

## 인체의 경막외강에서 Substance P와 Calcitonin Gene-Related Peptide 및 Prostaglandin E<sub>2</sub>의 검출

대구가톨릭대학교 의과대학 마취통증의학교실, \*사랑모아의원

백 승 희\* · 김 해 택 · 김 봉 일

= Abstract =

### Detection of Substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide and Prostaglandin E<sub>2</sub> in Human Epidural Space

Sung Hee Paek, M.D.\*, Hae Taek Kim, M.D., and Bong Il Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Catholic University of Daegu,  
\*Sarangmore Pain Clinic, Daegu, Korea

**Background:** Several biochemical mediators, such as substance P, calcitonin gene-related peptide (CGRP) and prostaglandin E<sub>2</sub>, have been demonstrated to be involved in herniated or degenerated disc-induced radiculopathy. The authors tested the hypothesis that these mediators would exist in the epidural space of humans.

**Methods:** Thirty nine patients were divided into two groups; 27 patients, who were diagnosed with spinal stenosis (stenosis group), and 12 scheduled for epidural anesthesia, without a history of back pain (control group). Under fluoroscopic guidance, an epidural catheter was introduced through the caudal space and placed into the anterior and posterior spaces, up to and around the epidural adhesive area, in the stenosis group. In the control group, the catheter was placed into the posterior epidural space through the L3-4 or L4-5 intervertebral space. Epidural irrigation was performed with 10 ml of saline, via an epidural catheter. Aspirated lavage fluid was collected, and the concentrations of biochemical mediators (substance P, CGRP and prostaglandin E<sub>2</sub>) measured using an enzyme immunoassay kit.

**Results:** Substance P, CGRP and prostaglandin E<sub>2</sub> were detected in all the epidural lavage fluids from both groups. The concentrations of substance P and prostaglandin E<sub>2</sub> in the stenosis group were higher than those of the control ( $P < 0.05$ ). However, there was no difference in the CGRP levels between the two groups. In the stenosis group, the concentrations of these three mediators in the anterior epidural space were no different to those in the posterior space.

**Conclusions:** These results suggest that biochemical mediators, such as substance P and prostaglandin E<sub>2</sub>, in the epidural space might be partly involved in pain mechanism associated with spinal stenosis. (Korean J Pain 2006; 19: 168-174)

**Key Words:** calcitonin gene-related peptide, epidural space, prostaglandin E<sub>2</sub>, substance P, spinal stenosis.

### 서 론

요통의 원인은 급성 요부염좌, 추간관 내장증, 추간관 탈출증, 후관절 증후군, 퇴행성 척추관 협착증 등 매우 다양하다.<sup>1)</sup> 이러한 원인들에 의해 요통이 발생하는 기전에 대해서는 척추 주위 조직에서 신경펩타이드를 유리하는 신경말단의 존재가 관찰됨으로써 다양한 연구들이 보고되고 있다. 경막외강을 구성하는 구조물에서도 이러한 신경이 분포하며 조직 손상을 초래하는 침해 수용성 자극이 가해지면 국

소에 분포하는 침해 수용 신경섬유인 A-delta 섬유와 C-다양상 침해 수용 섬유가 흥분하게 되고 척수 후각에서의 외판(lamina) I, II 및 V 등에 있는 통각수용기에 도달하게 된다. 그 후 이차 순위 신경세포와 척수시상로를 거쳐 중추신경계에 도달하여 통증을 인지하게 된다. C-다양상 침해 수용 섬유가 흥분하게 되면 축삭 반사를 통해 신경 펩타이드가 방출되는데, substance P 및 calcitonin gene-related peptide (CGRP)와 같은 신경 펩타이드는 유해한 화학적 혹은 물리적 자극에 의해 중추신경계와 말초 신경 섬유 말단으로부터 주위조직으로 분비되며 이들은 통증과 염증 반응에 관

접수일 : 2006년 8월 25일, 승인일 : 2006년 10월 24일

책임저자 : 김봉일, (705-718) 대구광역시 남구 대명4동 3056-6, 대구가톨릭대학교병원 마취통증의학과

Tel: 053-650-4501, Fax: 053-650-4517, E-mail: bikim@cu.ac.kr

Received August 25, 2006, Accepted October 24, 2006

Correspondence to: Bong Il Kim, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, 3056-6,

Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. Tel: +82-53-650-4501, Fax: +82-53-650-4517, E-mail: bikim@cu.ac.kr

여한다.<sup>1)</sup> Substance P는 후각으로부터 통증 신호의 전달 역할을 한다고 하며 substance P의 분비는 급성 유해성 기계적 자극 동안, 그리고 다관절성 염증 상태에서 증가된다고 한다.<sup>2,3)</sup> 또한 Dray와 Bevan은<sup>4)</sup> 감각된 신경섬유로부터 분비된 substance P는 다양한 cytokine과 염증성 매개체의 방출을 유도하며, 이는 더 많은 substance P와 CGRP의 분비를 자극해서 염증성 연쇄반응을 이끈다고 하였다.

