

피부염에 의해 유발된 척수후각세포의 Activity 변동에 관한 연구*

한양대학교 의과대학 생리학교실

김기순 · 신흥기 · 김진혁 · 이애주 · 강석한

(1989년 5월 16일 접수)

— Abstract —

Modification in the Responsiveness of Cat Dorsal Horn Cells during Carrageenin-Induced Inflammation

Kee Soon Kim, Hong Kee Shin, Jin Hyuk Kim, Ae Joo Lee and Suck Han Kang

Department of Physiology, College of Medicine, Hanyang University

The present study was undertaken to investigate modification in electrophysiological characteristics of cat dorsal horn cells resulting from carrageenin-induced inflammation. The followings were studied; 1) the time-course of changes in responses of the WDR (wide dynamic range) cell 1-3h after subcutaneous injection of carrageenin in its receptive field; 2) the responses of the same dorsal horn cells before and after induction of inflammation; 3) the effect of inflammation on the responsiveness of dorsal horn neurons to algogens (bradykinin & potassium); and 4) the effect of inflammation on the activity of WDR cell following administration of indomethacin and clonidine.

Though responses of WDR neuron were increased dramatically during first 1h, the maximal enhancement was observed 3h after induction of inflammation especially by repetitive light tactile stimulus.

Following carrageenin injection the majority of WDR neurons (10/15 units) showed enhanced responses to all the mechanical stimuli while in 3 cases responsiveness were intensified during activation by one tactile stimulus (brush or pressure). One cell was unaffected by inflammation and in another case the response was enhanced only to noxious stimulus.

Five of 9 cells that could initially be driven by noxious stimulus were activated more strongly by same stimulus and even by tactile stimulus (pressure) following inflammation. In 2 cases neurons were sensitized only to noxious stimulus whereas in another 2 cells that did not show enhanced responses to noxious stimulus responses to light tactile stimulus (pressure) appeared after inflammation.

Of 16 LT cells tested 6 responded to squeeze while 4 showed the characteristics of WDR cell following inflammation. No modification in responsiveness was recognized in 3 cells whereas response to only brush was enhanced in another 3 neurons.

Following carrageenin injection responses of LT cell to bradykinin or K^+ were not altered whereas those of WOR neurons to bradykinin or K^+ were suppressed in 22.2% and 33.3% of cases, respectively. In two of 8 activity of HT cells were inhibited by bradykinin while in five of 8 responsiveness to K^+

*본 논문은 1988년도 문교부 학술연구조성비에 의한 자유공모과제로 선정되어 연구되었음.

were rather enhanced by inflammation. In the rest inflammation was ineffective.

In inflammation-induced animal the receptive field of LT cell was not changed whereas those of WDR cell and HT cell were tremendously expanded.

The enhanced responses of WDR neurons to mechanical stimuli resulted from inflammation were suppressed by intravenously injected indomethacin and clonidine suggesting that prostaglandin is involved in inflammation-induced sensitization of these cells. The involvement of peripheral and central mechanisms in the modification in responsiveness of dorsal horn cells in the carrageenin-induced inflammation was discussed.

Key Words: Dorsal horn cell, Carrageenin-induced inflammation, Bradykinin, Potassium, Indomethacin, Clonidine

서 론

지속성 만성통증을 관리하기 위하여서는 우선 만성통증의 발생기전의 이해가 요구되는 바 특히 지난 20년간 통각정보를 전달하는 과정에 관여하는 receptor를 위시하여 중추신경계 여러부위의 전기생리학적 특성에 관한 연구가 인위적으로 관절염이나 피부염을 유발시킨 실험동물에서 활발히 이루어졌다.

만성통증의 동물 model을 만들기 위해서는 실험동물의 피하나 관절낭에 sodium urate (His, 1900), formaline (Dubblison & Dennis, 1977), mustard oil (Russell et al, 1987), kaolin (Coggeshall et al, 1983, Schaible & Schmidt, 1985), carrageenin (Gardner, 1960) 및 Freund's adjuvant (Pearson & Wood, 1959)(열 처 리 된 mycobacterium butyricum) 등을 주사하여 염증을 유발하는 방법등이 이용되고 있다.

관절염이나 피부염증이 유발된 동물에서는 대체로 fine somatic afferent fiber (Coggeshall et al, 1983, Anton et al, 1985, Schaible & Schmidt, 1985, Russell et al, 1987), dorsal horn 세포 (Menetrey & Besson, 1982) ascending tract 세포 (Schaible et al, 1987), thalamic neuron (Guilbaud et al, 1986, Neil et al, 1987) 및 cortical cell (Lamour et al, 1983)등의 background activity 뿐만 아니라 각종 자극에 대한 반응이 변동(modification)된다고 알려져 있다.

일반적으로 피부에 존재하는 A δ mechanonociceptor와 C polymodal nociceptor는 염증유발에 의하여 감각(sensitization)되므로써

background activity가 항진되거나 자극이 없는 상태하에서도 input signal을 발사할 수 있다(Anton et al, 1985, Russell et al, 1987)고 한다. 최근 Kayser와 Guilbaud(1987)는 vocalization threshold를 동통의 지표로 삼은 실험에서 carrageenin을 동물의 하지피하에 주사하면 동측의 상지피하에서도 nociceptor의 감각현상이 관찰된다고 하였다.

일찌기 관절염이 유발된 흰쥐에서는 시상신경(ventrobasal)의 구심성입력에 대한 반응이 현저하게 변동된다(Gaudron & Guilbaud, 1982)고 보고된 바 있는데 최근 Guilbaud등(1986)도 carrageenin으로 피부염증을 일으킨 동물에서 같은 현상을 관찰할 수 있었다고 하였다.

Menetrey와 Besson(1982)은 실험동물에서 Freund's adjuvant로 만성관절염을 유발하고 최소 2주가 경과한 후 피부자극에 대한 척수후각세포의 반응을 조사한 바 염증에 의하여 척수후각세포의 특성이 변동됨을 확인할 수 있었다고 한다.

염증에 의하여 nociceptor에 감각이 일어나거나 척수후각세포 spinothalamic tract (STT) 세포 및 시상신경세포의 자극에 대한 반응의 변동이 일어나는 기전에 관하여서는 미상한점이 많으나 nociceptor의 sensitization에는 histamine, serotonin, kinin, prostaglandin이 관여함(Nakano & Taira, 1976, Kumazawa & Mizumura, 1980, Guilbaud & Iggo, 1985, Besson & Chaouch, 1987, Mense & Meyer, 1988)은 잘 알려진 사실이다.

이상에서 보듯이 지금까지의 실험에서는 주로 흰쥐에 관절염을 일으켜 nociceptor의 특성변동을 관찰한 연구가 많은 편이며 염증유발 후 상당

한 시일이 경과된 후 염증에 의한 효과를 관찰하기 때문에 동일한 세포에서 전기생리학적 특성의 변동을 관찰하는 것은 불가능하였다.

본 실험에서는 acute pain과 arthritis와의 중간 형태인 carrageenin 피하주사에 의해 유발된 tonic pain model을 이용하여 동통유발과정에 관여한다고 알려져 있는 wide dynamic range (WDR) 세포 및 high threshold (HT) 세포와 정상상태하에서는 통증전달과는 무관하다고 알려진 low threshold (LT) 세포 등 척수후각세포의 기계적자극 및 algogen (bradykinin 및 K⁺) 투여에 대한 반응의 변동을 동일한 세포에서 관찰하였으며 특히 indomethacin 및 clonidine이 염증에 의한 WDR 세포의 activity 변동에 미치는 영향을 조사하므로써 부분적으로나마 만성통증발생의 기전의 이해에 기여하고자 하였다.

실험재료 및 방법

실험동물로는 체중 2.5~3.5 kg의 건강한 고양이 40마리를 사용하였으며, 체중 kg당 10 mg의 ketamine HCl(유한양행)로 전마취시킨후 요골정맥내에 삽입된 polyethylene tube를 통하여 60 mg/kg의 α -chloralose (Fisher Co)를 정맥주사하여 완전히 마취하였다. 동물의 호흡은 인공호흡기로 유지시키면서 pancuronium bromide (0.5 mg/kg, Mioblock, 한화제약)를 정맥주사하여 근육을 완전히 마비시켰으며 그후 전실험기간을 통하여 신경자극시 나타나는 하지의 근수축반응을 관찰하여 필요 시에는 일정량의 pancuronium bromide를 추가로 정맥주사하였다. 또한 수술시 야기되는 체액의 손실을 방지하기 위하여 glucose와 mannitol로 구성된 수액을 계속해서 정맥내로 주입하였으며 경동맥을 통하여 기록된 평균 동맥압이 80 mmHg이하로 낮아진 경우에는 실험을 중단하였다.

배측정중신을 따라서 피부를 절개한 후 제 4 요추 및 제 1 천추 사이의 척수를 노출시켜 이부위에서 척수후각세포의 activity를 기록하였으며 아울러 말초신경의 자극에 의하여 활성화 되는 척수후각세포를 확인하기 위하여서는 하지의 경골신경 혹은 총비골

신경을 분리한 후 이들신경을 전기적으로 자극하였다. Bradykinin 및 K⁺ 등의 통각유발물질은 척수후각세포의 activity를 기록하는 반대편 대퇴동맥에 삽입된 cannula를 통하여 투여하였다. 이상의 수술이 완료된 후 실험동물을 뇌고정장치에 고정한 후 온도가 일정하게 유지되는 액체 파라핀 풀(37°C)을 만들어 노출된 신경조직의 건조를 방지하였으며 실험동물의 체온을 직장내에 삽입된 thermoprobe를 통하여 feedback으로 조절되는 전기담요를 이용하여 일정하게 유지하였다.

