

원저

後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 白鼠의 神經病理性 疼痛抑制 및 c-Fos 蛋白 發顯에 미치는 影響

정정희 · 윤대환 · 나창수 · 유충열 · 윤여충 · 조명래

동신대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Effects of Acupuncture at SI3, BL40, SI3·BL40 on Neuropathic pain control and c-Fos protein expression in rats

Jung Jung-hee, Yun Dae-whan, Na Chang-su, Ryu Choong-ryul,
Yun Yeo-chung and Cho Myung-rae

Department of Acupuncture & Moxibustion
College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

Objective: We have studied to know effects of acupuncture at SI3, BL40, SI3·BL40 on mechanical allodynia, cold allodynia and c-fos protein expression in a model of neuropathic pain of rat.

Methods: A model of neuropathic pain was made by injuring tibial nerve and sural nerve while common peroneal nerve was maintained. after 2 weeks, we performed behavioral tests for 7 days to try out mechanical allodynia using von frey filament and cold allodynia using acetone, which are calculated by counting withdrawal response on foot,. Rat brains removed and sliced on 8th days. Serial sections were immunohistochemically reacted with polyclonal c-fos antibody. The numbers of c-Fos protein immunoreactive neurons in the central gray were examined using scion image program.

Results: Mechanical allodynia in the SI3, BL40, SI3·BL40 groups were diminished compared with the control group.

- 접수 : 2003년 12월 21일 · 수정 : 2004년 1월 7일 · 채택 : 2004년 1월 17일
· 교신저자 : 조명래, 광주광역시 남구 월산동 동신대학교 부속한방병원 침구과
Tel. 062-350-7211 E-mail : mrcho63@hanmail.net

Cold allodynia in the SI3, BL40, SI3·BL40 groups were diminished compared with the control group. c-Fos protein expression on the central gray in the SI3 group were lower than that of the control group.

Conclusions: We have noticed that acupuncture at SI3, BL40, SI3·BL40 diminished mechanical allodynia and cold allodynia in a model of neuropathic pain compared with the control group. c-Fos protein expression in the central gray of that group was also decreased compared with the control group. pain control using acupuncture was accumulated as time goes by. This study can be used as a basic resource on a study and a treatment of pain.

Key Words: SI3, BL40, mechanical allodynia, cold allodynia, Neuropathic pain, c-Fos protein

I. 서론

신경병리성 동통은 1872년 Mitchell¹⁾이 처음으로 기술한 이래 많은 환자들에게서 나타나는 만성통증의 하나로서 말초신경이나 조직이 손상되었을 때 발생하며 임상적으로 자발통, 이질통, 과통증 등이 관찰된다.

한의학에서는 통증의 원인에 대해 《素問·舉痛論》²⁾에 “經脈流行不止，環周不休，寒氣入經而稽遲，泣而不行，客於脈中則氣不通，故卒然而痛”라 하고, 張³⁾은 “痛則不通，不通則痛” 등으로 인식하였고, 《素問·至真要大論》²⁾에서는 “諸痛癢瘍皆屬於心，心藏神”이라 하여 一切痛症은 반드시 神의 作用에 의해 感覺되어진다고 하였다. 또한 《靈樞·九鍼十二原》⁴⁾에서는 “通經脈調其血氣”, 《素問·鍼解》²⁾에서는 “制其神，令氣移行”이라 하여 鍼刺가 疏通氣血，調氣治神의 작용으로 동통을 억제하는 것으로 보았다.

현재 많은 실험들^{5)~11)}이 과학적으로 규명한 침진통효과의 기전을 보면 침이 척수나 연수상에 있는 구심성 신경을 자극하여 중추신경계에 존재하는 통증 조절계를 활성화시킴으로서 동통을 억제한다고 설명되어지고 있다.

최근 들어 뇌와 척수의 조기발현 유전자인 c-fos는 동통 등의 스트레스 인자들과 관련된 신경로와 뇌활동의 양상을 추적하는 신경해부학적 표지자로 다용되고 있으며 Hunt 등¹²⁾이 개발한 면역조직학적 c-Fos 단백질 발현 측정법은 동통 효과를 검증하는 우수한 형태학적 방법으로 평가되고 있다¹³⁾.

이에 저자는 總腓骨神經(common peroneal nerve)은 남겨두고, 脛骨神經(tibial nerve), 腓腹神經(sural nerve)를 손상시킨 신경병리성 동통 모델을 이용하여, 脊椎病을 치료하는 後谿와 임상에서 坐骨神經痛 치료에 활용되는 委中을 응용, 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 白鼠의 신경병리성 동통 억제 및 뇌 신경세포의 c-Fos 단백질 발현에 미치는 영향을 관찰하였던 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료

1) 동물

체중이 약 180~200g의 Sprague Dawley계의 白鼠를 사육장(실내온도, 24~26℃)내에서 물과 사료

를 충분히 섭취하게 하면서 사육하였다가 실험에 사용하였다.

2) 針

毫鍼(No.3-0.5, 杏林, 한국)을 사용하였다.

