

말초신경 손상에 의한 신경병증성 통증에 TENS가 미치는 효과

이순현 · 송창호[†]

¹삼육대학교 물리치료학과

The Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on the Neuropathic Pain in Peripheral Nerve Injury

Soon-hyun Lee, PT, MS, Chang-ho Song, PhD[†]

¹Department of Physical Therapy, Sahmyook University

Received: November 5, 2012 / Revised: December 30, 2012 / Accepted: December 30, 2012

© 2013 Journal of the Korean Society of Physical Medicine

| Abstract |

PURPOSE: To identify the effects of single trial transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) application on chronic neuropathic pain and the repeated TENS application to development of neuropathic pain following peripheral nerve injury.

METHODS: First, 20 rats were given the median nerve ligation to induce chronic neuropathic pain. After the ligation, neuropathic pain was assessed by measuring the forepaws withdrawal threshold to von Frey filaments for 3 weeks. Afterward, rats were randomly divided into TENS group and placebo-TENS group. TENS (frequency 100Hz, pulse width 200 μ s) was applied to the forearm for 20 minutes. Second, 34 rats were randomly allocated into two group after median nerve ligation: TENS group and placebo-TENS group. Both interventions were applied to the forearm for 20 minutes from

1 day to 3 weeks after injury. Neuropathic pain to mechanical was measured on each rat for 3 weeks.

RESULTS: Experimental rats showed a clear neuropathic pain-like behaviors, such as reduced forepaw withdrawal threshold to mechanical stimulation for 3 weeks, after median nerve ligation. And, TENS decreased effectively the chronic neuropathic pain originated from median nerve injury. TENS also diminished the development of neuropathic pain after nerve injury.

CONCLUSION: Our animal model studying for neuropathic pain following median nerve injury may be useful to investigate peripheral neuropathic pain in human. Also, TENS may be used to mediate chronic neuropathic pain and to prevent the development of neuropathic pain following median nerve injury.

Key Words: TENS, Neuropathic pain, Peripheral nerve, Rat

[†]Corresponding Author : chsong@syu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서론

절단 및 외상에 의하여 빈번하게 유발되는 말초신경 손상은 신경병증성 통증을 흔히 동반하며 급성기에 소실되기도 하지만, 대부분의 환자들은 통증이 지속되는 만성 신경병증성 통증이 된다(Taylor, 2006). 신경병증성 통증은 근골격계 통증 및 염증성 통증에 비하여 전통적인 진통약물에 의한 항진통 효과가 미비하다(McCarberg과 Billington, 2006). 따라서 이러한 통증은 임상에서 가장 난치성 문제 중 한가지이며, 대안적 치료 중재 방법 및 치료적 중재 기전 연구가 필요한 상황이다.

현재까지 신경병증성 통증의 기전 연구 및 새로운 중재 약물 개발을 위한 연구들은 좌골신경을 대상으로 연구가 시행되었으며 신경병증성 통증 연구는 대부분 하지의 말초신경에 손상을 주어 연구되었다. 이러한 연구들은 CCI 모델(chronic constriction model), PSL 모델(partial sciatic nerve ligation), SNI 모델(spared nerve injury) 그리고 TNI 모델(tibial nerve injury)을 제시하며 다양한 진통효과와 통증 유발 및 중재 기전이 증명되었다(Bennett, 1991; Bennett과 Xie, 1988; Decosterd과 Woolf, 2000; Hofmann 등, 2003; Seltzer 등, 1990). 이러한 모델들은 좌골신경과 요추의 척수신경(lumbar spinal nerve)이 크고, 수술적 적용이 용이하며(Hogan, 2002), 뒷발의 발바닥면(plantar surface)의 신경지배에 의하여 행동학적 검사가 용이한 장점이 있어(Hogan, 2002) 최근 20년간 신경병증성 통증의 기전 연구 및 다양한 약물 연구에 많이 사용되고 있는 실정이다(Bennett, 1991)

그러나 사람에서 말초신경손상의 대부분은 요골신경, 정중신경 및 척골신경이 있는 상지에서 유발되며(Kouyoumdjian, 2006; Scholz 등, 2009), 특히 정중신경과 관련된 손목수근관증후군(carpal tunnel syndrome)은 일과 관련되어 가장 빈번하게 발생하는 말초신경손상이다(Kouyoumdjian, 2006). 하지만, 하지의 말초신경과 상지의 말초신경은 해부학적 구조물의 차이가 있다. 사람의 상지는 하지에 비하여 중추 신경계인 뇌와 근접하며 감각신경과 운동신경의 되먹임 기전(feedback system)이 발달된 구조물로서(Johansson, 2002), 요수(lumbar spinal cord)에 비하여 경수(cervical spinal cord)는 척추위

신경구조물(supraspinal nerve structure)에 더욱 영향을 받는다(Armand, 1982). 또한, 말초신경 감각을 전달 및 판별하는 경수와 요수는 구조적 차이뿐만 아니라 이를 구성하는 신경세포의 분포도 다르다. 하지 말초신경 손상 연구에서 동일한 방법으로 경골신경 또는 좌골신경에 손상을 주어도 유발되는 말초 신경병증성 통증의 양상 및 척수에서 나타나는 신경변화가 다르다(Dowdall 등, 2005; Lee 등, 1998). 심지어 같은 하지의 말초신경이 어도 손상 위치에 따라 신경병증성 통증의 양상(Dowdall 등, 2005; Hogan, 2002) 및 신경발아(nerve sprouting)가 다르듯이(Lee 등, 1998), 상지와 하지의 말초신경손상은 차이가 있을 것으로 추측된다.

