

흰쥐의 신경병증성 통증에 대한 경피신경전기자극과 미세전류신경근자극

연세대학교 보건과학대학 재활학과, 보건과학연구소 및 ¹연세대학교 의과대학 생리학교실

이윤주 · 이충휘 · 조상현 · 임종우¹ · 남택상¹

= Abstract =

Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Microcurrent Electrical Neuromuscular Stimulation on Pain Behaviors in Rats with an Experimental Neuropathy

Yun-Ju Lee, M.Sc., R.P.T., Chung-Hwi Yi, Ph.D., R.P.T., Sang-Hyun Cho, M.D., Ph.D.
Joong Woo Leem, Ph.D.¹ and Taick Sang Nam M.D., Ph.D.¹

*Department of Rehabilitation Therapy, College of Health Science, Yonsei University,
Institute of Health Science, Yonsei University;*

¹Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine

Objective: The present study was conducted to investigate the effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and microcurrent electrical neuromuscular stimulation (MENS) on pain-like behaviors developed in rats with an experimental neuropathy.

Method: Neuropathic surgery was done by a unilateral ligation of L5 and L6 spinal nerves of the rat. Allodynic behavior was examined by measuring foot withdrawal frequency in response to 10 applications of a von Frey filament (2.5 g) to the plantar surface of the foot. Ongoing pain behavior was examined by measuring cumulative time in 3 min that the rat lifted its foot off a plate held at cold temperature (5°C). TENS (square pulses; 3 Hz, 30 mA) or MENS (bipolar pulses; 10 Hz, 300 µA) was applied for 15 min or 5 min, respectively, to the skin of the affected foot.

Results: Behavioral signs of mechanical allodynia and cold-induced ongoing pain had developed after nerve injury. Either TENS or MENS, when applied once, alleviated allodynic behavior, lasting up to 2 hrs. Such an alleviation lasted much longer when TENS or MENS was applied repeatedly (once a day for 6 days); 3 days by TENS and 1 day by MENS. Cold-induced ongoing pain behavior, however, was not affected by the repeated application of either TENS or MENS.

Conclusion: The results suggest that both TENS and MENS are useful tools for the treatment of mechanical allodynia. Repeated application of TENS or MENS is more effective in alleviating mechanical allodynia than its single application. Either TENS or MENS, however, seems not effective in alleviating cold-induced ongoing pain.

Key Words: Neuropathic pain, Transcutaneous electrical nerve stimulation, Microcurrent electrical neuromuscular stimulation

접수일 : 1999년 1월 14일, 게재승인일: 1999년 3월 22일

서 론

말초신경에 부분적인 손상이 발생한 경우 작열통(causalgia)이라고 부르는 만성적인 신경병증성 통증(neuropathic pain)이 유발된다.²¹⁾ 신경병증성 통증에 관한 실험동물모델이 개발된 이래 수 많은 연구가 활발히 진행되어져 왔다.^{5,8,15,17,22)} 그러나 신경병증성 통증에 관한 연구에 있어서 대부분은 병태생리학적 기전을 밝히는데 초점을 맞추었는데 반해 이 질병의 치료나 관리에 관한 연구는 미미한 실정이다.

통증 환자를 치료하기 위하여 임상적으로 이용되는 방법에는 수술, 물리치료, 그리고 약물치료가 있다.¹⁾ 이러한 여러 치료 방법 중 물리치료로서 전기 자극 방법이 자주 사용되어져 왔다.^{9,10,13)} 그 중 경피신경전기자극(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)치료는 임상적으로 진통 효과가 있다고 알려졌음에도 불구하고 그 진통 효과가 신경병증성 통증에도 적용될 것인지에 대해서는 아직 많은 논란이 있다. 그러나 최근의 연구에서는 신경병증성 통증 모델 쥐에서 척수후각세포가 외부자극을 받았을 때 항진된 반응을 보이고, 이러한 항진된 반응은 고강도-저빈도 경피신경전기자극기에 의해 억제됨이 보고되었다.¹⁸⁾ 또한 1972년 Meyer와 Fields²⁰⁾는 말초신경 손상 후 신경병증성 통증을 보이는 환자를 대상으로 손상된 말초신경 내의 A-형 신경섬유를 선택적으로 전기자극하였을 때 환자에서 통증이 절반 정도 완화됨을 관찰하였다. 이러한 결과는 경피신경전기자극치료가 신경병증성 통증을 완화하는데 효과적인 것임을 간접적으로 시사한다.

만성통증의 완화를 위해 사용되는 다른 치료법으로는 미세전류신경근자극(microcurrent electrical neuromuscular stimulation)을 이용한 방법이 있다. 미세전류신경근자극에 의한 치료 원리에 관하여 1985년 Becker와 Selden²⁾은 그의 저서인 '신체의 전기'에서 상척부위에서는 이론적으로 측정할 수 있는 미세한 전류가 자연스럽게 발생하는데, 이 전류가 상척부위의 뉴런을 둘러싼 신경초와 수초겍질을 통해 전도됨으로써 조직의 회복과 재생이 시작된다는 가설을 제시하였다. 이 가설에 의하면 인체내의 적절한 미세전류는 세포막 전위차를 만들어 Ca^{2+} 이온을 세포막내로 이동시키고 그 결과 유입된 Ca^{2+} 이온에 의

