

원저

## Tail model의 기계적 이질통에 대한 전침 자극의 효과 및 교감신경계의 관여기전

이형석\* · 민병일\* · 황병길\* · 박동석\*\* · 이순걸\*\*\*

\*경희대학교 대학원 학과간협동과정 동서의학과

\*\*경희대학교 한의과대학 침구과교실

\*\*\*경희대학교 기계산업시스템공학부

### Abstract

## The Effects of Electroacupuncture on Mechanical Allodynia and Its Involvement with the Sympathetic Nervous System

Lee Hyung-suk\*, Min Byung-il\*, Hwang Byung-gil\*,  
Park Dong-suk\*\* and Lee Soon-geul\*\*\*

\*Department of East-West Medicine, Graduate School,

\*\*Department of Acupuncture, College of Oriental Medicine, and

\*\*\*Department of Mechanical Engineering, College of Advanced Technology,  
Kyung-Hee University

*Objective* : This study was intended to investigate the analgesic effects of electroacupuncture(EA) on mechanical allodynia according to the frequency and intensity of EA. Also to know if mechanical allodynia and the analgesic effects of EA is related to the sympathetic nervous system and/or the purinergic system.

*Methods* : Mechanical allodynia-induced rats were produced by resecting S1-S2 nerve. The zusanli(ST36)

\* 본 연구는 보건복지부 협동기초연구지원 연구개발사업의 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임 (02-PJ1-PG10-31401-0013).

· 접수 : 2003년 1월 7일 · 수정 : 2003년 1월 15일 · 채택 : 2003년 1월 18일

· 교신저자 : 민병일, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 대학원 학과간협동과정 동서의학과

Tel. 02-961-0286 E-mail : mbi@khu.ac.kr

was used for acupoint and the rats were divided into 4 groups. Each group was given different stimuli [low frequency low intensity-EA(LFLI-EA), low frequency high intensity-EA(LFHI-EA), high frequency low intensity-EA(HFLI-EA), high frequency high intensity-EA(HFHI-EA)]. Furthermore, to make sympathectomy 6-OHDA and phentolamine were administered intraperitoneally and the concentration of norepinephrine(NE) were measured. As a ATP blocker, suramin was applied for this study.

**Results :** Comparing to control group, each of the 4 groups(LFLI-EA, LFHI-EA, HFLI-EA, HFHI-EA) showed a significant reduction of response frequency of mechanical allodynia. LFHI-EA was more effective than that of LFLI-EA. The LFHI-EA group also had longer lasting effects from the stimulation than the other groups.

Sympathectomy didn't show any reduction of response frequency of mechanical allodynia. (Each n=6, n=4). Nor did both sympathectomy and ATP block. The response frequency wasn't reduced by sympathectomy or by sympathectomy and ATP block, but was significantly reduced with LFHI-EA.

**Conclusions :** These results suggest that EA has a significant analgesic effect on mechanical allodynia, which has no connection with NE and/or ATP.

**Key words :** electroacupuncture, mechanical allodynia, sympathectomy, 6-OHDA, phentolamine, suramin

## I. 서 론

부분적인 말초신경 손상은 때때로 작열통, 이질통, 통각 파민 등의 증상을 나타내는 신경병증성 통증을 유발한다<sup>1)</sup>. 신경병증성 통증의 기전이나 치료 방법은 아직 확실히 밝혀지지 않았으나 이에 대한 연구가 동물모델의 확립 이후부터 활발히 진행되어 오고 있다<sup>2)</sup>. 신경병증성 통증에 기존의 마약성 진통제의 사용에 대해서 논란이 있었으며, 이런 통증을 유지하는 기전에 대하여 논쟁이 있었다<sup>1)</sup>.

신경병증성 통증에 대한 침진통 효과에 대하여, 인체에 있어서 암, 당뇨, 에이즈 등으로 인한 신경병증성 통증에 대한 보고가 있었으며<sup>3)-5)</sup>, 동물모델을 이용한 보고도 있었다<sup>6)</sup>. 최근에 저반도 전침의 자극이 내인성 마약성 진통기전을 통하여 기계적 이질통을 억제하였다는 보고도 있었다<sup>7)</sup>.

급성 통증(nociceptive pain)을 대상으로 전기적 자극조건을 달리한 침의 진통 효과에 대한 연구는 있었으나<sup>8),9)</sup> 신경 병증성 통증(neuropathic pain)을 대상으로 자극조건에 따른 전침의 효과에 대한 연구는 아직까지 보고된 적이 없다. 이에 본 연구에서는 신경병증성 통증 특히 기계적 이질통에 대하여 전침의 빈도와 강도를 달리하여 가장 좋은 진통효과를 나타내는 자극조건을 조사하고자 하였다.

한편 신경병증성 통증에 있어서 교감신경의 관여 유무에 따라 교감신경 의존성 통증(sympathetic maintenance pain, SMP)과 교감신경 비의존성 통증(sympathetic independent pain, SIP)으로 나뉘어진다는 보고들이 있다<sup>10)-12)</sup>. 최근에 신경병증성 통증의 발현과 유지에 교감신경과 adenosine triphosphate(ATP)가 함께 관여된다는 보고도 있었다<sup>13)</sup>. 그러나 기계적 이질통에 있어서 침효과와 교감신경과의 관련에 대한 연구도 없었다.

따라서 본 연구의 목적은 첫째, 기계적 이질통에 있어서 주파수와 강도를 달리한 전침의 자극조건에 따른 진통효과의 차이를 알아보고자 하였다. 둘째, 교감신경 혹은 교감신경과 ATP가 이 모델에 있어서 기계적 이질통의 발현과 유지에 관여하는가를 알아보고자 하였다. 셋째, 이 모델에서 교감신경 차단 전후와 ATP 차단 전후의 전침의 진통 효과의 차이가 있나를 관찰하여 전침의 진통효과와 교감신경계, ATP와의 관계를 살펴보고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 동물

체중 200~300g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰 쥐를 이용하여 고형사료(삼양유지, 소동물용)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 5일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험실 온도는 24~26°C로 유지하였으며 12h/12h cycle로 수면을 시켰다.

