

원저

침의 통증 조절에 관한 최근 연구 동향

김종윤* · 고흥균** · 남상수*

*경희대학교 강남경희한방병원 침구과

**경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

The Recent Study on Pain Modulation of Acupuncture

Kim Jong-yoon*, Koh Hyeong-gyun** and Nam Sang-soo*

*Department of Acupuncture & Moxibustion, Kangnam Kyung-Hee Korean Hospital,
Kyung-Hee University

**Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee
University

Objectives : To research the recent trends of study related to pain modulation of acupuncture.

Methods : We searched the resent study related to pain modulation of acupuncture.

Results & Conclusion : 1) Early studies demonstrated that the analgesic effects of acupuncture are mediated by opioid peptides in the periaqueductal gray. Recent evidences show that nitric oxide plays an important role in mediating the cardiovascular responses to acupuncture stimulation through gracile nucleus-thalamic pathway. 2) Recent evidences show that acupuncture stimulate gene expression related to pain. 3) By using funtional magnetic resonance and positron emission tomography, recent study suggest that acupuncture has regionally specific, quantifiable effects on pain-relevant brain structures.

Key words : Acupuncture, Pain, Opioid peptide, Nitric oxide, Gene expression, Brain imaging technique

I. 緒 論

통증(pain)은 일상생활에서 흔히 접하게 되는 감

각 중의 하나로서 유해한 자극으로부터 회피반응을 유도하고, 손상된 부위에 불필요한 자극을 가하지 않게 함으로써 신체를 보호하고, 질병의 징후로써 발현되어 적절한 처치를 하도록 유도하는 필수적인

· 접수 : 2006년 1월 12일 · 수정 : 2006년 1월 14일 · 채택 : 2006년 1월 19일
· 교신저자 : 남상수, 서울시 강남구 대치2동 994-5 경희대학교 강남경희한방병원 척추관절센터
Tel. 02-3457-9010 E-mail : dangung@yahoo.co.kr

감각이다¹⁾. 즉, 통증은 생체의 이상을 개체에게 알리는 경고신호(warning signal)로서 생체를 보호하기 위한 방어기전(protective mechanism)이다²⁾. 국제통증연구학회(IASP)에서는 통증을 실제적 혹은 잠재된 조직손상이나 이와 관련된 손상으로 동반되는 불유쾌한 감각적 또는 정서적 체험으로 정의하고 있다. 이에 부연하여 통증은 개인의 경험에 따라 표현되기 때문에 항상 주관적일 수밖에 없으며 신체의 감각입에는 틀림없지만 정서적 경험이기도 하다라고 정의한다. 이에 따르면 통증은 항상 심리적인 상태를 내포하게 되므로 유해자극에 의하여 유발된 신경섬유의 활동전위 자체가 통증은 아니다¹⁾.

한의학에서는 통증조절에 대한 방법으로 고대로부터 침자극이 이용되어 왔다. 이런 내용은 최고의 한의학 서적인 內經의 <素問: 刺腰痛論>에 잘 기록되어 있으며, 취혈은 “左取右 右取左”라 하여 통증 조절에 대해 통치의 반대쪽에 취혈하는 剡刺法에 대한 기록도 있다³⁾. 또한 내경 등에 나타난 통증의 다양한 원인들⁴⁾ 중 “不通則痛”은 기혈의 순환이 잘 이루어지지 않아 나타나며 침치료의 근거가 되어왔으며, 또한 최근 여러 연구들을 통해 만성통증에도 효과가 있는 것으로 보고되었다⁵⁾. 그리고 1997년 NIH consensus에서 침을 주제로 한 발표에서는 “침은 성인에서 수술 후 또는 화학요법 후의 오심과 구토 그리고 치과 수술 후에 나타나는 통증에 대한 효과는 상당하며 납득할 만한 통증조절 프로그램이며 대체 의학의 큰 즐거이다. 침의 유용한 효과는 중풍 후유증이나 두통, 생리통, 테니스 엘보, 근막통증, 근섬유통, 관절염, 요통, 수근관 터널 증후군 그리고 천식에 적용되고 있다⁶⁾.”

통증을 제어하는 기전에는 크게 네 가지로 나눌 수 있는데²⁾, 첫째는 통각 수용체 레벨에서의 통증제어, 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 작용같이 통각 유발 물질의 생성을 억제함으로써 통각 수용체 전위가 형성되지 못하게 하는 것이다. 둘째는 말초 통각 섬유에서 통증 신호를 차단하는 것인데, 국소마취제처럼 신경 세포막을 통한 K⁺, Ca²⁺, Na⁺의 이동의 변화를 시켜 신경 전도를 억제하고 신경 자극에 대한 Na⁺ 투과성 증가를 억제한다는 것이다. 셋째는 척수에서의 통증제어, TENS(transcutaneous nerve stimulation)의 작용기전을 설명하는데 많이 이용되며, 관문 조절설에 바탕을 두고 있다. 넷째는 뇌와 척수에서의 통증 제어, 즉 하행성 억제 조절인데, 주로 opioid 진통제와 침자극(acupuncture)에 의해 이 시스템이 활성화되는 것으로 알려져 있는데,

척수의 후각에서 통각 억제 신호가 통증 신호가 되기 전에 차단할 수 있다.

침의 통증 조절에 대한 연구는 주로 위의 셋째, 넷째 기전을 바탕으로 이루어져 왔다. 그러나 최근에는 침의 통증 조절에 대하여 새로운 방법들이 시도되고 있어, 이에 저자는 최신 연구 동향을 파악하여 고찰, 정리하고자 한다.

