대한침구학회지 제23권 제5호(2006년 10월)
The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society

원 저

신경병증성 통증에 대한 자동염전침의 진통효과 및 opioid 기전

박정혁* · 김선광* · 나효석* · 문학진* · 민병일* · 김기홍** · 임성수** · 이순걸** · 이상훈***

*경희대학교 대학원 학과간협동과정 동서의학과
**경희대학교 공과대학 기계공학과
***경희대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

The Effects of Automatically Controlled Rotating Acupuncture on Thermal Allodynia in a Rat Model of Neuropathic Pain: Mediation by Endogenous Opioid System

Park Jung-hyuk*, Kim Sun-kwang*, Na Hyo-suk*, Moon Hak-jin*, Min Byung-il*, Kim Ki-hong**, Rhim Sung-soo**, Lee Soon-geul** and Lee Sang-hoon***

*Department of East-West Medicine, Graduate School, Kyung Hee University
**Department of Mechanical Engineering, College of Advanced Technology, Kyung Hee University
***Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

Objectives : The present study was conducted to evaluate the effects of automatically controlled rotating acupuncture (ACRA) on thermal allodynia in neuropathic pain rats, and to examine whether the endogenous opioid system mediates the effects of ACRA.

Methods : For the neuropathic surgery, the right superior caudal trunk was resected at the level between S1 and S2 spinal nerves innervating the tail. Two weeks after the nerve injury, ACRA stimulation with 4 different stimulation conditions (i.e., angle and frequency of rotation: 90o+1Hz, 90o+1/4Hz, 360o+1Hz, and 360o+1/4Hz) was delivered to the Zusanli (ST36) acupoint for 15 min. The behavioral signs of thermal allodynia were evaluated by the tail immersion test (i.e., immersing the tail in cold (4℃) or warm (4℃) water and measuring the latency to an abrupt tail movement) before and after the stimulation. In an additional set of experiments, we examined the effects of naloxone (opioid

* 본 연구는 보건복지부 협동 기초연구지원 연구개발사업의 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임(B050057)
· 접수 : 2006년 7월 12일 · 수정 : 2006년 9월 8일 · 채택 : 2006년 9월 8일
· 교신저자 : 이상훈, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 한방병원 침구과
Tel. 02-958-9191 E-mail : docere@hanmail.net

Results : ACRA stimulations under all of the conditions above significantly relieved thermal antagonist, 2mg/kg, i.p.) on the action of ACRA stimulation.

allodynia. There is no difference in the anti-allodynic effects among the 4 stimulation conditions. In addition, the effect of ACRA on thermal allodynia was reversed by naloxone pretreatment.

Conclusion : These results indicate that ACRA stimulations have relieving effects on thermal allodynia in neuropathic pain rats, irrespective of stimulation parameters, and that this is mediated by the endogenous opioid system.

Key words : Automatically controlled rotating acupuncture, neuropathic pain, thermal allodynia, opioid

Ⅰ. 서 론

말초신경의 부분적인 손상은 신경병증성 통증을 일으킬 수 있으며, 이는 지속적인 작열통(spontaneous burning pain), 비정상적인 통증 반응인 이질통(allodynia), 통각과민(hyperalgesia) 등을 수반한다[1]. 최근 다양한 동물 모델이나 환자를 대상으로 신경병증성 통증의 병태생리학적 기전이나 약물 및 수술 효과에 대하여 많은 연구들이 이루어지고 있다[2-5]. 그러나 아직 그 기전에 대해서는 논란이 많으며, 현재까지 개발된 치료법으로는 만족스러운 결과를 얻지 못하고 있다.

침구요법은 음양오행설, 경락학설, 장상학설 등 동양의학의 기초 이론을 근거로 하여 체표상의 일정한 부위에 각종 침구와 조작방법을 운용하여 물리적 자극을 주어 생체에 반응을 일으키게 함으로써 질병을 예방, 완화, 치료하는 동양의학 의료기술의 한 분야이다[6]. 이러한 침 요법은 광범위한 질환에 대하여 사용되어 왔으며, 다양한 수기법을 같이 사용함으로써 여러 가지 효과를 얻을 수 있었다[7].

