

# 흰쥐의 神經病症性 痛症 모델에서 養老 刺鍼의 鎮痛效果

구성태 · 양윤정 · 김 산 · 유인식 · 임규상

원광대학교 한의학전문대학원 제 3 의학과 동통연구실험실

## Analgesic effect of acupuncture applied to SI<sub>6</sub> in a rat model of neuropathic pain

Sung-Tae Koo, Yoon-Jung Yang, San Kim, In-Sik Yoo, Kyu-Sang Lim

*Pain Research Lab, Dept. of the 3rd Medicine,  
Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University*

### Abstract

**Objectives** : The usage of acupuncture has gained popularity for certain chronic pain conditions. However, the efficacy of acupuncture in various diseases has not been fully established and the underlying mechanism is not clearly understood. In the present study, the effect of electroacupuncture (EA) applied to yanggno(SI<sub>6</sub>) on the neuropathic pain was examined.

**Methods** : A common source of persistent pain in human is a neuropathic pain. Neuropathic pain was induced by tight ligation of L5 spinal nerve. When rats developed pain behaviors, EA was applied for 30 min. under enflurane anesthesia with repeated train stimuli at the intensity of 10X of muscle twitch threshold. The foot withdraw latency of the hind limb was measured for an indicator of pain level after each manipulation.

**Results** : EA increased the mechanical threshold of the foot in the rat model of neuropathic pain significantly for the duration of 1 hr. suggesting a partial alleviation of pain. EA applied to SI<sub>6</sub> point produced a significant improvement of mechanical sensitivity of the foot lasting for at least 1 h. However, ST<sub>36</sub> point did not produce any significant increase of mechanical sensitivity. The improvement of mechanical threshold was interpreted as an analgesic effect. The analgesic effect was specific to the acupuncture point since the analgesic effect on the neuropathic pain model could not be mimicked by EA applied to a point, ST<sub>36</sub>. In addition, this analgesic effect of EA is mediated by a adrenergic mechanism of descending control of spinal cord from the brain.

**Conclusions** : The data suggest that EA produces a potent analgesic effect on the neuropathic pain model in the rat; and 2) that EA-induced analgesia is mediated by a adrenergic mechanism of descending control in a point specific manner.

**Key words** : Acupuncture analgesia, Neuropathic pain, Electroacupuncture, Descending control

## I. 緒 論

한의학에서 주요한 치료 수단으로 응용되는 침구치료는 미국 국립보건원<sup>1)</sup>과 영국 의학협회<sup>2)</sup>에서 침의 효과를 부분적으로 인정하고 난 후

• 교신저자: 임규상, 전북 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 한의학전문대학원 제3의학과, Tel. 063-858-0457, Fax. 063-850-5195, E-mail : kslim@wonkwang.ac.kr

\* 이 논문은 2003년도 원광대학교의 교비 지원에 의해서 수행됨  
\* 접수 : 2004/06/02 \* 수정 : 2004/06/15 \* 채택 : 2004/09/17

침에 관한 연구가 더욱 활발히 진행되고 있다.

이러한 침에 관한 연구 중 침의 진통효과 기전에 관한 연구는 활발히 진행되고 있으며, 주로 전침을 활용하여 다양한 자극의 강도와 주파수에 따라 분비되는 신경전달물질<sup>3,5)</sup>에 대한 연구가 많이 보고되었다.

전침으로 유도된 진통효과는 부분적으로 opioid 길항제인 날록손(naloxone)에 의해서 차단된다고 하여 내인성 모르핀계가 부분적으로 전침으로 유도되는 진통작용을 매개한다<sup>6,7)</sup>고 하였으며 이러한 날록손에 의해 길항되는 물질은 전침 자극의 주파수에 의존적인 것<sup>8,9)</sup>으로 나타나 각각 다른 주파수에 의한 전침의 영향은 서로 다른 아종(subtype)의 모르핀 수용체에 의해서 매개되었다<sup>10,11)</sup>고 하였으나 어떻게 내인성 모르핀 계통이 침 자극에 의해서 활성화 되는지는 아직까지 불분명한 상태이다.

한편, 전침의 진통효과가 내인성 모르핀 계통이 아닌 다른 계통에 의해서 매개된다는 연구 결과도 보고되었는데 대표적인 것이 세로토닌성, 아드레날린성 통증 억제 기전이 침의 진통작용에 중요한 역할을 하고 있다는 것<sup>3,12-14)</sup>이며 날록손과 전침효과에 대한 연구 중 전침의 진통효과를 날록손으로 차단하는데 실패했다는 연구도 보고되었다(토끼<sup>15)</sup>, 흰쥐<sup>5,16)</sup>, 사립<sup>17-18)</sup>). 또한, opioid 길항제가 어떤 상황 하에서는 전침으로 인한 진통효과를 더욱 증가시키기도 한다<sup>5,19)</sup>는 연구도 보고되었다.

지금까지 진행되어 온 침의 진통작용 기전에 관한 연구 결과들을 종합할 때 침의 진통작용의 작용기전에 내인성 모르핀계통이 관여하는지의 여부는 아직까지 확립되지 않은 실정으로, 이러한 문제가 발생한 이유는 침의 진통효과를 알아보기 위한 실험에 만성통증 모델을 사용한 것이 아니라 정상 동물에 급성 통증을 유발시켜서 효

과를 살펴본 것도 한 가지 이유로 급성 통증과 만성 통증에 관여하는 기전이 완전히 다르기 때문<sup>20,21)</sup>이다.

만성통증 모델로서 사용되어지는 신경병증성 통증 모델은 일반적으로 모르핀에 의하여 효과적으로 통증을 억제하지 못하는 것으로 알려져 있기 때문에 침의 진통효과에 내인성 모르핀 계통이 관여하는지의 여부를 알아볼 수 있는 장점이 있는 모델이다.

이에 본 저자는 만성통증 실험 모델로서 신경병증성 통증을 유발시킨 실험동물에서 舒筋, 通絡, 明目하는 穴性이 있는 手太陽小腸經의 郄穴인 養老 전침의 진통효과와 전침 자극 조건에 대한 양로의 진통효과를 살펴본 결과 몇 가지 새로운 지견을 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 材料

#### 1) 실험동물

실험동물로는 대한실험동물센터(대전)에서 구입한 수컷 Sprague-Dawley (6주령, 170-190 g)가 사용되었으며, 원광대학교 한의학전문대학원에서 사육되었다. 동물은 온도  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ , 상대습도  $55 \pm 10\%$ 의 조건에서 12시간 주기로 주야를 바꿔주면서(야간 사이클: 오전 8:00 ~ 오후 8:00) 한 케이지에 3 ~ 4마리씩 soft bedding으로 사육하였다. 동물들은 실험 시작하기 전 적어도 5일간동안 이러한 환경에서 적응하면서 사육되었다. 실험하기 전 및 실험 기간에 동물들은 사료와 물을 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

#### 2) 약물

Naloxone hydrochloride (Sigma, St. Louis, MO, USA; 1 mg/kg), methysergide hydrochloride

ride (Sigma, St. Louis, MO, USA; 5 mg/kg), phentolamine hydrochloride (Sigma, St. Louis, MO, USA; 2 mg/kg)을 전침 자극이 끝난 직후에 복강 내로 주사하였다.

그리고 phentolamine hydrochloride (Sigma, St. Louis, MO, USA) 30 $\mu$ g, terazosin hydrochloride (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) 와 yohimbine hydrochloride (Sigma, St. Louis, MO, USA) 10  $\mu$ g 씩을 10  $\mu$ l 생리 식염수에 녹여서 전침 자극이 끝난 직후에 척수내로 주입하였다. 대조군은 10  $\mu$ l의 생리식염수를 주입하였다. 모든 척수 주입 방법 후에 생리식염수 10  $\mu$ l를 더 넣어 주어 약물을 척수 안으로 흘러가게 하였다.

## 2. 方法

### 1) 신경병증성 통증 모델 유도

Enflurane과 O<sub>2</sub>로 혼합된 가스 마취상태 하에서 쥐를 prone position으로 놓고 L4-S2 level에 있는 왼쪽 spinous process들 주위에 있는 근육들을 제거하였다. 작은 론저(rongeur)로 왼쪽 L5 transverse process를 조심스럽게 제거하여 L5 척수신경이 잘 보이도록 한다. 왼쪽 L5 척수신경을 isolation하여 6-0 silk thread로 단단하게 묶은 후, 절개한 부분을 봉합하였다. 수술된 쥐는 수술 전과 같은 조건에서 사육되었다.

