

# 신경병변성 동통의 기전

경북대학교 치과대학 구강내과학교실  
교수 최 재 갑

신경생리학적 관점에서 동통을 분류하면 크게 침해수용체의 자극으로부터 시작되는 침해수용체성 동통(nociceptive pain)과 침해수용체의 자극과 관계 없이 나타나는 비침해수용체성 동통(nonnociceptive pain)으로 나눌 수 있다. 침해수용체성 동통은 다시 체성 동통(somatic pain)과 내장성 동통(visceral pain)으로 구분될 수 있고, 비침해수용체성 동통은 다시 신경병변성 동통(neuropathic pain)과 심인성 동통(psychogenic pain)으로 분류할 수 있다.

신경병변성 동통은 신경계의 원발성 병소나 이상 기능에 의해서 야기되는 동통으로 정의될 수 있는데 주로 말초신경에 대한 손상이 있고 나서 발생하는 경우가 많다. 치과 영역에서는 발치, 치수절단, 치주수술 등으로 인한 신경손상과 관련되어서 발생하는 외상후 신경병변성 동통(posttraumatic neuropathic pain)이 대표적인 경우이며, 그밖에 대상포진후신경통(postherpetic neuralgia)이나 삼차신경통도 신경병변성 동통에 속한다. 전신적 질환에 의해서도 신경병변성 동통이 발생할 수 있는데 당뇨병, 후천성 면역결핍증, 그리고 만성 알콜남용 등에 의한 말초신경병변이 있을 때 발생하는 동통이 이에 속한다.

신경병변성 동통은 일반적인 조직손상이나 염증이 있을 때 나타나는 생리적 동통(physiologic

pain)과는 달리 추가적인 조직손상을 방지하거나 치유를 촉진시키기보다는 오히려 신경조직의 손상으로 인한 여러 가지 감각기능 및 운동기능 장애와 같은 부정적 결과를 가져온다는 측면에서 병리적 동통(pathologic pain)으로 간주된다.

신경병변성 동통은 일차 구심신경 말단부에 대한 직접적인 기계적 침해자극이나 그 인접조직에서의 염증반응이 없어도 자발적인 통증이 발생하고, 그와 더불어 여러 가지 이상감각을 나타낼 뿐만 아니라 통상적인 비스테로이드성 소염진통제에 대해서는 반응을 나타내지 않는다는 점에서 이에 대한 이해가 쉽지 않았었다. 그러나 지난 10여년 동안 신경병변성 동통과 관련된 신경조직의 병태생리적 변화에 관해서 많은 연구가 이루어졌으며, 특히 실험동물에서 인위적인 말초신경 손상을 유발시키거나 인체의 피하에 capsaicin을 주사하는 방법 등을 통해서 신경병변성 동통의 기전을 이해하는데 있어서 획기적인 발전을 가져올 수 있었으며, 또한 이를 바탕으로 여러 가지 치료제의 개발이 활발히 이루어지고 있다. 신경병변성 동통과 관련된 신경생리학적 기전을 간단히 정리하면 다음과 같다.

## 1. 원발성 통각과민 (Primary hyperalgesia)

조직이 손상되면 세포내에서  $K^+$ 이 유리되고 bradykinin과 serotonin이 형성 분비되며 그밖에 prostaglandin, substance P, histamin 등이 분비되어 침해수용체의 활성화를 자극하여 급성 통증을 유발하게 된다.

이 때 이러한 염증성 매개물질에 의해서 고역치 침해수용체의 감작이 일어나면 낮은 강도의 통증 자극에 대해서도 고역치 침해수용체가 반응을 하게 된다. 이것을 원발성 통각과민이라고 하며 손상된 부위에 대한 기계적 자극이나 열자극에 대해서 과민한 반응을 나타내게 된다<sup>3)</sup>.

## 2. 손상된 일차 구심신경에서 발생하는 이소성 흥분(Ectopic impulse)

일차 구심섬유에 어떤 형태의 손상, 예를 들면 절개, 압쇄, 전인, 혹은 대사성 질환이나 감염성 질환에 의한 파괴 등이 가해지면 신경섬유의 변성 및 재생과 더불어 수초(myelin sheath)의 해체와 같은 변화가 일어난다. 그 결과 침해수용체의 말초말단 부로부터 멀리 떨어진 부위에서 비정상적인 흥분파(impulse)가 발생하게 되는데 이것을 이소성 흥분(ectopic impulse)이라고 한다.