### 2. 재료 및 방법

#### 1) 신경병증성 통증 모델 제작

쥐꼬리를 이용하는 신경병증성 모델을 만들기 위하여 흰쥐의 복강내로 phentobarbital sodium(40 mg/kg)을 투여하여 마취시켰다. 마취된 쥐에서, 쥐의 꼬리에 분포하는 오른쪽 상미간(superior caudal trunk)의 제1, 2 천추신경 사이를 1~2mm 절단한 후에 봉합하여 모델을 완성하였다<sup>14)</sup>.

#### 2) 기계적 이질통의 행동검사 방법

수술 후 기계적 이질통(mechanical allodynia)이 나타나는지를 확인하기 위하여 von Frey hair(2.0gm; 19.6mN)를 사용하여 정상적으로는 통증을

유발시키지 않는 비유해한 기계적 자극을 쥐꼬리 위에 주었다. 침 자극이나 von Frey hair로 자극하기 쉽게 하기 위하여 등근 아크릴 통(5.3×15 혹은 6.0×18cm)으로 만든 홀더(holder)를 사용하였다. 쥐를 홀더에 넣고 꼬리만 나온 상태로 10~20분 정도 적응시키고, von Frey hair로 쥐의 꼬리 위를 가볍게 자극하여 꼬리 위에 기계적 자극에 민감한 부위를 찾아 표시를 하였다. 표시된 한 점 위에 von Frey hair를 이용하여 쥐꼬리의 피부를 10~20초 간격으로 10회 반복하여 자극하였으며, 회수 반응이 많을수록 통증반응이 큰 것으로 간주하였다. 0.5cm 이상 거칠고 갑작스런 회피 반응을 보일 때 회수로 인정하였다. 회피 반응의 빈도(response frequency)는 tail flick 회수/10(시도회수)×100=%로 표시하였다.

#### 3) 침 자극

흰쥐의 편측 족삼리(ST 36)에 stainless steel 호침(직경 0.25mm, 길이 30mm, 동방침구)을 사용하여 침을 놓고 Electric Stimulator(Nihon Kohden, SEN 7203)를 이용하여 30분 동안 전기자극을 주었다. 그리고 전침 자극 시작시부터 자극 이후의 효과를 15분 단위로 기록하였다. 전기자극은 빈도와 강도에 차이를 두어 시행하였으며, 저빈도는 2Hz, 고빈도는 100Hz; 저강도는 0.2mA, 고강도는 1.0mA로 규정하였다. 이를 빈도와 강도별로 병행하여 저빈도-저강도군(2Hz, 0.2mA), 저빈도-고강도군(2Hz, 1.0mA), 고빈도-저강도군(100Hz, 0.2mA), 고빈도-고강도군(100Hz, 1.0mA)의 4개의 군으로 설정하고, 각 군에 따른 전침 자극 효과를 관찰하였다. 교감신경절제 이후의 기준 전침 자극은 저빈도-고강도(2Hz-1.0mA) 자극을 이용하여 시행하였다.

#### 4) 교감신경 차단(sympathectomy)와 adenosine triphosphate(ATP)의 차단

S1-S2 사이 신경을 절제하여 기계적 이질통(mechanical allodynia)을 유발시키고, 수술 후 14일째 기계적 이질통(mechanical allodynia)이 잘 발달된 쥐들을 사용하였다. 교감신경 차단은 6-hydroxydopamine(6-OHDA, ascorbic acid를 0.1%로 함유한 생리식염수에 용해)를 50mg/kg/day의 용량으로 3일간 매일 복강내 주사하였으며, phentolamine ( $\alpha$ -adrenergic receptor 길항제)을 5mg/kg을 복강 주입하였다. ATP 차단은 suramin(P2 receptor 길항제)을 100mg/kg로 복강 주입하였다. 또한 phentolamine과 suramin을 동시에 주입할 때는 각각 5mg/kg, 100mg/kg을 혼합하여 주입하였다. 6-OHDA와 suramin을 같이 주입할 때는 6-OHDA(50mg/kg)를 3일간 주입 후 5일 후에 suramin(100mg/kg)을 주입하였다. 각각의 약물은 saline에 녹여서 사용하였다.

#### 5) Epinephrine, Norepinephrine 측정

6-OHDA에 의한 sympathectomy의 효과를 검증하기 위하여 말초혈액에서 catecholamine(CA)을 측정하였다. Heparin으로 coating된 test tube에 흰 쥐 모델에서 채취한 혈액을 넣어 응고되지 않게 한 후 상온에서 13,000g로 10분간 원심 분리하여 깨끗한 상층액을 분리하였다. 측정 때까지  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하다가 CA 측정용 RIA kit(제조원 IBL, Kat Combi RIA Kit<sup>®</sup>)를 이용하여 측정하였다. 6-OHDA를 주사한 쥐에서 saline만 주사한 쥐에 비해 epinephrine은 89.0%, norepinephrine은 90.1% 감소함을 확인하였다.

#### 6) 통계 처리

실험결과는 Mean $\pm$ SD로 표시하였다. 통계적 처리는 비모수(non parametric) 방법으로 하였으며 세계의 군 이상의 비교시에는 Friedman test를 하였고 두 그룹간의 비교를 위해서는 Mann Whitney-U test를 사용하였다.

## III. 결 과

### 1. 전침 자극 조건에 따른 진통효과의 차이

S1과 S2 사이의 신경을 자른 후 3일 간격으로 꼬리를 von Frey hair로 자극하여서 기계적 이질통이 발생하는지를 관찰하였다. 수술 2주 이후에 기계적 이질통이 발생하는 쥐들이 나타났으며 이 통증은 2~3달 이상 지속되었다. 이 중에서 10회 자극시 9회 이상 반응하는 예민한 쥐들을 4군으로 나누어 30분 동안 전침 자극을 주고 전침 자극 동안과 이후를 15분 간격으로 관찰하였다(n=6).

#### 1) 저빈도 전침 자극

저빈도 자극에서 LFLI-EA에서의 회피반응의 빈도(%)는 전침 후 15분  $83.3\pm 13.7$ , 30분  $81.7\pm 18.3$ , 45분  $83.3\pm 8.1$ , 60분  $86.7\pm 10.3$ , 75분  $96.7\pm 5.1$ , 90분  $98.3\pm 4.0$ 으로 나타났다.