### 2) 척수 내 카테타 삽입

척수내로 카테타를 삽입하는 수술은 Enflurane(Ilung pharmaceuticals, Seoul, Korea) 마취상태 하에서 이루어졌다. Enflurane과 O<sub>2</sub>로 혼합된 가스 마취상태 하에서 흰쥐 등 부위의 털을 깎아내고, 수술부위를 clinidine으로 소독하였다. 요추부위의 표피를 절개한 후 L2 높이에서 정중선에서 5 mm 정도 좌측에서 3 cm 길

이로 절개하여 척추를 노출시킨 후 T12 척추의 articular process를 제거하였다. 노출된 dura mater를 척수에 손상이 가지 않도록 조심스럽게 절개를 하면 척수에서 뇌척수액이 흘러나오는 것을 확인하고 그 부위에 PE 10 카테타 (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)를 삽입하였다. 카테타의 끝은 요추 팽대부에 위치하도록 길이를 조정하였다. 카테타는 근육에 고정을 하여 실험이 끝나는 동안 빠지지 않게 고정하였다. 수술 후에 카테타 끝은 외부로부터 차단하기 위하여 막아두었으며 수술 후 3일 동안 관이 막히지 않게 flushing을 해 주었다. 신경병증성 통증을 유도하기 위한 수술이 필요한 동물은 척수 내 주입수술과 동시에 신경병증성 유도 수술을 함께 시행하였다.

### 3) 동물행동 테스트

각 동물들은 up down 방법을 사용하여 von Frey filament의 기계적 자극에 대한 foot withdrawal threshold로 측정되었다. 테스트를 위해 쥐의 발바닥에 매우 쉽게 접근할 수 있도록 만들어진 금속철망바닥(3×3mm. 철망의 각 구멍크기)의 위에 transparent plastic box를 놓고 각 동물들을 각각 상자 안에 들어 놓는다. 대략 0.22정도로 logarithmic하게 증가하는 bending forces를 갖는 8개의 von Frey filaments(von Frey 숫자들, 3.65, 3.87, 4.10, 4.31, 4.52, 4.74, 4.92, 5.16 ; 각 숫자들은 다음의 값에 상응한다. 0.45, 0.74, 1.26, 2.04, 3.31, 5.50, 8.32, 14.45 g)가 선택되었다. 테스트는 filament들의 중간 숫자들 중 하나인 4.31부터 시작한다. von Frey filament는 ligation한 쪽과 동측인 왼쪽 발바닥(hind paw)의 세 번째 혹은 네 번째 발가락의 ventral surface에 밑에서부터 수직으로 올리도록 한다. 자극에 대해 양성적인 반응(positive response)이 나타날 때마다 더 작은 von Frey

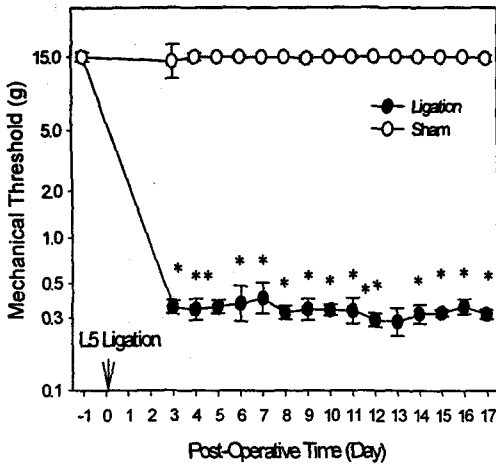


Fig. 1. Development of neuropathic pain followed by L5 ligation. Post-operative time is expressed as days after L5 ligation. A decreased mechanical threshold was demonstrated from 3 day after ligation lasting more than 2 weeks. This figure shows average values ( $\pm$ SEM) of mechanical threshold in a group of 8 rats one day before and at various days for 17 days after L5 ligation. Asterisks indicate values significantly different ( $p < 0.05$ ) from the 1 day before ligation control value by one-way repeated measure ANOVA followed by the Dunnett's post-hoc test ( $n = 8$ ).

hair를 가지고 다음 테스트를 하고, 음성적인 반응(negative response)이 일어날 때마다 더 높은 von Frey hair를 가지고 다음 테스트를 시행한다. 테스트는 반응에 대해 첫 번째 변화를 얻은 von Frey filament 값부터 시작하여 6회의 자극에 대한 반응을 얻을 때까지 계속하였다. 양성 또는 음성 반응들의 형태들은 Dixon(1980)에 의해 제시된 공식을 사용하여 50% 역치값으로 변환하였다.:  $50\% \text{ threshold} = 10^{(X+kd)}/10^4$ . 여기서 X는 로그단위로써 마지막 von Frey filament 값을 가리키고, k는 1980년 Dixon에 의해 얻어진 양성/음성 반응들의 형태에 대한 tabular value이며, d는 로그단위(0.22)에서 자극들 간의

편차(mean difference)이다. 자극 범주 내에서 양성 혹은 음성반응만 일관되게 관찰된 경우, 그 값은 각각 0.3 g 또는 15 g으로 설정했다. saturation value로서 15 g을 설정한 이유는 더 강한 bending force를 가지는 von Frey filament를 적용시키면 쥐의 발을 바닥으로부터 밀어 올리게 되고, 이렇게 되면 능동적인 foot withdrawal과 수동적인 foot lift를 구별하는데 어려움이 있기 때문이다. 동물들은 매회 테스트하기 적어도 15분전에 테스트 환경에 적응하도록 플라스틱 상자에 넣어 놓았다. 쥐가 적응하면 baseline threshold를 측정하고, 실험적인 처치를 한 후 처치 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간에 행동테스트(behavioral test)를 시행하였다. 모든 행동 테스트는 single-blind로 시행되었다.

#### 4) 전침자극

직경 0.25 mm, stainless-steel 재질의 한 쌍의 침을 건측 앞발에 있는 양로(SI<sub>6</sub>)와 뒷다리에 있는 족삼리(ST<sub>36</sub>)에 삽입하였다. 동물에서 자침은 사람의 경혈 자리에 상응하는 부위에 자침하였다. 침은 pulse generator(stimulator)에 연결되어 1 ms duration, 4 pulse의 train(1 ms의 정사각파, 100 Hz의 intra-train frequency)이 출력되었다. 실험하는 동안 사각파의 주파수(frequencies)는 2 Hz 였으며, 강도(intensity)는 2 mA (muscle twitch threshold의 10배정도의 강도로써, muscle twitch threshold는 보통 200  $\mu$ A 근방이다)의 자극강도를 사용하였다. 양극(+,-)은 전극의 분극(polarization)을 막기 위해 1분마다 역전되었다. 전침 처치가 끝난 즉시 마취는 중단되었으며 5~10분 내에 쥐들은 완전히 깨어나 정상적으로 활동하기 시작하였다. 총 자극시간은 30분으로 하였다. 신경병증 통증 모델에서의 mechanical sensitivity는 전기적 자극 후

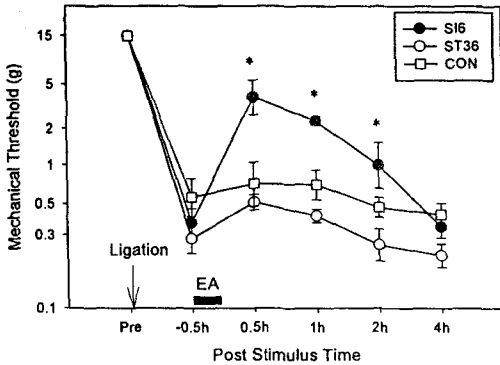


Fig. 2. Effect of electroacupuncture (EA) on the mechanical sensitivity of the foot in the rat model of neuropathic pain. All animals were subjected to the left L5 spinal nerve ligation. All animals developed mechanical hypersensitivity on the affected foot at 3 days after the surgery as evidenced by a dramatic lowering of the mechanical threshold when compared to the preoperative value. After the stimulation for 30min, foot withdrawal threshold on the mechanical sensitivity were measured at 0.5h, 1h, 2h, 4h. Anesthesia group (CON) was not performed any treatment except for the anesthesia and experimental group was given EA at the acupoints SI<sub>6</sub> or ST<sub>36</sub>. Only EA applied to the SI<sub>6</sub> point produced a significant improvement of mechanical sensitivity, lasting for about 2 h. However, EA applied to ST<sub>36</sub> did not significantly affected mechanical sensitivity. Asterisks indicate the values that are significantly different from the pre-EA baseline value (-0.5h) ( $p < 0.05$ ) by the one way repeated measure Analysis of Variance (ANOVA) followed by Dunnett's post-hoc test.