한 생화학적인 과정을 통하여 ATP와 단백질 생성이 증가됨으로써 세포의 복원과 치유를 촉진시킨다는 것이다. 실제로 이와 같이 세포막 전위차를 형성할 수 있는 세포수준의 전기에너지를 외부로부터 세포에 공급함으로써 통증완화 및 상처치유의 효과를 얻을 수 있음을 시사하는 실험적 근거도 제시되었다.^{6,23,24,27)} 예를 들면, 1989년 Skolnick²⁷⁾은 10 Hz의 맥동빈도와 0.1 ms의 맥동기간으로 고정하여 0~20 μ A의 전류강도로 흰쥐의 머리를 자극한 결과, 적용 후 200분까지 꼬리 도피 잠복시가 증가함으로써 그 진통효과가 지속되었음을 보고하였다. 또한 1987년 Nessler와 Mass²³⁾는 손상된 건에 미세전류 자극을 일주일동안 적용했을 때 혈액내 프롤린(proline) 함량이 대조군보다 91% 증가하여 치유 촉진효과를 보였음을 관찰하였다. 이들 결과는 미세전류신경근자극이 손상된 신경세포의 복원을 통하여 통증의 치료에 효과적일 것임을 시사한다.

이상에서 언급한 바와 같이 경피신경전기자극이나 미세전류신경근자극이 여러 형태의 통증에 대하여 진통효과가 있음을 시사하는 간접적인 실험 근거는 많이 제시되었으나, 이들 자극법이 신경병증성 통증에 대해서도 진통효과를 나타낼 수 있는지에 관한 직접적인 실험 근거는 결여되어 있는 상태이다. 본 연구에서는 척수신경결찰 모델 쥐에서 신경결찰 후 유발되는 이질통과 자발통의 유사 통각행동에 대하여 경피신경전기자극이나 미세전류신경근자극이 진통효과를 발휘할 수 있는지를 알아보고, 진통효과가 있을 경우에는 각 전기치료의 일회 적용시와 반복 적용시의 진통 효과의 지속성을 알아보았다.

연구대상 및 방법

1) 연구 대상

실험동물은 생후 6~7주인 몸무게 150~200 g의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley)를 사용하였다.

2) 연구 방법

(1) 실험동물 모델 제작: 신경병증성 실험동물모델 제작은 흰쥐를 흡입마취제인 Halothane (1~2%), O_2 및 N_2O (2:1)의 혼합개스로 마취하여 복와위로 고정시킨 후 요추부위 피부의 털을 깎고 척추의 정중선을 따라 피부를 절개하였다. 천추부 상방에서 근

막을 수직절개하여 척추측방근막을 열고 좌측 척추측방근육을 박리하면서 좌측 제 6번 요추 횡돌기와 장골을 노출시킨 후 제 6번 요추 횡돌기와 장골요추 인대를 제거하여 좌측의 제 5 및 제 6요척수신경을 노출시켰다. 노출된 요척수신경은 실크실(3-0)로 결찰하였다. 결찰 후 근육과 피부를 다시 봉합하였다. 수술직후에 20 mg 펜브렉스를 근주하고 수술부위에는 니라미드를 살포하였다. 신경결찰을 받은 쥐는 따뜻한 열전구 아래에서 마취로부터 회복시킨 후 동물 사육실로 복귀시켰다.

(2) 행동학적 검사:

① 기계적 이질통; 바닥이 철망으로 된 작은 통(지름 13 cm, 높이 14 cm) 속에 쥐를 넣고 철망을 통해 von Frey filament (2.5 g)로 쥐 발바닥에 적용하였을 때 발의 회피반응빈도를 측정하였다. 먼저 제 2, 3, 4, 5번 중족지골관절과 발바닥을 각각 5번씩 von Frey filament로 자극하여 이에 대한 회피반응 정도를 알아보고, 자극을 가한 5개 부위 중에 반응도가 우수한 2개 부위를 선택하였다. 그런 다음 선택한 부위에 2~3초 간격으로 10번 반복하여 von Frey filament로 적용하였을 때 발의 회피반응 횟수를 측정하였다. 회피반응은 자극시 발바닥을 들거나, 핥거나, 털거나, 도망가는 현상들을 양성반응으로 간주하였다. 회피반응빈도는 총 자극 횟수 10회에 대한 회피반응횟수를 백분율로 나타내었으며, 이러한 %회피반응빈도를 기계적 이질통의 지표로 정하였다.

② 냉각으로 유도된 자발통; 흰쥐를 냉각 금속판 위에 올려놓았을 때 발을 냉각판으로부터 회피하는 시간을 측정하였다. 금속판을 냉각상태로 일정하게 유지시키기 위하여 스티로폴 통(28×25×15 cm)에 얼음 조각을 가득 넣고 그 위에 금속판을 올려놓았는데, 이 경우 금속판의 온도는 4±1°C로 일정하게 유지되었다. 이때 쥐를 투명한 아크릴통(19×9×8 cm)으로 덮음으로써 쥐의 움직임을 최소화하였다. 냉각판에서 2분간의 적응시간 이후 3분 동안에 쥐의 발이 냉각판으로부터 얼마 동안 떨어지는지를 측정하였다. 이러한 회피반응은 발바닥을 들거나, 핥거나, 터는 행동을 포함하였다. 3분간의 측정기간 동안 측정된 발의 회피반응시간의 총합을 냉각에 의하여 유도된 자발통의 지표로 정하였다.