LFHI-EA에서의 회피반응의 빈도(%, Mean $\pm$ SD)는 전침 후 15분  $63.3\pm 22.5$ , 30분  $55\pm 22.5$ , 45분  $48.3\pm 26.4$ , 60분  $65\pm 30.1$ , 75분  $96.7\pm 5.1$ , 90분  $98.3\pm 4.0$ 으로 나타났다.

저빈도에서는 LFLI-EA와 LFHI-EA 자극 모두 대조군에 비하여 진통 효과가 나타났으며, 특히 LFHI-EA 자극이 LFLI-EA 자극보다 효과적이었 다<Fig. 1>.

#### 2) 고빈도 전침자극

고빈도 자극에서 HFHI-EA에서의 회피반응의 빈도(%)는 전침 후 15분  $75.0\pm 10.5$ , 30분  $73.3\pm 18.6$ , 45분  $75.0\pm 12.2$ , 60분  $86.7\pm 8.2$ , 75분  $100.0\pm 0$ , 90분  $98.3\pm 4.0$ 으로 나타났다.

HFHI-EA에서의 회피반응의 빈도(%)는 전침 후 15분  $75.0\pm 5.5$ , 30분  $63.3\pm 12.1$ , 45분  $66.7\pm$

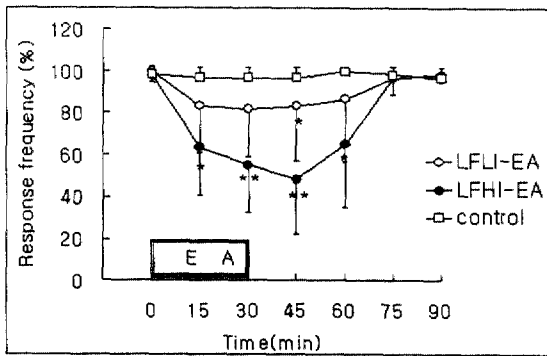


Fig. 1. Effects of LFLI-EA or LFHI-EA on the signs of mechanical allodynia.

Data were expressed as a percentage of the mean  $\pm$  SD. EA groups were given train-pulses(2Hz, 0.3ms duration, 0.2 or 1.0mA) for 30 minutes. The LFHI-EA group(closed circles) showed more reduction of mechanical allodynia than the LFLI-EA group(open circles). Asterisks indicate values significantly different from the control group(open squares); \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$  by Mann whitney U-test. LFLI-EA : low frequency low intensity electroacupuncture. LFHI-E A : low frequency high intensity.

25.8, 60분  $80.0 \pm 20.0$ , 75분  $98.3 \pm 4.4$ , 90분  $98.3 \pm 4.0$ 으로 나타났다.

고빈도에서도 저강도와 고강도 자극이 모두 대조군에 비하여 시간대 별로 의미있는 차이를 나타내었다. 그러나 두 자극간의 의미있는 차이는 볼 수 없었다. 그러나 네 자극을 한꺼번에 비교시 LFHI-EA 자극이 다른 자극군에 비하여 의미있는 차이는 없었다. 다만 LFHI-EA가 효과 지속시간이 오래 유지되었다.

그리고 LFHI-EA군과 LFLI군과의 비교시 두 군간의 의미있는 차이가 있었다<Fig. 2>.

2. 교감신경 차단(sympathetic block)의 효과  
기계적 이질통이 교감신경계와 관계가 있는지 알아보기 위하여 약물들을 흰쥐의 복강으로 주입하여

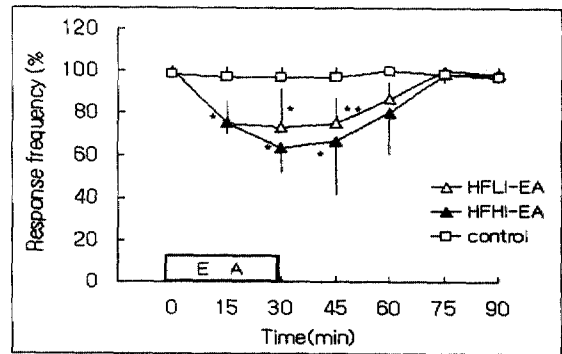


Fig. 2. Effects of HFLI-EA or HFHI-EA on the signs of mechanical allodynia.

Data were expressed as a percentage of the mean  $\pm$  SD. EA groups were given train-pulses(100Hz, 0.3ms duration, 0.2 or 1.0mA) for 30minutes. The HFHI-EA group(closed triangles) showed more reduction of mechanical allodynia than the HFLI-EA group(open triangles). Asterisks indicate values significantly different from the control group(open squares); \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$  by Mann whitney U-test. HFLI-EA : high frequency low intensity. HFHI-EA : high frequency high intensity.

화학적 교감신경 차단(chemical sympathectomy)을 시행한 후 꼬리회피 검사를 하였다.

### 1) 6-OHDA를 통한 교감신경 차단(sympathetic block)의 효과

기계적 이질통이 잘 유발된 쥐들(n=6)을 선택하여 NE release blocker인 6-OHDA(50mg/kg)를 연속 3일(1회/1일)에 걸쳐서 복강내로 주입하였다.

회피반응의 빈도(%)는 시술 전  $98.3 \pm 4.4$ , 시술 3일 후  $100 \pm 0$ , 시술 4일 후  $95 \pm 5.5$ 으로 나타났다. 6-OHDA를 통한 교감신경 차단은 기계적 이질통 반사에 유의할만한 변화가 없었다<Fig. 3>.

