

## 신경병증성 통증모델 쥐에서 피부통각수용체의 민감화

연세대학교 의과대학 생리학교실, \*마취과학교실

심 범 · 곽영섭 · 윤덕미\* · 임중우 · 남택상 · 백광세

= Abstract =

### Sensitization of Cutaneous Nociceptors in Neuropathic Rats

Beom Shim, Ph.D., Young Seob Gwak, Ph.D., Duck Mi Yoon, M.D.\*, Joong Woo Leem, Ph.D.  
Taick Sang Nam, M.D., and Kwang Se Paik, M.D.

Departments of Physiology and \*Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine,  
Seoul, Korea

**Background:** Peripheral nerve injury leads to neuropathic pain. Although it has been accepted that both peripheral and central processes may play a role in the pathophysiology of these sensory abnormalities, the involvement of peripheral mechanisms is often overlooked. The present study was conducted using neuropathic rats to see if cutaneous nociceptors were sensitized and developed adrenergic sensitivity after peripheral nerve injury.

**Methods:** Single fiber recording technique was used to record the neural activity of nociceptive fibers in sural or plantar nerves of control rats and of rats that had previously received the L5-L6 spinal nerve ligation (neuropathic rats). Mechanical and heat thresholds of the recorded fibers were determined using von Frey filaments and thermal stimulators, respectively, which were applied to somatic receptive fields. Responses to suprathreshold mechanical and heat stimuli were also studied. The adrenergic sensitivity of nociceptive fibers was investigated by injecting intra-arterially the  $\alpha_1$ -adrenergic agonist, phenylephrine.

**Results:** Both mechanical and heat thresholds of nociceptive fibers in neuropathic rats were significantly lowered than those in control rats. In responses to suprathreshold stimuli, neuropathic nociceptive fibers had higher mechanical-suprathreshold responses than control nociceptive fibers, while their heat-suprathreshold responses were not significantly different from those of control rats. About 10% of sampled nociceptive fibers in neuropathic rats responded to phenylephrine.

**Conclusions:** The results suggest that nociceptors on the skin supplied by injured nerves are sensitized to both mechanical and heat stimuli, and develop adrenergic sensitivity following peripheral nerve injury. The sensitization and adrenergic sensitivity of cutaneous nociceptors may play a role, in part, in the development of neuropathic pain.

---

**Key Words:** Adrenergic sensitivity, Nerve injury, Neuropathic pain, Nociceptor, Sensitization

---

책임저자 : 임중우, 서울시 서대문구 신촌동 132, 연세대학교 의과대학 생리학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-5195, Fax: 02-393-0203, E-mail: jwleem@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(1999-2-21300-004-3) 지원으로 수행되었음.

서 론

말초신경에 부분적인 손상을 입은 경우 작열통(causalgia)이라고 부르는 만성적인 신경병증성 통증(neuropathic pain)이 유발된다. 이 통증의 특징적인 증상에는 자발통, 통각과민, 이질통 등이 포함된다.<sup>1,2)</sup>

말초신경 손상에 의한 작열통의 기전으로 몇 가지 가설이 제시되었다. 첫째, 손상된 말초신경에서 자발적인 신경활동이 발생됨을 볼 수 있는데,<sup>3)</sup> 이러한 비정상적인 신호가 작열통 상태를 유발하고 유지하는데 중요한 인자가 된다는 것이다. 둘째, 신경절 후 교감신경섬유에서 비정상적으로 섬유삭이 자라나 감각신경섬유와 기능적인 연결이 이루어져,<sup>4)</sup> 그 결과 교감신경의 신경활동이 감각신경에 영향을 미쳐 그 흥분성을 더욱 증가시킴으로써 교감신경의존성 통증(sympathetically maintained pain: SMP) 유발에 관여할 수 있다는 것이다. 셋째, 상기한 기전들에 의해 지속적으로 구심성 신경활동이 발생하여 2차적으로 중추신경계의 변화를 유도하여 척수후각신경세포의 흥분성이 증가되는 소위 중추성 민감화(central sensitization)에 의하여 통증이 유발된다는 것이다.<sup>5,9)</sup> 비유해 자극에 의한 척수후각세포의 반응이 정상에 비해 향진되는 현상은 비유해자극이 통증을 유발하게 되는 기전의 하나로 제시된 바 있다.<sup>10)</sup> 최근에는 이러한 중추성 민감화뿐만 아니라 말초에서 피부통각수용체의 민감화가 비유해자극에 대한 통증 유발 기전으로 제시되고 있다.<sup>11)</sup> 피부통각수용체의 민감화에는 외부자극이 없는 상황에서 자발적 신경활동의 유도, 기계적 자극과 열자극에 대한 역치(threshold)의 저하, 초역치자극(suprathreshold stimuli)에 대한 증가된 반응 등을 그 예로 들 수 있다. 일부 동물실험에서 피부통각수용체의 민감화가 염증이나 당뇨병 상황에서 관찰됨이 보고되었으나,<sup>11,12)</sup> 아직까지 말초신경 손상에 의한 신경병증성 통증 상황하에서 피부통각수용체의 민감화에 관한 연구는 이루어지지 않고 있다.

본 연구에서는 신경병증성 통증 모델로서 L5와 L6 요수신경 결찰 쥐를 이용하여 뒷발로 가는 손상 받지 않은 신경섬유에 연결된 피부통각수용체의 민감화 및 아드레날린 감수성(sensitivity)의 발현 여부를 조사하였다.

대상 및 방법

신경병증성 통증 실험군 쥐의 제작 및 행동검사

신경병증성 통증 실험군 쥐의 제작 및 행동검사는 Kim 및 Chung의<sup>13)</sup> 방법을 이용하였다. 체중 150-200 g의 흰쥐(Sprague-Dawley)를 enflurane (3%), O<sub>2</sub>의 혼합가스로 마취시킨 후 요추부위 척추를 따라 정중선을 절개한 후 주위 근육을 벗겨 한쪽의 L5 및 L6 요수신경을 노출시켰다. 이 신경들을 6-0 견사(silk thread)로 묶어 결찰(tight ligation)시킴으로써 손상을 준 다음 근육과 피부를 다시 봉합하였다. 손상 후 1주에서 2주 사이에 기계적 자극으로서 von Frey filament (24.5 mN)를 손상을 준 쥐의 뒷발바닥에 2-3초 간격으로 10번 가해 주었을 때 몇 번이나 발을 피하였는가를 측정함으로써 발의 철회반응빈도(frequency of withdrawal response)를 조사하였다. 10회의 자극 중 5회 이상의 철회반응을 보인 쥐를 성공적인 통증 실험군 쥐로 삼아 실험을 실시하였다. 수술과정은 같으나 신경을 결찰하지 않은 sham operated rat을 만들어 대조군(control)으로 사용하였다.

