

# 신경손상과 통증 (Nerve injury and pain)



**이 배 환**  
연세대학교 의과대학 생리학교실  
bhlee@yuhs.ac.kr

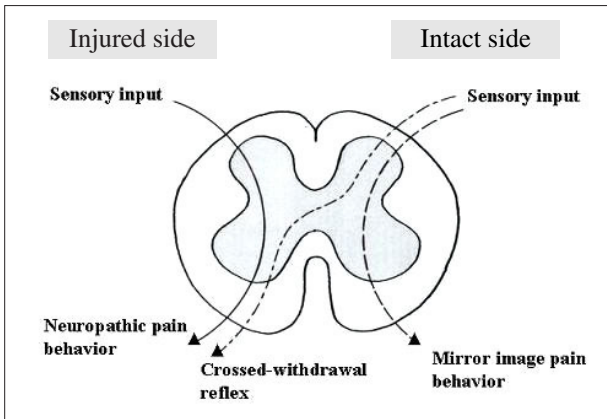
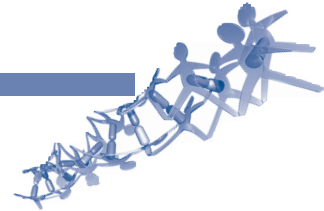
## 1. 서론

모든 인간과 동물은 생활을 영위하는 도중 어떤 형태로든 통증을 경험할 수 있다. 이러한 통증은 크게 두가지 부류로 나눌 수 있는데, 하나는 생리적 통증 (physiological pain)이고 다른 하나는 병리적 통증 (pathological pain)이다. 생리적 통증은 생존을 위해 중요한 생리적 기능을 담당한다. 이를테면 인간이나 동물은 환경으로부터 자신에게 잠재적으로 위협한 자극을 인식하고 이를 피해서 스스로 보호하는 행동을 나타내게 된다. 반면에, 병리적인 통증은 조직이나 신경이 손상된 후에 나타나게 되는데, 이는 생리적인 통증이 단순히 반복되어 나타나는 것은 아니다. 이와 같이 조직이나 신경의 손상에 의해 발생하는 통증을 흔히 신경병증성 통증 (neuropathic pain)이라 부르는데, 이는 장기적이고 만성적인 변화를 수반하게 되며, 통증에 대한 감각에서 상당히 많은 변화가 일어난다. 우리나라는 정확한 통계가 없지만, 2만명 이상의 프랑스인을 대상으로 한 조사의 경우 (Lanteri-Minet et al., 2005). 조사 대상자들의 31% 이상이 만성통증을 앓고 있으며, 이중 20%는 신경병증성 통증을 나타내는 것으로 알려졌다. 따라서 전인구의 약 6%정도를 차지한다고 볼 수 있다. 이러한 신경병증성 통증은 매우 격심하고 치유가 힘들기 때문에 환자의 삶의 질을 현저하게 떨어뜨린다. 여기에서는 신경의 손상에 의해 유발되는 신경병증성 통증의 표현 양상 및 기전을 알아보고 이를 완화할 수 있는 방안에 대해 개관해 보고자 한다.

## 2. 본론

### 2.1 신경병증성 통증의 특성 및 종류

조직이나 신경의 손상에 의해 유발된 신경병증성 통증의 증상은 다양하다. 우선 외부의 자극 없이도 자발적으로 발생하는 자발성 통증 (spontaneous pain)이 나타나고, 통상적인 통증 유발 자극에 대해 더 심한 통증을 느끼는 과통증 (hyperalgesia)이 발생한다. 또한 정상적으로는 통증을 일으키지 않는 약한 자극에 대해서도 격심한 통증을 경험하는 현상을 이질통 (allodynia)이라 하는데, 가벼운 터치 (touch)와 같은 기계적인 자극에 대해 경험하는 기계적 이질통 (mechanical allodynia), 온도 자극 특히 시원한 냉 자극에 대해 경험하는 이질통을 냉 이질통 (cold allodynia)이라 부른다. 이러한 신경병증성 통증의



**Fig. 1.** Behavioral expression of neuropathic pain symptoms. In terms of input–output information processing, conventional neuropathic pain (including hyperalgesia or allodynia) and mirror image pain behaviors are represented unilaterally. However, the crossed withdrawal reflex is represented contralaterally. In other words, input through the dorsal root traverses across the midline of the spinal cord toward the contralateral ventral horn.

증상은 손상된 쪽의 신체에서 경험된다. [Fig. 1]에서 신경이 손상된 쪽을 자극하면 과통증이나 이질통이 같은 쪽으로 나타난다. 하지만 간혹 반대쪽도 민감하게 되어, 반대쪽을 자극하면 자극된 쪽으로 통증이 나타나는 mirror image pain이 나타난다 (Seltzer et al., 1990). 최근 Won 등 (2004)은 손상되지 않은 쪽을 자극했을 때 자극된 정보가 척수의 중앙선을 지나 반대쪽인 손상된 쪽으로 전달되어 손상된 쪽에 통증 행동이 나타나는 crossed-withdrawal reflex(교차철회반사)를 보고하였는데, 이러한 사실로 미루어 척수내의 정보 전달 회로에 상당한 변화가 나타남을 추정할 수 있다.