2. 실험방법

1) 신경병리성 동통 유발¹⁴⁾ 및 군 분리

백서를 isoflurane 2.5%로 도입, 유지 마취 후 고 관절 후측의 피부를 절개한 후 실체 증 현미경을 사용하여 biceps femoris muscle 사이의 sciatic nerve 을 찾아 tibial nerve와 common peroneal nerve 및 sural nerve를 확인한 후 microforcep으로 주변조직 및 혈관으로부터 분리시킨 다음, common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve와 sural nerve는 현미경하에서 6.0 silk thread로 결찰한 후 미세 수술가위로 절단한다. 절개된 부위는 kanamycin을 점적하고 피부를 봉합하였다. 실험군의 분리는 쥐를 정상군(Normal), 동통유발군(Control, 대조군), 동통유발+후계자침군(SI3), 동통유발+위중자침군(BL40), 동통유발+후계·위중자침군(SI3+BL40)으로 나누었다.

2) 取穴 및 鍼刺

후계(SI3)는 forelimb의 5 metatarsal bone과 基節骨 사이에서, 위중(BL40)은 hindlimb의 膝窩部에 취하였으며, 모두 인체에 상응하는 부위로 취하였다.

3) 刺鍼方法

鍼刺는 신경병리성 동통유발 수술 후 3주째에 von Frey filament를 이용하여 민감성을 보이는 白鼠를 선별하였다. 민감성을 보인 백서를 각군에 균일하게 분배한 후 1일에 각각 1회씩 兩側의 각 穴位에 isoflurane으로 호흡마취를 유지한 상태에서 施術되었다. 鍼은 直刺하였고 120초간 留鍼 하였다.

4) Von frey filament 및 Acetone 자극으로 유발된 이질통 측정¹⁵⁾

수술 후 3주째부터 1주간 매일 물리적 자극은 von frey filament를, 화학적(냉각) 자극은 acetone을 이용하여, 각각 이에 대한 철회반응(withdrawal response)을 망으로 된 cage에 옮겨 5분간 안정시킨 후 관찰하였다.

Von frey filament 자극에 의한 이질통 측정방법은 2g 정도의 강도에서 수초 간격으로 환측 발 내측 부위에 10회씩 자극하여, 발의 철회반응의 횟수를 얻어 백분율로 표시하였다. Acetone 자극에 의한 냉각 이질통 측정방법은 환측 발 내측 부위에 5분 간격으로 2cc씩 10회를 자극하여, 발의 철회반응의 횟수를 얻어 백분율로 표시하였다

5) c-Fos 단백질 염색¹⁶⁾

뇌 조직을 PBS에 3회 정도 세척한 후 primary sheep polyclonal c-fos anti-body(1:1500, Monoclonal, Cambridge Research Bio-chemicals, Wilmington, DE, USA)를 사용하였다. 1차 항체는 PBS에 0.3% triton X-100 첨가한 PB에서 2% 토끼 혈청과 0.1% sodium acid(Sigma, St. Louis, MO, USA)로 2000배 희석하여 준비하였다. 뇌 조직은 1차 항혈청에 4℃에서 24시간 동안 지속적으로 흔들며 주면서 배양하였다. 그후 3번 이상 조직을 PBS로 씻은 다음 2시간 동안 실온상태에서 10mM PB에 200배 희석한 biotinylated anti-sheep serum (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)에 반응시켰다. PB로 3번 씻은 다음, 뇌 조직은 실온에서 2시간 동안 Vectastain Elite ABC reagent(Vector)에 담구었다. PB로 몇번 헹군 다음 조직을 nickel chloride로 강화시키고 착색제로서 diaminobenzidine (DAB)을 사용하여 발현시켰다.

모든 처리를 거친 뇌 조직을 gelatine-coated slide에 고정하고 공기를 제거하면서 커버글라스를 덮은

후 광학현미경으로 100배로 확대하여 central gray 에서 c-fos-immunoreactive 신경세포의 밀도를 scion image program(Scion Corp. MD, USA)을 이용하여 측정하였다.

3. 통계처리¹⁷⁾

실험 성적은 Mean±SE로 나타내었고, 각 측정치의 비교는 Excel statistic program에 의하여 unpaired T-test를 시행하여 $\alpha=0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

III. 結 語

1. 針刺가 Von frey filament 자극으로 유발된 異質痛에 미치는 효과

신경병리성 동통유발 후 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 von frey filament 자극으로 유발된 물리적 이질통 반응에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군에 비해 SI3군에서는 2일(P<0.05), 3일(P<0.05), 5일(P<0.01), 6일(P<0.01), 7일째(P<0.01)에 유의성 있는 감소를 보였으며, BL40군에서는 5일(P<0.05), 6일(P<0.01), 7일째(P<0.01)에 유의성 있는 감소를 보였으며, SI3+BL40군에서는 6일(P<0.01), 7일째(P<0.01)에 유의성 있는 감소를 보였다<Fig. 1>.

2. 針刺가 Acetone 자극으로 유발된 異質痛에 미치는 효과

신경병리성 동통유발 후 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 acetone에 의하여 유발된 냉각 이질통 반응에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군에 비해 SI3군에서는 3일(P<0.01), 5일(P<0.01), 6일

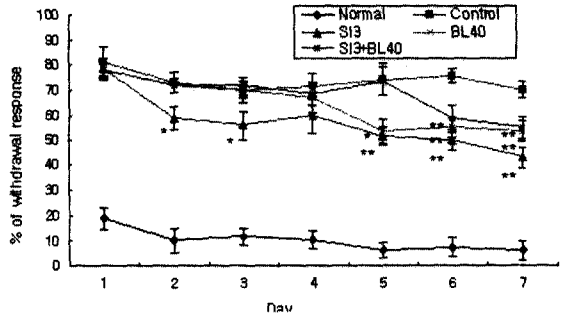


Fig. 1. Effects of SI3, BL40, SI3·BL40 acupuncture 1 time a day at one week after induction on the neuropathic pain(mechanical allodynia) in rats. Normal, intact group.