(3) 전기자극 처치:

① 경피신경전기자극; 경피신경전기자극은 저주파

전기자극기를 이용하여 주파수 3 Hz인 직사각파형의 자극펄스를 근수축은 보이나 통각 반응은 나타나지 않는 정도인 30 mA의 자극 강도로 적용하였다. 이러한 전기자극은 젤을 이용하여 결찰받은 쪽 발바닥에 부착시킨 소형 전극을 통하여 15분 동안 가해 주었다.

② 미세전류신경근자극; 미세전류신경근자극은 미세전류치료기를 이용하여 주파수 10 Hz이고 전류강도 300 μ A인 이상파(bipolar pulse)를 정사각파형의 2:1 빈도로 방출되게 하여 사용하였다. 결찰받은 쪽 발바닥에는 활성 전극을 그리고 꼬리에는 비활성 전극을 접촉시키고 이들 전극을 통하여 전류를 가해 주었다. 발바닥의 여러 부위에 전류를 적용하였는데 한 개체에 총 5분간 전류를 가해 주었다.

③ 일회 전기자극 처치; 모델쥐의 무리에서 신경결찰받은 쪽 다리에서 기계적 이질통 반응과 냉각유발 자발통 반응이 유발됨을 확인한 후 8일째 되는날 두 군으로 나누어 한군에는 경피신경전기자극을 그리고 다른 한 군에는 미세전류신경근자극을 일회 가해주었다. 각 군에서 전기자극을 가해준 후 30분, 1시간, 2시간 및 3시간에 회피반응빈도나 회피반응시간이 억제된 정도를 측정하였다. 대조군은 부착된 전극에 전기자극을 가하지 않은 상태만 제외하고는 실험군과 동일하게 실험 방법을 적용하였다.

④ 반복적 전기자극 처치; 일회 전기자극의 경우와 동일한 방법으로 구분한 두 군을 대상으로 반복적 전기자극을 가해 주었다. 반복적 전기자극은 일회 전기자극과 동일한 자극 파라메타를 이용하여 하루에 한 번씩 6일 동안 실시하였는데, 이 기간동안 회피반응빈도와 회피반응시간은 각각 격일로 측정하였다. 이때 각 측정은 해당 당일의 전기자극 후 30분에 실시하였다. 치료 중지 후에도 회피반응빈도와 회피반응시간을 격일로 측정하였다. 대조군은 부착된 전극에 전기자극을 가하지 않은 상태만 제외하고는 실험군과 동일하게 실험 방법을 적용하였다.

(4) 자료분석: 신경손상 전·후와 각 군에서 일회 전기치료나 반복 전기치료 전·후 측정된 회피반응빈도의 비교를 위해서는 프리드만 검정(Friedman test)을 하였고, 사후검정은 프리드만 사후검정 공식을 이용하였다. 한편 각 실험에서 회피반응시간의 비교를 위해서는 반복 측정된 자료에 대한 일요인 분산분석(one-way repeated ANOVA)을 실시하였다. 통계

학적인 유의성은 유의수준 $p=0.05$ 로 검증하였다. 모든 실험결과는 특별한 언급이 없는 한 평균값±표준편차로 나타내었다.

결 과

1) 신경손상 후 유발된 이질통 및 냉각유도자발통 반응

척수신경(L5, L6) 결찰에 의해 결찰쪽 발에서 유발되는 통각행동의 시간 경과에 따른 변화 양상을 조사하였다. 먼저 이질통 반응에 관해서는 결찰쪽 쥐 발바닥에 가해진 약한 강도의 von Frey filament 자극에 대한 발의 회피반응빈도를 측정하였다(Fig. 1A). 신경결찰 전에는 가해진 von Frey filament 자극에 대해서 회피반응이 전혀 관찰되지 않았으나, 신경결찰 후 3일에는 회피반응빈도가 유의하게 증가하여 최고치에 도달하고 이러한 증가된 양상은 측정기간인 19일 동안 지속되었다($p<0.05$).

냉각유도자발통 반응에 관해서는 냉각($4\pm 1^\circ\text{C}$) 상태로 유지시킨 금속판 위에서 결찰쪽 발의 자발적인 회피반응시간을 측정하였다(Fig. 1B). 신경결찰 전에는 냉각판위에서의 회피반응시간이 미미하였으나, 신경손상 후 4일에는 회피반응시간이 유의하게 증가하였으며 이러한 증가된 양상은 측정기간인 19일 동안 지속되었다($p<0.05$).

2) 일회 전기자극 처치가 이질통 반응에 미치는 영향

말초신경손상 후 유발되는 이질통 유사 통각행동에 있어서 전기자극의 일회 처치가 이에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 신경결찰 후 8일째 되는날 경피신경전기자극이나 미세전류신경근자극을 일회 가해주고 각 자극처치 후 시간 경과에 따른 통각행동의 변화를 조사하였다(Fig. 2). 경피신경전기자극 처치군에서 신경결찰 후 증가되었던 von Frey filament 자극에 대한 회피반응빈도는 처치 전 값(평균±표준편차; 81.00 ± 11.97)에 비하여 유의하게 감소되었는데 이러한 감소는 처치 후 2시간까지 유의하게 지속되었다(처치 30분후; 40.00 ± 18.26 , 1시간후; 56.00 ± 15.78 , 2시간후; 53.00 ± 17.67 , $p<0.05$, 3시간후; 68.00 ± 14.76 , $p>0.05$).