경골신경 혹은 총비골신경의 자극에 의하여 발생된 cord dorsum potential을 척수표면에 부착된 ball electrode로 기록함으로써 이들 신경의 입력을 가장 많이 받는 척수부위를 확인하였으며 이 부위에 carbon filament microelectrode (1.0~2.0 Mohm)를 서서히 삽입하면서 동시에 경골신경 혹은 총비골신경을 계속 자극하여 이때에 활성화되는 척수후각세포의 single activity를 확인하였다. 일단 척수후각세포의 activity가 확인되면 먼저 receptive field의 크기를 결정한 후 receptive field에 가해진 기계적 자극 (brush, pressure, 및 squeeze)에 대한 반응에 따라서 세포 type을 결정하였다. 실험동물에 염증을 유발하기 위하여서는 2%의 carrageenin (CARG) (Lambda type, Sigma Co) 0.15 ml를 하지부 피하에 주사하였다.

먼저 염증유발 후 경과시간에 따른 척수후각세포의 기계적자극에 대한 반응의 변동상을 보기 위하여 CARG 투여전, 투여후 60, 120, 및 180분에 각종 기계적자극에 대한 WDR세포의 반응을 기록하였다. 그다음 염증유발에 의한 척수후각세포의 activity변동을 구명하기 위하여는 CARG투여전 및 투여 3시간후에 WDR, HT, 및 LT 세포에서 brush 및 pressure와 같은 무해한 자극과 squeeze 같은 유해한 자극에 대한 반응을 측정하여 서로 비교하였다.

통각유발물질에 대한 척수후각세포의 반응이 염증유발에 의해 변동하는지를 관찰하기 위하여서는 동맥내로 bradykinin (20 μ g)이나 K⁺ (6 mg)을 투여하였으며 한편 염증이 유발된 동물에서 척수후각세포의 activity변동이 일어나는 기전의 일부만이라도 구명해보기 위해 CARG투여 3시간후에 clonidine (50 μ g/kg) 및 indomethacin (5 mg/kg)을 정맥내로

투여한 후 WDR 세포의 기계적자극에 대한 반응을 기록 비교하였다.

전 실험을 통하여 CARG의 피하주사에 의한 피부염의 유발효과가 장시간 지속되므로 한마리의 실험동물에서는 1개의 척수후각세포의 activity만을 기록하였다. 모든 실험에서 유발된 척수후각세포의 activity변동은 preamplifier(WP1, DAM5)를 이용하여 증폭시킨 후 window discriminator(FHC)를 이용하여 computer에 입력시켜 post stimulus time histogram을 작성하였으며 기록한 척수후각세포의 위치는 micromanipulator를 이용하여 척수표면으로부터 전극이 들어간 깊이를 측정하여 결정하였다.

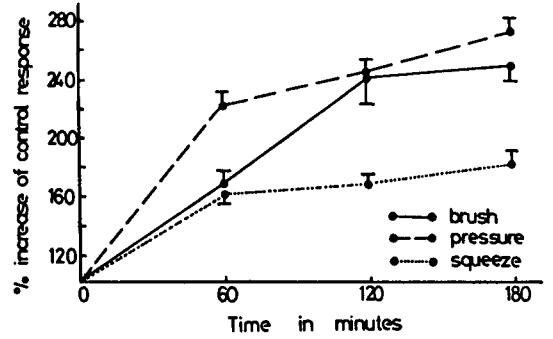


Fig. 1. Time course of modification in responsiveness of cat wide dynamic range cells to the mechanical stimuli during carrageenin-induced inflammation.

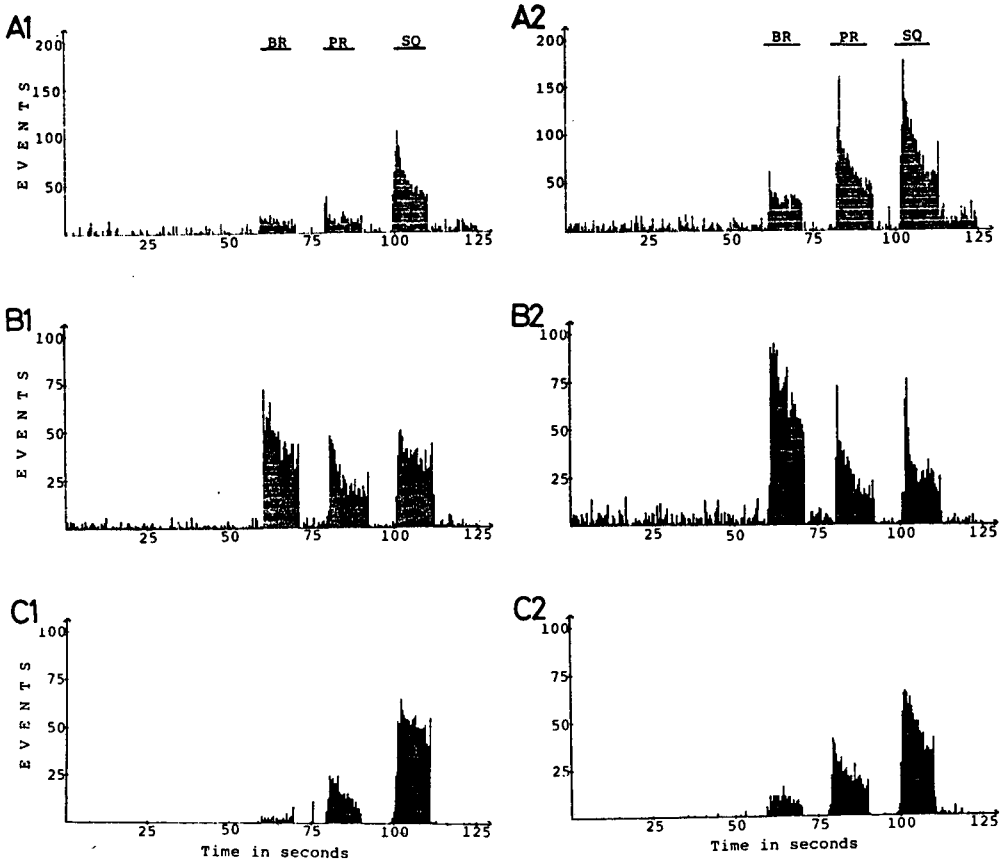


Fig. 2. Modification in the responsiveness of wide dynamic range cell to mechanical stimuli following carrageenin-induced inflammation. BR: Brush, PR: Pressure, SQ: Squeeze. Each mechanical stimulus was applied for 10 sec. Bin time was 500 msec. A1, B1 & C1: 3 control responses of wide dynamic range cells to mechanical stimuli. A2, B2 & C2: Changes in response pattern of wide dynamic range cells after CARG-induced cutaneous inflammation.

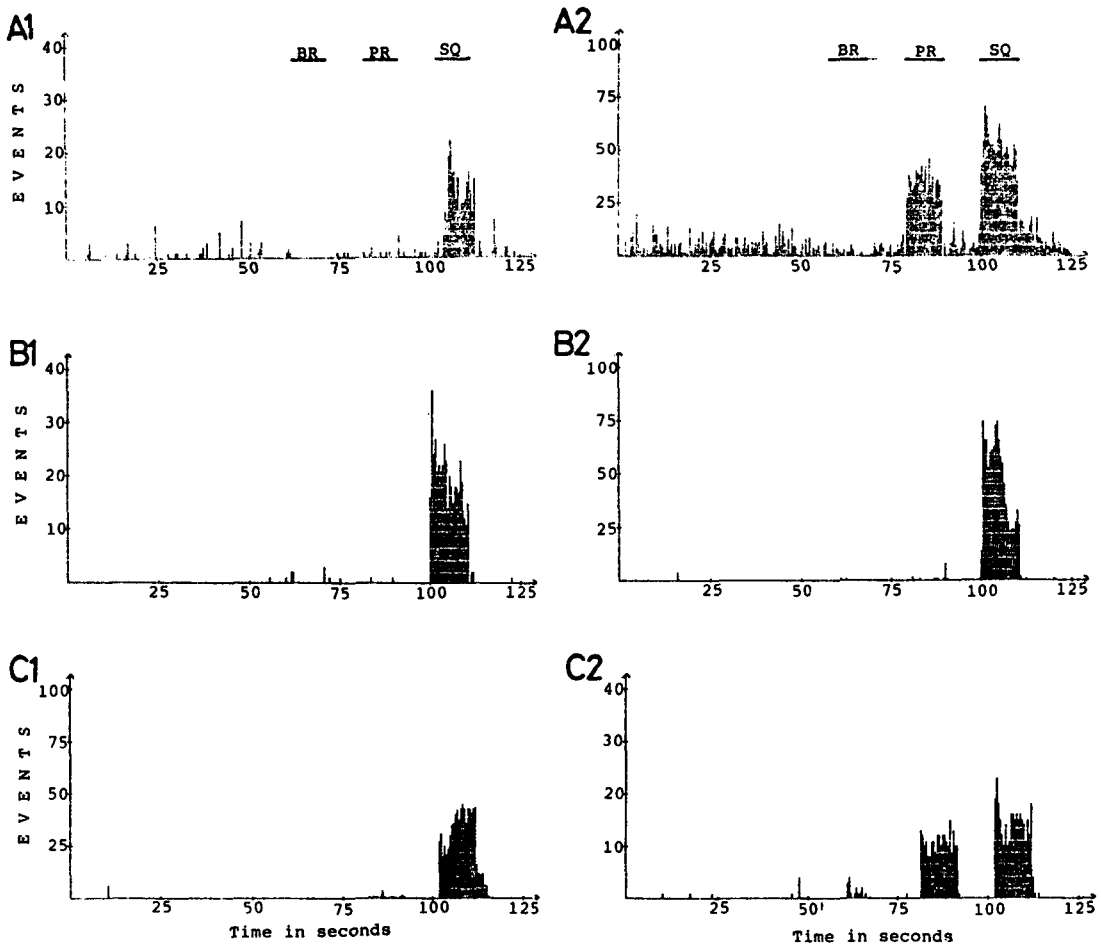


Fig. 3. Response of high threshold cells to mechanical stimuli in the cat with carrageenin-induced inflammation. Abbreviations and protocols are same as in Fig. 2. A1, B1 & C1: 3 control responses of high threshold cells to mechanical stimuli A2, B2 & C2: Changes in response pattern of high threshold cells after CARG-induced cutaneous inflammation.