신경병증성 통증은 통상적으로 조직이나 신경의 손상이나 변성에 의해 유발되지만, 그 종류는 매우 다양하다. 예를 들어 단순한 신경의 절단이나 손상으로 인한 통증 이외에도 당뇨병 신경증에 의한 통증 (diabetic peripheral neuropathy), herpes virus의 감염 후 나타나는 신경성 통증 (postherpetic neuralgia), 신경의 압박이나 변성으로 허리나 다리 부위에 흔히 나타나는 통증 (neuropathic back and leg pain), 암의 진행에 따라 암세포와 신경계 사이의 상호작용에 의해 발생하는 암성 통증 (cancer-related neuropathic pain) 등과 같이 다양한 형태를 나타낸다. 이러한 통증은 치유가 힘들어 환자로 하여금 장기간 고통 속에서 생

활하도록 하는 만성 통증이다.

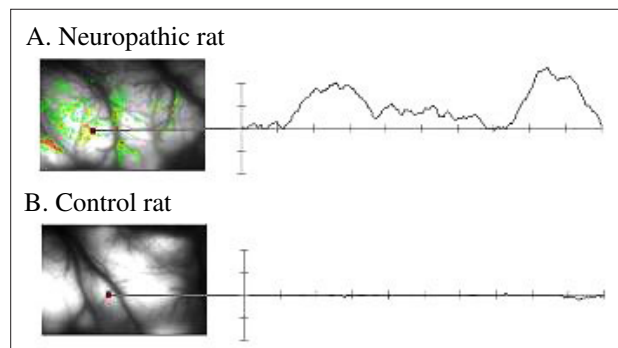
## 2.2 신경병증성 통증의 측정

실험동물에서 신경의 손상으로 발생하는 통증은 행동검사를 통해 측정할 수 있다. 우선 자발성 통증 (spontaneous pain)은 실험동물이 통증으로 인해 자발적으로 발을 들어올리는 횟수를 셈으로써 측정할 수 있다. 약한 자극에 대해 통증 반응을 나타내는 이질통으로서, 기계적 이질통은 말총과 같은 가는 필라멘트 (von Frey filament)를 가했을 때 피하는 횟수나 역치 (threshold)를 통해 측정 가능하며, 냉 이질통 (cold allodynia)은 acetone을 점적했을 때 반응을 구하여 측정할 수 있다.

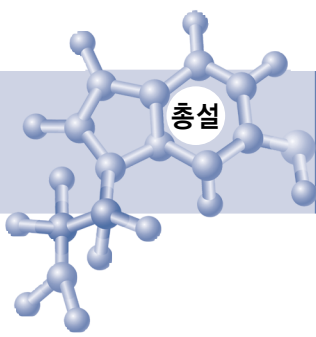
통증을 측정하는 또 다른 방법은 신경세포의 활동을 나타내는 cellular marker를 사용하는 것으로, 흔히 immediate early gene protein인 c-Fos의 발현이 척수 후각 (dorsal horn)에서 증가한다. 한편 기능적 자기공명영상 (fMRI)이나 양전자방출단층촬영법 (PET), 광영상 (optical imaging)과 같은 영상 기법을 통해서도 통증으로 인한 신경세포의 활동을 측정할 수 있다. [Fig. 2]는 광영상 (optical imaging) 기법을 사용하여 신경이 손상된 동물에서 통증에 의한 뇌 피질의 활성화를 영상화한 것을 보여준다.

## 2.3 신경병증성 통증의 발생 기전

손상된 말초신경의 축삭, 감각 신경세포, 중추신경계의 신호체계 사이의 복잡한 상호작용에 의해 발생된다. 통증을 발생시키는 신경계의 손상은 통증정보가 전달되는 통로와 직접적인 관련이 있



**Fig. 2.** Optical imaging of cortical activity in nerve-injured (A) and control (B) rats.



다 (Boivie et al., 1989). 이를테면, 척수의 dorsal column과 같이 통증 전달과 무관한 단순한 체감각계 통로인 medial lemniscal system이 손상되더라도 통증은 발생하지 않는다 (Cook & Browder, 1965). 그렇다고 하여 통증정보가 전달되는 통로를 손상시킨다고 하더라도 모두 통증이 발생하는 것도 아니다. 예를 들어 말초신경을 손상시키면 통증이 발생하지만 체감각 정보가 말초에서 척수로 들어가는 통로인 척수의 후근 (dorsal root)을 잘랐을 때에는 거의 통증이 발생하지 않는다 (Li et al., 2000).

척수 자체의 손상은 통증을 발생시키지만, 이때 척수의 백질 (white matter)만 손상되면 통증이 발생하지 않고, 회백질 (gray matter)도 포함된 손상이 통증을 발생시킬 수 있다 (Vierck & Light, 1999). 뇌간 (brainstem)이나 시상 (thalamus)의 손상 역시 통증정보가 전달되는 통로가 포함된다면 통증을 발생시킬 수 있다 (Boivie, 2006).

### 2.3.1 손상된 신경

말초신경이 손상되면 신경종 (neuroma)이 형성된다. 이러한 신경종으로부터 신경의 자발성 활동이 발생하며, 외부 자극에 대해 비정상적으로 민감한 반응이 나타날 수 있는데 (Devor, 2006), 이러한 현상이 통증으로 표현될 수 있는 것이다. 이를 뒷받침하는 것으로 손상된 신경의 신경절 (ganglia)내에 국소마취제나 tetrodotoxin (TTX)을 주입하면 통증이 억제된다는 보고가 있다 (Lyu et al., 2000; Sukhotinsky et al., 2004). 그러나 손상된 신경의 척수쪽 근위부를 절단하거나 차단하더라도 효과가 없다는 보고도 있어 (Eschenfelder et al., 2000; Li et al., 2000; Sheth et al., 2002), 또 다른 접근이 필요하다.

