

말초신경자극이 동통반응에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 생리학교실

백광세 · 정진모 · 남택상 · 강두희

= Abstract =

Effect of Electrical Stimulation of Peripheral Nerve on Pain Reaction

Kwang Se Paik, Jin Mo Chung, Taick Sang Nam and Doo Hee Kang

Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine

Experiments were conducted in ischemic decerebrate cats to study the effects of electroacupuncture and electrical stimulation of peripheral nerve on pain reaction. Flexion reflex was used as an index of pain. The reflex was elicited by stimulating the sural nerve (20 V, 0.5 msec duration) and recorded as a compound action potential from the nerve innervated to the semitendinosus muscle. Electroacupuncture was performed, using a 23-gauge hyperdermic needle, on the tsusanli point in the lateral upper tibia of the ipsilateral hindlimb. The common peroneal nerve was selected as a peripheral nerve which may be associated with electroacupuncture action, as it runs through the tissue portion under the tsusanli point. Both for electroacupuncture and the stimulation of common peroneal nerve a stimulus of 20 V-intensity, 2 msec-duration and 2 Hz-frequency was applied for 60 min.

The results are summarized as follows:

- 1) The electroacupuncture markedly depressed the flexion reflex; this effect was eliminated by systemic application of naloxone (0.02~0.12 mg/kg), a specific narcotic antagonist.
- 2) Similarly, the electrical stimulation of the common peroneal nerve significantly depressed the flexion reflex, the effect being reversed by naloxone.
- 3) When most of the afferent nerves, excluding sural nerve in the ipsilateral hindlimb were cut, the effect of electroacupuncture on the flexion reflex was not observed. Whereas direct stimulation of the common peroneal nerve at the proximal end from the cut resulted in a significant reduction of the flexion reflex, again the effect was reversible by naloxone application.
- 4) Transection of the spinal cord at the thoracic 12 did not eliminate the effect of peripheral nerve stimulation on the flexion reflex and its reversal by naloxone, although the effect was significantly less than that in the animal with spinal cord intact.

These results suggest that: 1) the analgesic effect of an electroacupuncture is directly mediated by the nervous system and involves morphine-like substances in CNS, 2) the site of analgesic action of electroacupuncture resides mainly in the brainstem and in part in the spinal cord.

* 본 연구는 1980년도 문교부 학술연구 조성비의 지원으로 이루어졌음.

I. 서 론

한방의학에서 오랫동안 사용해 오고 있는 침술(acupuncture)이 서양의학에 소개된 이후 침술의 효과는 많은 구미 의학자들의 관심을 끌고 있다. 한의학자들의 주장에 따르면 침술은 여러 종류의 질병에 효과가 있다고 하나 아직 구체적으로 확인된 바 없다. 그러나 침술이 동통에 효과가 있음은 사람과^{4,10,34} 동물실험^{40, 41,51}을 통하여 잘 알려져 있다. 동통제어의 목적으로 사용되는 침술은 그 시행방법이 좀더 서양의학적으로 개선되어 electroacupuncture로서 이용되고 있는데 이의 진통작용에 대한 기전은 아직 불분명하다.

최근 본교실에서는 electroacupuncture의 동통제어 기전을 구명코저 실험동물을 대상으로한 일련의 실험을 시행하였다.^{9,20,22} 동통반응중 대표적인 것으로 굴근반사(flexion reflex)가 알려져 있는데^{21,45,53} 한등²⁰은 제뇌고양이의 하지에서 sural nerve를 자극할 때 유발되는 굴근반사를 동측 하지의 반건양근(semi-tendinosus muscle)에 분포된 운동신경에서 기록하고 굴근반사는 latency가 다른 두 성분, 즉 A β 와 A δ 구심성 신경섬유에 의해서 전도되는 빠른 성분(early component)과 C 구심성섬유에 의해서 전도되는 느린 성분(late component)으로 나타남을 밝혔다. 또한 굴근반사의 빠른 성분과 대부분의 느린 성분은 척수를 반사궁으로 하고 있으나 느린 성분의 일부는 뇌간에 의해 중계됨도 보고하였다. 한편 정등⁹은 굴근반사의 느린 성분이 특히 morphine에 의해서 민감하게 억제되며 이 억제된 효과는 specific narcotic antagonist인 naloxone에 의해 회복됨을 관찰함으로써 통각과 상응하는 반응임을 확인하였고 통각을 직접 관찰 보고할 수 없는 마취된 실험동물에서 객관적인 통각의 척도 역할을 하기에 적합한 것으로 보고하였다. 또한 이등²⁰은 굴근반사를 동통반응의 지표로 삼아 고양이의 하지에 금속침을 삽입, 조직의 전기자극을 시행하였는데 이는 morphine과 유사한 진통효과를 보였고 이 효과는 naloxone에 의해 소실됨을 보고하였다. 이때 금속침의 끝은 common peroneal nerve에 근접되어 있음이 확인되었으며 전기적 조직자극의 진통효과는 아마도 침으로 자극된 조직에 분포되어 있는 말초지각 신경섬유가 자극됨으로써 나타날 가능성이 있음을 지적하였다.

따라서 본실험은 실험동물로 고양이를 사용하여 굴근반사를 기록하고 electroacupuncture 및 말초신경의 전기자극이 이에 미치는 영향을 상호 비교함으로써 침

술의 효과가 신경을 통하여 이루어질 가능성 여부를 구명하기 위하여 시행하였다.

II. 실험재료 및 방법

1) 실험동물 및 동물조작

실험동물로는 체중 2.5 kg 내외의 성숙한 한국산 고양이 암수 구별없이 사용하였다. 동물조작은 한등²⁰과 같은 방법의 수술조작으로 ketamine hydrochloride (25 mg/kg)를 근육내 주사하여 전신 마취시킨 다음 외경정맥(external jugular vein)에 삽관하고 기관지 절개술을 시행한 후 뇌저동맥(basilar artery)과 양측 총경동맥(common carotid artery)을 절찰하여 중뇌 이상의 모든 뇌조직으로 가는 혈액공급을 차단함으로써 제뇌(ischemic decerebration)시켰다. 제뇌조작이 끝난 다음 고양이를 특수고정대(Narishige 회사제, spinal investigation unit)위에 복와자세로 옮기고 한쪽 하지의 후측 중심선 부위의 피부를 대퇴 상단으로부터 Achilles 건 부위까지 세로로 길게 절개한 후 sural nerve와 반건양근에 분포하는 신경 및 common peroneal nerve 등을 수술 현미경하에서 분리하였다. 하지의 절개한 피부는 고정대에 묶어 pool을 만들고 더운 액체 파라핀(35 \pm 1 $^{\circ}$ C)으로 채워 분리된 신경 및 조직을 보호하였다. 또한 신경자극시 근육의 수축을 막기 위해서 gallamine triethiodide(flaxedil)를 정맥주사하여 근마비시키고 동물용 인공호흡기로 호흡시켰으며 더운물이 순환되는 heating pad를 사용하여 정상 체온을 유지토록 하였다.