척추관 협착증은 척추 골절, 추간관절 비후, 황인대 혹은 후 종인대의 골화 등에 의해 척추 신경관이 좁아져 신경근이나 마미를 압박함으로써 증상을 나타내는 병증이다.<sup>1,5)</sup> 이는 선천성 또는 퇴행성 원인, 척추 분리증 등에 의하여 척추관이 좁아지는 물리적 요인뿐만 아니라 신경 주위에 정맥 울혈이 생기고 영양 장애와 함께 염증매개체에 의하여 세포막의 투과도가 높아져 신경근에 부종이 유발되어 발생할 수 있다.<sup>5)</sup> 또한 경막과 후 종인대의 강력한 유착이 발생하거나 경막과 신경근의 비화학적 자극이 통증의 원인이 되기도 한다고 한다.<sup>6)</sup> 그러므로 척추관 협착증의 치료방법으로 경막외 세정요법이 시행될 수 있는데<sup>7)</sup> 이 방법은 경막외강 내의 염증성 반응 물질을 희석하고 허탈된 신경로의 혈류를 개선하며 유착된 신경을 원활하게 하는 효과가 있다고 생각된다.

통증을 유발시키는 물질의 검출은 대개 동물을 대상으로 조직을 적출하거나, 인체에서는 수술 조작 시의 조직을 이용하여 시행하는데 최근에는 비교적 비침습적인 방법, 즉 뇌척수액 혹은 타액을 이용하여 검사를 시행하기도 한다.<sup>8,9)</sup> Marshall 등은<sup>10)</sup> substance P와 CGRP, *c-fos* 및 phospholipase A<sub>2</sub> 같은 통증 물질이 추간관 탈출 후 전 경막외강(anterior epidural space)에 비정상적인 양이 존재하게 되어 방산염을 유발한다고 하였다. 그렇다면 전 및 후 경막외강(posterior epidural space) 주위조직에 자유신경 종말이 존재하므로 통증 발생 시 자유신경 종말로부터 분비되는 substance P와 CGRP 그리고 prostaglandin E<sub>2</sub>를 조직을 적출하지 않고 경막외강에 생리식염수를 주입하여 세정시킨 후 흡인한 경우에도 검출할 수 있을 것으로 가정할 수 있다.

이에 저자 등은 요통 및 하지 방사통을 호소하고 경막외 유착이 있는 척추관 협착증 환자들을 대상으로 경막외강에 카테터를 거치하고 세정한 후 전 및 후 경막외강에서 통증 유발 물질인 substance P와 CGRP, 그리고 prostaglandin E<sub>2</sub> 등을 검출하고자 본 연구를 시행하였다.

**대상 및 방법**

본 연구는 본 의료원 윤리위원회의 승인 하에 시행하였다. 요통 및 하지 방사통을 주소로 본원 통증 치료실 외래를 방문하여 척추관 협착증으로 진단 받고 경막외강 세정술을 시행받는 환자 27명을 실험군으로, 경막외 마취로 하지의 수술을 받는 정맥류 환자 중 병력상 요통이나 하지통

Table 1. Demographic Data

	Control (n = 12)	Experiment (n = 27)
Gender (M/F)	8/4	11/16
Age (yr)	56.0 ± 20.8	66.0 ± 9.9
Weight (kg)	63.7 ± 7.4	61.6 ± 6.4
Height (cm)	164.5 ± 6.7	161.3 ± 9.7
Duration of pain symptom (months)	None	27 (6-120)
Walking distance (No. of patients)		
< 100 m	NT	4
100-500 m	NT	7
> 500 m	NT	16
Involved level of stenosis (No. of patients)		
L3-4	None	6
L4-5	None	21

NT: not tested

이 없는 12명을 대조군으로 하였다. 양 군의 성별, 연령, 신장 및 체중은 유의한 차이가 없었다(Table 1).

실험군에서는 환자를 수술대위에 복와위로 취하게 하고 복부에 베개를 넣어 요부를 평평하게 한 후 무균적 조작으로 천골 열공을 소독하였으며, 1% mepivacaine으로 국소 마취한 후 방사선 투시장치 유도하에 17 G Touhy 경막외 바늘을 천골 열공을 통해 경막외강으로 진입한 후 19 G 경막외 카테터(TheraCath<sup>®</sup>, Arrow, USA)를 먼저 전 경막외강의 협착이 심한 부위까지 삽입하였으며(Fig. 1) 1-2 ml의 조영제(Iopromide, Ultravist<sup>®</sup>, Shering, Germany)를 주입하여 전 경막외강에서의 위치를 다시 한번 확인하였다(Fig. 2). 이후 생리식염수 10 ml를 전 경막외강에 주입하였으며 이를 다시 서서히 부드럽게 흡인한 결과 0.5-1 ml 정도를 취하였다. 그 후 같은 방법으로 후 경막외강에 카테터를 거치하고 조영제로 확인한 후(Fig. 3) 생리식염수를 주입하였으며 이를 다시 흡인하였다. 흡인액은 1.5 ml 플라스틱 시험관에 넣어 즉시 -70°C로 냉동 보관하였다. 대조군은 수술실에서 측와위에서 제3-4 요추간이나 제4-5 요추간에서 17 G Touhy 경막외 바늘로 저항소실법을 이용해 경막외강을 확인한 후, 경막외 카테터를 후 경막외강으로 진입한 후 생리식염수 10 ml를 주입하고, 이를 같은 방법으로 다시 흡인하였으며 흡인된 0.5-1 ml의 액을 시험관에 담아 즉시 -70°C로 냉동 보관하였다.