### 2.3.2 말초수용기

말초신경이 손상되더라도 손상되지 않고 남아 있는 신경의 말초수용기가 손상된 신경이 담당하던 영역을 신경지배할 수 있다. 이 때 말초수용기는 민감화되며, 자발성 활동을 나타내게 되는데, 이것이 통증으로 표현될 수 있는 것이다. 실제로 동물에서 말초신경이 손상된 뒤 손상되지 않고 남아 있는 구심성 신경에서 아드레날린성 수용기의 민감성이 증가하고 (Sato & Perl, 1991), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )에 대한 민감성도 증가한다 (Schafers et al., 2003).

말초 수용야에는 T-type calcium-channel이 통증을 일으키는데 관여할 수 있다. 예를 들어 T-type calcium-channel blocker인 mibefradil을 가하면 기계적 과통증과 온도 과통증을

억제될 수 있다 (Dogrul et al., 2003).

한편 어떤 환자에서는 교감신경계의 작용을 차단하면 통증이 완화될 수 있는데, 이러한 형태의 통증을 교감신경계 관련 통증 (sympathetically maintained pain; SMP)이라 부른다. SMP는 통각 수용기가 아드레날린성 약물에 대해 민감화된 것과 관련이 깊는데, 이러한 민감화는 손상되지 않고 남아 있는 신경의 말초수용기에서 일어난다 (Campbell & Meyer, 2006). 냉 과통증 (cold hyperalgesia)은 신경병증성 통증의 특징 중 하나로서, TRPA1이나 TRPM8과 같은 transduction에 관여하는 channel이 비정상적으로 발현하면 이러한 현상이 나타날 수 있다.

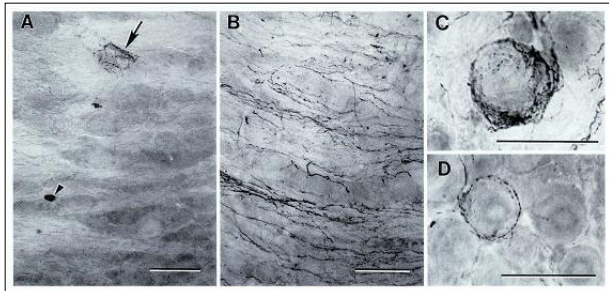
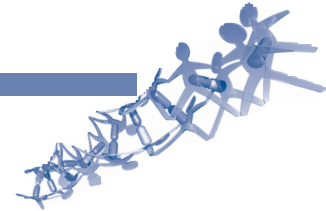
손상되지 않고 남아 있는 신경섬유의 말초 수용기의 민감화는 과통증과 관계가 될 수 있다.

유해수용기의 민감화 (nociceptor sensitization) 또한 voltage-gated sodium channel의 변화와 관련될 수 있는데, 이는 특히 spike가 생성되는 부위에서 더욱 그렇다. 이를테면, sodium-channel이 활성화될 수 있는 역치가 감소하면, generator potential에 대한 반응은 증진될 것이다. 이와 관련하여, sodium-channel의 기능에 영향을 미칠 수 있는 약물은 신경병증성 통증을 완화하는데 효과적이다. 예를 들어, sodium-channel을 안정화시키는 작용을 하는 carbamazepine은 일종의 항경련제로서 삼차신경통을 완화시키는데 사용되기도 한다.

### 2.3.3 구심성 감각신경 및 신경절

말초신경이 손상된 동물에서 열 자극을 가하면 반응성이 증가하는데, 이는 손상되지 않고 남아있는 구심성 신경의 후근신경절 (dorsal root ganglion; DRG)에서 transient receptor potential receptor V1 (TRPV1)의 mRNA와 단백질의 발현이 증가한데 따른 것이다 (Fukuoka et al., 2000; Hudson et al., 2001). 또한 하나의 신경이 손상된 뒤 남아있는 다른 신경의 DRG에서 냉 (cold) 자극에 반응하는 신경세포의 수가 증가하며 (Djouhri et al., 2004), cold-sensitive channel로 생각되는 TRPA1의 발현이 증가한다 (Katsura et al., 2006). 이러한 사실은 신경이 손상된 환자에서 종종 관찰할 수 있는 cold hyperalgesia를 설명할 수 있는 것이다. 이외에도 손상받지 않고 남아 있는 DRG에서는 calcitonin gene-related peptide (CGRP)에 대한 mRNA가 증가하고, brain-derived neurotrophic factor (BDNF)를 발현하는 세포의 수도 증가한다 (Fukuoka et al., 2001).

한편 SMP에서는 구심성 감각신경과 교감신경과의 상호작용이



**Fig. 3.** Light micrographs of tyrosine hydroxylase (TH)-immunostained L5 dorsal root ganglion (DRG) of normal rat (A) and spinal nerve-ligated (B-D) rat at postoperative week 1. In the DRG of spinal nerve-ligated rats, the number of TH-IR fibers increased greatly, and many of them show varicosities (B). Some DRG neurons (C, D) are wrapped by several layers of TH-IR varicose fibers. Scale bars 100  $\mu$ m.

DRG에서 일어난다 (Lee et al., 1998). 신경이 손상되면 구심성 신경의 DRG에서 교감신경섬유가 증식하는 현상이 나타난다 (Fig. 3). 이는 DRG를 비롯한 체감각계와 교감신경계가 DRG 수준에서 상호작용하여 통증을 발생시킬 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 사실은 특히 교감신경계 관련 통증 (SMP)에 시사하는 바가 크다.