전기생리학적 검사

수술: Urethane (1.5 g/kg)을 쥐의 복강 내에 투여하여 마취시키고, 신경손상을 가해준 쪽의 뒷다리를 절개하여 장딴지신경(sural nerve)과 발바닥신경(plantar nerve)을 노출시켰다. 노출된 신경과 조직은 따뜻한 paraffin oil로 채워진 pool을 만들어 보호하였고, 손상을 받은 뒷발은 고무찰흙으로 고정시켰다. 해부현미경하에서 이들 신경을 주위조직으로부터 분리하고, 좌골신경(sciatic nerve)과 합쳐지기 직전에 절단하여 그 끝을 oil pool안의 거울 위에 올려놓았다. 직장 내 온도는 servo-controlled heating pad를 이용하여 37°C로 유지시켰다.

단일신경섬유의 신경활동 기록: 해부현미경하에서 장딴지신경과 발바닥신경의 단일신경섬유를 기록하기 위해 거울로 만들어진 받침 위에서 정교한 핀셋을 가지고 분리를 실시하였다. 단일신경섬유의 기록은 백금전극(platinum electrode)과 근처 조직에 찢려 넣은 기준전극(reference electrode)을 통하여 기록하였다. 피부통각수용체의 수용야에 전기자극을 가해 쥐 3회 이상 동일한 시간간격 후에 단일활동전압이 유

발되면 단일신경섬유로 간주하였다. 단일신경섬유가 확인되면 그 자극전도속도(conduction velocity)를 기준으로 A-섬유와 C-섬유를 나누고(A $\delta$ -섬유: 2-20 m/s, C-섬유: < 2 m/s), 그 피부통각수용체의 반응양상을 알아보기 위해 일련의 자극(brush, pinch, heat, cold)을 가해주고, 그 반응을 preamplifier(Model 3000; A-M System, Carlsborg, WA, USA)로 증폭시킨 후 window discriminator (Model 121; WPI, New Haven, CT, USA)를 거친 후 오실로스코프에 표시하고 interface (CED-1401 plus; CED, Cambridge, UK)를 통해 PC로 수집한 후, spike2 program으로 분석하여 post-stimulus time histogram (PSTH)으로 기록하였다. 신경병증성 통증 실험군 쥐의 경우는 뒷발로 가는 L4, L5 및 L6 요수신경 중에서 통증 유발을 위해 손상을 준 L5 및 L6를 제외한 L4 요수신경을 통해 피부통각수용체와 연결되어 있는 손상 받지 않은 신경섬유에서 기록하였다.

#### 피부통각수용체의 반응성 측정

말초 통각수용성 신경섬유의 자극전달속도와 이 섬유에 연결된 피부통각수용체의 반응 양상을 조사한 후, 그 수용체의 기계적 자극에 대한 역치를 von Frey filament 세트(0.24-900 mN 사이의 힘을 가진 20개의 필라멘트로 구성)를 이용하여 측정하였다. 낮은 강도의 von Frey filament부터 시작해서 각 filament마다 10초 동안 자극을 주어 신경활동이 유발되는지 확인하였다. 배경활동(background activity) 보다 3개 이상의 임펄스를 유발시키는 filament의 힘 값을 역치로 간주하였다. 세 단계의 기계적 자극(역치, 역치보다 한 단계 위, 역치보다 한 단계 아래)에 대한 반응도를 측정하였다.

열자극을 위해서는 U자형 구리관의 양쪽 끝에 연결된 비닐관을 통해 일정온도로 가열된 물을 관류시킴으로써 온도를 일정하게 유지시킨 구리관을 이용하였다. 이때 U자 구리관의 다른 쪽 끝에는 작은 원형 구리판(지름 2 mm, 깊이 2 mm)이 접착되어 있는데 이 구리판을 수용야에 접촉함으로써 열자극을 가하였다. 열자극은 40°C에서 50°C까지 2°C 간격으로 증가하는 온도에서 10초 동안 가해주었다. 배경활동보다 3개 이상의 임펄스를 유발시키는 온도를 역치로 간주하였고, 세 단계의 열자극(역치, 역치 + 2°C, 역치 - 2°C)에 대한 반응도를 측정하였다.

초역치 자극에 대한 반응도는 기계적 자극의 경우 980 mN의 von Frey filament로 10초간 가할 때, 그리고 열자극의 경우 50°C의 열자극기로 10초 간 가할 때 유발되는 임펄스 수를 측정하여 조사하였다.

#### 피부통각수용체의 교감신경의존성 측정

피부통각수용체의 교감신경계 의존성은 아드레날린성 약제에 대한 수용체의 반응 여부를 조사하여 결정하였다. 사용한 약제는  $\alpha_1$ -아드레날린성 작용물질인 phenylephrine과  $\alpha_2$ -아드레날린성 작용물질인 clonidine인데, 이들 약제는 뒷발부위로 퍼져 나갈 수 있도록 대퇴동맥의 분지에 삽입한 관을 통해 주입하였으며(30 $\mu$ g/ $\mu$ l, i.a.), 피부통각수용체의 반응여부를 기록하였다.

#### 통계분석

모든 자료는 평균  $\pm$  표준오차(SE)로 표시하였고, 통계처리는 독립측정 t-test와 Mann-Whitney rank sum test를 이용하였다. P 값이 0.05 미만 시 그 차이가 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

#### 대조군 쥐와 신경병증성 통증 실험군 쥐간의 피부통각수용체의 반응 유발 역치 비교

대조군 쥐와 신경병증성 통증 실험군 쥐에서 기계적 자극과 열자극에 대한 피부통각수용체의 역치를 비교하기 위해서 실험군 쥐에서 총 140개의 피부통각수용성 신경섬유를 기록하였고, 대조군 쥐에서 총 69개의 피부통각수용성 신경섬유를 기록하였다. 피부통각수용성 신경섬유들은 그 자극전도속도(Fig. 1A)에 따라 A $\delta$ -섬유와 C-섬유로 나누었는데, 실험군 쥐의 경우 C-섬유가 115개, A $\delta$ -섬유는 25개이고, 대조군 쥐의 경우는 C-섬유가 62개, A $\delta$ -섬유는 7개로 그 자극전도속도의 범위와 평균은 Table 1과 같다. Table 1에서 알 수 있듯이, 본 연구를 위해 조사한 C-섬유와 A $\delta$ -섬유의 자극전도속도 분포는 그 범위와 평균값에 있어서 실험군 쥐와 대조군 쥐간에 차이가 없었다.