0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간에 측정되었다.

### 5) 통계분석

데이터는 Mean±SEM으로 나타내었다. 통계 검사는 Dunnett's post-hoc test에 의한 one way repeated measure Analysis of Variance (ANOVA)로 하였다. p값이 0.05보다 작으면 통계적으로 유의성이 있다고 하였다.

## III. 結 果

### 1. 신경병증성 통증에 대한 전침의 효과

흰쥐의 L5 척수신경을 결찰하여 말초신경을 손상시켜 신경병증을 유발시키면 Fig.1 과 같이 발바닥에 기계적 자극에 대해서 정상 상태일 때는 15 g에 해당하는 자극에도 반응을 보이지 않았는데 결찰 후 3일부터 기계적 자극에 대한 역치가 낮아져서 0.5 g 이하의 자극에도 통증을 느껴서 회피반응을 보였다. 이렇게 낮은 기계적 자극에 대해서 반응하는 정도는 2 주 이상 지속되었다. 그렇지만 가-수술(sham operation)을 한 동물에서는 이러한 변화를 관찰 할 수 없었다.

L5 척수신경을 손상시켜 유발시킨 신경병증성 통증을 가지고 있는 실험동물에서 전침의 진통효과를 알아보았다. 전침의 효과를 알아보기 위하여 신경병증성 통증이 유발된 동물 8마리를 세 군으로 나누어 한 군은 전침 자극을 하는 동안 마취만 하고, 다른 한 군은 양로혈을 자극하고, 나머지 한 군은 족삼리혈을 자극하였다. 3일 동안 한 동물이 서로 다른 세 가지 처치를 모두 한 번씩 받도록 하였다. 신경병증성 통증이 있는 실험동물에서 양로혈을 자침한 군에서는 유의하게 기계적 자극에 대한 역치가 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 족삼리 자침군이나 마취군에서는 유의한 변화를 관찰할 수 없었다 (Fig.2). 이러한 결과는 말초신경 손상으로 인한 신경병증성 통증에 양로혈 전침 자극이 진통효과를 발휘한다는 것을 시사한다.

### 2. Naloxone이 전침의 진통효과에 미치는 영향

양로혈 전침 자극이 발휘하는 진통효과에 관여하는 생물학적 기전을 알아보기 위하여 대표

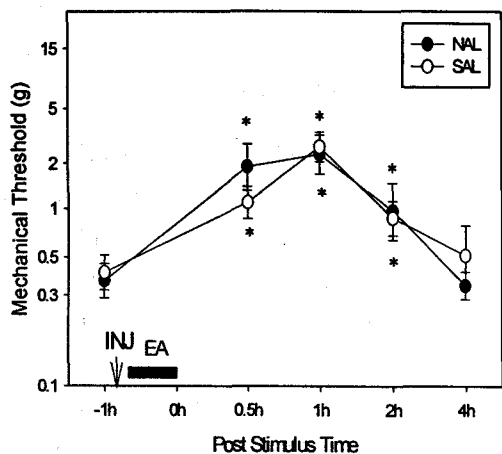


Fig. 3. Effect of pretreatment with opioid antagonist on EA-induced analgesia in the neuropathic rat. It shows the average values ( $\pm$ SEM) of mechanical threshold at the each measuring time point. After measurements of baseline values of mechanical threshold, 7 animals with neuropathic pain were divided randomly into two groups. In one group of rats, naloxone (1 mg/kg) was given intraperitoneally 10 min before the beginning of EA, which was applied to the  $SI_6$  point. In the other group of rats, normal saline was injected 10 min before EA applied to the same point as a vehicle control group. The next day, the procedures for these two groups were reversed. There was no significant difference between the groups. It suggests that opioidergic system may not be involved in EA analgesia. Symbols indicate values significantly different ( $p < 0.05$ ) from the pre-injection baseline value (-1h) by the one-way ANOVA followed by the Dunnett's post-hoc test.

적인 진통물질인 내인성 아편양 물질의 길항제를 투여하고 신경병증성 통증에 미치는 전침의 효과를 알아보았다. L5 척수신경을 손상시켜 유발시킨 신경병증성 통증을 가지고 있는 실험동물 8마리를 두 군으로 나누어 한 군은 전침 자극을 하기 전에 1 mg/kg naloxone을 복강내 주

사하고, 다른 한 군은 생리식염수를 복강내 주사한 후 양로혈을 2 Hz, 2 mA의 자극 조건으로 30분 동안 자극하였다. 다음날에는 서로 처치를 바꾸어 한 동물이 두 가지 처치를 모두 한 번씩 받도록 하였다. 전침 자극이 끝난 후 30분, 1시간, 2시간, 4시간째에 동물 행동 테스트를 실시하여 기계적 자극에 대한 역치를 조사하였다.

양로혈 자극으로 인한 기계적 자극에 대한 역치는 식염수를 주사한 군에서는 적어도 2시간가량 유의하게 증가하였으며, naloxone을 주사한 군에서는 전침 자극으로 인한 역치의 증가를 차단하지 못하였다(Fig.3). 이는 양로혈 전침 자극으로 인한 진통효과가 내인성 모르핀계통을 통하여 나타나는 것이 아닌 다른 계통을 통하여 나타나는 것으로 보인다.

### 3. Methysergide가 전침의 진통효과에 미치는 영향

양로혈 전침 자극이 발휘하는 진통효과에 관여하는 생물학적 기전을 알아보기 위하여 척수 내 진통 작용에 관여하는 것으로 잘 알려진 세로토닌 기전의 매개 여부를 조사하였다. 전침 자극이 끝나자마자 세로토닌의 길항제인 methysergide를 투여하고 신경병증성 통증에 미치는 전침의 효과를 알아보았다. L5 척수신경을 손상시켜 유발시킨 신경병증성 통증 실험동물 8마리를 두 군으로 나누어 한 군은 양로혈을 2 Hz, 2 mA의 자극 조건으로 30분 동안 전침 자극을 한 후 5 mg/kg methysergide를 복강 내 주사하고, 다른 한 군은 전침 자극을 한 직후에 생리식염수를 복강 내 주사하였다. 다음날에는 서로 처치를 바꾸어 한 동물이 두 가지 처치를 모두 한 번씩 받도록 하였다. 전침 자극이 끝난 후 30분, 1시간, 2시간, 4시간째에 동물 행동 테스트를 실시하여 기계적 자극에 대한 역치를 조사하였다.

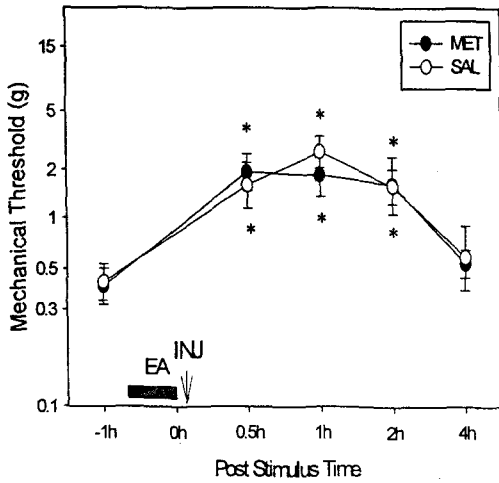


Fig. 4. Effect of pretreatment with 5-HT antagonist on the EA-induced analgesia in the neuropathic rat. It shows the average values ( $\pm$ SEM) of mechanical threshold at the each measuring time point. Since the opioid antagonist made no reversal effects, for the next step, we tested serotonergic antagonist against EA-induced analgesia. Total 8 rats were given intraperitoneal injections of methysergide (5 mg/kg) 10 min before the beginning of EA. These procedures also failed to prevent EA-induced effects in the neuropathic pain. Injection of 5 mg/kg of methysergide did not produce a significant reduction of improved mechanical sensitivity. Symbols indicate values significantly different ( $p < 0.05$ ) from the pre-injection baseline value (-1h) by the one-way ANOVA followed by the Dunnett's post-hoc test.

양로혈 자극으로 인한 기계적 자극에 대한 역치는 식염수를 주사한 군에서는 적어도 2시간가량 유의하게 증가하였고, methysergide를 주사한 군 또한 전침 자극으로 인해서 증가된 역치에 유의한 변화를 주지 못하였다(Fig.4). 이러한 결과는 신경병증성 통증에서 양로혈 전침 자극이 만들어 내는 진통효과는 세로토닌성 계통이 매개되지 않음을 보여준다.