신경병증성 통증에 대한 침진통 연구에 있어서 인체의 암, 당뇨, 에이즈 등으로 인한 신경병증성 통증에 대한 침진통 효과에 대한 보고가 있었으며[2-4], 동물모델을 이용한 보고도 있었다[8-10]. 황[8], 김[9] 등은 저빈도 전침의 자극이 내인성 opioid 진통기전을 통하여 기계적 이질통을 억제하였다고 보고하였다. 최근에는 자동 염전침(Automatically Controlled Rotating Acupuncture : ACRA)이 급성 통증 및 기계적 이질통에 있어서 진통 효과가 있다는 보고[11] 및 자동 염전침이 내인성 opioid 진통기전을 통하여 급성 통증에 대해 진통 효과가 있다는 연구 결과도 발표되었다[12]. 그러나 아직 신경병증성 통증에 대해 자동염전침의 어느 자극조건이 가장 효과적인지는 연구가 되어 있지 않으며, 또한 그 진통 기전에 대해서는 밝혀진 바가 없다.

이에 우리는 마이크로프로세서(ATmegal28)와 초음파모터(a cylindrical ultrasonic motor, 100mm in diameter and 16mm in height, PiezoElectic Technology Co. Ltd., Korea)를 이용하여 전자동으로 염전을 구현할 수 있는 구동기를 이용하여 신경병증성 통증에 대하여 다양한 자극 조건으로 침진통 효과를 평가하고 신경병증성 통증에 대한 자동 염전침의 진통 기전이 opioid계와 연관이 있는지 밝혀보고자 한다.

Ⅱ. 연구방법

1. 동물

동물은 체중 200-300g의 Sprague-Dawley계 수컷 백서(Sam:TacN(SD)BR)로서 백서용 고형 사료와 물을 자유롭게 섭취할 수 있도록 하여 실험실 환경에 2주일간 적응시킨 후 사용하였다. 실험실 온도는 24-26℃로 유지하였으며 12시간/12시간 주기로 수면 시간을 조절하였다.

2. 신경병증성 통증 모델 제작

백서의 꼬리에 신경병증성 통증을 유발하기 위하여 나[13] 등의 방법으로 신경을 절단하는 수술을 시행하였다. 백서의 복강내로 Phentobarbital Sodium (40mg/

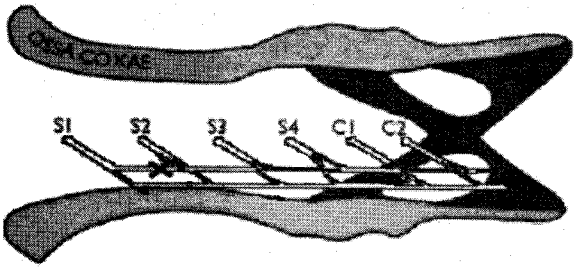

Fig. 1. Rat model of neuropathic pain

Kg)을 투여하여 마취시킨 후 백서의 꼬리에 분포하는 우측 상미간 신경(Superior Caudal Trunk)의 제1,2천추 신경 사이를 1-2mm 절단한 후 봉합하였다.

3. 신경병증성 통증에 대한 행동검사

수술 2주 후에 신경병증성 통증이 나타나는지 확인하기 위하여 온·냉자극을 백서의 꼬리에 준 후 회피 반응 시간을 측정하였다. 온이질통에 대한 행동검사 방법으로 정상적으로는 회피반응을 보이지 않는 40℃ 물에 백서의 꼬리를 담근 후 회피반응이 생길 때까지의 시간을 측정하였다. 제한시간은 15초로 하여 꼬리를 담근 후 피하는 데까지 생기는 시간을 5분 간격으로 반복 측정하였다. 실험결과는 5회 측정한 값을 평균으로 사용하였고, 제한 시간인 15초가 넘을 경우 15초를 결과로 사용하였다. 냉이질통에 대한 행동검사 방법으로 정상적으로는 회피반응을 보이지 않는 4℃ 물에 백서의 꼬리를 담근 후 역시 위와 같은 방법으로 시간을 측정하였다.

