

## 흰쥐에서 경피적 전기 신경자극이 신경병리성 통증에 미치는 영향

충남대학교 의과대학 재활의학교실, <sup>1</sup>연세대학교 의과대학 임상의학연구센터  
<sup>2</sup>충남대학교 심리학과

유재욱 · 이은우 · 이배환<sup>1</sup> · 김봉옥 · 손진훈<sup>2</sup>

= Abstract =

### The Effects of TENS in a New Rat Model of Neuropathic Pain

Jae-Wook Ryu, M.D., Eun-Woo Lee, M.D., Bae Hwan Lee, M.D.<sup>1</sup>  
Bong-Ok Kim, M.D. and Jin-Hun Sohn, M.D.<sup>2</sup>

Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, Chungnam National University;  
<sup>1</sup>Yonsei Medical Research Center, College of Medicine, Yonsei University;  
<sup>2</sup>Department of Psychology, College of Social Science, Chungnam National University

**Objective:** To evaluate the effects of high and low frequency transcutaneous electrical stimulation (TENS) on the neuropathic pain and to determine opioid-system involve to analgesia.

**Method:** Under pentobarbital anesthesia (55 mg/kg i.p.), twenty male Sprague-Dawley (250~300 g) rats were operated that tibial and sural nerves were ligated and cut unilaterally. Pain sensitivity was assessed using the von Frey filament (8 mN) and acetone through behavioral test. After neuropathic pain developed, the various modes of TENS were applied to the rat with neuropathic pain and pain sensitivity was assessed to evaluate the analgesic effects. Naloxone was injected intraperitoneally to observe reversal of pain sensitivity.

**Results:** 1) Neuropathic pain was obtained successfully through selective cut of sciatic nerve branches in the rat. 2) Neuropathic pain were reduced by more than 10 minutes stimulation of TENS. 3) The analgesic effects of TENS on mechanical and cold stimulation were sustained for 60 minutes and 30 minutes, respectively. 4) Both high and low frequency TENS showed analgesic effects. 5) Analgesic effects of TENS were reversed by the intraperitoneal administration of naloxone.

**Conclusion:** The results suggest that low and high frequency TENS have an analgesic effects to neuropathic pain and opioid-system was involved to reduce of neuropathic pain.

**Key Words:** Neuropathic pain, TENS, Rat

### 서 론

신경병리성 통증은 말초신경의 손상에 의하여 발

생하게 되는 만성통증으로 임상적으로는 자발적 통증, 이질통, 과통증 등의 증상을 보인다. 신경병리성 통증은 1872년 Mitchell이 처음으로 기술한 이래 많은 연구가 계속되었고, 재활의학적 치료방법으로 약물치료, 물리치료 등이 사용되고 있으나 효과적인 치

접수일 : 1998년 1월 29일, 게재승인일: 1999년 4월 7일

료의 방법은 정립되어 있지 않다. 경피적 전기 신경 자극(TENS)은 통증감소를 위한 재활의학적 치료방법으로 현재 널리 이용되고 있다. 그 기전은 Melzack등<sup>12)</sup>이 주장한 관문조절설에 근거를 두고 있다. 관문조절설이란 전기자극에 의해 활성화된 A-beta fiber가 척수내의 후각에서 A-delta fiber와 C-fiber에 의해 전달되는 통증을 차단한다는 것이다. 최근에는 중추에서 하행하는 통증억제의 경로가 있을 것으로 생각되었고, 실험동물에 전기자극을 하여 통증이 감소된 후 naloxone을 주사했을 때 다시 통증이 유발되는 것으로 미루어 중추에서 하행하는 내인성 아편계가 작용하는 것으로 생각되어지고 있다.<sup>7)</sup>

본 연구자들은 이등<sup>10,11)</sup>이 개발한 좌골신경 결찰 신경병리성 통증모델을 만들고, 통증부위에 자극종류와 주파수가 다른 경피적 신경 전기자극을 가한 후 자극의 종류와 주파수에 따른 통증의 완화양상을 관찰하고, naloxone의 사전주사를 통하여 통증의 완화가 역전되는 현상을 관찰함으로써 경피적 신경 전기자극에 의한 통증감소에 내인성 아편계가 관련되는지 여부를 밝히고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1) 신경병리성 통증 모델 제작

Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐(250~300 g) 20마리를 사용하였다. 신경병리성 통증 모델은 이등<sup>10,11)</sup>이 개발한 선택적 좌골신경 결찰모델을 사용하였다. 흰쥐를 sodium pentobarbital (55 mg/kg i.p.)로 마취하고, thioglycolic acid를 이용하여 뒷다리부위의 털을 제거한 후 감염의 방지를 위해 povidone iodine용액으로 소독하였다. 피부를 절개한 후 좌골신경의 분지인 경골신경, 비복신경, 총비골신경을 노출시켰다. 6.0 black silk를 이용하여 경골신경과 비복신경을 결찰한 후 원위부에서 절단하였고, 총비골신경은 손상시키지 않고 남겨 놓았다. 절개된 부위는 kanamycin을 점적하고 피부를 봉합하여 회복시켜 24시간 후 행동검사를 시작하였다.

### 2) 행동검사

신경병리성 통증에 관한 행동검사는 수술 직전, 수술 후 24시간, 수술 후 4일, 7일에 각각 시행하여 신경병리성 통증의 발생을 시간에 따라 평가하였다.

신경병리성 통증의 유발 여부는 von Frey filament (8 mN)을 이용하여 기계적 자극에 대한 이질통을 평가하였고, acetone을 사용하여 냉자극에 대한 이질통을 평가하였다. 실험방법은 실험동물을 망으로 된 cage에 옮겨 10분간 안정시킨 후 실험하였다. von Frey filament을 이용하여 신경병리성 통증이 있는 발에 10초 간격으로 10회 자극하여 자극 후 발을 철회하는 횟수를 얻어 백분율로 계산하였고, acetone은 앞이 무딘 주사기를 이용하여 0.1 ml를 신경병리성 통증이 있는 발에 5분 간격으로 5회 점적하여 철회하는 횟수를 얻어 백분율로 표시하였다. 점적할때는 기계적인 자극을 주지않기 위하여 주사기가 다리를 건드리지 않도록 하였으며, 점적한 acetone이 다리에 스며들도록 노력하였다.

### 3) 경피적 신경 전기자극

경피적 전기 신경자극은 Enraf Nonius사의 END-OMED 433<sup>®</sup>을 이용하였다. 자극은 20마리의 흰쥐를 무작위로 순서를 정하여 실시하였고, 각 실험 사이에는 24시간의 간격을 두어 전후 실험에 의한 영향을 배제하였다. 전기자극을 위하여 먼저 흰쥐를 안정시켜 고정장치에 고정시키고, 고리형 전극을 신경병리성 통증을 나타내는 다리에 감아 자극하였다. 자극이 끝난 후 흰쥐를 망으로 된 cage에 옮겨 10분간 안정시킨 후 행동검사를 시행하였다. 자극시간에 따른 통증완화의 효과를 평가하기 위하여 10 Hz로 5분, 10분, 20분, 30분간 자극한 후 10분 후에 행동검사를 하였고, 주파수에 의한 통증완화의 차이를 보기 위하여, 저주파(10 Hz continuous sinewave, 3 mA)와 고주파(100 Hz continuous sinewave, 3 mA)로 10분간 자극한 후 10분 후에 검사하였으며, 통증완화의 지속시간을 보기 위하여 10 Hz로 10분간 자극 후 10분, 30분, 60분, 180분이 경과한 후에 행동검사를 하였다. 또, 경피적 전기신경자극의 내인성 아편계 관련여부를 알아보기 위하여 아편계 길항제인 naloxone (8 mg/Kg)을 행동검사 30분 전에 미리 복막내 투여한 후, 저주파로 10분간 자극 후 10분간 안정시켜 검사를 시행하였다.

### 4) 통계적 분석

통계는 SPSSPC 7.0 version을 이용하여, 경피적 신경전기자극의 서로 다른 변수간의 차이를 Paired T-

test를 이용하여 분석하였다.