따라서 사람에서 호발하는 상지 손상에 의한 신경병증성 통증의 기전 및 중재효과 기전을 연구하기 위하여 사람의 상황을 대변할 수 있는 새로운 동물 모델이 필요하며, 상지 신경손상에 의하여 유발된 신경병증성 통증은 하지에서 신경손상에 의해 유발된 신경병증성 통증과 차이가 있을 것으로 사료된다.

비록 기존 신경손상 모델들이 신경병증성 통증 기전 연구에 장점이 있지만, 상지 신경손상에 의한 신경병증성 통증 모델의 개발은 신경병증성 통증의 기전 연구 및 새로운 약물 개발에 더욱 효과적인 것이다. 최근 Yi 등이 백서에서 상지의 정중신경과 척골신경의 부분 손상(partial injury of the median and ulner nerves)을 유발하여 만성 신경병증성 통증의 유발을 확인하였다(Yi 등, 2011). 그러나 이는 사람의 상지 신경손상 유발 경향과 차이가 있는 방법이다. 또한, 고력-고빈도 훈련(high-force repetitive task)를 시행하여 백서에게 사람에서 가장 호발하는 상지 신경손상인 손목수근관증후군을 유발하였지만, 통증에 대한 연구는 미흡하였다(Clark 등, 2004).

경피신경전기자극치료(transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS)는 물리치료에서 가장 보편적으로 사용되는 비침습적인 치료 방법으로, 사람 및 동물연구에서 관절염에 의한 관절통(Desantana 등, 2009), 급성 통증(Walsh 등, 2009), 근염(Ainsworth 등, 2006), 모르핀 내성에 의한 과민통에 의한 통증(Sluka 등, 2000)을 효과적으로 중재하였다. 또한, 기계적 자극에 대한 신경병

증성 통증을 TENS가 효과적으로 중재하였다고 보고한 반면(Somers과 Clemente, 2009; Somers과 Clemente, 2006), 일부 연구에서는 TENS가 열적 신경병증성 통증 중재에는 효과적이지만 기계적 통증 중재에는 비효과적이라고 보고하였다(Somers과 Clemente, 1998). 이처럼, TENS가 신경병증성 통증에 미치는 효과에 대한 연구는 미흡할 뿐만 아니라 불분명하며 상지 신경손상에 의한 연구 및 만성 신경병증성 통증에 미치는 효과와 만성 신경병증성 통증 유발 중재에 미치는 효과는 전무한 실정이다.

따라서 본 연구는 상지에서 정중신경손상에 의한 신경병증성 통증 모델을 제작하고, 이로 인하여 유발되는 만성 신경병증성 통증의 중재에 일회성 TENS가 미치는 효과를 규명하며, 또한 정중신경 손상에 의한 신경병증성 통증 유발에 TENS의 중재가 미치는 효과를 알아보고자 하였다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

실험동물은 7주령 이상(200~300g)의 수컷 백서(Sprague-Dawley; 오리엔트, 가평)를 사용하였다. 실험동물은 낮과 밤의 주기가 각각 12시간, 사육실의 온도는 22-25℃가 유지되는 항온항습 상태에서 사육하였다. 실험 전 1주일간 실험 환경에 적응 기간을 주었고, 사료와 물은 실험동물이 자유롭게 먹을 수 있게 하였다.

2. 실험 절차

1) 상지 말초신경손상 모델 제작 및 만성 말초신경병증성 통증에 일회성 TENS 중재가 미치는 효과 상지 말초신경손상 모델에서 유발되는 통증 및 TENS가 만성 신경병증성 통증에 미치는 효과의 실험 절차는 다음과 같다. 실험 백서 22마리의 오른쪽 앞발에서 상지의 정중신경을 결찰(ligation)하여 말초신경손상을 유발하였다. 말초신경손상이 적절히 유발되었는지 정중신경손상에 의한 손목관절의 손처짐(wrist

drop)이 나타나는 여부로 확인하였고, 손처짐이 적절하게 나타나지 않은 백서 2마리는 실험에서 제외하였다. 수술적 중재 후 통증유발을 확인하기 위하여 2, 4, 7, 14, 21일에 행동학적 검사를 시행하였다. 만성 신경병증성 통증이 유발된 4주 후, TENS가 만성 신경병증성 통증에 미치는 효과를 실험하였다.

만성 신경병증성 통증이 유발된 실험 백서 20마리는 실험자의 선정 편견(selection bias)을 최소화하기 위하여 무작위로 추출하여 TENS군과 속임 TENS군에 각각 10 마리씩 배치하였다. 두 그룹의 백서에게 해당하는 TENS 및 속임 TENS 자극을 가하였고, TENS 자극 후 30, 60, 90, 120, 240 분과 1일 후에 행동학적 검사를 시행하였다. TENS의 적용 및 행동학적 검사는 맹검(blind-test) 상태에서 시행하였다.

2) 말초신경 손상 후 조기 TENS 중재가 신경병증성 통증 유발 억제에 미치는 효과

TENS가 말초신경손상에 의한 신경병증성 통증 유발 억제에 미치는 효과를 확인하기 위하여 다음과 같은 실험 절차를 시행하였다. 실험 백서 35마리를 대상으로 앞과 동일한 수술적 중재를 시행하였고, 손처짐이 적절하게 나타나지 않은 백서 1마리는 실험에서 제외하였다. 수술적 중재를 마친 실험 백서 34마리는 무작위로 추출하여 TENS군과 속임 TENS군에 각각 17마리씩 배치하였다. 수술 적용 후 1일부터 TENS 및 속임 TENS 자극을 가하였고, 행동학적 검사는 전과 동일하게 수술적 중재 후 2, 4, 7, 14, 21일에 시행하였다. TENS의 단기 진통 효과를 배제하기 위하여 단기 진통효과가 소실되는 TENS 적용 240분 후에 행동학적 검사를 시행하였다. 모든 실험이 마친 백서는 동물윤리법에 근거하여 희생(sacrifice)되었다.