미세전류신경근자극 처리군에서도 회피반응빈도는

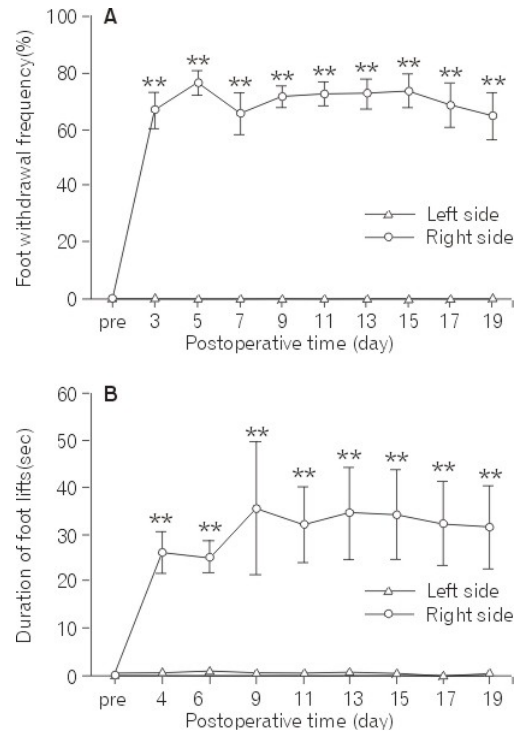


Fig. 1. Time courses of mechanical sensitivity and cold-induced spontaneous foot lifting. (A) The frequencies of foot withdrawals to repeated mechanical stimuli applied with a von Frey filament (2.5 g) to the hind-paw were expressed as percent of trials. (B) The cumulative duration of foot lifts off the cold plate (5°C) was measured during a 3 min observation period. The L5 and L6 spinal nerves were ligated on the left side 1 day after pre-operative tests (Pre) and measurements were made from both sides. Data were expressed as mean±SE. Asterisks indicate values significantly different from the pre-operative control value ($p<0.05$ by the Friedman test followed by multiple comparisons in A or by one-way repeated ANOVA in B).

처치 전 값(80.00 ± 10.54)에 비하여 처치 후 2시간까지 유의한 감소를 관찰하였다(처치 30분후; 42.00 ± 12.29 , 1시간후; 46.00 ± 21.19 , 2시간후; 57.00 ± 11.60 , $p<0.05$, 3시간후; 68.00 ± 6.32 , $p>0.05$). 한편 전기자극처치를 가하지 않은 대조군에서는 회피반응빈도가 전 측정기간 동안에 변화를 보이지 않았다.

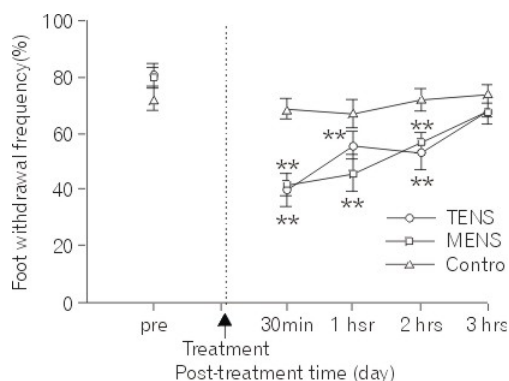


Fig. 2. Effects of TENS or MENS applied once on enhanced mechanical sensitivity. The left L5 and L6 spinal nerves were ligated 1 week prior to this experiment. The mechanical sensitivity of both feet was measured as in Fig. 1A and only the data taken from the experimental (left) side of the foot are shown. Measurements were initially made 1 day prior to TENS or MENS treatment (Pre), which was applied for 15 min or 5 min, respectively, to the skin of the affected foot, and then made in the post-treatment periods of 30 min, 1 hr, 2 hrs and 3 hrs. Corresponding measurements were made from rats with sham surgery and no treatment. Asterisks indicate values significantly different from the pre-operative control value ($p < 0.05$ by the Friedman test followed by multiple comparisons).

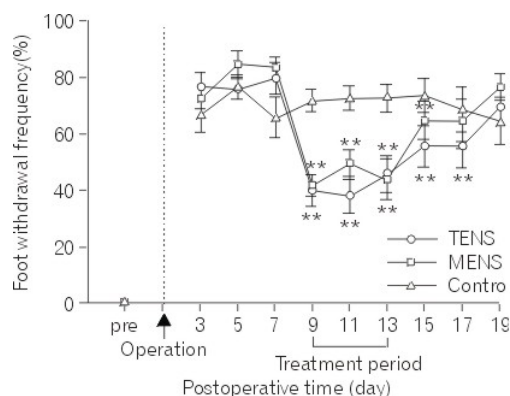


Fig. 3. Effects of TENS or MENS applied repeatedly on enhanced mechanical sensitivity. The mechanical sensitivity was measured as in Fig. 1A. The L5 and L6 spinal nerves were ligated on the left side. Measurements were made on the operated side 1 day prior to the spinal nerve ligation (Pre) and the subsequent days in the postoperative (PO) periods. Starting from PO9, TENS or MENS treatment was applied with the use of the same means as in Fig. 2 once a day for 6 days during which measurements were made 30 min after offset of treatment at PO9, PO11 and PO13. Data were obtained from three groups. Asterisks indicate values significantly different from the value at PO7 in each group ($p < 0.05$ by the Friedman test followed by multiple comparisons).