**결 과**

**1) 행동검사**

기계적 자극에 대한 반응을 보기 위한 von Frey filament (8 mN)의 자극에 대하여 수술 전 검사에서는 10%의 철회반응을 보였고, 수술 1일 후부터 철회반응의 빈도가 증가하여 수술 후 7일째에 81%에서 철회반응을 보였다. 온도자극에 대한 반응을 보기 위한 acetone 자극에서 수술 전 검사에서는 9%의 철회반응을 보였고, 수술 1일 후부터 철회반응의 빈도가 증가하여 수술 후 7일째에 90%에서 철회반응을 보였다(Table 1).

**2) 자극시간에 따른 통증의 완화 양상**

자극시간에 따라 통증이 완화되는 양상은, 5분간

자극했을 때 58.5±17.5%, 10분간 자극했을 때 38±9.2%, 20분간 자극했을 때 39±9.9%, 30분간 자극했을 때 40.5±8.2%의 철회반응을 보여, 5분 이상 자극했을 때 기계적 자극에 대한 철회반응이 의미있는 감소를 보였다. 냉자극에 대해서는 자극시간에 따라 84±15.8%, 42±14.8%, 40±9.4%, 40.5±8.2%의 철회반응을 보여, 10분 이상 자극하였을 때 의미있게 통증이 완화되었다(Table 2).

**3) 통증완화의 지속시간**

통증완화의 지속시간을 보기 위한 실험에서 10 Hz로 10분간 자극 후 10분, 30분, 60분, 180분 후에 검사했을 때 기계적 자극에 대한 통증 완화양상은 38±9.2%, 43.5±6.7%, 59±14.5%, 76.5±5.2%의 철회반응을 보여 통증의 완화가 자극 후 60분까지 지속되었으며, 냉자극에 대하여는 42±14.8%, 58±17.1%, 86±13.5%, 86±13.5%의 철회반응을 보여, 자극 후 30분 후까지 의미있는 통증의 완화양상을 보였다(Table 3).

**4) 자극 주파수에 따른 통증완화의 양상**

저주파(10 Hz continuous sinewave, 3 mA)와 고주파(100 Hz continuous sinewave, 3 mA)로 10분간 자극 후 10분 후에 검사하였다. 10 Hz로 자극했을 때는 기계적 자극에 대한 철회반응의 빈도가 38±9.2%, 냉자극에 대하여 42±14.8%로 통증완화가 일어났고, 100 Hz로 자극했을 때 철회반응의 빈도가 기계적 자극에 대하여 42.5±14.8%, 냉자극에 대하여 46±13.5%로 통증완화가 일어났으나 주파수의 차이에 따른 통증완화의 차이는 없었다(Table 4).

**Table 1.** Time Course of Pain Sensitivity after Surgery

	Response rate (%)	
	Mechanical stimulation	Cold stimulation
Pre-op	10±9.2	9±11.0
POD <sup>1)</sup> #1	34±13.5	30±14.8
POD#4	69.5±9.2	80±14.8
POD#7	81±11.0	90±14.1

Values are given as mean±standard deviation (%).

1. POD: Postoperation date

**Table 2.** Analgesic Effects According to Duration of TENS

	Response rate (%)	
	Mechanical stimulation	Cold stimulation
PreTENS	81±11.0	90±14.1
5 min.	58.5±17.5*	84±15.8
10 min.	38±9.2*	42±14.8*
20 min.	39±9.9*	40±9.4*
30 min.	40.5±8.2*	40±9.4*

Values are given as mean±standard deviation (%).

\*: <0.05

**Table 3.** Analgesic Effects Duration after TENS

	Response rate (%)	
	Mechanical stimulation	Cold stimulation
PreTENS	81±11.0	90±14.1
10 min.	38±9.2*	42±14.8*
30 min.	43.5±6.7*	58±17.1*
60 min.	59±14.5*	86±13.5
180 min.	76.5±5.2	86±13.5

Values are given as mean±standard deviation (%).