2) 동통반응의 유발과 기록

한등²⁰ 및 정등⁹의 보고에서와 같이 이미 동통 반사로 확인된 굴근반사를 동통반응의 지표로 하였다. 즉 굴근반사는 하지에서 분리된 sural nerve를 전기자극할 때 반건양근에 분포하는 운동신경에 나타나는 compound action potential을 기록함으로써 얻었다. sural nerve의 전기자극은 bipolar electrode를 사용하여 C 섬유까지 충분히 자극되는 20 V의 강도로 0.5 msec의 duration을 가진 3개의 rectangular pulse를 33 msec의 간격으로 stimulus isolation unit를 통해 주었는데 이는 굴근반사의 두 성분중 특히 동통에 관계된 느린 성분을 가장 효과적으로 유발시키기 위해서였다²⁰. 반건양근에 분포된 운동신경에 나타나는 compound action potential은 bipolar electrode로 감지하여 A-C prea-

mplifier(WPI 회사제)로 증폭한 후 oscilloscope(Tektronix model 7313)에 나타내었고 사진기(Nihon Kohden, model PC-3A)를 사용하여 사진에 수록하였다.

3) Electroacupuncture의 시행

Electroacupuncture는 굴근반사를 기록하는 동측 하지의 tsusanli(足三里) 부위에서 시행하였다. 이 부위는 고양이의 경우 경골조면(tuberosity of tibia)으로부터 3 cm 하방의 경골측면에 위치하는데⁷⁾ 이 부위에 (23gauge 주사바늘)을 2.0~2.5 cm 정도 삽입하고 삽입된 침과 주위조직(gastrocnemius muscle)에 전기자극(20 V 강도, 2 msec duration의 rectangular pulse)을 매초 2회의 빈도로 약 60분간 가하였다.

4) 말초신경의 전기자극

Electroacupuncture 시행후 침끝이 위치한 부위를 해부하여 관찰한 결과 common peroneal nerve에 근접해 있음을 볼 수 있었는데 본 실험에서는 굴근반사를 기록하는 동측하지의 common peroneal nerve를 선택하여 전기자극 하였다. 전기자극은 bipolar electrode를 사용하였으며 electroacupuncture시와 동일한 자극의 parameter로 약 60분간 행하였다.

이상 기술한 굴근반사의 기록방법, electroacupuncture 및 common peroneal nerve 자극 부위들은 제 1도에 도시하였다.

Electroacupuncture 및 common peroneal nerve 자극후 굴근반사에 미치는 영향은 자극전의 굴근반사를 대조군으로 하여 각각의 경우 나타나는 compound action potential의 amplitude의 변화를 상호 비교 분석하였다. 각 자극후의 값은 개개의 실험동물에서 대조치에 대한 100분율로 환산하고 이를 통계처리하여 표시하였으며 paired t-test로 의의성을 검정하였다.

III. 실험 결과

모든 실험동물에서 기록한 굴근반사는 한등²⁰⁾이 보고한 바와 같이 latency가 다른 2개의 성분 즉 빠른 성분과 느린 성분으로 나타남을 볼 수 있었다.

1) Electroacupuncture가 굴근반사에 미치는 영향

굴근반사를 유발시킨 동측 하지의 tsusanli 부위에 electroacupuncture를 행한후 이의 효과가 굴근반사의 각 성분에 미치는 영향을 관찰하였다. 제 2도에서 보는바와 같이 electroacupuncture는 굴근반사의 각 성분

을 감소시켰으며 sural nerve 자극에 의하여 굴근반사로 나타나는 evoked activity뿐 아니라 운동신경의 spontaneous activity까지도 감소시켰다. 이러한 electroacupuncture의 효과는 naloxone hydrochloride (Endo Lab. 0.05 mg/kg, IV) 투여로 소실되어 원상으로 회복되었다. 이상과 같은 실험을 7마리의 제너고양이에서 행하여 얻은 성적을 제 3도에 도시하였는데 굴근반사의 빠른 성분과 느린 성분의 평균치는 각각 대조치의 39.0 ± 9.8 및 $39.0 \pm 4.6\%$ 로서 현저한 감소를 보였고 ($p < 0.05$) 이들은 전부 naloxone hydrochloride (0.04~0.12 mg/kg)투여로 원상으로 회복되었다. 특히 동통에 민감한 성분인 느린 성분의 경우 electroacupuncture의 효과는 정등⁹⁾의 성적과 비교하여 볼 때 morphine 1.0 mg/kg을 정맥내 투여시의 효과와 유사함을 알 수 있었다.

이상의 결과에서 보는 바와같이 electroacupuncture가 morphine 투여시의 유사하게 굴근반사를 감소시키고 specific narcotic antagonist인 naloxone에 의해 그 효과가 소실됨은 morphine과 유사한 물질일 때로 진통작용을 나타낼 가능성을 보이는 것이다.

2) 말초신경자극이 굴근반사에 미치는 영향

Tsusanli 부위에 electroacupuncture 시행시 가한 자극의 강도로는 침이 위치한 조직내에 분포된 말초자극 섬유가 동시에 자극될 것으로 생각되며 아마도 electroacupuncture의 효과는 이들 구심성 신경섬유를 통하여 이루어질 가능성이 있다. 본 실험에서는 common peroneal nerve를 선택하여 electroacupuncture시와 동일한 자극 parameter로 전기자극하고 굴근반사에 미치는 영향을 조사하였다.

제 4도에 도시한 바와같이 common peroneal nerve의 전기자극은 electroacupuncture의 효과(제 2도)와 유사하게 굴근반사의 각 성분을 감소시켰으며 이 효과 역시 naloxone hydrochloride (0.02 mg/kg)투여로 원상으로 회복되었다. Common peroneal nerve를 자극한 모든 실험동물(10마리)의 성적은 제 5도에 도시하였는데 굴근반사의 빠른 성분과 느린 성분의 평균치는 각각 대조치의 76.0 ± 8.1 및 $36.4 \pm 5.1\%$ 로서 현저한 감소를 보였으며 ($p < 0.05$) 특히 느린 성분에 더욱 큰 효과를 나타내었고 이들 효과는 전부 naloxone hydrochloride (0.02~0.1 mg/kg)투여로 원상으로 회복되었다. 특히 동통에 민감한 느린 성분의 경우 common peroneal nerve의 전기자극은 morphine 1.0 mg/kg을 정맥내 투여했을 때의 효과⁹⁾와 동일하였다. 즉 com-

mon peroneal nerve의 전기자극은 tsusanli 부위에 행한 electroacupuncture 및 morphine 투여시와 유사한 진통효과를 보였으며 그 효과는 naloxone에 의해 소실됨을 알 수 있었다.