4. 침 자극 방법

침 자극은 Stainless steel 호침(직경 0.25mm, 길이 30mm, 동방침구 제작)을 사용하였고 백서를 안정적으로 고정하기 위하여 플라스틱으로 제작된 Holder에 넣은 후 백서의 족삼리혈(ST36)에 해당하는 부위를 골도분촌으로 측정하여 자침하였다. 침병에는 마이크로프로세서와 초음파모터를 이용하여 전자동으로 염전을 구현할 수 있는 구동기를 달아서 각기 다른 조건으로 염전을 시행하였다.

5. 약물투여

자동 염전침 진통의 효과가 어떠한 기전으로 발현되는지 확인하기 위하여 생리식염수(0.9% NaCl) 또는 opioid 수용체 길항제인 Naloxone(Tocris, USA, 2mg/Kg)을 복강내로 투여한 후 관찰하였다.

6. 실험군 설정

1) 온·냉이질통에 대한 자동 염전침의 진통효과

① 대조군

신경병증성 통증이 유발된 쥐를 Holder에 고정하고 아무런 처치를 하지 않았다.

② 염전자극군

- 신경병증성 통증이 유발된 백서를 Holder에 고정한 후 족삼리혈에 호침을 자침하고 1초에 90도를 왕복하도록 15분간 염전을 시행하였다. (90°+1Hz ACRA)
- 신경병증성 통증이 유발된 백서를 Holder에 고정한 후 족삼리혈에 호침을 자침하고 4초에 90도를 왕복하여 15분간 염전을 시행하였다. (90°+1/4Hz ACRA)
- 신경병증성 통증이 유발된 백서를 Holder에 고정한 후 족삼리혈에 호침을 자침하고 1초에 360도를 왕복하여 15분간 염전을 시행하였다. (360°+1Hz ACRA)
- 신경병증성 통증이 유발된 백서를 Holder에 고정한 후 족삼리혈에 호침을 자침하고 4초에 360도를 왕복하여 15분간 염전을 시행하였다. (360°+1/4Hz ACRA)

2) 자동 염전침의 opioid 기전

① Saline 군 (SAL)

신경병증성 통증이 유발된 백서를 Holder에 고정하고 생리식염수 0.2ml를 복강내로 주사하였다.

② Naloxone 군 (NAL)

신경병증성 통증이 유발된 백서를 Holder에 고정하고 Naloxone 2mg/Kg을 0.2ml 생리식염수에 희석하여 복강내로 주사하였다.

③ Saline + ACRA 군 (SAL+ACRA)

신경병증성 통증이 유발된 백서를 Holder에 고정하고 생리식염수 0.2ml를 복강내로 주사한 후 10분 후 족삼리혈에 호침을 자침하고 1초에 90도를 왕복하여 15분간 염전을 시행하였다.

④ Naloxone + ACRA 군 (NAL+ACRA)

신경병증성 통증이 유발된 백서를 Holder에 고정하고 Naloxone 2mg/Kg을 0.2ml 생리식염수에 희석하여 복강내로 주사한 후 10분후 족삼리혈에 호침을 자침하고 1초에 90도를 왕복하여 15분간 염전을 시행하였다.

7. 통계처리방법

자료분석을 위한 통계프로그램은 GraphPad Prism 3.02를 이용하였다. 실험결과는 mean±SEM으로 표시하였다. 통계적 처리는 one-way ANOVA (followed by Dunnett's post-hoc test)를 사용하여 P-value가 0.05 미만인 것을 의미있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 온이질통에 대한 자동 염전침의 진 통효과

온이질통에 대한 자동 염전침의 진통 효과는 Fig. 2와 같다.

온이질통에 대한 자동 염전침의 진통 효과는 발침 후 15분 (염전침 자극 시작 후 30분)에서 모든 자극군에 있어서 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보이며 증가함을 보였다(P<0.05).

발침후 45분부터는 자동염전침의 모든 자극군과 대조군 사이에 유의성 있는 차이가 없었다(P>0.05).

