

원광

침의 치료기전에 대한 신경기반 및 신경기능 가설 - 침자극과 관계된 신경기반 및 체액성 반응, 신경적 반응, 면역반응 -

조장희* · 황선출** · E. K. Wong*** · 손영돈* · 강창기* · 박태석**** · 배선준# · 성강경##

*Radiological Sciences, Psychiatry and Human Behavior, and Biomedical Engineering, University of California, Irvine

**Maryknoll General Hospital, Busan 600-730 Korea

***Department of Ophthalmology, University of California, Irvine

****경희대학교 동서의학 대학원

#연세대학교 의과대학 마취과, ##원광대학교 한의과대학

Abstract

Neural Substrates and Functional Hypothesis of Acupuncture Mechanisms

- Neural substrates and humoral-, neural-, and immune- responses related to acupuncture stimulation -

Cho Z. H*, Hwang S. C**, Wong E. K***, Son Y. D*, Kang C. K*, Park T. S****, Bai S. J# and Sung K. K##

*Radiological Sciences, Psychiatry and Human Behavior, and Biomedical Engineering University of California, Irvine

**On leave from Maryknoll General Hospital, Busan 600-730 Korea

***Department of Ophthalmology, University of California, Irvine, CA92697

****On leave from Kyung-Hee University,
East-West Medical School, Su-Won, Korea

*On leave from Yon-Sei University, School of Medicine, Seoul, Korea

##On leave from Won-Kwang University, Oriental Medical School, Ik-San, Korea

* 본 논문은 침작용의 기전연구를 위한 NIH-NCCAM의 연구비 지원에 의하여 시행되었음.

· 접수 : 2003년 6월 30일 · 수정 : 2003년 7월 5일 · 채택 : 2003년 7월 20일

· 교신저자 : 성강경, 전북 익산시 신용동 원광대학교 한의과대학

Tel. 062-670-6412 E-mail : sungkk@wonkwang.ac.kr

Acupuncture therapy has demonstrated efficacy in several clinical areas, and of these areas the understanding of pain has progressed immensely in the last two decades. The underlying mechanisms of acupuncture in general and the analgesic effect in particular are still not clearly delineated. The leading hypothesis include the effects of local stimulation, neuronal gating, release of endogenous opiates, and the placebo effect. Accumulating evidence suggests that the central nervous system(CNS) is essential for the processing of these effects, via its modulation of the autonomic nervous system, neuro-immune system, and hormonal regulation. These processes tap into basic survival mechanisms. As such, understanding the effects of acupuncture within a neuroscience-based framework becomes vital. We propose a model which incorporates the stress-induced hypothalamus-pituitary-adrenal axis(HPA-axis) model of Akil et al., the cholinergic anti-inflammatory observations of Tracey et al., and Petrovic et al.

Key words : Acupuncture, acupuncture mechanism, stress induced HPA(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal) axis, broad sense HPA(BSHPA) axis, neuro immunology, functional brain imaging

I. 서 론

지난 20여년간 통증과 관련된 신경과학(neuroscience), 자율신경계(autonomic nervous system), 면역계(immune system) 그리고 기능성뇌영상촬영술(functional brain imaging) 등에 놀랄만한 발전이 있었다. 이와 같은 여러 분야의 발전은 침에 대한 연구를 어느 정도 객관적 근거에 기초한 과학적 배경을 가지게 하고 있다. 침에 대한 잠재적인 기전은 매우 다양해서 정량적이고 합리적인 방식으로 이해 될 수 없었으며, 따라서 아직도 숙제로 남아있고 종래의 고전적인 교육도 여전히 보편화 되어 있다.

침치료가 급성통증과 관련된 질환을 포함하여 여러 의료분야에서 효과적이라는 주장이 제기된 이후, 여러 연구자들은 국소자극효과(effect of local stimuli), 신경반사반응(neural reflexive response), 체액성 유출반응(humoral outflow response), 그리고 플라시보 효과(placebo effect)와 같은 다양한 방식으로 침의 잠재적 기전에 대한 설명을 시도해 왔다.

동물모델을 이용하거나 때로는 인체에서 수행된 몇몇 생리적 연구는 침의 진통작용을 설명해 왔고 그동안 많은 증거를 얻기도 하였다^{1)~6)}.

침의 효과가 신경계(neural)에 의한 것인 듯, 체액성(humoral) 혹은 신경-면역계간(neuro-immunological)의 상호 작용에 의한 것인 현재 고려되고 있는 작용경로에 상관없이, 침의 작용경로에 뇌가 관여된다는 사실은 필수적인 것으로 생각된다. 중추신경계(central nervous system ; CNS)는 입력정보와 출력정보 즉 자극(혹, 구심성 ; afferent)과 반응(혹, 원심성 ; efferent) 사이의 정보처리를 위해서 필수적인 네트워크이다. 중추신경계(CNS)는 자율신경작용, 학습과 기억 같은 인지작용 및 다양한 생리작용을 조절하고, 통증을 비롯한 스트레스, 에너지대사, 면역기능 등에 관계되는데 이들은 모두 생존에 필수적인 요인들이다. 이러한 사실이 침에 대한 연구가 과거의 경락이나 기에 기초한 고전적인 접근보다는 신경과학에 기초한 연구로 방향이 설정되어야만 하는 까닭이라 할 수 있다.

최근의 연구 중에, 70년대 중반부터 90년대 초에 시작된 기능성자기공명영상술(functional magnetic

resonance imaging ; fMRI)이나 양자방출단층촬영술(positron emission tomography ; PET)같은 기능성뇌영상촬영술(functional brain imaging)이 신경과학연구에서 두각을 나타내고 있다. 침 연구에 대한 앞으로의 방향은 분자생물학(molecular science)과 약물동력학(pharmacokinetics)을 겸비한 신경 영상촬영(neuro-imaging) 쪽으로 설정되어야 할 것으로 생각된다^{7)~15)} 이러한 생체에 무해한(in-vivo non-invasive) 기능성신경영상촬영장비는 공간적(해부학적), 시간적(시간의존적)으로 신경활동을 직접 관찰할 수 있는 기회를 제공하고 또한 그에 따른 정량적 분석(quantitative analyses)을 가능하게 함으로써 신경과학에 대한 관점을 혁신하였으며, 기존의 사고방법을 바꾸어 놓았다.

영상촬영술이 발달함에 따라, 침자극과 특정 대뇌피질 영역간(specific cortical areas)의 가능한 상관성을 관찰하기 위한 시도가 이루어졌으며, 실제로 상당한 상관성이 관찰되고 있다. 이제는 침자극의 결과로 나타난 어떤 특정한 대뇌피질영역의 활성을 시각화하는 것이 가능하게 되었고,¹⁶⁾²²⁾ 이러한 발견은 이와 같은 장비를 사용함으로써 침 연구가 객관적 증거에 근거한 연구로 도약할 수 있으며 지금까지 다른 어떤 기술로도 가능하지 않았던, 보다 명확하고 모호하지 않은 결과제시의 가능성에 대한 확신을 주었다¹⁶⁾¹⁷⁾.

본 논문은 신경-면역 생리학(neuro-immuno-physiological bases), 분자생물학(molecular bases)¹⁸⁾¹⁹⁾, 기능성뇌영상촬영술(functional brain imaging)^{20)~22)}에서 얻어진 증거에 근거하여 최근에 전개된 침에 대한 과학적인 면을 고찰하고자 한 논문이다. 또한 침작용 기전에 관한 본 가설은 기존의 이용 가능한 데이터 뿐만 아니라 스트레스 유발 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis ; HPA axis)²³⁾, 콜린성(Cholinergic) 항염증 작용과 관계된 신경-면역 상

호작용(neural-immune interaction)¹⁸⁾²⁴⁾²⁵⁾, 그리고 신경영상촬영결과(neuro-imaging evidences)에 근거²⁰⁾²¹⁾²²⁾하여 제시하고자 시도하였다.