이상의 결과들은 electroacupuncture의 진통작용이 신경을 통하여 morphine과 유사한 물질을 매개로 이루어질 가능성을 높인다. 만약 tsusanli 부위의 electroacupuncture가 침에 근접된 구심성 신경섬유를 통하여 나타난다고 가정했을 경우 이들 신경을 절단했을 때 electroacupuncture의 효과는 나타날 수 없을 것이다. 이러한 가정을 증명코저 다음의 실험을 시행하였다. 제 6도에 도시한 바와같이 tsusanli 부위에 60분간 electroacupuncture를 시행하여 진통효과를 확인한 후 naloxone hydrochloride(0.025 mg/kg)를 투여하여 원상으로 회복시킨 다음 common peroneal nerve와 동측 하지에 분포된 주요 말초신경인 tibial nerve 및 femoral nerve 등을 절단하여 척수로 상행하는 대부분의 구심성 input을 차단한 다음 tsusanli 부위에 다시 60분간 electroacupuncture를 시행하였다. 그 결과 굴근반사에는 아무런 변화를 볼 수 없었으며 이때 다시 절단된 common peroneal nerve의 근위단 부위(proximal end, 절단된 부위로부터 약 1cm 떨어진 부위)를 60분간 전기자극한 결과 특히 느린 성분은 현저히 감소하여 진통작용을 나타냈는데 이 역시 naloxone hydrochloride(0.025 mg/kg)투여로 원상으로 회복되었으며 다시 morphine(4 mg/kg)투여로 감소됨을 볼 수 있었다.

이상의 사실은 electroacupuncture의 진통효과가 신경을 통하여 morphine과 유사한 물질을 매개로 이루어짐을 보여주는 강력한 실험적 근거가 되는 것이다.

한편 electroacupuncture의 진통작용 부위가 뇌간인지 혹은 척수인지를 규명코저 만성척수고양이군(제 12 흉수 절단후 48~72시간 경과한 실험군)에서 common peroneal nerve를 전기 자극하여 굴근반사에 미치는 영향을 조사하였다.

제 7도에 도시한 바와같이 4마리의 만성 척수고양이군에서 common peroneal nerve를 전기자극한 결과 굴근반사의 빠른 성분과 느린 성분은 대조치에 비하여 각각 평균 70.2 ± 11.8 및 $50.5 \pm 11.3\%$ 로서 유의있는 감소를 보였는데($p < 0.05$) 느린 성분의 경우 제거된 시킨 고양이에 비하여(제 5도 참조) 그 효과가 적음을 알 수 있었다. 이들 효과 역시 naloxone hydrochloride(0.05 mg/kg)투여로 원상으로 회복됨을 볼 수 있었다. 이러한 결과는 electroacupuncture 또는 말초신경 자극

시 나타나는 진통작용은 뇌간뿐 아니라 척수 부위에서도 이루어짐을 보이는 것이다.

IV. 고 찰

본 실험에서는 실험 고양이에 동통반응의 지표로 굴근반사를 이용하였다. 실험적으로 진통효과를 관찰할 때는 대체로 몇가지 방법이 사용되고 있는데 사람의 경우 직접 통각의 역치를 관찰하는 방법이 있고^{4,10,34}, 의식이 있는 실험동물에서는 통각에 대한 행동적 표현을 관찰하며^{25,60} 마취된 실험동물에서는 여러가지 동통반사를 관찰하는 방법^{1,36,45} 등이 있다. 여러 동통반사중 대표적인 것으로 굴근반사가 있는데 이미 서론에서 기술한대로 본 교실에서는 제 뇌고양이에서 굴근반사를 신경생리학적 방법으로 유발 기록하고 이의 성분, 반사중추궁 및 morphine에민도 검사등 일련의 실험을 통해서 통각을 직접 관찰 보고할 수 없는 마취된 실험동물에서 굴근반사를 동통반응의 지표로 사용할 수 있음을 자세히 밝힌 바 있다^{9,20}.

본 실험에서는 electroacupuncture 부위로 굴근반사를 유발 기록한 동측 하지의 경골의 상부 측면(lateral upper tibia)에 위치하는 tsusanli를 택하였는데 이 부위는 사람의 경우 전통적으로 침마취나 복부 및 하지의 통증치료에 흔히 이용되는 부위로 알려져 있다²⁰. 일반적으로 동물실험에서도 tsusanli는 침의 효과를 관찰할 때 자주 이용되는데¹⁵, 고양이의 경우 침점은 잘 알려져 있지 않지만 그 부위를 쉽게 찾을 수 있고⁷ 또한 하지에서 굴근반사를 유발 기록하였기 때문에 사용하였다.

Electroacupuncture의 진통효과는 자극의 parameter 즉 자극의 강도 및 빈도에 따라 그 효과에 차이가 있는 것으로 알려져 있다^{5,6}. Andersson 등⁶ 및 Andersson과 Holmgren⁵은 사람에서 electroacupuncture를 시행하고 치아의 통각역치를 조사한 실험에서 낮은 자극강도로는 하등의 진통효과를 볼 수 없었지만 침부위 근육이 강한 수축을 일으킬 정도의 큰 자극을 주었을 때는 통각의 역치가 유의있게 증가됨을 관찰하였다. Fu 등¹⁵도 실험동물에서 tsusanli 부위에 electroacupuncture를 시행하였는데 이 때의 자극강도는 뒷다리의 근수축을 일으킬 수 있는 역치의 6배에 해당하였다. 일반적으로 임상에서 동통치료 목적으로 electroacupuncture 시행시에는 육안적으로 침 부위의 근수축을 볼 수 있을 정도의 강도로 자극하는데 이보다 더 큰 자극의 강도가 electroacupuncture의 진통 효과를 강화시키는지에 대해서는 현재로서 알 수 없다. 그 이유로

electroacupuncture 가 주로 사람을 대상으로 하였기 때문에 후술하는대로 electroacupuncture 의 작용이 침부위 조직에 분포된 구심성 신경을 통하여 이루어진다면 자극의 강도가 클 경우 가장 작은 섬유인 C 섬유까지도 자극되어 오히려 electroacupuncture 가 침부위 조직에 통통을 유발시킬 수 있기 때문이다. 그러나 마취된 실험동물의 경우 실험조작을 임의대로 할 수 있는 이점이 있기 때문에 본 실험에서는 C 섬유까지도 활성화될 수 있는 강한 자극강도(20V)로부터 우선 시행하였다. 또한 Andersson 등⁶⁾ 및 Andersson 과 Holmgren²⁾은 사람에서 electroacupuncture 시행시 진통 효과가 나타나기까지의 시간과 진통효과가 지속되는 시간은 자극 빈도에 따라 차이가 있음을 관찰하고 1초에 2~3회 정도의 낮은 빈도가 진통효과를 유발시키는데 가장 유효함을 보고하였다. 실제로 진통적으로 내려오는 acupuncture 는 침을 손으로 조작 자극하였기 때문에 1초에 2~3회 정도로 밖에는 자극을 할 수 없었다. 본 실험에서도 이상의 사실을 참고로 자극빈도를 2/sec 로 하였다.