### 2) phentolamine을 통한 교감신경 $\alpha$ 수용체 차단(sympathetic block)의 효과

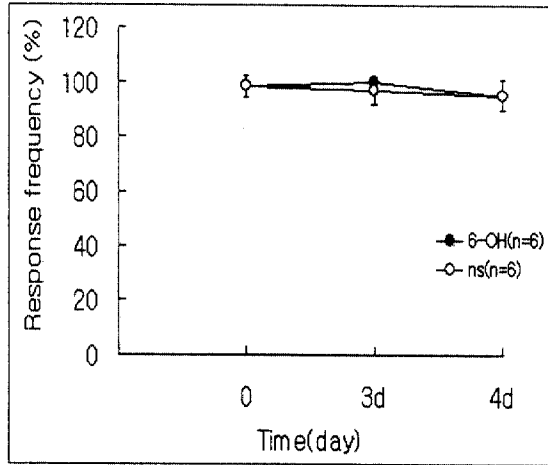


Fig. 3. Effects of sympathectomy with intraperitoneal 6-hydroxydopamine(6-OHDA, 50mg/kg) on the tail response of mechanical allodynia.

There was no significant difference between the control(open circles ; ns, normal saline) and the 6-OHDA group(by Mann whitney U-test).

기계적 이질통이 잘 유발된 쥐들(n=4)을 선택하여 NE- $\alpha$ -receptor의 길항제인 phentolamine(5mg/kg, 1회)을 복강내로 주입하였다.

회피반응의 빈도(%)는 시술 전  $97.5 \pm 5$ , 1시간 후  $85 \pm 17.3$  2시간 후  $92.5 \pm 9.6$ 으로 나타났다.

Phentolamine을 통한 교감신경  $\alpha$  수용체 차단 후 기계적 이질통 반사에 유의할만한 변화가 없었다 <Fig. 4>.

이와 같이 Tail 모델의 경우 6-OHDA(50mg/kg, 1회/1일, 3회)나 phentolamine(5mg/kg) 등의 복강내 주사는 기계적 이질통 반사에 유의할만한 변화를 나타내지 않았다. 이 결과는 기계적 이질통의 유지에 교감신경의 작용이 별로 관여하지 않음을 알 수 있다.

## 2. 교감신경 차단(sympathetic block)과 purinergic block을 같이 시행 후 변화

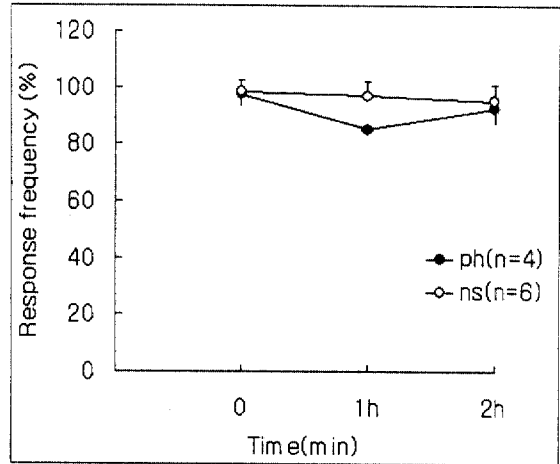


Fig. 4. Effects of sympathectomy with intraperitoneal phentolamine(ph, 5mg/kg) on the tail response of mechanical allodynia.

There was no significant difference between the control(open circles ; ns, normal saline) and the ph group(by Mann whitney U-test).

기계적 이질통의 유지에 NE와 ATP가 함께 관여하는지를 보고자 다음과 같이 세개의 군으로 나누어 실험을 하였다.

P<sub>2</sub> purinoceptor 길항제인 suramin과 6-OHDA를 함께 투여한 군(n=3), suramin과 phentolamine을 함께 투여한 군(n=6), 그리고 suramin, 6-OHDA, phentolamine 세가지 약물을 모두 투여한 군(n=6)으로 나누었다.

Suramin과 6-OHDA를 함께 투여한 군(n=3)에서는 시술 전  $100 \pm 0$ , 1시간 후  $96.7 \pm 5.5$ , 2시간 후  $96.7 \pm 5.8$ 을 나타내었다.

Suramin과 phentolamine을 함께 투여한 군(n=6)에서는 시술 전  $98.3 \pm 4.0$  1시간 후  $95.0 \pm 5.5$  2시간 후  $98.3 \pm 4.0$ 을 나타내었다.

Suramin, 6-OHDA, phentolamine 세가지 약물을 모두 투여한 군(n=6)에서는 시술 전  $98.3 \pm 4.1$  1시간 후  $93.3 \pm 5.2$  2시간 후  $95.0 \pm 8.4$ 을 나타내

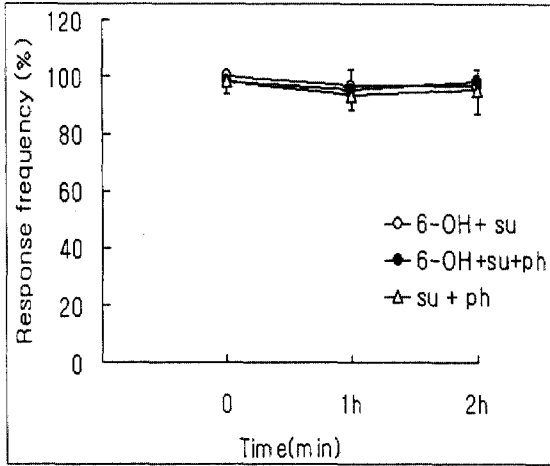


Fig. 5. Comparison of sympathectomy among 3 groups{6-OH+suramine(su, 100mg/kg), 6-OH+su+ph, su+ph}.

There was no significant difference among the 3 groups(by Mann whitney U-test).

었다.

이상과 같이 NE와 ATP를 함께 차단한 세개의 군에서 모두 반응빈도에 유의할만한 변화가 없었다 <Fig. 5>.

따라서 본 모델의 경우 기계적 이질통의 유지에 교감신경계의 기전이 작용한다거나 혹은 이 기전과 purinergic 기전이 서로 의존적으로 함께 작용한다는 결과를 얻을 수 없었다.