면역, 신경자극, HPA axis 가설(Immune, neural stimulation, and HPA axis hypothesis)¹⁸⁾²³⁾

최근 트레이시의 논문(recent review by Tracey)¹⁸⁾은 자율신경계와 면역기능간의 상호작용과 뇌의 정보교환 기능을 설명하고 있다. 그의 논문은 침 치료기전의 형성과 이해에 대하여 흥미롭고도 중요한 단서를 제시하고 있다. 예를 들면, 염증에 대한 정보(inflammatory information)는 감각신경을 통해서 입력신호가 처리되는 시상하부(hypothalamus)로 전달되며 그후 자율신경계를 통하여 항염증반응출력(anti-inflammatory output)이 나타난다는 것이다. 침의 작용이 면역계(immune system)에 포함될 것이라는 생각은 최근 많은 임상경험에 의해 지지되고 있으며, 또한 침이 면역조절(immune modulation)에 영향을 미칠 수도 있다고 추정되어 왔다.²⁶⁾²⁷⁾ 비록 실제적 과학적 근거들이 아직 인정되지 않았지만 트레이시의 논문은 중요한 기여를 하고 있다. 조금 더 구체적으로 말하면, 종양괴사인자(tumor necrosis factor ; TNF)와 다른 시토카인(cytokines)이 뇌에 존재하고 염증 면역계와 직접 관계하고 있는 것이 발견되었으며, 이들은 뇌와 교신함으로써 부교감신경계(parasympathetic autonomic nervous system)의 경로를 통하여 신경적유출신호(neural outflows)를 내보내고 있다.²⁵⁾²⁸⁾ 부교감신경계의 신경말단은 아세틸콜린(ACh)을 유리하며 최종적인 면역계와의 상호작용은 종양괴사인자(TNF)나 인터루킨-1(interleukin-1; IL-1)같은 염증조절물질(inflammatory cytokines)을 억제시키는 것으로 생각된다. 이와 같은 염증조절 물질에 대한 콜린성 억제는 새로운 관찰이며 침의 기전을 이해하는데 있어서 중요한 역할을 할

수 있을 것으로 생각된다.²⁵⁾

혈액수송 경로(Blood-borne pathway) 또한 맨 아래구역(area postrema)과 뇌활밀기관(subfornical organ)을 포함하는 뇌실주위영역(circumventricular area)을 통하여 영향을 미친다.^{23),29)} 미주신경(vagus nerve)과 관계된 등쪽미주신경복합체(Dorsal vagal complex)와 등쪽운동핵(Dorsal motor nucleus)은 순환하는 종양괴사인자(TNF) 농도에 반응하는 것으로 알려져 있으며 이들은 그후 시토카인(cytokine) 합성을 억제할 글루코코르티코이드(glucocorticoids)의 유리를 유도하는 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)를 활성화시키는 것으로 알려져 있다.³⁰⁾ 미주신경자극과 염증부위에 대한 항염증효과로써 작용하는 반사효과(reflexive effects)에 대한 트레시의 발상에 의하면^{18),24),25),29)}, 구심성 미주신경자극 가설은 체액성 기전과 신경적 기전을 통하여 반사적 항염증신호를 유도하기 위하여 상부척수부위(supra-

spinal level)로 전도될 구심성 체신경적 침자극신호(afferent somatic acupuncture signals)를 포괄하는 체신경자극(somatic stimulation)으로까지 확장될 수 있다. 트레시의 모델에 근거하여, 본 논문에서는 <Fig. 1>에서 설명된 바와 같이 침작용에 관하여 모두 세가지 다른 형태의 양식이 주시될 수 있다; 구심성 미주신경-침 혹은 구심성 미주신경자극(AV-Acupuncture ; Afferent Vagus nerve -Acupuncture or the afferent vagus nerve stimulation), 원심성 미주신경-침 혹은 원심성 미주신경자극(EV-Acupuncture ; Efferent Vagus nerve -Acupuncture or the efferent vagus nerve stimulation), 구심성 체신경-침 혹은 구심성 체신경자극(AS-Acupuncture ; Afferent Somatic nerve -Acupuncture or the afferent somatic nerve stimulation). 이와 같이 각각 다른 원심성 혹은 구심성

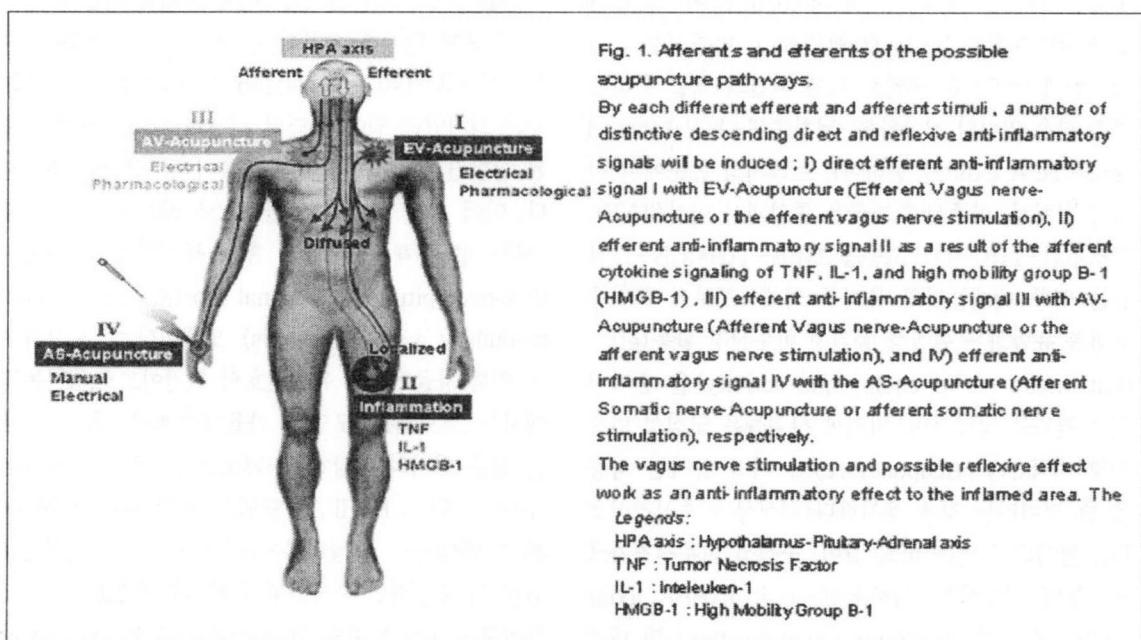


Fig. 1. Afferents and efferents of the possible acupuncture pathways.

By each different efferent and afferent stimuli, a number of distinctive descending direct and reflexive anti-inflammatory signals will be induced; I) direct efferent anti-inflammatory signal I with EV-Acupuncture (Efferent Vagus nerve -Acupuncture or the efferent vagus nerve stimulation), II) efferent anti-inflammatory signal II as a result of the afferent cytokine signaling of TNF, IL-1, and high mobility group B-1 (HMGB-1), III) efferent anti-inflammatory signal III with AV-Acupuncture (Afferent Vagus nerve -Acupuncture or the afferent vagus nerve stimulation), and IV) efferent anti-inflammatory signal IV with the AS-Acupuncture (Afferent Somatic nerve -Acupuncture or the afferent somatic nerve stimulation), respectively.