이러한 이소성 흥분은 굵은 구심신경과 가는 구심신경에서 모두 나타나며, 신경손상이 있는 부위나 탈수초(demyelination) 부위에서, 혹은 감각신경절에 있는 세포체로부터 발생할 수 있다. 때로는 말초신경섬유가 절단된 후에 축삭의 발아현상(sprouting)이 나타나거나 신경종(neuroma)이 생기는데 이러한 부위에서 자발성 흥분이 일어나기도 한다. 신경종은 또한 기계적 자극에 대한 고도의 민감성을 나타내기 때문에 동맥의 맥박과 같은 가벼운 감촉자극에 대해서도 흥분파를 발생시킬 수 있으며, 신경종 내에서 두 개 이상의 손상된 신경의 축삭이 서로 연결되어 있는 경우에는 ephaptic transmission을 나타내기도 한다.

## 3. 감각신경과 교감신경의 접촉현상

### (Sensory-Sympathetic Coupling)

정상 상태에서 일차 구심신경 말단은 catecholamines에 대해서 반응을 나타내지 않으며 교감신경계와는 서로 별도의 신경계를 이루기 때문에 기능적인 관련성을 가지지 않는다. 또한 정상적으로는 교감신경 활성화에 의해서 통증이 유발되지는 않는다. 그러나 조직의 손상이 있는 후에 나타나는 통증과 교감신경 사이의 관련성은 오래 전부터 제기되어 왔으며 임상적으로 교감신경유지성 동통(symptomatically maintained pain)이라는 개념으로 발전하였다<sup>6)</sup>. 통증에 대한 교감신경의 역할은 다음과 같은 사실로서 그 관련성을 충분히 인정할 수 있다. 즉, 교감신경 활성물질에 의한 통증의 증가 및 교감신경 길항제에 의한 통증의 감소, 교감신경반사가 촉발된 후에 나타나는 통증의 증가, 성상신경절차단과 같은 교감신경절차단술에 의한 통증의 치료 등은 모두 원심성 교감신경과 구심성 체신경 사이의 기능적 관련성을 시사하는 것으로 볼 수 있다.

이와 같은 현상은 말초신경의 손상이 있고 나서 구심성 체신경에  $\alpha$ -adrenoreceptor가 발현되는 것과 일차 구심신경이 교감신경과의 접촉이 일어나는 것으로 설명되고 있다. Chabal 등<sup>7)</sup>의 실험에 의하면 신경종 혹은 그 인접 부위에 norepinephrine을 적용한 결과 활성전위가 증가되면서 심한 작열통이 발생하였다고 하였으며, Devor 등<sup>8)</sup>의 실험에서는 교감신경을 전기적으로 자극하였더니 신경종에 있는 C 섬유 침해수용체로부터의 활성전위가 증가되었다고 하였다. 또한 신경의 손상이 있고 나서 배각신경절에 있는 세포체 돌레로 원심성 교감신경말단의 발아가 일어나서 수지상 모양을 나타내기도 하는데, 정상 상태에서는 이 곳에 교감신경말단이 존재하지 않는다. 이와 같이 교감신경원이 배각신경절 내부로 발아현상을 나타내는 기전은 아직 잘 알려지지 않았으나 신경성장인자(nerve growth factor)의 발현과 관계되는 것으로 추정된다.

#### 4. 중추쪽에서의 발아현상 (Central sprouting)

일차 구심섬유의 말초 부위에서 신경의 손상이 있는 경우에 중추쪽 말단부에서도 형태적 변화가 일어날 수 있다. 정상 상태에서는 유수 A-β 섬유는 비유해 자극을 척수배각의 제3, 4 층판으로 전달하고, 그 반면에 무수 C 섬유는 유해 자극을 척수배각의 제1, 2 층판으로 전달한다. 그러나 말초신경이 절단된 후에 A-β 일차 구심신경의 중추쪽 말단부에서 발아현상이 일어나서 보다 표면에 있는 제2 층판에 A-β 섬유의 말단부가 위치하게 되면 접촉과 같은 비유해 자극에 의해서 통증전달로가 활성화되는 결과를 초래할 수 있다(그림 1)<sup>1)</sup>. 이러한 기전에 의해서 이질통(allodynia)의 발생원인이 설명되기도 한다.

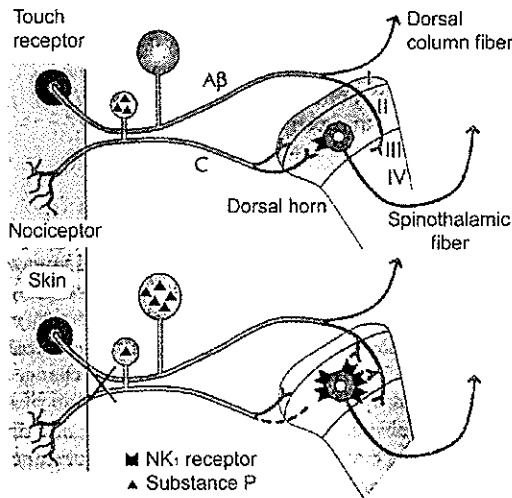


그림 1. 일차 구심신경의 말초부위가 손상된 후에 A-β 섬유의 중추 쪽에서 발아현상이 일어나고 배각신경절에서 Substance P의 발현이 있다.