3. 말초신경손상모델 제작

실험동물은 sodium enflurane (.5-2%)을 이용한 마취하에 수술적 중재가 시행되었다. 백서의 오른쪽 앞발의 전완부를 수술용 칼을 이용하여 피부를 절개하고, 요골수근굴근 및 척골수근굴근과 장장근을 잘 분리시킨 후 정중신경을 노출하였다. 유리봉으로 제작된 후크를 이

용하여 분리한 후 5/0silk로 두 번 단단히 결찰하였다. 결찰을 마친 후 절개된 근육을 정리하였고, 절개된 피부를 봉합하였다. 봉합한 부분은 감염을 방지하기 위하여 베타딘을 발라주었다.

4. TENS의 적용

백서에서 TENS 적용은 sodium enflurane (.5-2%)을 이용한 흡입 마취 하에 시행되었다(Sluka 등, 2000; Somers과 Clemente, 2006). TENS를 적용하기 위하여 상완의 털을 제거한 후, 전극 부착 부위를 70% 에탄올(ethanol)로 소독하였다. 털이 제거된 백서의 전완부에 부착된 전극을 통하여 TENS (Intelect NMES, Chattanooga group Inc., 미국)의 전기자극을 가하였고, 적용 규례는 20분간 빈도수 100Hz, 맥폭 200 μ s, 강도는 전완근의 가시적 수축이 유발되지 않을 정도로 설정하였다(Sluka 등, 2000; Sluka 등, 2005). 실험을 마친 백서는 동물 윤리법에 준하여 희생(sacrifice)하였다.

5. 행동학적 검사

1) 기계적 이질통 검사

기계적 역치검사는 von Frey filaments (41, .70, 1.20, 2.00, 3.63, 5.50, 8.50, 15.10g, Stoeling, Wood Dale, IL, 미국)를 이용하여 발바닥에 기계적인 자극을 가한 뒤 발바닥에서 유발된 회피반응 역치를 측정하였다. 발의 회피반응을 측정하기 위해서 쥐를 격자가 3mm 철망위에 올려진 투명한 아크릴통(28 × 28 × 10cm)에 넣고 환경에 적응 할 수 있는 시간을 주었다. 약 20분 정도의 시간이 경과 후, 쥐의 순응 여부를 확인하고 철망 격자 사이로 정량화된 von Frey filament로 발바닥을 자극하였다. von Frey filaments가 약간 구부러질 정도로 각 뒷발바닥에 3~4초정도 자극하였고, 가해진 자극으로 인하여 회피반응이 일어나면 양성으로 간주하였다(Bennett, 1991; Kim 등, 2003; Lee 등, 1998; Maedai 등, 2007; Somers과 Clemente, 2006).

측정방법은 up-down방법(Chaplan 등, 1994)을 통해 50% 회피반응을 측정하였다. 최초 filament의 강도는 2.0 g (4.31mN)으로 시작하며, 자극으로 발을 회피하는

양성반응이 나타나면 한 단계 강도가 작은 filament로 자극을 가하고, 회피하지 않는 음성 반응이 나타나면 한 단계 강도가 강한 filament로 자극을 가하였다. 15 g 이상의 자극은 조직 손상의 위험이 있어서 가하지 않았으며, 자극은 민감화(sensitization)를 줄이기 위해 수초간격을 두고 적용하였다. 50% 역치의 변환은 Dixon 방법에 따라 시행하였다(Dixon, 1980).

6. 분석 방법

본 연구의 모든 통계적 분석은 SPSS 15.0을 이용하였다. 모든 측정치는 평균(mean) ± 표준오차(standard error of mean)로 표시하였다. 말초신경손상에 의한 통증의 유발 및 그룹 내 TENS와 속임 TENS가 신경병증성 통증에 미치는 효과는 Friedman test를 이용하였다. 또한, 해당하는 동일한 시기의 TENS와 속임 TENS의 항진통 효과는 Mann-Whitney U test를 이용하여 분석하였다. 자료의 모든 통계적 유의수준은 .05 이하로 하였다.

III. 결과

1. 상지 말초신경손상 모델 제작 및 만성 말초신경병증성 통증에 일회성 TENS 중재가 미치는 효과

1) 상지 말초신경손상에 의한 신경병증성 통증의 유발 증중신경의 결찰은 손상 후 2일부터 3주까지 신경병증성 통증을 확연하게 유발하였다. 신경손상 유발 전 백서의 양측 상지의 회피역치는 약 14g 이었고, 신경손상 후 2일째 동측의 회피역치는 7.8 ± .7g으로 감소되었다. 신경손상 7일 후 동측의 회피역치는 4.9 ± .4g이었고, 이후 회피역치 감소의 고평부(plateau)가 나타나서 손상 후 3주에는 3.7 ± .7g의 회피역치를 나타냈다. 반면, 반대측 상지의 회피역치는 확연한 변화가 나타나지 않았다(Fig 1). 본 연구에서 백서에게 가해진 기계적 자극은 유해하지 않은 정도의 자극으로서, 이러한 기계적 자극에 대한 감각과민(hypersensitivity)는 동측 상지에서만 나타났으며, 이러한 반응을 본 연구에서는 기계적 이질통, 즉 신경병증성 통증으로 간주하였다.