The vagus nerve stimulation and possible reflexive effect work as an anti-inflammatory effect to the inflamed area. The legends:

HPA axis : Hypothalamus-Posterior Pituitary-Adrenal axis
TNF : Tumor Necrosis Factor
IL-1 : Interleukin-1
HMGB-1 : High Mobility Group B-1

<Fig. 1>

자극(원심성 미주신경 자극(EV-Acupuncture), 염증부위, 구심성 미주신경자극(AV-Acupuncture), 구심성 체신경 자극(AS-Acupuncture))으로부터 몇몇의 특이적인 하행성 직접 항염증 신호 및 반사적인 항염증 신호(descending direct and reflexive anti-inflammatory signals)가 유도 될 수 있을 것이다. 즉 i) 원심성 미주신경 자극(EV-Acupuncture)에 의한 직접 원심성 항염증 신호 I (미주신경의 등쪽운동핵(dorsal motor nucleus of vagus ; DMV를 통하여)), ii) 종양괴사인자(TNF), 인터루킨-1(IL-1), 고운동그룹B-1 (high mobility group B-1 ; HMGB-1)과 같은 시토카인(cytokine)의 구심성 신호에 의한 결과로서 원심성 항염증신호II(고립로핵(nucleus of solitary tracts ; NTS)과 아마도 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)을 통하여), iii) 구심성 미주신경자극(AV-Acupuncture)에 의한 원심성 항염증 신호III(고립로핵(NST), 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)을 통하여), iv) 구심성 체신경 자극(AS-Acupuncture)에 의한 원심성 항염증신호 IV(고립로핵(NST), 미주신경의 등쪽운동핵(DMV)을 제외한 다른 뇌간의 핵을 통하여) 것과 넓은 의미의 시상하부-뇌하수체-부신축(broad sense HPA axis)을 통하여). 트레시의 논문에서 시사된 것처럼, 미주신경 자극은 종양괴사 인자(TNF), 인터루킨-1(IL-1), 고운동그룹 B-1(HMGB-1)과 같은 염증 매개물질의 유리를 억제하므로써 항염증 효과를 유발하는 원심성 콜린성 미주신경 활동(efferent vagus nerve cholinergic activity)을 증가시키는 결과를 냈았으며, 이러한 사실들은 구심성 미주신경 자극(AV-Acupuncture)이 이와 유사한 작용을 할 것이라는 것을 제시한다(원심성 미주신경신호 III). 암시되어 있는 바와 같이, 구심성 미주신경자극으로부터 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)을 통한 상부척수반사(supra spinal reflex) 및 내장 영역(visceral areas)에 국한된 광범위하고 비특이적인 반사 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

따라서 가장 빈번하고 광범위하게 사용되고 있는 구심성 체신경 자극과 같은 침자극은 이와 유사한 효과가 있을 것이며, 원심성 신경신호IV에서 나타난 것처럼 교감신경과 미주신경이 집중된 훨씬 광범위하고 방대한 원심성 신경활성을 나타낼 수도 있으며 또한 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)을 통하여 작용할 수 도 있을 것이다<참조 Fig. 2>.

따라서 다양한 형태의 침자극이 위의 여러 양식 중에 하나로 분류될 수 있다는 것과 또한 체액성 및 신경적 유출신호(humoral and neural outflow)를 통하여 작용한다는 것을 짐작할 수 있다<참조 Fig. 1과 Fig. 2>.

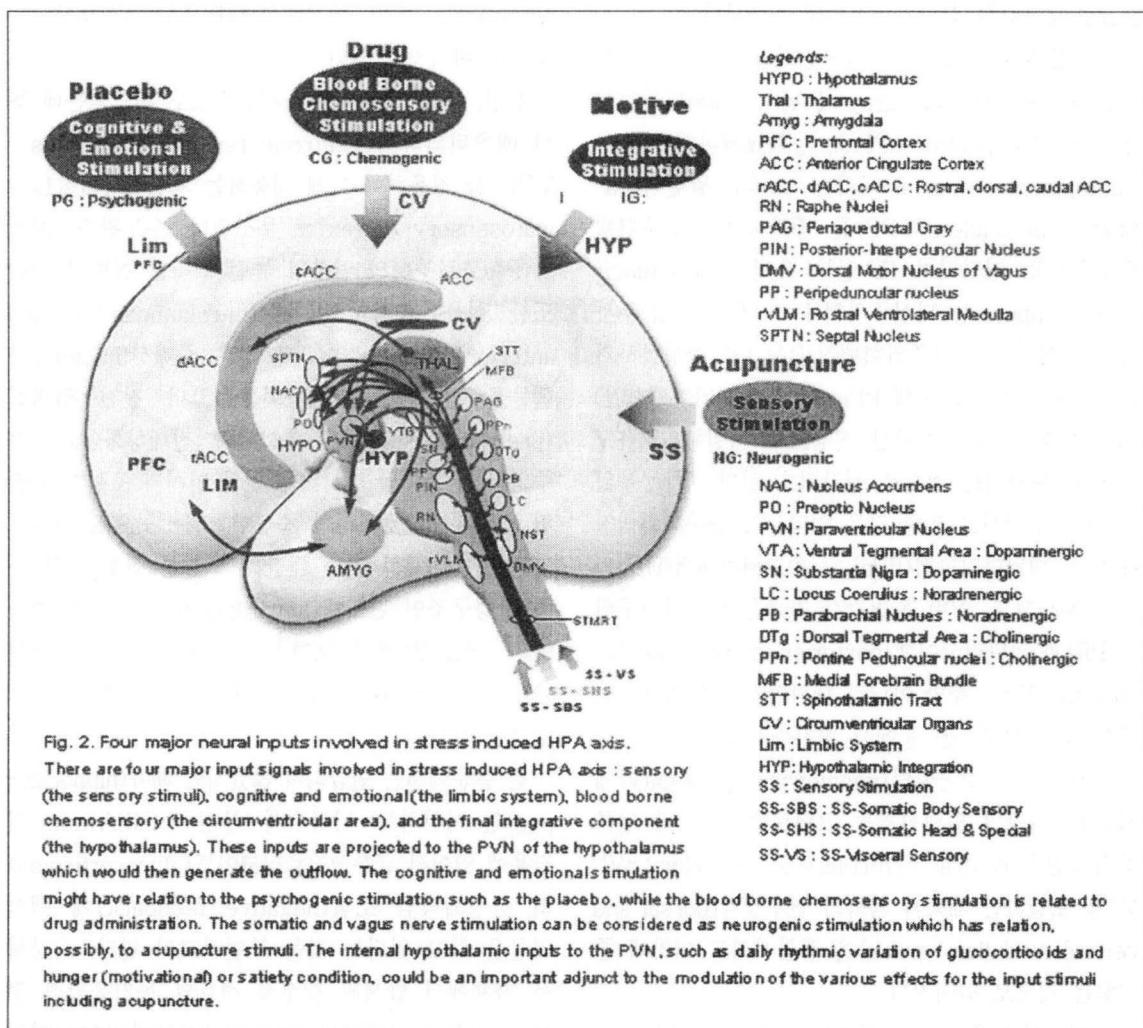
신경기반과 시상하부 뇌실주위핵(PVN)으로 향한 상향성 신경회로(Neural substrates and afferents to the paraventricular nucleus(PVN) of the hypothalamus)²³⁾

지금까지의 고찰된 바를 더욱 구체화 하는데 있어서, 중요한 단서를 제공할 수 있는 스트레스와 관련된 신경회로(stress-related circuit)를 주시하는 것은 의미있는 일이며 몇몇 신경회로들은 침과 관계된 실험결과를 설명하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 이에 가장 적합한 모델은 스트레스 유도성 시상하부-뇌하수체-부신피질 혹은 부신수질 축(hypothalamic-pituitary-adrenal cortex or adrenal medullary axis ; HPA axis) 모델이다.²³⁾ 시상하부는 또한 자율신경계 유출신호의 원천이므로, 본 논문에서는 스트레스 모델을 자율신경계기능을 포함하는 넓은 의미의 시상하부-뇌하수체-부신 축(broad sense-HPA ; BSHPA) 모델로 확장하여 제시한다. 본 모델에서는 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)의 중심핵인 시상하부의 뇌실주위핵(PVN)으로 들어오는 4가지 주요 입력 신호를 중심으로 고찰하여 보았다. 뇌실주위핵(PVN)으로의 4가지 주요 입

력신호는 <Fig. 2>에 나타난 것과 같이 변연계(전전두엽피질과 함께) (limbic system(together with prefrontal cortex ; PFC LIM)), 뇌실주위영역(circumventricular areas), 감각신경자극 그리고 시상하부 자체로부터 집중된다. 이들 4가지 입력신호는 스트레스로 유발되는 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)에 관계된 핵들과 연결되는 것으로 보여

진다. 그러나 본 논문은 침에 대한 것으로 제한할 것 이므로, 단지 감각자극에 대하여만 고찰하고자 한다.