Substance P와 CGRP 및 prostaglandin E<sub>2</sub>는 각각 상업용 enzyme immunoassay 시약(substance P: R&D System Inc., Minneapolis, USA; CGRP: Phoenix Pharmaceuticals Inc., Belmont, USA; prostaglandin E<sub>2</sub>: R&D System Inc., Minneapolis, USA)을 이용해서 측정하였다. Substance P, CGRP 및 prostaglandin E<sub>2</sub>

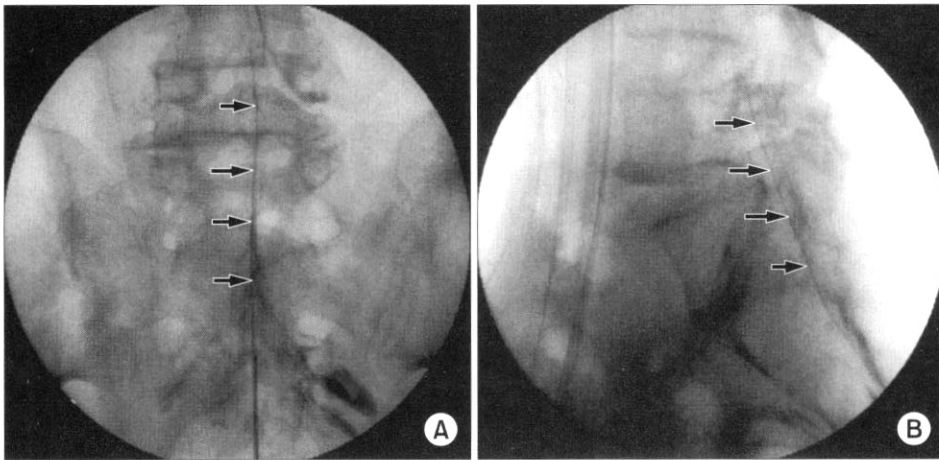


Fig. 1. Lumbosacral antero-posterior (A) and lateral (B) views show epidural catheter (arrowhead) to the level of L4-5.

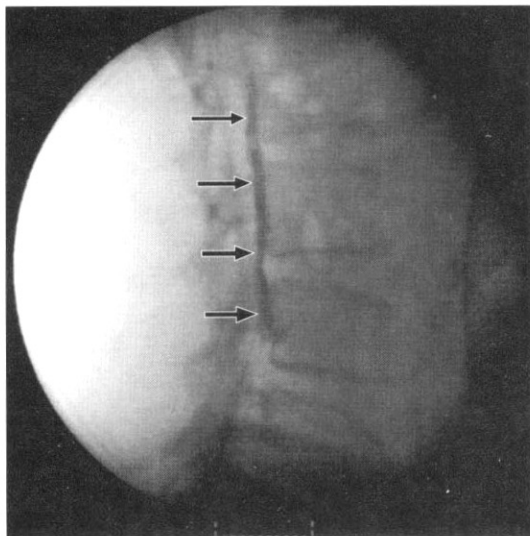


Fig. 2. Lumbar lateral view reveals contrast medium (arrowhead) in the anterior epidural space.

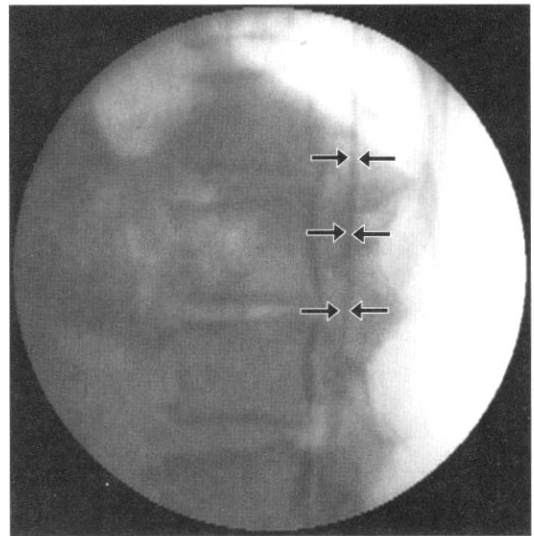


Fig. 3. Lumbar lateral view reveals contrast medium (arrowhead) in the posterior epidural space.

검사는 모두 제한된 양의 효소 혹은 biotin이 결합된 측정물질과 검체에 있는 측정 물질이 경쟁적으로 측정물질의 항체에 결합하는 경쟁적 결합법을 사용하였는데 이 방법은 측정물질의 농도가 높을수록 흡광도가 감소하게 된다. Substance P의 측정은 다크론 항체를, prostaglandin E<sub>2</sub> 측정은 단크론 항체를, CGRP 측정은 반응 혈(well)에 부착된 단크론 항체를 각각 결합항체로 사용하였다.

세 가지 물질의 검사 방법은 다음과 같다. Substance P의 측정은 2배 희석한 검체를 goat anti-rabbit 다크론 항체가 결합되어 있는 반응 혈에 50  $\mu$ l를 첨가한 후 alkaline phosphatase labeled substance P를 주입한 뒤 substance P 항체용액 (rabbit 다크론 항체) 50  $\mu$ l를 각각 주입하여 실온에서 2시간 동안 반응시킨다. 그 후 세척액 200  $\mu$ l을 첨가하여 3회 세척한 후 발색제로 p-nitrophenyl phosphate (pNPP) 시약 200  $\mu$ l 분주한 뒤 실온 암소에서 1시간 동안 반응시키고 반응정지

액 trisodium phosphate solution을 50  $\mu$ l 분주한 뒤 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. Prostaglandin E<sub>2</sub>와 CGRP의 측정법은 substance P의 측정법과 유사하다. 다만 다른 점은 prostaglandin E<sub>2</sub>의 측정 시 10배 희석한 검체를 사용하고 이때의 양은 100  $\mu$ l이며, 2-8°C에서 18-24 시간 동안 반응시키는 점이다.