실험 결과

Carrageenin (CARG)의 피하 주사에 의하여 피부 염을 유발한 후 경과시간에 따른 척수 후각세포 중 WDR세포의 brush, pressure 및 squeeze등의 기계적 자극에 대한 반응의 변동을 관찰한 결과는 Fig. 1에서 보는 바와 같다.

WDR 세포의 기계적 자극에 대한 반응은 CARG 주사 후 처음 60분 동안 급격히 증가된 후 반응의 증가는 둔화되었으나 180분 까지도 계속해서 증가

되는 경향을 나타내었으며 또한 각종 기계적 자극에 대한 WDR 세포의 반응은 squeeze 보다는 brush나 pressure와 같은 무해한 자극에 의하여 현저하게 강화된다는 사실을 알 수 있었다. WDR 세포의 pressure에 대한 반응은 염증유발 후 60분에는 CARG 투여전 반응의 2배를 상회 ($221.2 \pm 8.4\%$) 하였으며 180분에는 약 270%로 증가하였다.

한편 피부염에 의해 유발된 WDR세포의 반응 양상의 변동을 구명하고자 CARG를 투여하고 3시간이 경과한 후 각종 기계적 자극에 대한 WDR세포 (N=15)의 반응을 기록한 결과는 그림 2에서 보는

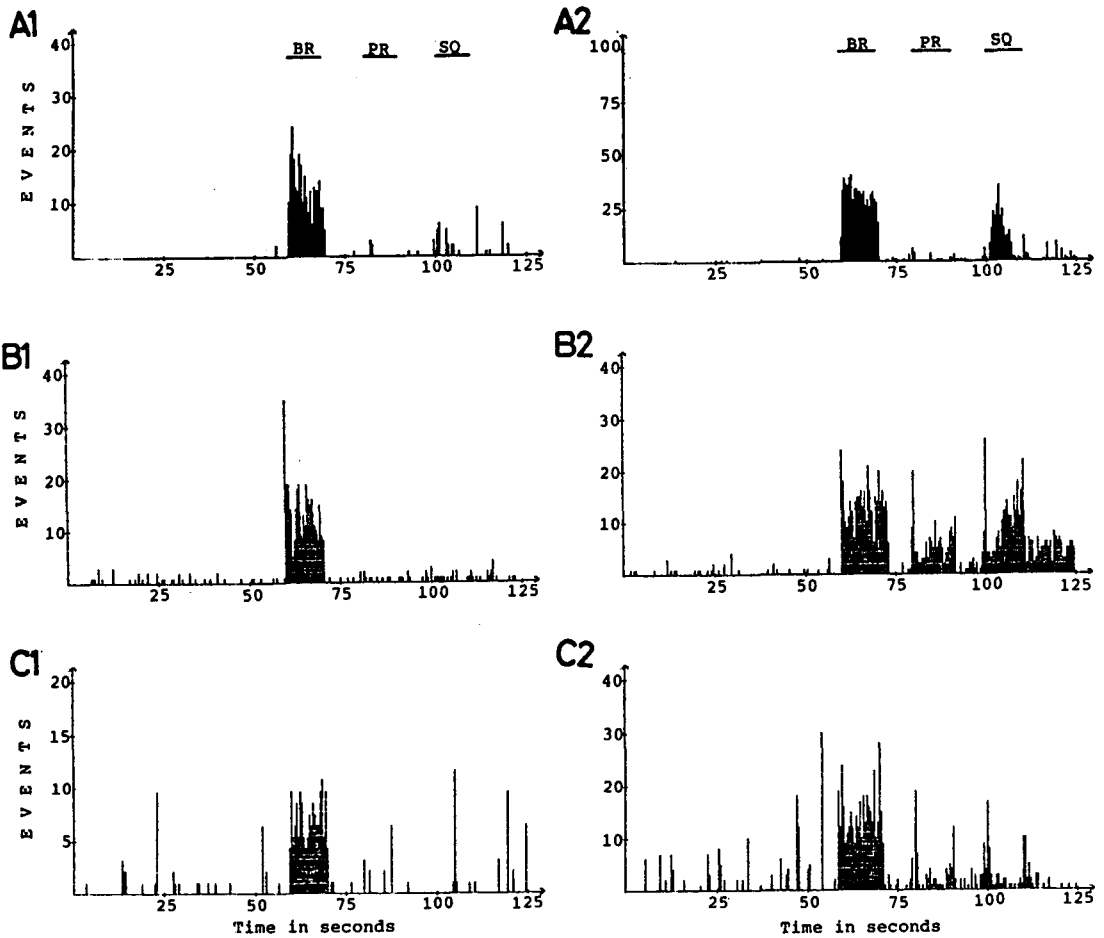


Fig. 4. Responses of low threshold cells to mechanical stimuli in the cat with cutaneous inflammation. Abbreviations and protocols are same as in Fig. 2. A1, B1 & C1: 3 control responses of low threshold cells to mechanical stimuli. A2, B2 & C2: Changes in response pattern of low threshold cells after CARG-induced cutaneous inflammation.

바와 같다. 총 15개의 WDR세포 중 10개의 세포에서는 피부염의 유발 후에 brush, pressure 및 squeeze 등 모든 자극에 대한 반응이 강화되는 양상을 나타내었으며 (Fig. 2 A) 대체로 brush 및 pressure 같은 무해한 자극에 대한 반응이 현저하게 증가되었다 (Fig. 1). 나머지 5개의 WDR세포 중 2개의 세포에서는 brush에 대한 반응만이 강화되었고 (Fig. 1B) 1개의 세포에서는 brush 및 pressure 자극에 대한 반응이 증가되었다 (Fig. 1C). 또한 한개의 세포에서는 squeeze 자극에 대한 반응만 증가되었으며 다른 한 예에서는 피부염의 유발 후에도 기계

적 자극에 대한 반응이 전연 변동하지 않았다.

HT세포의 activity가 피부염의 유발에 의하여 변동되는 양상을 알아보기 위하여 9개의 HT세포에서 CARG 투여 전과 투여 3시간 후에 기계적 자극에 대한 반응을 기록한 결과를 보면, 총 9개의 HT 세포 중 5개의 세포에서는 squeeze에 대한 반응이 증가되었을 뿐만 아니라 pressure에 대한 반응이 관찰되었으며 (Fig. 3A) 다른 2개의 HT 세포에서는 squeeze 자극에 대한 반응에는 변동이 없었으나 pressure에 대한 반응이 새로 출현하였다 (Fig. 3C). 그러나 나머지 2개의 HT 세포는 피부염의 유발 후