4가지 구심성 입력신호 중에서, 침과 가장 가깝게 관계된 주요 구심성 신호는 감각신경 자극(sensory stimulation ; SS)일 것이다. 감각신경 자극은 3개의 주요 입력신호로 구성되며, 이를 구심성 신호는 뇌간 영역에 있는 다양한 신경핵들의 활성화를 통하여 뇌



<Fig. 2>

실주위핵(PVN)으로 투사될 것이다. 이와 같은 감각신경 자극에는 체간으로부터의 자극신호(somatic-body sensory ; SS-SBS), 구심성 체성 감각과 특별 감각으로 구성된 두면부로부터의 자극신호(somatic head and special-sensory ; SS-SHS, 안면 체성 감각 뿐만 아니라 시각 청각과 같은 특별 감각 입력 신호) 그리고 내장으로부터의 구심성 신호가 포함되며(visceral sensory ; SS-VS), 이와 같은 감각자극신호들이 침과 관련된 신경원성 요인(neurogenic components)의 감각자극신호에 해당된다.

대부분의 체성 감각 자극은 중뇌의 수도관주위 회백질(periaqueductal gray ; PAG), 대뇌다리교핵(peduncular pontine ; PPn), 등쪽교뇌피개핵(dorsal tegmental nucleus ; DTg) 그리고 팔결핵(parabrachial nucleus ; PB)를 흥분시켜 뇌실주위핵(PVN)으로 전달되며 또 일부 유해자극신호(nociceptive inputs)는 뇌실주위핵(PVN)으로 직접 투사가 이루어져 수도관주위회백질(PAG)을 활성화하기도 한다. 대뇌다리교핵(PPn)과 등쪽교뇌피개핵(DTg) 신경은 모두 콜린성 신경으로 뇌실주위핵(PVN)으로 투사되는 것으로 생각되고 있다. 얼굴 부위의 체성 입력신호 또한 같은 영역(수도관주위회백질(PAG), 대뇌다리교핵(PPn), 등쪽교뇌피개핵(DTg))으로 투사되고, 어떤 특별감각 자극은 대뇌다리주위핵(PP)과 뒤다리사이핵(posterior interpeduncular nucleus ; PIN) 뿐만 아니라 대뇌다리교핵(PPn), 등쪽교뇌피개핵(DTg) 등에서 종지하기도 한다.

기하학적인 접근방법(geometrical proximity)에 의하면, 내장의 입력신호는 고립로핵(NTS)과 입쪽 복외측연수(rostral ventrolateral medullar ; rVLM)을 포괄하는 배측과 복측의 연수영역(dorsal and ventral medullary areas)을 흥분시키고 이곳에 종지하는 것으로 믿어진다.

고립로핵(NTS)과 청색반점(locus coeruleus ; LC)는 두개의 주요한 노아드레날린성 뉴런이 분포

한 부위(noradrenergic neuronal areas)로 그들의 출력신호는 안쪽앞뇌다발(medial forebrain bundle ; MFB)을 통하여 뇌실주위핵(PVN)으로 투사되며, 입쪽복외측연수(rVLM) 영역에 있는 뉴런들은 아드레날린성(adrenergic) 뉴런으로 또한 안쪽앞뇌다발(MFB)을 경유하여 뇌실주위핵(PVN)으로 투사된다. 비록 뇌실주위핵(PVN)과 직접적인 관계는 잘 알려져 있지 않지만, 배쪽솔기핵(ventral raphe nuclei ; VRN)에 있는 세로토닌성 뉴런(serotonergic neurons)들 또한 뇌실주위핵(PVN)으로 투사되는 것으로 여겨지고 있다.

한편, 체성 감각정보는 시상으로도 전달되는데 특히 배쪽뒤외측핵(ventroposterolateral nucleus ; VPL)을 경유하여 그에 대응하는 체성감각피질(somatosensory cortex)로 투사된다. 수도관주위회색질(PAG)로부터의 일부의 뉴런과 다른 콜린성 뉴런 또한 섬유판속핵과 앞쪽핵(intralaminar ; IL and anterior nucleus ; AN)과 같은 중간선(midline)의 핵들을 경유하여 전대상회(ACC)나 전전두엽피질(prefrontal cortex)로 투사된다. 전대상회(ACC)는 주의집중, 통증의 정서적 요인의 인식과 조절이 포함된 입력통증신호처리의 중심이 되는 곳으로 여겨지고 있다.³²⁾ 체성 또는 내장의 구심성 신호 또한 통증 활성구조인 편도체(amygdala)로 투사되며 결국에는 <Fig. 2>에서 보여지는 바와 같이 종말판선(stria terminalis)을 경유하여 뇌실주위핵(PVN)으로 투사된다.

본 논문에서는 언급되지 않았지만 해마(hippocampus)는 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)의 작용에 있어서 글루코코르티코이드(glucocorticoids)의 음성되먹임 조절(negative feedback)에 핵심 역할을 하고 있다는 것을 부연하고자 한다. 시상하부 자체에서 발생된 감정적 정보와 동기유발적 정보가 가해진 입력신호들은 시상하부에 있는 여러 신경핵들에 의해서 통합되며 출력신호를 발생시키

는 뇌실주위핵(PVN)으로 투사된다. 이들 4가지 주요 입력신호(감각자극(sensory stimulation ; SS), 변연계(limbic system ; LIM), 뇌실주위기관(circumventricular organs ; CV), 시상하부통합(hypothalamus integ-ration ; HYP))는 <Fig. 2>에 나타나 있으며 본 논문에서는 플라시보, 약물, 동기유발, 침과 같은 일반 상식 용어와 연결하여 설명하였다. 혈류내 화학적 감각 자극(blood-borne chemosensory stimulation)은 약물투여와 관련성이 있는 반면에, 인지자극과 감정자극은 플라시보 효과와 같은 정신원성 자극(psychogenic stimulation)과 더욱 밀접한 관계가 있음을 암시하고 있다. 이와 유사하게 체성신경자극이나 미주신경자극은 침자극과 관련된 신경원성 자극(neurogenic stimulation)으로 간주 할 수 있을 것이다. 결국 뇌실주위핵(PVN)으로 투사되는 글루코코르티코이드(glucocorticoids), 배고픔(hunger) 혹은 포만감(satiety) 등의 일상적 주기변화 같은 시상하부 내부에서 발생한 입력 신호는 침을 포함한 입력신호 및 여러가지 작용을 조절하는 주요한 부가요인이 될 수 있다.

시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)은 글루코코르티코이드(glucocorticoids) 양이 가장 적을 때(주로 밤에) 가장 민감한 예가 되듯이, 인체는 글루코코르티코이드(glucocorticoids)가 낮은 상태일 때 입력자극에 대하여 가장 민감하며 또한 대처해야 할 변화에 대하여 가장 취약하게 된다²³⁾.

