과 심박수가 특징적으로 감소하였다고 하였고, 이에 반해 Allen 등^{17,18)}은 쥐 하악 절치의 유해한 전기자극시 평균 동맥혈압과 심박수가 증가하였다고 보고하였다.

악안면 영역에 가해진 유해자극은 실험동물에서 개구근을 반사적으로 흥분시키고 폐구근을 억제시키는 개구반사를 야기하며, 이는 사지에서 일어나는 굴근반사와 유사한 것으로 간주되어 악안면 동통 기전을 연구하는 모델로서 사용되어 왔는데, 대부분의 연구들에서 사용된 자극은 주로 전기자극과 같이 자극기간이 매우 짧고 일시적인 것이었다^{19,20)}. Närhi 등²¹⁾은 고양이의 노출된 치수에 C-섬유를 흥분시키는 것으로 알려진 capsaicin을 적용하였을 때 설근과 악이복근에서 오래 지속되는 근전도의 활동이 유발되었다고 하였고, 최근 Sunakawa 등²²⁾도 쥐의 구치 치수에 MO 혹은 capsaicin을 적용하였을 때 교근에서 지속적이고 가역적인 근전도 활동의 유의한 증가가 관찰되었다고 보고하였다.

직경이 가는 유해성 구심 신경이 자극을 받았을 때 신경말단으로부터 substance P와 calcitonin gene-related peptide를 포함한 뉴로펩티드가 방출되며 이들은 혈관확장과 혈관 투과성 증가에 의해 fluid와 혈장단백질이 혈관외로 유출되는 plasma extravasation을 일으키는데, 이러한 반응을 신경성 염증이라 한다²³⁾. Evans blue 색소는 혈장 단백질과 비교적 높은 친화력으로 결합하므로, 조직내 plasma extravasation된 Evans blue 색소의 양을 측정하는 방법은 염증이 혈관투과성 증가를 측정하는 데 보편적으로 사용되어 왔다. MO를 피부에 적용시켰을 때 혈관확장과 plasma extravasation이 야기되며, 이는 피부를 지배하는 구심신경내 C-섬유가 온전한 지에 의존하는데²³⁾, Fazekas 등²⁴⁾은 하치조 신경을 전기자극하거나 구강점막에 capsaicin을 국소도포하였을 때 혈류량 증가와 plasma extravasation과 같은 신경성 염증이 구강점막에도 나타남을 확인하였으며, 구심신경내 C-섬유를 파괴시키는 capsaicin 전처치에 의해 신경자극에 의한 혈관확장과 혈관투과성 증가가 소실됨을 관찰하였다.

유해자극 후 유발되는 동맥혈압과 심박수와 같은 자율신경 반응 및 근육 활동의 변화는 동통에 대한 간접적 판단기준으로 사용될 수 있으며, Evans blue 색소를 사용한 방법이 염증이 plasma extravasation을 측정하는 데 널리 이용되므로, 본 실험에서는 쥐의 상악 제1대구치 치수에 직경이 가는 섬유를 흥분시키며 급성 염증을 야기하는 물질인 MO를 적용하였을 때 동맥혈압, 심박수, 악안면 근육활동 및 plasma extravasation에 유발되는 변화를 관찰하고자

하였다.

II. 실험재료 및 방법

40마리의 Sprague-Dawley계 수컷 흰 쥐(250 - 350g)를 사용하였으며 sodium pentobarbital (50mg/kg)을 복강내 주사하여 마취시켰다. 기도내 캐놀을 삽입하고 약물 투여를 위해 좌측 대퇴정맥에 캐놀을 삽입하였다. 우측 상악 제1대구치 치수를 노출시키기 위해, 교합면에 저속 치과용 drill을 사용하여 치수각으로부터 pin-point bleeding될 정도의 깊이로 와동을 형성하고 생리식염수로 적신 솜(cotton pellet)으로 임시 충전하였다. 동물을 양와위로 위치시키고, heating pad로 체온을 유지시켰으며, 상악 구치에 MO를 적용시키는 데 필요한 조작을 할 수 있는 최소 범위로 입을 약간 개구시켰다. 수술후 sodium pentobarbital을 정맥내로 5mg/kg/hr의 속도로 주입하여 뒷발에 유해한 자극을 가하였을 때 뒷다리에 약간의 굴근반사만 일어날 정도로 마취를 유지시켰고²⁵⁾, 수술후 1 - 2시간의 휴식기간을 주었다. 동물을 세 군으로 나누어 치수에 대한 MO 혹은 mineral oil의 적용이 각각 근전도 활동, 동맥 혈압과 심박동수, 혈장 단백질에 대한 혈관 투과성에 미치는 영향을 관찰하였다.

동맥혈압은 좌측 총경동맥에 삽입한 캐놀을 pressure transducer와 strain gauge coupler (type 7179, Narco, U.S.A.)에 연결하여 측정하였고, 심박수는 사지에 설치한 전극을 교류증폭기 (model 1700, A-M systems, U.S.A.)에 연결시켜 기록한 심전도를 window discriminator (model 121, WPI, U.S.A.)로 보내 각각의 R wave마다 한 개의 펄스를 발생시킴으로써 측정하였다. 동맥혈압과 심박수는 아날로그/디지털 변환기 (CED 1401plus, CED, UK)와 소프트웨어 (spike 2, CED, UK)를 사용하여 컴퓨터에 저장하고 실험이 끝난 후 매 분당 평균 동맥혈압과 심박동수를 측정하였다.

근전도 측정을 위해서는 한 쌍의 구리 선전극을 우측의 악이복근, 교근, 설근에 각각 삽입하였다. 측정된 근전도는 교류증폭기 (model 1700, A-M systems, U.S.A.)로 10,000배 증폭시킨 다음 오실로스코프상에서 관찰하였으며, 아날로그/디지털 변환기 (CED 1401plus, CED, UK)와 소프트웨어 (spike 2, CED, UK)를 사용하여 컴퓨터에 저장하고 실험이 끝난 후 분석하였다. 각 근육의 근전도 활동의 크기는 근전도를 정류시킨 다음 매 분당 정류시킨 근전도의 면적을 구해 측정하였다.