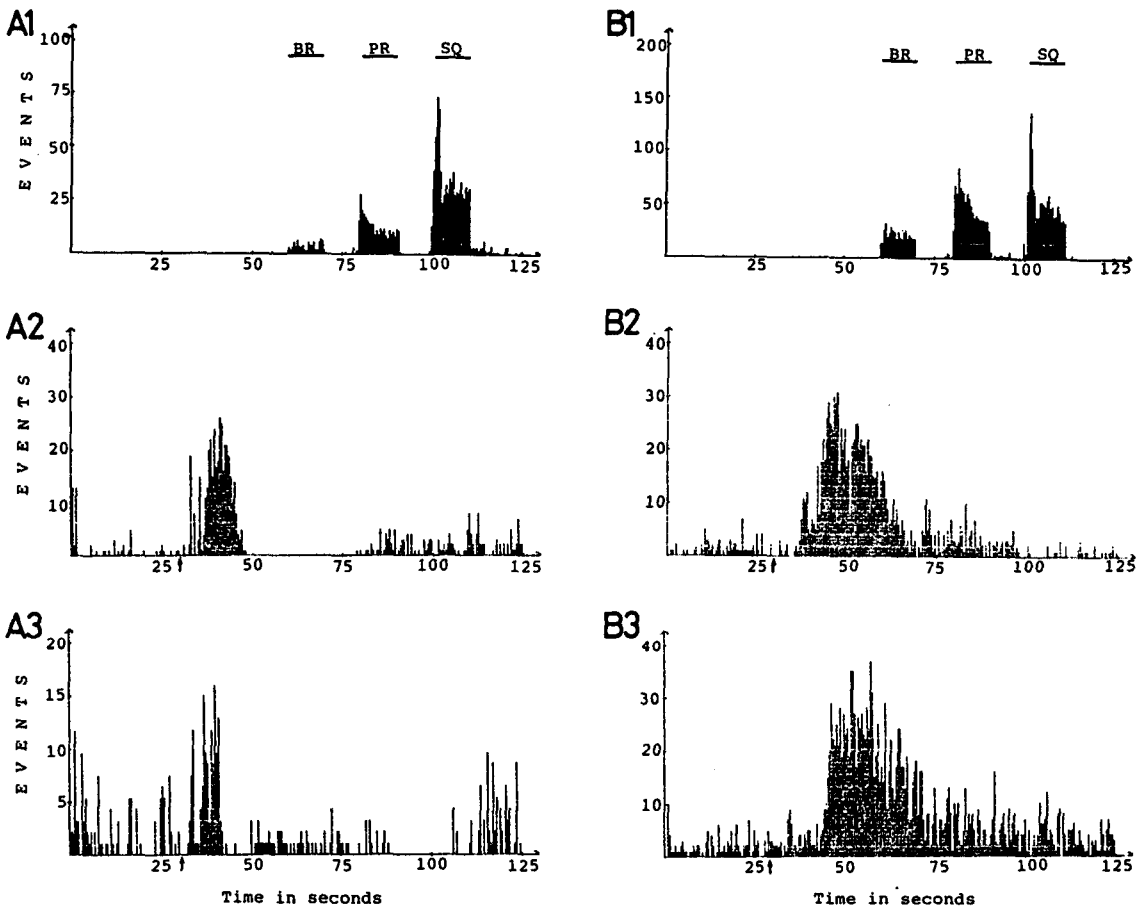


Fig. 5. Effect of inflammation on the responses of wide dynamic range cells to intra-arterially administered bradykinin ($20 \mu\text{g}$). Abbreviations and protocols are same as in Fig. 2. A1 & B1: 2 control responses of WDR cells to mechanical stimuli. A2 & B2: Control responses of WDR cells to BK. A3 & B3: Changes in response pattern of WDR cells to BK after CARG-induced cutaneous inflammation. Arrows indicate the time when BK was administered

에도 brush나 pressure에 대하여서는 전연 반응하지 않았으나, squeeze에 대해서는 강력한 반응을 나타내었다(Fig. 3B). 피부염의 유발에 의하여 전연 영향을 받지 아니하는 HT 세포는 없었다.

통증의 유발과정에는 관여하지 않는다는 LT세포의 activity가 피부염의 유발에 의하여 변동하는 양상을 관찰하기 위하여 CARG 투여전과 투여 3시간 후에 기계적 자극에 대한 반응을 기록하였는 바 그 대표적인 예를 보면 Fig. 4와 같다. 총 16개의 LT 세포 중 6개의 세포에서는 피부염의 유발 후 brush에 대한 반응이 증가되었을 뿐만 아니라 squeeze와 같

은 유해 자극에 대해서도 반응하였으며(Fig. 4A) 다른 3개의 세포에서는 pressure 및 squeeze에 대해서는 반응하지 않았으며 brush에 대한 반응만 증가됨을 볼 수 있었다(Fig. 4C). 또한 3개의 LT세포에서는 pressure 및 squeeze에 대한 반응의 증가만을 관찰할 수 있었으며 다른 3개의 LT세포의 activity는 피부염의 유발 후에도 전연 변동되지 아니하였다.

한편 통증의 유발에 관여한다고 알려진 bradykinin(BK) 및 K^+ 이 피부염의 유발전과 후에 각종 척수후각세포의 activity에 미치는 영향을 비교하여 보았는바 그림 5~9에서 보는 바와 같다. CARG 투

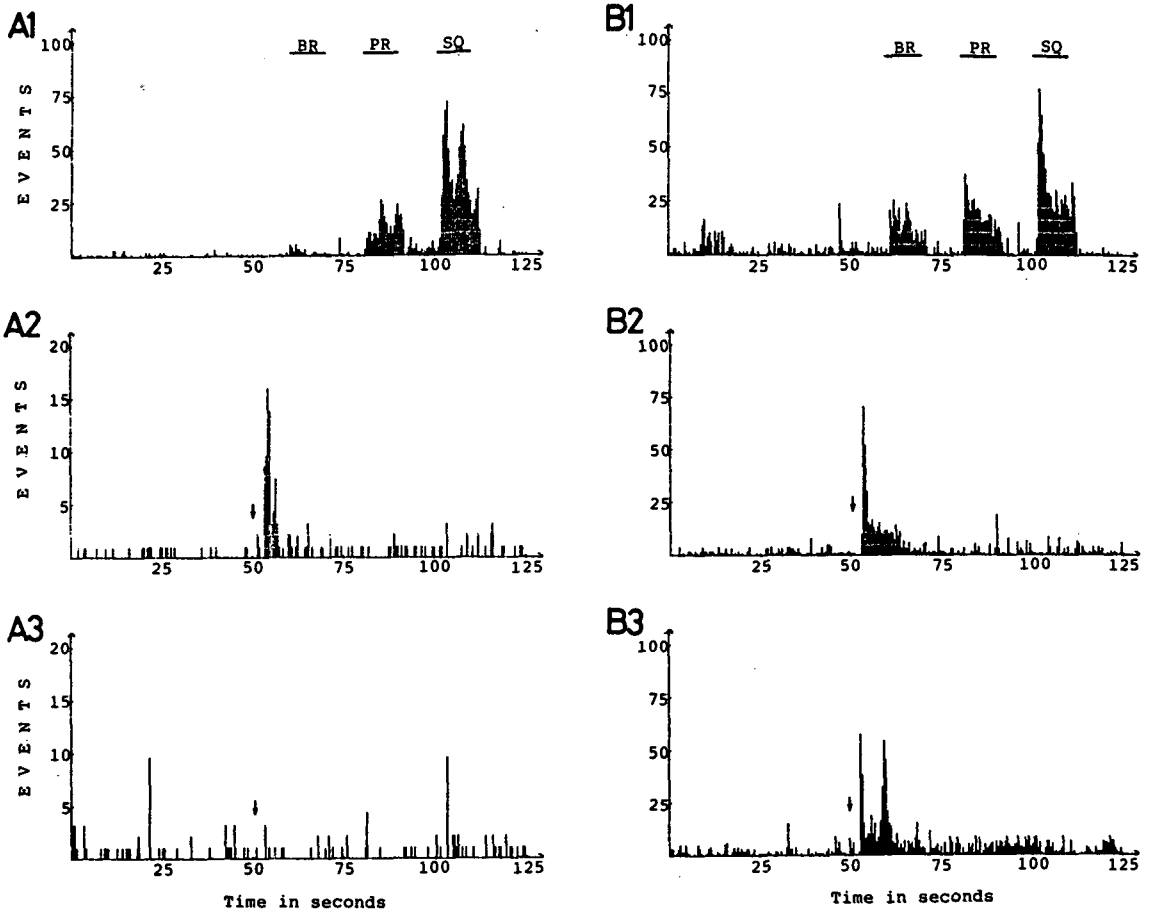


Fig. 6. Effect of inflammation on the responses of wide dynamic range cell to potassium (6 mg) in the cat. Abbreviations and protocols are same as in Fig 2. A1 & B1: 2 control responses of WDR cells to mechanical stimuli. A2 & B2: Control responses of WDR cells to K^+ . A3 & B3: Changes in response pattern of WDR cells to K^+ after CARG-induced cutaneous inflammation. Arrows indicate the time when K^+ was administered

여 3시간 후 BK ($20 \mu\text{g}$) 투여에 대한 WDR 세포 및 HT 세포의 반응은 염증유발 전과 비교하여 별 변동이 없는 예 (Fig. 5B 및 7B)와 오히려 감소한 경우가 있었다 (Fig. 5A 및 7A). WDR세포 및 HT 세포의 각각 22.2% (2/9 units) 및 25% (2/8 units)에서는 염증유발 후 BK에 대한 반응이 감소되었다. 또한 WDR세포의 K^+ 에 대한 반응은 염증유발 후 66.6% (6/9 units)의 예에서는 변동하지 않았으나 33.3% (3/9 units)의 예에서는 감소되었는데 반해 HT 세포에서는 염증유발 후 37.5% (3/8 units)의 예에서는 변동이 없었으나 62.5% (5/8 units)의 예에서는

K^+ 투여에 의한 반응이 오히려 증가하였으며 (Fig. 8A) 나머지의 실험 예에서는 차이를 발견할 수 없었다 (Fig. 8B). 그러나 LT세포의 BK 및 K^+ 의 투여에 대한 반응은 피부염증의 유발 전이나 후에 전연 변동되지 아니하였다.