시상하부로부터의 원심성(출력) 신호(Efferents from the hypothalamus)^{18).23).25).29)}

침자극과 관련된 뇌실주위핵(PVN)에서(아마도 또한 시상하부의 뇌실주위핵(periventricular nucleus)과 궁상핵(arcuate nucleus)에서)의 주요 원심성 출력신호는 5가지의 특유한 경로를 경유하여 전달되는 것 같다; 첫째는 체액성 경로(humoral pa-

thway)로서, 이는 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)으로부터 시작되어 혈류를 타고 신체조직과 뇌의 여러 기관에 투영된다. 그중의 하나가 대식세포(macrophages)와 같은 면역 관련 백혈구(leucocytes)가 발현된 염증부위로 가는 경로이며 또 다른 하나는 <Fig. 3>에 나타난 것과 같이 상부척수증추신경계(supra-spinal CNS)로 가는 경로이다. 체액성 경로는 염증부위에 있는 대식세포를 그 표적으로 하며, 이곳에 글루코코르티코이드(glucocorticoids), 멜라닌세포자극호르몬(melanocyte stimulating hormone), 스페르민(spermine), 옥시토신(oxytocin)과 같은 항염증 호르몬 그리고 인터루킨-10(IL-10)과 같은 항염증 시토카인(cytokines)을 분비한다. 이들 호르몬과 시토카인(cytokines)은 중앙파사인자(TNF), 인터루킨-1(IL-1), 고운동그룹 B-1(HMG B-1)과 같은 염증유발 시토카인(cytokines)에 대한 억제제로써 대식세포에 작용하며, 그로써 염증과 통증을 감소시킨다. 다른 체액성 출력신호는 베타-엔도르핀(β -endorphin)을 유리하는 경로이다. 뇌실주위핵(PVN)으로부터 유리된 부신피질자극호르몬분비호르몬(corticotrophin releasing hormone ; CRH)은 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone ; ACTH)과 베타-엔도르핀(β -endorphin) 모두의 전구체인 뜬아편흑색소피질자극호르몬(proopiomelanocortin ; POMC)을 활성화시키므로, 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)이 뇌의 여러 영역으로 투영되는 베타-엔도르핀(β -endorphin) 분비를 유도하는 것은 가능한 일로, 즉 베타-엔도르핀(β -endorphin)은 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)의 활성화된 결과로써 분비되는 것으로 생각된다. 또한 시상하부의 뇌실주위기관(periventricular organs)과 궁상핵(arcuate nucleus)이 외부의 자극을 받았을 때 역시 베타-엔도르핀(β -endorphin)을 분비하는 것도 가능할 것으로 생각된다.

둘째는 체액성 경로와 동시에 신경회로를 통한

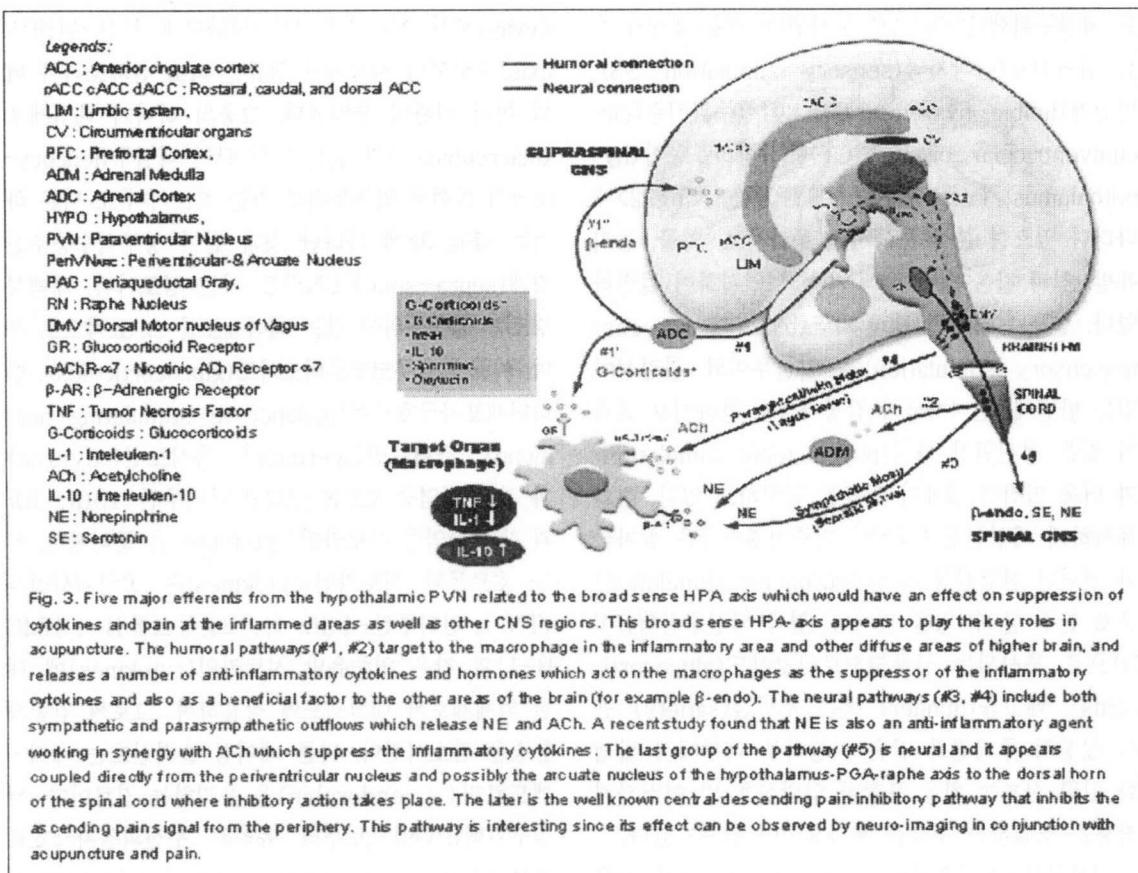


Fig. 3. Five major efferents from the hypothalamic PVN related to the broad sense HPA axis which would have an effect on suppression of cytokines and pain at the inflamed areas as well as other CNS regions. This broad sense HPA-axis appears to play the key roles in acupuncture. The humoral pathways (#1, #2) target to the macrophage in the inflammatory area and other diffuse areas of higher brain, and releases a number of anti-inflammatory cytokines and hormones which act on the macrophages as the suppressor of the inflammatory cytokines and also as a beneficial factor to the other areas of the brain (for example β -endo). The neural pathways (#3, #4) include both sympathetic and parasympathetic outflows which release NE and ACh. A recent study found that NE is also an anti-inflammatory agent working in synergy with ACh which suppress the inflammatory cytokines. The last group of the pathway (#5) is neural and it appears coupled directly from the periventricular nucleus and possibly the arcuate nucleus of the hypothalamus-PGA-raphe axis to the dorsal horn of the spinal cord where inhibitory action takes place. The latter is the well known central-descending pain-inhibitory pathway that inhibits the ascending pain signal from the periphery. This pathway is interesting since its effect can be observed by neuro-imaging in conjunction with acupuncture and pain.

〈Fig. 3〉

(neural as well as humoral) 출력신호를 겸비한 경로이다. 노르에피네프린(Norepinephrine ; NE)을 분비하는 교감신경과 아드레날린피질을 통한 체액성 경로는 전통적으로 심박동의 증가나 혈관수축과 같은 역행적인 작용(adverse effects)이 알려져 있으나 이것 역시 일련의 작용을 통하여 염증과 통증을 억제하는 것으로 최근에 알려졌다.

셋째는 신경회로로서 시상하부에서 기시하는 자율신경계의 교감신경축(hypothalamus-autonomic-sympathetic axis ; HAS axis)으로부터 기시하여 척수를 경유하는 노에피네프린성(noradrenergic)

교감신경출력신호를 통한 신경적 경로이다. 통상 노르에피네프린(NE)은 아세틸콜린(Ach)에 반대되는 흥분성 신경전달물질로 간주되지만, 염증유발 cytokines을 억제하는 ACh과 협력작용을 하는 항염증인이기도 하다.^{18,25)}

넷째는 콜린성 신경인 미주신경을 통한 경로로, 대식세포의 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nicotinic acetylcholine receptor)인 nAChR-(7과 상호작용하여 TNF와 IL-1의 생성과 반출을 억제한다.²⁵⁾ 콜린성 경로의 항염증효과는 새로이 발견된 것으로, 구심성 미주신경자극에 따른 원심성 미주신경의 작용에

중요한 항염증작용이 있을 가능성을 강력히 시사하며 이것은 또한 침의 효과 중 하나인 통증제어와 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다.^{24),31)}

다섯째는 신경적 경로이다. 이 경로는 교감신경이나 부교감신경이 아닌 직접 시상하부의 뇌실주위핵(periventricular nucleus)이나 궁상핵(arcuate nucleus)로부터 수도관주위회색질(PAG)을 거쳐 솔기핵(raphe nucleus)과 척수의 후각(dorsal horn)으로 연결되는 경로를 말한다. 이 신경적 경로는 말초로부터 상행하는 통증신호 경로상에 작용하는 잘 알려진 중추성 하행성 통증 억제 경로(central-descending-pain-inhibitory pathway)이다.^{2),4)} 이 경로는 아래에서 거론되는 것처럼 침과 통증을 결합한 신경영상촬영에 의하여 관찰될 수 있기 때문에 매우 흥미롭다. Table 1에 체신경이나 미주신경자극에 따른 적절한 출력경로에 대한 요약이 제시되어 있다 <Fig. 3과 비교>.