Plasma extravasation을 측정하기 위해서는 양측 상악 제1대구치 치수를 노출시킨 다음 우측 치아에만 MO 혹은 mineral oil을 적용시키고, 아무런 처치를 하지 않은 반대측 치아는 대조치를 구하는데 사용하였다. MO 혹은 min-

eral oil을 적용시킨 다음 20분 후 Evans blue 색소 (1%, 25mg/kg, i.v.)를 투여하고 20분이 지난 후 양측의 총경동맥을 통해 200ml의 생리식염수를 관류시켜 동물을 희생시켰다. 양측의 치아를 잘거한 다음 forceps로 치아를 부서뜨려 치수를 노출시킨 후 뚜껑이 있는 유리관에 넣고 -20°C에 보관하였다. 후에 Evans blue 색소를 추출하기 위해 치아가 든 유리관에 1.0ml의 formide (Sigma, U.S.A)를 넣고 60°C의 수조에서 24시간 incubation시킨 후 파장을 620 nm에 맞추고 광도기 (Spectronic 401, Milton Roy, U.S.A)로 Evans blue 색소의 농도를 측정하였다

근전도, 동맥혈압과 심박수를 관찰한 군에서는 치수에 MO 혹은 mineral oil을 적용시키기 전 5분 동안 각 근육의 근전도 면적, 평균 동맥혈압과 심박동수를 측정한 후 평균을 구해 대조치로 사용하였다. 다음 MO (allyl isothiocyanate, 98%; Aldrich Chemical Co., U.S.A.)로 직선 paper point 조각을 상악 제1대구치에 형성한 와동에 적용시키고 임시충전제 (caviton, Japan)로 와동을 밀폐하였으며, 대조약물로서 mineral oil을 동일하게 적용시켰다 MO 혹은 mineral oil을 적용시킨 후 계속해서 20분 동안 근전도 활동면적, 평균 동맥혈압과 심박동수를 측정한 후 MO 혹은 mineral oil을 적용시키기 전의 대조치에 대한 백분율

로 각각 표시하였다. 혈장 단백질에 대한 plasma extravasation을 관찰한 군에서는 우측 치아의 와동에 MO 혹은 mineral oil을 적용시킨 다음 20분 후 Evans blue를 상백 주사하고 20분이 지난 다음 동물을 희생시켰다

각 군내에서 MO 혹은 mineral oil을 적용시키기 전 (혹은 반대측 치아로부터) 얻어진 대조치와 MO 혹은 mineral oil을 적용시킨 다음 얻어진 수치 사이의 차이는 Wilcoxon signed rank test로 검증하였고, MO를 적용시킨 군과 mineral oil을 적용시킨 군 사이의 차이는 Mann-Whitney rank sum test로 검증하였다. 모든 수치는 평균±표준오차로 표시하였으며 P<0.05일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다

III. 실험결과

치수에 MO를 적용하였을 때 대부분의 동물에서 동맥혈압과 심박수, 악안면 근육의 근전도 활동이 즉시 증가하였으며 (주-복기: 5 - 40초), 한 예가 Fig. 1에 나와 있다. 각 동물에서 상악 구치 치수에 MO 혹은 mineral oil을 적용시키기 전 5분 동안 기록한 각 근육의 근전도 활동, 동맥 혈압 및 심박수에 전혀 유의한 변화가 없었으므로 그 평균치를

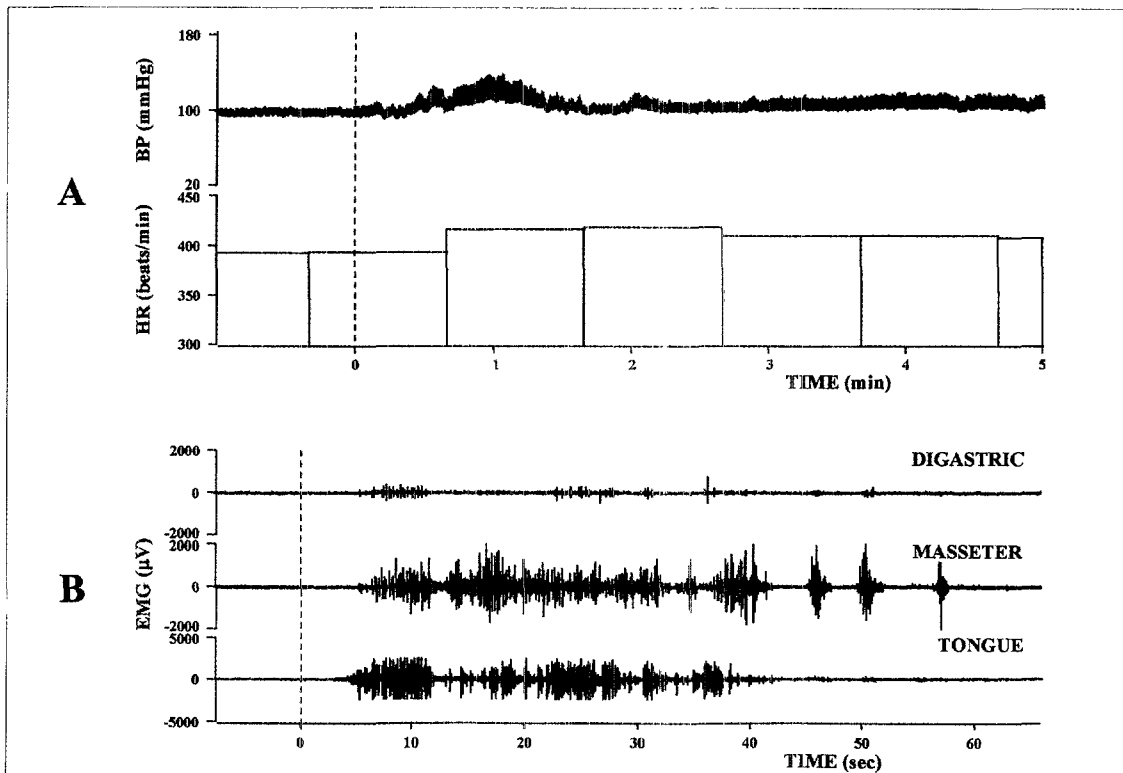


Fig. 1. An example of changes in arterial blood pressure, heart rate, electromyographic (EMG) activity evoked by mustard oil (MO) application to the rat maxillary first molar tooth pulp. A. The upper trace shows arterial blood pressure (BP) and the lower histogram shows heart rate (HR). B. The three traces show the EMG activities of digastric, masseter and tongue muscles. Vertical dotted line indicates the time of MO application.