#### 4. Phentolamine이 전침의 진통효과에 미치는 영향

양로혈 전침 자극이 발휘하는 진통효과에 관여하는 생물학적 기전을 알아보기 위하여 척수내 진통 작용에 관여하는 것으로 잘 알려진 아드레날린성 기전의 매개 여부를 조사하였다. 전침 자극이 끝나자마자  $\alpha$ -adrenergic 길항제인 phentolamine를 투여하고 신경병증성 통증에 미치는 전침의 효과를 알아보았다. L5 척수신경을 손상시켜 유발시킨 신경병증성 통증 실험동물 8마리를 두 군으로 나누어 한 군은 양로혈을 2 Hz, 2 mA의 자극 조건으로 30분 동안 전침 자극을 한 후 2 mg/kg phentolamine을 복강내 주사하고, 다른 한 군은 전침 자극을 한 직후에 생리식염수를 복강내 주사하였다. 다음날에는 서로 처치를 바꾸어 한 동물이 두 가지 처치를 모두 한 번씩 받도록 하였다. 전침 자극이 끝난 후 30분, 1시간, 2시간, 4시간째에 동물 행동 테스트를 실시하여 기계적 자극에 대한 역치를 조사하였다.

양로혈 자극으로 인한 기계적 자극에 대한 역치는 식염수를 주사한 군에서는 적어도 2시간가량 유의하게 증가하였으나, phentolamine를 주사한 군에서는 전침 자극으로 인해서 증가된 역치가 유의하게 차단되었다(Fig.5). 이러한 결과는 신경병증성 통증에서 양로혈 전침 자극이 만들어 내는 진통효과는 일정 부분 아드레날린성 계통이 매개되어 있음을 보여준다.

#### 5. 척수내로 주입한 adrenergic 길항제가 전침의 진통효과에 미치는 영향

이전 실험에서 양로혈 전침 자극이 복강내로 주사한 아드레날린 길항제에 의하여 차단되는

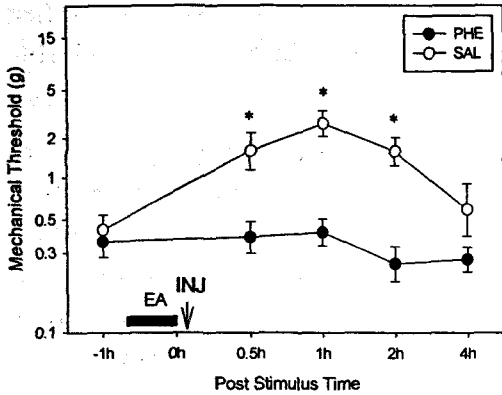


Fig. 5. Effect of  $\alpha$  adrenergic antagonist administration on EA-induced analgesia in the neuropathic pain. It shows the average values ( $\pm$ SEM) of mechanical sensitivity. After measurements of baseline (-1h) values of mechanical threshold, 8 animals with neuropathic pain were divided randomly into two groups. In one group of rats, phentolamine (2 mg/kg) was given intraperitoneally immediately after termination of EA, which was applied to the SI<sub>6</sub> point for 30 min. In the other group of rats, normal saline was injected immediately after termination of EA applied to the same point as a vehicle control group. The next day, the procedures for these two groups were reversed. There was no significant changes of mechanical sensitivity in the phentolamine injected group, indicating that the EA effect was reversed by  $\alpha$  adrenergic antagonist. Symbol indicates that values are significantly different ( $p < 0.05$ ) from the pre-EA baseline value (-1h) by the one-way ANOVA followed by the Dunnett's post-hoc test.

것을 확인하였다. 양로혈 전침 자극을 통한 진통효과에 중추성 아드레날린 계통이 관여하는지를 알아보기 위하여 아드레날린성 길항제를 척수 안으로 바로 주입하여 전침의 진통효과에 미치는 영향을 조사하였다. 전침 자극이 끝나자마자  $\alpha$ -adrenergic 길항제인 phentolamine을

척수내로 바로 주입하여 신경병증성 통증에 미치는 전침의 효과를 알아보았다. Intrathecal 수술을 한 동물에서 L5 척수신경을 손상시켜 유발시킨 신경병증성 통증 실험동물 8마리를 두 군으로 나누어 한 군은 양로혈을 2 Hz, 2 mA의 자극 조건으로 30분 동안 전침 자극을 한 후 30  $\mu$ g/10  $\mu$ l의 phentolamine을 척수 내로 주사하고, 다른 한 군은 전침 자극을 한 직후에 생리식염수를 10  $\mu$ l 척수 내로 주입하였다. 약물을 척수내로 주입한 후에는 생리 식염수 10  $\mu$ l를 더 넣어 주어 약물이 원하는 부위까지 도달할 수 있도록 하였다. 다음날에는 서로 처치를 바꾸어 한 동물이 두 가지 처치를 모두 한번씩 받도록 하였다. 전침 자극이 끝난 후 30분, 1시간, 2시간, 4시간째에 동물 행동 테스트를 실시하여 기계적 자극에 대한 역치를 조사하였다.

복강 내로 주사했던 것과 마찬가지로, 양로혈 자극으로 인한 기계적 자극에 대한 역치는 식염수를 주입한 군에서는 적어도 2시간가량 유의하게 증가 하였으나, 척수 내로 주입한  $\alpha$ -adrenergic 길항제인 phentolamine을 주사한 군에서는 전침 자극 후에 기계적 자극에 대한 역치의 증가를 관찰할 수 없었다(Fig.6). 이러한 결과는 신경병증성 통증에서 양로혈 전침 자극이 만들어 내는 진통효과는 일정 부분 척수 수준에서 중추성 아드레날린성 계통이 매개되어 있음을 보여 준다.

양로혈 전침 자극이 만들어 내는 진통효과의 기전에 관여하는 adrenergic 수용체의 subtype을 알아보는 실험을 수행하였다. 이전 실험에서 양로혈 전침 자극이 척수 내로 주입한  $\alpha$ -아드레날린 길항제에 의하여 차단되는 것을 확인하였다. 이 결과에 대해서 더 심화된 실험으로 양로혈 전침 자극을 통한 진통효과에 관여하는 아드레날린성 수용체의 subtype을 알아보기 위하여



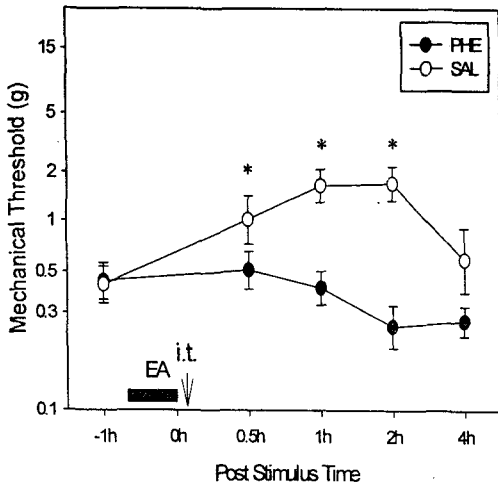


Fig. 6. Effect of spinal administration of  $\alpha$  adrenergic antagonist on EA-induced analgesia in the neuropathic rat. It shows the average values ( $\pm$  SEM) of mechanical sensitivity. After measurements of baseline (-1h) values of mechanical sensitivity, 8 animals with neuropathic pain were divided randomly into two groups. In one group of rats, phentolamine ( $30 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ ) was administered intrathecally immediately after termination of EA. In the other group of rats, normal saline ( $10 \mu\text{l}$ ) was injected intrathecally immediately after termination of EA as a vehicle control group. The next day, the procedures for these two groups were reversed. All injections were followed by  $10 \mu\text{l}$  of normal saline to flush the tube and make whole volume of drugs reach at the aimed spot. While there are significant increase of mechanical threshold in control group at least for 2 hours, there was no significant improvement in the phentolamine injected group, indicating that the EA effect was reversed by spinal injection of  $\alpha$  adrenergic antagonist. Symbol denotes that values are significantly different ( $p < 0.05$ ) from the pre-injection baseline value (-1h) by the one-way ANOVA followed by the Dunnett's post-hoc test.