II. 本 論

1. 내인성 진통 물질을 통한 연구들

1) opioid peptide

지금까지 많은 연구에서 침의 통증 억제는 opioid peptide, 특히 met-enkephalin과 같은 proenkephalin계 opioid peptide에 의한 하행성 통각 조절을 통해 이루어진다고 보고되었다⁷⁻⁸⁾.

침의 무통효과는 작은 직경의 신경에서 자극에 의해 발생되어 척수로 자극을 보내고 척수, 뇌간(periaqueductal gray area) 그리고 hypothalamic (arcuate) 뉴론을 활성화시키고, 다음에는 내재적인 opioid 기전을 유발하면서 나타난다고 한다. 이 반응은 내재적인 opioid인, endorphins과 enkephalins의 혈장과 뇌척수액 레벨에 변화를 포함하는데⁹⁾, 한 연구에서는 한 마리 토끼에서 침의 효과가 뇌척수액의 주입을 통해 다른 토끼로 옮겨질 수 있었다¹⁰⁾.

1977에서 1980년까지의 여러 논문에서 침의 무통효과는 opioid의 길항 물질인, naloxone에 의해 차단된다고 증명되었다. Mayer 등¹¹⁾에서는 naloxone이 실험적 통증 또는 만성 통증을 가진 사람에서 침의 자극 또는 저빈도의 전침에 의한 무통효과를 줄이거나 없앤다고 증명했다. 또한 naloxone이 통증이 주소인 여러 동물에서 저빈도 전침의 무통효과를 줄이거나 없앤다고 한다¹²⁻¹⁴⁾. 그리고 periaqueductal central gray와 hypothalamus로 naloxone의 미세주입은 동물에서 침의 무통 효과를 없앤다고 증명했다¹⁵⁻¹⁶⁾. 또한 내재적인 opioid 길항 물질인, cholecystokinin octapeptide(CCK-8)의 뇌실내 또는 intrathecal 주입으로 쥐에서 morphine 또는 전침에 의해 초래되는 무통효과를 차단한다고 밝혀졌다¹⁴⁾. 이것들은 opioid 기전이 침의 무통효과를 매개하는데 관련이 되어있

다는 것을 증명한다. 그리고 저빈도 전침의 무통효과는 naloxone에 길항적이고 침의 무통 효과를 증가하는데 뇌의 일부(PGA와 hypothalamus)이 관련되어 있다고 확인할 수 있다.

2) Nitric oxide(NO)-non opioid effect

전침의 non-opioid 효과(침의 긴 유도 시간과 길게 지속되는 효과)에 관련된 신경 통로와 신경전달물질에 대한 연구들을 보면, 처음의 전침 자극 후 90분에 두 번째 전침 자극에서 연속적인 두 번의 전침으로 초래되는 무해감수기의 효과가 현저히 강화된다고 밝혀졌는데, 처음의 전침 효과는 periaqueductal gray를 통한 opioid에 관련된 것이고 두 번째 전침 반응은 non-opioid 효과라고 한다¹⁷⁾. 왜냐하면 저빈도의 경피성의 신경 자극에 의해 초래되는 교감 억제와 무통 효과는 opioid 수용체를 막는 약물인, naloxone에 의해 길항되지 않기 때문이다¹⁸⁻¹⁹⁾.

초기 연구들은 전침의 무통 효과가 periaqueductal gray에서 opioid peptide에 의해 매개된다고 증명해왔다. 최근 증거들은 nitric oxide(NO)가 gracile nucleus-thalamic 통로를 통해 전침의 자극에 심혈관계의 반응을 매개하는 중요한 역할을 한다고 보여준다²⁴⁾.

Dorsal medulla에 gracile nucleus는 사지로부터 오는 말초 체성 감각의 유해 감수 자극을 받는다. 최근 연구에서는 gracile nucleus가 체성 그리고 내장 통증 과정에 중요한 역할을 하는 thalamus로 가는 경피적 혹은 내장 신경 흐름에서 중간 단계의 중심이라고 제시했다²⁰⁻²¹⁾.

Chen and Ma²²⁾는 '족삼리'(ST 36)의 전침 자극에 대한 심혈관계 반응에서 gracile nucleus에서 L-arginine이 유도된 NO 합성의 영향을 연구했다. ST36의 전침 자극은 쥐에서 혈압강화와 서맥 반응을 가져왔는데 혈자리가 아닌 부위에서 같은 자극은 약간의 심혈관계 반응을 일으켰다. gracile nucleus에서 lidocaine의 미세주입은 이 반응을 막는데, 그것은 gracile nucleus가 ST36에 심혈관계 반응을 매개하는데 관련된다는 것을 암시한다. 그리고 gracile nucleus로의 L-arginine의 미세주입은 전침 ST36에 저혈압과 서맥 반응을 촉진시킨다. gracile nucleus로 nNOS 역배열 oligos의 양쪽 미세 주입은 전침 ST36에 심혈관계 반응을 줄인다²²⁾. 이 결과는 NO는 gracile nucleus를 통해 전침 ST36에 대한 심혈관계 반응을 매개하는데 중요한 역할을 한다는 것을 제시한다.

그리고 Chen 등의²³⁾ 연구에서도 마찬가지로 gracile nucleus에서 L-arginine이 유도된 NO 합성은 자극으로 생긴 흥분된 SSR에 관한 심혈관계 반응을 줄이고 억제적인 SSR에 관한 반응을 촉진시킨다고 한다. 이 결과들은 Thalamus가 gracile nucleus로부터의 신경(neural) 정보를 받는다는 이전 연구에다가 gracile nucleus에서 NO가 시상 뉴론들의 흥분에 영향을 끼침으로써 전침 ST36에 대한 반응을 매개하는데 억제적인 기능을 갖는다라는 것을 증명한다.