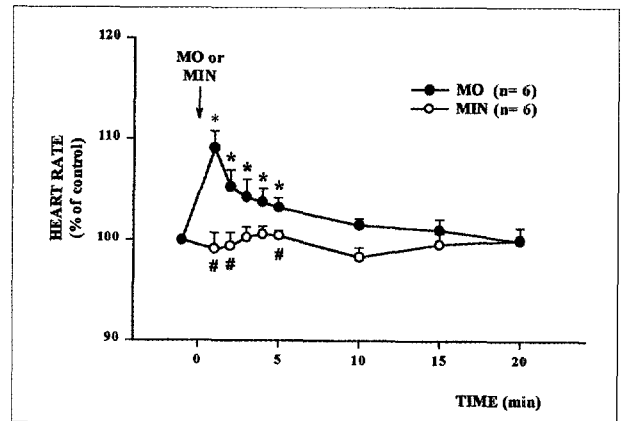
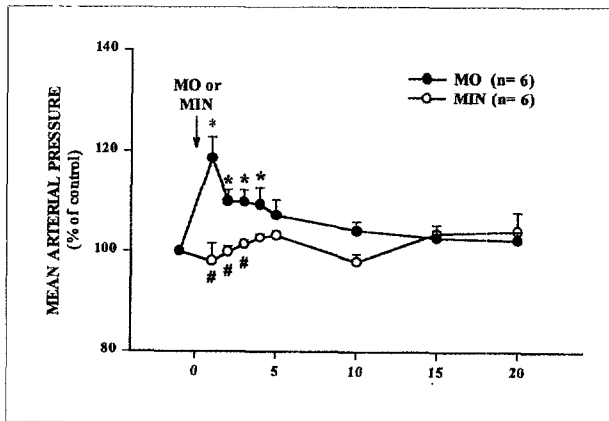


Fig. 2. Time course of changes in mean arterial blood pressure and heart rate evoked by application of mustard oil (MO: filled circle) or mineral oil (MIN: open circle) into the rat maxillary first molar tooth pulp. Values are mean \pm S.E. * Indicates statistically significant difference ($P < 0.05$, Wilcoxon signed rank test) between baseline (pre-drug) value and value at different post-drug time-point in each group. # Indicates statistically significant difference ($P < 0.05$, Mann-Whitney rank sum test) between MO and MIN groups at the same time point.

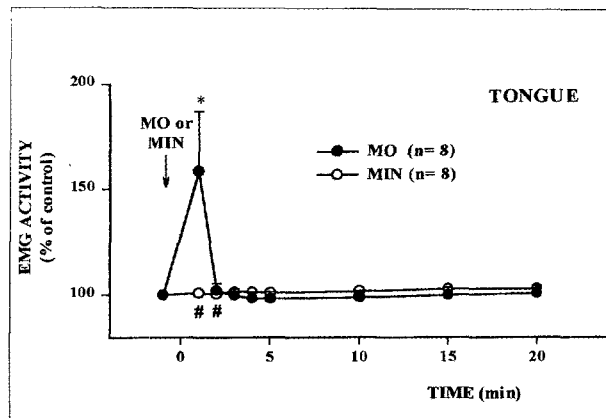
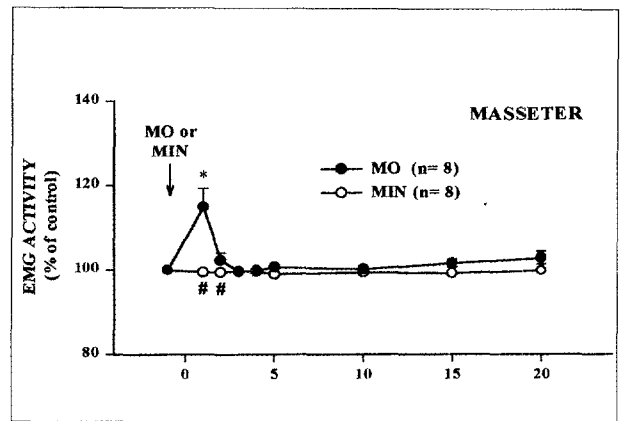
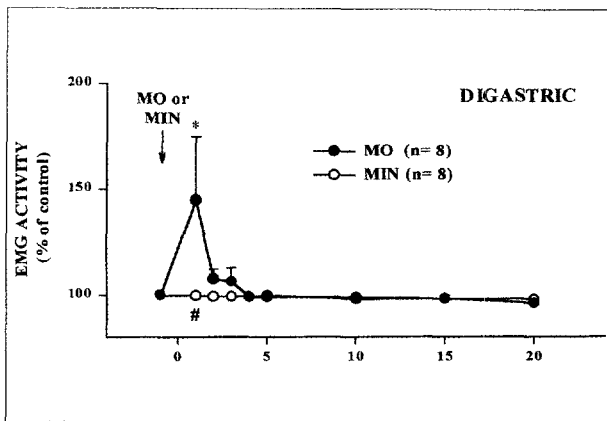


Fig. 3. Time course of changes in jaw muscle EMG activities evoked by application of mustard oil (MO: filled circle) or mineral oil (MIN: open circle) into the rat maxillary first molar tooth pulp. Values are mean \pm S.E. * Indicates statistically significant difference ($P < 0.05$, Wilcoxon signed rank test) between baseline (pre-drug) value and value at different post-drug time-point in each group. # Indicates statistically significant difference ($P < 0.05$, Mann-Whitney rank sum test) between MO and MIN groups at the same time point.