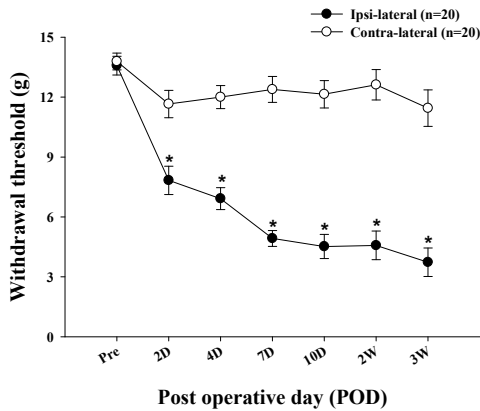


Fig. 1. Temporal changes of withdrawal threshold to mechanical stimulation, von Frey filaments, following the tight ligation of median nerve in rats. Dark circle means the changes of withdrawal threshold in the ipsi-lateral forefoot and open circle presents the changes of withdrawal threshold in the contra-lateral forefoot. * denote that the values significantly different from the pre values($p < .05$). D: days; W: weeks

2) 만성 신경병증성 통증에 일회성 TENS 중재가 미치는 효과

정중신경손상에 의하여 만성 신경병증성 통증이 유발된 쥐들을 대상으로, TENS 및 속임 TENS를 적용하였다. TENS 및 속임 TENS 적용 전 백서의 동측 회피역치는 각각 $2.7 \pm .4g$, $2.9 \pm .4g$ 이었다. 속임 TENS 군은 적용 후 30분에 회피역치가 통계적으로 유의하지는 않았지만 $4.1 \pm .6g$ 까지 미세하게 상승하였으나 이후 적용 전 수치로 복귀하였다. 반면, TENS 자극은 적용 후 30분에 $4.4 \pm .4g$ 으로 유의하게 상승된 후 90분에는 가장 효과적인 항진통 효과를 나타내며 회피역치는 $5.6 \pm .4g$ 까지 상승되었다. 이후 항이질통 효과는 감소되었고 240분에는 적용 전 수치로 복귀하였다. 적용 후 1일째 역시 항진통효과는 나타나지 않았다. TENS 군은 속임 TENS 군에 비하여 적용 60분 후부터 유의한 차이를 나타냈고 이는 120분까지 약 60분간 지속되었다(Figure 2-A). 반대측 상지의 회피역치는 TENS 및 속임 TENS에 의하여 적용 후 30분부터 1일까지 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig 2-B).

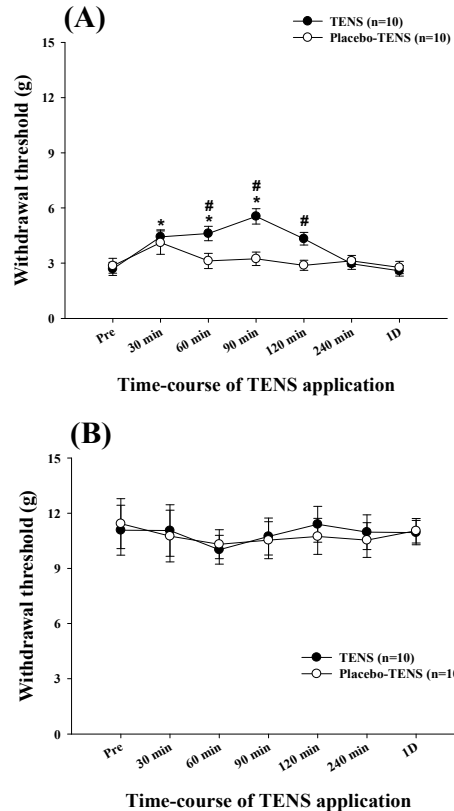


Fig. 2. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on chronic mechanical allodynia to von Frey filaments on (A) ipsi-lateral side and (B) contra-lateral side of hindpaws in the median nerve-ligated rats. * denote that the values significantly different from the pre-application control value and # indicate data significantly different from the corresponding data in the placebo-TENS treated group ($p < .05$). min: minutes; D: days

2. 말초신경 손상 후 조기 TENS 중재가 신경병증성 통증 유발 억제에 미치는 효과

말초신경손상에 의한 신경병증성 통증 유발 억제에 TENS가 미치는 효과를 알아보기 위하여 신경손상 후 1일째부터 TENS 또는 속임 TENS를 적용하였다. TENS 적용은 중재 후 10일까지 동측 상지의 신경병증성 통증 유발 억제에 유의한 효과를 나타내지 못하였으나, 적용 후 2주와 3주에는 속임 TENS군에 비하여 유의하게 회

피역치를 증가시켰다. 적용 후 2주에 TENS 군의 회피역치는 $6.4 \pm .5\text{g}$ 이었고, 속임 TENS 군은 $4.5 \pm .6\text{g}$ 으로 약 1.9g의 차이를 보였다. 또한 적용 후 3주의 회피역치는 TENS군은 $5.5 \pm .5\text{g}$, 속임 TENS 군은 $3.6 \pm .3\text{g}$ 으로, 2주와 마찬가지로 약 1.9g의 차이를 나타냈다(Fig 3-A). 반대측 상지의 회피역치는 3주 동안 TENS 및 속임 TENS에 의한 변화를 나타내지 않았다(Fig 2-B).