대조군 쥐와 실험군 쥐에서 기계적 자극에 대한 피부통각수용체의 역치를 측정된 결과, 대조군 쥐의 역치가 35.31 mN이고, 실험군 쥐의 역치는 12.26

**Table 1.** Conduction Velocities of Nociceptive Fibers Sampled from Sural and Plantar Nerves in Neuropathic and Control Rats

Conduction velocity (m/s)	Neuropathy		Control	
	C	A $\delta$	C	A $\delta$
Range	0.095-1.920	2.45-18.277	0.271-1.035	2.267-19.922
Mean	0.658 $\pm$ 0.0435	9.04 $\pm$ 0.848	0.575 $\pm$ 0.0191	9.002 $\pm$ 2.971
n	115	25	62	7

Fiber types were categorized on the basis of the conduction velocity (A $\delta$ -fiber: 2-20 m/s, C-fiber: < 2 m/s). n: number of sampled afferent fibers.

**Table 2.** Mechanical and Heat Thresholds of Nociceptive Fibers in Control and Neuropathic Rats

	Mechanical threshold (mN)		Heat threshold ( $^{\circ}$ C)	
	Control	Neuropathy	Control	Neuropathy
Total	41.502 $\pm$ 2.226 (n = 69)	12.954 $\pm$ 0.690 (n = 140)*	46.235 $\pm$ 0.291 (n = 17)	41.619 $\pm$ 0.327 (n = 21)*
A $\delta$	45.392 $\pm$ 7.665 (n = 7)	16.907 $\pm$ 2.382 (n = 25)*	-	-
C	41.063 $\pm$ 2.338 (n = 62)	12.095 $\pm$ 0.640 (n = 115)*	46.235 $\pm$ 0.291 (n = 17)	41.619 $\pm$ 0.327 (n = 21)*

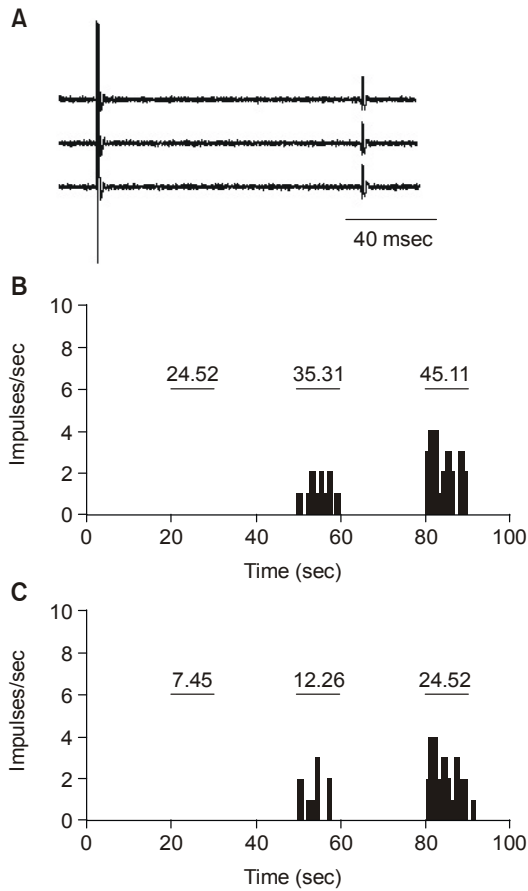
Values in the table are mean  $\pm$  SE.

\*: P < 0.001 as compared with threshold values in control rats. n: the number of sampled nociceptive fibers. Both the mean mechanical and heat thresholds of the A- and C-fibers were significantly reduced in neuropathic rats as compared with those in control rats.

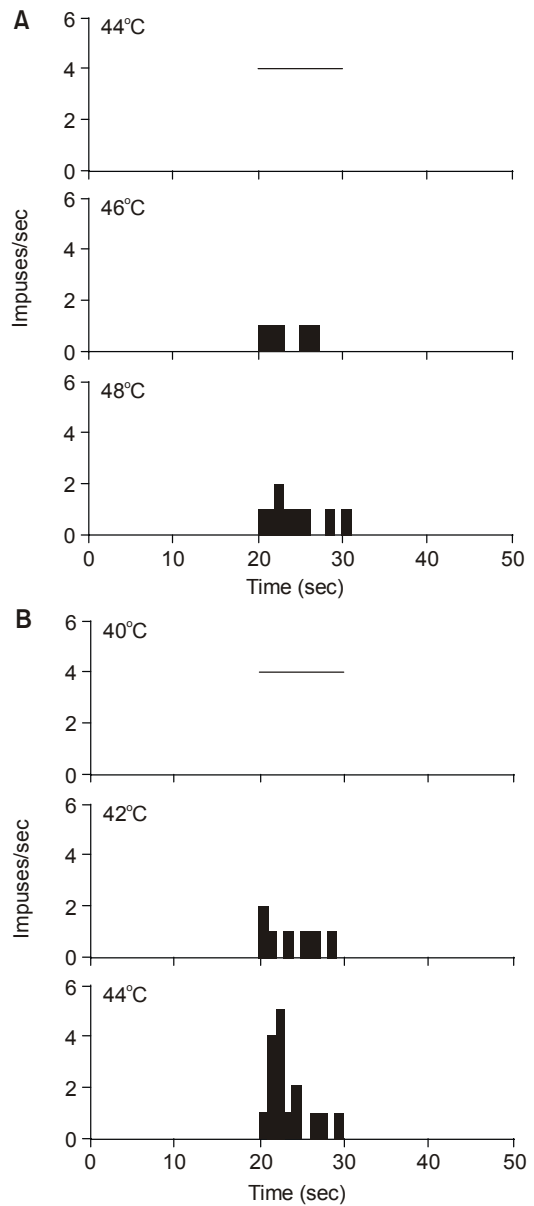
mN으로 대조군 쥐 보다 실험군 쥐의 역치가 낮아진 것이 관찰되었다(Fig. 1B, C). 실험군 쥐의 기계적 자극에 대한 역치는 1.37-45.11 mN의 분포를 나타냈으며, 대조군 쥐는 12.26-100.03 mN의 분포를 나타내, 대조군 쥐보다 실험군 쥐의 분포가 왼쪽으로 치우쳐 있는 것을 볼 수 있다(Fig. 3A). 이들의 평균을 비교해 보면 실험군 쥐가 12.96  $\pm$  0.69 mN, 대조군 쥐가 41.50  $\pm$  2.23 mN으로, 기계적 자극에 대한 역치가 실험군 쥐에서 유의미하게 감소하였다(P < 0.0001) (Fig. 4A). 기계적 자극에 대한 실험군 쥐의 역치 감소는 C-섬유나 A $\delta$ -섬유에서 모두 관찰되었는데(Table 2), 이는 피부통각수용성 신경섬유의 자극전도속도와 상관없이 역치의 감소가 나타남을 뜻한다.