Control, control group without treatment. SI3, acupuncture group with treated in acupoint SI3 bilaterally during 120 seconds. BL40, acupuncture group with treated in acupoint BL40 bilaterally during 120 seconds. SI3+BL40, acupuncture group with treated in acupoint SI3+BL40 bilaterally during 120 seconds. Results are shown as mean±S.E. *, P<0.05. **, P<0.01. as compared with the corresponding data of control group

(P<0.01), 7일째(P<0.01)에 유의성 있는 감소를 보였으며, BL40군에서는 3일(P<0.01), 5일(P<0.05), 6일(P<0.05), 7일째(P<0.01)에 유의성 있는 감소를 보였으며, SI3+BL40군에서는 2일(P<0.05), 3일(P<0.01), 6일(P<0.05), 7일째(P<0.01)에 유의성 있는 감소를 보였다<Fig. 2>.

3. 針刺가 c-Fos 단백질 발현에 미치는 효과

신경병리성 동통 유발후 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 미치는 central gray 부위의 c-Fos 단백질 발현 정도를 분석한 결과, 정상군은 18.9±6.00% Con군은 100.0%, SI3군은 36.9±8.33%, BL40군은 46.1±17.85%, SI3+BL40군은 60.2±10.28%를 나타내었다.

각 군별의 변화 비교에서 대조군에 비하여 정상

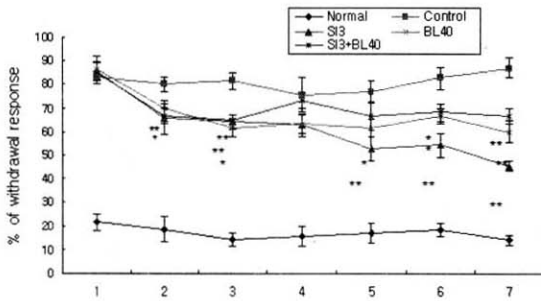


Fig. 2. Effects of SI3, BL40, SI3 · BL40 acupuncture 1 time a day at one week after induction on the neuropathic pain(cold allodynia) in rats. Normal, intact group.

Control, control group without treatment. SI3, acupuncture group with treated in acupoint SI3 bilaterally during 120 seconds. BL40, acupuncture group with treated in acupoint BL40 bilaterally during 120 seconds. SI3+BL40, acupuncture group with treated in acupoint SI3+BL40 bilaterally during 120 seconds. Results are shown as mean±S.E. *, P<0.05. **, P<0.01. as compared with the corresponding data of control group

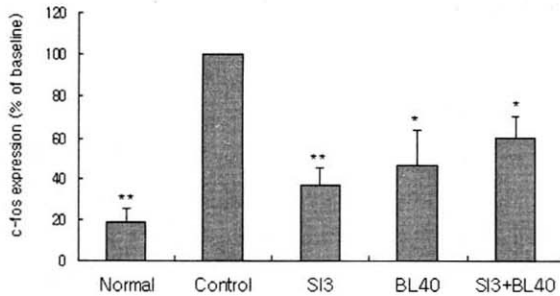


Fig. 3. Effects of SI3, BL40, SI3 · BL40 acupuncture 1 time a day at one week after induction on the neuropathic pain in rats. The values of density of c-Fos protein in the central gray of brain are shown. Normal, intact group.

Control, control group without treatment. SI3, acupuncture group with treated in acupoint SI3 bilaterally during 120 seconds. BL40, acupuncture group with treated in acupoint BL40 bilaterally during 120 seconds. SI3+BL40, acupuncture group with treated in acupoint SI3+BL40 bilaterally during 120 seconds. Results are shown as mean±S.E. *, P<0.05, **, P<0.01as compared with the corresponding data of control group

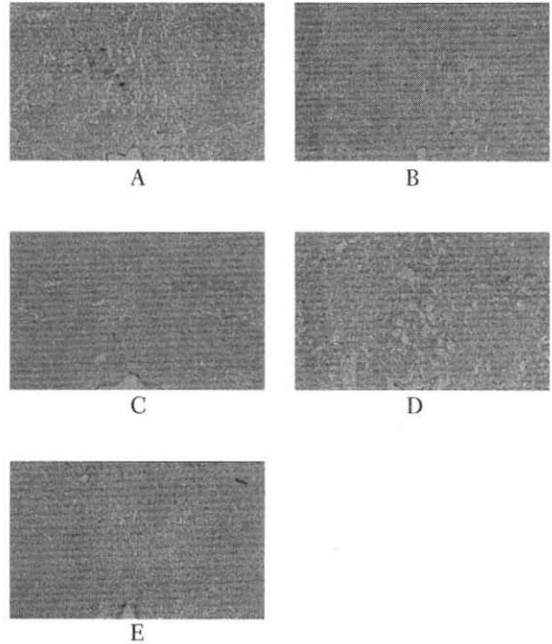


Fig. 4 Representative microphotographs of coronal sections for observation of c-fos expression in the central gray.