2. 침 자극에 의한 통증과 관련된 유전자 발현에 대한 연구

침의 기전이 통증과 관련된 neuropeptide의 유전자 발현에 자극의 형태가 될 수 있는 가능성을 제시하는 연구들도 찾을 수 있다.

Gao 등²⁵⁾ 연구에서는 통증 조절과 관련된 뇌 영역에서 mu opioid 수용체 결합 부위에 전침의 효과를 관찰하기 위해 ligand 로써 [3H]-ohmfentanyl, autoradiographic 기술이 사용하였다. 족삼리의 전침 후에, mu 수용체 결합 부위가 다음 검사된 구조물(caudate nucleus, septal nucleus, medial preoptic area, amygdalaoid nucleus, periaqueductal gray, interpeduncular nucleus, nucleus raphe magnus 그리고 cervical과 lumbar enlargements)에서 유효하게 증가되었다. 위의 결과들은 전침이 무통과 관련된 뇌 영역에서 mu 결합 부위를 증가시킬 수 있다고 암시하며, 결국 전침에 의한 mu 수용체 기능의 강화를 제시한다.

Guo 등²⁶⁾ 연구에서는 c-fos와 c-jun의 역배열 oligodeoxynucleotides(ODNs)이 전침으로 유도된 opioid 유전자, preproenkephalin(PPE), prodynorphin(PPD)와 proopiomelanocortin(POMC)의 전사에서 Fos와 Jun 단백질의 역할을 탐구하기 위해서 사용되었다. 결과가 보여주듯이, c-fos와 c-jun 역배열의 ODNs이 전침으로 유도된 Fos와 Jun의 발현을 효율적이고 특이적으로 막는다. 이 처치는 전침으로 유도된 PPD의 발현을 막는데, PPE, mRNA의 발현을 막지는 않는다. 이 결과들은 Fos와 Jun 단백질들은 전침으로 활성화된 PPE 유전자 전사보다 PPD 유전자 전사와 관련되어있음을 제시한다.

노²⁷⁾는 진통 및 면역 효과 관련 연구에서 가장 많이 사용되는 족삼리(ST36)혈에 부여한 후 바로 hypothalamus를 적출하여 유전자 발현 양상을 분석

하여 봄으로써 침자극이 중추신경계 유전자 발현에 미치는 영향을 확인하여 보고자 하였다. 광범위한 유전자 발현 양상을 평가하기 위해 흰 쥐의 중추신경계에서 발현하는 유전자가 2,000개 가량 실려 있는 oligonucleotide chip microarray를 이용하였으며, 이를 통해서 확인된 주요 특이 유전자의 통계적 유의성을 확인하기 위해 각각의 유전자에 대하여 다수의 실험동물에서 real-time RT-PCR을 통하여 유전자 발현양을 확인하였으며, 그 결과 항산화에 관여하는 유전자 등이 검색되는 것을 감안하여 hypothalamus와 간 조직과 혈액에서의 항산화효소 활성 평가를 시행하였다. 결과로 전침 자극은 hypothalamus에서 신경 세포 성장과 분화 시 증가하는 5HT3RS, MIF, NGFIA, VGF 유전자 발현을 증가시켰다. hypothalamus에서 신호전달을 촉진시키는 5HT3RS, PFRIC, Shall 유전자를 증가시켰고 혈관을 이완시키는 ETB 유전자를 증가시켰으며, 대사산물에 의한 세포 손상을 막는 MIF, SOD1, PSC8, GSTA1 유전자 발현을 증가시켰다. 결국 침자극은 신호전달과 신경 세포의 성장 분화를 촉진시키고 혈관을 이완함으로써 기혈의 흐름을 촉진시키고 대사산물에 의한 세포 손상을 막음으로써 통증 억제에 도움이 된다고 보고 있다.

3. 침 자극에 의한 통증과 관련된 뇌 영역의 변화의 연구(by fMRI and PET)

1990년대 중반부터 functional magnetic resonance imaging(fMRI)와 positron emission tomography(PET)를 측정함으로써 뇌의 활성화에 대한 침의 효과를 연구하기 시작하였다. fMRI and PET와 같은 영상 기술의 발전은 사람과 동물에 침 자극 동안 관련된 해부적이고 생리적인 기능을 비침습적으로 이해할 얻도록 해주었다⁵⁵⁾. 이러한 영상 연구를 통해 통증의 기전이 밝혀졌는데, Treede 등²⁸⁾에서는 hypothalamus와 periaqueductal gray(PAG)뿐만 아니라 secondary somatosensory cortex, insula, anterior cingulate와 prefrontal cortex와 같은 피질 구역이 통증과 관련되어 있다고 밝혔고 Derbyshire 등은²⁹⁾ PET를 사용하여 12명의 건강한 지원자를 관찰했고 CO₂ 레이저를 이용하여 그들에게 실험적 통증을 부과하여 넓은 범위의 활성 구역이 통증에 반응하여 나타났는데, thalamus insula, primary somatosensory cortex, 동측성의 perigenual cingulate cortex 뿐만 아니라 prefrontal inferior parietal와 premotor cortices도 포

함되었다.