열자극에 대해 반응을 보인 피부통각수용성 신경

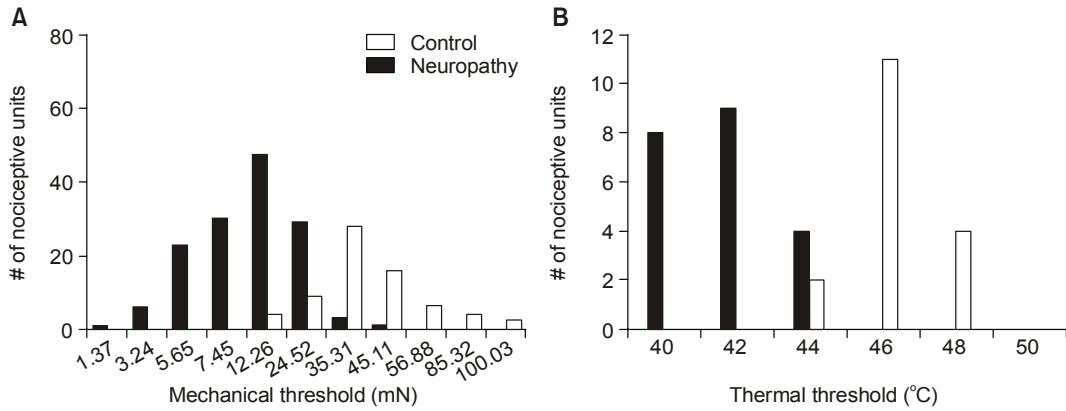
섬유는 실험군 쥐가 21개, 대조군 쥐가 17개이고, 모두 C-섬유였다(Table 2). Fig. 2는 대조군 쥐와 실험군 쥐에서 열자극에 대한 피부통각수용체의 역치를 측정 한 예이다. 대조군 쥐의 역치는 46 $^{\circ}$ C이고 실험군 쥐의 역치는 42 $^{\circ}$ C로 기계적 자극의 역치와 마찬가지로 대조군 쥐보다 실험군 쥐의 역치가 낮아져 있는 것이 관찰되었다. 열자극에 대한 실험군 쥐의 역치는 40-44 $^{\circ}$ C의 분포를 나타냈으며, 대조군 쥐는 44-48 $^{\circ}$ C의 분포를 나타내 대조군 쥐와 실험군 쥐의 분포가 뚜렷이 구별되는 것을 볼 수 있다(Fig. 3B). 이들의 평균을 비교해 보면 실험군 쥐가 41.6  $\pm$  0.33 $^{\circ}$ C, 대조군 쥐가 46.2  $\pm$  0.29 $^{\circ}$ C로, 기계적 자극과 마찬가지로 열자극에서도 실험군 쥐의 역치가 대조군 쥐에 비해 유의미하게 감소하였다(P < 0.0001) (Fig. 4B). 이상의 결과는 신경손상 후 피부통각수용



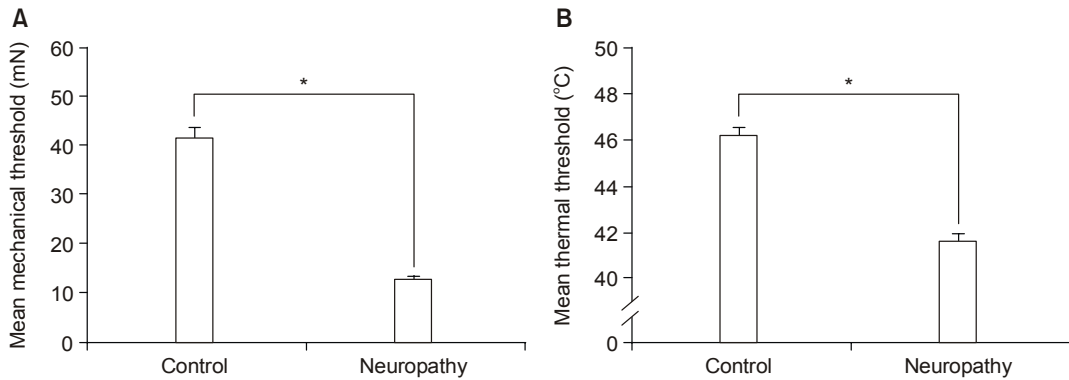
**Fig. 1.** A. Recording from a fine filament of the rat sural nerve. A single action potential recorded was evoked by electrical stimulation (1-ms square pulse, 10 mA) of the receptive field. Three consecutive tracings demonstrated the consistency of time delay of evoked action potential from stimulation time shown as the stimulus artifact. Conduction velocity of this fiber was 0.65 m/sec. B, C. A decrease in mechanical threshold of nociceptive fiber in neuropathic rat. Each graph representing a post-stimulus time histogram indicates response of a nociceptive fiber to the mechanical stimulus applied to its receptive field for 10 sec. A set of von Frey filaments having bending forces ranging from 0.24 to 900 mN were used. Each bar of histograms represents a rate of action potentials evoked by von Frey stimulation. Mechanical threshold of a nociceptive fiber from the neuropathic rat was lower than that from the control rat (12.26 vs. 35.31 mN).