As compared with density of B group, that of The density of Nor, C, D groups was decreased(P<0.01) A : Normal, B : Control, C : SI3, D : BL40, E : SI3+BL40. ×100.

군(P<0.01), SI3군(P<0.01), BL40군(P<0.05), SI3+BL40군(P<0.05)에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Fig. 3).

IV. 考 察

神經病理性 疼痛은 神經의 손상 또는 비정상적인 神經기능으로 야기된 만성 병적 통증으로 임상적으로 자발통, 이질통, 과통증 등의 증상이 관찰되며, 그 발생기전을 연구하기 위한 동통 모델의 필요성 때문

에 신경절제 모델¹⁸⁾이 개발되어 오랫동안 사용되어 왔다. 신경절제 모델에서는 말초신경이 완전히 절제되어 구심성 입력이 차단된 행동중상이 나타나게 되나 말초신경의 완전한 절제에 의한 구심성 입력차단은 실제상황에서 많이 발생하는 임상적인 경우를 대표하지는 못한다. 임상적인 사례에서는 일부의 신경이 온전히 남아 있으므로, 온전한 신경을 따른 전도가 가능하면 이 전도 자체가 신경병리성 동통에서 관찰되는 과통증이나 이질통과 관계가 있기 때문이다¹⁹⁾.

따라서 실제 임상적인 증상과 매우 유사한 말초신경병리성 동통 모델이 개발되었다. 첫째, Benentt과 Xie²⁰⁾의 만성적 압박 손상 모델은 좌골신경의 둘레 4군데를 chronic gut으로 느슨하게 묶어서 신경에 손상을 준다. 둘째, Selzer 등²¹⁾의 모델은 좌골신경의 일부를 완전히 절찰하는 부분적 좌골신경 절찰 모델이며, 셋째로 Kim과 Chung²²⁾은 요수 5번과 요수 6번을 완전히 절찰하는 척수신경 절찰 모델을 개발하였다. 마지막으로 DeLeo 등²³⁾이 개발한 좌골신경 동통 모델은 좌골신경을 동결시키는 방법을 사용하여 신경병리성 동통을 유발하는 모델이다. 이 네가지 모델은 각각 나름대로 독특한 이점을 갖고 있으나 반면에 문제점들도 많다. 이에 Lee 등¹⁴⁾은 좌골신경이 세개의 분지로 나누어지는 지점에서 脛骨神經(tibial nerve)와 腓腹神經(sural nerve) 및 總腓骨神經(common peroneal nerve) 중 하나는 손상시키지 않고 남기고, 나머지 2개의 신경을 손상시킨 집단을 만들고(3개 집단), 이에 부가하여 세가지 신경을 모두 절제한 집단(좌골신경절제 모델과 동일)과, 좌골신경의 절반을 차지하는 tibial nerve만 손상시킨 집단, 신경을 노출만 시키고 손상시키지 않는 채 남겨두는 정상통제집단으로 나누어 실험하였는데 최종적으로 common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve, sural nerve를 손상시켰을 때 가장 격심하고 신뢰스러운 통통 증상이 관찰되었다.

이러한 Lee 등¹⁴⁾의 신경병리성 동통 모델은 흔히

좌골신경통에 비견되어 볼 수 있는데, 한의학적으로는 坐骨神經痛이라는 병명이 없었다 하더라도 腰脚痛, 腰脚痠攣, 股幹痛, 脚筋痛, 등으로 예로부터 痺의 범주에 두고 있었으며, 《素問·痺論》²⁾에서 “痺者閉也, 氣血凝滯不行也, 有風寒濕三氣之痺, 有皮肌筋骨五臟外合之痺”라 하여 風寒濕의 三邪에 의한다고 보고 있고, 《諸病源候論·腰背痛諸候》²⁴⁾에 “腎氣不足受風寒之所爲也, 勞傷即腎虛, 虛即受於風冷, 風冷與眞氣交爭股腰脚疼痛”이라 하여 過勞와 風寒의 邪가 겹쳐서 腰脚의 疼痛 즉 坐骨神經의 發症이 된다는 것을 가리키고 있다²⁵⁾⁻²⁶⁾.

그 증상으로는《諸病源候論·四肢痛無常處候》²⁷⁾에서 “其痛處不腫, 色亦不異, 但肉裏掣痛與錘刀所刺”라 하여 신경통의 격렬한 증상을 구체적으로 표현하고 있으며, 《靈樞·經脈篇》⁴⁾에서는 所生病으로서 肝의 外廉, 足趺上이 아픈 것은 胃經이며, 腰, 尻, 臑, 臑, 脚이 아픈 것은 膀胱經이고, 髀, 膝外, 脛, 絕骨, 外踝의 前側에 이르기까지 아픈 것은 膽經의 病이라 하여 좌골신경통 양의 증상이라도 아픔의 부위에 따라 경락이 다르다는 것을 말하고 있다. 따라서 좌골신경통은 風寒濕 三邪에 의한 經絡阻滯의 결과로 볼 수 있으며, 辨證으로는 風寒濕邪, 肝腎兩虛, 氣血瘀滯으로 大別될 수 있다²⁸⁾.