한편 electroacupuncture 의 진통효과가 나타나기까지는 상당한 자극시간을 요함이 알려졌는데 사람의 경우 차이는 있지만 대체로 20분이상 소요됨이 보고되었다¹³⁾. 본 실험에서도 예비실험을 통하여 본 결과 동물 개체마다 차이가 있지만 대체로 30분 이상의 자극시간이 소요됨을 볼 수 있었으므로 모든 실험동물에서 일률적으로 60분간을 자극하였다.

본 실험에서의 결과가 보여주는 바와같이 electroacupuncture 의 진통효과가 morphine 의 효과⁹⁾와 유사하며 specific narcotic antagonist 인 naloxone 에 의하여 소실되었음은 몇몇 연구자들이^{15,34,41)} 사람과 실험동물에서 보고한 성적과 일치하는데 이는 electroacupuncture 가 morphine 과 유사한 물질을 매개로 진통효과를 나타낼 가능성을 제시하는 것이다. 최근 사람을 비롯한 여러 동물의 중추신경에서 morphine 과 결합하는 opiate receptor 가 발견되었고^{27,37,38)} 이어 중추신경내에 morphine 과 유사한 물질(morphine-like substance)인 enkephalin 및 endorphin 이 존재함이 알려졌다^{12,16,18,22,23,24,40)}. 즉 중추신경내에는 endogenous opiate system 이 존재하는 것이다. 따라서 어떠한 기전이든간에 endogenous opiate system 이 활성화되어 morphine 과 유사한 물질이 유리되면 진통효과를 나타낼 것으로 추측되는데 실제로 만성 통증을 호소하는 환자의 경우 뇌척수액내의 endorphin 함량이 정상인에 비하여 상당히 낮아 있고²⁾ electroacupuncture 시행후 뇌척수

액내의 endorphin 함량이 증가한다는 보고는^{47,48)} electroacupuncture 가 endogenous opiate system 과 연관되어 진통효과를 나타낼 것으로 보인다.

사람에서 acupuncture 시행시 피검자들은 말초심부위 각신경이 자극되었을 때 느낄 수 있는 것과 같은 소위 "teh-chi" 감각(subjective sensation of soreness, swelling, and numbness reminiscent of the sensation of pain)을 경험하는데 이와같이 "teh-chi" 감각을 느낄 수 있어야만 침의 진통효과가 나타남이 알려지고 있다⁹⁾. 이러한 사실은 침 자극시 침부위조직에 분포된 구심성 신경이 자극되었을 가능성을 보이는 것이다. Chiang³⁾등은 사람에서 acupuncture 시 침끝에 근접한 심부조직에 procain 을 투여했을 경우 진통효과가 나타나지 않음을 관찰하고 acupuncture 의 진통효과를 유발시키기 위해서는 침을 주는 부위에 분포된 구심성 신경의 활성화가 반드시 필요함을 주창하였다. Levy 와 Matsumoto³⁰⁾도 실험 동물에서 직접 sciatic nerve trunk 를 자극함으로써 sciatic nerve 가 분포된 영역에 진통효과를 볼 수 있었는데 이때 국소 마취제로 sciatic nerve 를 차단시키거나 또는 절단하고 절단된 원위부위(distal portion)을 자극하였을 때는 진통효과가 없음을 관찰하고 acupuncture 의 효과를 나타내기 위해서는 침부위 조직의 신경이 정상적으로 존재해야됨을 보고하였다. 본 실험에서는 침이 위치한 부위에 근접된 common peroneal nerve 를 직접 자극한 결과 진통효과를 볼 수 있었고 이 효과는 naloxone 에 의해 소실되었다. 또한 electroacupuncture 를 시행하는 하지에서 중추로의 대부분의 구심성 신경을 절단하고 electroacupuncture 를 시행했을 때는 진통작용은 나타내지 않았으나 절단된 common peroneal nerve 의 근위단 부위를 자극하면 진통효과가 다시 나타남을 볼 수 있었다. Common peroneal nerve 뿐만 아니라 femoral nerve 및 tibial nerve 를 동시에 절단하여 중추로의 대부분의 구심성 input 을 차단한 것은 본 실험에서 사용한 electroacupuncture 의 자극강도가 상당히 크므로 peroneal nerve 이외의 신경이 정상으로 존재할 경우 자극의 효과가 이들 신경을 통하여 나타날 가능성을 배제하기 위해서였다. 실제로 common peroneal nerve 만을 절단하고 electroacupuncture 를 시행했을 경우는 크기는 적지만 어느정도 굴근반사가 감소됨을 볼 수 있었다. 즉 이상의 결과는 electroacupuncture 의 진통작용은 침을 주는 부위에 분포된 구심성 신경을 통하여 morphine 과 유사한 물질을 매개로 이루어짐을 보여주는 강력한 증거가 된다. 침점(meridian

point)에 대한 이론은 아직 확실치 않지만 진통적으로 사용되는 침점의 자극이 다른 어느 부위를 자극했을 때보다도 그 효과가 큼이 알려져 있는데 이 부위들은 조직학적으로 다른 부위보다도 비교적 풍부하게 구심성 신경이 분포되어 있는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 이러한 사실도 electroacupuncture의 효과가 신경을 통하여 이루어질 수 있음을 보여주는 간접적 증거가 될 수 있다.