모든 측정치는 정규 분포화하기 위해 자연 로그로 변환하여 평균  $\pm$  표준편차로 표기하였다. 통계는 SPSS (ver. 12.0)를 사용하였으며 실험군과 대조군의 비교 시에는 t-test를 시행하여 비교하였다. P < 0.05인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

본 연구에서는 얻어진 경막외강 내 substance P와 CGRP

Table 2. Concentrations of Substance P, CGRP and Prostaglandin E<sub>2</sub> in Epidural Space

		No. of patients	Concentration (pg/ml)*
SPP	Control	12	3.94 ± 0.86
SPA	Experiment	21	4.95 ± 0.90 <sup>†</sup>
SPP	Experiment	20	5.07 ± 0.85 <sup>†</sup>
CGP	Control	8	6.05 ± 0.87
CGA	Experiment	21	5.55 ± 1.14
CGP	Experiment	21	5.89 ± 1.00
PGP	Control	12	2.70 ± 1.00
PGA	Experiment	21	3.92 ± 0.90 <sup>†</sup>
PGP	Experiment	20	4.04 ± 0.84 <sup>†</sup>

\*: natural log transformed value, Values are mean ± SD, <sup>†</sup>: P < 0.05 compare with control value in posterior epidural space. abb. SPP: substance P in posterior epidural space, SPA: substance P in anterior epidural space, CGP: calcitonin gene-related peptide in posterior epidural space, CGA: calcitonin gene-related peptide in anterior epidural space, PGP: prostaglandin E<sub>2</sub> in posterior epidural space, PGA: prostaglandin E<sub>2</sub> in anterior epidural space

및 prostaglandin E<sub>2</sub>의 측정값을 정규 분포화하기 위해 모두 자연 로그로 변환하여 변환값으로 비교하였다.

Substance P의 농도 변환값을 비교한 결과, 대조군의 후 경막외강과 실험군의 전 경막외강에서의 농도 변환값이 각각 3.94 ± 0.86 pg/ml와 4.95 ± 0.90 pg/ml로 유의한 차이가 있었다(P < 0.05). 또한 실험군의 후 경막외강 값도 5.07 ± 0.85 pg/ml로 대조군의 후 경막외강 값과 유의한 차이가 있었다(P < 0.05)(Table 2). 그러나 실험군 내에서 전 및 후 경막외강 값 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

CGRP의 농도 변환값은 대조군의 후 경막외강 값과 실험군의 전 및 후 경막외강 값들 사이에 유의한 차이가 없었고(Table 2), 실험군 내에서도 전 및 후 경막외강 값 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Prostaglandin E<sub>2</sub>의 농도 변환값을 비교한 결과, 대조군의 후 경막외강과 실험군의 전 경막외강 값이 각각 2.70 ± 1.00 pg/ml와 3.92 ± 0.90 pg/ml로 유의한 차이가 있었다(P < 0.05). 또한 실험군의 후 경막외강 값은 4.04 ± 0.84 pg/ml로 대조군과 유의한 차이가 있었다(P < 0.05)(Table 2). 그러나 실험군 내에서 전 과 후 경막외강 값 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

## 고 찰

본 연구에서 요통 및 하지 방사통을 호소하는 척추관 협착증 환자를 실험군으로, 경막외마취를 위한 환자를 대조군으로 생리식염수를 이용하여 경막외강 세정법을 시행한 결과, 실험군과 대조군 모두 경막외강에서 통증 전달 물질인 substance P와 CGRP 및 prostaglandin E<sub>2</sub>가 검출되었다. 실험

군 내에서 전 경막외강과 후 경막외강 간의 substance P, CGRP 그리고 prostaglandin E<sub>2</sub>의 농도 차이는 발견되지 않았다. 그러나 substance P와 prostaglandin E<sub>2</sub>의 농도는 대조군에 비해 실험군에서 유의하게 증가되어 있었다.

최근까지 다양한 보고들을 통해 통증과 관련된 물질 및 이들 통증 물질을 분비하는 신경 분포와 역할을 규명하기 위한 연구들이 진행되고 있으며 이들 물질은 통증뿐만 아니라 다양한 기능을 가지고 있다. Substance P는 후각으로부터 통증 신호의 전달 역할을 한다고 하며 substance P의 분비는 급성 유해성 기계적 자극 동안에 또는 다관절성 염증 상태에서 증가된다고 한다.<sup>2,3)</sup> Nakamura-Craig와 Smith는<sup>11)</sup> 쥐의 발(paw)에 substance P의 반복 주입이 오랫동안 지속하는 통각 과민을 야기했다고 하였다. Dray와 Bevan은<sup>4)</sup> 감각된 신경섬유로부터 분비된 substance P는 다양한 cytokine과 염증성 매개체의 방출을 유도하며, 이는 더 많은 substance P와 CGRP의 분비를 자극해서 염증성 연쇄반응을 이끈다고 하였다. 또한 substance P는 비만세포(mast cell)의 탈과립과 염증 세포들의 보충에 관여한다고 한다. 한편, 논란의 여지는 있지만, substance P는 비만세포를 탈과립시켜 histamine을 분비시키고, 운할막세포로부터 prostaglandin E<sub>2</sub>와 아교질 분해 효소(collagenase)의 분비를 유도하고, 대식세포로부터 cytokine의 분비를 촉진하며,<sup>12)</sup> T-cell, 단핵구, 중성구, 호산구에 대해 화학주성 성질을 가지고 있다고 한다.<sup>13)</sup> 염증 반응 동안에는 많은 신경 섬유에서 신경펩타이드의 농도가 증가되며, 또한 substance P와 CGRP가 같이 존재함이 보고되고 있다.<sup>14)</sup> 이들 신경펩타이드들은 전 염증성 cytokine의 활성화와 아라키돈산의 이화작용에 의해 염증 반응을 일으킨다.<sup>15)</sup> 그리고 Substance P는 내피세포에서 nitric oxide의 합성을 증가시킴으로써 혈관 확장과 혈관 투과성의 증가가 야기되며, 증가된 혈관 투과성으로 인해 부종이 형성되고 염증 조직 내로 염증 세포의 축적이 조장된다.<sup>16)</sup>