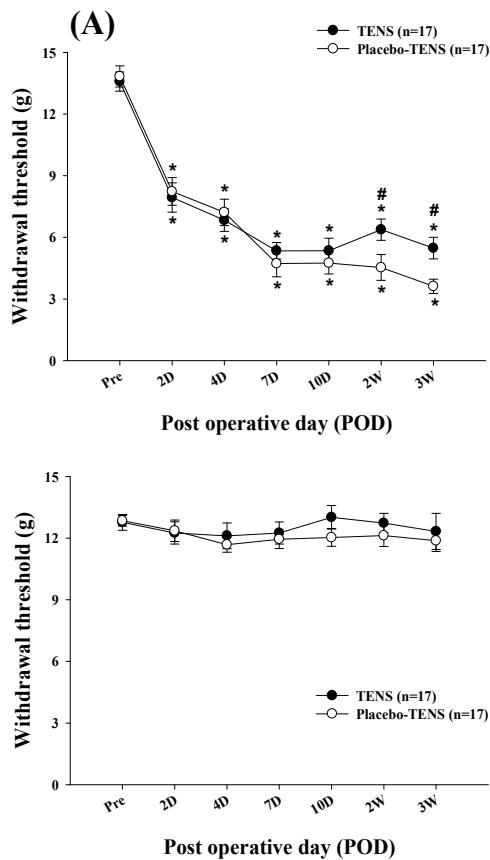


Fig. 3. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on the induction of neuropathic pain following peripheral nerve injury in (A) ipsi-lateral side and (B) contra-lateral side of nerve-injured rats. * denote that the values significantly different from the pre-application control value and # indicate data significantly different from the corresponding data in the placebo-TENS treated group ($p < .05$). min: minutes; D: days

IV. 고찰

본 연구는 상지 신경손상에 의해 종종 유발되는 신경병증성 통증을 연구하기 위하여, 백서의 정중신경을 결찰하여 만성 신경병증성 통증을 유발을 증명하였다. 또한 물리치료에서 많이 사용되는 TENS를 신경병증성 통증이 유발된 부위에 적용하여 만성 신경병증성 통증에 대한 효과적인 항진통 효과 및 신경병증성 통증을 유발을 효과적으로 억제함을 증명하였다.

본 연구 모델은 손상 2일째부터 3주까지 유의한 기계적 이질통이 유발되었다. 과민통 및 이질통은 신경병증성 통증의 유형으로, 본 연구 모델에서는 유해하지 않은 기계적 자극에 대하여 회피하는 반응을 이질통과 같은 통증 행동으로 간주하였고 손상에 의하여 잘 유발되었다. 기계적 자극에 대한 회피반응은 기존 신경병증성 통증 연구들에서 이질통으로 간주한 행동학적 통증 반응으로(Bennett, 1991; Bennett과 Xie, 1988; Decosterd과 Woolf, 2000; Hofmann 등, 2003; Seltzer 등, 1990), 본 연구에서 정중신경 결찰에 의하여 3주 동안 유의하게 나타났다. 또한, 본 연구에서 정중신경 결찰 전 회피역치는 약 14g이었고, 2일 후 7.8g, 4일 후 7g, 7일 후 5g, 10일 후 4.5g 과 같이 점차적으로 회피역치가 감소되었다. 신경압박에 의한 점차적인 통증의 악화는 사람에게서 나타나는 신경병증성 통증의 주된 증상이다(Lee 등, 2004). 따라서, 본 연구 모델은 사람의 신경병증성 통증의 시간적 유발 양상 및 이질통과 같은 유발 형태를 잘 대변한 타당한 모델로 사료된다. 본 연구와 비슷하게, Yi 등은 정중신경과 척골신경의 부분 손상을 주어 기계적, 열적, 냉적 신경병증성 통증의 유발을 보고하였다(Yi 등, 2011). 이 모델은 신경 손상 후 18주간 통증 행동을 관찰하였고 8주간 기계적 통증의 유의한 증가 및 이후 손상 전 수치로 회복됨을 보고하였다. 하지만 이 모델은 사람에게서 유발되기 어려운 상황인 상지 두 신경의 부분 손상을 통하여 통증을 유발한 반면, 본 연구는 손목수근관증후군 및 이상근증후군과 같은 신경압박에 의하여 통증을 유발하였다. 또한, 부분 손상에 비하여 결찰이라는 수술적 절차의 용이성과 손처짐과 같은 사람의 양상을 잘 대변하였기에 본 연구모델은

타당한 연구모델로 사료된다.

말초신경손상은 척수의 후각(dorsal horn) 및 뒤뿌리절(dorsal root ganglia)에서 μ 아편유사제수용체(mu opioid receptor)의 발현을 감소시켰고(Zhang 등, 1998), 척수에서 δ 아편유사제수용체(delta opioid receptor)의 발현을 감소시켰다(Stone 등, 2004). 척수의 μ 와 δ 아편유사제수용체는 통증 중재에 관여하는 수용체로서 하행억제조절(descending inhibition control)에 관여하여 통증을 억제한다(Taylor, 2009). 말초신경손상에 의한 아편유사제수용체의 감소는 통증유발의 주된 원인으로, 본 연구에서 말초신경손상에 의한 통증의 유발은 아편유사제수용체의 변화에 의하여 유발된 것으로 사료된다. 또한 본 연구와 비슷하게 상지 말초신경을 손상시켜 통증을 유발한 연구에 따르면, 상지 말초신경손상은 척수에서 미세아교세포(microglial cell)과 별아교세포(astrocyte)의 활성을 증가시켰다(Yi 등, 2011). 두 신경아교세포(glia cell)은 TNF α , IL-6와 같은 염증성 시토카인(proinflammatory cytokine)의 분비 및 생성을 증가시키고, 또한 만성 신경병증성 통증에 관여한다(Watkins 등, 2007). 따라서, 말초신경손상은 척수에서 신경아교세포의 발현 및 활성을 변화시켜 통증을 유발하였을 것이다.