그리고 fMRI and PET를 사용하여 침 자극에 의한 통증과 관련된 뇌 영역의 변화도 확인할 수 있었다. Chiu 등³⁰⁾은 무통을 일으키기 위해 쥐에서 세 혈자리를 사용하였고 자극의 크기에 의존하는 hypothalamus에서 증가된 뇌의 활성화를 발견했다. Liu 등³¹⁾은 합곡(LI4)와 비 혈자리에 침을 자극하여 사람의 PAG에서 증가된 활성화를 발견했다. 비 혈자리의 자극의 결과로도 나타났지만, PAG 활성화는 진짜 혈자리의 자극에 의해 강화되었다. Wu 등³²⁾은 실험 그룹을 진짜 혈자리 또는 비 혈자리 중 하나에 자극하여 전침, mock(흉내낸) EA, 작은 침 그리고 sham EA의 효과를 측정하기 위해 fMRI를 사용했다. 전침으로 진짜 혈자리의 자극을 한 경우는 hypothalamus, primary somatosensory motor cortex와 rostral anterior cingulate cortex에서 중대한 활성화를 일으켰다. superior temporal gyrus와 medial occipital cortex는 작은 침, sham EA, 진짜 전침에 반응한 것처럼 보였다. Wu 등³²⁾은 hypothalamus와 limbic system이 상당히 비특정적인 방법으로 무통에 대한 침의 효과를 조절한다고 결론지었다. 비슷한 결론들은 Zang 등³³⁾, Kong 등³⁴⁾, Hsieh 등³⁵⁾에서 나타났다.

또한 fMRI를 이용해서 침 자극의 central nervous system (CNS, 중추 신경 시스템)의 통로를 알기 위한 Wu 등³⁶⁾의 연구에서는 hypothalamus와 nucleus accumbens에서는 활성화를, rostral part of the anterior cingulate cortex, amygdala formation, and hippocampal complex에서는 비활성화를 나타내어 ST36와 LI4에 침은 하행성 무해감수기(antinociceptor) 통로 구조물들은 활성화시키고 통증과 관련된 다양한 limbic 영역은 비활성화시키는 것으로 결론지었다.

III. 考 察

刺鍼의 작용 원리는 臟腑에 絡屬된 經絡 위의 經穴을 자극함으로써 經絡과 臟腑의 氣血陰陽을 조절하여 불균형을 해소하며 神氣를 다스리는데 있다고 하였다. 刺鍼의 효과에 있어서 중요한 요소는 질병의 위치를 파악하기 위한 변증, 刺鍼의 강도와 심도를 결정하기 위한 환자와 기후환경의 상태의 파악 및 氣至가 있다³⁷⁾. 특히 刺鍼 자체의 효과에 결정적

인 영향을 미치는 氣至는 자침에 있어서 기를 조절하는 것이 얼마나 중요한가를 보여주고 있다. 이러한 자침의 원리는 특정부위인 경혈에 대한 침자극이 그 부위에 한정되지 않고 전신적이고 계통적인 작용과 치료효과를 가져오는 것을 설명하고 있으며 동양 의학의 특징인 類機能體系를 반영하고 있다. 이러한 원리로 침요법은 단순히 통증을 치료하는 수단에 그치지 않고 많은 내상질환에도 응용되어져 왔으며 통증의 치료도 단순히 통증 자체를 제어하는 것이 아니라 통증의 원인이 된 기혈의 불균형을 해소함으로써 가능하게 하는 것으로 보고 있다.

이에 침 요법의 효과와 기전을 현대 과학의 척도로 연구하기 위한 많은 연구가 한국과 중국에서 오랫동안 이루어지고 있으며 서양에서도 수술 및 화학요법 후의 합병증, 증풍 후유증, 두통, 생리통, 근막통증, 요통, 천식 등에 효과를 인정하고 많은 연구가 이루어지고 있다.

통증을 신경생리학적인 기초를 통해 살펴보면³⁸⁻⁴²⁾, 유해감수기(nociceptor)를 통해 A δ fiber(4~30m/sec)와 C fiber(2m/sec)로 전달된다. A δ fiber 유해감수기는 A δ 구심성 섬유에 연결되어 주로 기계적인 유해자극에 반응하며, 반복되는 자극에 대하여 피로 혹은 감각되는데, 특히 유해한 열자극에 대하여 처음에는 반응하지 않으나 자극이 반복되면 유해한 열자극에 대해서도 반응한다. C fiber 유해감수기는 지배신경이 C-구심성 섬유로 연결된다. 기계적 자극에 대한 역치는 A δ 기계적 유해감수기와 비슷하고, 유해한 열자극, K⁺, bradykinin, histamine, serotonin, acetylcholine, H⁺, cytokine, prostaglandin 등의 화학적 자극에 모두 반응하며, 반복된 자극에 대해서도 피로 혹은 감각된다. 특히 C-polymodal 유해감수기는 axon reflex를 일으킴으로써 말단에서 substance P와 CGRP, VIP 등을 유리시키고, 또는 mast cell을 자극하여 유리한 물질들이 주변 모세 혈관의 투과성을 증가시켜 주위에 부종을 만들고 또 주위의 유해감수기를 감각시켜 통증을 유발한다.

조직손상으로 염증성 반응이 유발된 곳에서는 유해감수기가 감각되어 무해성 자극에도 쉽게 반응한다. 이러한 감각에 관여하는 인자로는 serotonin, prostaglandin, bradykinin, tachykinin 등이 보고되고 있다. 특히 bradykinin에 의해 arachidonic acid가 prostaglandin으로 변화하는데, 이 산물은 염증성 반응을 더욱 가중시킨다. 또한 감수기의 감각과 무반응 감수기의 군집으로 인하여 척수 후각 신경세포인

WDR cell과 nociceptive specific(NS) 세포들의 흥분성이 증가하는 변화를 보이기도 한다. 이러한 지속적인 척수 수준에서의 변화는 화학적 중개자들이 관여하고 있는데, 그 중 neuropeptide인 dynorphin, substance P, calcitonin gene related peptide(CGRP)와 excitatory amino acid(EAA)인 NMDA와 nitrite oxide(NO)가 중요한 역할을 한다고 한다.