**Fig. 2.** A decrease in heat threshold of nociceptive fiber in neuropathic rat. Each graph representing a post-stimulus time histogram indicates response of a nociceptive fiber to the heat stimulus applied to its receptive field for 10 sec. Heat stimuli ranging from 40°C to 50°C in 2°C incremental steps were used. Each bar of histograms represents a rate of action potentials evoked by heat stimulation. Heat threshold of a nociceptive fiber from the neuropathic rat (A) was lower than that from the control rat (B) (42 vs. 46°C).



**Fig. 3.** A. Distribution of mechanical thresholds of nociceptive fibers sampled from control and neuropathic rats. Mechanical thresholds of nociceptive fibers in neuropathic rats ranged between 1.37 and 45.11 mN (filled bars), whereas those in control rats were between 12.26 and 100.03 mN (open bars). Bars represent the numbers of nociceptive fibers that had mechanical threshold values shown at the bottom. B. Distribution of heat thresholds of nociceptive fibers sampled from control and neuropathic rats. Heat thresholds of nociceptive fiber in neuropathic rats ranged between 40 and 44°C (filled bars) while those in control rats were between 44 and 48°C (open bars). Bars represent the numbers of nociceptive fibers with threshold values shown at the bottom.



**Fig. 4.** Summary data for mechanical and heat thresholds of nociceptive fibers in control and neuropathic rats. The mean thresholds of the nerve-injured rats to both mechanical and heat stimuli were significantly reduced in neuropathic rats as compared with those in control rats ( $P < 0.001$ ). Mechanical thresholds,  $41.50 \pm 2.23$  mN vs.  $12.96 \pm 0.69$  mN; heat thresholds,  $46.2 \pm 0.29^\circ\text{C}$  vs.  $41.6 \pm 0.33^\circ\text{C}$  (control vs. neuropathic rats).

체에서 기계적 자극과 열자극 모두에 대한 반응유발 역치가 감소하였음을 보여준다.

대조군 쥐와 신경병증성 통증 실험군 쥐간의 피부통각수용체의 초역치자극에 대한 반응성 비교

대조군 쥐와 신경병증성 통증 실험군 쥐간의 피부통각수용체의 기계적 초역치자극과 열초역치자극에

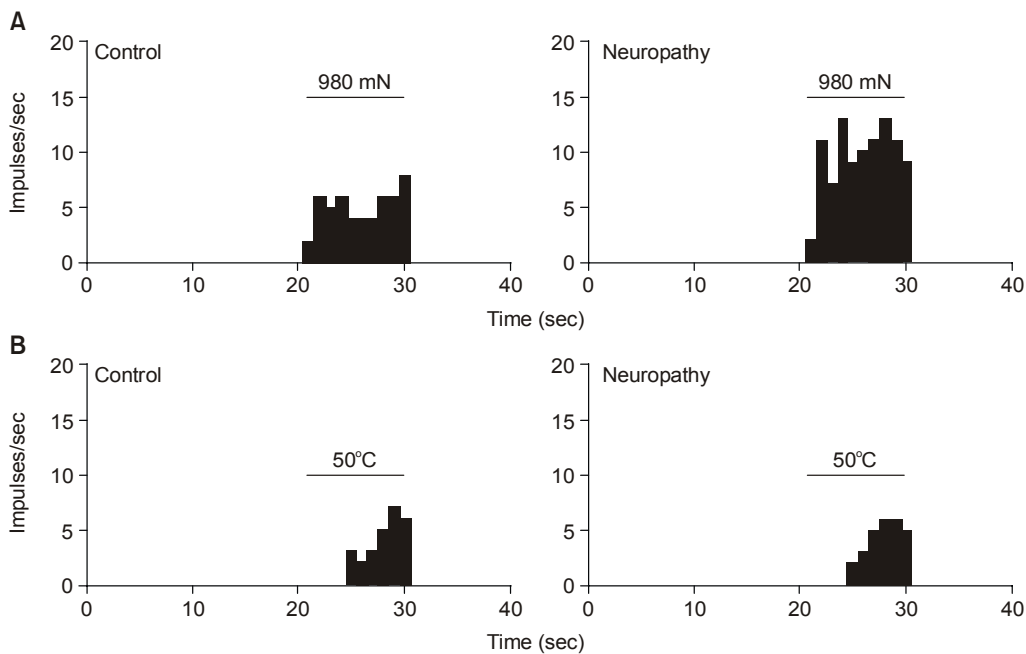
대한 반응성을 비교하기 위해서 실험군 쥐에서 총 34개의 피부통각수용성 신경섬유를 기록하였고, 대조군 쥐에서 총 27개의 피부통각수용성 신경섬유를 기록하였다. 열자극에 대해 반응을 보인 피부통각수용성 신경섬유는 각각 실험군 쥐가 8개, 대조군 쥐가 6개였다. 이들 각각의 평균 임펄스 수는 Table 3에 나타내었다. 기계적 초역치자극에 대한 실험군

**Table 3.** Responses of Nociceptive Fibers in Neuropathic and Control Rats to Mechanical and Heat Suprathreshold Stimuli

	Mechanical suprathreshold (Impulses/10 sec)		Heat suprathreshold (Impulses/10 sec)	
	Control	Neuropathy	Control	Neuropathy
Total	45.074 ± 3.317 (n = 27)	74.794 ± 5.395 (n = 34) <sup>†</sup>	21.500 ± 5.470 (n = 6)	20.625 ± 2.228 (n = 8)
Aδ	54.444 ± 7.798 (n = 9)	101.000 ± 6.544 (n = 14) <sup>†</sup>	-	-
C	40.389 ± 2.658 (n = 18)	56.450 ± 4.735 (n = 20)*	21.500 ± 5.470 (n = 6)	20.625 ± 2.228 (n = 8)

Values in the table are mean ± SE.

\*: P < 0.05, <sup>†</sup>: P < 0.01 (compared with responses in control rats). n: the number of sampled nociceptive fibers. Mean responses to suprathreshold mechanical stimuli of both A- and C-fibers were significantly greater in neuropathic rats than in control rats. However, no significant difference was observed in mean responses to suprathreshold heat stimuli of C-fiber between neuropathic and control rats.