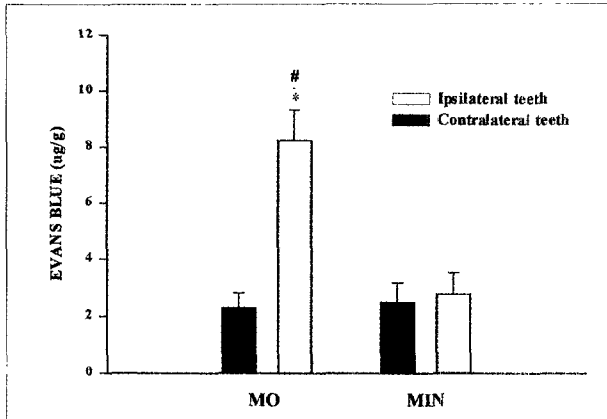


Fig. 4. Effects of application of musard oil (MO; n=6) or mineral oil (MIN; n=6) into the rat maxillary first molar tooth pulp on Evans blue dye extravasation. Shaded bar indicates dye accumulation in the ipsilateral teeth and filled bar indicates that in the contralateral teeth. Values are means \pm S.E.

* Indicates statistically significant difference ($P < 0.05$, Wilcoxon signed rank test) between ipsilateral teeth with MO or MIN treatment, and contralateral control teeth with no treatment. # Indicates statistically significant difference ($P < 0.05$, Mann-Whitney rank sum test) between MO- and MIN-treated teeth.

대조치로서 사용하였다.

Mineral oil을 적용한 후 동맥혈압과 심박수에 유의한 변화가 없었으나, MO를 적용한 후 평균 동맥혈압과 심박수가 즉시 유의하게 증가하였으며 (Wilcoxon signed rank test, $P < 0.05$) 점차 대조치 수준으로 회복되었는데, MO를 적용한 후 동맥혈압은 3 - 26mmHg 정도 증가하였고, 심박수는 10 - 57회/분 정도 증가하였다 (Fig. 2) MO와 mineral oil을 적용한 군 사이의 동맥혈압과 심박수 간에는 적용 후 3 - 5분까지 유의한 차이가 있었다 (Mann-Whitney test, $P < 0.05$).

상악 구치 치수에 MO를 적용하였을 때 악이복근, 교근, 설근의 근전도 활동이 모두 즉시 유의하게 증가하였는데 (Wilcoxon signed rank test, $P < 0.05$), 이는 1 - 2분 후 곧 대조치 수준으로 회복되었으며 (Fig. 3), 때때로 혀의 licking movement가 관찰되었다. 이에 반해 mineral oil을 치수에 적용한 후 악이복근, 교근, 설근의 근전도 활동에 모두 별다른 유의한 변화가 유발되지 않았으며 (Fig. 3), MO와 mineral oil을 적용한 군의 악이복근, 교근, 설근의 근전도 활동 간에는 적용 후 1 - 2분에 걸쳐 각각 유의한 차이가 있었다 (Mann-Whitney test, $P < 0.05$).

MO를 적용시킨 상악 구치 치아내 plasma extravasation된 Evans blue 색소의 양은 와동만 형성한 반대측 치아에서 얻어진 대조치에 비해 유의하게 높았으나

(Wilcoxon signed rank test, $P < 0.05$), mineral oil을 적용시킨 상악 구치 치아에서는 혈관의 유출된 Evans blue 색소의 양은 대조치와 별다른 차이를 보이지 않았으며, mineral oil을 적용시킨 치아와 MO를 적용시킨 치아내 혈관의 유출된 Evans 양 사이에는 유의한 차이가 있었다 (Mann-Whitney rank sum test, $P < 0.05$, Fig. 4)

IV. 고 찰

본 실험에서 직경이 가는 섬유를 흥분시키며 염증을 야기하는 MO를 쥐의 상악 대구치 치수에 적용하였을 때 동맥혈압과 심박수, 악이복근, 교근, 설근의 근전도 활동 및 치수내 Evans blue 색소의 plasma extravasation이 유의하게 증가함이 관찰되었다. 자극시 주로 동통을 야기하는 치수는 주로 직경이 가는 유수신경 섬유인 A δ -섬유와 무수신경 섬유인 C-섬유에 의해 신경지배를 받으며, 치수 자극은 동통 이전과 여러가지 치료 술식 혹은 약물의 진통효과를 연구하는 데 실험적 동통을 야기하는 방법으로서 광범위하게 사용되어 왔다^{1,2)}. 치수에는 유수신경 섬유에 비해 특히 무수신경 섬유가 많이 분포하고 있는데, 쥐 구치의 치근으로 들어가는 신경 섬유에 관한 정량적 연구에서 유수신경 섬유대 무수신경 섬유의 비율이 3.5 대 1인 것으로 보고되었다³⁾. MO는 사람 피부에 적용하였을 때 대개 자극을 가한 후 10 - 20초 이내에 작열감을 일으키기 시작하는데⁴⁾, Woolf와 Wall⁵⁾은 MO가 쥐에서 피부를 지배하는 구심신경종 C-섬유만을 선택적으로 흥분시키고 A-섬유에는 전혀 영향을 주지 않았다고 보고하였고, Reeh 등⁶⁾은 쥐에서 피부의 수용체에 MO를 적용하였을 때 구심 C-섬유에서 10 - 180초 후부터 흥분발사가 빠르게 증가하기 시작하여 종종 불규칙한 burst가 발생하였으며, 이와 같은 반응은 대개 몇 분 이내에 소멸되었으나 일부의 C-섬유에서는 30분 이상 동안 계속되었다고 보고한 바 있다.