\*: <0.05

**Table 4.** Analgesic Effects According to TENS Frequency

	Response rate (%)	
	Mechanical stimulation	Cold stimulation
PreTENS	81±11.0	90±14.1
Low-frequency	38±9.2*	42±14.8*
High-frequency	42.5±13.5*	46±13.5*

Values are given as mean±standard deviation (%).  
\*: <0.05

**Table 5.** Analgesic Effects According to Naloxone Injection

	Response rate (%)	
	Mechanical stimulation	Cold stimulation
PreTENS	81±11.0	90±14.1
TENS	38±9.2*	42±14.8*
Naloxone+TENS	91±17.1*	87±13.5*

Values are given as mean±standard deviation (%).  
\*: <0.05

5) Naloxone 투여에 의한 효과를 보기 위하여 naloxone (8 mg/kg)을 행동검사 30분 전에 복강내 주사하고, 10 Hz로 10분간 자극한 후 10분간 안정시켜 행동검사를 하였다. Naloxone을 전처치했을 때 기계적 자극에 대하여 91±17.1%, 냉자극에 대하여 87±13.5%의 철회반응을 보였다(Table 5).

### 고찰

신경병리성 통증은 1872년 Mitchell에 의해 처음으로 기술된 이래 많은 연구가 되어왔지만, 그 발생기전은 잘 알려져 있지 않은데 이는 현재까지 신경병리성 통증 연구에 대한 타당한 동물모델이 개발되어 있지 않기 때문이다. 최근 새로운 신경병리성 통증 모델이 개발되어 활발한 연구가 진행되고 있는데, 첫째, Bennett등<sup>4)</sup>의 만성적 압박손상모델(chronic constriction injury model)은 좌골신경 둘레 4군데를 chromic gut으로 느슨하게 묶는 방법을 사용하였고, 둘

째, Seltzer등<sup>8)</sup>은 좌골신경의 일부를 완전히 절찰하는 방법을 사용하였으며, Chung등<sup>8)</sup>은 요추 5~6번의 척수신경을 절찰하는 모델을 개발하였다. 현재 위의 모델들을 이용한 연구가 많이 이루어지고 있는데 몇 가지 문제점을 가지고 있다. Bennett 모델<sup>4)</sup>은 chromic gut으로 좌골신경을 느슨하게 묶되 혈류가 차단되지 않고 다만 감소되도록 묶어야 하므로 실험자마다 오차가 있을 수밖에 없다. Seltzer 모델<sup>8)</sup>은 좌골신경의 일부를 절찰해야 하므로 손상 받는 섬유의 비율을 통제할 수 없으며, Chung 모델<sup>8)</sup>은 수술 적으로 신경에 접근하기가 어렵고, 제 4요추신경근이 함께 손상되는 것을 배제할 수가 없다.

이에 비해 Lee 모델<sup>10,11)</sup>은 좌골신경의 분지인 경골신경과 비복신경을 절찰한 후 절단하고, 충비골신경은 손상시키지 않고 남겨 놓아 다리의 변형을 최소화한 모델로, 다른 모델에 비하여 수술이 간편하고, 다른 신경을 손상시킬 가능성이 적으며, 손상부위가 척수로부터 멀리 떨어져 있어 전기생리학적 방법으로 연구가 용이한 것 등 장점이 많다. 특히 기계적 자극 및 온도자극에 대한 이질통과 자발적 통증이 잘 발생하고 오랜시간동안 지속됨으로써 행동검사에 용이하다. 또 Bennett 모델, Seltzer 모델, Chung 모델 등의 신경병리성 통증은 교감신경차단에 의하여 완화되는 교감신경계 관련 통증(sympathetically maintained pain)인데 반하여, Lee 모델은 교감신경계 무관 통증(sympathetically independent pain)이므로 실험에서 교감신경이 통증에 관여하는 것을 배제할 수 있다.

경피적 전기 신경자극은 통증완화를 위한 재활치료의 하나로 그 효과를 밝히기 위한 실험이 계속되었다. 그러나 인간을 대상으로 한 연구는 환자의 감정상태가 통증양상과 연관이 있고, 환자 개인의 질병 상태를 분석하기가 어려워<sup>3,9)</sup> 통증의 평가를 위하여 시각적 통증척도(VAS), 진통제 투여 여부, 수면 시간 등 여러 가지 평가를 하지만 객관적인 평가에 어려움이 있다. 반면에 동물을 이용한 통증모델은 통증의 양상 및 경과가 비슷하고, 인지기능이 관여하지 않아 통증의 객관적 평가가 가능하다.