2. 냉이질통에 대한 자동 염전침의 진 통효과

냉이질통에 대한 자동 염전침의 진통 효과는 그림 3과 같다.

냉이질통에 대한 자동 염전침의 진통 효과는 발침후 15분에서 모든 자극군에 있어서 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보이며 증가함을 보였다. (P<0.05)

온이질통의 경우와 마찬가지로 발침후 45분부터는 자동염전침의 모든 자극군과 대조군 사이에 유의성 있는 차이가 없었다(P>0.05).

3. 자동 염전침의 opioid 기전

자동 염전침의 opioid 기전을 알아보기 위하여 시행한 실험 결과는 Fig. 4와 같다.

Saline과 Naloxone의 단독 투여는 반응시간에 영향을 미치지 않았다.

자동 염전침의 진통 효과는 Naloxone 전처치에 의해 차단되었으나, Saline 전처치에 의해서는 차단되지 않았다. 따라서 자동 염전침의 신경병증성 통증에 대한 진통 효과가 내인성 opioid에 의해 매개됨을 알 수 있다.

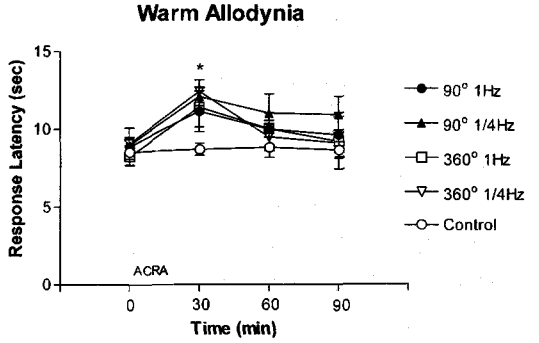

Fig. 2. Effects of ACRA stimulations on warm allodynia

Data are presented as mean±SEM. N=6 rats/group. *P<0.05 vs control group by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Dunnett's post-hoc test for multiple comparisons.

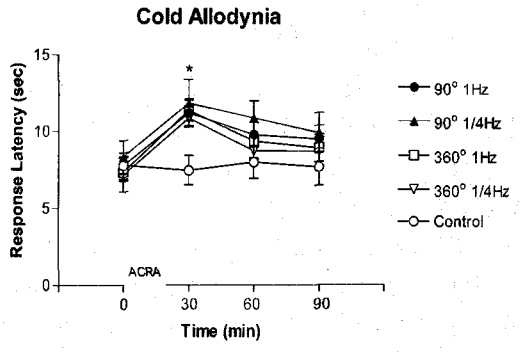

Fig. 3. Effects of ACRA stimulations on cold allodynia

Data are presented as mean±SEM. N=6 rats/group. *P<0.05 vs control group by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Dunnett's post-hoc test for multiple comparisons.

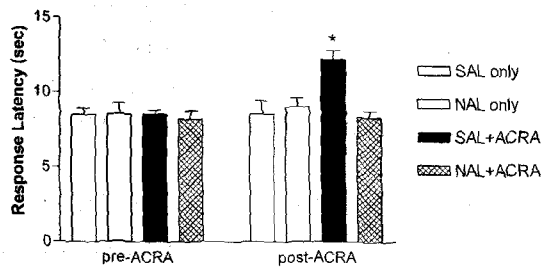

Fig. 4. Effect of naloxone pretreatment on the 90°+1/4Hz ACRA-induced analgesia
Data are presented as mean±SEM. N=6 rats/group. *P<0.05 vs other groups by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Dunnett's post-hoc test for multiple comparisons.

Ⅳ. 고 찰

본 연구에서는 신경병증성 통증의 온 · 냉이질통에 대한 자동 염전침의 진통 효과 및 기전에 대하여 실험하였다.

염전은 수기법중 가장 많이 쓰이는 방법으로 침을 돌려 기지감응을 얻는 것이다. 최[14] 등은 염전법이 단순 침자극에 비하여 진통효과가 우수하다고 보고하였으며, 이러한 염전법을 침자극과 병행하여 실시할 때 단일 침자극에 비해 우수한 진통효과를 밝힌 연구 결과도 보고되었다[15]. 그러나 이러한 염전법은 시술자에 따라 그 방법이 다른 경우가 많고, 같은 시술자라고 해도 그 자극을 정량화하기 어렵다. 이에 본 연구팀에서는 자동 염전침을 개발하여 여러 가지 모델에 대하여 다양한 염전 자극량을 주어 그 효과를 확인하고 기전을 밝히고자 실험을 진행하였다.