Stornetta 등⁷⁾은 마취된 쥐의 체성 구심신경에 자극강도와 빈도를 달리하면서 전기자극을 가했을 때, 피부를 지배하는 피부신경과 피부, 근육 및 관절을 포함한 여러 부위를 지배하는 혼합신경의 자극은 동맥혈압을 일관되게 증가시킨 반면 근육만을 지배하는 근육신경의 자극은 동맥혈압을 약간 감소시켰고, 심박수는 신경의 종류에 관계없이 약간 증가하였다고 보고하였다. Abram 등⁸⁾은 마취된 고양이의 피부를 전기자극이 아닌 유해한 열자극을 자극한 후 동맥혈압이 평균 32mmHg 증가하고 심박수가 평균 16회/분 증가하였는데, sodium pentobarbital 마취하에서 유해한 열자극에 대한 혈압과 심박수의 이와 같은 증가는 동통에 대한 간단하고 유용한 지표가 될 수 있을 것이라고 언급하였다. 본 실험에서도 역시 치수에 C-섬유를 흥분시키는 MO를 적용한 후 동맥혈압과 심박수가 유의하게 증가하였는데,

이는 쥐의 하악 절치에 5 - 10초간 유해 자극 강도로 전기 자극을 가하였을 때 동맥혈압과 심박수가 반사적으로 증가하였는데, 대부분의 경우 자극 시작과 동맥 혈압 증가 사이의 잠복기가 짧았으며, 자극이 끝난 직후 곧 혈압이 자극 이전 수준으로 회복되었고, 심박수는 대개 혈압에 비해 더 느리게 증가하고 자극이 끝난 후 더 느리게 회복되었다고 한 Allen 등⁷¹⁾의 보고와 매우 유사하다. Bereiter 등²⁶⁾도 쥐에서 직경이 가는 신경섬유가 선택적으로 또한 매우 조밀하게 분포하며, 구심 신경섬유의 대부분이 유해한 열 혹은 화학적 자극에 반응하고, 자극시 대부분 동통을 유발하는 것으로 알려진 각막을 MO로 자극하였을 때 동맥혈압과 심박수가 신속하게 증가하였다고 하였다. 반면 토끼에서 치수를 지배하는 신경 혹은 삼차신경 척수감각핵 미측소핵 자극후 동맥혈압과 심박수가 감소되었다고 보고되었는데^{15, 16)}, 본 실험을 포함한 다른 실험결과와 상반되는 이와 같은 실험결과는 아마도 마취제의 종류, 마취의 깊이 및 사용한 동물의 치아에 기인하지 않을까 사료되며, 한 예로 Kaufman 등¹³⁾은 고양이에서 승압반응을 유발하던 동일한 자극이 마취제를 추가로 투여한 후 감압반응을 유발함을 관찰하였다.

치수내 신경섬유중 대부분은 무수신경 섬유인 C-섬유인데, Koizumi 등²²⁾은 고양이의 피부신경에 전기자극을 가했을 때 A-섬유를 자극한 경우 낮은 자극빈도에서는 혈압이 감소하였으나 높은 자극빈도에서는 혈압이 증가한데 비해, C-섬유만을 자극한 경우 자극빈도에 관계없이 승압반사만을 일으켰다고 하였다. 이들은 C-섬유 자극 후 혈압이 증가한 이유는 교감신경에 A-섬유 자극 후에 나타나는 silent period가 발생하지 않고 C-섬유자극에 의해 유발되는 활동만 나타났기 때문에 전반적인 교감신경 활동이 증가한 때문이라고 하였다. 또한 Stornetta 등²⁶⁾도 쥐에서 피부 혹은 혼합 신경의 전기자극 후 유발되는 승압 반응은 구심신경내 C-섬유를 포함한 모든 섬유들을 흥분시켰으리라고 생각되는 높은 자극 강도에서 최대 반응을 보였으므로, 이는 C-섬유의 활동이 체성교감신경 반사에 의해 일어나는 승압반응에 관여함을 시사한다고 하였다.

쥐의 체성 구심신경 자극에 의해 유발되는 체성 승압반사는 반대측의 척수내에서 척수로부터 망상체로 상행하는 뉴론에 의해 중재되며, 연수의 rostral ventral lateral medulla (RVLM) 내 뉴론들이 체성 승압반사의 통합에 중요하다고 보고 된 바 있다^{26, 29)}. Allen 등¹⁴⁾도 동측 혹은 양측의 삼차신경 척수감각핵 미측소핵, lateral parabrachial nucleus와 RVLM에 국소마취제 혹은 CoCl₂와 같은 신경 전달 차단 물질을 주입하였을 때 쥐 하악 절치의 유해한 전기자극에 의해 유발되는 승압반사가 현저하게 감소하는 것으로 보아, 위의 부위들이 하악 절치의 전기자극에 의해 유발되는 승압반사 반응을 중재하는 데 관여할 것이라고 하였다. 또한 이들은 양측의 척수감각핵 미측소핵 혹은 RVLM

내로 신경전달 차단 물질을 주입한 후 승압반사 반응이 완전히 없어지는 경우 하악 절치를 자극하는 동안 동맥 혈압이 약간 감소함을 관찰하였는데, 이는 하악 절치의 유해한 전기자극에 의해 승압반사 반응과 감압반사 반응이 모두 나타나 승압반사 반응이 우세함을 시사한다고 하였다.