한편, DRG에서 발견되는 voltage-gated sodium-channel에는 여러 가지 유형이 있는데, 이들이 신경병증성 통증에 어떤 역할을 할 수 있다. 여기에 관여하는 채널들로는 Nav 1.3, 1.7, 1.8, 1.9가 있는데, 이들 채널은 크기가 작은 DRG 세포에서 발견되며, 활동전위의 생성과 전달에 관여한다. 이 때 Nav 1.3과 1.7은 TTX에 민감한 반면, Nav 1.8과 1.9는 TTX에 민감하지 못하다. 동물 연구에 의하면 TTX를 전신계에 투여하였을 때 정상적인 기능에는 영향을 미치지 않고 신경병증성 통증의 주 증상 중 하나인 과통증 (hyperalgesia)을 감소시킬 수 있다 (Marcil et al., 2006). 또한 이들 채널들 중에서, TTX에 민감한 채널인 Nav 1.3만이 축삭이 손상된 DRG에서 발현이 증가하였다 (Black et al., 1999).

### 2.3.4 척수

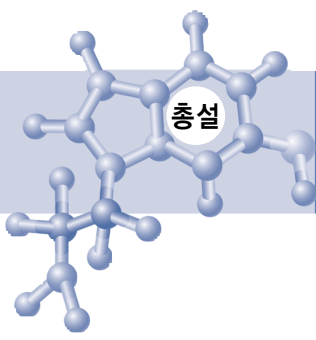
신경병증성 통증의 발생에 관한 척수 수준의 기전에서는 중추성 민감화 (central sensitization) 현상이 많은 주목을 받고 있다. 물론 시상 (thalamus)이나 피질 (cortex) 수준도 관여할 수 있지만, 특히 주목을 받는 곳은 척수의 후각 (dorsal horn)이라 할 수 있다.

중추성 민감화는 두가지로 분류된다. 하나는 homosynaptic sensitization이고, 다른 하나는 heterosynaptic sensitization이

다 (Magerl et al., 1998; Woolf et al., 1988). homosynaptic sensitization은 조건 자극 (conditioning stimulus)과 검사 자극 (test stimulus)이 모두 하나의 시냅스에 동일한 입력을 갖는 것을 의미한다. 통증을 전달하는 후각 신경세포에서는 “windup”이란 현상이 여기에 해당하는 것으로, “windup”이란 구심성 C fiber (통증 정보를 전달하는 구심성 섬유)를 낮은 빈도로 계속 자극하면 척수 후각 세포의 반응이 점점 커지는 것을 의미한다. “windup”은 단기적인 형태의 sensitization이다. 반면에 heterosynaptic sensitization은 조건 자극과 검사 자극이 서로 다른 구심 섬유로부터 들어오는 것을 의미한다. heterosynaptic sensitization은 이질통 (allodynia)를 잘 설명할 수 있다. 여기서 이질통의 경우, A $\beta$  구심 섬유를 타고 척수로 들어오는 감각 정보는 처음에는 약하여 통증을 일으키지 못하지만, C fiber를 타고 들어오는 통증 감각 정보가 척수에서 시냅스 효율을 변화시킴으로써 나중에는 A $\beta$  섬유의 자극이 통증을 유발할 수 있게 된다.

많은 연구 결과에 의하면, homosynaptic sensitization과 heterosynaptic sensitization이 신경병증성 통증에 기여한다. 이들 두 가지 민감화 현상이 신경병증성 통증에 기여하는 데에는 많은 기전이 관여할 수 있지만, 크게 두 가지로 구분할 수 있는데, glutamate나 substance P와 같은 흥분성 신경전달물질의 방출 증가와 시냅스에서의 효율성 증가로 나눌 수 있다. 척수에서 glutamate가 분비되면 통증이 증가하게 되는데, 이는 정상적으로 여러 가지 metabotropic G protein-coupled receptor에 의해 억제되고 있다. 이러한 억제에는  $\mu$ -opioid receptor, GABA-B, adenosine receptor 등이 관여한다. 특히 신경이 손상되면  $\mu$ -opioid receptor가 현저히 감소하게 되는데 (Kohno et al., 2005), 이로 인해 glutamate의 방출이 증가하며, 통증이 발생하게 된다. 또한 신경이 손상되면 substance P를 발현하지 않던 A $\beta$  섬유가 substance P를 발현하기 시작하는 변화도 발생한다 (Noguchi et al., 1994). 따라서 이러한 substance P의 방출 증가로 인해 척수 후각 신경세포의 민감화가 증진되어 통증이 심해지게 될 수 있다.

신경손상에 의한 시냅스 효율성의 증가와 직접 관련되는 것으로는 postsynaptic sensitization과 함께 long-term potentiation (LTP) 현상을 들 수 있다. LTP는 뇌 해마에서 집중적으로 연구되어 왔지만, 척수에서도 발견되고 있다. substance P와 같은 펩타이드가 방출되면 느린 탈분극이 유도되는데, 이로 인해 NMDA glutamate-gated channel이 열리게 되고, 칼슘이 유입된다



(Duggan, 1995; Yoshimura & Yonehara, 2006). 칼슘은 AMPA receptor를 통해서도 유입될 수 있는데, 이러한 칼슘의 유입이 척수 후각에서 발생하는 LTP에 중요한 기여를 하게 된다.