3) 반복적 전기자극 처치가 이질통 반응에 미치는 영향

전기자극처치를 앞에서 언급한 일회 적용시와 동일한 자극 파라메타를 사용하여 하루에 한번씩 6일 동안 반복하여 적용하였을 때 이러한 처치가 모델쥐에서 관찰되는 이질통 유사 통각행동에 미치는 영향을 조사하였다(Fig. 3). 신경결찰 후 von Frey filament 자극에 대하여 증가된 회피반응빈도를 보이는 모델쥐 중 경피신경전기자극을 반복적으로 가해준 군의 경우는 전기자극을 처치하는 기간 동안에 그 회피반응빈도가 처치전 값(평균±표준편차; 80.00±11.50)에 비하여 지속적으로 유의하게 억제되었으며(처치 1일째; 40.00±18.26, 3일째; 38.00±17.51, 5일째; 46.00±19.55, $p < 0.05$), 이러한 억제 양상은 처치가 중단된 후 3일까지 유의하게 지속되었다(처치 중단 후 1일째; 56.00±20.55, 3일째; 62.00±23.19, $p < 0.05$,

5일째; 70.00±24.49, $p > 0.05$).

미세전류신경근자극을 반복적으로 처치해준 군의 경우에서도 전기자극을 처치하는 동안에 회피반응빈도는 처치전 값(평균±표준편차; 84.00±10.75)에 비하여 유의하게 억제되었으며(처치 1일째; 42.00±12.29, 3일째; 50.00±14.91, 5일째; 44.00±23.19, $p < 0.05$), 이러한 억제는 처치가 중단된 후 1일까지(처치 1일째; 65.00±21.73, $p < 0.05$, 처치 3일째; 68.00±23.69, 처치 5일째; 77.00±14.94, $p > 0.05$) 유의하게 지속되었다. 한편 전기자극처치를 가하지 않은 대조군의 경우는 신경결찰 후에 증가된 회피반응빈도에서 변화를 보이지 않았다.

4) 반복적 전기자극 처치가 냉각유도자발통 반응에 미치는 영향

말초신경손상 후 유발되는 냉각유도자발통 반응에 있어서 전기자극의 반복 처치가 이에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 신경결찰 후 8일째부터 13일까지

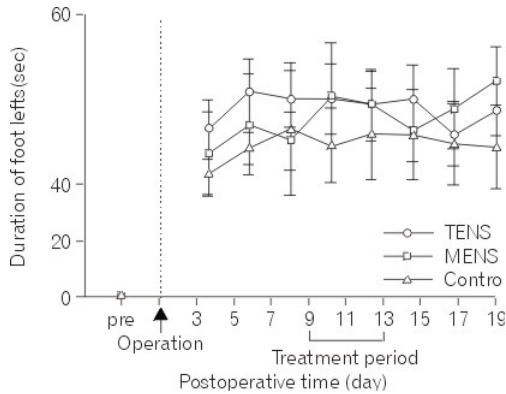


Fig. 4. Effects of TENS or MENS applied repeatedly on enhanced cold-induced spontaneous foot lifting. Cold-induced spontaneous foot lifting was measured as described in Fig. 1B. All procedures used for this experiment were the same as in Fig. 3, except for measurements. Graphs shown were from three groups. In each group, values obtained during treatment and post-treatment periods were not significantly different from the value at PO7 ($p > 0.05$ by one-way repeated ANOVA).

하루에 한번씩 경피신경전기자극이나 미세전류신경근자극을 처치해주고 이에 의한 통각반응의 변화를 조사하였다(Fig. 4). 신경결찰 후 냉각판으로부터 자발적인 발회피 시간의 증가를 보이는 모델쥐 중 경피신경전기자극을 반복적으로 가해준 군의 경우는 전기자극을 처치하는 기간 동안과 처치 중지 후에도 그 회피반응시간이 처치전 값(평균±표준편차; 43.60±21.38)과 비교하여 유의한 차이가 없었다(처치 1일째; 42.00±19.01, 3일째; 41.90±23.47, 5일째; 40.60±24.15, 처치 중단 후 1일째; 41.90±22.65, 3일째; 34.30±21.12, 5일째; 39.50±17.18, $p > 0.05$).

미세전류신경근자극을 반복적으로 가해준 군의 경우에도 전기자극을 처치하는 기간 동안이나 처치 중지 후에 회피반응시간은 처치전 값(평균±표준편차; 36.50±23.43)과 비교하여 유의한 차이가 없었다(처치 1일째; 33.00±19.74, 3일째; 42.50±35.65, 5일째; 40.80±21.99, 처치 중단 후 1일째; 35.20±21.14, 3일째; 39.80±26.67, 5일째; 45.80±22.54, $p > 0.05$). 전기자극처치를 가하지 않은 대조군에서 신경결찰 후에 증가된 회피반응시간은 변화를 보이지 않았다.