Melzack등<sup>12)</sup>이 관문조절설을 주장하여 고주파 경피적 전기 신경자극의 기전을 설명하였고, 최근에는 실험적 전기자극으로 감소된 통증이 naloxone에 의하여 다시 유발되는 것으로 미루어 중추에서 하행하

는 내인성 아편계 물질이 관여하는 것으로 생각되었다. Cheng등<sup>5)</sup>는 실험동물에 저주파와 고주파의 전기 자극을 한 후에 naloxone을 주사하고, 저주파자극에 의한 통증 억제효과가 naloxone투여로 역전되는 것을 관찰하여 저주파자극에 의한 통증완화에 내인성 아편계가 관여한다고 주장하였고, Sjolund등<sup>15)</sup>은 전기 신경자극에 의한 통증완화의 기전이 고주파와 저주파에 따라 다르다고 주장하였는데, 저주파, 고강도로 경피적 전기 신경자극을 함으로써 통증이 완화되고, 이는 naloxone의 투여로 역전됨으로, 저주파의 전기 신경자극은 내인성 아편계에 의하여, 고주파의 전기 신경자극은 관문조절설에 의하여 통증억제에 관여한다고 주장하였다. 한편, Woolf, Han, 방등<sup>1,6,17)</sup>은 고주파 경피적 전기 신경자극에 의한 통증완화가 naloxone의 투여로 역전된다고 하였다. 본 연구에서는 고주파와 저주파자극에서 모두 통증의 완화가 관찰되었으나 저주파의 경우 통증완화가 더 효과적이었다.

Hughes등<sup>7)</sup>은 고주파, 저주파의 경피적 전기 신경자극에 의하여 혈액 속의 베타 엔돌핀농도가 높아짐을 관찰하였고, Han등<sup>6)</sup>은 고주파, 저주파의 경피적 전기 신경자극에 의하여 뇌척수액속에 enkephalin과 dynorphinA의 농도가 높아짐을 보고하였다. 이는 전기자극의 주파수에 따라 척수 수준에서 서로 다른 아편계 물질이 방출되고, 각각의 다른 아편계 수용체에 관여하여 통증의 완화가 일어나는 것을 설명한다.

본 연구는 경피적 전기 신경자극이 신경병리성 통증에 미치는 영향에 대한 연구로, 깨어있는 동물을 대상으로 실험을 하였다. 통증에 대한 실험에서 실험동물을 마취시키는 경우 마취의 깊이나 마취제의 종류, 실험동물의 마취제에 대한 반응차이에 따른 오차를 배제할 수 없다. 동물실험에 많이 쓰이는 Urethane로 마취할 경우 통증자극에 대한 반응은 완전히 소실되므로 통증의 실험에는 적합하지 않고, Ketamine 등 NMDA 길항제도 통증억제 기전에 관련이 있으므로 통증실험에는 적합하지 않다. 또, 마취시간이 길어지는 경우 실험동물의 생리적 변화가 발생되고, 이에 따른 통증양상의 변화를 무시할 수 없기 때문에 4시간 이상 실험을 지속할 경우 통증억제양상을 측정하는 데는 무리가 따른다. 그러나 깨어있는 동물을 지속적으로 전기자극을 하는 데는 전극을 고정하는데 문제점이 있고, 쥐의 교감신경 흥분도에 따라 통증의 양상이 변할 수 있으므로, 본 연구에서

는 실험을 시행하기 전에 흰쥐를 1주일 이상 handling을 통하여 안정시켰고, 전기자극을 할 때, 통증을 평가할 때에도 실험동물이 충분히 안정된 상태에서 고리형 전극을 다리에 견고하게 감아 자극하였다.