앞선 연구에서 김[11] 등은 자동 염전침이 급성 통증 및 기계적 이질통에 대하여 단순 침자극에 비해 진통 효과가 우수하다는 보고를 하였다. 또한 김[12] 등은 급성 통증에서 다양한 자극 조건들 중 90°+1/4Hz의 자동 염전침 자극이 진통 효과가 우수한 것으로 보고하였다. 온 · 냉이질통에 대한 자동 염전침의 진통 효과는 발침 후 15분에 있어서 모든 자극군에서 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보이며 증가함을 관찰할 수 있었다. 이는 김[12] 등에 의해 미도피잠시(Tail flick latency: TFL)로 측정한 급성 통증에 대한 진통 효과가 염전 조건에 의존적인 경향을 보인 것과는 차이가 있었다. 이는 급성 통증과 신경병증성 통증 모델의 차이 때문인 것으로 사료된다.

온 · 냉이질통에 대한 자동 염전침의 진통 효과는 Naloxone 전처치에 의해 차단되었다. Naloxone은 opioid 수용체 길항제로써 이 결과를 통하여 온 · 냉이질통에 대한 자동 염전침의 진통 효과가 내인성 opioid 기전에 의한다고 판단되었다. 이는 김[12] 등이 급성 통증 모델에 있어서 자동 염전침의 진통 효과가 내인성 opioid 기전에 의한다고 밝힌 내용과 같음을 알 수 있었다.

침 진통에 있어서 내인성 opioid 기전은 많은 연구가 이루어져 왔다[8-9,16]. 저빈도 전침 자극이 실험동물과 인체에 있어서 enkephaline을 분비시킨다는 보고가 있으며[17], naloxone은 급성 통증에 대한 전침 효과를 없앤다는 보고가 있었다[18]. 또한 신경병증성 통증 모델에 있어서 전침 자극으로 인한 opioid receptor gene의 발현이 보고되었다[19]. 본 연구팀의 자동 염전침 역시 위의 침 진통 결과와 마찬가지로 내인성 opioid 기전을 이용하여 진통효과가 나타남을 확인할 수 있었다.

침 요법에 있어서 염전법은 통증을 조절하는 것뿐만 아니라 내부 장기의 조절 및 경락의 소통을 조절하는 효과가 있다고 알려져 있다[20]. 향후 자동 염전침을 이용하여 객관적이고 정량화된 자극으로 다양한 실험을 진행할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 전침 자극과 동시에 염전을 시행한 연구에서 전침 자극만을 한 경우보다 진통 효과가 뛰어난 것으로 나온 보고가 있어[21] 본 연구팀에서는 자동 염전침에 전기 자극을 결합한 염전식 전침기를 현재 개발중에 있다.

Ⅴ. 결 론

본 연구는 신경병증성 통증의 온·냉이질통에 대하여 자동 염전침의 진통 효과 및 그 기전을 확인하여 본 실험이다. 신경병증성 통증 모델은 백서의 꼬리로 가는 신경을 절단하여 온 · 냉이질통을 유발하였고, 백서의 족삼리혈에 자침 후 자동 염전침을 이용하여 네 가지 다른 조건을 통하여 염전을 시행하여 진통 효과를 관찰하였다. 자동 염전침의 진통 기

전은 Naloxone 전처치를 통하여 확인하였다.

이 실험의 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 온·냉이질통 모델에 있어서 자동 염전침은 대조군과 비교하여 발침후 15분에 있어서 통계적으로 유의하게 높은 진통효과를 보였다. ($P<0.05$)
2. 온·냉이질통 모델에 있어서 자동 염전침의 진통 효과는 내인성 opioid 기전에 의해 작용한다.