본 실험에서 MO를 쥐의 상악구치 치수에 적용한 후 악안면 근육의 근전도 활동이 즉시 증가하였으며 1 - 2분 후 곧 MO를 부여하기 전 수준으로 감소하였다. MO 적용후 시간에 따른 근전도 활동의 이와 같은 변화는 MO를 쥐의 뒷발에 적용하였을 때 굴근반사가 유발되었는데, 자극을 가한 후 15 - 40초 이내에 시작되었으며 평균 3분 정도 지속되었다고 하였다 한 Woolf와 Wall⁸⁾의 보고와도 유사하다. Närhi 등²¹⁾은 치수내 C-섬유만을 흥분시키는 것으로 알려진 자극을 고양이 치아에 가했을 때, 즉 노출된 치수에 capsaicin을 적용시키거나, 치아를 서서히 heating시켰을 때 혀의 licking movements와 함께 설근에 오래 지속되는 근전도 활동이 유발되는 것이 관찰되었으나 개구반사는 관찰되지 않았으며, 악이복근에서도 오래 지속되는 근전도 활동이 나타나긴 했지만 설근에 비해 그 효과가 약하고 일관적이지는 않았다고 보고하였다. 또한 이들은 치수내 C-섬유를 흥분시키기에 충분할 정도의 강도로 전기자극을 가하였을 때에도 위와 유사한 오래 지속되는 근전도 활동이 유발되었다고 하였다. Sunakawa 등²³⁾은 쥐 상악 구치의 치수에 MO 혹은 capsaicin을 적용하였을 때 교근의 근전도 활동이 유의하게 증가하였는데, 발수한 구치에 MO를 적용한 후에는 이와 같은 교근 근전도 활동의 유의한 증가가 관찰되지 않은 점으로 보아 MO에 의한 근전도 활동의 증가는 치수 구심신경이 직접 자극을 받은 결과 반사적으로 야기됨을 강하게 시사한다고 하였다. Yu 등³⁰⁾은 MO를 쥐의 악관절에 주입하였을 때 개구근(악이복근)과 폐구근(교근)의 근전도 활동이 모두 지속적이고 가역적으로 증가하였는데, 이는 아마도 하악운동을 제한시켜 손상을 줄 가능성이 있는 자극으로부터 저작계를 보호하는 역할을 가질 것으로 언급하였다. 치수신경 자극에 반응하여 일어나는 개구반사는 실험동물에서 악안면 영역에서 일어나는 대표적인 도피반사로 여겨져 왔는데^{19, 20)}, C-섬유를 자극하며 염증을 야기하는 물질인 MO를 치수에 적용하였을 때는 일시적 자극에 의해 유발되는 반응인 개구반사가 일어나기보다는 좀더 tonic한 근육 활동 반응이 유발되었으리라 생각된다. 이와 유사하게 쥐의 뒷발에 여러 가지 동통을 야기하는 물질을 적용시켰을 때 flinching과 shaking이외에도 약물을 적용시킨 발의 licking과 biting과 같은 nociceptive behavior가 유발됨이 관찰된 바 있다³¹⁾. 치수 자극시에도 개구반사 뿐만 아니라 좀더 강한 자극에 의해서는 행동반응도 유발되었다고 보고되었는데, 마음대로 움직이는 깨어있는 쥐에서 치아의 전기 자극시 한 번의 펄스만을 가했을 때는 개구반사만 유발되었

지만, 펄스를 일정기간 동안 반복적으로 가했을 때 자극강도가 점차 증가함에 따라 개구반사, 얼굴 긁기, 자극받은 쪽으로 머리 돌리기, vocalization과 같은 nociceptive behaviors가 차례로 나타나는 것이 관찰되었다³².

직경이 가는 구심 신경섬유의 자극에 의해 유발되는 신경성 염증은 혈관확장과 혈관투과성 증가에 의해 특징지어진다³³. Kerezoudis 등^{34,35}은 쥐에서 구강조직을 지배하는 구심신경인 하치조신경을 전기자극하였을 때 치수, 입술 치은에서 혈관확장과 plasma extravasation이 일어나며, 쥐의 절치를 직접 전기자극했을 때도 치수에서 혈관확장과 plasma extravasation이 일어난다는 것을 확인하였는데, 이들은 치관 혹은 하치조신경의 전기자극시 자극기간이 짧고 자극빈도가 낮은 자극을 가했을 때 대부분 혈관확장이 유발되었으나, plasma extravasation이 일어나기 위해서는 자극기간이 더 긴 자극을 필요로 한다고 하였다. 본 실험에서도 MO를 적용시킨 치아내 plasma extravasation된 Evans blue 색소의 양이 와동만 형성된 반대측 치아나 mineral oil을 투여한 다른 치아에 비해 유의하게 높은 것이 관찰되었는데, Haas 등²⁹은 쥐의 악관절내로 MO를 주입하였을 때 악관절내 Evans blue 색소의 plasma extravasation이 유의하게 증가하였으며, 그 효과는 MO를 적용시킨 시간에 비례하여 점차 증가하여 MO를 30분 동안 적용시켰을 때 최대에 이르렀다고 보고하였다. Kerezoudis 등³⁴은 구심신경 자극에 의해 유발된 치수와 입술내 plasma extravasation은 neurokinin-1 receptors에 작용하는 substance P에 의해 주로 중재될 것이라고 하였다.

각막을 MO로 자극하거나 치수를 유해한 전기자극으로 자극할 때 유발되는 동맥혈압과 심박수 변화를 포함한 자율신경 반응이나 악관절에 MO를 주입할 때 유발되는 악안면 근육의 근전도 활동 증가는 삼차신경 척수감각핵 미측소핵에 국소마취제를 주입하거나 병소를 만듦으로써 감소되거나 차단되며^{18,19,36}, 미측소핵을 자극하거나 미측소핵에 calcitonin gene-related peptide, substance P와 같은 뉴로펩티드나 흥분성 아미노산인 glutamate를 주입하였을 때 저작근 근전도 활동이 증가되고 자율신경 반응이 유발되는데^{36,37}, 이와 같은 결과들은 삼차신경 척수감각핵 미측소핵이 치수를 포함한 악안면 조직에 기해진 유해자극에 의해 유발되는 체성 반사와 자율신경 반사에 중요한 역할을 함을 시사한다. 그러나 치수로부터의 일차 구심신경은 삼차신경 감각핵의 모든 부위로 투사되며, 문층부로 훨씬 더 광범위하게 투사된다^{13,14}. 또한 사람과 실험동물에서 미측소핵에 병소를 만들거나 혹은 미측소핵의 바로 상방에서 삼차신경 척수로 절단하거나 문층소핵과 극간소핵사이에서 연수를 절단하더라도 치수자극에 의해 유발되는 동통 감각과 nociceptive behavior가 완전히 없어지지 않았으며, 실험동물에서 삼차신경 감각핵 문층부를 파괴하였을 때 치수자극에