두 종류의 subtype에 특이적인 아드레날린성 길항제를 척수 안으로 바로 주입하여 전침의 진통 효과에 미치는 영향을 조사하였다. 전침 자극이 끝나자마자  $\alpha 1$ -adrenergic 길항제인 terazosin 과  $\alpha 2$ -adrenergic 길항제인 yohimbin을 척수내로 바로 주입하여 신경병증성 통증에 미치는 전침의 효과를 알아보았다. Intrathecal 수술을 한 동물에서 L5 척수신경을 손상시켜 유발시킨 신경병증성 통증 실험동물 8마리를 두 군으로 나누어 한 군은 양로혈을 2 Hz, 2 mA의 자극 조건으로 30분 동안 전침 자극을 한 후  $10 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ 의 terazosin을 척수 내로 주입하고, 다른 한 군은 전침 자극을 한 직후에  $10 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ 의 yohimbin을 척수 내로 주입하였다. 약물을 척수 내로 주입한 후에는 생리 식염수  $10 \mu\text{l}$ 를 더 넣어 주어 약물이 원하는 부위까지 도달할 수 있도록 하였다. 다음날에는 서로 처치를 바꾸어 한 동물이 두 가지 처치를 모두 한 번씩 받도록 하였다. 전침 자극이 끝난 후 30분, 1시간, 2시간, 4시간째에 동물 행동 테스트를 실시하여 기계적 자극에 대한 역치를 조사하였다.

양로혈 자극으로 인한 기계적 자극에 대한 역치는  $\alpha 1$ -adrenergic 길항제인 terazosin을 주사한 군에서는 적어도 2시간가량 유의하게 증가하였으나,  $\alpha 2$ -adrenergic 길항제인 yohimbin을 주사한 군에서는 전침 자극으로 인해서 증가된 역치가 유의하게 차단되었다(Fig.7). 이러한 결과는 신경병증성 통증에서 양로혈 전침 자극이 만들어 내는 진통효과는 일정 부분 척수의  $\alpha 2$ -아드레날린성 수용체가 매개되어 있음을 보여준다.

#### IV. 考 察

현재 침의 진통기전에 대하여 많은 연구가 진행되고 있으며 자극부위의 미소순환 개선효과<sup>22)</sup>, 관문조절설<sup>23)</sup>, 중추를 중개로 하는 endor-

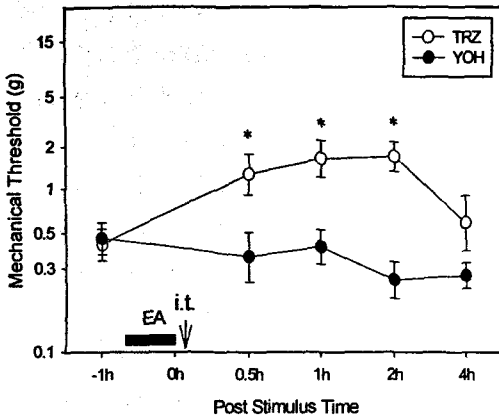


Fig. 7. Effect of spinal administration of  $\alpha$  adrenergic antagonists on EA-induced analgesia in the neuropathic rat. It shows the average values ( $\pm$  SEM) of mechanical threshold. After measurements of baseline (-1h) values of mechanical threshold, 8 animals with neuropathic pain were divided randomly into two groups. In one group of rats, terazosin (10  $\mu$ g/10  $\mu$ l) was administered intrathecally immediately after termination of EA, which was applied to the S1<sub>6</sub> point for 30 min. In the other group of rats, yohimbin (10  $\mu$ g/10  $\mu$ l) was injected intrathecally immediately after termination of EA applied to the same point. The next day, the procedures for these two groups were reversed. All injections were followed by 10  $\mu$ l of normal saline to flush the tube and make whole volume of drugs reach at the aimed spot. Significant increase of mechanical sensitivity was seen just in terazosin injected group for 2 hours, while there was no significant increase in the yohimbin injected group, indicating that the EA effect was reversed by spinal injection of  $\alpha$ 2 adrenergic antagonist. Symbol denotes that values are significantly different ( $p < 0.05$ ) from the pre-EA baseline value (-1h) by the one-way ANOVA followed by the Dunnett's post-hoc test.

phin 과 같은 체액성인자<sup>7,24</sup>의 관여 등 다양한 내용들이 제시되고 있다. 최근의 연구 결과들을 살펴보면, Takeshige 등<sup>13</sup>은 경혈에 가한 저주

파자극이 serotonin 증개 노선과 noradrenergic 증개 노선으로 나누어지는 descending inhibitory system에 작용하여 진통작용을 형성함을 밝혔으며, Jiang<sup>25</sup>은 이러한 과정 중 somatic sensory area II가 NRM에 존재하는 흥분성 신경세포를 흥분시킨다는 것이다. 통증을 관리하기 위하여 점점 침이 널리 활용되고 있지만, 침 치료가 플라시보 효과나 偽鍼 또는 일반적인 다른 치료법보다 더 우수하다는 결론은 아직까지 내리지 못하고 있다<sup>26</sup>. 침이 광범위하게 널리 쓰이고 있으면서도 그 효과에 대해서 아직까지 결론이 내려지지 않은 가장 주된 이유는 침이 효과가 있다는 것을 보여주는 객관적인 연구가 충분하지 않고, 침의 효과에 관여하는 기전에 대한 생리학적 기전이 충분히 밝혀지지 않았기 때문이다. 침의 진통효과에 대해서도 마찬가지로인데, 침의 진통효과 기전을 밝혀려는 시도는 침이 효과를 발휘하는 기전을 이해하는데 도움을 주는 것은 물론이고 학문적으로 침의 효과 영역을 확장시키는데도 도움을 줄 것이다. 침의 기전을 이해하는 연구에서 가장 기본적이면서도 중요한 첫 걸음은 좋은 실험 동물모델에서 그 효과를 보여주는 것이다. 지금까지 발표된 침의 진통효과에 대한 연구를 살펴보면, 몇 가지 실험동물 모델들이 침의 진통효과를 알아보기 위하여 사용되었다. 이러한 연구에서 사용된 모델을 살펴보면, 열자극에 대한 마우스의 회피반응<sup>3,6,8</sup>, 흰쥐에서 냉자극<sup>11</sup>이나 열자극<sup>5,19,27</sup>에 대한 꼬리 회피 반응, 그리고 토끼에서 열자극에 대한 머리 회피 반응<sup>4,15</sup>을 사용하여 침의 진통효과를 관찰하였다. 그러나 이런 모든 모델은 상해자극에 대한 회피행동을 측정된 것으로 정상 상태의 동물에 위해자극을 줌으로써 순간적으로 유도된 위해자극에 대한 반응을 관찰한 것이다. 이러한 모델에서 관찰한 것은 통증 상태

하에서 나타나는 진통이 아니라 항위해효과 (antinociceptive effect)인 것이다. 원래 침은 병이나 통증이 있는 환자에게 치료를 목적으로 놓는 것이기 때문에 정상 실험동물에서 보인 효과는 엄밀한 의미에서 침의 진통효과라고 보기 어렵다. 이는 급성 통증과 만성 통증에 관여하는 기전이 완전히 다르기 때문<sup>20-21)</sup>이다. 그러므로 통증이 존재하는 상태에서 침의 진통효과를 잘 나타내는 만성 통증 모델을 사용하는 침 연구가 필요하다.

침의 진통기전과 관련된 가장 일반적이고 유명한 가설 중 하나는 소위 말하는 "Endogenous Opioid" 가설이다. 이 가설은 침자극이 Endogenous Opioid System을 활성화시켜 순환하는 endorphin 양을 증가시킨다고 주장한다. 이러한 주장을 뒷받침해주는 증거는 마우스 또 사람에게 Opiate antagonist인 Naloxone을 주입하고 침자극을 주면 침에 의해 발생하는 진통효과가 상쇄된다는 것이다<sup>6-7)</sup>.

더욱이 Naloxone에 의한 전침의 차단은 Frequency에 의존적이라는 것을 알게 되었다<sup>3,9)</sup>. 그리고 서로 다른 진동수에서 전침효과는 다른 형태의 opiate receptor에 의해 매개된다<sup>10-11,27)</sup>. 또한 세로토닌성, 노르아드레날린성 통증억제시스템이 침의 진통에 부가적인 역할을 하고 있다는 것이 나중에 밝혀졌다<sup>3,12,14)</sup>. 한편, 다른 연구들은 토끼<sup>15)</sup>, 쥐<sup>5,16)</sup> 및 사람<sup>17-18)</sup>에서 전침에 의해 유발된 진통효과를 Naloxone이나 Naltrexone과 같은 Opiate antagonist로 상쇄시키지 못했다. 더욱이 Opiate antagonist는 때때로 쥐에서 전침에 의한 진통을 가능하게 하기도 한다<sup>5,19)</sup>. 그러므로 전침에 의해 유발된 진통효과가 Endogenous Opioid에 의해 매개되는지는 확실하게 해결된 문제가 아니다.