Ⅵ. 참고문헌

1. H.L. Fields, R. Baron, M.C. Rowbotham. Peripheral neuropathic pain: an approach to management. In: P.D. Wall, R. Melzack (Eds.), Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh. 1999. 1523-1533.
2. J. Filshie. The non-drug treatment of neuralgic and neuropathic pain of malignancy. Cancer Surv. 1988 ; 7 : 161 - 193.
3. J.C. Shlay, K. Chaloner, M.B. Max, B. Flaws, P. Reichelderfer, D. Wentworth, S. Hillman, B. Brizz and D.L. Cohn. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial, Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. JAMA 1998; 280 : 1590-1595.
4. P.J. Goodnick, K. Breakstone, X.L. Wen and A. Kumar. Acupuncture and neuropathy. Am. J. Psychiatry. 2000 ; 157 : 1342-1343.
5. P.S. Portoghese, M. Sultana and A.E. Takemori, Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide delta opioid receptor antagonist. Eur. J. Pharmacol. 1988 ; 146 : 185-186.
6. 전국한의과대학 침구경혈학교실 편저. 침구학(하). 서울 : 집문당. 1998 ; 1015.
7. 신정철, 유충렬, 조명래. 행간·소부 보사침법이 국소뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2003 ; 20(6) : 190-200.
8. BG. Hwang, BI. Min, JH. Kim, HS. Na, DS Park. Effects of electroacupuncture on the mechanical allodynia in the rat model of neuropathic pain. Neurosci. Lett. 2002 ; 320 : 49-52.
9. J.H. Kim, B.I. Min, H.S. Na, and D.S. Park. Relieving effects of electroacupuncture on mechanical allodynia in neuropathic model of inferior caudal trunk injury in rat: mediation by spinal opioid receptors. Brain res. 2004 ; 998 : 230-236.
10. SK Kim, JH Park, SJ Bae, JH Kim, BG Hwang, BI Min, DS Park, HS Na. Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors. Experimental Neurology. 2005 Oct ; 195(2) : 430-6.
11. 김계진, 이형석, 김선광, 민병일 ,이재동, 박동석, 이순걸, 김형민. 자동 염전침의 진통효과. 대한침구학회지. 2004 ; 21(4) : 133-144.
12. Kim SK, Moon HJ, Na HS, Kim KJ, Kim JH, Park JH, Lee SH, Rhim SS, Lee SG, Min BI. The Analgesic Effects of Automatically Controlled Rotating Acupuncture in Rats: Mediation by Endogenous Opioid System. J Physiol Sci. 2006 Jun 20.
13. H.S. Na, J.S. Han, K.H. Ko and S.K. Hong, A behavirol model for peripheral neuropathy produced in rat's tail by inferior caudal trunk injury. Neurosci. Lett. 1994 ; 177 : 50-52.
14. 최홍식, 이윤호. 자침의 염전보사방법이 흰쥐의 Adjuvant 관절염에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1991 ; 12(1).
15. 김지훈. 염전법이 병행된 침자극 및 전침자극이 진통효과에 미치는 영향. 경희대석사학위논문. 1998.
16. JS Han. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. Trends Neurosci. 2003 ; 26 : 17-22.
17. GA Ulett, S Han, JS Han. Electroacupuncture : mechanisms and clinical application. Biol

Psychiatry. 1998 ; 44 : 129-138.
18. DJ Mayer, DD Price. A Raffii, Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. Brain Res. 1977 ; 121 : 368-372.
19. J Ko, DS Na, YH Lee, SY Shin, JH Kim, BG Hwang, BI Min, DS Park. cDNA microarry analysis of the different gene expression in the neuropathic pain and electroacupuncture treatment models. J. Biochem. Mol. Biol. 2002 : 35 : 420-427.
20. 김선희, 김갑성. 기본보사수기법의문헌적 고찰. 대한침구학회지. 1994 ; 11(1) : 309- 325.
21. Kim JH, Min BI, Schmidt D, Lee HJ, Park DS. The difference between electroacupuncture only and electroacupuncture with manipulation on analgesia in rats. Neuroscienceletters. 2000 ; 279 : 149-152.