II. 고 찰

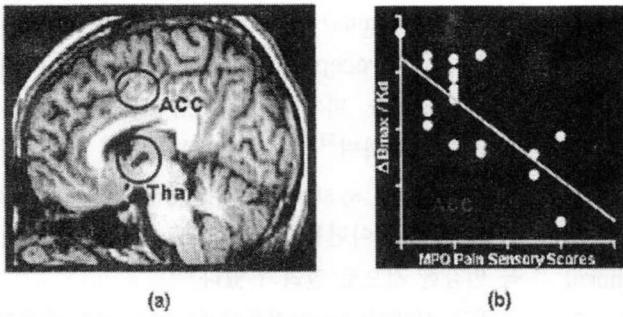
본 논문은 실험결과와 기존의 모델들을 합쳐서 침의 기전의 합리성을 강조하고 또한 침의 기전을 설명하는 가설을 만들어 보고자 하는데 그 목적이 있다. 이를 뒷받침하는 다음의 몇가지를 고찰해 보자.

i) 양자방출단층촬영술(PET) 이미지에 나타난 지속적인 통증자극에 대한 아편유사체(opioid) 수용체점유율의 변화(Zubieta et al. 2001)²⁰⁾

신경과학 분야에서 침 기전을 뒷받침하는 가장 설득력 있는 근거는 Zubieta 등의 뮤-아편유사체(μ -opioid) 수용체에 대한 연구이다.²⁰⁾ 쥐와 인간 뇌에 원천적으로 존재하는(내생적) 아편유사체(opioid) 수용체 연구에 따르면, 아편유사체(opioid) 수용체는

전대상회(ACC), 해마(hippocampus) 그리고 대부분의 시상(thalamus)과 같은 특별한 영역에 분포되어 있다. 수용체(receptors)는 진통작용과 같은 관련된 행위에 영향을 미치는 일상리듬(diurnal rhythm)에 따라 변화하며³³⁾, 일반적으로 뇌에서 내측통증계(medial pain system)가 외측통증계(lateral pain system)보다 아편유사체(opioid) 작용에 대하여 더욱 민감한 것으로 알려져 있다.³⁴⁾

최근 선택적 뮤-아편유사체(μ -opioid) 수용체의 추적 방사성 동위원소(radiotracer)인 C-11 카르펜타닐(C-11 carfentanil)을 이용한 양자방출단층촬영술(PET) 실험 결과는 지속적 통증(neurogenic, 그러므로 침자극과 유사한) 스트레스가 넓은 의미의 시상하부-뇌하수체-부신 축(BS HPA axis)^{20),23)}을 통하여 내생적 아편유사체(opioid) 분비를 촉진하며, 특히 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus)을 포함하는 뇌실주위기관(periventricular organs)에서 시작하여 일어나고 있다는 것을 뒷받침하고 있다. <Fig. 4(a)>에 통증과 함께 투여된 C-11 카르펜타닐(C-11 carfentanil)(외인성 아편유사체 ; an exogenous opioids)에 기인한 뮤-아편유사체(μ -opioid) 수용체 활성에 대한 양자방출단층촬영술(PET) 이미지 예가 보여지고 있다. 또한 <Fig. 4(b)>에서는 통증 스트레스 스코어(MPQ score ; McGill Pain Questionnaire score)에 따른 외인성 아편유사체(opioids)의 활성 변화가 나타나 있다. 본 자료는 양자방출단층촬영술(PET) 데이터에서 활성도의 감소는, 지속적 통증에 의하여 생성된 내인성 아편유사체(opioids) 분비의 증가를 의미한다는 것을 시사한다. 즉 내인성 아편유사체(opioids) 분비가 증가 할수록 외인성 아편유사체(opioids)가 뮤-아편유사체(μ -opioid) 수용체에 결합할 확률이 적어지는 것이다. <Fig. 4(a)>에서 보여진 첫번째 이미지는 초기의 추적 방사성 동위원소 C-11의 처음의 활성도를 나타내고 있다. 나타난 바와 같이, 특히 전대상회(ACC)와 시

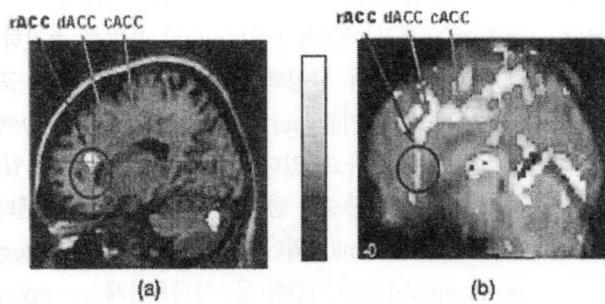


Legends: ACC: Anterior Cingulate Cortex, Thal.: Thalamus
 $\Delta B_{\text{max}} / K_d$: Difference in endogenous opioid release or binding to the μ -opioid receptors between the control without pain and the pain experiences as a function of pain strength.

Fig. 4. Regional μ -opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain observed with C-11 Carfentanil by PET.

The increased activities in the ACC and the thalamic area, the pain signal processing and relay stations, respectively, suggest that pain stress enhances the release of endogenous opioids at specific areas where pain signal processing is believed to be performed, in this case, the ACC. The decrease in activity seen by PET data and the pain stress score (MPQ score; McGill Pain Questionnaire core) means the increased release of the endogenous opioids as the sustained pain stress increases.

<Fig. 4>



Legends: rACC cACC dACC : Rostral, caudal, and dorsal ACC

Fig. 5. Placebo effect with pain and pain signal processing observed by PET and fMRI (Petrovic et al. 2002, Cho et al. 2002, and Cho et al. 2003).

(a) Placebo effect with pain and resulting expression of opioids observed by PET. The increase of rCBF induced by placebo was similar to the one by real opioids in the pain processing areas, such as the rACC and the PAG. (b) Cortical activation due to pain stimulation observed by fMRI. Note the similarity in activation of the rACC in PET and fMRI suggesting that the rACC is a possible pain modulating center.

<Fig. 5>

상(통증신호 처리 및 전달부위)에서 증가된 활성이 보인다. 이 일련의 자료는 통증신호 처리가 수행되는 곳으로 생각되는 특별 영역인 대상회(cingulate cortex or ACC)³²⁾ 와 통증신호 전달영역인 시상에서 통증스트레스가 내인성 아편유사체(opioids) 분비를 증가 시킨다는 것을 시사하고 있다. 따라서 지속적인 통증 스트레스와 침자극과는 유사성이 있는 것을 알 수 있다.

ii) 국소 뇌혈류에 대한 아편유사체(opi-

oids)와 플라시보(placebo ; psychogenic-stimulation) 효과^{21),22),42)}

근간에 부각되고 있는 또 하나의 흥미로운 진전은 Petrovic 등에 의해 보고된 플라시보 연구이다.²¹⁾ 그들의 연구 가운데, 전대상회(ACC) 와 또 다른 통증신호 관련 영역인 수도관주위회색질(PAG), 시상 등에서 플라시보와 아편유사체(opioid) 투여에 의하여 유사한 국소 뇌혈류 반응이 유도된다는 사실을 명확하게 보이기 위한 시도가 있었다. 흥미로운 것은 아편유사체(opioid) 투여(remifentanil)와 플

라시보(saline)에 의해서 입쪽전대상회(rostral AC C ; rACC)가 공통적으로 활성화되었다는 사실이다. 플라시보에 의해서 유도된 국소뇌혈류의 증가는 <Fig. 5>에서 보여지는 것처럼 입쪽전대상회(rAC C) 같은 통증처리영역에서 실제 아편유사체(opioids)에 의한 국소뇌혈류증가와 유사하였다. 플라시보와 함께 주어진 통증자극에 의해서 입쪽전대상회(rAC C)에서 증가된 혈류는 플라시보가 외인성 아편유사체(opioid ; remifentanil)투여와 유사한 내인성 아편유사체(opioids)를 유도했다는 것을 시사하는 것이다.