CGRP는 substance P의 혈장 밖으로의 유출작용을 상승적으로 항진시키며<sup>14)</sup> 미세혈관에서 혈관 확장작용을 오래 지속시키는 효과가 있다고 한다.<sup>17)</sup> 또한 CGRP는 substance P와 조직 재건에도 관여하는데 이때 섬유모세포(fibroblast)와 운할막세포 증식의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있으며<sup>18,19)</sup> 조직 재건에서 내피세포의 증식을 자극한다고 한다.<sup>20)</sup> 그리고 Ackermann 등은<sup>21)</sup> 조직 손상 동물 모델에서 substance P와 CGRP의 발현이 증식과 재생기에서 최고에 달하는 것으로 보아 이들이 치유 과정에 관여한다고 하였다. 따라서 substance P와 CGRP 같은 신경펩타이드는 통각, 염증, 혈관에서의 작용 그리고 조직 재건 등의 다양한 기능을 가지고 있다.

이들 통증 전달 물질들의 분포 위치에 대한 연구도 많이 이루어지고 있는데, Hokfelt 등은<sup>22)</sup> substance P는 침해수용성 구심성 섬유가 도달하는 척수 후각의 외환에 존재한다고 하고, Traub는<sup>23)</sup> substance P는 척수 신경세포 간, 하행성 섬유, 침해성 일차 구심성 신경에 존재한다고 하였고, 특히

요통과 관련해서는 척추 부위 전반 즉 척수, 척수액, 경막, 인대, 추간 관절, 그리고 골(bone) 등 모든 부위에서 검출된다고 하였다. Kallakuri 등은<sup>24)</sup> 쥐의 경막과 종인대에서 substance P와 CGRP-면역반응 신경섬유를 관찰했으며, 또 다른 연구에서는<sup>25)</sup> 면역세포 화학적 방법을 이용해 사체의 경추 추간 관절낭에서 substance P와 CGRP 반응 신경 섬유를 발견하였다. Beaman 등은<sup>26)</sup> 퇴행성 디스크 질환, 성인의 척추 변형, 후관절 퇴행성 관절염, 그리고 퇴행성 척추전방 전위 증으로 진단받은 환자들의 추간 관절에서 substance P 신경 섬유의 존재를 관찰하였다. Korkala 등은<sup>27)</sup> 인체를 대상으로 요추의 후 종인대에서 substance P 면역형광성 신경을 관찰하였으며, el-Bohy 등은<sup>28)</sup> 토끼의 요추 후관절낭과 가시위 인대(supraspinous ligament)에서 간접 면역형광법을 이용해 substance P-like immunoreactive 섬유와 신경미세섬유 단백질 면역 반응성 섬유를 동정하였으며, Sameshima는<sup>8)</sup> 뇌척수액에서 substance P를 검출하였다고 하였다. 본 연구에서는 전, 후 경막외강 주위조직에 자유 신경 종말이 존재하고 통증 발생 시 분비되는 substance P와 CGRP를 조직을 적출하지 않고 경막외강에 생리식염수를 주입하여 세정시킨 후 흡인한 경우에도 검출할 수 있다는 가정 하에 시행하였다. 10 ml의 생리식염수를 경막외강에 주입했음에도 불구하고 0.5-1.0 ml의 적은 양이 흡인되었으나 이 양으로도 substance P와 CGRP를 검출할 수 있었다. 이는 기존의 연구들에서는 대부분 조직 표본을 이용해서 이들 통증 물질을 발현하는 신경 세포를 발견하였으나, 본 연구에서는 경막외강에 분비된 신경 펩타이드의 존재를 검출한 것이라고 할 수 있다. 그리고 이들 신경펩타이드들의 특성상 경막외강 내의 조직 손상 시 염증 반응에 관여하여 통증 발현에 상당부분 기여한 것으로 생각된다.

만성 염증성 침해수용체는 스스로 CGRP, substance P 그리고 adenosine triphosphate를 말초신경계에 방출하고 정상적으로는 통증을 전달하지 않는 직경이 굵고 큰 말아집되어 있는 A-beta 기계수용체와 감각 수용체를 척수로 빨리 통증을 전달하도록 동원된다. 이런 과정에서 염증성 영역이 확산되어 해부학적으로 통증이 불분명하게 되어 만성염증성 통증과 신경성 통증이 명확하지 않게 된다.<sup>29)</sup>

대부분의 연구에서 substance P와 CGRP는 통증 유발 시에는 증가되는 결과를 보고하였으나 Lee 등은<sup>30)</sup> 쥐를 이용한 신경병성 통증모델에서 원인을 규명할 수는 없지만 substance P와 CGRP의 양이 오히려 감소하였다고 보고하였다. 또한 Parris 등도<sup>9)</sup> 만성 요통환자들의 타액에서 substance P를 검사한 결과 감소했다는 보고를 하였으나 그 기전을 밝히지 못하였다. 본 연구 결과 대조군에 비해 실험군에서 substance P는 유의하게 많이 검출되었으나, CGRP의 경우는 대조군과 실험군 사이에 유의한 차이가 나타나지 않았다.