피부염의 유발에 의하여 척수후각세포의 receptive field의 크기는 일반적으로 확장되는데 변동된 receptive field의 자극에 대한 척수후각세포의 반응을 관찰한 대표적인 예를 보면 Fig. 10과 같다. LT 세포의 receptive field의 크기는 피부염의 유발 후에도 별로 달라지지 않았으나 WDR세포 (8/11 units)

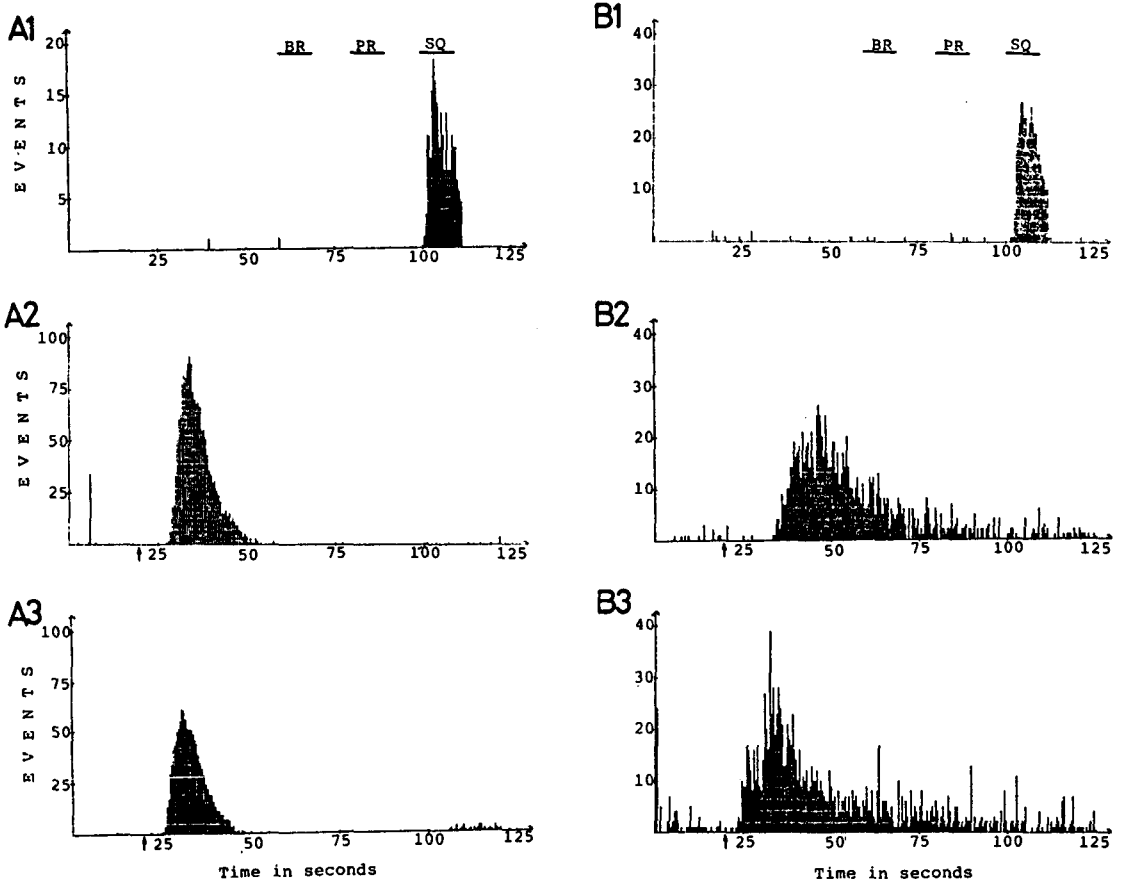


Fig. 7. Peristimulus time histogram of the responses of high threshold cell to bradykinin ($20 \mu\text{g}$) before and after carrageenin injection. Abbreviations and protocols are same as in Fig 2. A1 & B1: Control responses of HT cells to BK. A2 & B2: Control response of HT cells to BK A3 & B3: Changes in response pattern of HT cells to BK after CARG-induced cutaneous inflammation. Arrows indicate the time when BK was administered.

및 HT 세포(7/7 units)의 receptive field가 확대되는 경향을 볼 수 있었으며 확대된 receptive field에서는 squeeze와 같은 강한 자극만 구심성 흥분과 발생에 유효하였다.

한편 염증유발에 의한 척수후각세포의 기계적 자극에 대한 반응의 변동에 미치는 몇가지 약물의 영향을 관찰하기 위하여 CARG 투여 3시간 후에 clonidine 및 indomethacin을 투여한 후 기계적 자극에 대한 WDR 세포의 반응을 관찰하였는 바 다음과 같은 결과를 얻었다(Fig. 11, 12), CARG 투여 후 증가된 WDR세포의 기계적 자극에 대한 반응은

clonidine 및 indomethacin의 투여에 의하여 현저하게 경감되었으며 brush 보다는 squeeze와 같은 유해 자극에 대한 반응이 더욱 현저하게 억제되는 경향을 볼 수 있었다.

고 찰

CARG는 polysaccharide의 일종으로서 주로 항염 및 진통제의 효능검사 시에 이용되어 왔으며 피하, 근육내 및 관절낭에 kaolin과 복합 투여나 단독투여에 의해 염증을 유발하는 물질(Gardner, 1960;

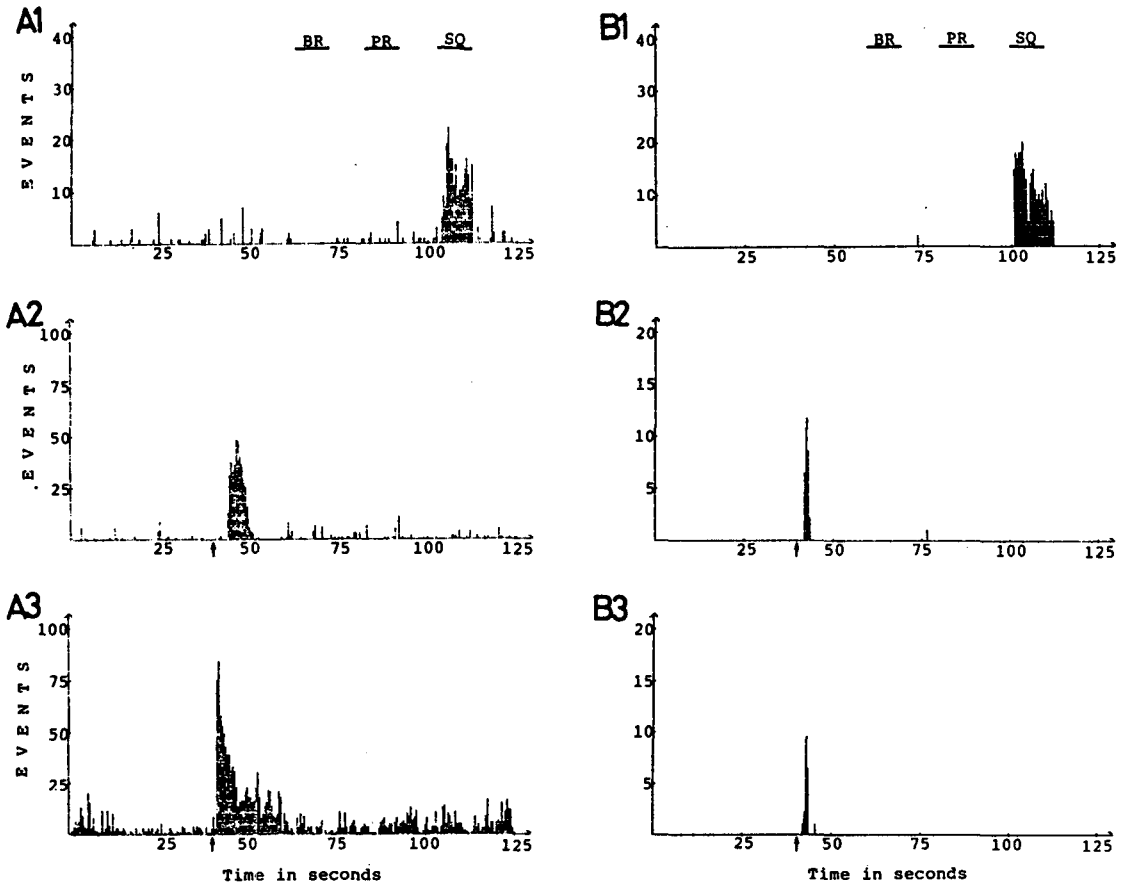


Fig. 8. Peristimulus time histogram of the responses of high threshold cell to potassium (6 mg) before and after carrageenin injection. Abbreviations and protocols are same as in Fig 2. A1 & B1: 2 control responses of HT cells to mechanical stimuli. A2 & B2: Control responses of HT cells to K⁺. A3 & B3: Changes in response pattern of HT cells to K⁺ after CARG-induced cutaneous inflammation. Arrows indicate the time when K⁺ was administered

Schaible & Schmidt, 1985)로 알려져 있다. CARG 투여에 의하여 염증이 유발되는 과정에서 대체로 최초 90분까지는 histamine 및 serotonin이 유리되다 그후에는 kinin이 유리되며 두시간 후 부터는 주로 prostaglandin(PG)가 유리된다고(Di Rosa et al, 1971)한다.

본 실험에서는 CARG 투여 후 WDR 세포는 모든 기계적 자극에 대한 반응이 증가되었으나 특히 유해 자극 보다는 brush에 대한 반응이 가장 크게 강화되었다. 시간에 따른 이들 WDR 세포의 반응의 변동은 최초 60분까지는 급격히 증가하였으나 최대 반

응은 3시간 후에 관찰되었는데 이러한 결과는 Kayser 및 Guilbaud(1987)의 실험 결과와는 다소 차이가 있다. 이들은 vocalization threshold를 지표로 CARG에 의해 염증이 유발된 동물에서 유해자극에 대한 반응의 변동을 조사한 결과 염증유발 후 60분에 반응의 향진이 최고도에 달하였다고 기술한 바 있다.