실험동물 모델에서 침의 진통효과를 살펴보기

위하여 본 연구에서는 만성 통증 모델로서 신경병증성 통증 모델을 사용하였다. 신경병증성 통증은 L5 척수신경을 손상시켜서 유발시켰다<sup>28)</sup>. 척수신경 손상 모델 (Spinal Nerve Ligation (SNL) model)은 만성 통증을 연구하기 위하여 널리 활용되고 있는 실험동물 모델 중의 하나이다.

手太陽小腸經의 郄穴인 養老(SI<sub>6</sub>)는 小腸經의 機能衰退를 抑制하는 穴이라는 뜻을 가지고 있으며, 老人의 養生을 돕기 위하여 施灸하는 穴이라고 알려져 있다. 아울러 舒筋, 通絡, 明目하는 혈성이 있어서 腕關節痛, 腕麻痺, 肩關節周圍炎, 眼球充血, 目昏, 視力減少, 落枕 등에 활용되고 있으며, 膀胱經上捻挫에 사용하는 경혈<sup>29)</sup>이다. 足三里<sup>29)</sup>(ST<sub>36</sub>)는 足陽明胃經에 속한 合穴로서 理脾胃, 調中氣, 和腸消滯, 消風化濕, 通調經絡氣血, 強健脾胃의 기능을 발휘하여 급만성 위장병, 腹脹, 泄瀉, 噯氣, 식욕부진 등의 소화기계 각종 질환의 치료에 응용되고 있다.

본 연구에서는 신경병증성 통증 모델을 사용하여 養老에 전침 자극을 하여 강력하면서 오랫동안 지속되는 진통효과를 거두었다. 이러한 진통효과는 足三里를 자극했을 때는 나오지 않았고 養老를 자극했을 때만 경혈에 따라 특이적으로 나타났다. 그리고 이러한 전침의 진통효과는 내인성 모르핀 물질의 길항제인 날록손이나 세로토닌 길항제인 메티서자이드(methysergide)에 의하여 차단되지 않았으며 알파 아드레날린 길항제인 펜톨아민(phentolamine)에 의하여 전침의 효과가 차단되었다. 그리고 전침이 유도하는 진통효과에 관여하는 알파 아드레날린 수용체의 아종을 알아보기 위하여 척수 내로 α1 adrenergic antagonist와 α2 adrenergic antagonist를 주입한 결과 신경병증성 통증에 양로혈 자극으로 인한 진통효과는 α2 adrenergic 수용

체가 매개하는 것으로 보인다.

전침 자극의 변수들에 대해, 현 연구는 4 pulse의 train(1 ms의 정사각파, 100 Hz의 intra-train frequency), 2 Hz의 frequency, muscle twitch threshold의 10배정도의 강도(2 mA)를 사용하였다. 우리가 이러한 자극 조건을 사용한 이유는 이전 연구들에서 low frequency/high intensity의 자극조건을 가지는 TENS(일명 acupuncture-like TENS)가 high frequency/low intensity의 전통적인 자극조건을 가지는 TENS 보다 훨씬 더 강력한 진통효과를 나타내기 때문이다. 그러나 이 모델에서 가장 효과적인 자극조건에 대해서는 더 연구를 하여 결정할 사항이다.

신경병증성 통증의 이해를 위해 1994년 IASP (International Association of Study of Pain)의 Task-Force team에서 정의한 통증을 살펴보면 침해성 통증과 신경병증성 통증으로 나누고 있다. 침해성 통증은 유해자극이 말초침해수용체를 활성화하여 초래되는 것으로 정의하며, 이는 유해자극에 대한 경보와 보호기능으로 이러한 기능을 벗어난 환자의 시달림은 NSAIDs(비스테로이드 항염제), opioids(아편유사제) 등의 진통제와 신경차단으로 잘 조절할 수 있다. 반면에 신경병증성 통증은 신경계통의 손상 등의 1차적인 병변으로 또는 신경기능 변화에 의해 원인이 되고 초래되는 것으로 정의하며, 아주 다양한 기전들에 따른 증상의 다양성을 보여 치료에 있어 기존 신경차단 중심이 되는 방법으로는 많은 어려움을 겪고 있다<sup>30-31</sup>).

신경병증성 통증의 원인<sup>32</sup>에는 신경손상을 주는 다양한 원인들이 있는데, 1) 외상 또는 손상 (예; 수술후통증), 2) 대사성 (예; 당뇨병성 신경병증), 3) 허혈성 또는 혈관성 (예; 뇌졸중후 중추성통증), 4) 독성 (예; 중금속중독, 화학요법), 5)

신경압박 (예; 척추협착증, 손목터널증후군), 6) 면역매개성 (예; 다발성 경화증), 7) 염증 (예; 대상포진후 신경통)과 8) 선천성 (예; Farby 질환) 등 다양하다. 이들 원인에 의해 신경에서의 병태생리기전들에 따른 다양한 신경병증성 통증의 증상들이 발생된다.

신경병증성 통증은 다양한 신경병증성 통증의 증상들을 유발자극의 유무에 따라 자극 없이 발생하는 자발통증(stimulation independent, spontaneous pain)과 자극에 의존적인 유발통증(stimulation dependent, evoked pain)으로 나누어 생각할 수 있다. 자발통증은 지속성 통증 또는 발작성 통증으로 나타날 수 있으며 유발통증은 자극의 강도에 따라 두 가지로 구분할 수 있는데 통증을 일으키는 역치 이하의 非有害 刺戟에 의한 통증과 有害刺戟에 의한 통증의 증상으로 나누어 볼 수 있다.<sup>32-33</sup> 비유해 자극의 종류에 따라 기계적 이질통(mechanical allodynia)과 온도 이질통(thermal allodynia)으로 분류되며, 기계적 이질통은 자극성격에 따라 역동적(dynamic) 이질통과 정적(static) 이질통 그리고 온도 이질통은 cold allodynia와 heat allodynia로 나타날 수 있다. 본 실험에 사용된 신경병증성 통증 실험 모델은 기계적 이질통을 나타내는 동물 모델이다.

유해자극의 종류에 따라 기계적 통각과민(mechanical hyperalgesia)과 온도통각과민(thermal hyperalgesia)으로 분류되며, 기계적 통각과민은 자극성격에 따라 punctate hyperalgesia(좁은 자극)와 pressure hyperalgesia(넓은 자극) 그리고 온도통각과민은 cold hyperalgesia와 heat hyperalgesia로 나타날 수 있다.

신경병증성 통증의 기전에 대한 규명은 최근에 Na<sup>+</sup>channels, NMDA receptor complex, neurokinin-1 receptors, adrenergic receptors,

cholinergic channels 등에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있어, 통증에 대한 많은 부분들이 이해되고 밝혀지고 있다. 말초신경이 손상을 받으면 말초에서의 기능과 구조적인 변화인 말초기전이 초래되며 이들이 중추신경에 전해져 또한 중추신경의 기능과 구조적인 변화를 초래하는 중추기전을 유도하게 되어 신경병증성 통증이 발생되게 된다. 말초기전에 대해서 살펴보면 우선 말초감작(peripheral sensitization)을 일으키는 기전들로서, 이소성 방출(ectopic discharges), 이웃의 정상신경에 교차흥분(cross excitation), 침해수용체 감작(nociceptor sensitization), 그리고 교감-지각신경 결합(sympatho-sensory coupling)과 교감신경 발아(sympathetic sprouting)가 추가되어 나타날 수 있다<sup>32)</sup>. 중추기전은 말초기전의 변화들이 중추에 전달되어 기능과 구조의 변화를 초래하는 기전들로서, 조절계통(modulatory system)의 변화, 중추감작(central sensitization)과 중추신경가소성(central neuroplasty) 변화에 따른 기전 등이 나타날 수 있다<sup>32)</sup>. 조절계통의 변화에서는 탈억제(disinhibition)의 현상으로 나타나는바, C-섬유의 입력을 조절하는 A- $\delta$  섬유의 선별적 손실과 척수후각에서의 억제성 전달물질인 GABA의 감소, 후각신경세포의 GABA 수용체와 opioid 수용체의 수가 감소하게 되어 나타난다<sup>34-35)</sup>.