말초에서 올라온 흥분은 脊髓後根神經前細胞(dorsal root ganglion, DRG)를 통과하는데, DRG에는 glutamate와 같은 EAA, ATP, substance P, CGRP, vasoactive intestinal peptide(VIP), CCK, somatostatin, neuropeptide Y 등 많은 신경 흥분 전달 물질 및 조절 물질들이 함유되어 있어, 척추에서의 synapse과정에 관여할 뿐 아니라 특히 substance P, CGRP의 경우 말초가지를 따라 이동하여 말초에서 유해감수기의 감각이나 통각과민, 신경성 부종 등을 일으킨다고 보고되고 있다. 척수후근을 통하여 올라가는 구심성 섬유는 척수에 가까이 가면서 통각섬유는 척수 후각의 lamina I, II 및 reticular area에 분포한다. 이 때 A δ fiber는 주로 lamina I에, DRG에서 일부 C fiber는 척수후근을 통해 lamina II의 바깥층에 분포하여 synapse를 이루며, DRG에 있는 나머지 C fiber는 前根(ventral root)을 통해 척수로 들어가 척수회백질을 거쳐 올라간 다음, 후근(dorsal root)의 외측분지를 통해 들어온 C fiber와 같은 층에 분포하게 된다. 유해자극에 대해서만 반응하는 nociceptive specific neuron은 척수 후각에서 존재하는데, 그 종류로는 말초수용 영역(receptive field)에 가한 기계적 자극에 대한 역치가 높은 high threshold(HT) 세포로 감수영역이 좁아 자극 부위에 대한 정보를 주며, 감수영역에 가한 기계적 자극에 대한 역치가 낮거나 강도가 커짐에 따라 흥분빈도가 증가하고 마침내는 유해한 정도의 자극에 대하여 가장 강한 반응을 나타내는 wide dynamic range(WDR) 세포로 자극의 강도에 대한 정보를 전달하고, 낮은 강도의 기계적 자극에만 반응하는 low threshold(LT) 세포가 있다. 척수 후각(dorsal horn)에서 처리된 정보들은 척수반사의 형태로 운동신경에 전달되거나 혹은 투사세포(projection cell)에 전달되어 상부중추로 상행한다. 그 대표적인 것이 척수시상로(spinothalamic tract, STT)와 척수망상체로(spinothalamic tract, SRT)로서 STT는 lamina I, II 및 III, IV에 주로 분포한다. STT 세포 중 절반 이상은 WDR 세포이고, 나머지 HT 세포이며 일부는 LT 세포이다. STT 세포의 축

삭은 중심관의 앞쪽에서 증양선을 넘은 후 반대편 전외측삭(anterolateral faniculus)을 통하여 시상과 VPL(nucleus ventralis posterolateralis)로 상행한다. 뇌간(brain stem)은 각종 구심성 정보 및 원심성 정보가 경유하는 통로일 뿐 아니라 의식수준을 결정하고 감정-정서 활동의 중개역이며, 여러 자율신경활동의 중추로 이중 periaqueductal grey(PAG)과 intralaminar nuclei(INL)이 중요한 역할을 하고 있다. PAG는 STT의 일부가 결가지와 연결되어 nucleus raphe magnus(NRM)을 통해 척수로 연결되는 내재진통계에 있어서 핵심역할을 담당하는 곳이다. 또한 INL은 SRT로부터 중계된 신호를 받아 대뇌피질에 고르게 투사하게 된다. 시상(thalamus)은 모든 감각 구심 정보를 받아들여 대뇌피질로 전달하고 동시에 대뇌피질로부터 길항적으로 신경지배를 받아 감각기능의 핵심적 역할을 하고 있다. 최근 연구에서는 유해자극 정보 중 얼굴을 제외한 부분으로부터 정보는 주로 복부외측핵(ventral posterior lateral nucleus)에, 얼굴로부터의 정보는 복후내측핵(ventral posterior medial nucleus)에 전달되는 것으로 확인되었다. 또한 복저핵에 있는 유해자극 감수세포 중에는 STT 세포와 같이 HT세포나 WDR세포가 모두 발견되었다고 하였으며, 복저핵으로부터 처리된 신호는 일차 감각피질 중 Brodmann의 3b 영역에 정보가 전달되고 유해자극에 반응하고 있다고 확인되었다.

통증을 조절하기 위한 연구 역시 활발하게 진행되고 있는데, 대표적인 것을 나누어 설명하면 다음과 같다. 첫째, 일반적인 체성감각과 관련이 있는 굵은 섬유(large fiber)와 통증과 관련이 있는 가느다란 섬유(small fiber)가 척수의 교양질(substantia gelatinosa, SG)의 세포 및 통증 전달 세포(T-cell)에 작용하여 진통효과를 나타낸다는 관문조절설⁴³⁾이다.

둘째로, 말초신경 자극에 의한 진통작용(transepithelial nerve stimulation, transcutaneous electrical stimulation, TENS)은 피부표면을 통해 신경을 전기자극하는 방법으로 자극 방법에 따라 다른 기전을 통해 통증을 조절하고 있는 것으로 알려져 있다. 낮은 강도(low intensity)-높은 빈도(high frequency)로 자극할 경우 opiate antagonist인 naloxone에 의해 차단되지 않는 진통작용을 유발하는 반면, 높은 강도(high intensity)-낮은 빈도(low frequency)로 자극할 경우 naloxone에 의해 차단되는 진통작용을 유발하여 endogenous

opiod analgesia와 관련이 있음을 시사하고 있다. 이러한 TENS는 그 이론적 배경을 관문조절설에 두고 있으며, 특히 침에 의한 진통효과와 유사한 개념으로 응용되고 있다.