흥분성 전달물질과 수용기 이외에 억제성 신경세포도 척수 후각의 민감성을 조절하는데 중요한 역할을 담당한다. 신경이 손상되면 억제성 수용체의 발현이 감소하는데, 이러한 탈억제(disinhibition)에 의해 민감성이 증가될 수 있다 (Kohno et al., 2005). 여기에는 LTP와 대조되는 개념으로서 LTD (long-term depression)가 관여할 수 있는데, 이러한 LTD는 GABA성 세포에 존재하는 NMDA receptor가 활성화되어 나타날 수 있으며 (Salter, 2006), 억제성 세포를 매개로 나타나는 LTD로 인해 중추성 민감화 (central sensitization)가 야기될 수도 있다. 또한 이와 더불어 신경이 손상되면 억제성인 GABA성 interneuron이 선택적으로 감소한다 (Moore et al., 2002). 이러한 억제성 신경세포의 직접적인 감소 역시 척수에서의 통증 정보 전달에 관여하는 신경 회로에 상당한 변화를 초래하게 된다.

### 2.3.5. Growth factor의 역할

신경손상은 성장인자 (growth factor)의 발현도 변화시킨다 (Griffin, 2006). 성장인자 발현에서의 변화는 피부와 같이 신경지배가 없어진 조직에서도 일어나고, Wallerian degeneration이 일어난 부위의 Schwann cell, DRG, 척수의 후각 (dorsal horn)에서도 일어난다. 신경의 손상으로 인해 손상되지 않은 신경이 손상된 신경이 지배하던 영역을 공유하게 되며, 따라서 손상받지 않은 신경이 지배하는 피부 영역에 NGF의 수준이 증가하게 된다. 이 때 NGF는 손상받지 않은 신경섬유에 존재하는 Trk-A 수용기에 바인딩함으로써 NGF가 손상받지 않은 신경의 DRG로 이동하게 한다. 손상받지 않은 신경의 DRG에서 증가된 NGF는 BDNF와 같은 인자에도 영향을 미친다. 따라서 이들 성장인자와 통증의 발생 사이에는 밀접한 연관성이 존재한다고 할 수 있다.

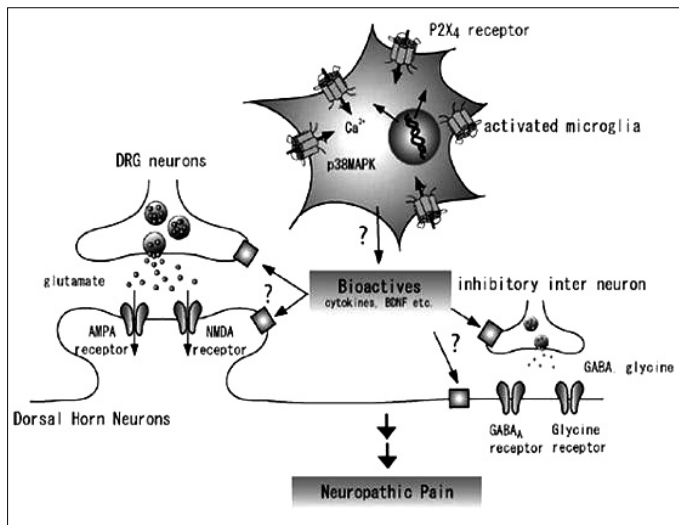
### 2.3.6 면역계의 관여

신경의 손상에 의해 발생하는 통증에는 면역계도 중요한 역할을 할 수 있다. 통증을 지각하는 말초의 유해수용기 (nociceptor)에는 면역 수용기가 많이 존재하는데, IL-1 $\beta$ 나 IL-6와 같은 interleukin, TNF $\alpha$ , bradykinin, prostanoids 등이 통증의 발생에 상당한 역할을 수행할 수 있다 (Oprea & Kress, 2000).

신경의 손상은 일련의 면역 반응을 유발한다. 신경이 손상되면, macrophage가 침투하게 되며, T cell이 활성화 되고, 염증과 관련

된 cytokine의 발현이 증가된다. 예를 들어, cytokine의 일종인 IL-1 $\beta$ 의 발현이 증가하면 nerve growth factor (NGF)의 발현이 따라서 증가하는데, 이 NGF는 유해수용기를 민감화하여 통증을 발생시킬 수 있다 (Kanaan et al., 1998). TNF $\alpha$  또한 신경병증성 통증을 유발하는 요인으로서 많은 주목을 받아왔는데, 이를 신경 내에 주입하면 과통증이 발생한다 (Wagner & Myers, 1996). TNF $\alpha$ 의 작용을 억제하는 약물을 사전치치하면 과통증과 같은 통증 행동이 감소하지만, 일단 통증이 발생한 뒤에는 아무 효과가 없다 (Sommer et al., 2001). TNF $\alpha$ 는 말초 유해수용기에서 비정상적인 활동을 일으킴으로써 통증을 발생시킬 수 있다 (Sorkin et al., 1997). DRG 수준에서는 TNF $\alpha$ 를 억제하게 되면 MAP kinase인 p38의 phosphorylation이 차단되어 과통증도 차단되지만, 이것 또한 사전치치를 했을 때에만 차단되며, 일단 통증이 발생된 뒤에는 아무런 효과가 없다.