또 다른 뇌영상 실험인 기능성자기공명영상술(fMRI)에서도 주요한 통증신호처리 센터이며 통증조절에 관계된 부위로 생각되는 입쪽전대상회(rAC C)에서 국소 뇌혈류 증가가 있었다. 기능성자기공명영상술(fMRI)을 이용한 실험에서 관찰된 이와 유사한 결과는(Cho et al. 2002 and other data by Cho et al, unpublished)^{22), 41)} <Fig. 5(b)>에 나타난 바와 같이 입쪽전대상회(rACC) 영역이 통증처리 기전에 중요한 역할을 하고 있다는 것을 강력하게 시사하고 있다.

또한, 시간에 따라 분석된 기능성자기공명영상술(fMRI) 데이터는 입쪽전대상회(rACC)가 통증을 없애주는 작용을 하거나 혹은 수도관주위회색질-솔기핵-척수 축(PAG-raphe-spinal cord axis)^{35), 37)}과 같은 전통적으로 잘 알려진 다른 전통조절 뇌영역과 결합하므로써 통증제어 자체를 발동시키는 통증조절에 기능적 역할을 한다는 것을 암시하는 것으로 주로 마지막 시기에 활성화 되는 것을 볼 수 있다. 입쪽전대상회(rACC)가 통증조절에 관여한다는 또 하나의 증거로는, Petrovic 등²¹⁾은 통증과 플라시보가 동시에 적용되었을 때 입쪽전대상회(rACC)와 뇌간에 있는 수도관주위회색질(PAG)에서의 활성이 동시에 일어났다는 것이다.

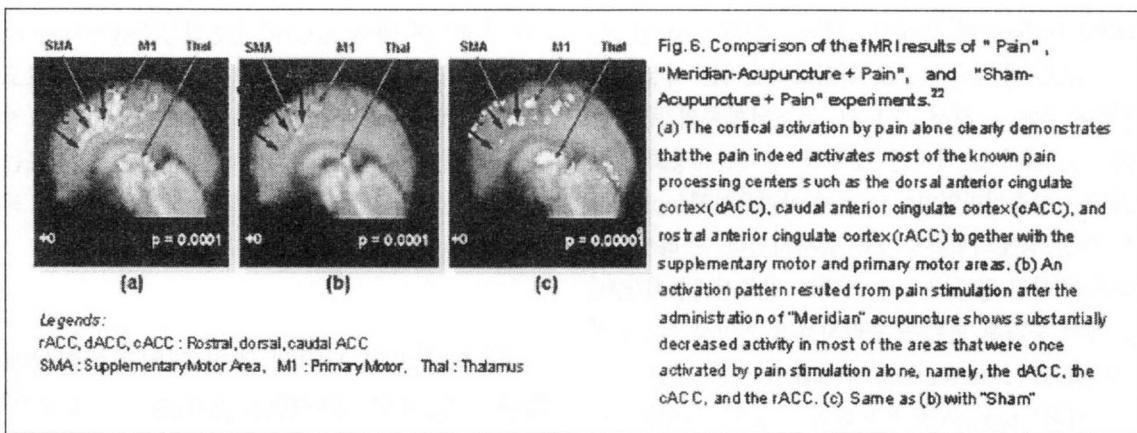
본 실험 결과는 넓은 의미의 시상하부-뇌하수체

-부신 축(BS HPA axis)이 정신원성(Psychogenic) 경로 뿐만 아니라 신경원성(Neurogenic) 경로도 같이 포함되어 있다는 사실을 말해주고 있으며, 정신원성 경로는 플라시보 효과에, 신경원성 경로는 침에 해당되는 것이 아닌가 하는 생각을 뒷받침 해주고 있다.

iii) 통증과 침자극에 의한 대뇌피질활성에 대한 기능성자기공명영상술(fMRI) 이미지²²⁾

단순 통증과 침을 놓은 후의 통증에 대한 최근의 기능성자기공명영상술(fMRI) 영상관찰은 몇몇 흥미로운 결과를 보여주고 있으며 기초적인 침의 기전을 알 수 있는 단서를 제시하고 있다. “단순 통증(Pain)” “경혈-침+통증(Meridian-Acupuncture +Pain)” “모의-침+통증(Sham-Acupuncture +Pain)”에 대한 가장 흥미로운 기능성자기공명영상술(fMRI) 결과 가운데 하나가 <Fig. 6>에 나타나 있다.

위의 3가지 실험 패러다임에 따른 실험결과에 대한 비교는 다음과 같은 결론을 제시 해주고 있다¹⁶⁾. anterior cingulate cortex ; dACC), 꼬리쪽전대상회(caudal anterior cingulate cortex ; cACC), 입쪽전대상회(rostral anterior cingulate cortex ; rACC)와 같은 잘 알려진 대부분의 통증처리센터와 함께 운동보조영역(supplementary motor), 운동영역(motor areas)를 활성화 시킨다는 것을 명확하게 시사하고 있다.^{38)~41)} 또한 시상은 통증감각신호를 대상회(ACC)를 포함한 상위 대뇌피질로 전달하는 역할을 하는 곳이므로, 예상했던 바와 같이 시상부위가 활성화되어 나타나있다. 비록 다른 대뇌피질 부위가 포함되고 활성화되었다 할지라도, 본 중간선 관절(midline view)는 전대상회(ACC)와 시상 뿐만 아니라 항상 일관되게 활성화되는 운동영역과 운동보조영역이 확고하게 가장 특이적으로 활성화된 대뇌피질 영역임을 명확히 나타내고 있다.



<Fig. 6>

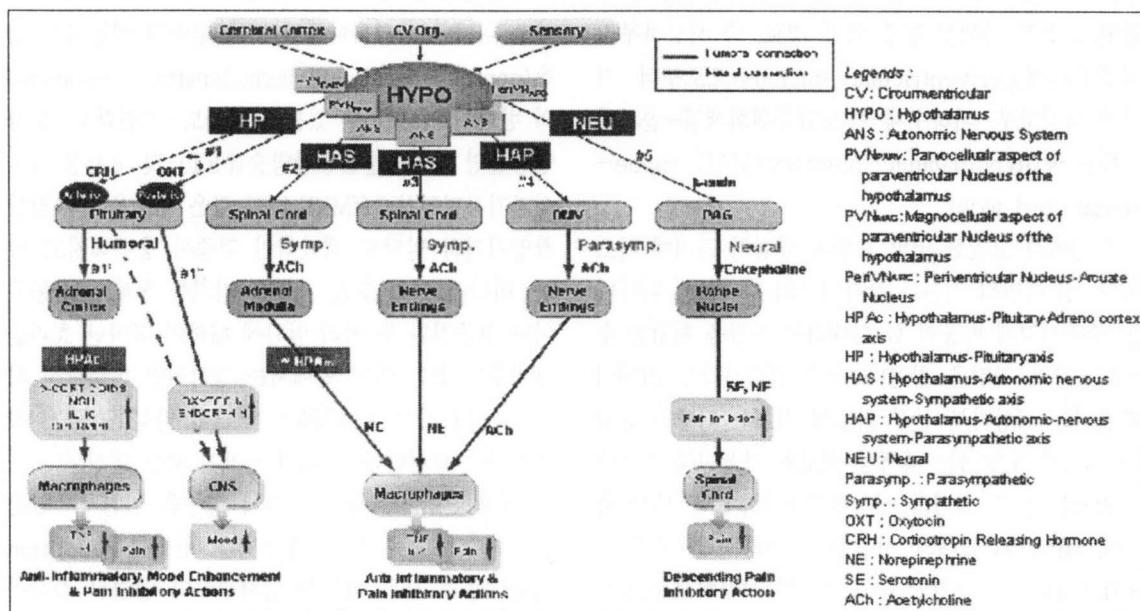
둘째 <Fig. 6>에서 침을 놓은 후의 통증자극으로부터 얻어진 활성 형태는 단순 통증에 의해서 운동 영역과 더불어 가장 잘 활성화되는 등쪽전대상회(dACC), 꼬리쪽전대상회(cACC), 입쪽전대상회(rACC)와 같은 대부분의 영역에서 크게 감소된 활성을 보여주며 시상 또한 활성이 감소되었다. 전통적으로 기술된 경혈에 근거한 침시술에 의한 활성 변화는 침시술이나 자극으로 인하여 통증처리 영역이 둔감화 되었다는 것을 명확하게 시사하는 것이다. 그러나 이 실험결과는 고전 침 문헌에 명시된 경혈에 대하여 근거하여 실험한 것이고 전통적 침이론에 기초하고 있다. 그러나 침의 경혈특이성(경락 이론에 따라 경혈이 특이성이 있다는 생각)은 많은 서양의학 연구자들에게 이의를 불러 일으켰으며 또한 논란의 초점이 되어 왔다.