#### 5. 일차 구심신경과 배각신경원에서 유전자 표현형의 변화(Phenotypic changes)

신경 손상 이후에 나타나는 통증의 기전을 이해

하는데 있어서 가장 중대한 발전은 유전자 표현의 장기적 변화에 대한 인식이다. 즉, 신경 손상이 있는 경우에 신경전달물질, 신경조절물질, 수용체, 이온통로 단백질, 그리고 구성 단백질 등에 대한 유전자 표현형의 변화가 유발될 수 있다는 사실이 밝혀졌으며 이러한 인식이 신경병변성 동통을 이해하는데 큰 도움을 주고 있다.

예를 들면, 손상된 일차 구심신경에서 자발성 통증이 발생하는 것은 손상된 세포막에서 비정상적인 sodium channel 유전자의 발현<sup>2)</sup> 및 그로 인한 sodium 전도성의 증가와 관계된다고 여겨지고 있으며, 또한 신경 손상이 있는 경우에 정상적으로는 촉각과 같은 비유해성의 감각을 전달하는 A<sup>+</sup> 섬유의 배각신경절 신경원에서 substance P와 같은 침해수용성 물질이 발현함으로써 접촉과 같은 가벼운 자극에 의해서 통증이 유발되는 현상이 나타나게 되는 것으로 설명되고 있다<sup>3)</sup>(그림 1). 이러한 유전자 표현형의 변화는 배각신경원의 glutamate 수용체인 NMDA수용체와 AMPA수용체에서도 일어나서 신경전달 기능이 항진되거나 저하되기도 한다.

#### 6. 중추성 감각(Central sensitization)

신경 손상이 없는 정상적인 경우에도 C-침해수용체로부터 지속적이고 대량의 자극이 척수로 들어오는 경우에는 배각신경원의 반응이 항진되어서 통증 역치가 감소되고 수용영역이 확장되는 현상이 나타나는데 이것을 중추성 감각(central sensitization)이라고 한다<sup>4)</sup>. 이러한 현상은 침해수용체로부터 유리되는 흥분성 신경전달물질인 glutamate가 시냅스 후부 척수신경원에 있는 AMPA수용체와 NMDA수용체에 작용하여 칼슘의 유입을 일으키고, 그에 연이어 산화질소(NO)의 합성과 단백질 인산화가 일어나는 것과 관계된다<sup>5)</sup>. 이 때 발생하는 산화질소는 기체 상태의 신경전달물질이기 때문에 세포 밖으로 빠르게 확산되어 시냅스전부의 C-침해수용체에 작용하여 glutamate와 substance P의 추가적

### 7. 신경전달억제기능의 상실(Loss of inhibitory neurotransmission)

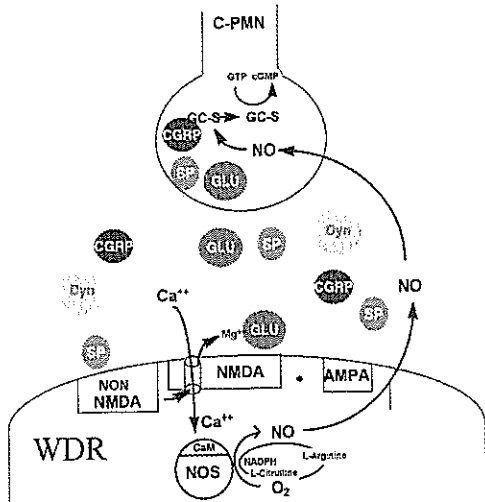


그림 2. 일차 구심성 침해수용체로부터의 지속적인 자극유입과 중추성 민감화

C-PMN: C-polymodal nociceptor; CGRP: calcitonin gene-related peptide; GC: guanylate cyclase; GLU: glutamate; NO: nitric oxide; SP: substance P; NMDA: N-methyl-D-aspartate; AMPA: alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole; NOS: nitric oxide synthetase; Dyn: dynorphin; CaM: calcium/calmodulin; WDR: wide dynamic range (neuron)

인 유리를 야기하게 된다(그림 2)<sup>9)</sup>. 이러한 중추성 감각은 일차 구심신경으로부터 자극의 유입이 지속적으로 일어날 때 결정적으로 발생하기 때문에 조직의 치유가 일어나면서 자극의 유입이 감소되면 중추성 감각이 소실되게 된다. 그러나, 일차 구심신경으로부터의 이소성 활성이 나타나고 또한 그것이 A-β 섬유를 통한 감각유입과 관계되어 있다면 일단 발생된 중추성 감각은 무한정으로 지속될 수가 있다.