刺針에 이용된 後谿²⁹⁾는 手太陽小腸經의 俞穴이며 木穴이고 八脈交會穴의 하나로 督脈과 통한다. 通督脈, 固表分의 효능으로 項強症, 脊椎病을 治療한다. 後谿에 관한 연구로는 김³⁰⁾ 등의 문헌적 고찰이 있으나, 실험적 연구에 관한 발표 아직 접하지 못했다.

委中²⁹⁾은 足太陽膀胱經의 合穴이며 土穴이고, 手太陽小腸經과 足太陽膀胱經의 會穴이다. 舒筋通絡, 祛風濕, 利腰膝의 효능으로, 腰背痛, 腰背神經痛, 坐骨神經痛, 下肢痛을 치료한다. 委中을 응용한 연구로는 최³¹⁾등, 장³²⁾등, 이³³⁾의 실험적 연구가 있다.

이에 저자는 가장 인간의 신경병리성 동통에 흡사한 신경병리성 동통모델을 선택하여, 문헌적으로 脊

椎病을 치료하는 後谿와 委中에서 坐骨神經痛 치료에 활용되는 委中을 응용하여, 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 白鼠의 神經病理性 痛疼 억제 및 뇌 신경세포의 c-Fos 단백질 발현에 미치는 영향을 관찰하였다.

신경병리성 동통은 유발자극의 유무에 따라 자극 없이 발생하는 자발통증과 자극에 의존적인 유발통증으로 나누어 생각 할 수 있다. 자발통증은 지속성 통증 또는 발작성 통증으로 나타나며, 유발통증은 역치 이하의 비유해 자극에 의한 통증과 유해자극에 의한 통증으로 분류되는데 비유해 자극의 종류에 따라 물리적 이질통과 온도 이질통으로 구분되며 물리적 이질통은 자극 성격에 따라 역동적 이질통과 정적 이질통으로 구분되며 온도 이질통은 냉각 이질통과 열각 이질통으로 구분된다^{34),35)}.

본 실험에서 시행한 행동학적 검사중 물리적 자극에 대한 회피반응의 측정에 사용한 von frey filament는 구부러질 때의 압력이 일정하여 동일한 자극을 가할 수 있으며 이때 이질통이 발현된다. 이러한 이질통은 회피반응으로 나타나 이를 정량화하여 객관적으로 증명할 수 있어 가장 많이 사용하는 방법이다³⁶⁾. 또한 냉각 자극에 대한 회피 반응은 비록 비특이적이기는 하지만 신경병증성 통증에서 민감도가 큰 척도^{37),38)}이므로 본 실험에서 채택하였으며 100% 아세톤을 접촉시켜 증발에 의한 표면온도의 감소를 이용하는 방법이다.

신경병리성 동통 유발 후 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 von frey filament 자극으로 유발된 물리적 이질통 반응에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군에 비해 SI3군에서는 2, 3, 5, 6, 7일째에, BL40군에서는 5, 6, 7일째에, SI3+BL40군에서는 6, 7일째에 유의성 있는 감소를 보였다.

신경병리성 동통 유발 후 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 acetone 자극으로 유발된 냉각 이질통 반응에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군에 비해

SI3군에서는 3, 5, 6, 7일째에, BL40군에서는 3, 5, 6, 7일째에, SI3+BL40군에서는 2, 3, 6, 7일째에 유의성 있는 감소를 보였다.

물리적 이질통에 있어 실험군 전반에 걸쳐 유의성 있는 감소를 보인 반면 대조군에서는 7일째에도 별 감소를 보이지 않았으며, 냉각 이질통에 있어 SI3군에서 현저한 감소를 보인 반면 대조군에서는 점차 냉각 이질통이 증가되는 것을 보였다. 실험군 결과에 근거하여 임상치료에 적용해 보면, 침자극은 그 진통 효과가 축적되는 것을 알 수 있으며, 신경병리성 동통 중 물리적 이질통과 냉각 이질통에는 원위취혈 치료가 더욱 효과적이라고 사료된다.

여러가지 동통자극을 주면 동통과 관련된 척수 및 그 상위 신경계의 신경세포들은 활성화 된다. 무수히 많은 신경전달 물질에 의해 이 통각정보들은 중추신경계로 전달되게 되는데 각각의 신경전달 물질로 추적하는 방법보다는 신경세포의 공통적인 인자를 사용하면 편리할 것이다. 이 편리한 추적자가 바로 조기발현유전자이다. 조기발현 유전자는 매우 짧은 반감기를 갖는 mRNA를 생산하기 때문에 순식간에 발현되는 특성이 있다. 그러므로 세포가 자극을 받았을 때 저 농도에서도 쉽게 발현하게 되는 것이다^{39),40)}. 따라서 조기발현 유전자인 c-fos, c-Jun 등은 동통 등의 스트레스 인자들과 관련된 신경로와 뇌활동의 양상을 추적하는 신경해부학적 표지자로 다용되고 있다. 그중 c-fos는 쥐골육종 바이러스에서 발현되는 원종양유전자인 v-fos의 세포 동족체로서 성장인자이나 신경전달 물질에 의해 수분내에 다양한 형태의 세포에서 활성화 된다⁴¹⁾. 동통자극 후 척수 후각의 신경원에서 c-fos가 발현되므로 Hunt⁴²⁾이 척수 후각의 통각로의 활성을 측정하기 위해 c-fos mRNA의 산물인 c-Fos 단백을 항원으로 하는 면역조직학적 방법을 최초로 이용한 이래, 말초신경에 여러가지 체성 및 내장성 동통침해 자극을 가했을 경우 척수 및 뇌에서 c-fos 발현에 대한 많은 연구가 보고되었