Electroacupuncture의 진통 작용부위에 대해서도 연구가 되어있는데 특히 뇌간의 중요성이 역설되고 있다^{11,49)}. Takeda 등⁴⁹⁾은 중뇌동물에서 electroacupuncture의 진통효과를 볼 수 있었으나 척수동물에서는 진통효과가 없음을 보고하고 electroacupuncture의 진통효과를 나타내기 위해서는 척수 이상의 뇌간이 존재해야 된다고 하였다. 본 실험에서는 제뇌동물을 사용하였는데 common peroneal nerve 자극시 진통효과를 볼 수 있음은 물론 척수 동물에서도 정도의 차이는 있었지만 진통효과를 볼 수 있었으며 그 효과는 naloxone에 의하여 소실되었다. 이와같은 결과는 electroacupuncture의 진통작용이 하부뇌간뿐 아니라 일부는 척수에서도 morphine과 유사한 물질을 매개로 이루어짐을 보이는 것이다. Electroacupuncture의 진통작용이 척수 부위에서도 이루어질 수 있음은 몇몇 사실들로부터 추측할 수 있다. 전술한 대로 electroacupuncture의 진통효과는 중추신경내 존재하는 morphine과 유사한 물질을 유리시킴으로써 이루어질 것으로 생각되는데 이들 물질은 뇌간뿐 아니라 척수의 후각(dorsal horn)에도 opiate receptor와 함께 상당량 존재한다^{12,22)}. 즉 endogenous opiate system은 일부 척수에도 존재한다. 또한 morphine의 진통작용은 뇌간을 증계로 하여 나타나지만^{44,52)} 척수 부위에도 직접 작용함이 알려졌다^{28,54)} 정등⁹⁾은 투여한 morphine 양에 따라 그 작용부위가 다를 가능성을 지적한 바 있다. 척수동물에서 본 실험성과 일부 연구자들의 성적⁹⁾이 상이하게 나타난 것은 아마도 electroacupuncture시 가한 자극의 강도에 차이가 있기 때문일 것으로 생각된다. 즉 Takeda 등⁴⁹⁾은 자극의 강도를 큰 섬유인 A 섬유가 활성화될 정도의 낮은 강도로 하였지만 본 실험에서는 모든 섬유가 활성화될 수 있는 정도의 강한 강도로 하였다. 이는 electroacupuncture시 활성화되는 구심성 섬유의 종류에 따라 유리되는 morphine과 유사한 물질의 양에 차이가 있거나 또는 활성화되는 endogenous opiate system의 부위가 다를 가능성을 보이는 것이다. 그러나 본 실험의 결과로 볼 때 모

든 섬유가 활성화될 정도의 강한 자극은 뇌간과 척수의 endogenous opiate system을 모두 활성화시키는 것 같다.

뇌간과 척수의 endogenous opiate system이 활성화되었을 경우 진통작용이 나타나는데 대하여서는 여러 사실이 알려져 있다. Morphine과 유사한 물질이 상당량 존재하는 뇌간의 periaqueductal gray나 nucleus raphe magnus에 전기자극을 하거나^{33,35,36,42,49)} 특히 periaqueductal gray에 소량의 morphine을 직접 투여하면^{31,39,55)} 강력한 진통효과가 나타나는데 이 효과는 naloxone투여로 소실되며 이들 부위로부터 척수로의 하행성 신경로가 척수의 dorsolateral funiculus에 존재하고¹⁴⁾ 또한 이들 부위 자극시 척수 후각의 통각전달세포의 활성이 억제됨이 알려졌다^{7,32)}. 즉 이들 부위가 활성화되면 하행성 신경로를 통하여 말초로부터 척수로 들어오는 통각정보를 척수의 후각에서 억제시킴으로써 중추로의 통각 전달을 차단시키는 descending pain inhibitory system이 존재하는 것이다. 한편 척수 후각의 substantia gelatinosa에는 endorphin 또는 enkephalin을 함유하는 작은 중간신경들과 opiate receptor가 존재하며^{12,22)} 이 부위에 morphine을 직접 투여하였을 경우 통각전달세포의 활성이 억제됨이 알려졌다^{28,54)} 이는 이들 중간신경이 활성화되었을 경우 중추로의 통각전달이 차단될 가능성을 보이는 것이다. 이들 중간 신경이 뇌간으로부터 하행하는 descending pain inhibitory system을 증개할 가능성은 있지만 아직 확실치 않으며 척수동물의 경우 electroacupuncture의 진통효과를 볼 수 있었음은 척수 부위만으로도 독자적으로 통각전달을 차단하는 기전이 존재함을 보이는 것이다. 결국 뇌간이나 척수의 endogenous opiate system이 활성화되었을 경우 통각정보의 증추 전달과정이 억제됨을 알 수 있는데 electroacupuncture의 진통효과가 naloxone에 의하여 소실되고^{15,34,41)}, 또한 electroacupuncture 시행후 뇌척수액내의 endorphin 함량이 증가한다는 사실은^{47,48)} electroacupuncture가 아마도 이들 endogenous opiate system을 활성화시킴으로 그 작용을 나타낸다고 생각된다.

본 실험은 electroacupuncture가 직접 침자극 부위 조직에 분포되어 있는 구심성 신경을 통하여 morphine과 유사한 물질을 매개로 진통효과를 나타내며 그 작용부위는 뇌간과 척수임을 밝혔다. 그러나 침자극시 어떤 종류의 구심성 섬유가 활성화되어야만 더욱 효과적으로 진통효과를 나타내는지 또한 자극된 구심성 섬유가 중추에서 어떠한 기전으로 endogenous opiate

system 을 활성화시키는데 대해서는 앞으로 추구해야 될 문제라 생각된다.

V. 결 론

제뇌고양이를 사용하여 하지의 sural nerve 를 전기 자극할 때 반진양근에 분포하는 운동신경에 유발되는 굴근반사를 기록하여 이를 동통반응의 지표로 삼고 굴근반사를 기록한 동족하지 tsusanli 부위의 electroacupuncture 와 common peroneal nerve 의 전기자극이 굴근반사에 미치는 영향을 상호 비교함으로써 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Electroacupuncture 는 굴근반사를 현저히 감소시켰고 naloxone 에 의하여 그 효과는 소실되었다.

2) Common peroneal nerve 의 전기자극은 electroacupuncture 시와 유사하게 굴근반사를 의의있게 감소시켰으며 역시 naloxone 에 의하여 그 효과는 소실되었다.

3) Common peroneal nerve 를 포함한 대부분의 구심성 신경을 절단하고 electroacupuncture 를 시행할 경우 굴근반사에는 변화를 볼 수 없었으나 절단된 common peroneal nerve 의 근위단부위를 자극하면 굴근반사는 현저한 감소를 보였으며 이 효과 역시 naloxone 투여로 소실되었다.

4) 척수고양이(제 12 흉수절단)에서도 common peroneal nerve 의 전기자극은 굴근반사를 의의있게 감소시켰는데 그 정도는 제뇌고양이에 비하여 적었으며 이 효과 역시 naloxone 에 의하여 소실되었다.

이상의 결과로 보아 electroacupuncture 는 직접 척 자극부위조직에 분포된 구심성 신경을 통하여 morphine 과 유사한 물질을 매개로 진통작용을 나타낼 것으로 생각되며 그 작용부위는 뇌간과 척수일 것이다.