Prostaglandin은 substance P와 CGRP와 같이 통증을 유발시킨다. Prostaglandin은 아라키돈산으로부터 생성되는데 이때

cyclooxygenase (COX)가 관여한다.<sup>31)</sup> 생성된 prostaglandin은 척추에서는 척수의 내인 척수 신경세포, 연결 후 신경세포돌기와 아교세포(glia) 그리고 일차 구심성 신경 등에 존재한다. 급성 혹은 말초 염증, interleukin 혹은 척추 손상 시 척수와 척수후근신경절(dorsal root ganglion, DRG)에 있는 COX가 발현되어 prostaglandin이 생성되며 분비된다. COX는 DRG와 척수에서 발현되며 특히 DRG에서는 COX-1이,<sup>32)</sup> 척수에서는 COX-2가 발현된다고 한다.<sup>33)</sup> COX-2는 모든 외관에서 나타나나 특히 I, II에서 현저하게 있으며 III, IV 그리고 X 운동 신경세포에서도 나타나는데 신경세포 핵, Nissle 과립 그리고 세포질 부위에 존재한다. Prostaglandin이 분비되면 흥분성 아미노산인 glutamate, aspartate와 substance P, CGRP 그리고 nitric oxide의 분비가 증가된다. 또한 역으로 glutamate, substance P, CGRP가 증가되면 prostaglandin의 분비가 증가된다.<sup>31)</sup> Prostaglandin 수용체는 척수 외관 I, II에 주로 있으며 IV, V에서도 발견된다. 척수에서의 prostaglandin은 D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> alpha, 그리고 I<sub>2</sub> 등이 분비되나 대부분 동물실험상 prostaglandin E<sub>2</sub>에 대한 연구를 시행하고 있다.<sup>31)</sup> 그 이유로는 prostaglandin E<sub>2</sub>가 높게 검출되기 때문이다.<sup>34)</sup> 본 연구에서는 prostaglandin E<sub>2</sub>에 대한 조사를 실시하였다. 대부분의 연구보고에서 prostaglandin E<sub>2</sub>가 증가된다고 하고<sup>35-38)</sup> 본 연구에서도 prostaglandin E<sub>2</sub>의 농도가 대조군에 비해 실험군에서 유의한 증가가 있어 통증의 유발에 관여한다고 할 수 있다. 그러나 실험군내에서의 경막외강의 위치에 따른 즉 전과 후의 경막외강에서 prostaglandin E<sub>2</sub>의 양의 차이는 관찰할 수 없었다.

본 연구 결과상 주입한 10 ml의 생리식염수가 0.5-1.0 ml 정도만 흡인되었다. 그 이유로는 주입된 생리식염수가 경막외강과 추간공 등으로 확산되었기 때문으로 생각된다. 그리고 소량에서의 검사이기 때문에 한 개체에서 substance P와 CGRP, 그리고 prostaglandin E<sub>2</sub> 등이 모두 다 검사되지 못한 경우가 있었다. 그러므로 본 결과상 실험군과 대조군에서 환자가 동일하지 않았다. 또한 통증의 발현이 개개인의 차이가 크듯이 검사치 또한 개인마다의 차이가 있었다. 그러므로 통계상 정규 분포화하기 위해 자연 로그로 변환하여 변환된 값을 비교하였다.

본 연구에서 경막외강에 거치한 카테터는 방사선 투시하에서도 확인할 수 있고 전, 후 경막외강에 진입할 수 있는 카테터를 사용하였다. 본 연구 결과 0.5-1 ml의 양이 흡인되어 후 카테터 내에 존재한 생리식염수가 흡인된 것으로 생각할 수도 있겠으나 카테터 내의 용량은 0.3 ml 정도가 되기에 실지 경막외강에서 흡인된 양은 0.2-0.7 ml라고 할 수 있다.

경막외강은 전 경막외강과 후 경막외강으로 구분할 수 있다. 전 경막외강은 후 종인대와 척추체 후면과 경질막 낭의 전면 사이의 공간으로 정의되며, 후 경막외강은 황색인대의 내측 경계면과 경질막 낭의 후면 사이의 공간을 말한다.<sup>39)</sup>

후 경막외강은 삼각형 형태이고 전후 직경은 제7경추에서는 1.5-2 mm, 제3흉추에서는 4 mm, 제2요추에서는 5-6 mm, 그리고 제1천추에서는 2 mm 정도가 된다고 한다.<sup>39)</sup> 요추 구조물을 지배하는 주된 신경은 동척수신경(sinuvertebral nerve)이며, 이것은 후 종인대, 섬유륜의 표피층, 경막외강의 혈관, 그리고 경질막의 앞쪽 부위를 지배한다.<sup>40)</sup> 경질막의 뒤쪽 부위는 신경이 분포하지 않는다고도 하나, 최근 연구에서 경질막의 뒤쪽 부위가 앞쪽 부위에서보다 밀도가 낮지만 경질막의 앞, 뒤쪽 모두에서 신경이 분포한다고 한다.<sup>24)</sup> 연구자는 경질막의 앞과 뒷 부위 모두에 신경이 분포하지만, 특히 앞쪽 부위에 신경 분포가 더 많으므로 전 경막외강에서 더 많은 농도의 통증 유발 물질의 검출을 예상하였다. 그러나 전 경막외강과 후 경막외강 모두에서 통증 유발 물질인 substance P와 CGRP가 검출되었으나 농도의 차이는 없었다. Prostaglandin E<sub>2</sub>의 경우에서도 실험군 내에서 전, 후 경막외강에서 검출되었으나 비교 시 유의성은 없었다.