중추감작에 의한 변화에 있어서는, 예로서, A- $\beta$  섬유에 매개되어 dynamic mechanical allodynia가 또한 A- $\delta$  섬유에 매개되어 puntate allodynia 또는 cold allodynia가 초래될 수 있다<sup>32)</sup>. 중추신경가소성 변화에 있어서는 reorganization 양상으로 나타나며 척수후각의 lamina I, II에서 침해수용체의 소실로 lamina III, IV에 위치하는 A- $\beta$  신경이 lamina I, II로 썩을 뿐치게 되며, A- $\beta$  섬유의 표현형(phenotype)도

C 또는 A- $\delta$ 의 표현형으로 바뀌는 현상이 초래된다<sup>32,36-37)</sup>.

자극 비의존성 신경병증성 통증의 증상으로는 shooting, laminating의 자발통과 A-섬유의 자연적 활성도에 따른 이상감각(paresthesia) 등이 나타날 수 있다. 발생기전들로는 신경손상 후에 TTX-r(tetrodotoxin resistant) Na<sup>+</sup> 이온통로가 축적되어 C와 A- $\beta$  섬유의 자발발화가 일어나며, 말초에서  $\alpha$ -교감신경수용체의 표현이 증가되고 후근신경절(DRG)의 주변에 교감신경축색이 발아되어, 또한 교감신경 활성도 증가에 따른 변화가 나타난다. 여기에 추가하여 brain에서부터의 하향성 억제가 감소하여 척수후각신경(DHN)의 지속적인 firing을 초래한다<sup>32,38-39)</sup>.

DHN(dorsal horn neuron)의 firing 정도는 excitatory input과 brain으로부터의 descending inhibitory input에 의해 결정되겠는데, 말초신경 손상후에 초래되는 변화들에 의해 DHN에서의 억제성 조절이 저하되어 즉 disinhibition 현상을 초래하는 것이다. 그 발생기전들인 (1) 억제성 전달물질 GABA의 저하, (2) GABA와 opioid 수용체의 감소, (3) Opioid 수용체의 내인성억제물질인 CCK(cholecystokinin)의 증가와 (4) lamina R의 억제성 interneuron의 감소에 따라 후각신경세포가 자발적으로 흥분하고 일차구심신경에서 들어오는 작은 자극에 대해 과도하게 반응하는 것이다<sup>32,34-35)</sup>.

자극의존성 신경병증성 통증의 발생기전으로는 지속적인 침해수용성 흥분의 입력, 척수분절 또는 뇌에서의 억제기전에 대한 disinhibition, 또한 A- $\beta$  섬유의 발아와 A 섬유 표현형의 switching을 가져오는 central reorganization에 의해 정상적인 자극에서도 후각신경세포를 훨씬 과도하게 흥분시킬 수 있기 때문에 무해한 자극이 통증을 야기하는 후각신경세포의 감작(sensi-

tization)이 초래된다. 이러한 central sensitization은 세 가지 성격을 포함하는데 (1) 자극받는 신경의 영역을 벗어나 수용역이 넓어지고, (2) 유해자극에 대한 반응이 과도해지며 (3) 비유해성 자극에도 반응하게 되는 성격을 지니고 있다 (32,40-41).

신경가소성(Neuroplasty)의 세포기전에 중요한 구심신경의 중요한 전달물질은 흥분성 아미노산인 glutamate이다. 침해수용체의 활성이 중추쪽 말단에서 glutamate를 분비하여 시냅스후부의 AMPA 수용체에 작용하여 후각신경세포를 빠르게 탈분극시키고 역치에 도달하면 활동전위를 유발한다. 또 다른 glutamate 수용체인 NMDA 수용체는 휴지기의 막전위에서는 닫혀 있다. 비록 glutamate가 수용체에 결합하여도 Mg 이온이 수용체의 이온통로를 막고 있다. 이러한 이온통로는 탈분극에 의해 개방된다. Substance P와 같은 neuropeptide는 glutamate와 함께 구심신경의 중추쪽 말단부에서 같이 존재하며, 분비되어 neurokinin-1 수용체에 작용한다. 후각신경세포의 탈분극이 일어나면 세포내의  $Ca^{++}$  농도가 증가된다. 이 과정으로 protein kinase C가 활성화되고 NMDA 수용체를 인산화시켜  $Mg^{++}$  차단을 제거하여 후각신경세포를 흥분시킨다. 또한 tyrosine kinase에 의한 NMDA 수용체의 인산화는 후각신경세포의 흥분을 증가시킨다. 이와 같이 조직과 신경손상에 따른 지속적인 침해자극에 의해 후각신경세포의 흥분이 증가된 상태를 중추감작(central sensitization)이라 하며, neuron의 기능과 chemistry 또는 structure에 변화를 가져온 신경가소성(neural plasticity)을 초래하게 된다.

신경병증성 통증을 약물로 치료하기 위하여 이전에는 질병의 종류에 따라 약물을 투여하였으나 최근에는 임상증상에 따라 치료하는 쪽으

로 개념이 바뀌었다. 즉 대상포진 신경통이나 당뇨병성 신경통 등과 같은 질병명에 초점을 맞추는 것이 아니라 임상증상과 증후에 기초를 두고 그 기전에 따라 약물을 선택하여야 한다. 말초감작에 의한 통증의 치료에는 국소마취제나 capsaicin 등의 연고제를 사용하며 말초에서 척추로 가는 신경계가 손상을 받은 경우에는 Na 통로에 이상이 생겨 자발방전이 일어나므로 항경련제(carbamazepine, phenytoin), 항부정맥제(mexiletine), 삼환계항우울제(amitriptylline) 등과 같이 Na 통로를 차단하는 약제를 사용한다. 중추감작에 의한 통증은 말초적 원인 때문에 중추가 흥분되므로 Na 통로 차단제와 국소연고제를 모두 사용한다. 여러 가지 복잡한 기전이 관여하는 이질통의 경우에는 gabapentin, baclofen, opioid, clonidine, 삼환계항우울제, 국소마취제의 주사, 교감신경차단제, NMDA 길항제 등을 사용한다. 이상감각(paresthesia)과 불쾌한 이상감각(dysesthesia)은 통증이 아니고 A 섬유가 자발방전하여 일어나는 것이므로 Na통로차단제를 사용한다.

말초감작, 억제기전의 소실 및 C-섬유의 자발방전에 의한 지속적인 화상통의 치료에는 바르는 국소마취제, capsaicin 등의 연고제나 Na통로차단제, gabapentin, baclofen, clonidine 등을 사용한다. 전격성으로 갑자기 일어나는 통증도 C-섬유가 흥분되어 생기므로 Na통로차단제를 사용한다. 그 외에 암은 말기에 신경계를 침해하여 신경병증성 통증을 동반하는데 이러한 암성 통증의 경우 마약성 진통제나 gabapentin, 삼환계 항우울제, 스테로이드 등을 사용할 수 있다. 최근 새로운 Ca통로차단제, Na통로차단제, 경구용 NMDA 길항제 등을 개발하고 있으며 또한 유전적인 접근도 많이 시도되고 있다.

신경병증성 통증의 비약물 치료로는 교감신경

블록(sympathetic block) 및 절제, 자극요법으로 경피전기신경자극술(TENS), 척수자극술, 심부 뇌자극술, 운동피질자극술 및 말초신경자극술 등이 있으며 수술요법으로 척수후근도입부파괴술(dorsal root entry zone lesions, DREZ lesions)이 있다. 그 외에 물리치료 및 심리치료 등이 있다. 자극요법은 최근 신경병증성통증의 병태생리가 말초 외에도 중추에 있음이 알려진 후 약물을 포함한 다른 치료에 반응이 없는 난치성 신경병증성 통증에 적응이 되며 현재 좋은 성과를 거두고 있다. 신경손상 후 반복되는 유해자극과 비정상적인 통증신호의 유입은 상위의 이차신경계를 활성화시키고 결국 세포자멸사(apoptosis)를 일으키므로 말초신경병증성 통증도 적절히 치료가 되지 않으면 척수 부위, 더욱 발전하면 척수상위 뇌까지 병변이 확대되므로 난치성이 된다. 그러므로 치료가 잘 못되어 중추화(centralization)가 일어나면 약물치료를 포함한 모든 치료에 효과가 나쁘며 척수후근도입부를 절단하더라도 통증조절이 완전히 되지 않는다.