신경 손상으로 인한 통증의 발생에 중추신경계의 면역기전도 중요한 역할을 수행할 수 있다. 말초에서와 마찬가지로 중추에서도 면역계가 신경병증성 통증의 발생에는 관여하지만, 유지에는 관여하지 않는다는 증거가 있다 (Xu et al., 2006). 중추신경계에서 microglia는 macrophage 역할을 하는데, DRG에서 말초쪽으로 신경 손상이 일어나면 microglia가 활성화된다. 반면에 중추쪽으로 신경이 손상되면 그렇지 못하고, 통증도 잘 발생하지 못한다. 중추신경계에서 면역계와 통증의 관련성에 관한 기전은 아직 명확하지 않다. 그렇지만, 알려진 바에 의하면 (Inoue, 2006, Fig. 4), 신경이 손상되면 microglia가 활성화 되는데, 이러한 활성화로 P2X4 및 P2X7과 같은 ATP receptor의 발현이 microglia에서 증가하게 된다. 이러한 수용기는 일차 구심성 감각 신경세포나 성상세포 (astrocytes)에서 분비되는 ATP에 의해 활성화되어, 세포내 칼슘을 증가시키고, p38 MAP Kinase를 활성화시켜, cytokine이나 neurotrophic factor 등을 방출시키게 된다. microglia에서 방출된 이들 messenger는 부근의 척수 후각 신경세포의 흥분성 시냅스와 억제성 시냅스와 상호작용하여 후각 신경세포의 흥분성을 변화시킨다. 이에 따라 glutamate성 시냅스 전달에 따른 흥분성의 촉진 (facilitation)이나, GABA/glycine성 시냅스 전달에 따른 억제적 억제 (탈억제, disinhibition)가 나타나게 된다. 이러한 효과는 결국 통증을 전달해 주는 척수 후각 신경세포에서 통증 정보의 전달이 더 증가되게 만드는 역할을 함으로써 더욱 심한 통증을 경험하게 한다.



**Fig. 4.** Molecular and cellular alterations in the spinal dorsal horn after nerve injury. Activated microglia after nerve injury increase the expression of P2X4R (top). The P2X4R are activated by ATP, which is presumably released from primary sensory neurons or astrocytes and, in turn, cause a rise in the intracellular calcium and activate p38MAPK, resulting in the release of bioactive diffusible factors such as cytokines and neurotrophic factors, including BDNF. The diffusible messengers released from the microglia may then interact with excitatory and inhibitory synapses of neighboring dorsal horn neurons and modify the excitability in dorsal horn neurons. The facilitation of glutamatergic synaptic transmission (lower left) or the suppression of GABA/glycinergic inhibition (lower right) will be postulated. These effects, in turn, lead to increasing transmission in pain signaling neurons (Inoue, 2006).

## 2.4 신경병증성 통증의 치료 방안

신경병증성 통증을 치료하기 위한 약물은 몇 가지 카테고리로 나눌 수 있다. 이러한 카테고리에는 아편제 (opioids), 항우울제 (antidepressants), 항경련제 (anticonvulsants), 국소 도포제 (topical agents) 등이 해당된다.

아편제는 급성 통증 (acute pain)을 완화하는데에는 탁월한 효과를 가지고 있지만, 만성통증의 하나인 neuropathic pain을 완화하는데는 별로 효과적이지 못하다. 아편제로 사용되고 있는 oxycodone, tramadol, morphine 등은 신경병증성 통증을 치료하는데 단기적인 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다 (King, 2007).

삼환식 항우울제(tricyclic antidepressants)는 norepin

ephrine과 serotonin의 재흡수를 차단하는 약물이다. 이러한 계통의 약물로는 amitriptyline, desipramine, nortriptyline 등이 있으며, 이들은 diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia를 경감시키는데 효과가 있는 것으로 보고되고 있다 (King, 2007).

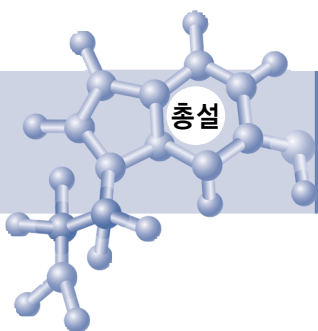
항경련성 약물은, 거의 완전한 통증 완화 효과를 나타내지는 못하지만, 말초에서 기원한 다양한 형태의 신경병증성 통증을 치료하는데 효과적인 치료가 될 수 있다 (Eisenberg et al., 2007). 예를 들어, gabapentin과 pregabalin은  $\alpha_2\text{-}\delta$  subunit을 통해 voltage-gated calcium channel 활동을 조절하는데 관여하는 것으로 알려져 있는데, postherpetic neuralgia와 diabetic neuropathy로 인한 통증에 효과가 있다. 특히 gabapentin은 postherpetic neuralgia를 완화하는데 FDA의 승인을 받았다. Topiramate, lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine 등도 diabetic neuropathy로 인한 통증에 사용되기도 한다. Carbamazepine은 trigeminal neuralgia를 완화시키는데 사용되기도 하며, oxcarbazepine과 lamotrigine도 이를 위한 후보 약물이 될 수 있다 (Wallace, 2007).

국소도포용으로서 lidocaine patch는 postherpetic neuralgia를 완화하는데 FDA의 승인을 받았으며, diabetic neuropathy를 완화하는데도 효과가 있는 것으로 알려져 있다. Capsaicin 도포제는 postherpetic neuralgia와 diabetic neuropathy를 완화하는데 FDA의 승인을 받았다.

이상의 약물들은 신경병증성 통증을 치료하는데 효과가 있으나, 어느 것도 100% 완화시키지는 못한다 (King, 2007). 일반적으로 오늘날 사용되고 있는 일차적인 신경병증성 통증 치료제는 대부분 치치한 환자의 약 50% 정도에서 통증이 약 30-50% 정도 통증 경감 효과를 나타내는 반응물을 보이고 있을 뿐이다(Wallace, 2007).