셋째, 이 경혈 특이성의 문제를 조사하기 위하여 의도적으로 전통적 경혈로부터 떨어져서 선택된 부위에 침자극을 가하는 모의 침자극(Sham-Acupuncture) 실험을 하였으며 이 실험결과를 <Fig. 6(c)>에 보여주고 있다. 전통 경혈점에 침을 가한 것과 모의 침자극을 가한 것 사이에는 놀랍게도 같은 활성 패턴이 나타나고 있다. 이 경혈점 침자극과 모의경혈점 침

자극에 대한 연구결과는 침의 경혈점 특이성(point specificity)은 적어도 진통효과 면에서는 의문시되고 있다는 것을 시사한다.

사실, 경혈점 침자극과 모의 경혈점 침자극간에 활성형태의 차이가 없다는 것은 침의 효과가 단순히 스트레스 유도 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis) 반응효과라는 가설을 지지해 준다<Table 1>. 감소된 활성은 전통적인 침술학에서 배운 것처럼 특별한 경혈자극에 의한 것이라기 보다는 지속적인 통증자극 같은데에서 연유했을 수도 있다는 가설을 신빙성 있게 하고 있다. 그것은 침자극이 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis) (broad sense, i.e., BSHPA axis)의 활성을 유도하고, 따라서 뇌중추의 내인성 아편유사체(opioid) 회로가 활성화되어<Fig. 3의 #5>, 그것에 의해서 상행성 통증신호를 감소시키거나 억제한다는 것을 의미한다. 하행성 통증 억제 이론은 본 실험에서 나타난 감소된 활성을 가장 신빙성있게 뒷받침 하고 있다<Fig. 6(a), (b), (c)>. 이것은 Zubieta 등²⁰⁾의 실험결과 뿐만 아니라 앞에서 거론되었던 Petrovic 등²¹⁾의 실험 결과와도 일치된다. 본 데이터는 침의효과 특히 침의 진통효과는 통증 스트레스에 대한 침의 지속적인 자극인, 감각신경자극

<Table 1>



에 의한 넓은 의미의 시상하부-뇌하수체-부신 축(BS HPA axis) 반응에 의해서 중재된다는 것을 다시 시사하는 것이다.

III. 결 론

스트레스효과 연구²³⁾, 항염증면역반응 연구¹⁸⁾, 신경 영상촬영에 기초한 침의연구²²⁾ 분야 등에서 새로운 많은 분자생물학적인 그리고 신경생리학적인 연구보고가 증가하고 있다. 이 연구보고들은 침기 전이 분자수준과 신경생리학적 토대로, 특히 넓은 의미의 시상하부-뇌하수체-부신 축(BS HPA axis) 기전을 통하여, 설명될 수 있다는 것을 강하게 뒷받침하고 있다. 넓은 의미의 시상하부-뇌하수체-부신 축(BS HPA axis) 가설은 내인성 아편유사체(opi-

oids)가 관계된 잘 알려진 뇌중추의 하행성 통증 억제 이론을 뒷받침 할 뿐만 아니라, 앞에서 거론된 콜린성 항염증 기전과 같은 신경면역 경로와 연결된 적절한 항염증 기전도 같이 존재한다는 것을 시사한다.^{18), 25), 29)}

본 논문에서 고찰한 바에 따르면, 침은 넓은 의미의 시상하부-뇌하수체-부신 축(BS HPA axis) 반응 구조 내에서 아래와 같은 몇몇 다른 경로를 통하여 작용할 수도 있다고 생각된다.

i) 교감신경 및 부교감신경 경로가 포함된 시상하부-자율신경계를 포괄하는 신경계에 작용하는 빠르고 즉각적인 양식의 자율신경 경로, ii) 체액성 경로(느리지만 광범위한) 및 아편유사체(opioid) 시스템, 내분비시스템이 포함된 혼합양식, 그리고 시상하부와 연결된 신경-체액 시스템, 즉 신경-면역학적 작용이 포함된 스트레스 유도 시상하부-뇌하수체-부신 축(BS HPA axis)의 형태¹⁸⁾, iii) 비자율신경

경로와 뇌중추의 내인성 아편유사체(opioids)가 포함된 고전적 하행성 통증 억제 경로, 즉 시상하부의 뇌실주위핵(periventricular nucleus)으로부터 기시한 시상하부–뇌하수체–수도관주위회색질–솔기핵–척수 축(hypothalamic–pituitary–PAG–raphe–spinal cord axis).

이상에서 고찰한 몇몇 모델과 실험적 근거에 기초하여, 침 이면의 기전은 감각자극의 결과로써 나타나는 중추신경계 반응의 한 형태라는 가설을 확립할 수 있다. 침의 기전은 침이나 다른 감각자극에 의해서 작용되는 시상하부 신경 회로에 기초한 다양한 원심성 신호를 수반하는 체액성 경로와 자율신경 경로를 포함하는 넓은 의미의 시상하부–뇌하수체–부신 축(BS HPA axis)내의 시상하부–뇌하수체–부신 축(HPA axis)에 근거할 수 있다. 이 시점에서 중요한 것은 입력신호 뿐만 아니라 출력신호와 같은 다양한 침의 효과의 특이성에 대한 연구이다. 침의 치료 뒤에 숨어있는 기전은, 침의 진통효과에 대하여 시상하부–뇌하수체–부신 축(HPA axis)에 근거한 치료

효과로 설명한 것처럼, 침과 같은 외부자극에 대한 결과로 나타난 신경화학물질이나 혈액의 역동적인 반응(neurochemical and hemodynamic responses)의 변화를 연구할 수 있는 고해상도–고민감도–분자 영상촬영 양자방출단층촬영술(PET) 및 고자장 기능성자기공명영상술(fMRI) 43과 같은 새로운 분자영상 촬영기기의 발달로 객관적인 검증이 용이해지고 있다. 따라서 이와 같은 새로운 기기를 통해 급성통증이나 염증질환 등 여러 질환에 대하여 뛰어난 효과를 보여주고 있는 어떤 면에서는 경이적인 한의학적 시술과 침의 기전을 머지않아 명백히 밝힐 수 있게 될 것이라고 확신한다. 우리의 과제는 모든 발전된 도구를 이용하여 침자극의 결과에 영향을 미칠 수 있는 자극의 강도, 주파수, 자극기간, 반복률(repetition rate) 등과 같은 다양한 입력변수와 연결된 각각의 특이성을 더욱 상세히 연구하는 것이다. 또한 체질, 병리적 조건, 체액분비에 영향을 미치는 일상리듬과 같은 다양한 생리적 현상 및 차이 역시 주시되어야만 하는 주요한 변수임에 틀림없다.