고 찰

말초신경에 부분적인 손상이 발생한 경우 작열통(causalgia)이라고 부르는 만성적인 신경병증성 통증(neuropathic pain)이 유발된다.²¹⁾ 이 통증의 특징적인 증상에는 특별한 자극이 주어지지 않았음에도 지속적으로 비정상적인 찌르는 듯한 통증(자발통; spontaneous burning pain), 정상상태에서 통증을 유발할 수 없는 정도의 약한 자극에 의해 유발되는 통증(이질통; allodynia), 그리고 통각 자극에 대하여 유발되는 과도한 통증(통각과민; hyperalgesia) 등이 포함된다.^{4,28)}

본 실험에서는 신경병증성 통증의 특징적 증세인 기계적 이질통과 냉각으로 유도된 자발통에 관하여 모델쥐에서 관찰되는 이들 통증과 유사한 통각 행동을 대상으로 그 통각 정도를 행동학적 방법으로 측정하였다. 기계적 이질통의 행동학적 검사는 쥐 발바닥에 약한 강도의 von Frey filament 적용으로 발회피반응빈도를 측정하였다. 말초신경이 손상 받지 않은 쥐에서는 이 filament의 적용이 발회피반응을 유발시키지 못하였다. 그러나 척수신경을 결찰하여 말초신경의 손상을 가한 후에는 동일한 자극이 발의 회피반응을 유발시켰다. 이러한 회피반응은 종종 다리를 흔들거나, 바닥을 두드리거나 또는 피한 다리를 핥는 행동을 포함한 고통스런 동작으로 나타났다. 따라서 이런 반응들은 임상에서 말초신경손상에 의해 자주 발생하는 기계적 이질통을 대변하는 행동징후로 간주할 수 있다.

신경병증성 모델 쥐에서 나타나는 자발통 유사 행동을 조사하기 위하여 실온이나 차가운 상태의 온도조절판으로부터의 발의 회피반응을 측정하는 방법이 이용되고 있다. 이때 냉각상태에서 발의 회피반응 측정법의 경우는 측정치가 자발통을 반영하는지 냉각 자극에 의해 유발되는 냉각유발통을 반영하는지에 대해서 논란이 되어 왔다.^{3,16,25,26)} 그러나 신경병증성 모델쥐의 과민성 통각 반응을 보이는 발에 아세톤을 가해준 경우와 그 발을 5°C로 유지시킨 온도조절판 위에 접촉시킨 경우에 발의 회피반응 정도를 조사한 연구에서,^{7,17)} 전자에 의한 회피반응은 냉각 자극에 의해 유발된 냉각 이질통 반응을 반영하며, 후자에 의한 회피반응은 냉각 자극에 의하여 유도된 자발통 반응

을 반영한다고 보고하였다. 그 이유로는 아세트론 적용에 대한 회피반응과 냉각관으로부터의 회피반응 간에는 상호 연관성이 미약했으며, 발에 분포한 모든 감각신경을 절단하였을 때 아세트론 적용에 의한 발 회피반응은 사라진 반면 냉각관으로부터의 발의 회피반응은 영향을 받지 않았다는 점을 들고 있다. 따라서 본 연구에서 측정된 냉각관으로부터의 발의 회피반응은 냉각자극에 의하여 유도된 자발통 반응이며, 이는 냉각자극에 의한 유발통 반응과는 다른 형태의 통각 반응으로 생각된다.

임상적으로 통증을 관리하기 위하여 여러 형태의 전기치료법이 널리 사용되고 있는데, 그 이유는 치료상 위험성이 거의 없고, 약물치료나 수술이 많은 부작용을 초래하는 데 비해 조직을 상하지 않게 하는 장점이 있기 때문이다.¹⁹⁾ 고강도-저빈도 경피신경 전기자극기를 이용한 치료는 만성통증이나 극심한 통증을 감소시키기 위해 이용되었고, 미세전류신경근자극기 치료는 조직 치유나 이를 통한 통증감소를 위해 이용되었다.¹⁴⁾ 본 실험에서 사용한 이들 두 방법은 일회의 짧은 적용시간에도 불구하고(경피신경 전기자극, 15분; 미세전류신경근자극, 5분) 이질통 반응에 대한 억제 효과는 약 2시간 동안 지속되었다. 이러한 억제 효과의 지속시간은 다른 연구 결과의 보고와 비슷하거나 혹은 높은 값을 보이고 있다. 즉, 1995년 Leem 등¹⁸⁾은 신경병증성 실험동물에게 고강도-저빈도 경피신경전기자극(2 Hz, 4~5 mA, 20 분)을 쥐의 발바닥에 적용하여 척수후각세포의 반응을 살펴보았는데, 가벼운 촉각자극에 대한 항진 반응은 치료 후 30~45분 동안 감소되었고 통각자극에 대한 항진 반응은 치료 후 60~90분 동안 감소되었음을 보고하였다. 또한 1992년 Wang 등²⁹⁾은 실험동물 쥐에게 경피신경전기자극(2 Hz, 15 Hz, 100 Hz)을 20분 동안 적용하여 꼬리도피 잠복시를 측정하였는데, 잠복시가 2 Hz와 15 Hz의 자극 적용 후에는 5분 동안 그리고 100 Hz 자극 적용 후에는 10분 동안 유의하게 증가하였다. 쥐에 미세전류자극을 적용한 실험에서 1982년 Cheng 등⁹⁾은 자극의 적용이 적용 전과 비교하여 ATP의 생성을 500% 증가시켰음을 관찰하였으며, 이러한 ATP 증가가 통증감소 효과를 발휘함을 보고하였다. 또한 1987년 Goma¹¹⁾는 생쥐에 ATP(1, 5, 20 mg/kg)를 주입하여 꼬리도피 잠복시와 신경검사를 실시한 결과 ATP 주입 후에 잠복

시가 증가하였으며 이러한 증가는 30분 동안 지속됨을 관찰하였다. 따라서 본 실험에서 사용한 두 종류의 전기자극법에 의한 이질통 반응의 억제는 비교적 오랫동안 지속되었음을 의미하며, 이는 이들 전기자극법이 임상적으로 이질통 치료에 효과적으로 적용될 수 있음을 시사한다.