으며⁴³⁾⁻⁴⁸⁾, 현재 이 기법은 진통 효과를 검증하는 최상의 형태학적 방법으로 평가되고 있다¹³⁾. 이 조기발현 유전자가 신경세포에서만 발현되는 것은 아니지만 신경세포의 활성도를 측정하는 추적자로 적합하다고 결론 내린 연구결과들이 많으며 c-fos가 흔히 사용된다^{49),50)}. c-fos가 발현하는 핵단백질 Fos는 여러가지 자극에 의해 빠르고 일시적으로 발현되어^{51),52)}, 제3의 중재자로 기능하여 장기적으로 세포를 적응시킨다. 따라서 세포가 자극과 관련되어 조기 유전자인 c-fos 등을 유발하는 것은 세포활동의 표식자로서 기능할 뿐 아니라 생리적으로 세포가 장기적 적응을 필요로 하는 환경의 중요한 변화를 일어났음을 의미한다. 또한 황⁵³⁾ 등의 보고에 의하면 c-fos는 동통자극에 의해 뇌의 특정부위에서 특이하게 발현된다고 보고하였다.

이에 본 실험에서 백서의 신경병리성 동통유발 후 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 central gray 부위의 c-Fos 단백질 발현에 미치는 정도를 관찰한 결과, 대조군에 비해 SI3군에서는 $36.9 \pm 8.33\%$, BL40군에서는 $46.1 \pm 17.85\%$, SI3+BL40군에서는 $60.2 \pm 10.28\%$ 의 유의성 있는 감소를 보였다. SI3군에서 대조군에 비해 가장 현저한 감소를 보여 이는 객관적으로 신경병리성 동통이 감소되었음을 시사한다.

한의학에서 동통의 발생은 經絡氣血의 運行阻滯, 즉 不通則痛으로 보고 氣血運行이 阻滯하게 되면 經脈의 영양작용이 失調되어 麻木이 발생하게 되며 또한 인체 국소의 經脈 氣血이 壅滯하게 되므로 流行而不暢하고 氣血이 凝滯되면서 국소조직에 腫脹, 疼痛이 발생하게 된다고 하였다. 이러한 동통에 대한 침자치료 원리는 輸穴에 적합한 자극을 가하여 傳導작용을 발현케 함으로써 經脈을 소통시켜 氣血을 조화롭게 하고 陰陽의 平衡을 조절하여 臟腑를 조화롭게 하는 작용으로 발휘된다. 이에 대하여 침자는 疏通瘀滯 調理氣血 調氣治神의 작용을 발휘하여 通則不痛하게 되는 것이다⁸⁾. 針刺의 작용을 규명하기 위하여

현대 과학적인 방법을 도입시켜 여러가지로 접근하고 있는데 이에 관한 연구로는 손⁵⁾ 등이 침자극은 신경전달과 관계가 있다고 보고하였고, 노⁶⁾ 등이 침 및 수침이 진통효과에 미치는 영향을, 노¹⁰⁾ 등이 침 진통 작용에 있어 시상후방 중판내핵(속방핵)의 역할을, 최⁸⁾은 침자극의 동통 억제효과가 opioid receptor를 차단하여 엔돌핀 분비를 억제하는 물질인 naloxone에 의해 감소되며, 이는 침자극이 내인성 아편계를 활성화시켜 동통을 억제하는 것이라 보고하였고, 민⁷⁾ 등은 침자극이 척수후각에서 통각신호를 선택적으로 차단하며, 유효자극에 의한 대뇌 피질유발전위 및 굴근반사를 감소시키며, 치수자극에 의한 개구반사를 억제하여, 뇌간에서의 통각전달을 억제한다고 보고하였고, 오늘날 침진통 이론으로 가장 신뢰받고 있는 하강억제계를 위시하여 상향억제계와 Gate control theory에도 중요한 역할을 한다고 보고하였으며, 임⁹⁾의 Neuropathic pain을 일으킨 쥐에 있어서 침의 진통작용에 관한 실험에서는 침자극은 내인성 아편계 뿐만 아니라 다른 경로로도 진통작용을 나타낸다고 보고하였고, 김¹¹⁾ 등은 침이 복합적인 구심통로를 활성화시켜 다양한 중추신경계에 변화된 활성을 초래하며, 침과 morphine 진통사이의 유사성이 뚜렷하기는 하지만, 차이점 역시 존재하여 morphine은 만성 통증의 치료법으로서 침을 대체할 수 없다고 보고하였다.

본 실험은 기존 실험들⁵⁾⁻¹¹⁾과 또다른 방법으로 침자극이 중추신경계에 작용하여 진통효과를 나타내는 것을 증명한 실험이며, 실험결과에서 SI3군이 신경병리성 동통의 감소에 가장 효과가 있는 것으로 나타나, 이는 鍼刺治療의 효과를 극대화시키기 위해서 병소에 직접 시술하거나 또는 병소 및 원위부에 동시 시술한 것보다 원위부에 단독적으로 시술한 것이 치료효과를 한층 더 높일 수 있을 것으로 보이며, 본 실험에서 그 기전을 정확하게 규명하기 어려운 만큼 지속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

V. 結 論

신경병리성 동통이 유발된 백서에 대하여 後谿, 委中, 後谿配委中 鍼刺가 물리적 이질통, 냉각 이질통, c-Fos 단백질 발현 등에 미치는 영향을 측정하고 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 침자가 물리적 이질통 반응에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군에 비해 SI3군에서는 2, 3, 5, 6, 7일째에, BL40군에서는 5, 6, 7일째에, SI3+BL40군에서는 6, 7일째에 유의성 있는 감소를 보였다.