의해 유발되는 nociceptive behavior의 역치가 증가함이 관찰되었다^{14,48}. 그러므로 삼차신경 감각핵의 문층부도 치수의 동통기전에 관여할 것으로 생각되며, 치수의 유해자극에 의해 유발되는 자율신경 반응과 악안면 근육 활동의 변화에 대한 중추기전을 밝히기 위해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다. 또한 본 실험결과를 종합해 볼 때 쥐의 구치 치수에 직경이 가는 섬유를 흥분시키며 염증을 야기하는 MO를 적용한 후 악안면 근육활동, 자율신경 반응 및 혈관투과성이 변화하는 것이 관찰되었는데, 지금까지 사용되어 왔던 개구반사 이외에 이와 같은 변화들도 악안면 동통과 염증에 대한 지표로 이용할 수 있으리라 생각된다.

V. 결 론

본 실험에서는 마취된 쥐의 상악 제1대구치의 노출된 치수에 직경이 가는 섬유를 흥분시키며 염증을 야기하는 물질인 mustard oil (MO)를 적용하였을 때 동맥혈압, 심박수, 악안면 근육활동 및 Evans blue 색소의 plasma extravasation에 유발되는 변화를 관찰하였다.

상악 구치 치수에 MO를 적용한 후 평균 동맥혈압과 심박수가 즉시 유의하게 증가하였으며, 이는 점차 회복되었는데, mineral oil을 적용한 후 심박수와 동맥혈압에 별다른 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 상악 구치 치수에 MO를 적용한 후 악이복근, 교근, 설근의 근전도 활동이 모두 즉시 유의하게 증가하였는데, 이는 1 - 2분 지속되었으며, 때때로 혀의 liking movement가 관찰되었다. 이에 반해 mineral oil을 적용한 후 악이복근, 교근, 설근의 근전도 활동에 모두 별다른 유의한 변화가 유발되지 않았다. MO를 적용시킨 상악 구치 치아내 plasma extravasation된 Evans blue 색소의 양은 반대측 치아나 mineral oil을 적용시킨 치아내에 비해 유의하게 높았다.

이상의 결과를 미루어볼 때 치수의 유해자극 후 유발되는 자율신경 반응, 악안면 근육의 근전도 및 plasma extravasation의 변화 등도 악안면 동통과 염증을 간접적으로 평가하는 데 사용될 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Breis M R. Dental sensory receptors. Int Rev Neurobiol 25: 39-94, 1984.
2. Naftel, J P., Bernanke, J M. and Qian, X-B. Quantitative study of the apical nerve fibers of adult and juvenile rat molars. Anat Rec 238: 507-516, 1994.
3. Nishi, M V O. The characteristics of intradental sensory units and their responses to stimulation. J Dent Res 64 (Spec Iss): 564-571, 1985.
4. Nishi, M., Konturi-Nishi, V., Hivonen, T. and Nassapa, D. Neurophysiological mechanisms of dentine hypersensi-