전기자극에 의한 진통효과를 조사하는데 있어서 전기자극의 단일 적용시와 반복적으로 장기간 적용하였을 때의 그 진통효과의 효율성에 관한 직접적인 연구보고는 문헌상에서 찾을 수 없었다. 본 연구에서는 경피신경전기자극이나 미세전류신경근자극의 경우 모두에서 자극을 단일 적용하였을 때 보다 자극을 하루에 한번씩 6일간 반복적으로 적용하였을 경우가 이질통 유사 통각반응을 오랫동안 억제함을 관찰하였다. 즉 경피신경전기자극의 경우는 3일간, 그리고 미세전류신경근자극의 경우는 1일간 억제가 지속되었다. 이러한 억제 시간은 각 자극을 단일 적용시 관찰한 억제시간(각각 2시간)에 비하여 각각 36배와 12배의 증가를 의미한다. 따라서 이 결과는 본 실험에서 사용한 두 종류의 전기자극을 일회 적용함보다는 장기간에 걸쳐 반복적으로 적용함이 이질통에 대한 진통효과를 오래 지속시킬 수 있음을 시사한다.

일반적으로 전기자극에 의한 진통효과는 내인성 아편체계의 활성화에 의해 방출된 아편제의 작용에 의한 결과이며, 이때 아편체계의 활성화는 척수내 혹은 뇌간내에 존재하는 통증조절회로망에서 이루어지는 것으로 알려져 있다. 본 실험에서 사용한 경피신경전기자극이나 미세전류신경근자극의 경우도 내인성 아편체계의 활성화를 유도하고 그 결과 기계적 이질통 반응을 억제했다고 생각할 수 있다. 또한 이들 자극법을 단일 적용시 보다는 반복 적용시 그 억제 효과의 지속시간이 연장됨은 반복 자극이 더 많은 내인성 아편제의 방출을 유도하였기 때문일 것으로 가정할 수 있다. 이러한 가정은 신경성 질환 환자에게 전기자극을 매일 일정시간동안 한번씩 여러 날 반복하여 치료를 가해준 결과 혈액내 아편계 펩티드 함량이 점차 증가했다는 임상 보고¹²⁾에 의하여 지지 받을 수 있다. 또한 경피신경전기자극과 미세전류신경근자극의 반복 적용은 이질통 반응의 억제를 서로 다르게 지속시키는데, 이는 두 자극에 의해 방출된 내인성 아편제가 양적으로 다르거나 질적

으로 다른 종류의 아편제를 방출하였기 때문으로 생각할 수 있다. 그러나 이러한 가정에 관한 연구는 추후 구체적으로 조사되어야 할 것이다.

한편 냉각자극으로 유도된 자발통 반응의 경우는 경피신경전기자극이나 미세전류신경근자극을 하루 한번씩 6일간 반복적으로 적용하더라도 억제 효과를 관찰할 수 없었다. 이는 냉각으로 유도된 자발통 반응이 내인성 아편제의 영향을 받지 않음을 시사한다. 병리적 상황에서 나타나는 병리적 통증에는 교감신경계의 영향을 받는 교감신경성 통증이 있는데, 자발통의 경우가 이러한 통증의 한 예이다. 일반적으로 교감신경성 통증은 모르핀에 의한 진통효과가 미미하다고 알려져 있다. 따라서 본 실험에서 관찰한 냉각으로 유도된 자발통 반응을 냉각자극에 의해 항진된 교감신경활동에 의해 유도되는 자발통 반응으로 생각한다면 이는 내인성 아편제의 영향을 받지 않을 것이며, 경피신경전기자극이나 미세전류신경근자극 역시 이러한 통각 반응에 억제효과를 발휘하지 않을 것이다. 교감신경성 통증에 아편제가 진통효과를 발휘하지 못하는 데에 대한 이유는 아직 자세히 밝혀지지 않고 있으나, 교감신경성 통증을 중재하는 신경 경로가 내인성 아편체계의 영향을 받는 척수내 통각수용 신경세포를 거치지 않고 고위 중추로 상행하기 때문일 것으로 설명할 수 있다. 그러나 교감신경성 통증을 중재하는 구심성 신경 경로에 대해서는 아직 밝혀지지 않고 있다.

결 론

부분적 말초신경 손상 후 유발되는 신경병증성 통증의 특징적인 증상인 이질통과 자발통과 유사한 통각반응을 보이는 모델쥐를 대상으로 경피신경전기자극이나 미세전류신경근자극 처치가 각 통각반응에 미치는 영향을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 각 전기자극을 모델쥐의 통각 유발 부위인 뒷발 피부에 일회 적용하였을때, 경피신경전기자극과 미세전류신경근자극은 이질통 반응을 유의하게 억제하였으며 이러한 억제 효과는 2시간 정도 지속되었다.
- 2) 동일한 부위에 각 전기자극을 하루에 한번씩 6일 동안 반복적으로 적용하였을때, 경피신경전기자극과 미세전류신경근자극은 모두 자극 적용기간 중 이질통 반응을 유의하게 억제하였다. 반복적 전기자

극이 중단된 후 경피신경전기자극의 경우는 3일 경과 후까지, 그리고 미세전류신경근자극의 경우는 1일 경과 후까지 그 억제 효과가 유의하게 지속되었다.