일반적으로 신경병증성 통증은 모르핀으로 조절이 안 되는 것으로 알려져 있다<sup>42-43)</sup>. 신경병증성 통증의 생성기전과 통증이 지속되는 기전이 아직까지 명확히 알려져 있지 않고, 상대적으로 임상적으로 유효한 치료수단이 없기 때문에<sup>44)</sup> 임상적인 치료법 개발에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 임상적으로 신경병증성 통증에 침을 사용하여 유의한 효과를 거두었으며<sup>45-46)</sup> 동물 실험모델에서 전침이 신경병증성 통증에 유의한 효과를 거두었다<sup>47)</sup>. 그리고 신경병증성 통증에서 척수 내로 주입된 아드레날린성 효현제가 이질통을 억제한다는 연구결과<sup>48)</sup>와 전침자극으로 유발되는 진통효과 기전에 모노아민 계통의 하행성 조절 기전이 관여한다는 보고는 본 연구의 결과와 잘 부합한다고 볼 수 있다. G

protein-coupled receptors인  $\alpha_2$  adrenergic 수용체가 진통작용을 매개한다는 사실은 잘 알려져 있다<sup>49)</sup>. 또한 본 연구는 실험 모델을 통하여 효과적인 치료 경혈을 찾고 치료 기전을 찾아보는 연구는 임상적으로나 학술적으로나 매우 중요한 의의가 있다고 사료된다.

## V. 結 論

만성통증 실험 모델로서 신경병증성 통증을 유발시킨 실험동물에서 수태양소장경의 극혈인 양로(SI<sub>6</sub>) 전침의 진통효과와 침의 진통효과에 대한 기전을 알아보기 위하여 여러 가지 길항제와 관계에 대해서 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 말초신경 손상으로 인한 신경병증성 통증에 양로 전침 자극은 강력한 진통효과를 나타내었다.
2. 신경병증성 통증에서 양로 전침 자극으로 인한 진통효과는 opioid 길항제인 naloxone이나 serotonin 길항제인 methysergide로 차단되지 않았다.
3. 신경병증성 통증에서 양로 전침 자극이 만들어 내는 진통효과는  $\alpha$ -adrenaline 길항제인 phentolamine에 의해서 완벽히 차단되었다.
4. 신경병증성 통증에서 양로 전침 자극이 만들어 내는 진통효과는 척수 내로 주입된  $\alpha_2$ -adrenaline 길항제인 yohimbine에 의해서도 차단되었다.

이상의 결과 신경병증성 통증 모델에서의 양로 전침 자극은 내인성 모르핀계가 관여하지 않고 아드레날린성 기전이 관여하는 것으로 사료된다. 아울러 앞으로 다양한 만성 통증 모델을 통한 본 연구의 결과를 확인하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. NIH Consensus Development Panel. Acupuncture. JAMA. 1998 ; 280 : 1518-24.
2. Silvert M. Acupuncture wins BMA approval. BMJ. 2000 ; 321(7252) : 11
3. Cheng RSS, Pomeranz B. Monoaminergic mechanism of electro acupuncture analgesia. Brain Res. 1981 ; 215 : 77-92.
4. Han JS, Zhou ZF, Xuan YT. Acupuncture has an analgesic effect in rabbits. Pain. 1983 ; 15 : 83-91.
5. Bossut DF, Huang ZS, Sun SL, Mayer DJ. Electroacupuncture in rats: evidence for naloxone and naltrexone potentiation of analgesia. Brain Res. 1991 ; 549 : 36-46.
6. Pomeranz B and Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. Life Science. 1976 ; 19 : 1757-62.
7. Mayer DJ, Price DD, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. Brain Res. 1977 ; 121 : 368-72.
8. Cheng RSS. Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms; endorphin and non-endorphin systems. Life Science. 1979 ; 25 : 1957-62.
9. Sjölund BH, Eriksson MBE. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. Brain Res. 1979 ; 173 : 295-301.
10. Chen XH, Han JS. Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study. Behav. Brain Res. 1992 ; 47 : 143-9.
11. Chen XH, Geller EB, Adler MW. Electrical stimulation at traditional acupuncture sites in periphery produces brain opioid receptor mediated antinociception in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 277 : 654-60.
12. Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1982 ; 22 : 193-220.
13. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. Brain Res Bull. 1992 ; 29 : 617-34.
14. Mayer DJ. Biological mechanisms of acupuncture. Prog Brain Res. 2000 ; 122 : 457-77.
15. McLennan H, Gilfillan K, Heap Y. Some pharmacological observations on the analgesia induced by acupuncture in rabbits. Pain. 1977 ; 3 : 229-38.
16. Koo ST, Park YI, Lim KS, Chung K, Chung JM. Acupuncture analgesia in a new rat model of ankle sprain pain. Pain. 2002 ; 99(3) : 423-31.
17. Chapman CR, Colpitts YM, Benedetti C, Kitaeff R, Gehrig JD. Evoked potential assessment of acupunctural analgesia: attempted reversal with naloxone. Pain. 1980 ; 9 : 183-97.
18. Chapman CR, Benedetti C, Colpitts YH, Gerlach R. Naloxone fails to reverse pain thresholds elevated by acupuncture: acupuncture analgesia reconsidered. Pain. 1983 ; 16 : 13-31.
19. Das S, Chatterjee TK, Ganguly A, Ghosh



- JJ. Role of adrenal steroids on electroacupuncture analgesia and on antagonising potency of naloxone. *Pain*. 1984 ; 18 : 135-43.
20. Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends in Neurosci*. 1992 ; 15 : 96-103.
21. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain - increased sensitivity to low threshold A $\beta$  -fibre inputs. *Current Opinion in Neurobiology*. 1994 ; 4 : 525-34.
22. 민병일, 김덕곤 역. 동양의학의 과학적 접근과 임상. 서울 : 서원당. 1993 : 17, 163-205.
23. Merzack R, Wall PD. Pain mechanism, a new theory. *Science*. 1965 : 150, 971-9.
24. He LF, Lu RL, Zhuang SY, Zhang XG, Pan XP. Possible involvement of opioid peptides of caudate nucleus in acupuncture analgesia. *Pain*. 1985 ; 23 : 83-93.
25. Jiang M, Liu X. The control of somatosensory area II on the descending inhibitory pain activity of nucleus raphe magnus. *Chen Tzu Yen Chiu*. 1993 ; 18(1) : 33-6.
26. Ezzo J, Berman B, Hadhazy VA, Jadad AR, Lao L, Singh BB. Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic review. *Pain*. 2000 ; 86 : 217-25.
27. Chen XH, Han JS. All three types of opioid receptors in the spinal cord are important for 2/15 Hz electroacupuncture analgesia. *Eur J Pharmacol*. 1992 ; 211 : 203-10.
28. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992 ; 50(3) : 355-63.
29. 전국한의과대학 침구경혈학교실편. 鍼灸學上. 서울 : 集文堂. 1988 : 323, 443
30. Merskey H. Prepared by the IASP subcommittee on taxonomy. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986 ; 3 : S1-226.
31. Bonica JJ. In : Merskey H, Bogduk N eds. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle : IASP Press. 1994 : 209-14.
32. Woolf Cj, Mamuon RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999 ; 353 : 1956-64.
33. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand*. 1999 ; 100(suppl) : 7-11.
34. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain*. 1990 ; 42 : 205-13.
35. Castro-Lopes JM, Tarvares I, Coimbra A. GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. *Brain Res*. 1993 ; 620 : 287-91.
36. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*. 1992 ; 355 : 75-8.
37. Koerber HR, Mimics K, Brown PB, Mendell LM. Central sprouting and functional plasticity of regenerated primary afferents. *J Neurosci*. 1994 ; 14 : 3655-71.
38. Novakovic SD, Tzolimaka E, McGivern JG.

- Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *J Neurosci.* 1998 ; 18 : 2174-87.
39. MacLachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature.* 1993 ; 363 : 543-6.
40. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input pain 1992 ; 51 : 175-94.
41. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neuro Scand* 1999 ; 100(suppl 173) : 12-24.
42. Arner S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain.* 1988 ; 33 : 11-23.
43. Dickenson AH. Neurophysiology of opioid poorly responsive pain. *Cancer Surv.* 1994 ; 21 : 5-16.
44. Bennett GJ. Neuropathic pain. In : PD Wall and R Melzack Editors. *Textbook of pain.* New York : Churchill Livingstone. 1994 ; 201-24.
45. Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998 ; 39(2) : 115-21.
46. Irnich D, Winklmeier S, Beyer A, Peter K. Electric stimulation acupuncture in peripheral neuropathic pain syndromes : Clinical pilot study on analgesic effectiveness. *Schmerz.* 2002 ; 16(2) : 114-20.
47. Hwang BG, Min BI, Kim JH, Na HS, Park DS. Effects of electroacupuncture on the mechanical allodynia in the rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2002 ; 320(1-2) : 49-52.
48. Yaksh TL, Pogrel JW, Lee YW, Chaplan SR. Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 ; 272(1) : 207-14.
49. Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985 ; 22 : 845-58.