### 3. 교감신경 차단(sympathetic block)과 sympathetic & purinergic block 이후 전침 자극의 효과

#### 1) 교감신경 차단(6-OHDA) 이후 전침의 효과

기계적 이질통이 잘 유발한 쥐 (n=4)에게 6-OHDA(50mg/kg, 1회/1일, 3회)을 복강 주입한 3일 후 이질통 반사의 변화가 없는 상태에서 LFHI-EA의

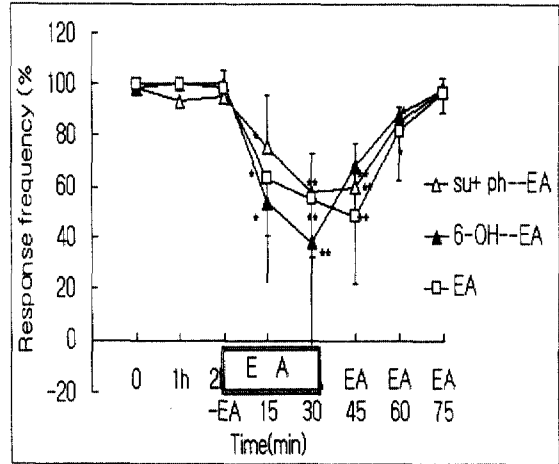


Fig. 6. Effects of LFHI-EA after sympathectomy(su+ph or 6-OH) on the response of mechanical allodynia.

Sympathectomy had no effect on the anti-allodynic effects of LFHI-EA(by Mann whitney U-test).

자극을 주었다.

시술 전  $100 \pm 0$ , 15분 후  $54 \pm 32.1$ , 30분 후  $38 \pm 39.6$ , 45분 후  $68 \pm 25.9$ , 60분 후  $88 \pm 13.0$ , 75분 후  $98 \pm 4.5$ 로 나타났다. 이상과 같이 유의한 감소가 나타났다 <Fig. 6>.

#### 2) Sympathetic & purinergic block(phentolamine+suramin) 이후 전침의 효과

기계적 이질통이 잘 유발한 쥐(n=4)에게 ATP와 NE를 함께 차단하고자 suramin과 phentolamine을 함께 주입하였으며 1시간과 2시간 이후 이질통 반사에 변화가 없었다. 이후 저빈도-고강도(2Hz, 1.0 mA)의 전침 자극 전침 자극을 시행하였다.

시술 전  $95 \pm 10$ , 15분 후  $75 \pm 20.9$ , 30분 후  $57.5 \pm 15$ , 45분 후  $60 \pm 16.3$ , 60분 후  $85 \pm 5.8$ , 75분 후  $97.5 \pm 5$ 로 나타났다. 이상과 같이 회피반응의 빈도에 유의한 감소가 나타났다 <Fig. 6>.

그러나 기존의 전침과 교감신경 차단이나 ATP block 이후의 전침의 진통효과에는 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다.

#### IV. 고찰

본 연구에서 기계적 이질통에의 네 군의 전침 자극은 모두 치료를 가하지 않은 대조군에 비하여 유의할만한 변화가 LFLI-EA, LFHI-EA, HFLI-EA, HFHI-EA의 네가지 전침자극은 모두 자극을 가하지 않은 대조군에 비하여 반응빈도에 유의할만한 회수반응의 감소가 있었다. 그리고 LFHI-EA가 LFLI-EA보다 통계적으로 유의한 회수반응의 감소효과가 있었다. 이는 저빈도에 있어서 전침자극의 진통효과가 강도에 의존성이 있다는 것을 의미한다.

Romita는 급성통증 모델에서 TENS의 2hz, 4hz, 6hz, 8hz 저빈도 자극에 있어서 빈도별 진통효과를 살펴보았다. 그리고 이밖에 강도별, 자극 시간별, 차이를 살펴보았다<sup>8)</sup>.

그의 실험 결과를 보면 저빈도에 있어서 2~6hz가 효과적이며 강도에 의존적으로 진통효과가 나타난다고 보고 하였다. 이는 본 연구의 결과와도 일치한다.

본 연구를 통해서 LFHI-EA가 HFLI-EA, HFHI-EA보다 효과가 오래 지속되는 것을 볼 수 있었다. LFHI-EA자극이 진통효과가 오래 지속되는 것은 Romita의 결과<sup>8)</sup>와도 일치한다. Chesterton은 인간을 이용한 실험을 통해서 TENS의 저빈도, 고강도, 비분절적 위치에 자극시 진통효과가 강하고 오래 지속된다고 보고 하였는데<sup>9)</sup>, 이는 본 연구의 결과와 일치한다.

이런 결과는 급성통증이나 신경병증성 통증에

있어서 전침의 저빈도 자극이 opioid와 관련한다는 보고<sup>7)</sup>와 관계가 있다. 즉 저빈도 고강도 자극시 opioid system에 자극을 주어서 보다 지속적이며, 전신적인 진통을 나타낸다고 볼 수 있다.

한편 본 연구에서 쥐꼬리 모델의 신경병증성 통증에 phentolamine과, 6-OHDA에 의한 sympathectomy는 기계적 이질통 반사를 감소시키지 못했다. 그리고 세 군으로 나누어 sympathectomy와 ATP block을 함께 처치하였을 때 즉 suramin과 6-OHDA를 함께 투여한 군, suramin과 phentolamine을 함께 투여한 군, 그리고 suramin, 6-OHDA와 phentolamine 등을 모두 투여한 군에서 각각 이질통 반사의 감소가 나타나지 않았다. 따라서 본 모델의 신경병증성 통증에 교감신경계의 기전이나 purinergic 기전이 작용하지 않음을 알 수 있다.

6-OHDA에 의해 sympathectomy만한 경우 혹은 sympathectomy와 ATP block(phentolamine과 suramin)을 같이 해도 변화가 없던 이질통 반사가 저빈도 전침 자극을 하였을 때 감소되었으나 sympathectomy나 ATP block은 전침 자극의 진통 효과의 정도에 영향을 미치지 못하였다. 이것은 기계적 이질통에 대한 전침의 진통효과는 교감신경의 기전을 배제한 다른 기전에 의한 것이라는 증거이다.