한편 본 실험에서 CARG투여 후 3시간에 통각정 보전달에 관여한다고 알려진 WDR 및 HT 세포와 촉각정보에 관여하는 LT 세포의 각종 기계적 자극에 대한 반응의 변동을 관찰한 결과를 보면 대부분

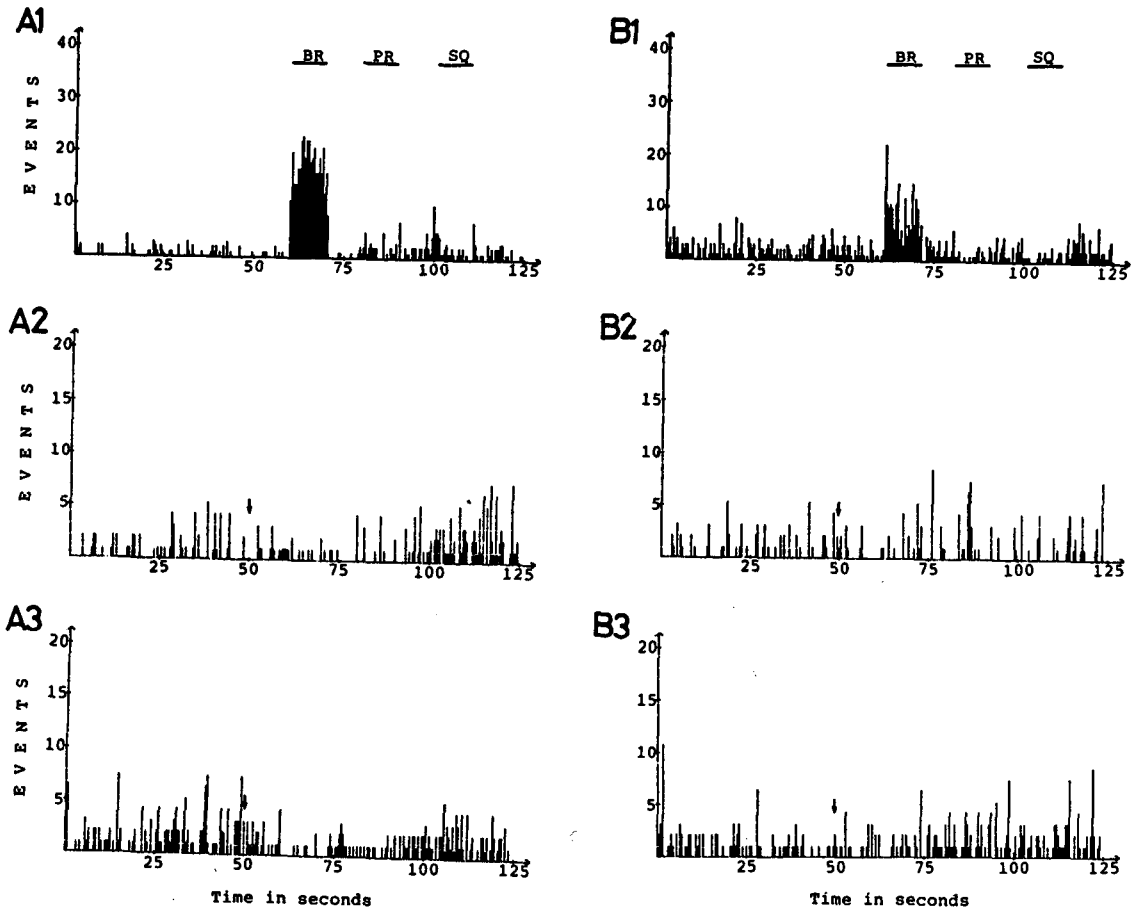


Fig. 9. Responses of low threshold cells to bradykinin (20 μ g) and potassium (6 mg) before and after induction of inflammation. Abbreviations and protocols are same as in Fig 2. A1 & B1: 2 control responses of LT cells to mechanical stimuli. A2 & B2: Control responses of LT cells to BK and K⁺, respectively. A3 & B3: Changes in response pattern of LT cells to BK and K⁺ respectively after CARG-induced cutaneous inflammation. Arrows indicate the time when BK and K⁺ were administered

의 경우 반응이 항진된 것이 특징이었다.

WDR세포의 경우 총 15예중 10예에서 모든 기계적 자극에 대한 반응성이 항진되었으며 나머지 예에서는 한종류나 두종류의 기계적 자극에 대한 반응만이 증가되고 염증에 의해 반응의 변동이 없는 경우(1예)도 있었다.

WDR 세포에서 염증에 의해 반응이 항진된 것은 염증에 의해 유리된 autacoid나 edema등에 의해 WDR 세포에 감각정보를 전달하는 일차성구심성 섬유나 이차성섬유(spinal neuron)의 수가 증가하거나 receptor의 흥분역치가 저하(Anton et al, 1985;

Berberich et al, 1985; Guilbaud et al, 1985) 되기때문이라고 해석이 된다. 염증에 의해 전연 영향을 받지 않는 경우도 있었으며 4예에서는 한두종의 자극에 대한 반응만이 강화되었는데 이는 한개의 WDR 세포에 연결된 모든 구심성 섬유나 receptor가 같은 정도로 sensitize되지 않음을 의미한다.

또한 염증유발 전 주로 brush에만 반응하던 LT세포는 총 16예중 6예에서 염증에 의해 brush에 대한 반응이 항진되었을 뿐만 아니라 squeeze에도 반응을 보였으며 4예에서는 모든 기계적 자극에 반응하는 WDR세포로 전환되었다. 염증에 영향을 받지 않는

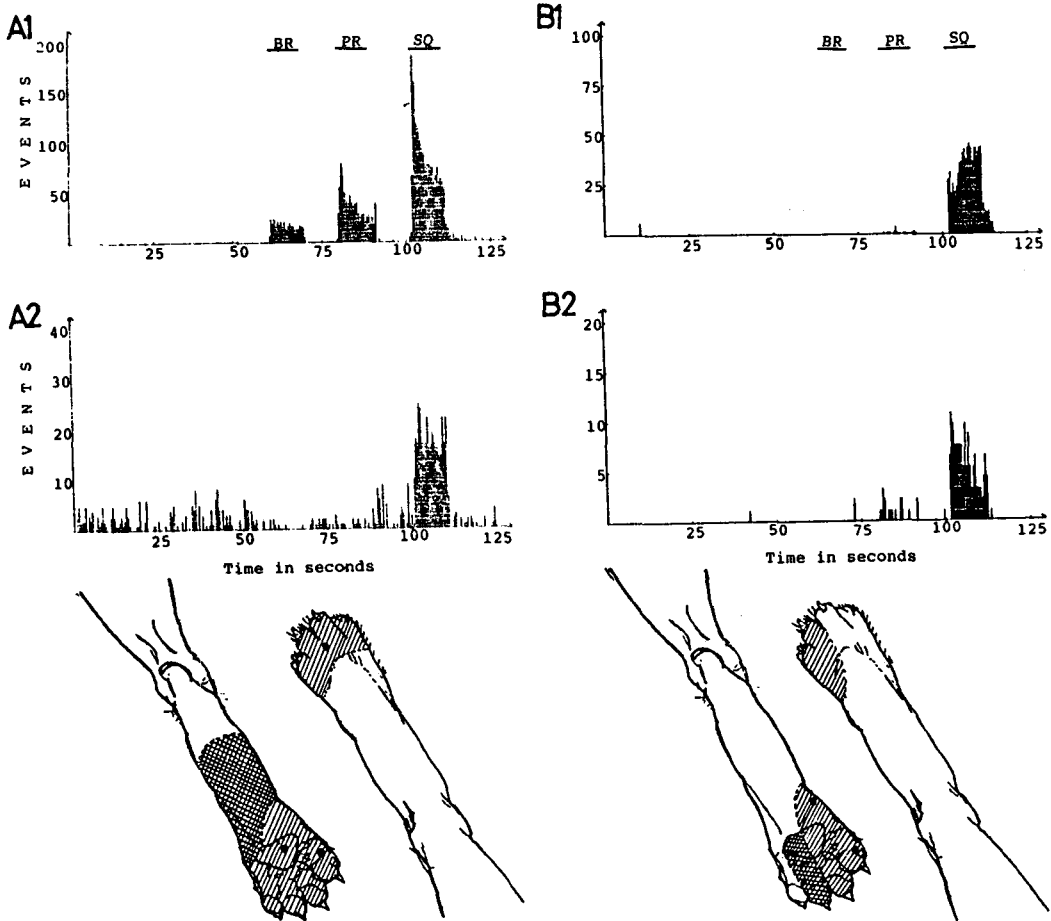


Fig. 10. Expansion of receptive field of wide dynamic range cells and high threshold cells after the induction of cutaneous inflammation with carrageenin in the cat. Abbreviations and protocols are same as in Fig. 2. A1 & B1: 2 control responses of WDR & HT cells to mechanical stimuli. A2 & B2: Responses of WDR & HT cells to mechanical stimulation of expanded receptive field produced by induction of cutaneous inflammation. A3 & B3: Receptive fields of WDR and HT cells respectively. Hatched area: original receptive field before induction of inflammation. Cross-hatched area: expanded receptive field after induction of inflammation. Black dot: an area where CARG was administered subcutaneously.