셋째로는, 1969년 Reynold⁴⁴⁾가 흰쥐의 PAG에 국소 전기 자극을 가하여 진통효과를 얻음을 보고한 자극유발진통작용(stimulation produced analgesia, SPA)이다. Mayer & Liebeskind⁴⁵⁾ 역시 쥐의 중뇌에서 주변 회백질을 전기적으로 자극하여 다량의 morphine을 주입하는 것과 동등한 정도의 통각억제를 아무런 부작용 없이 유발시켰다고 한다. 이후 NRM, Rpc 등 뇌간부위들과 소뇌, 시상의 복저핵, 외측하시상, 뇌실주위의 periventricular grey, 선상핵 등도 국소 전기 자극 시 진통효과가 있음이 알려졌다.

넷째, 내재진통계(Endogenous analgesic system)⁴⁶⁾는 1970년대 초반 신경조직에 opiate에 대한 수용체들이 발견되면서 체내에 자연적으로 존재하는 내재성 opiate인 leucine- 및 methionine, enkephalin, α -endorphin이 발견되었다. 이후 계속된 실험결과들은 opiate 진통계와 SPA의 작용부위가 서로 겹치며, 척수의 dorsolateral funiculus에 손상을 주면 OA와 SPA 둘다 차단되는 것을 보고하였으며, 기타 다른 실험결과들을 근거로 Basbaum & Field⁴⁷⁾는 내재진통계를 제안하였다. 이러한 진통계는 중뇌 수준에서는 SPA를 유발하는 주요한 부위인 PAG에 소량의 opiate를 주입하면 진통효과를 얻을 수 있으며, 연수 수준에서는 NRM과 그 주위의 Rmc에 있는 serotonin을 함유하는 세포들은 PAG로부터 구심흥분을 받아 원심흥분을 DLF를 통해 척수로 보내며 locus ceruleus subceruleus-parabrachialis에 있는 noradrenalin (NA)을 함유하는 세포들도 원심흥분을 DLF를 통하여 척수로 내려보낸다. 그리고 척수수준에서 DLF를 통해 내려온 하행성 흥분은 주로 lamina I 과 V에 분포하면서 일차 유해 감각신경을 통해 올라오는 정보들이 척수후각에서 처리되는 과정에 억제적으로 작용한다. 또한 척수에서 상행하는 유해감각정보는 Rgc를 통해 간접적으로 NRM에 영향을 주어 내재진통계를 활성화시켜 negative feedback을 형성한다.

침에 대한 관심이 커져가면서, 여러 연구를 통해 신경계통과 신경 전달 물질 그리고 내재 물질(endogenous substance)이 침의 자극과 전침에 반응함을 증명되었다. 전침의 구심성 통로와 중심은 척

수의 anterolateral tract, reticulogigantocellular nucleus, the raphe magnus, the dorsal part of the periaqueductal central gray(D-PAG), the posterior, anterior hypothalamus 그리고 the medial part of centro-median nucleus of the thalamus로 확인되었다.⁴⁸⁾ 앞에서 살펴봤듯이 전침의 무통 효과는 예전에는 opioid peptide에 의해서 매개된다고 증명되었는데, 최근 연구에서는 전침 자극이 gracile nucleus에서 neuronal nitric oxide synthase(nNOS)/NADPH diaphorase(NADPHd)의 발현 증가를 초래한다고 증명되었다. 즉 Nitric oxide(NO)가 dorsal medulla-thalamic 통로를 통해 전침의 자극에 심혈관계의 반응을 매개하는 중요한 역할을 한다고 보여준다.

serotonin, catecholamines 그리고 glutamate와 α -aminobutyric acid(GABA)와 같은 무기 화합물과 아미노산들도 침의 심혈관계와 무통의 효과를 매개한다고 예상되지만 현재 그들의 역할에 대한 이해는 미흡하다²⁴⁾.

그리고 유전 과학의 발달의 영향으로, 침 자극 이후에 neuropeptide의 유전자 발현량을 분석함으로써 침의 통증 조절 효과를 뒷받침하는 연구들의 수도 늘어나고 있으며, 영상 과학 기술의 발달로, 뇌의 통증과 관련된 영역에서의 활성화 변화를 fMRI와 PET의 방법을 통해 알아내는 연구들도 찾을 수 있었다.

마지막으로 침의 자극은 일반적으로 하행성 통증 조절 시스템을 통하여 이루어지는데, 그에 대한 연구들을 알아보자. 하행성 통증 조절 시스템의 다양한 상위척추 부위들은 척추 레벨에 유해 감수기 자극의 억제적인 반응에 강한 영향을 끼친다. The rostral ventromedial medulla(RVM), the nucleus raphe magnus(NRM), the gigantocellularis pars alpha(NGCa), ventral nucleus reticularis gigantocellularis(NGC) 부위는 descending pain modulation(하행성 통증 조절)에서 중요한 역할을 한다. NRM은 하행성 뇌간의 세로토닌의 통로이며, pontine locus coeruleus/subcoeruleus(LC/SC)는 쥐의 척추 dorsal horn에 하행성 노아드레날린을 보낸다⁴⁹⁻⁵⁰⁾. 전침이 기계적인 유해한 자극 또는 사지 절단으로 초래된 dorsal horn에서 Fos 발현을 억제하고⁵¹⁻⁵²⁾ 유해감수기 반응을 억제한다⁵²⁾고 증명했다. 최근 연구들은 전침으로 활성화된 척추 뉴런이 침 신호를 뇌로 보내고 하행성 억제 시스템을 활성화시키고, 그것은 다음에 척수에 laminae I-II의 medial area에서 cFos의 발현

그리고 과통각을 억제한다고 보고한다⁵³⁻⁵⁴⁾.