신경병증성 통증의 유발과 유지에 교감신경이 관여하는가의 여부에 관한 논란이 있어왔다. 신경병증성 통증을 유발시킨 동물모델에 있어서 수술적 교감신경 차단이나 화학적 교감신경 차단(guanethidine 혹은 phentolamine)은 이질통을 억제하였다는 보고가 있었으며<sup>12),15)</sup>, 신경 손상 전에 sympathectomy를 하게 되면 기계적 이질통의 발현을 감소시킨다는 보고도 있었다<sup>15)</sup>. 이와 같이 신경병증성 통증의 발현과 유지에서 교감신경과 체성신경(감각신경)의 관련성이 절대적이다. 이런 교감신경과 감각신경이 만나는 곳은 dorsal root ganglia(D



RG), 손상된 신경부위, 피부 등이 있다<sup>16)</sup>. 특히 교감신경이 감각신경 주위로 자라 들어가 basket 모양을 형성하는 것<sup>17),18)</sup>은 신경병증성 통증이 교감신경 의존성 통증(sympathetic maintained pain, SMP)이라는 좋은 단서를 제공한다. 왜냐하면 DRG에는 nociceptive sensory nerve가 많이 분포하며 또한 여기에 ATP에 반응하는 P2 receptor가 많이 분포한다는 것이며, 신경병증성 통증이 교감신경과 관련된다는 것이다<sup>19),20)</sup>. 그리고 adrenergic 촉진제 투여시 afferent nerve가 과민해지거나<sup>21),22)</sup>, 또는 sympathetic efferent를 자극하였을 때 afferent fiber가 흥분된다는 보고<sup>23),24)</sup> 또한 SMP를 뒷받침 한다.

흥미롭게도 sympathectomy를 하면 이질통이 감소하였다가 NE나 alpha 2 receptor agonist를 주면 다시 이질통이 생성되는 rekindle 현상이 나타나며 이것은 다시 alpha 2 receptor antagonist를 주면 상쇄된다는 보고도 있었다<sup>25)</sup>.

교감신경 차단 후 신경병증성 환자에게 있어서 통증이 감소되었을 때<sup>26)</sup>, 이를 교감신경 의존성 통증(sympathetic maintained pain, SMP)이라고 표현하였다<sup>27)</sup>. 그리고 신경병증성 통증이 있는 환자에게 adrenergic agonist를 주입하였을 때 통증이 유도되거나 심해졌으며<sup>28),29)</sup>, clonidine(alpha 2-adrenergic agonist)이 alpha 2 receptor의 활성화로 NE의 기능을 방해하여 진통효과가 있었다는 보고<sup>30)</sup>도 있었다.

이와 반대로 신경병증성 통증과 교감신경과는 관계가 없다는 주장도 있었다. 특히 Ringkamp<sup>10),11)</sup>는 SNL(spinal nerve ligation) 모델에서 이전의 연구와는 반대로 화학적(phentolamine 등) 또는 수술적 교감신경 차단이 이질통에 전혀 영향을 미치지 않는다고 하였다. Nam<sup>31)</sup> 또한 동일한 모델에서 phentolamine이 mechanical allodynia에 영향을 주지 않는다고 하였으며, Fontana<sup>32)</sup>는 같은 모

델에서 phentolamine, guanethidine, 6-hydroxy-dopamine 등의 chemical sympathectomy가 기계적 이질통 반응에 영향을 주지 않는다고 하였다. 이외에도 spinal cord에서 sympathetic outflow를 증가시키는 neostigmine이 오히려 통증을 줄이는 효과가 있었고, sympathectomy는 효과가 없었다고 하였다<sup>33)</sup>. 실제 환자에게 있어서도 Nurmikko<sup>34)</sup>는 somatic blockade에서는 allodynia의 감소가 있었지만 sympathetic blockade에서는 없었다고 하였다.

동물모델에 있어서의 이러한 SMP와 SIP에 대한 논쟁에 대하여 이 원인은 쥐의 종간의 차이에 기인한다는 보고<sup>35)</sup>도 있었고, 같은 종에서도 식이에 따라 달라진다는 보고<sup>36)</sup>도 있었다.

SMP와 SIP에 있어서 논의해 볼만한 것이 ATP이다. 모든 세포에 함유되어 있고, 에너지의 이동과 관련하여 필수적인 대사 산물인 ATP는 조직의 손상이 있을 때 세포외로 분비되는데 교감신경 말단에서는 ne와 같이 분비된다<sup>19),20)</sup>. 그리고 또한 p2 purinoceptor(ATP receptor)가 활성화 되면 교감신경에서 NE의 release를 자극한다. 특히 신경손상이 있으면 sympathetic efferents가 손상된 nerve나 DRG의 sensory neuron 주위에 sprouting하여 basket 모양의 구조를 형성하게 된다. 그리고 ATP receptor(p2 purinoceptor)들이 말초나 DRG의 primary sensory neurone에 많이 분포하기 때문에 ATP가 이런 비정상적 sympathetic-sensory coupling의 중재자가 되며, SMP를 증거하는 큰 요인 중의 하나이다. 이에 반하여 김<sup>14)</sup>은 DRG에서 sympathetic sprouting의 양과 allodynia response 정도와는 무관하며, phentolamine에 반응을 했던 그룹(SMP)과 반응하지 않았던 그룹(SIP)에서의 sprouting 정도가 다르지 않음을 들어 sympathetic sprouting이 신경병증성 통증의 발현에 중요한 역할을 하는 것은 아니라고 하였다.

특히 박<sup>13)</sup>은 신경병증성 통증에 surgical sympathectomy를 하게 되면 allodynia의 감소가 있었으나 phentolamine이나 suramin 단독으로는 allodynia 역치에 변화가 없는 것을 보고, NE 이외에 NE와 같이 교감신경의 말단에서 분비되는 ATP가 중요하다라는 것을 발견하였다. 실제로 phentolamine이나 suramin 단독으로는 allodynia 역치에 변화가 없었는데 둘을 같이 주입하였을 때 진통효과가 있는 것을 보고 NE와 ATP가 서로 의존적으로 neuropathic pain에 작용한다고 하였다.

그러나 이와는 반대로 Chen<sup>37)</sup>은 위와 같은 현상 즉 신경병증성 통증에 surgical sympathectomy나 guanethidine이 adrenoceptor antagonist보다 효과적인 것을 보고, 교감신경을 자극할 때 손상된 afferent fiber를 firing 하는 것이 catecholamine 보다는 다른 신경활성 물질(ATP)의 작용이 관여하는 증거라고 말했다. 그리고 sympathectomy(by guanethidine) 이후에도 ATP를 신경병증성 통증이 있는 쥐에게 주입하였을 때 이런 firing 양상의 변화가 없음을 확인하고 ATP가 NE와 상승적으로 작용하여 나타난 것이 아니고 ATP가 직접 손상된 afferent fiber의 ectopic discharge에 영향을 주어서 통증을 나타내는 것이라고 하였다.