본 연구에서 말초 신경손상에 의한 만성 말초신경병증성 통증의 유발을 신경 손상 후 4주로 간주하였다. Yao 등은 백서의 좌골 신경을 결찰하여 5주간 만성 말초신경병증성 통증을 보고하였고, 신경 손상 2주후부터 만성 신경병증성 통증으로 간주하였다(Yao 등, 2003). Eaton 등은 백서에서 말초신경손상 1주후부터 만성 신경병증성 통증이 유발된다고 간주하였다(Eaton 등, 2002). 감각신경의 결발아(collateral sprouting)는 신경압괴손상(nerve crush injury)에 의한 만성 신경병증성 통증 유발에 관여되는 증상으로, 백서의 다양한 말초신경손상 모델에서 신경 손상 후 1주 혹은 2주부터 나타난다(Bridges 등, 2001). 따라서, 본 연구에서 만성 말초신경병증성 통증으로 간주한 4주간의 시간은 타당한 기간으로 추측된다.

본 연구는 만성 신경병증성 통증이 유발된 백서에게 TENS를 적용하여 효과적으로 통증이 경감됨을 증명하

였다. 신경손상 유발 전 회피역치는 약 14g이었고, 손상 후 4주 후에는 기존 역치 진폭(amplitude)의 약 20% 수준인 2.7g까지 감소되었다. TENS는 적용 30분 후부터 진통 효과를 나타내어 90분 후에는 최대 진통 효과를 나타내어 기존 역치 진폭의 약 41% 수준인 5.6g까지 상승시켰고 이후 점차 감소되어 240분에는 적용 전 수치로 복귀하였다. 반면 Sluka 등(1999)은 백서의 슬관절에 Carrageene으로 관절염을 유발한 4시간째 TENS를 20분간 적용하여 열에 대한 민감화 유발이 적용 직후부터 감소되었고, 이러한 경향이 20시간 이상 지속되었다. 이는 본 연구는 기계적 통증을 측정한 반면 Sluka 등(1999)은 열적 통증을 측정하였고, 또한 본 연구는 신경 손상에 의한 통증에 TENS를 적용한 반면 이들은 관절염에 TENS를 적용한 차이로 추측된다. 이를 명확하게 규명하기 위하여 추후 연구에서는 다른 손상 모델에서 동일한 조건의 TENS 효과의 차이를 실험해야 할 것이다.

이러한 TENS의 진통효과 경향은 아편유사제수용체 작용제(agonist)가 신경병증성 통증에 대한 진통효과 경향과 비슷하였다(Kim 등, 2003). 본 연구에서 적용된 고빈도 TENS (>100Hz)는 사람의 혈류, 뇌척수액에서 아편유사제 전구체인 β 엔도르핀(endorphine)의 농도를 증가시켰고(Han 등, 1991), 또한 뇌척수액에서 다른 아편유사제 전구체인 메티오닌-엔케팔린(methionine-enkephalin)을 증가시켰다(Salar 등, 1981). 또한, 동물연구에서도 전복측 연수에 δ 아편유사제수용체 길항제(antagonist) 처치 시 TENS의 진통효과가 차단되었고(Kalra 등, 2001), 관절염이 유발된 백서에서 TENS의 적용은 과민통을 효과적으로 경감시켰고 이러한 효과는 아편유사제수용체 길항제인 Naltrexone에 의하여 차단되었다(Sabino 등, 2008). 말초 부위에 전기적 자극의 적용은 중추 신경계에서 아편유사제 수용체 아형인 μ 와 δ 수용체와 상호작용하는 엔케팔린(enkephaline), 엔도모르핀(endomorphine), 베타-엔도르핀(β -endorphine)의 분비를 증가시킨다(Han 등, 1999; Huang 등, 2000). 이를 통하여 본 연구에서 나타난 TENS의 항신경병증성 통증 효과는 신경 및 혈류, 뇌척수액 등 신체 구조물의 아편유사제수용체의 발현 및 활성을 증가시켜 나타난 것으로 사료된다.

또한 고빈도 TENS는 글루탐산염(glutamate)와 같은 흥분성 신경전달물질의 분비를 감소시켰고(Sluka 등, 2005), 척수에서 GABA와 같은 강력한 억제성 신경전달물질의 분비를 증가시켰으며 GABA 수용체 길항제의 처치는 TENS에 의한 항과민통 효과가 차단되었다(Maeda 등, 2007). 본 연구와 비슷하게 백서의 좌골신경을 압박하여 신경병증성 통증을 유발 후 TENS를 적용 시 신경병증성 통증이 감소될 뿐만 아니라 척수 후각의 GABA와 같은 억제성 신경전달 물질을 내포한 시냅토솜이 증가되었다(Somers과 Clemente, 2009). 따라서, 본 연구에서 나타난 TENS의 항신경병증성 효과는 아편유사제 뿐만 아니라 GABA와 같은 강력한 억제성 신경전달물질의 분비 및 발현을 증가시켜서 통증 및 통각을 중재하였을 것으로 추측된다.

TENS는 이처럼 신경전달 물질의 분비를 조절할 뿐만 아니라 신경전달 경로(neuronal pathway)의 변화에도 관여한다. 통증이 유발된 실험동물에게 TENS 적용은 통증을 경감하였고, 이러한 효과는 전복측 연수, 수도 관주위회색질, 척수의 활성 억제시 차단되었다(Desantana 등, 2009; Kalra 등, 2001; Sluka 등, 1999). 이 구조물들은 통증의 전달 경로 및 억제에 관여되는 신경 구조물로서, 이를 통해 TENS는 통증에 관여된 신경 구조물을 통하여 통증을 중재한 것으로 사료된다.