참 고 문 헌

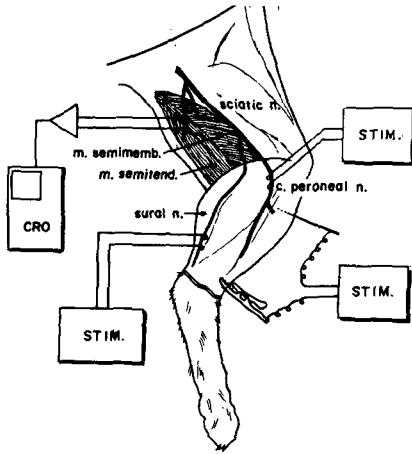
- 1) Akil, H. and Liebeskind, J.C.: *Monoaminergic mechanisms of stimulation-produced analgesia. Brain Res. 94:279, 1975.*
- 2) Almay, B.G.L., Johansson, F., von Knorring, L., Terenius, L. and Wahlstrom, A.: *Endorphins in chronic pain. I. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes. Pain 5:153, 1978.*
- 3) Andersson, S.A.: *Pain control by sensory stim-*

- ulation. In: Advances in pain Research and Therapy, vol. 3. edited by Bronica, J.J. et al., pp.569-585, Raven Press, New York, 1979.*
- 4) Andersson, S.A., Eriksson, T., Holmgren, E. and Lindquist, G.: *Electroacupuncture: effect on pain threshold measured with electrical stimulation of teeth. Brain Res. 63:393, 1973.*
- 5) Andersson, S.A. and Holmgren, E.: *Analgesic effects of peripheral conditioning stimulation. III. Effect of high frequency stimulation; segmental mechanisms interacting with pain. Acupuncture Electro. Ther. Res. Int. J. 3:23, 1978.*
- 6) Andersson, S.A., Holmgren, E. and Roose, A.: *Analgesic effects of peripheral conditioning stimulation. II. Importance of certain stimulation parameters. Acupuncture Electro. Ther. Res. Int. J. 2:237, 1977.*
- 7) Chan, S.H.H. and Fung, S.J.: *Suppression of polysynaptic reflex by electro-acupuncture and a possible underlying presynaptic mechanism in the spinal cord of the cat. Exp. Neurol. 48:336, 1975.*
- 8) Chiang, C.-Y., Chang, C.T., Chu, H.-Z. and Yang, L.-F.: *Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. Scientia Sinica 16:210, 1973.*
- 9) 정진모, 백광세, 남택상, 김인교, 강두희: *Morphine 이 굴근반사에 미치는 영향. 대한생리학회지, 1981(인쇄중).*
- 10) Croze, S., Antonietti, C. and Duclaux, R.: *Changes in burning pain threshold induced by acupuncture in man. Brain Res. 104:335, 1976.*
- 11) Du, H. and Chao, Y.: *Localization of central structures involved in descending inhibitory effect of acupuncture on viscerosomatic reflex discharges. Scientia Sinica. 19:137, 1976.*
- 12) Duggan, A.W., Hall, J.G. and Headley, P.M.: *Morphine, enkephalin and substantia gelatinosa. Nature 264:456, 1976.*
- 13) Eriksson, M. and Sjölund, B.: *Acupuncturelike electroanalgesia in TNS-resistant chronic pain. In: Sensory functions of the skin, edited by Zotterman, Y., pp. 575-581, Oxford University*

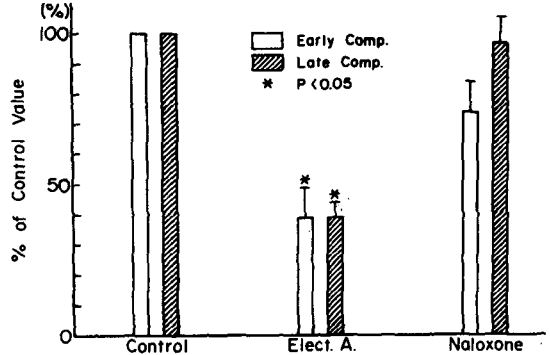
- Press, New York, 1976.
- 14) Field, H.L. and Basbaum, A.I.: *Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. Ann. Rev. Physiol.* 40:217, 1978.
 - 15) Fu, T.C., Halenda, S.P. and Dewey, W.L.: *The effect of hypophysectomy on acupuncture analgesia in the mouse. Brain Res.* 202:33, 1980.
 - 16) Goldstein, A.: *Opioid peptides(endorphins) in pituitary and brain. Science* 193:1081, 1976.
 - 17) Guilbaud, G., Besson, J.M., Oliveras, J.L. and Liebeskind, J.C.: *Suppression by LSD of the inhibitory effect exerted by dorsal raphe stimulation on certain spinal cord interneurons in the cat. Brain Res.* 61:417, 1973.
 - 18) Guillemin, R., Ling, N., Lazarus, L., Burgus, R., Minick, S., Bloom, F., Nicoll, R., Siggins, G. and Segal, D.: *The endorphins, novel peptides of brain and hypophysial origin, with opiate-like activity: biochemical and biological studies. Ann. N. Y. Acad. Sci.* 297:131, 1977.
 - 19) Gunn, C.C., Ditchburn, F.G., King, M.H. and Renwick, G.J.: *Acupuncture loci: a proposal for their classification according to their relationship to known neural structures. Am. J. Chin. Med.* 4(2):183, 1976.
 - 20) 한용표, 이헌재, 정진모, 백광세, 남택상 : 굴곤반사의 중추방사구에 관한 실험적 연구. 연세의대논문집, 13:365, 1980.
 - 21) Hardy, J.D.: *Thresholds of pain and reflexes contraction as related to noxious stimulation. J. Appl. Physiol.* 5:725, 1953.
 - 22) Hökfelt, T., Jung, L., Terenius, L., Elde, R. and Nilsson, G.: *Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: enkephalin and substance P. Proc. Natl. Acad. Sci.* 74:3081, 1977.
 - 23) Hughes, J.: *Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. Brain Res.* 88:295, 1975.
 - 24) Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W., Forthergill, L.A., Morgan, B.A. and Morris, H.R.: *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature* 258:577, 1975.
 - 25) Kennard, M.A.: *The course of ascending fibers in the spinal cord of the cat essential to the recognition of painful stimuli: J. Comp. Neurol.* 100:511, 1954.
 - 26) 久場襄 : ハリ麻酔. 克誠堂出版株式會社, 1974.
 - 27) Kuhar, M.J., Pert, C.B. and Snyder, S.H.: *Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. Nature* 245:447, 1973.
 - 28) Le Bars, D., Menetrey, D., Conseiller, C. and Besson, J.M.: *Depressive effects of morphine upon lamina V cells activities in the dorsal horn of the spinal cat. Brain Res.* 98:261, 1975.
 - 29) 이헌재, 이규창, 정진모, 백광세, 강두희 : 동통제어를 위한 침 및 신경자극에 관한 비교적 연구. 제 1보 실험동물에서 전기적 조직자극의 진통효과. 대한의학협회지, 23:425, 1980.
 - 30) Levy, B. and Matsumoto, T.: *Pathophysiology of acupuncture: nervous system transmission. Am. Surg.* 4:378, 1975.
 - 31) Lewis, V.A. and Gebhart, G.F.: *Evaluation of the periaqueductal central gray(PAG) as a morphine-specific locus of action and examination of morphine-induced and stimulation-produced analgesia at coincident PAG loci. Brain Res.* 124:283, 1977.
 - 32) Liebeskind, J.C., Guilbaud, G., Besson, J.M. and Oliveras, J.L.: *Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat: behavioral observations and inhibitory effect on spinal cord interneurons. Brain Res.* 50:441, 1973.
 - 33) Mayer, D.J. and Liebeskind, J.C.: *Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. Brain Res.* 68:73, 1974.
 - 34) Mayer, D.J., Price, D.D. and Rafii, A.: *Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. Brain Res.* 121:368, 1977.
 - 35) Mayer, D.J., Wolfe, T.L., Akil, H., Carder, B.