## 3. 결론 및 전망

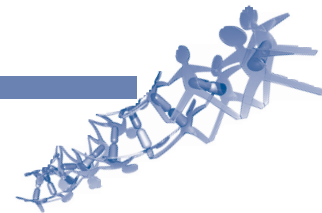
신경의 손상이나 변성으로 발생하는 난치성 질환중 하나인 신경병증성 통증의 기전에 관하여 수많은 연구들이 수행되어온 덕분에 많은 사실이 밝혀져 왔다. 여기에는 말초의 수용기로부터 일차 구심성 신경, 척수 후근 신경절 (DRG), 척수를 비롯한 중추에서의 기전 등 많은 요인들이 기여한다. 하지만, 세부적인 기전은 아직



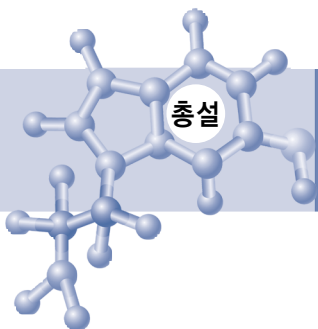
명확하지 못하며, 치료 방안도 잘 정립되어 있지 못하다. 위에서 언급한 바와 같이, 신경병증성 통증을 완화가 힘든 증상을 나타내기 때문에 어느 한가지의 약물을 사용한다고 하여 통증이 완전히 없어지지 않는다. 아직까지 100% 완전한 통증 치료 효과를 나타내는 약물은 없다. 그러므로, 아직까지는 본격적인 연구나 증거가 부족하지만, 신경병증성 통증을 치료하는 데에 단일 약물만 사용한 것 보다는 여러 가지 약물을 조합하여 사용하는 것이 보다 효과적이고 보다 안정성이 담보될 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 앞으로 여러 종류의 약물을 조합하여 통증을 치료하는 방안을 강구하기 위한 많은 연구가 수행되어 난치성 통증 환자의 삶의 질 향상에 이바지해야 할 것이다.

## 참고문헌

- Black, J.A., Cummins, T.R., Plumpton, C., Chen, Y.H., Hormuzdiar, W., Clare, J.J., and Waxman, S.G. (1999). Upregulation of a silent sodium channel after peripheral, but not central, nerve injury in DRG neurons. *J. Neurophysiol.* 82, 2776-2785.
- Boivie, J. (2006). Central pain. In Wall and Melzack's *Textbook of Pain*, S.B. McMahon and M. Koltzenburg, eds. (London: Elsevier), pp. 1057-1074.
- Boivie, J., Leijon, G., and Johansson, I. (1989). Central post-stroke pain—a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 37, 173-185.
- Campbell, J.N. and Meyer, R.A. (2006) Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 52, 77-92.
- Cook, A.W., and Browder, E.J. (1965). Function of Posterior columns in man. *Arch. Neurol.* 12, 72-79.
- Devor, M. (2006). Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In Wall and Melzack's *Textbook of Pain*, S.B. McMahon and M. Koltzenburg, eds. (London: Elsevier), pp. 905-927.
- Djoughri, L., Wrigley, D., Thut, P.D., and Gold, M.S. (2004). Spinal nerve injury increases the percentage of cold-responsive DRG neurons. *Neuroreport* 15, 457-460.
- Dogrul, A., Gardell, L.R., Ossipov, M.H., Tulunay, F.C., Lai, J., and Porreca, F. (2003). Reversal of experimental neuropathic pain by T-type calcium channel blockers. *Pain* 105, 159-168.
- Duggan, A.W. (1995). Release of neuropeptides in the spinal cord. *Prog. Brain Res.* 104, 197-223.
- Eisenberg, E., River, Y., Shifrin, A., Krivoy, N. (2007). Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs* 67(9), 1265-1289.
- Eschenfelder, S., Hahler, H.-J., and Jannig, W. (2000). Dorsal root section elicits signs of neuropathic pain rather than reversing them in rats with L5 spinal nerve injury. *Pain* 87, 213-219.
- Fukuoka, T., Kondo, E., Dai, Y., Hashimoto, N., and Noguchi, K. (2001). Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J. Neurosci.* 21, 4891-4900.
- Fukuoka, T., Tokunaga, A., Kondo, E., and Noguchi, K. (2000). The role of neighboring intact dorsal root ganglion neurons in a rat neuropathic pain model. In *Progress in Pain Research and Management*, M. Devor, M. Rowbotham, and Z. Wiesenfeld-Hallin, eds. (Seattle, WA: ISAP Press), pp. 137-146.
- Griffin, J.W. (2006). The roles of growth factors in painful length-dependent axonal neuropathies. In *Emerging Strategies for the Treatment of Neuropathic Pain*, J.N. Campbell, A.I. Basbaum, A. Dray, R. Dubner, R.H. Dworkin, and C.N. Sang, eds. (Seattle, WA: IASP Press), pp. 271-290.
- Hudson, L.J., Bevan, S., Wotherspoon, G., Gentry, C., Fox, A., and Winter, J. (2001). VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *Eur. J. Neurosci.* 13, 2105-2114.
- Inoue, K. (2006). The function of microglia through purinergic receptors: Neuropathic pain and cytokine release. *Pharmacol. Ther.* 109, 210-226.
- Kanaan, S.A., Poole, S., Saade, N.E., Jabbur, S., and Safieh-