본 연구는 백서에서 신경손상 후 3주간 매일 적용된 TENS는 신경병증성 통증의 유발을 효과적으로 감소시켰음을 입증하였다. TENS는 적용 후 즉시 진통효과를 나타내지 않았지만 2주 후부터는 대조군에 비하여 유의한 차이를 보였다. 반사교감신경이상증(reflex sympathetic dystrophy) 환자에서도 TENS의 적용은 적용 후 즉시 효과가 나타나지 않고 매일 적용 후 3일부터 미세한 변화가 나타났으며 5일 후 효과적인 진통효과를 나타냈다(Stülz 등, 1977). 사람과 백서는 종의 차, 신경구조물의 차이가 존재한다. 하지만, 사람에서 효과적인 항통증 약물은 백서에서도 효과적이었으며(De Vry 등, 2004; Kim 등, 2003), 관절통에 대한 TENS의 진통효과도 유사하였다(Desantana 등, 2009; Osiri 등, 2000; Sluka 등, 2000). 따라서, 신경병증성 통증에 대한 TENS의 동물 연구는 사람에게 대한 효과를 대변할 수 있을 것으로

사료되며, 본 연구에서도 TENS의 효과는 사람에서와 유사한 경향을 나타낸 것을 미루어 볼 때 동물을 이용한 신경병증성 통증 연구 및 진통효과 연구는 타당하다고 추측된다.

본 연구는 손상 후 1일부터 TENS를 적용하여 적용 2주 후부터 만성 신경병증성 통증 유발을 효과적으로 감소시켰다. TENS의 적용시기는 통증 중재에 중요한 요인으로, 다른 동물 연구에서도 손상 후 1일부터 TENS를 적용한 그룹이 3일부터 적용한 그룹에 비하여 현저하게 통증 유발이 감소되었고, 손상 직후부터 적용한 그룹에서 가장 신경병증성 통증유발이 적었다(Somers과 Clemente, 1998). 또한 사람에서도 조직 손상 후 2개월 이내에 TENS의 중재는 2개월 후 중재한 그룹에 비하여 더욱 효과적으로 통증을 개선하였다(Meyer과 Fields, 1972; Richlin 등, 1978). 따라서, 신경손상 후 TENS의 조기 적용은 신경병증성 통증 유발을 효과적으로 중재할 수 있는 것으로 사료된다.

Somers는 본 연구와 비슷하게 백서의 하지 좌골신경을 결찰하여 말초 신경병증성통증을 유발하였고, 손상 직후부터 TENS를 12일간 적용하여 기계적 및 열적 이질통의 유발이 각각 약 45%, 35%경감됨을 보고하였다(Somers과 Clemente, 2006). 본 연구결과 TENS군은 TENS 적용 2주후 약 29%, 3주후 21% 기계적 이질통 유발이 경감되었다. Somers등은 12일간 적용함에도 불구하고 본 연구에 비하여 더욱 효과적으로 신경병증성 통증을 경감하였다. Somers등과 본 연구에서 손상된 말초신경과 TENS의 적용의 차이가 있지만, 이러한 차이는 본 연구는 하루에 20분간 적용한 반면 이들은 하루에 60분간 TENS를 적용하였기 때문인 것으로 사료된다. 따라서, 신경손상 후 조기적용 뿐만 아니라 장시간의 TENS 적용은 단시간의 TENS 적용에 비하여 더욱 효과적으로 신경병증성 통증 유발을 경감시킬 수 있을 것으로 추측된다.

본 연구는 사람의 손목수근관증후군을 대변하는 동물 모델을 제시하였으나 사람과는 동일한 모델이 아니므로 제한점이 있었고 향후 연구에서는 동일한 증상의 사람을 대상으로 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

본 연구는 TENS가 말초 신경손상에 의해 유발되는 만성 신경병증성 통증 및 신경병증성 통증 유발 억제에 미치는 효과를 알아보기 위하여 실시하였다. 이를 위하여 새로운 신경병증성 통증 모델을 제작하였고, 이로 인하여 유발되는 신경병증성 통증에 대한 TENS의 효과를 규명하였다.

본 연구 결과 백서에서 정중신경 결찰은 효과적으로 만성 신경병증성 통증을 유발하고, TENS는 말초 신경손상에 의한 만성 신경병증성 통증을 효과적으로 중재할 수 있음을 증명하였다. 또한 신경손상 후 TENS의 조기 중재는 신경병증성 통증 유발을 예방하는데 좋은 중재방법임을 제시하였다. 향후 TENS의 다양한 적용 규례가 신경병증성 통증에 미치는 효과를 규명할 연구가 필요하리라 생각한다.

참고문헌

- Ainsworth L, Budelier K, Clinesmith M et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces chronic hyperalgesia induced by muscle inflammation. *Pain*. 2006;120(1-2):182-7.
- Armand J. The origin, course and terminations of corticospinal fibers in various mammals. *Prog Brain Res*. 1982;57:329-60.
- Bennett GJ. The role of the sympathetic nervous system in painful peripheral neuropathy. *Pain*. 1991;45(3):221-3.
- Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33(1):87-107.
- Bridges D, Thompson SW, Rice AS. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):12-26.
- Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods*. 1994;53(1):55-63.
- Clark BD, Al-Shatti TA, Barr AE et al. Performance of a high-repetition, high-force task induces carpal tunnel syndrome in rats. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2004;34(5):244-53.
- De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P et al. Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2004;491(2-3):137-48.
- Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2000;87(2):149-58.
- Desantana JM, Da Silva LF, De Resende MA et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaqueductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. *Neuroscience*. 2009;163(4):1233-41.
- Dixon WJ. Efficient analysis of experimental-observations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1980;20:441-62.
- Dowdall T, Robinson I, Meert TF. Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;80(1):93-108.
- Eaton MJ, Blits B, Ruitenber MJ et al. Amelioration of chronic neuropathic pain after partial nerve injury by adeno-associated viral (AAV) vector-mediated over-expression of BDNF in the rat spinal cord. *Gene Ther*. 2002;9(20):1387-95.
- Han JS, Chen XH, Sun SL et al. Effect of low-frequency and high-frequency tens on met-enkephalin-arg-phe and dynorphin-a immunoreactivity in human lumbar csf. *Pain*. 1991;47(3):295-8.
- Han Z, Jiang YH, Wan Y et al. Endomorphine-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neurosci Lett*. 1999;274(2):75-8.
- Huang C, Wang Y, Chang JK et al. Endomorphine and mu-opioid receptors in mouse brain mediate the anti-nociceptive effect induced by 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture stimulation. *Neurosci Lett*. 2000;294(3):159-62.