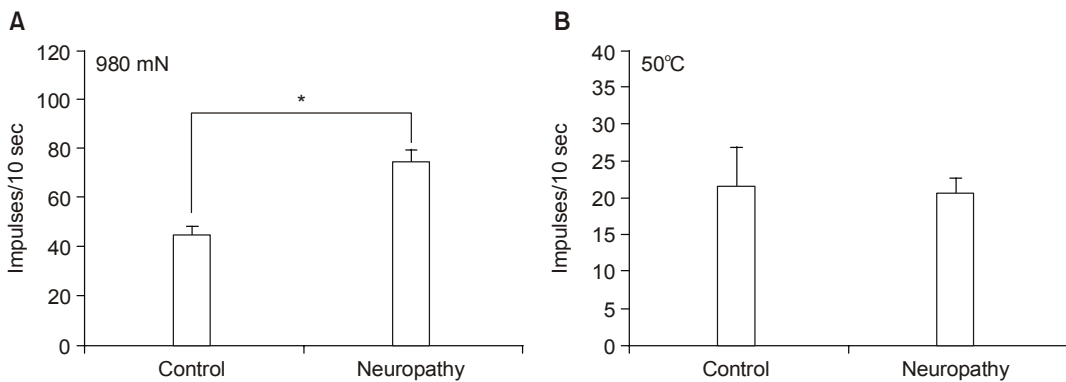
**Fig. 5.** Responses of nociceptive fiber in neuropathic and control rats to mechanical and heat suprathreshold stimuli. A. Each graph representing a post-stimulus time histogram indicates response of a nociceptive fiber to the mechanical suprathreshold stimulus (980 mN) applied to its receptive field for 10 sec. Response of a nociceptive fiber from the neuropathic rat was increased than that from the control rat. B. Responses of a nociceptive fibers in neuropathic and control rat to heat suprathreshold stimulus was not significantly different from each other.

쥐의 반응성은 C-섬유나 Aδ-섬유에서 모두 유의미하게 증가하였음이 관찰되었으며, 특히 C-섬유보다 Aδ-섬유에서 그 증가폭이 크게 나타나는 것을 볼 수

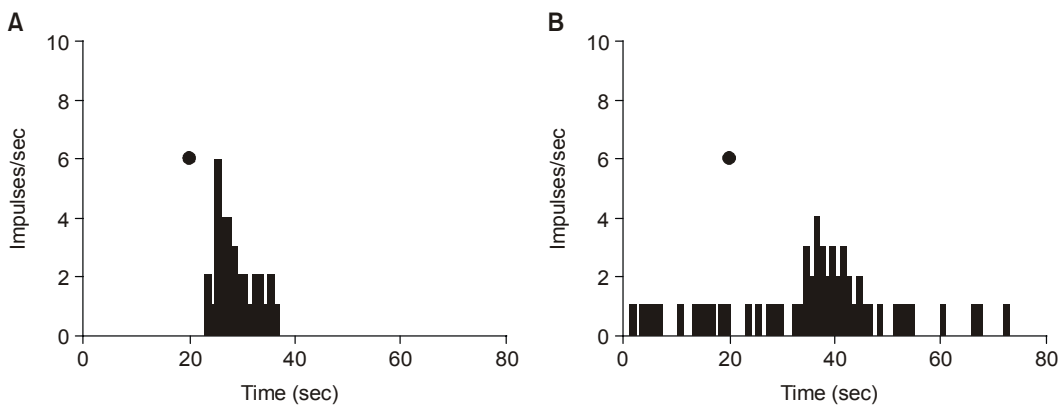
있었다. 열초역치자극에 대한 반응성은 대조군 쥐와 실험군 쥐간에 유의미한 차이를 보이지 않았다. 대조군 쥐와 실험군 쥐에서 피부통각수용체의 기

계적 초역치자극과 열초역치자극에 대한 반응성의 측정 예를 Fig. 5에 나타내었다. 기계적 초역치자극(980 mN)에 의해 유발된 임펄스 수가 대조군 쥐보다 실험군 쥐에서 크게 증가하였으며, 열초역치자극에 의해 유발된 임펄스 수는 대조군 쥐와 실험군 쥐간에 차이가 없음을 알 수 있다. 기계적 초역치자극을 10초 동안 가해줄 때 유발되는 평균 임펄스 수는 실험군 쥐에서  $74.79 \pm 5.40$ 개, 대조군 쥐에서  $45.07$

$\pm 3.32$ 개로, 실험군 쥐가 기계적 초역치자극에 대해 반응성의 유의미한 증가를 나타냈다( $P < 0.001$ ) (Fig. 6A). 열초역치자극( $50^{\circ}\text{C}$ )에 대한 반응성은 실험군 쥐와 대조군 쥐가 유의미한 차이를 보이지 않았다( $P = 0.852$ ) (Fig. 6B). 이상의 결과는 신경손상 후 피부통각수용체에서 기계적자극에 대한 통각과민이 일어남을 보여주며, 이때 열자극에 대해서는 통각과민이 일어나지 않음을 보여준다.



**Fig. 6.** Summary data for responses of nociceptive fiber in neuropathic and control rats to mechanical and heat suprathreshold stimuli. A. The mean response to suprathreshold mechanical stimulus (980 mN) was significantly increased in neuropathic rats as compared with that in control rats ( $P < 0.01$ ) ( $74.79 \pm 5.40$  impulses/10 sec vs.  $45.07 \pm 3.32$  impulses/10 sec, neuropathic vs. control rats). B. The mean responses to suprathreshold heat stimulus ( $50^{\circ}\text{C}$ ) were not significantly different between neuropathic and control rats ( $P > 0.05$ ) ( $20.63 \pm 2.23$  impulses/10 sec vs.  $21.5 \pm 5.47$  impulses/10 sec, neuropathic vs. control rats).



**Fig. 7.** Adrenergic sensitivity of nociceptive fibers in neuropathic rats. Twelve of 115 C-nociceptive fibers sampled from neuropathic rats responded to  $\alpha_1$ -adrenergic agonist (phenylephrine). Of 12 phenylephrine-sensitive nociceptive fibers, 7 fibers had no spontaneous activity (A) and the remainders were spontaneously active (B). Dots indicate the time points of intra-arterial injection.