- and Liebeskind, J.C.: *Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. Science* 174:1351, 1971.
- 36) Oliveras, J.L., Redjemi, F., Guilbaud, G. and Besson, J.M.: *Analgesia induced by electrical stimulation of the inferior central nucleus of the raphe in the cat. Pain* 1:139, 1975.
- 37) Pert, C.B., Kuhar, M.J. and Snyder, D.H.: *Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain. Life Sci.* 16:1849, 1975.
- 38) Pert, C.B. and Snyder, S.H.: *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science* 179:1011, 1973.
- 39) Pert, A. and Yaksh, T.L.: *Sites of morphine induced analgesia in the primate brain: relation to pain pathways. Brain Res.* 80:135, 1974.
- 40) Pomeranz, B., Cheng, R. and Law, P.: *Acupuncture reduces electrophysiological and behavioral responses to noxious stimuli: pituitary is implicated. Exp. Neurol.* 54:172, 1977.
- 41) Pomeranz, B. and Chiu, D.: *Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. Life Sci.* 19:1757, 1976.
- 42) Proudfit, H.K. and Anderson, E.G.: *Morphine analgesia: blockade by raphe magnus lesions. Brain Res.* 98:612, 1975.
- 43) Reynolds, D.V.: *Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science* 164:444, 1969.
- 44) Satoh, M. and Takagi, H.: *Enhancement by morphine of the central descending inhibitory influence on spinal sensory transmission. Europ. J. Pharmacol.* 14:60, 1971.
- 45) Sherrington, C.S.: *Flexion reflex of the limb, crossed extension reflex and reflex stepping. and standiang. J. Physiol.* 40:28, 1910.
- 46) Simantov, R., Kuhar, M.J., Pasternak, G.W. and Snyder, S.H.: *The regional distribution of a morphine-like factor enkephalin in monkey brain. Brain Res.* 106:189, 1976.
- 47) Sjölund, B. and Eriksson, M.: *Endorphins and analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. In: Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 3. edited by Bronica, J.J. et al., pp.587-592, Raven Press, New York, 1979.*
- 48) Sjölund, B., Terenius, L. and Eriksson, M.: *Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. Acta physiol. scand.* 100:382, 1977.
- 49) Takeda, K., Taniguchi, N., Kuriyama, H. and Matsushita, A.: *Experimental study on the mechanism of acupuncture anesthesia. In: Advances in Pain Research and Therapy, vol. 3. edited by Bronica, J.J. et al., pp.623-628, Raven Press, New York, 1979.*
- 50) Vierck, C.J., Hamilton, D.M. and Thornby, J.J.: *Pain reactivity of monkeys after lesions to the dorsal and lateral columns of the spinal cord. Exp. Brain Res.* 13:140, 1971.
- 51) Vierck, C.K., Lineberry, C.G., Lee, P.K. and Calderwood, H.W.: *Prolonged hypalgesia following "acupuncture" in monkeys. Life Sci.* 15:1277, 1974.
- 52) Vigouret, J., Teschmacher, H., Albus, K. and Herz, A.: *Differentiation between spinal and supraspinal sites of action of morphin when inhibiting the hindleg flexor reflex in rabbits. Neuropharmacology* 12:111, 1973.
- 53) Willer, J.C.: *Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. Pain* 3:66, 1977.
- 54) Willer, J.C. and Bussel, B.: *Evidence for a direct spinal mechanism in morphine-induced inhibition of nociceptive reflexes in humans Brain Res.* 187:212, 1980.
- 55) Yaksh, T.L., Yeung, J.C. and Rudy, T.A.: *Systemic examination in the rat of brain stem sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within periaqueductal gray. Brain Res.* 114:83, 1976.

» 백광세의 9인 논문 사진부도 및 설명 ① <<

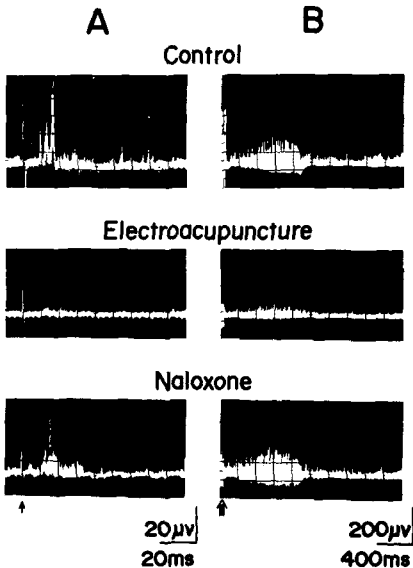


제 1도. 고양이 하지에서 줄근반사의 유발, 기록 방법과 electroacupuncture 및 common peroneal nerve의 전기자극방법의 도식. CRO: Cathode ray oscilloscope



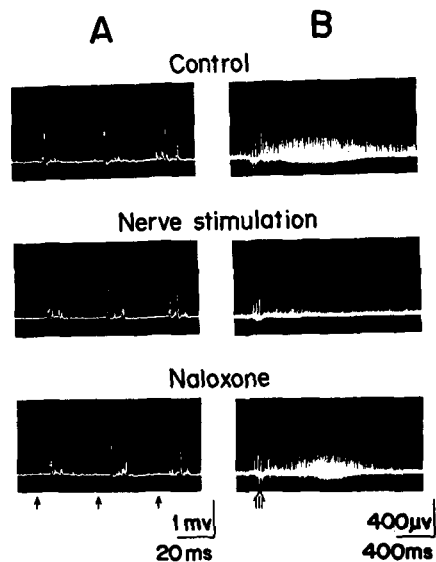
제 3도. Electroacupuncture가 줄근 반사에 미치는 영향.