2. 침자가 냉각 이질통 반응에 미치는 영향을 비교 관찰한 결과, 대조군에 비해 SI3군에서는 3, 5, 6, 7일째에, BL40군에서는 3, 5, 6, 7일째에, SI3+BL40군에서는 2, 3, 6, 7일째에 유의성 있는 감소를 보였다.

3. 침자가 central gray 부위의 c-Fos 단백질 발현에 미치는 정도를 관찰한 결과 대조군에 비하여 SI3군에서 유의한 감소를 보였다.

이상의 실험 결과를 통하여, SI3군이 신경병리성 동통의 감소에 가장 효과적인 것으로 나타났다. 이는 침구 치료에 있어 병소 근위부 및 원위부에 동시 시술한 것보다 원위취혈 단독으로 시술한 것이 더욱 효과적인 것임을 시사하며, 또한 본 실험은 기존 실험과는 다른 방법으로 침자극이 중추신경계에 작용하여 진통 효과를 나타내는 것을 증명한 실험이나, 본 실험에서 그 기전을 정확하게 규명하기 어려운 만큼 지속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

VI. 參考文獻

1. Mitchell, S. W. Injuries of Nerve and Their Consequences, J. B. Lippincott, Philadelphia, PA, 1872 : 252.
2. 南京中醫學院 編著, 黃帝內經素問譯釋, 上海, 上海科學技術出版社, 1997 : 278, 361, 305-12, 652.
3. 張景岳, 類經(上), 서울, 대성출판사, 1982 : 372-5.
4. 南京中醫學院 編著, 黃帝內經靈樞譯釋, 上海, 上海科學技術出版社, 1997 : 1, 96-113.
5. 손낙원, 신민규 : 말초신경 절단상태에서의 침자극이 진통에 미치는 영향에 대한 실험적 연구, 동서의학, 1987 ; 12(4) : 72-9.
6. 노식, 김재규, 박동석 : 침 및 수침이 진통효과에 미치는 영향, 대한침구학회지, 1992 ; 9(1) : 41-52.
7. 민병일, 조영옥, 정순동 : 침진통과 전기생리학, 생리학회지, 1992 ; 7(1) : 62-83.
8. 최관준, 윤여충, 채우석, 나창수, 송형근 : 침법에 따른 합곡혈 자극이 동통억제에 미치는 영향, 대한침구학회지, 1998 ; 15(2) : 319-9.
9. 임규상 : Neuropathic pain을 일으킨 쥐에 있어서 침의 진통작용, 대한외관과학회지, 1999 ; 12(1) : 143-53.
10. 노식, 윤상협, 민병일 : 침진통 작용에 있어 시상후방 중판내핵(속방핵)의 역할, 대한한의학회지, 2000 ; 20(3) : 36-44.
11. 김이화, 김호현 : 침진통이 중추신경계의 5-HT와 endorphine에 미치는 영향에 대한 고찰, 세명대논문집, 2001 ; 3 : 1-15.
12. Hunt SP, Pini A, Evan G : Induction of c-fos