### 신경병증성 통증 실험군 쥐에서 피부통각수용체의 아드레날린성 작용물질에 대한 반응성

신경병증성 통증 실험군 쥐에서 아드레날린성 작용물질에 대한 피부통각수용체의 반응성을 조사하기 위해 총 115개의 C-섬유와 25개의 A-섬유에서  $\alpha_1$ -아드레날린성 작용물질인 phenylephrine과  $\alpha_2$ -아드레날린성 작용물질인 clonidine에 대한 반응성 여부를 조사하였다. 이 중에서 12개(10.4%)의 C-섬유가 phenylephrine에 대해 반응하였고, A-섬유는 전혀 반응하지 않았으며, clonidine에는 모두 반응하지 않았다. 반응을 보인 12개의 피부통각수용체 중 7개가 자발적 신경활동을 보이지 않았고(Fig. 7A), 나머지 5개의 피부통각수용체는 자발적 신경활동을 보인 것(Fig. 7B)으로 보아 자발적 신경활동을 보이는 것과  $\alpha_1$ -아드레날린성 작용물질에 대해 반응성을 보이는 것간에 상관관계를 찾을 수 없었다. Phenylephrine에 반응한 피부통각수용체들은 모두 기계적 자극에 대한 역치 수준이 대조군 쥐에 비해서 유의미하게 감소하였다 ( $9.28 \pm 1.62$  mN vs.  $41.50 \pm 2.23$  mN).

### 고 찰

본 실험에서 기계적자극과 열자극에 대한 피부통각수용체의 역치 및 초역치자극에 대한 반응을 신경병증성 통증 실험군 쥐와 대조군 쥐에서 조사하여 비교한 결과에 의하면, 실험군 쥐의 경우 기계적자극과 열자극 모두에서 반응유발 역치가 대조군 쥐에 비해 감소해 있었으며, 초역치자극에 대한 반응도 실험군 쥐의 경우가 대조군 쥐에 비하여 특히 기계적 자극에 대해 증가되어 있었다. 이는 신경병증성 상황하에서 말초 피부통각수용체의 민감화가 이루어짐을 의미하며, 이러한 말초성 민감화가 신경병증성 통증 유발에 기여할 수 있음을 시사한다.

피부통각수용체의 민감화는 염증유발물질인 complete Freund's adjuvant (CFA)의 주입에 의해 유발된 염증성 통증 실험군 쥐에서도 보고되었다.<sup>12)</sup> 염증유발에 의한 피부통각수용체의 민감화와 본 연구에서 조사한 신경병증성 상황하에서의 피부통각수용체의 민감화 사이에는 몇 가지 차이점이 관찰되었다. 첫째, 피부통각수용체의 반응을 유발시키기 위한 자극의 역치가 신경병증성 상황하에서는 기계적자극과

열자극 모두에 대해 감소되었는데 반해, 염증 상황하에서는 이들 자극에 대한 역치가 변화되지 않았다. 둘째, 초역치자극에 대한 반응의 경우 신경병증성 상황하에서는 기계적 자극에 대한 반응만이 증가되는데 반해, 염증상황하에서는 기계적자극과 열자극 모두에 대한 반응이 증가되었다. 이상과 같이, 염증과 신경병증성 상황간에 있어서 피부통각수용체의 민감화 특성에 차이를 보임은 각 상황하에서 이루어지는 민감화가 서로 다른 기전을 통하여 이루어지기 때문일 것으로 생각할 수 있다. 또 다른 설명이 가능한데, 이는 병리적 상황에서 신경병증성 통증은 염증성 통증에 비하여 더욱 만성적이기 때문이다. 즉, 조직이나 신경의 손상 후 병리적 상황이 진행되면서 피부통각수용체의 민감화가 이루어질 때, 초기에는 초역치자극에 대한 반응이 우선적으로 증가하고 점차 만성적 상황으로 진행되면서 나중에 반응유발 자극의 역치가 감소되는 것으로 생각할 수 있다.

본 실험을 통하여 신경병증성 상황하에서 피부통각수용체의 민감화가 이루어짐을 보임으로써 신경병증성 통증을 유발기전에 있어서 종래에 제시되었던 중추성 민감화뿐만 아니라 말초성 민감화도 관여함을 보였다. 이러한 말초 피부통각수용체의 민감화는 신경병증성 통증을 한 증상인 이질통(비유해자극에 의해 유발되는 통증)의 기전일 수 있다. 지금까지 이질통은 말초신경손상 후 척수후각 내에서 촉각수용성섬유 말단이 구조적 재편성을 통하여 통각정보 전달신경과 비정상적으로 접촉한 결과일 것으로 설명되어져 왔다.<sup>14-17)</sup> 본 실험에서 측정된 피부통각수용체의 반응을 유발시킬 수 있는 역치는 정상 상황에 비하여 신경병증성 상황하에서 기계적자극의 경우 41.50 mN에서 12.96 mN으로, 그리고 열자극의 경우 46.2°C에서 41.6°C로 현격하게 감소하였다. 이들 12.96 mN의 기계적 자극이나 41.6°C의 열자극은 모두 그 강도가 매우 약한 비유해자극으로써 이들에 의한 통각수용체의 활성화 자체가 이질통 유발에 기여할 수 있음은 자명하다. 초역치자극에 대한 반응은 기계적 자극에 대해 실험군 쥐의 경우가 대조군 쥐에 비하여 증가되어 있었지만, 열자극의 경우는 실험군 쥐와 대조군 쥐가 유의미한 차이를 보이지 않았다. 이는 기계적 자극에 의해 유발되는 통각과민의 경우, 말초성 민감화가 관여하지만, 열자극에 의해 유발되는 통각과민에는 말초성 민감화 보다는

중추성 민감화가 관여한다고 할 수 있다.