7마리의 실험고양이에서의 성적으로서 각 그림의 값은 electroacupuncture 시행전 (Control)의 값에 대한 백분율(%)로 Mean±S.E.M으로 표시하였음.



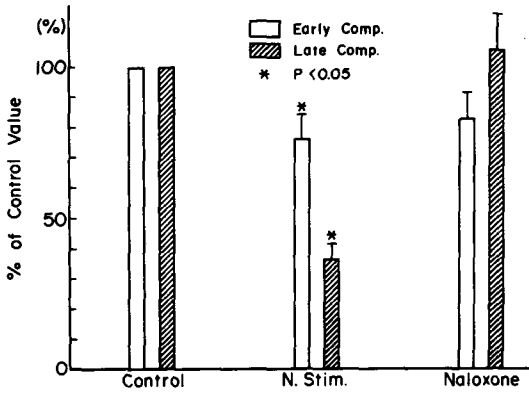
제 2도. Electroacupuncture가 줄근 반사에 미치는 영향.

동일실험 고양이에서 electroacupuncture 시행전 (Control), 시행 후 (Electroacupuncture) 및 naloxone hydrochloride 투여 (Naloxone)가 줄근 반사에 미치는 영향을 나타내고 있음. A는 줄근 반사의 빠른 성분, B는 느린 성분을 나타내며 electroacupuncture는 줄근 반사를 유발, 기록한 동측하지의 tsusanli에 20V 강도, 2 msec duration, 2 Hz의 빈도로 전기 자극을 60분간 시행하였음. Naloxone hydrochloride 투여는 정맥내로 0.05 mg/kg 이고, 기록은 투여 5분 후의 것임. 기록의 시간과 크기에 대한 calibration은 사진의 하단에 표시하였고 화살표는 sural nerve를 자극한 순간을 표시한 것임.



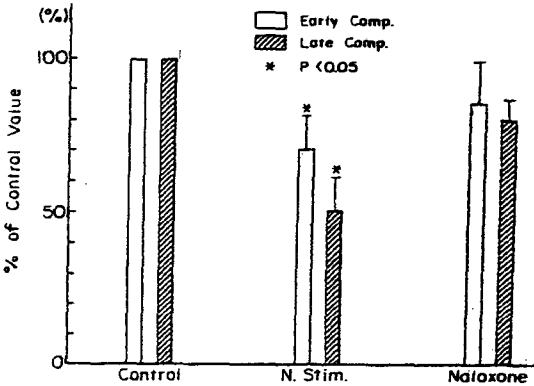
제 4도. 말초신경의 전기자극이 줄근 반사에 미치는 영향.

동일 실험고양이에서 말초신경의 전기자극 전 (Control), 자극후 (Nerve stimulation) 및 naloxone hydrochloride 투여 (Naloxone)가 줄근 반사에 미치는 영향을 나타내고 있음. A는 줄근 반사의 빠른 성분, B는 느린 성분을 나타내며 말초신경의 전기자극은 줄근반사를 기록한 동측하지의 common peroneal nerve에 20V 강도, 2 msec duration, 2 Hz의 빈도로 60분간 가하였음. Naloxone hydrochloride 투여량은 0.02 mg/kg 이며 기록은 투여 5분의 것임.



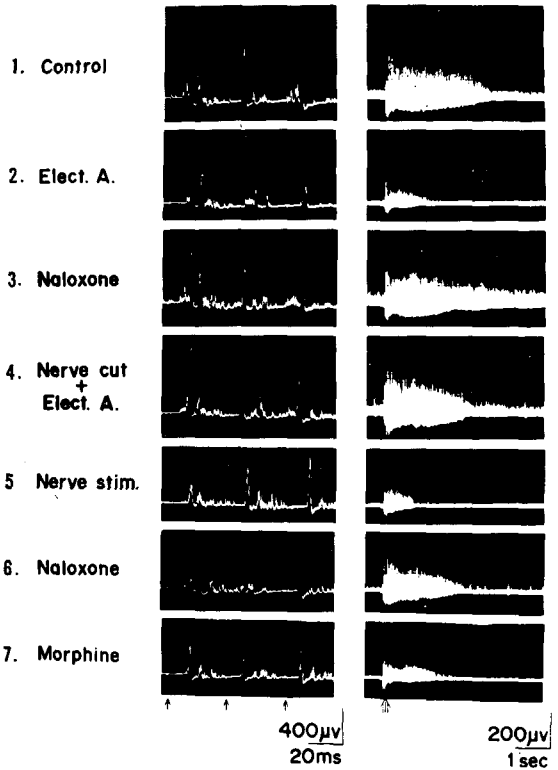
제 5 도. 말초신경의 전기자극이 굴근 반사에 미치는 영향.

10마리의 실험고양이에서의 성적으로서 각 그림의 값은 common peroneal nerve의 전기자극전(Control)의 값에 대한 백분율(%)로 Mean±S.E.M으로 표시하였음.



제 7 도. 만성척수 고양이군에서 말초신경자극이 굴근 반사에 미치는 영향.

4마리의 만성척수 고양이에서의 성적으로서 각 그림의 값은 common peroneal nerve의 전기자극전(Control)의 값에 대한 백분율(%)로 Mean±S.E.M으로 표시하였음.



제 6 도. 말초신경의 절단전 및 절단후의 electroacupuncture가 굴근 반사에 미치는 영향.

동일 실험고양이에서 기록한 굴근 반사로서 좌측은 빠른 성분, 우측은 느린 성분임. 1. control 2. tsusanli에 electroacupuncture를 시행하여 굴근 반사가 감소됨을 확인한 후 3. naloxone hydrochloride 0.025 mg/kg 투여로 control로 회복시킨 다음 4. common peroneal nerve, femoral nerve 및 tibial nerve를 절단하고 다시 tsusanli에 electroacupuncture를 시행하였으나 굴근 반사에는 변화가 없음을 볼 수 있음. 5. 다시 절단된 common peroneal nerve의 proximal end(절단된 부위로 부터 약 1cm 떨어진)를 전기자극 하였을 때 감소를 볼 수 있음. 6. 이 효과 역시 naloxone hydrochloride 0.025 mg/kg 투여로 회복되었으며 7. morphine 4 mg/kg 투여로 감소를 보여주고 있음.

Electroacupuncture 및 common peroneal nerve의 전기자극은 20 V 강도, 2 msec duration 및 2 Hz의 빈도로 60분간 행하였음.