- Hofmann HA, De Vry J, Siegling A et al. Pharmacological sensitivity and gene expression analysis of the tibial nerve injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2003;470(1-2):17-25.
- Hogan Q. Animal pain models. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27(4):385-401.
- Johansson RS. Dynamic use of tactile afferent signals in control of dexterous manipulation. *Adv Exp Med Biol.* 2002;508:397-410.
- 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(1):257-63.
- Kim J, Jung JI, Na HS et al. Effects of morphine on mechanical allodynia in a rat model of central neuropathic pain. *Neuroreport.* 2003;14(7):1017-20.
- Kouyoumdjian JA. Peripheral nerve injuries: A retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve.* 2006;34(6):785-8.
- Lee BH, Yoon YW, Chung K et al. Comparison of sympathetic sprouting in sensory ganglia in three animal models of neuropathic pain. *Exp Brain Res.* 1998;120(4):432-8.
- Lee EY, Margherita AJ, Gierada DS et al. MRI of piriformis syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):63-4.
- Maedai Y, Lisi TL, Vance CG et al. Release of GABA and activation of GABA(A) in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. *Brain Res.* 2007;1136(1):43-50.
- McCarberg BH, Billington R. Consequences of neuropathic pain: Quality-of-life issues and associated costs. *Am J Manag Care.* 2006;12(9):S263-8.
- Meyer GA, Fields HL. Causalgia treated by selective large fibre stimulation of peripheral nerve. *Brain.* 1972;95(1):163-8.
- Osiri M, Welch V, Brosseau L et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002823.
- Richlin DM, Carron H, Rowlingson JC et al. Reflex sympathetic dystrophy: successful treatment by transcutaneous nerve stimulation. *J Pediatr.* 1978;93(1):84-6.
- Sabino GS, Santos CM, Francischi JN et al. Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. *J Pain.* 2008;9(2):157-63.
- Salar G, Job I, Mingrino S et al. Effect of trans-cutaneous electrotherapy on csf beta-endorphin content in patients without pain problems. *Pain.* 1981;10(2):169-72.
- Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A et al. Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *J Reconstr Microsurg.* 2009;25(6):339-44.
- 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(2):205-18.
- Sluka KA, Deacon M, Stibal A et al. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(2):840-6.
- Sluka KA, Judge MA, McColley MM et al. Low frequency TENS is less effective than high frequency TENS at reducing inflammation-induced hyperalgesia in morphine-tolerant rats. *Eur J Pain.* 2000;4(2):185-93.
- Sluka KA, Vance CG, Lisi TL. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J Neurochem.* 2005;95(6):1794-801.
- Somers DL, Clemente FR. Contralateral high or a combination of high-and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation reduces mechanical allodynia and alters dorsal horn neurotransmitter content in neuropathic rats. *J Pain.* 2009;10(2):221-9.
- Somers DL, Clemente FR. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alters thermal but not mechanical allodynia following chronic constriction

- injury of the rat sciatic nerve. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(11):1370-6.
- Somers DL, Clemente FR. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of neuropathic pain: the effects of frequency and electrode position on prevention of allodynia in a rat model of complex regional pain syndrome type II. *Phys Ther.* 2006; 86(5):698-709.
- Stilz RJ, Carron H, Sanders DB. Reflex sympathetic dystrophy in a 6-year-old: successful treatment by transcutaneous nerve stimulation. *Anesth Analg.* 1977;56(3):438-43.
- Stone LS, Vulchanova L, Riedl MS et al. Effects of peripheral nerve injury on delta opioid receptor (DOR) immunoreactivity in the rat spinal cord. *Neurosci Lett.* 2004;361(1-3):208-11.
- Taylor BK. Spinal inhibitory neurotransmission in neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(3):208-14.
- Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain practice.* 2006;6(1):22-6.
- Walsh DM, Howe TE, Johnson MI et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Sys Rev.* 2009;(2):CD006142.
- Watkins LR, Hutchinson MR, Ledebor A et al. Norman cousins lecture. glia as the “bad guys”: implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain Behav Immun.* 2007;21(2):131-46.
- Yao MZ, Gu JF, Wang JH et al. Adenovirus-mediated interleukin-2 gene therapy of nociception. *Gene Ther.* 2003;10(16):1392-9.
- Yi H, Kim MA, Back SK et al. A novel rat forelimb model of neuropathic pain produced by partial injury of the median and ulnar nerves. *Eur J Pain.* 2011; 15(5):459-66.
- Zhang X, Bao L, Shi TJ et al. Down-regulation of mu-opioid receptors in rat and monkey dorsal root ganglion neurons and spinal cord after peripheral axotomy. *Neuroscience.* 1998;82(1):223-40.