- Garabedian, B. (1998). Interleukin-10 reduces the endotoxin-induced hyperalgesia in mice. *J. Neuroimmunol.* 86, 142-150.
- Katsura, H., Obata, K., Mizushima, T., Yamanaka, H., Kobayashi, K., Dai, Y., Fukuoka, T., Tokunaga, A., Sakagami, M., and Noguchi, K. (2006). Antisense knock down of TRPA1, but not TRPM8, alleviates cold hyperalgesia after spinal nerve ligation in rats. *Exp. Neurol.* 200, 112-123.
- King, J.C. (2007). Therapeutic options for neuropathic pain. *J. Trauma.* 62, S7.
- Kohno, T., Ji, R.R., Ito, N., Allchorne, A.J., Befort, K., Karchewski, L.A., and Woolf, C.J. (2005). Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain* 117, 77-87.
- Lanteri-Minet, M., Bouhassira, D., Attal, N., Raison, F.V., Touboul, C., and Laurent, B. (2005). STOPNPEP: Study of Prevalence of Neuropathic Pain. Presented at 11th World Congress on Pain, August 21-26, 2005. Sydney, Australia.
- Lee, B.H., Yoon, Y.W., Chung, K., and Chung, J.M. (1998). Comparison of sympathetic sprouting to the sensory ganglia in three animal models of neuropathic pain. *Exp. Brain Res.* 120, 432-438.
- Li, Y., Dorsi, M.J., Meyer, R.A., and Belzberg, A.J. (2000). Mechanical hyperalgesia after an L5 spinal nerve lesion in the rat is not dependent on input from injured nerve fibers. *Pain* 85, 493-502.
- Lyu, Y.S., Park, S.K., Chung, K., and Chung, J.M. (2000). Low dose of tetrodotoxin reduces neuropathic pain behaviors in an animal model. *Brain Res.* 871, 98-103.
- Magerl, W., Wilk, S.H., and Treede, R.-D. (1998). Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain* 74, 257-268.
- Marcil, J., Walczak, J.S., Guindon, J., Ngoc, A.H., Lu, S., and Beaulieu, P. (2006). Antinociceptive effects of tetrodotoxin (TTX) in rodents. *Br. J. Anaesth.* 96, 761-768.
- Moore, K.A., Kohno, T., Karchewski, L.A., Scholz, J., Baba, H., and Woolf, C.J. (2002). Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J. Neurosci.* 22, 6724-6731.
- Noguchi, K., Dubner, R., De Leon, M., Senba, E., and Ruda, M.A. (1994). Axotomy induces preprotachykinin gene expression in a subpopulation of dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci. Res.* 37, 596-603.
- Oprea, A., and Kress, M. (2000). Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *J. Neurosci.* 20, 6289-6293.
- Salter, M.W. (2006). Signaling pathways in pain neuroplasticity in the spinal dorsal horn. In *Emerging Strategies for the Treatment of Neuropathic Pain*, J.N. Campbell, A.I. Basbaum, A. Dray, R. Dubner, R.H. Dworkin, and C.N. Sang, eds. (Seattle, WA: IASP Press), pp. 193-209.
- Sato, J., and Perl, E.R. (1991). Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 251, 1608-1610.
- Schafers, M., Lee, D.H., Brors, D., Yaksh, T.L., and Sorkin, L.S. (2003). Increased sensitivity of injured and adjacent uninjured rat primary sensory neurons to exogenous tumor necrosis factor-alpha after spinal nerve ligation. *J. Neurosci.* 23, 3028-3038.
- Seltzer, Z., Dubner, R., and Shir, Y. (1990). A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43, 205-218.
- Sheth, R.N., Dorsi, M.J., Li, Y., Murinson, B.B., Belzberg, A.J., Griffin, J.W., and Meyer, R.A. (2002). Mechanical hyperalgesia after an L5 ventral rhizotomy or an L5 ganglionectomy in the rat. *Pain* 96, 63-72.
- Sommer, C., Lindenlaub, T., Teuteberg, P., Schafers, M.,



- Hartung, T., and Toyka, K.V. (2001). Anti-TNF-neutralizing antibodies reduce pain-related behavior in two different mouse models of painful mononeuropathy. *Brain Res.* 913, 86–89.
- Sorkin, L.S., Xiao, W.-H., Wagner, R., and Myers, R.R. (1997). Tumour necrosis factor- $\alpha$  induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience* 81, 255–262.
- Sukhotinsky, I., Ben Dor, E., Raber, P., and Devor, M. (2004). Key role of the dorsal root ganglion in neuropathic tactile hypersensitivity. *Eur. J. Pain* 8, 135–143.
- Vierck, C.J., Jr., and Light, A.R. (1999). Effects of combined hemotoxic and anterolateral spinal lesions on nociceptive sensitivity. *Pain* 83, 447–457.
- Wagner, R., and Myers, R.R. (1996). Endoneurial injection of TNF $\alpha$  produces neuropathic pain behaviors. *Neuroreport* 7, 2897–2901.
- Wallace, J.M. (2007). Update on pharmacotherapy guidelines for treatment of neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 11(3), 208–214.
- Won, R., Jung, S.J., Park, Y.G., Chung, S.S., Lee, B.H. (2004). Crossed-withdrawal reflex in a rat model of neuropathic pain: implications in neural plasticity. *Neurosci. Lett.* 369, 239–244.
- Woolf, C.J., Thompson, S.W., and King, A.E. (1988). Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal horn neurones, an intracellular analysis in vivo and in vitro. *J. Physiol. (Paris)* 83, 255–266.
- Xu, J.T., Xin, W.J., Zang, Y., Wu, C.Y., and Liu, X.G. (2006). The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the neuropathic pain induced by Lumbar 5 ventral root transection in rat. *Pain* 123, 306–321.
- Yoshimura, M., and Yonehara, N. (2006). Alteration in sensitivity of ionotropic glutamate receptors and tachykinin receptors in spinal cord contribute to development and maintenance of nerve injury-evoked neuropathic pain. *Neurosci. Res.* 56, 21–28.
- Zhuo, M. Neuronal mechanism for neuropathic pain. *Mol. Pain* 3, 14.