본 연구는 요통 및 하지 방사통을 호소하고 경막외 유착이 있는 척추관 협착증으로 진단받은 환자들을 대상으로 하였다. 척추관 협착증은 여러 원인에 의해 척추관, 신경근관이 좁아져 신경근이나 마미를 압박함으로써 증상을 나타내는 병증이다.<sup>3)</sup> 그 원인으로는 선천성 또는 퇴행성, 척추분리증 등에 의해 척추관이나 신경근관이 좁아지는 물리적 요인뿐만 아니라 신경 주위에 정맥 울혈이 생기고 영양 장애와 함께 염증 매개 물질에 의해 세포막의 투과도가 높아져 신경근에 부종이 유발되어 증상이 나타난다.<sup>3)</sup> 퇴행성 요추 척추관 협착증은 요통과 신경성 파행, 하지통을 일으키는 흔한 질환으로 대부분 환자들은 나이가 많아 수술적 치료보다는 대증 요법으로 약물 투여나 경막외 신경 차단술, 신경근 차단, 추간 관절 차단 등의 방법으로 치료를 하고 있으나<sup>(41-44)</sup> 경막외 유착이 있는 경우 증상의 호전이 없거나 치료에 불응하는 경우가 많다. 이러한 경우 경막외 내시경을 이용하거나 경막외 카테터를 거치하여 식염수로 관류, 세정한 후 국소마취제와 스테로이드를 주입하는 경막외 유착용해술이 효과가 있다는 보고들이 있다.<sup>7,45)</sup> 이러한 시술로 인한 통증 감소의 기전은 주입된 생리식염수에 의해 경막외강이 확장되고, 염증성 매개체의 국소 조직 농도의 희석 효과에 의한 것이라고 한다.<sup>46)</sup> 본 실험에서의 통증 유발 물질인 substance P와 CGRP, 그리고 prostaglandin E<sub>2</sub>의 경막외강 내에서의 검출은 이와 같은 기전의 설명을 뒷받침할 수 있는 근거가 된다고 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 경막외 공간 내에서 세정법을 시행하여 substance P와 CGRP, 그리고 prostaglandin E<sub>2</sub> 등의 검출이 가능하였다. 경막외강 내에서 이러한 통증 물질의 검출은 통증 물질의 분비에 관여하는 신경 말단으로부터 경막외강 내로 통증 물질들이 분비가 된다는 것을 시사한다. 특히 substance P와 prostaglandin E<sub>2</sub>가 척추관 협착증 질환이 있는 환자군에서 유의한 증가가 있었던 본 연구의 결

과들은 경막외강 내의 이들 통증 물질들이 경막외 유착과 통증 발현의 기전에 부분적으로 관여함을 간접적으로 시사하는 자료들이라 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. The Korean Pain Society: Pain medicine. 2nd ed. Seoul, Koonja Publishing Inc. 2000, pp 8-26, pp 123-43.
2. Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H: Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary efferents in rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 1985; 359: 177-82.
3. Oku R, Satoh M, Takagi H: Release of substance P from the spinal dorsal horn is enhanced in polyarthritic rats. *Neurosci Lett* 1987; 74: 315-9.
4. Dray A, Bevan S: Inflammation and hyperalgesia: highlighting the team effort. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 287-90.
5. Arnoldi CC, Brodsky AE, Cauchoix J, Crock HV, Dommissie GF, Edgar MA, et al: Lumbar spinal stenosis and nerve root entrapment syndromes. Definition and classification. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 115: 4-5.
6. McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG, Laros GS: The inflammatory effect of nucleus pulposus. A possible element in the pathogenesis of low-back pain. *Spine* 1987; 12: 760-4.
7. Kim BI, Kim JH, Lee JS, Chung JY, Roh WS, Park CH: Anterior epidural irrigation in patient with lumbar spinal stenosis. A case report. *Korean J Pain* 2004; 17: 330-3.
8. Sameshima K: Substance P-like immunoreactivity in cerebrospinal fluid in lumbar disc herniation. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1995; 69: 191-7.
9. Parris WC, Kambam JR, Naukam RJ, Rama Sastry BV: Immunoreactive substance P is decreased in saliva of patients with chronic back pain syndromes. *Anesth Analg* 1990; 70: 63-7.
10. Marshall LL, Trethewie ER, Curtain CC: Chemical radiculitis. A clinical, physiological and immunological study. *Clin Orthop Relat Res* 1977; 129: 61-7.
11. Nakamura-Craig M, Smith TW: Substance P and peripheral inflammatory hyperalgesia. *Pain* 1989; 38: 91-8.
12. Lieb K, Fiebich BL, Busse-Grawitz M, Hull M, Berger M, Bauer J: Effects of substance P and selected other neuropeptides on the synthesis of interleukin 1 $\beta$  and interleukin-6 in human monocytes: a re-examination. *J Neuroimmunol* 1996; 67: 77-81.
13. Hood VC, Cruwys SC, Urban L, Kidd BL: Differential role of neurokinin receptors in human lymphocyte and monocyte chemotaxis. *Regul Pept* 2000; 96: 17-21.
14. Rang HP, Bevan S, Dray A: Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. In: *Textbook of pain*. 3rd ed. Edited by Wall PD, Melzack R: London, Churchill Livingstone. 1994, pp 57-78.
15. Henry CH, Wolford LM: Substance P and mast cells: preliminary histologic analysis of the human temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 384-9.
16. Tuncer LI, Alacam T, Oral B: Substance P expression is elevated in inflamed human periradicular tissue. *J Endod* 2004; 30: 329-32.
17. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I: Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 54-6.
18. Nilsson J, von Euler AM, Dalsgaard CJ: Stimulation of connec-