신경병증성 상황하에서 유발되는 피부통각수용체 민감화의 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않고 있지만, 신경 손상 시 특히 통각수용성 신경섬유의 손상 부위에서 발생하여 말초 쪽으로 전도되는 역방향성 입펄스에 의해 섬유말단으로부터 신경펩타이드의 일종인 substance P나 CGRP의 방출이 민감화 유도에 중요한 요인일 것으로 생각된다. 이들 펩타이드는 혈관확장, 혈장단백의 유출, 백혈구와 비만세포 같은 염증세포에 작용 등을 통한 염증반응을 초래함으로써 소위 신경원인성염증(neurogenic inflammation)을 유발한다.<sup>18)</sup> 이러한 염증과정에서 수많은 염증매개 물질이 분비되는데, 이들 중 특히 bradykinin,<sup>19)</sup> prostaglandin E<sub>2</sub>,<sup>20)</sup> 8(R),15(S)-diHETE,<sup>21)</sup> 5-HT<sup>22)</sup> 등은 피부통각수용체에 직, 간접적으로 작용하여 수용체의 민감화를 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 과정을 통하여 손상 받은 통각수용섬유 말단 주변에 존재하면서 신경섬유가 살아있는(손상받지 않은) 통각수용체가 민감화될 것으로 생각된다.

정상 상황하에서 피부통각수용체가 아드레날린에 대한 감수성을 보이지 않음은 잘 알려진 사실이다. 본 실험에서는 실험군 쥐의 피부통각수용체에서 아드레날린에 대한 감수성 발현 여부를 살펴보았다. 실험결과 실험군 쥐에서 조사된 전체 피부통각수용체 가운데 약 10.4%에서 아드레날린 감수성을 보였는데, 이들이 보인 감수성은 α<sub>1</sub>-아드레날린성 작용물질에 의한 흥분반응(α<sub>2</sub>-아드레날린성 작용물질에는 무반응)이기 때문에 α<sub>1</sub>-수용체를 매개한 것임을 알 수 있었다. 이는 말초신경손상 후 피부통각수용체에서 α<sub>1</sub>-아드레날린수용체가 비정상적으로 발현되었음을 시사한다. 이러한 본 실험의 결과는 신경병증성 통증을 일으키는 피부에서 α<sub>1</sub>-아드레날린 수용체의 밀도가 증가하였다는 보고와도 일치한다.<sup>23)</sup> 신경손상에 의한 피부통각수용체에서의 아드레날린수용체 발현에 관여하는 요인에 관해서는 아직 구체적으로 밝혀지지 않고 있다. 그러나, 말초로 분포하는 교감신경의 표적조직(target tissue) 내에서는 교감신경이 절단되면 신경성장인자(nerve growth factor, NGF)의 양이 증가된다는 보고에<sup>24)</sup> 근거한다면, 피부통각수용체에서의 아드레날린수용체 발현은 NGF에 의해 이루어질 가능성이 있다. 그러나 이를 뒷받침하는 연구가 추후 이루어져야 할 것이다.

이상에서 살펴본 바와 같이 본 실험은 신경병증성 통증 실험군 쥐에서 피부통각수용체의 민감화와 아드레날린에 대한 민감성이 발현되고, 이러한 피부통각수용체의 민감화는 신경병증성 통증의 유발에 중추에서의 민감화뿐만 아니라 말초에서, 특히 피부통각수용체의 민감화도 중요한 역할을 하고 있음을 입증하는 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Sato J, Perl ER: Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991; 251: 1608-10.
2. Seltzer Z, Shir Y: Sympathetically maintained causalsiform disorders in a model for neuropathic pain: a review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1991; 2: 17-61.
3. Wall PD, Melzack R: *Textbook of pain*. 2nd ed. London, Churchill-Livingston. 1989, pp 63-81.
4. Chung K, Kim HJ, Na HS, Park MJ, Chung JM: Abnormalities of sympathetic innervation in the area of an injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1993; 162: 85-8.
5. Haley JE, Sullivan AE, Dickenson AH: Evidence for spinal N-methyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat. *Brain Res* 1990; 518: 218-26.
6. Neugebauer V, Schaible HG: Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee. *J Neurophysiol* 1990; 64: 299-311.
7. Corderre TJ, Melzack R: The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 1992; 12: 3665-70.
8. Dougherty PM, Sluka KA, Sorkin LS, Westlund KN, Willis WD: Enhanced responses of spinothalamic tract neurons to excitatory amino acids parallel the generation of acute arthritis in the monkey. *Brain Res Rev* 1992; 17: 1-13.
9. Laird JMA, Bennett GJ: Dorsal root potentials and after input to the spinal cord in rats with an experimental peripheral neuropathy. *Brain Res* 1992; 584: 181-90.
10. Leem JW, Choi EJ, Park ES, Paik KS: N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA glutamate receptor antagonists differentially suppress dorsal horn neuron responses to mechanical stimuli in rats with

- peripheral nerve injury. *Neurosci Lett* 1996; 211: 37-40.
11. Ahlgren SC, Wang JF, Levine JD: C-fiber mechanical stimulus-response functions are different in inflammatory versus neuropathic hyperalgesia in the rat. *Neuroscience* 1997; 76: 285-90.
  12. Andrew D, Greenspan JD: Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2649-56.
  13. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
  14. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-8.
  15. Mannion RJ, Doubell TP, Coggeshall RE, Woolf CJ: Collateral sprouting of uninjured primary afferent A-fibres into the superficial dorsal horn of the adult rat spinal cord after topical capsaicin treatment to the sciatic nerve. *J Neurosci* 1996; 16: 5189-95.
  16. Woolf CJ, Doubell TP: The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 525-34.
  17. Baron R, Saguer M: Postherpetic neuralgia. Are C-nociceptors involved in signalling and maintenance of tactile allodynia? *Brain* 1993; 116: 1477-96.
  18. Lynn B: Neurogenic inflammation caused by cutaneous polymodal receptors. *Prog Brain Res* 1996; 113: 361-8.
  19. Dray A, Perkins M: Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci* 1993; 16: 99-104.
  20. Pateromichelakis S, Rood JP: Prostaglandin E1-induced sensitization of A delta moderate pressure mechanoreceptors. *Brain Res* 1982; 232: 89-96.
  21. Taiwo YO, Goetzl EJ, Levine JD: Hyperalgesia onset latency suggests a hierarchy of action. *Brain Res* 1987; 423: 333-7.
  22. Taiwo YO, Levine JD: Serotonin is a directly-acting hyperalgesic agent in the rat. *Neuroscience* 1992; 48: 485-90.
  23. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM:  $\alpha_1$ -Adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci* 1996; 91: 73-7.
  24. Korsching S, Thoenen H: Nerve growth factor in sympathetic ganglia and corresponding target organs of the rat: correlation with density of sympathetic innervation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3513-16.
-