경우와 brush에 대한 반응만이 항진된 경우가 각각 3예씩이었다. 이러한 결과는 LT세포가 염증이 유발된 상황에서는 Aδ 및 C fiber를 통해서도 구심성 입력을 받을 수 있음을 의미한다.

일찌기 Menetrey와 Besson(1982)은 흰쥐에 Freund's adjuvant를 투여하여 만성 관절염을 유발하고 2~6주사이에 척수후각세포의 전기생리학적 특성을 조사한 실험에서 일반적인 반응의 항진과

background activity가 증가되는 경우를 관찰할 수 있었다고 하며 특히 척수의 심부에 있는 class 2 세포(WDR)는 class 1(LT)세포의 특성을 갖는 세포로 전환되었다고 하였다. 그러나 이들은 염증유발 후 상당한 시일이 경과한 후에 실험을 하였기 때문에 동일한 세포에서 반응의 변동을 관찰하지 못하였다.

본 실험에서 염증유발후 HT세포는 총 9예중 5예

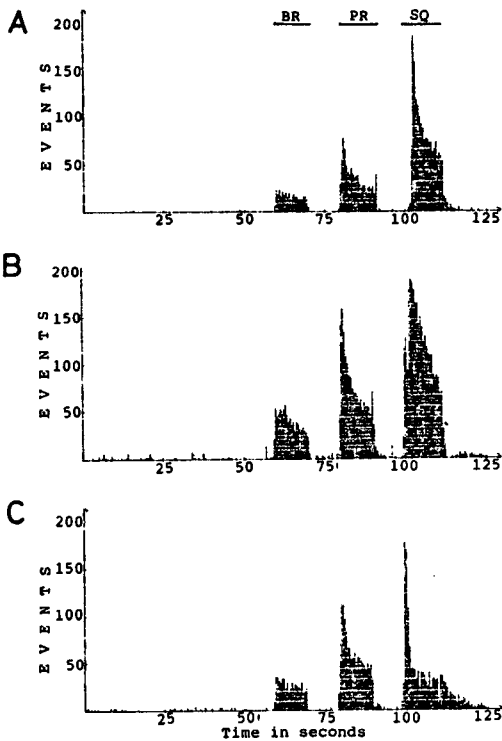


Fig. 11. Effect of clonidine on the responses of wide dynamic range cells to mechanical stimuli in the cat with inflammation. Abbreviations and protocols are same as in Fig 2. A: Control responses of WDR cell to mechanical stimuli B: Changes in responses of WDR cell to mechanical stimuli after CARG-induced cutaneous inflammation. C: Inhibition of inflammation-induced increase in responses of WDR cell to mechanical stimuli by intravenous administration of clonidine (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

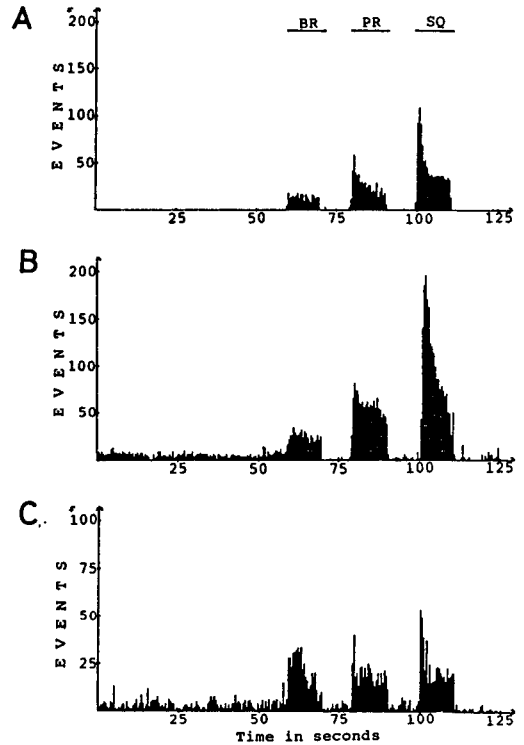


Fig. 12. Effect of indomethacin on the responses of wide dynamic range cells to mechanical stimuli in the cat with cutaneous inflammation. Abbreviations and protocols are same as in Fig 2. A & B: Same as illustrated in Fig 11. C: Inhibition of inflammation-induced increase in responses of WDR cell to mechanical stimuli by intravenous administration of indomethacin (5 mg/kg).

에서 squeeze에 대한 반응이 항진되었을 뿐만 아니라 pressure에 대해서도 반응하였다. 두예에서는 squeeze에 대한 반응만 증가하고 다른 2예에서는 squeeze에 대한 반응은 큰 변동이 없는 반면 pressure에 대해서도 반응을 보였다. 이러한 HT 세포중에는 염증에 의하여 WDR세포의 특성의 일부를 갖게되었음을 시사한다. 강한 유해자극에 의해 통증이 유발될 때는 descending inhibitory system의 영향도 배제할 수는 없으나 본 실험의 결과로서는 이 system의 관여 여부를 알 수는 없다.

염증이 유발된 동물에서는 일차성구심성섬유나 척수후각세포에서 background activity가 항진되는 것(Coggeshall et al, 1983; Guilbaud et al, 1985; Schaible & Schmidt, 1985)이 상례라고 하나 본 실험에서는 이러한 현상을 볼 수 없었으며 강한 유해자극을 가한 후 after discharge가 일어나는 경우는 있었다.

최근 실험적으로 슬관절염을 유발시킨 동물에서 Schaible과 Schmidt(1985)등은 미세구심성섬유의 sensitization을 확인한데 이어 관절부위에서 입력을

받는 상행성 척수신경도 대체로 activity가 항진된다는 사실을 보고 (Schaible, et al, 1987) 한 바 있다.

최근 Guilbaud등(1987) 및 Guilbaud등(1986)은 흰쥐의 시상부(ventrobasal) 신경세포의 activity도 염증에 의해 변동되거나 시간경과에 따라 차이가 있으며 이러한 중추신경부위에서의 hyperalgesia는 말초적인 요인과 중추성기전의 상호작용에 의해 결정된다고 시사하였다.

Nociceptor를 활성화할 뿐만 아니라 염증의 유발 과정에도 관여한다고 알려진 bradykinin 및 K⁺를 투여 (Kumazawa & Mizumura, 1980; Mense & Meyer, 1988)하면 염증 유발 후에는 척수후각세포들의 반응이 더욱 강화될 것을 예상하고 이들 물질을 동맥내로 투여하여 보았는 바 LT세포의 반응은 염증에 의하여 변동되지 않았으며 WDR 세포에서는 소수의 예에서 반응이 오히려 감소되었다. 또한 HT 세포에서는 염증 유발 후 일부 실험예(2/8 units)에서는 bradykinin에 대한 반응이 감소하였는데 반하여 과반수의 예(5/8 units)에서는 K⁺에 대한 반응이 증가되었다.

Bradykinine은 구심성신경말단에서 주로 poly-modal C receptor만을 자극한다(Kumazawa & Mizumura, 1980; Szolcsanyi, 1987)고 알려졌으나 최근의 연구에 따르면 근(Mense & Meyer 1988) 및 다른 조직내(Baker et al, 1980; Blair et al, 1982)의 receptor도 활성화한다고 하며 척수후각세포의 activity에도 직접 영향을 미친다(Lee et al, 1988)고 한다. 또한 bradykinin은 prostaglandin과 상호작용이 있는 것으로 알려져 있다. 본 실험에서 염증유발 후 bradykinin과 K⁺이 척수 후각세포의 activity에 미치는 효과에 있어서 차이를 볼 수 있으나 본 실험의 결과로부터는 이를 설명할 수는 없다.

염증으로 인하여 척수후각세포가 sensitization되었다는 다른 증거로서 receptive field의 확대를 들 수 있다. 염증 및 조직손상에 의하여 receptive field가 확대된다는 관찰(Menetrey & Besson, 1982)은 있으나 척수후각세포의 종류에 따라서 receptive field의 확대현상에 차이가 있다는 연구 보고는 아직도 없는 듯하다. 본 실험의 결과를 보면 LT세포의 receptive field는 염증유발 후에도 변동이 없으나 대부분의 WDR세포(8/11 units)와 모든 HT 세포에

서는 receptive field가 확대되었다.

한편 본 실험에서 염증에 의해 강화된 WDR 세포의 기계적 자극에 대한 반응에 미치는 clonidine 및 indomethacin의 영향을 조사하였는 바 강화된 WDR세포의 반응은 두 약물에 의해 다 같이 감소되었다.

최초 clonidine은 α_2 -adrenergic agonist로서 혈압 강하제로 합성(Pedtinger, 1980) 되었으나 그후 진통작용이 있다는 사실이 밝혀졌다. 이 약물의 진통작용은 주로 중추신경계를 통하여(Schmidt et al, 1974; Bentley et al, 1977; Yasuoka & Yaksh 1983) 매개된다고 알려져 왔으나 최근 척수 및 말초신경을 통하여 일어날 수 있다는 연구결과가 보고(Kwon et al, 1987; Chi et al, 1988; Lee et al, 1988) 된 바 있다.