- like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 1987 ; 328 : 632-4.
13. Munglani R, Hunt SP : Molecular biology of pain. *Br J Anaesth* 1995 ; 75 : 186-92.
 14. Lee, B. H., Baik, E. J., Lee, S. H., & Moon, C. H. Injuries of different distal sciatic nerve branches differentially produce neuropathic pain in rats, Abstracts-8th World Congress on Pain, 1996 : 27.
 15. Lee, B.H., Won, R., Baik, E.J., Lee, S.H., & Moon, C.H. : An animal model of neuropathic pain employing injury to the sciatic nerve branches. *NeuroReport*, 2000 ; 11(4) : 657-61.
 16. 姜東煥, 尹汝忠, 金貞相, 金原載, 羅昌洙 : 鍼刺가 血壓 및 神經系 血壓中樞 c-fos 발현에 미치는 影響, *대한경락경혈학회지*, 2002 ; 19(1) : 47-57.
 17. 정영해. SAS를 이용한 통계분석과 실습. 광주. 도서출판 월산. 1997 : 176-84.
 18. Wall, P. D., Devor, M., Inbal, R., Scadding, J. W., Schonfeld, D., Seltzer., & Tomkiewicz, M. M. Autotomy following peripheral nerve lesions : experimental anaesthesia, *Pain*, 1979 ; 7 : 103-13.
 19. 이배환, 손진훈, 박용구 : 신경병리성 통증과 아편계 약물의 효능, *한국뇌학회지*, 2001 ; 1(1) : 53-64.
 20. Bennett, G. J. & Xie, Y. K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, *Pain*, 1988 ; 33 : 87-107.
 21. Seltzer, Z, Dubner, R, & Shir, Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury, *Pain*, 1990 ; 43 : 205-18.
 22. Kim, S. H. & Chung, J. M. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain*, 1992 ; 50 : 355-63.
 23. DeLeo, J. A., Coombs, D. W., Willenbring, S., Dolburn, R. W., Fromm, C., Wagner, R., & Twitchell, B. B. Characterization of a neuropathic pain model : Sciatic cryoneurolysis in the rat, *Pain*, 1994 ; 56 : 9-16.
 24. 丁光迪 主編, 諸病源候論校注(上), 北京, 人民衛生出版社, 1992 : 152.
 25. 木下晴都 : 통증과 침구치료, 대구, 동양종합통신교육출판부, 1982 : 231-2.
 26. 木下晴都 : 좌골신경통과 침구, 대구, 동양종합통신교육출판부, 1985 : 19-22, 33-54.
 27. 丁光迪 主編, 諸病源候論校注(下), 北京, 人民衛生出版社, 1992 : 854.
 28. 변부형, 임사비나, 이승우 : 좌골신경통의 침구치료, *제한동의학술원 논문집*, 4(1) : 558-65.
 29. 전국한의과대학 침구경혈학교실 : 침구학(상), 서울, 집문당, 1998 : 440-2, 503-5.
 30. 김종대, 박쾌환 : 팔맥교회혈에 관한 문헌적 고찰, *대한침구학회지*, 1994 ; 11(1) : 499-508.
 31. 최익선, 최용태 : 침구자극이 진통 및 혈청 Cholinesterase 활성에 미치는 영향, *경희대논문집*, 1985 ; 8 : 67-80.
 32. 장현준, 이준무 : 독비 및 위중의 *Harpagophytum Procumbens* 약침처리가 흰쥐의 Adjuvant 관절염에 미치는 영향, *대한침구학회지*, 1997 ; 14(2) : 253-65.
 33. 이동로 : 상지약침이 좌골신경 재생에 미치는 영향, *대한침구학회지*, 1998 ; 15(1) : 333-42.
 34. Woolf Cj, Mamoon RJ : Neuropathic pain :

- aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999 ; 353 : 1956-64.
35. Serra J : Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 1999 ; 100(suppl) : 7-11.
36. Shir Y, Seltzer Z : Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain* 1991 ; 45 : 309-20.
37. Heavner JE, Calvillo O, Racz GB : thermal grill illusion and complex regional pain syndrome type I (reflex sympathetic dystrophy). *Reg Anesth* 1997 ; 22 : 257-9.
38. Wahren LK, Torebjörk E, Nystrom B : Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain* 1991 ; 46 : 23-30.
39. Sheng M, McFadden G, Greenberg ME : Membrane depolarization and calcium induce c-Fos transcription via phosphorylation of transcription factor CREB. *Neuron* 1990 ; 4 : 571-82.
40. Sheng M, Greenberg ME : The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron* 1990 ; 4 : 477-85.
41. Greenberg ME, Greene LA, Ziff EB : Nerve growth factor and epidermal growth factor induce rapid transient changes in proto-oncogene transcription in PC12 cells. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 14101-10.
42. Hunt SP, Pini A, Evan G : Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 1987 ; 328 : 632-4.
43. Abbadie C, Besson JM : c-fos expression in rat lumbar spinal cord following peripheral stimulation in adjuvant-induced arthritic and normal rats. *Brain Res* 1993 ; 607 : 195-204.
44. Abbadie C, Besson JM, Calvuno B : c-fos expression in the spinal cord and pain-related symptoms induced by chronic arthritis in the rat are prevented by pretreatment with Freund adjuvant. *J Neurosci* 1994 ; 14 : 5865-71.
45. Abbadie C, Besson JM : Chronic treatments with aspirin or acetaminophen reduce both the development of polyarthritisa and Fos-like immunoreactivity in rat lumbar spinal cord. *Pain* 1994 ; 57 : 45-54.
46. Lanteri-Minet M, Weil-Fugazza J, de Pomery J, Menetrey D : Hindbrain structures involved in pain processing as revealed by the expression of c-fos and other immediate early gene proteins. *Neurosci* 1994 ; 58 : 287-98.
47. Traub RJ, Silva E, Gebhart GF, Solodkin A : Noxious colorectal distention induced-c-fos protein in limbic brain structures in the rat. *Neurosci Lett* 1996 ; 215 : 165-8.
48. Laudanna A, Nogueira MI, Mariano M : Expression of Fos protein in the rat central nerve system in response to noxious stimulation : Effects of chronic inflammation of the superior cervical ganglion. *Braz J Med Biol Res* 1998 ; 31 : 847-50.
49. Harris JA. Using c-Fos as a neural marker of pain. *Brain Res. Bull* 1998 ; 45 : 1-8.

50. Redburn JL, Leah JD : Accelerated breakdown and enhanced expression of c-Fos in the rat brain after noxious stimulation. *Neurosci Lett* 1997 ; 237 : 97-100.
51. Bullitt E : Induction of c-fos-like protein within the lumbar spinal cord and thalamus of the rat following peripheral stimulation. *Brain Res* 1989 ; 493 : 391-7.
52. Bullitt E : Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. *J Comp Neurol* 1990 ; 296 : 517-30.
53. 황규근, 신명동, 유기수 : 프르말린에 의한 동통 자극이 흰쥐 뇌 신경세포의 c-fos 단백질 발현에 미치는 영향, *대한소아신경학회지*, 1999 ; 7 (1) : 29-41.