본 실험의 결과로 보면 쥐의 신경병증성 통증에 교감신경이나 Purinergic 기전이 관여되지 않는 것으로 보인다. 이는 Ringkamp의 보고나 기타 SIP와 관련된 보고와 일치한다 하겠다.

김<sup>14)</sup>은 본 실험 모델과 같은 tail 모델에 있어서 phentolamine에 의해 변화가 나타나는 SMP 모델과 변화가 없는 SIP 모델 둘다 나타난다고 하였는데, 이는 실험시 사용했던 쥐의 이질통 반사의 상이함(본 연구에서는 9회 이상 회피반응을 보이는 쥐만을 실험에 사용함)으로 기인할 수 있다. 실제로 Lee<sup>38)</sup>는 SNL 모델에서 thresh hold가 다른 두 군을 따로 나누어서 low thresh hold인 경우

sympathetic 의존도가 있음을 주장한 바 있다.

박<sup>13)</sup>은 본 논문의 결과와 상이하게 neuropathic pain에 ATP와 NE이 동시에 관여함을 주장하였다. 이러한 두 결과간의 상이함을 나타내는 요인을 찾아보자면 통증모델의 상이함인데 전자는 spinal nerve 4, 5번을 ligation한 모델(Kim and chung)이고 본 모델은 superior caudal trunk의 sacral nerve 1, 2번 사이를 자른 모델을 사용한 것이다. 이런 결과의 상이함이 모델간의 상이함으로 인한 것인지 앞으로 이에 대한 연구가 되어져야 확인할 수 있을 것으로 본다.

신경병증성 통증과 교감신경계와의 관련성의 여부에 대해서 보았을 때, 첫째 6-OHDA나 phentolamine이 이질통 반응 빈도를 감소시키지 못했다는 점, 두번째 sympathectic, purinergic block을 병행하여 시행한 것이 이질통 반응빈도를 감소시키지 못했다는 점, 마지막으로 sympathectomy 단독 혹은 sympathectomy와 purinergic block이 전침의 효과에 진통효과에 변화를 주지 못했다는 것을 통해 본 모델(tail model)은 sympathetic independent pain(SIP) 모델이라는 것을 알 수 있다.

신경병증성 통증에서의 침 진통 기전의 측면에서 볼 때 sympathectomy가 전침의 진통효과에 별 영향을 끼치지 않는 것으로 보아 신경병증성 통증에서 전침(저빈도 고강도 자극)이 나타내는 진통 효과는 교감신경의 기전을 배제한 다른 기전에 의한 것으로 사료된다.

## V. 결 론

신경병증성 통증에 있어서 전침 자극조건에 따른 진통효과를 보기위해 S1-S2 nerve를 resection 하여 기계적 이질통을 유발한 쥐에게 빈도-강도별

로 4군을 설정하여 자극조건에 따른 가장 효과적인 진통효과를 살펴보았다. 그리고 기계적 이질통에 있어서 교감신경의 관여여부를 살펴보고자 교감신경 절제 전후의 이질통의 차이를 살펴보았다. 또한 sympathectomy (by phentolamine, 6-OHDA) 만 시행한 것과 sympathetomy (by phentolamine, 6-OHDA) 와 purinergic blockade (by suramin) 를 같이 시행했을 때 전침의 진통효과에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. LFLI-EA, LFHI-EA, HFLI-EA, HFHI-EA의 네 군의 전침 자극은 각각 치료를 가하지 않은 대조군에 비하여 유의할만한 변화가 있었다.

2. LFHI-EA 자극은 LFLI-EA 자극에 비하여 효과적이었고, 효과 지속시간이 다른 세 군에 비하여 길었다 (over 1h).

3. Sympathectomy (by phentolamine, 6-OHDA) 는 이질통 반사를 감소시키지 못했다 (각각 n=6, n=4).

4. Sympathectomy와 ATP blockade를 같이 시행한 세개의 군의 경우 즉 suramin과 6-OHDA를 함께 투여한 군(n=3), suramin과 phentolamine을 함께 투여한 군(n=6), 그리고 suramin, 6-OHDA, phentolamine 세가지 약물을 모두 투여한 군(n=6) 모두 이질통 반사의 감소가 나타나지 않았다.

5. Sympathectomy (by 6-OHDA) 혹은 sympathetomy와 ATP block (by phentolamine and suramin) 을 같이 해도 변화가 없던 이질통 반사가 전침 (저빈도-고강도) 자극을 하였을 때 유의성 있는 감소가 나타났고 sympathetomy나 ATP blo-

ck은 전침의 진통 효과에 영향을 미치지 못하였다 (각각 n=5, n=4).

이상의 결과로 볼 때, Tail model의 기계적 이질통에서 저빈도 전침 자극은 강도가 진통효과에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 또한 본 모델은 Sympathetic Independent Pain 모델일 것으로 추정된다.

## VI. 참고문헌

1. Baron R. Peripheral neuropathic pain : from mechanisms to symptoms. Clin J Pain. 2000 ; 16(2 Suppl) : S12-20.
2. Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. Der Anaesthetist. 2000 ; 49 : 373-86.
3. Filshie J. The non-drug treatment of neuralgic and neuropathic pain of malignancy. Cancer Surveys. 1988 ; 7 : 161-93.
4. Goodnick PJ, Breakstone K, Wen XL, Kumar A. Acupuncture and neuropathy. Am. J. Psychiatry. 2000 ; 157 : 1342-3.
5. Kaptchuk TJ. Acupuncture and amitriptyline for HIV-related peripheral neuropathic pain. JAMA. 1999 ; 281(14) : 1271-2.
6. Omana I, Olvera V, Santos P, Calderon JL. Naloxone prevents reduction of pain responses evoked by acupuncture in neuropathic rats. Proc. West. Pharmacol. Soc. 1994 ; 37 : 135-6.