지금까지 살펴 본 침의 통증 조절에 대한 기전과 그 최근 연구 방법들을 통해 임상에서 다루고 있는 통증과 관련된 병증에 대한 침의 효과를 입증하는데 자료가 될 수 있다고 생각한다.

IV. 結 論

최근에 침의 통증 조절에 관한 연구는 어떠한 방법으로 시행되고 있는지를 Pubmed와 Kiss의 검색을 통하여 알아보았다. 다음과 같이 크게 세 가지 종류의 연구들이 시행되고 있었다.

1. 내인성 진통 물질의 통각 조절에 관한 연구들의 경우, 예전에는 opioid 진통계의 하행성 통증 억제 기전을 통한 연구가 주를 이루었으나, 최근에는 gracile nucleus의 NO가 침 자극에 대한 심혈관계의 반응에 매개함을 밝힘으로써 침의 효과를 증명하는 경향이 있었다.
2. 침이 통증과 관련된 유전자 발현을 자극한다는 것을 통하여 침의 효과를 입증하는 연구들이 있었다.
3. 침이 통증과 관련된 뇌의 구조물에 특이적이고, 정량적인 영향을 끼친다는 것을 fMRI와 PET로 확인하는 연구들이 있었다.

V. 參考文獻

1. 이서은. 통증의 기전. 한국생화학분자생물학회. 2004 ; Vol.24, No.3 : 188-195.
2. 민병일. 통증과 통증제어 기전. 대한내과학회지. 1999 ; Vol.57, No.4 : 622-626.
3. 왕빙. 신편 황제내경소문. 서울 : 대성문화사. 1994 : 252-60.
4. 민병일. 통증에 대한 동양의학적 접근. 통증. 1995 ; 5 : 1-7.
5. Ezzo J, Berman B, Hadhazy VA, Jadad AR, Lao L, Singh BB. Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain. A

- systemic review. *Pain*. 2000 ; 86(3) : 217-25.
6. NIH consensus statement, 1997.
 7. Mansour, A, Watson, S. J. and Akil, H. Opioid receptors : past, present and future. *Trends Neurosci*. 1995 ; 18(2) : 69-70.
 8. Takeshige, C, Mera, H, Hisamitsu, T, Tanaka, M. and Hishida, F. Inhibition of the analgesia inhibitory system by D-phenylalanine and proglumide. *Brain Res. Bull*. 1991 ; 26(3) : 385-91.
 9. Pomeranz B, Stux G, eds. *Scientific bases of acupuncture*. New York : Springer Verlag. 1989.
 10. Han JS. Physiology of acupuncture ; review of thirty years of research. *J Altern Complement Med*. 1997 ; (Suppl 1) : S101-8.
 11. Mayer D J, Price DD, Raffii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res*. 1977 ; 121 : 368-72.
 12. Cheng RSS, Pomeranz BH. Electroacupuncture analgesia is mediated by stereospecific opiate receptors and is reversed by antagonists of type 1 receptors. *Life Sci*. 1980 ; 26 : 631-8.
 13. Sjolund BH, Eriksson MB. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res*. 1979 ; 173 : 295-302.
 14. Han JS, Ding XZ, Fan SG. Cholecystokinin octapeptide(CCK-8) : An antagonism to electroacupuncture analgesia and a possible role in electroacupuncture tolerance. *Pain*. 1986 ; 27 : 101-15.
 15. Foster JMG, Sweeney BP. The mechanism of acupuncture analgesia. *Br J Hosp Med*. 1987 October ; 38 : 308-12.
 16. Wang Q, Mao LM, Han JS. The arcuate nucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture analgesia in rats. *Brain Res*. 1990 ; 513 : 60-6.
 17. Pomeranz B, Wanma N. Electroacupuncture suppression of a nociceptive reflex is potentiated by two repeated electroacupuncture treatments : The first opiate effect potentiates a second non-opiate effect. *Brain Res*. 1988 ; 452 : 232-6.
 18. Kaada B. Vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation in peripheral ischemia (Raynaud's phenomenon and diabetic polyneuropathy). *Eur Heart J*. 1982 ; 3 : 303-14.
 19. Kaada B, Eieben O. In search of mediators of skin vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation. II. Serotonin implicated. *Gen Pharmacol*. 1983 ; 14 : 635-64.
 20. Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Pelvic visceral input into the nucleus gracilis is largely mediated by the post synaptic dorsal column pathway. *J Neurophysiol*. 1996 ; 76 : 2661-74.
 21. Al-Chaer ED, Lawand NB, Willis WD. Nucleus gracilis : an integrator for visceral and somatic information, *J Neurophysiol*. 1997 ; 78 : 521-7.
 22. Chen S, Ma SX. Nitric oxide on acupuncture (ST36)-induced depressor response in the gracile nucleus. *J Neurophysiol*. 2003 ; 90 : 780-5.
 23. Chen S, Ma SX. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on cardiovascular responses to stimulus-evoked somatosympathetic reflexes in the gracile nucleus. *Brain Res*. 2002 ; 958 : 330-7.
 24. Sheng-Xing Ma, *Neurobiology of acupuncture*. *eCAM*. 2004 ; 1(1) : 41-7.
 25. Gao M, Wang M, Li K, He L. Changes of mu opioid receptor binding sites in rat brain following electroacupuncture. *Acupunct Electrother Res*. 1997 ; 22 : 161-6.
 26. Guo HF, Tian J, Wang X, Fang Y, Hou Y, Han J. Brain substrates activated by electroacupuncture (EA) of different frequencies (II) : Role of Fos/Jun proteins in EA-induced transcription of preproenkephalin and preprodynorphin genes. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 ; 43 : 167-73.