통증의 관문조절이론(The gate control theory)에 의하면 척수배각 수준에서 A-β 구심섬유는 C 섬유로부터 들어오는 통증자극이 통증경로로 전달되는 것을 통제하는 작용을 한다<sup>13)</sup>. 그러나, 말초신경에 외상성 병소가 있는 경우에 굵은 A-β 섬유에 의해서 나타나는 이러한 통증억제기능의 결핍이 초래되어 신경병변성 동통 증상이 나타날 수 있다. 경피성신경자극요법(TENS)은 높은 주파수와 낮은 강도의 전기적 자극으로 굵은 신경섬유를 활성화시킴으로써 침해수용성 신경원에 대한 억제기능을 증가시키는 효과가 있는 것으로 짐작된다.

신경전달억제기능은 배각에 있는 억제성 개재신경원(inhibitory interneuron)에 의해서도 일어나는데, 여기에는 GABA가 매개물질로 작용하는 것으로 알려져 있다. 감각신경의 손상이 있고 나서 대량의 흥분성 아미노산이 유리되면 이러한 억제성 개재신경원의 변화나 파괴가 초래되어 시냅스후 척수신경원의 과흥분을 일으키게 된다. 또한, Castro-Lopes 등<sup>14)</sup>의 보고에 의하면 실험적인 신경 손상에 의해서 척수의 GABA 농도와 GABA수용체 결합부의 감소가 나타났다고 하였으며, Eaton 등<sup>15)</sup>은 신경병변성 동통이 유발된 동물모형에서 GABA를 척수에 주입하였더니 통증과민성이 줄어들었다고 하였다.

이와 같이 A-β 섬유에 대한 직접적인 손상이나 신경 손상 이후에 발생하는 척수의 통증억제기능의 이차적 상실에 의해서 자발통, 통각과민, 그리고 이질통 등이 발생할 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Taylor BK : Pathophysiologic mechanisms of neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports* ; 5:151-161, 2001.
2. Woolf CJ, Mannion RJ : Neuropathic pain : aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet* ; 353:1959-1964, 1999.
3. Nicholson B : Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol. Scand.* ; 101:359-371, 2000.
4. Woda A : Mechanisms of neuropathic pain. In : Lund, JP, Lavigne, GJ, Dubner, R, and Sessle BJ (eds). *Orofacial pain*. Chicago : Quintessence Publishing Co. Inc., 2001:67-78.
5. Merrill RL : Orofacial pain mechanisms and their clinical application. *Dent. Clin. N. Am.* ; 41(2):167-188, 1997.
6. Stanton-Hicks M, J nig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, and Wilson, P : Reflex sympathetic dystrophy : changing concepts and taxonomy. *Pain* ; 63:127-133, 1995.
7. Chabal C, Jacobson L, Russell LC, et al. : Pain response to perineuromal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. *Pain* ; 49:9-12, 1992.
8. Devor M and J nig W : Activation of myelinated afferents ending in a neuroma by stimulation of the sympathetic supply in the rats. *Neurosci. Lett.* ; 24:43-47, 1981.
9. Novakovic SD, Tzoumaka E, McGivern JD, et al. : Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *J. Neurosci.* ; 18:2174-2187, 1998.
10. Noguchi K, Kawai Y, Fukuoka T, et al. : Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column nucleus neurons. *J. Neurosci.* ; 15:7633-7643, 1995.
11. McMahon SB, Lewin GR, and Wall PD : Central hyperexcitability triggered by noxious input. *Curr. Opin. Neurobiol.* ; 3:602-610, 1993.
12. Malmberg A and Yaksh T : Spinal nitric oxide synthesis inhibition blocks NMDA-induced thermal hyperalgesia and produces antinociception in the formalin test in rats. *Pain* ; 54:291-300, 1993.
13. Melzack R and Wall PD : Pain mechanisms : a new theory. *Science* ; 150:971-979, 1965.
14. Castro-Lopes JM, Tavares I, Coimbra : GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. *Brain Res.* ; 620:287-291, 1993.
15. Eaton MJ, Martinez MA, and Karmally S : A single intrathecal injection of GABA permanently reverses neuropathic pain after nerve injury. *Brain Res.* ; 835:334-339, 1999.