- tivity Proc Finn. Dent. Soc. 88 (Suppl 1): 15-22, 1992
- 5 Nairhi, 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.
 - 6 Handwerker, H.O., Foster, C. and Kirchoff, C.: Discharge patterns of human C-fibers induced by itching and burning stimuli J. Neurophysiol 66 307-315, 1991.
 - 7 Reeh, P.W., Kocher, L. and Jung, S.: Does neurogenic inflammation alter the sensitivity of unmyelinated nociceptors in the rat? Brain Res. 384 42-50, 1986.
 - 8 Woolf, C.J. and Wall, P.D.: Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. J. Neurosci 6 1433-1442, 1986
 - 9 Chiang, C.Y., Park, S.J., Kwan, C.L., Hu, J.W. and Sessle, B.J.: NMDA receptor mechanisms contribute to neuroplasticity induced in caudalis nociceptive neurons by tooth pulp stimulation. J. Neurophysiol. 80 2621-2631, 1998
 - 10 Johansson B.: Circulatory responses to stimulation of somatic afferents Acta Physiol. Scand. 57 (Suppl. 198) 1-91, 1962.
 - 11 Sato, A. and Schmidt, R.F.: Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. Physiol Rev 53: 916-947, 1973
 - 12 Koizumi, K., Collin, R., Kaufman, A. and Brooks, C.M.: Contribution of unmyelinated afferent excitation to sympathetic reflexes. Brain Res. 20: 99-106, 1970
 - 13 Kaufman, M.P., Rybicki, K.J., Waldrop, T.G. and Mitchell, J.H.: Effect on arterial pressure of rhythmically contracting hindlimb muscles of cats J Appl Physiol. 56: 1265-1271, 1984
 - 14 Khayutin, V.M., Lukoshkova, E.V. and Gailans, J.B.: Somatic depressor reflexes: results of specific depressor afferents excitation or an epiphenomenon of general anesthesia and certain decerebrations? J. Auton. Nerv. Syst. 16 35-60, 1986.
 - 15 Kumada, M., Dampney, R.A.L. and Reis, D.J.: The trigeminal depressor response: a cardiovascular reflex originating from the trigeminal system Brain Res 92: 485-489, 1975
 - 16 Kumada, M., Dampney, R.A.L. and Reis, D.J.: The trigeminal depressor response: a novel vasodepressor response originating from the trigeminal system. Brain Res 119 305-326, 1977
 - 17 Allen, G.V., Barbrick, B. and Esser, M.J.: Trigeminal-parabrachial connections: possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. Brain Res. 715 125-135, 1996.
 - 18 Allen, G.V. and Pronych, S.P.: Trigeminal autonomic pathways involved in nociception-induced reflex cardiovascular responses. Brain Res 754: 269-278, 1997.
 - 19 Mason, P., Strassman, A. and Maciewicz, P.: Is the jaw-opening reflex a valid model of pain? Brain Res Rev 10: 137-146, 1985.
 - 20 Sessle, B.J.: The neurobiology of facial and dental pain: present knowledge, future directions. J Dent Res 66: 962-981, 1987.
 - 21 Nairhi, M., Hirvonen, T., Jyväsjärvi, E. and Huopaniemi, T.: Reflex responses in the digastric and tongue muscles to stimulation of intradental nerves in the cat. Proc Finn Dent Soc 85 383-387, 1989.
 - 22 Sunakawa, M., Chiang, C.Y., Sessle, B.J. and Hu, J.W.: Jaw electromyographic activity induced by the application of algogenic chemicals to the rat tooth pulp. Pain 80 493-501, 1999.
 - 23 Jancsó, N., Jancsó-Gábor, A. and Szolcsányi, J.: Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin Br J. Pharmacol. 31: 138-151, 1967.
 - 24 Fazekas, A., Vindisch, K., Pósch, E. and Györfi, A.: Experimentally-induced neurogenic inflammation in the rat oral mucosa. J. Periodont. Res. 25: 276-282, 1990
 - 25 Gebhart, G.F. and Ossipov, M.H.: Characterization of inhibition of the spinal nociceptive tail-flick reflex in the rat from the medullary lateral reticular nucleus. J. Neurosci 6: 701-713, 1986.
 - 26 Stornetta, R.L., Morrison, S.F., Ruggiero, D.A. and Reis, D.J.: Neurons of rostral ventrolateral medulla mediate somatic pressor reflex. Am J. Physiol 256: R448-462, 1989
 - 27 Abram, S.E., Kostreva, D.R., Hopp, F.A. and Kampine, J.P.: Cardiovascular responses to noxious radiant heat in anesthetized cats. Am J Physiol. 245: R576-R580, 1983
 - 28 Bereiter, D.A., Bereiter, D.F. and Hathaway, C.B.: The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces Fos-like immunoreactivity in central trigeminal neurons and blocks select endocrine and autonomic responses to corneal stimulation in the rat Pain 64: 179-189, 1996
 - 29 Morrison, S.F. and Reis, D.J.: Reticulospinal vasomotor neurons in the RVL mediate the somatosympathetic reflex Am. J. Physiol. 256: R1084-R1097, 1989.
 - 30 Yu, X.M., Sessle, B.J., Vernon, H. and Hu, J.W.: Effects of inflammatory irritant application to the rat temporomandibular joint on jaw and neck muscle activity Pain 60: 143-149, 1995.
 - 31 Wheeler-Aceto, H., Porreca, F. and Cowan, A.: The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. Pain. 40: 229-238, 1990
 - 32 Rajaona, J., Dalle, R. and Woda, A.: Is electrical stimulation of the rat incisor an appropriate experimental nociceptive stimulus? Exp. Neurol 93: 291-299, 1986.
 - 33 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.
 - 34 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
 - 35 Haas, D.A., Nakanishi, O., MacMillan, R.E., Jordan, R.C. and Hu, J.W.: Development of an orofacial model of acute inflammation in the rat. Archs. Oral Biol. 37 417-422, 1992
 - 36 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.
 - 37 Bereiter, D.A., Hathaway C.B. and Benetti, A.P.: Caudal portions of the spinal trigeminal complex are necessary for autonomic responses and display Fos-like immunoreactivity after corneal stimulation in the cat Brain Res. 657: 73-82, 1994.
 - 38 Tsai, C.M., Chiang, C.Y., Yu, X.M. and Sessle, B.J.: Involvement of trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) in craniofacial nociceptive reflex activity. Pain 81 115-128, 1999
 - 39 Bereiter, D.A. and Gann, D.S.: Adrenal secretion of cate-

- cholamines evoked by chemical stimulation of trigeminal nucleus caudalis in the cat *Neurosci* 25: 697-704, 1988
40. Bereiter, D.A. and Gann, D.S. Substance P and GABAergic effects on adrenal and autonomic function evoked by microinjections into trigeminal subnucleus caudalis in the cat *Brain Res.* 490: 307-319, 1989
 41. Bereiter, D.A. and Benetti, A.P. Microinjections of calcitonin gene-related peptide within the trigeminal subnucleus caudalis of the cat affects adrenal and autonomic function *Brain Res.* 558: 53-62, 1991
 42. Hu, J.W., Tasi, C.M., Bakke, M., Seo, K., Tambeli, C.H., Vernon, H., Bereiter, D.A., and Sessle, B.J. Deep cranio-facial pain: involvement of trigeminal subnucleus caudalis and its modulation. In: T.S. Jensen, J.A. Turner and Z. Wiesenfeld-Hallin (Eds.), *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*, Seattle, WA, IASP Press, pp 497-506, 1997
 43. Marfurt, C.F. and Turner, D.F. The central projections of tooth pulp afferent neurons in the rat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase *J Comp. Neurol* 223: 535-547, 1984
 44. Takemura, M., Sugimoto, T. and Shigenaga, Y. Difference in central projection of primary afferents innervating facial and intraoral structures in the rat *Exp Neurol* 111: 324-331, 1991
 45. Ikegami, S. and Kawamura, H. Avoidance conditioning to tooth pulp stimulation in the cat after bulbar transection *Physiol Behav* 23: 593-596, 1979
 46. Vykhicky, L., Keller, O., Jastreboff, P., Vykhicky, L. Ji and Butkhuzi, S. Spinal trigeminal tractotomy and nociceptive reactions evoked by tooth pulp stimulation in the cat *J Physiol (Paris)* 73: 379-386, 1977
 47. Young, R.F. Effect of trigeminal tractotomy on dental sensation in humans *J Neurosurg.* 56: 812-818, 1982
 48. Young, R.F. and Perryman, K.M. Pathways for orofacial pain sensation in trigeminal brain-stem nuclear complex of the macaque monkey *J. Neurosurg.* 61: 563-568, 1984