3) 모델쥐에서 관찰된 냉각으로 유도된 자발통 반응의 경우에 경피신경전기자극과 미세전류신경근자극은 모두 자극 적용기간이나 적용후에 냉각유도 자발통 반응을 유의하게 억제하지 못했다.

이상의 결과는 경피신경전기자극 및 미세전류신경근자극 처치가 신경병증성 통증의 특징적인 증상인 이질통을 관리하는데 효과적이며, 이들 각 처치를 일회 적용하기보다는 장기간 반복적으로 적용함이 진통효과를 오래 지속시킬 수 있다는 측면에서 유리할 것임을 시사한다. 한편 이들 전기자극 치료법은 신경병증성 통증 중 자발통 치료에는 그 효과가 미미할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Adams RD, Victor M, Ropper AH: Principles of neurology, 6 ed, New York: McGraw-Hill, 1996, pp122-141
- 2) Becker RO, Selden G: The body electric: Electromagnetism and the foundation of life, New York: Morrow, 1985, pp30-57
- 3) Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorder of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107
- 4) Bonica JJ: Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies, In: Bonica JJ, editor. The Management of Pain, Philadelphia: Lea and Febiger, 1990, pp220-243
- 5) Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE: Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. Pain 1988; 32: 89-94
- 6) Cheng N, Van Hoof H, Bockx E, Hoogmartens MJ, Mulier JC, De Dijkker FJ, Sansen WM, De Loecker W: The effect of electrical current on ATP generation, protein synthesis, and membrane transport of rat skin. Clin Orthop 1982; 171: 264-272
- 7) Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM: Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. Pain 1994; 59: 369-376
- 8) DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S, Colburn RW, Fromm C, Wagner R, Twitchell BB: Characterization of a neuropathic pain model: Sciatic cryoneurolysis in the rat. Pain 1994; 47: 309-317
- 9) Gersh MR: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for management of pain and sensory pa-

- thology. In: Gersh MR, editor. *Electrotherapy in rehabilitation*, Philadelphia: FA Davis, 1992, pp149-196
- 10) Gersh MR, Wolf SL: Applications of transcutaneous electrical nerve stimulation in the management of patients with pain. *Phys Ther* 1985; 65: 314-336
 - 11) Gomaa AA: Characteristics of analgesia induced by adenosine triphosphate. *Pharmacol Toxicol* 1987; 61: 199-202
 - 12) Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, 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
 - 13) Jenkner FL, Schurfried F: Transdermal transcutaneous electrical nerve stimulation for pain: The search for an optimal waveform. *Appl Neurophysiol* 1981; 44: 330-337
 - 14) Kahn J: *Principles and practice of electrotherapy*, New York: Churchill Livingstone, 1990, pp71-117
 - 15) Kajander KC, Waisaka S, Bennett GJ: Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1992; 138: 225-238
 - 16) Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-363
 - 17) Kim KJ, Yoon YW, Chung JM: Comparison of three rodent neuropathic pain models. *Exp Brain Res* 1997; 113: 200-206
 - 18) Leem JW, Park ES, Paik KS: Electrophysiological evidence for the antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on mechanically evoked responsiveness of dorsal horn neurons in neuropathic rats. *Neurosci Lett* 1995; 192: 197-200
 - 19) Long DM: Stimulation of the peripheral nervous system for pain control. *Clin Neurosurg* 1983; 31: 323-343
 - 20) Meyer GA, Fields HL: Causalgia treated by selective large fibre stimulation of peripheral nerve. *Brain* 1972; 95: 163-168
 - 21) Mitchell SW: *Injuries of nerves and their consequences*, Philadelphia: Lippincott, 1872, pp252
 - 22) Na HS, Yoon YW, Chung JM: Both motor and sensory abnormalities contribute to changes in foot posture in an experimental rat neuropathic model. *Pain* 1996; 67: 173-178
 - 23) Nessler JP, Mass DP: Direct-current electrical stimulation of tendon healing in vitro. *Clin Orthop* 1987; 217: 303-312
 - 24) Owoeye I, Spielholz NI, Fetto J, Nelson AJ: Low-intensity pulsed galvanic current and the healing of tenotomized rat achilles tendons: Preliminary report using load-to-breaking measurements. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68: 415-418
 - 25) 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: 205-218
 - 26) Shir Y, Seltzer Z: Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain* 1991; 45: 309-320
 - 27) Skolnick MH: Low current electrical stimulation produces naloxone-reversible analgesia in rats. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989; 53: 125-137
 - 28) Verdugo RJ, Ochoa JL: Use and misuse of conventional electrodiagnosis, quantitative sensory testing, thermography, and nerve blocks in the evaluation of painful neuropathic syndromes. *Muscle Nerve* 1993; 16: 1056-1082
 - 29) Wang JQ, Mao L, Han JS: Comparison of the antinociceptive effects induced by electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat. *Int J Neurosci* 1992; 65: 117-129