이상의 실험으로 경피적 신경 전기자극에 의해 신경병리성 통증이 효과적으로 완화되고, 아편계 길항제인 naloxone에 의하여 역전되는 것으로 미루어 내인성 아편계가 관여함을 알 수 있었으나, 아편계중 어떤 특정 물질이 척수의 어느 부위에 작용하는가를 알 수 없었다. 앞으로 특정한 아편계 길항제를 이용하여 주파수에 따라 어떤 아편계 물질이 통증억제에 관여하는가를 알아보고 중추신경계의 어느 부위에 작용하는지 밝혀내야 할 것이다.

## 결 론

20마리의 흰쥐를 이용한, 경피적 전기 신경자극의 효과에 대한 연구에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 좌골신경분지의 선택적 절단으로 효과적인 신경병리성 통증모델을 만들 수 있었다.
- 2) 자극시간에 따른 통증의 양상은 10분 이상 자극할 경우 신경병리성 통증 완화 현상을 보였고, 자극시간을 증가시켜도 통증 완화 효과의 차이는 없었다.
- 3) 신경병리성 통증 완화의 지속시간은 기계적 자극에 대하여 자극 후 60분까지, 냉자극에 대하여 자극 후 30분까지 나타났다.
- 4) 자극주파수의 변화에 따른 통증의 양상은 저주파(10 Hz)와 고주파(10 Hz) 모두에서 신경병리성 통증의 완화가 일어났고, 주파수간의 유의미한 차이는 없었다.
- 5) 저주파의 경피적 전기 신경자극에 의한 신경병리성 통증의 완화현상이 naloxone 투여에 의하여 역전되는 것으로, 내인성 아편계가 관여한다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) 방문석, 한태륜, 김진호, 이시욱, 김돈규, 권범선: 경피적 전기 신경 자극과 간섭파 및 레이저 치료의 동통 완화 효과에 대한 연구. 대한재활의학회지 1995; 20: 825-832
- 2) 서동원, 김세주: 실험적으로 유발된 흰쥐의 신경병변성 동통에 대한 약물치료의 효과. 대한재활의학회지 1995; 20: 16-27

- 3) Barr JO, Nielsen DH, Soderberg GL: Transcutaneous electrical nerve stimulation characteristics for altering pain perception. *Phys Ther* 1986; 66: 1515-1521
- 4) Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107
- 5) Cheng PSF, Pomeranz B: Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain relieving mechanism: endorphin and non-endorphin system. *Life Sci* 1979; 25: 1957-1962
- 6) Han JS, Chen XH, Xu LJ, Yuan Y, Yan SC, Hao JX, Terenius L: Effect of low and high frequency TENS on met-enkephalin-arg-phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain* 1991; 47: 295-298
- 7) Hughes GS, Lichstein PR, Whitlock D, Harker C: Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys Ther* 1984; 64: 1062-1066
- 8) Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segment spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1989; 50: 355-363
- 9) Kumar VN, Redford JB: Transcutaneous nerve stimulation in rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehab* 1982; 63: 135-143
- 10) Lee BH, Baik EJ, Kim EJ, Lee SH, Moon CH: Development of behavioral signs of neuropathic pain following injury to distal sciatic nerve branches. *Neuroscience Abstracts* 1996a; 119
- 11) Lee BH, Baik EJ, Lee SH, Moon CH: Injuries of different distal sciatic nerve branches differentially produce neuropathic pain in rats. *Abstracts-8th World Congress on Pain* 1996b; 27
- 12) Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965; 150: 971-979
- 13) Mucke L, Maciewicz R: Clinical management of neuropathic pain. *Neurol Clin* 1987; 5: 649-663
- 14) Seltzer Z, Dubner R, Shir Y: A novel behavioral model of neuropathic pain disorder produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-218
- 15) Sjolund BG, Eriksson MBE: The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res* 1979; 173: 295-301
- 16) Sluka KA, Bailey K, Bogush J, Olson R, Ricketts A: Treatment with either high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. *Pain* 1998; 77: 97-102
- 17) Woolf CJ, Barrett GD, Mitchell D, Myers RA: Naloxone-reversible peripheral electro-analgesia in intact and spinal rats. *Eur J Pharmacol* 1977; 45: 311-314