27. 노삼웅. 족삼리 전침 자극에 의한 흰쥐 hypothalamus의 유전자 발현 profile 분석. 2003.
28. Treede R-D, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999 ; 79 : 105-11.
29. Derbyshire SWG, Jones AKP, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*. 1997 ; 73 : 431-45.
30. Chiu J-H, Chung M-S, Cheng H-C, Yeh T-C, Hsieh J-C, Chang C-Y, et al. Different central manifestations in response to electroacupuncture at analgesic and nonanalgesic acupoints in rats : a manganese-enhanced functional magnetic resonance imaging study. *Can J Vet Res*. 2003 ; 67 : 94-101.
31. Liu W-C, Feldman SC, Cook DB, Hung D-L, Xu T, Kalnin AJ, et al. fMRI study of acupuncture-induced periaqueductal gray activity in humans. *Neuroreport*. 2004 ; 15 : 1973-40.
32. Wu MT, Sheen JM, Chuang KH, Yang P, Chin SL, Tsai CY, et al. Neuronal specificity of acupuncture response : a fMRI study with electroacupuncture. *Neuroimage*. 2002 ; 16 : 1028-37.
33. Zhang WT, Jin Z, Cui GH, Zhang KL, Zhang L, Zeng YW, et al. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects : a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res*. 2003 ; 982 : 168-78.
34. Kong J, Ma L, Gollub R, Wei J, Yang X, Li D, et al. A pilot study of functional magnetic resonance imaging of the brain during manual and electroacupuncture stimulation of acupuncture point(LI-4 Hegu) in normal subjects reveals differential brain activation between methods. *J Altern Complement Med*. 2002 ; 8 : 411-9.
35. Hsieh J, Tu C, Chen F, Chen M, Yeh T, Cheng H, et al. Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human : a positron emission tomography study. *Neurosci Lett*. 2001 ; 307 : 105-8.
36. Wu MT, Hsieh JC, Xiong J, Yang CF, Pan HB, Chen YC, et al. Central nervous pathway for acupuncture stimulation : localization of processing with functional MR imaging of the brain—preliminary experience. *Radiology*. 1999 ; 212 : 133-41.
37. 楊維傑, 黃帝內經靈樞譯解, 서울 : 成輔社, 1980 : p.10, 66, 219, 543.
38. 민병일. 김덕근. 동양의학의 과학적 접근과 임상. 서원당. 1993 ; pp.17 : 163-205.
39. Thomas Lunderberg, Pain physiology and principles of treatment. *Scand J Rehab. Suppl*, 1995 ; 32 : 13-42.
40. Wall, P.D. and McMahon, S.B. The relationship of perceived pain to afferent nerve impulse. *Trends in Neuroscience*. 1986 ; 96 : 254-5.
41. 오홍근, 大韓痛症學會. 痛症學會. 군자출판사. 1995.
42. 성호경, 김기환. 생리학 6판. 의학문화사. 1996 ; 2 : 553-558.
43. Merzack R & Wall P.D. Pain mechanism : a new theory. *Science*. 1965 ; 150 : 971-979.
44. Reynolds, D.V. Surgerry in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969 ; 164 : 444-445.
45. Mayer D.J. and Liebeskind J.C. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain : An anatomical and behavioral analysis. *Brain Research*, 1974 ; 68 : 73-93.
46. Thomas Lunderberg, Pain physiology and principles of treatment. *Scand J Rehab. Suppl*, 1995 ; 32 : 13-42.
47. Basbaum A.I. and Fields H.L. Endogenous pain control systems. *Annual Review of Neuroscience*, 1984 ; 7 : 309-38.
48. Takeshige C, Oka K, Mizuno T, Hisamitsu T, Luo CP, Kobori M, et al. The acupuncture point and its connecting central pathway

- for producing acupuncture analgesia. *Brain Res Bull.* 1993 ; 30 : 53-67.
49. Fields HL, Basbaum AI. Brain stem control of spinal pain transmission neurons. *Annu Rev Physiol.* 1978 ; 40 : 193-221.
50. Clark FM, Proudfit HK. The projection of locus coeruleus neurons to the spinal cord in the rat determined by anterograde tracing combined with immunocytochemistry. *Brain Res.* 1991 ; 538 : 232-45.
51. Lee JH, Beitz A J. Electroacupuncture modifies the expression of c-fos in the spinal cord induced by noxious stimulation. *Brain Res.* 1992 ; 577 : 80-91.
52. Sun WY, Li XW, Luo ZC, Liu Y, Dun ZQ. Electroacupuncture at Huatuo Jiaji point inhibits the expression of Fos protein in rat spinal cord induced by traumatic pain. *Acup Res.* 1996 ; 21 : 60-4.
53. Lao L, Zhang G, Wei F, Berman BM, Ren K. Electroacupuncture attenuates behavioral hyperalgesia and selectively reduced spinal Fos protein expression in rats with persistent inflammation. *J Pain.* 2001 ; 2 : 111-7.
54. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 ; 298 : 257-63.
55. George T, Lewith, Peter J. White, Jeremie Pariente. Investigating acupuncture using brain imaging techniques : the current state of play. *eCAM.* 2005 ; 2(3) : 315-19.