7. Hwang BG, Min BI, Kim JH, Na HS, Park DS. Effects of electroacupuncture on the mechanical allodynia in the rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Lett.* 2002 ; 320 : 49-52.
8. Romita VV, Suk A, Henry JL. Parametric studies on electroacupuncture-like stimulation in a rat model : effects of intensity, frequency, and duration of stimulation on evoked antinociception. *Brain Research Bulletin.* 1997 ; 42 : 289-96.
9. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Lundberg T, Wright CC, Baxter GD. Sensory stimulation (TENS) : effects of parameter manipulation on mechanical pain thresholds in healthy human subjects. *Pain.* 2002 ; 99 (1-2) : 253-62.
10. Ringkamp M, Grethel EJ, Choi Y, Meyer RA, Raja SN. Mechanical hyperalgesia after spinal nerve ligation in rat is not reversed by intraplantar or systemic administration of adrenergic antagonists. *Pain.* 1999 ; 79 : 135-41.
11. Ringkamp M, Eschenfelder S, Grethel EJ, Habler HJ, Meyer RA, Janig W, Raja SN. Lumbar sympathectomy failed to reverse mechanical allodynia- and hyperalgesia-like behavior in rats with L5 spinal nerve injury. *Pain.* 1999 ; 79 : 143-53.
12. Kim SH, Chung JM. Sympathectomy alleviates mechanical allodynia in an experimental animal model for neuropathy in the rat. *Neurosci. Lett.* 1991 ; 134 : 131-4.
13. Park SK, Chung KS, Chung JM. Effects of purinergic and adrenergic antagonists in a rat model of painful peripheral neuropathy. *Pain.* 2000 ; 87 : 171-9.
14. Kim HJ, Na HS, Sung BK, Hong SK. Amount of sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia is not correlated to the level of sympathetic dependence of neuropathic pain in a rat model. *Neuroscience Letters.* 1998 ; 245 : 21-4.
15. Kim SH, Na HS, Sheen K, Chung JM. Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. *Pain.* 1993 ; 55 : 85-92.
16. Kinnman, Levine JD. Sensory and sympathetic contributions to nerve-injury induced sensory abnormalities in the rat. *Neuroscience.* 1995 ; 64 : 751-67.
17. Chung K, Lee BH, Yoon YW, Chung JM. Sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia of the injured peripheral nerve in a rat neuropathic pain model. *J. Comp. Neurol.* 1996 ; 376 : 241-52.
18. Ramer MS, Thompson SW, McMahon SB. Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain.* 1999 ; 6 : S111-20.
19. Burnstock G. Noradrenaline & ATP cotransmitters and neuromodulators. *J. Physiol. Pharmacol.* 1995 ; 464 : 365-84.
20. Hamilton SG, McMahon SB. ATP as a peripheral mediator of pain. *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000 ; 81 : 187-94.
21. Janig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog. Brain Res.* 1996 ; 113 : 161

- 84.
22. Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science*. 1991 ; 251 : 1608-10.
  23. Devor M, Janig W. Activation of myelinated afferents ending in a neuroma by stimulation of the sympathetic supply in the rat. *Neurosci. Lett*. 1981 ; 24 : 43-7.
  24. Shyu BC, Danielsen N, Andersson SA, Dahlin LB. Effects of sympathetic stimulation on C-fibre response after peripheral nerve compression : an experimental study in the rabbit common peroneal nerve. *Acta. Physiol. Scand*. 1990 ; 140 : 237-43.
  25. Xie J, Yoon YW, Yom SS, Chung JM. Norepinephrine rekindles mechanical allodynia in sympathectomized neuropathic rat. *Analgesia*. 1995 ; 1 : 107-13.
  26. Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In : J. J. Bonica (Ed.), *The Management of Pain*, Lea and Febiger, Philadelphia PA. 1990 ; 1 : 220-43.
  27. Roberts W. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain*. 1986 ; 24 : 297-311.
  28. Ali Z, Wesselmann U, Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. Pain induced by intradermal norepinephrine and phenylephrine in patients with neuropathic pain. *Abstracts of the 8th World Congress on Pain*. 1996 : 398.
  29. Chabal C, Jacobson L, Russell LC, Burchiel KJ. Pain response to perineuromal injection of normal saline, epinephrine and lidocaine in humans. *Pain*. 1992 ; 49 : 9-12.
  30. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991 ; 47 : 309-17.
  31. Nam TS, Choi Y, Yeon DS, Leem JW, Paik KS. Differential antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on pain behavior sensitive or insensitive to phentolamine in neuropathic rats. *Neuroscience Letters*. 2001 ; 301 : 17-20.
  32. Fontana DJ, Hunter JC, Lewis RS. Evidence against involvement of the sympathetic nervous system in the maintenance of mechanical allodynia following spinal nerve ligation, *Abstracts of the 8th World Congress on Pain*. 1996 : 31.
  33. Lavand'homme P, Pan HL, Eisenach JC. Intrathecal neostigmine, but not sympathectomy, relieves mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology*. 1998 ; 89 : 493-9.
  34. Nurmikko T, wells C, Bowsher D. Pain and allodynia in postherpetic neuralgia : role of somatic and sympathetic nervous systems. *Acta. Neurologica Scandinavica*. 1991 ; 84 : 146-52.
  35. Lee DH, Chung K, Chung J M. Strain differences in adrenergic sensitivity of neuropathic pain behaviors in an experimental rat model. *Neuroreport*. 1997 ; 8 : 3453

- 6.
36. Shir Y, Sheth R, Campbell JN, Raja SN, Seltzer Z. Soy-containing diet suppresses chronic neuropathic sensory disorders in rats. *Anesth. Analg.* 2001 ; 92 : 1029-34.
37. Yong C, Zhang YH, Zhao ZQ. Novel purinergic sensitivity develops in injured sensory axons following sciatic nerve transection in rat. *Brain Research.* 2001 ; 911 : 168-72.
38. Lee DH, Katner J, Smriti I, David L. The effect of lumbar sympathectomy on increased tactile sensitivity in spinal nerve ligated rats. *Neuroscience Letters.* 2001 ; 298 : 99-102.