- tive tissue cell growth by substance P and substance K. *Nature* 1985; 315: 61-3.
19. Yule KA, White SR: Migration of 3T3 and lung fibroblasts in response to calcitonin gene-related peptide and bombesin. *Exp Lung Res* 1999; 25: 261-73.
  20. Dalsgaard CJ, Hultgardh-Nilsson A, Haegerstrand A, Nilsson J: Neuropeptides as growth factors. Possible roles in human diseases. *Regul Pept* 1989; 25: 1-9.
  21. Ackermann PW, Li J, Lundeberg T, Kreicbergs A: Neuronal plasticity in relation to nociception and healing of rat achilles tendon. *J Orthop Res* 2003; 21: 432-41.
  22. Hokfelt T, Kellerth JO, Nilsson G, Pernow B: Experimental immunohistochemical studies on the localization and distribution of substance P in cat primary sensory neurons. *Brain Res* 1975; 100: 235-52.
  23. Traub RJ: The spinal contribution of substance P to the generation and maintenance of inflammatory hyperalgesia in the rat. *Pain* 1996; 67: 151-61.
  24. Kallakuri S, Cavanaugh JM, Blagoev DC: An immunohistochemical study of innervation of lumbar spinal dura and longitudinal ligaments. *Spine* 1998; 23: 403-11.
  25. Kallakuri S, Singh A, Chen C, Cavanaugh JM: Demonstration of substance P, calcitonin gene-related peptide, and protein gene product 9.5 containing nerve fibers in human cervical facet joint capsules. *Spine* 2004; 29: 1182-6.
  26. Beaman DN, Graziano GP, Glover RA, Wojtys EM, Chang V: Substance P innervation of lumbar spine facet joints. *Spine* 1993; 18: 1044-9.
  27. Korkala O, Gronblad M, Liesi P, Karaharju E: Immunohistochemical demonstration of nociceptors in the ligamentous structures of the lumbar spine. *Spine* 1985; 10: 156-7.
  28. el-Bohy A, Cavanaugh JM, Getchell ML, Bulas T, Getchell TV, King AI: Localization of substance P and neurofilament immunoreactive fibers in the lumbar facet joint capsule and supraspinous ligament of the rabbit. *Brain Res* 1988; 460: 379-82.
  29. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ: Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996; 384: 360-4.
  30. Lee WT, Sohn MK, Park SH, Ahn SK, Lee JE, Park KA: Studies on the changes of c-fos protein in spinal cord and neurotransmitter in dorsal root ganglion of the rat with an experimental peripheral neuropathy. *Yonsei Med J* 2001; 42: 30-40.
  31. Vanegas H, Schaible HG: Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 327-63.
  32. Willingale HL, Gardiner NJ, McLymont N, Giblett S, Grubb BD: Prostanoids synthesized by cyclo-oxygenase isoforms in rat spinal cord and their contribution to the development of neuronal hyperexcitability. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1593-604.
  33. Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, Barnes CA, Worley PF: Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* 1993; 11: 371-86.
  34. Nishisho T, Tonai T, Tamura Y, Ikata T: Experimental and clinical studies of eicosanoids in cerebrospinal fluid after spinal cord injury. *Neurosurgery* 1996; 39: 950-6.
  35. Porro CA, Cavazzuti M: Spatial and temporal aspects of spinal cord and brain stem activation in formalin pain model. *Prog Neurobiol* 1993; 41: 565-607.
  36. Coderre TJ, Gonzales R, Goldyne ME, West J, Levine JD: Noxious stimulus-induced increase in spinal prostaglandin E<sub>2</sub> is noradrenergic terminal-dependent. *Neurosci Lett* 1990; 115: 253-8.
  37. Malmberg AB, Yaksh TL: The effect of morphine on formalin-evoked behaviour and spinal release of excitatory amino acids and prostaglandin E<sub>2</sub> using microdialysis in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1069-75.
  38. Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G: Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E<sub>2</sub> release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology* 1999; 91: 231-9.
  39. Capogna G, Celleno D, Simonetti C, Lupoi D: Anatomy of the lumbar epidural region using magnetic resonance imaging: a study of dimensions and a comparison of two postures. *Int J Obstet Anesth* 1997; 6: 97-100.
  40. Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD: Low back pain: medical diagnosis and comprehensive management. 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1995, p 14.
  41. Rosenow DE: Does neural blockade and other neurosurgical modalities offer a durable pain relief for spinal disorders? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 155-64.
  42. Narozny M, Zanetti M, Boos N: Therapeutic efficacy of selective nerve root blocks in the treatment of lumbar radicular leg pain. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 75-80.
  43. Onda A, Yabuki S, Iwabuchi M, Anzai H, Olmarker K, Kikuchi S: Lumbar sympathectomy increases blood flow in a dog model of chronic cauda equina compression. *J Spinal Disord Tech* 2004; 17: 522-5.
  44. Fritz JM, Delitto A, Welch WC, Erhard RE: Lumbar spinal stenosis: a review of current concepts in evaluation, management, and outcome measurements. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 700-8.
  45. Lee WY, Jeong YS: The effects of epiduroscopy in spinal stenosis. A case report. *Korean J Pain* 2002; 15: 154-8.
  46. Igarashi T, Hirabayashi Y, Seo N, Saitoh K, Fukuda H, Suzuki H: Lysis of adhesions and epidural injection of steroid/local anaesthetic during epiduroscopy potentially alleviate low back and leg pain in elderly patients with lumbar spinal stenosis. *Br J Anaesth* 2004; 93: 181-7.