본 실험의 결과와 Chi등(1988)이 정상상태의 동물의 후각세포의 반응에 미치는 clonidine의 영향을 관찰한 결과를 서로 비교할 때 큰 차이는 없으며 또한 이들은 clonidine에 의해 억제된 WDR세포의 반응은 propranolol이나 naloxone의 영향을 받지 않는다고 하였다.

본 실험에서 indomethacin이 염증에 의해 강화된 WDR 세포의 activity를 억제 한다는 결과는 이 약물이 prostaglandin의 합성을 억제(Smith & Willis, 1971; Vane, 1971)한 결과 때문이라 믿어진다. Prostaglandin은 receptor에 대한 직접 작용 보다 bradykinin의 작용을 강화한다고 알려졌으나 최근의 연구에 따르면 구심성섬유에 직접작용할 수도 있다(Schaible & Schmidt, 1988; Mizumura et al, 1987)고 한다.

결 론

기계적 및 화학적자극에 대한 동물의 척수후각세포의 반응이 염증유발에 의하여 변동되는 양상을 추구하기 위하여 고양이의 피하에 carrageenin (CARG)을 주사하여 피부염증을 유발하기 전후에 수중기계적자극(brush, pressure 및 squeeze) 및 화학적자극(bradykinin 및 potassium)에 대한 척수후각세포(LT, HT 및 WDR세포)의 반응을 관찰하였다. 또한 CARG에 의하여 유발된 피부염증의 시간

경과에 따른 변동을 알아보기 위하여서는 WDR 세포의 기계적자극에 대한 반응을 CARG투여 60분, 120분, 및 180분에 기록하였으며 염증에 의해 변동된 척수후각세포의 기계적자극에 대한 반응에 미치는 약물의 영향을 보기 위하여서는 indomethacin 및 clonidine을 정맥내로 투여하였다. 본 실험에서 얻은 결과를 요약하면 다음과 같다.

1) 모든 기계적자극에 의해서 활성화된 WDR세포의 반응은 염증유발 후 처음 60분까지는 급격히 증가되어 증가율은 둔화되었으나 그후 180분까지 계속 증가되었으며 squeeze 보다는 brush 및 pressure에 대한 반응이 현저하게 강화되는 경향을 보였다.

2) CARG의 피하주사 후 대부분의 WDR 세포는 모든 기계적 자극에 대한 반응이 항진되었으나 3예에서는 brush나 pressure에 대한 반응만이 증가되었다. 한예에서는 유해한 자극에 대한 반응만이 항진되었으며 다른 한 예에서는 염증에 의하여 영향을 받지 않았다.

3) 염증유발 후 과반수(5/9 units)의 HT세포는 유해자극에 대한 반응이 항진되었으며 무해자극(pressure)에 의해서도 활성화되었다. 두예에서는 유해자극에 대한 반응만이 증가되었으며 또한 다른 두예에서는 유해자극에 대한 반응에는 변동이 없었으나 무해자극(pressure)에 대한 반응이 나타났다.

4) 피부염증을 유발한 후 총 16개의 LT세포중 6예에서는 유해자극에 대한 반응이 출현하였으며 4예에서는 WDR세포와 유사한 특성을 갖는 세포로 변환되었다. 3예에서는 brush에 대한 반응이 더욱 항진된데 반하여 다른 3예에서는 반응의 변동을 관찰할 수 없었다.

5) CARG 투여후 LT세포의 bradykinin 및 K^+ 에 대한 반응은 변동되지 않았으나 WDR 세포에서는 총 9예중 각각 2예와 3예에서 bradykinin 및 K^+ 에 의해 오히려 감소되었다. 한편 피부염 유발 후 총 8개의 HT 세포중 2예에서는 bradykinin에 대한 반응이 감소하였는데 반하여 5예에서는 K^+ 에 대한 반응이 오히려 증가됨을 볼 수 있었다.

6) LT세포의 receptive field는 염증 유발에 의해 변동되지 않았으나 WDR세포(8/11 units)와 HT세포(7/7 units)에서는 receptive field 특히 유해자극

에 의해서 활성화되는 receptive field가 확대되었다.

7) 피부염 유발에 의해 강화된 WDR 세포의 기계적 자극에 대한 반응은 대체로 clonidine 및 indomethacin 투여에 의해 약화되었으며 무해자극 (brush)보다는 유해자극에 대한 반응이 더욱 현저하게 억제되는 경향을 보였다.

이상의 결과로 보아 고양이 척수후각세포의 기계적 및 화학적 자극에 대한 반응은 피부염에 의해 현저히 변동됨으로써 cell type이 변화될 수 있으며 또한 염증에 의한 척수후각세포의 sensitization에는 prostaglandin이 관여함을 알 수 있다.

REFERENCES

- Anton F, Kocher L, Reeh PW & Handwerker HO (1985). The effect of carrageenan induced inflammation on the excitability of unmyelinated skin nociceptors in the rat. *Neurosci Lett Suppl.* 22 S31
- Baker DG, Coleridge HM, Coleridge JCG & Nerdrum T (1980). Search for a cardiac nociceptor: stimulation by bradykinin of sympathetic afferent nerve endings in the heart of the cat. *J Physiol* 306, 519-536
- Bentley GA, Copeland IW & Starr J (1977). The action of some alpha-adrenoreceptor agonists and antagonists in antinociceptive test in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 4, 405-419
- Berberich P, Hoheisel U & Mense S (1985). Discharge properties of group III and group IV receptors in an inflamed muscle. *Pflügers Arch* 403, R61
- Besson JM & Chaouch A (1987). Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 67, 67-186
- Blair RW, Weber RN & Foreman RD (1982). Responses of thoracic spinothalamic neurons to intracardiac injection of bradykinin in the monkey. *Cir Res* 51, 83-94
- Chi YC, Kim JH, Koh SD, Shin HK & Kim KS (1988). Effect of clonidine on the dorsal horn cell activities in the cat. *Kor J Physiol* 22, 89-100
- Coggeshall RE, Hong KAP, Langford LA, Schaible HG & Schmidt RE (1983). Discharge characteristics of fine medial articular afferents at rest and during passive movements of inflamed knee joints. *Brain Res* 272, 185-188
- Di Rosa M, Giroud JP & Willoughby DA (1971). Studies

- of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J Pathol* 104, 15-29
- Dubblisson D & Dennis SG (1977). The formalin test; a quantitative study of the analgesic effect of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 4, 161-174
- Gardner DL (1960). Production of arthritis in the rabbit by the local injection of the mucopolysaccharide carrageenan. *Ann Theum Dis* 19, 369
- Gautron M & Guilbaud G (1982). Somatic responses of ventrobasal thalamic neurons in polyarthritic rats. *Brain Res* 237, 459-471
- Guilbaud G, Benoist JM, Kayser V & Neil A (1987). Responses of ventrobasal thalamic neurons to carrageenin-induced inflammation in the rat. In: Fine afferent nerve fibers and pain. edited by Schmidt RF, Schaible HG & Vahle-Hinz C. VCH Verlagsgesellschaft, pp 140-425
- Guilbaud G & Iggo A (1985). The effect of lysine acetylsalicylate on joint capsule mechanoreceptors in rats with polyarthritis. *Exp Brain Res* 61, 164-168
- Guilbaud G, Iggo A & Tegner R (1985) Sensory receptors in ankle joint capsules of normal and arthritic rats. *Exp Brain Res* 58, 29-40
- Guilbaud G, Kayser V, Benoist JM & Gautron M (1986). Modification in the responsiveness of rat ventrobasal thalamic neurons at different stages of carrageenan produced inflammation. *Brain Res* 385, 86-98
- His W (1900). Schicksal und Wirkungen des sauren harnsauren Natrons in Bauch-und Gelenkhohle des Kaninchens. *Dtsch Arch Klin Med* 67, 81-108
- Kayser V & Guilbaud G (1987). Local and remote modification of nociceptive sensitivity during carrageenan-induced inflammation in the rat. *Pain* 28, 99-107
- Kumazawa T & Mizumura K (1980). Chemical responses of polymodal receptors of the scrotal conents in dogs. *J Physiol* 299, 219-231
- Kwon SO, Koh SD, Shin HK & Kim KS (1987). Clonidine-induced inhibition of the flexion reflex in the cat. *Kor J Physiol* 21, 67-77
- Lamour Y, Guilbaud G & Willer JC (1983). Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the Sml cortex of the arthritic rat. *Brain Res* 273, 183-187
- Lee KH, Kim JH, Shin HK & Kim KS (1988) Effect of clonidine on the changes in dorsal horn cell activity induced by chemical argogenics. *Kor J Physiol* 22, 245-257
- Menetrey D & Besson JM (1982). Electrophysiological characteristics of dorsal horn cells in rats with cutaneous inflammation resulting from chronic arthritis. *Pain* 13, 343-364
- Mense S & Meyer H (1988). Bradykinin-induced modulation of the response behavior of different types of feline group III and IV muscle receptors. *J Physiol* 398, 46-63
- Mizumura K, Sato J & Kumazawa T (1987). Effects of prostaglandins and other putative chemical intermediates on the activeity of canine testicular polymodal recetpors studied in vitro. *Pflugers Arch* 408, 565-572
- Nakano T & Taira N (1976) 5-hydroxytryptamine as a sensitizer of somatic nociceptors for pain-producing substances. *Europ J Pharmacol* 38, 23-29
- Neil a, Benoist JM, Kayser V & Guilbaud G (1987). Initial nociceptive sensitization in carrageenan-induced rat paw inflammation is dependent on amine autacoid mechanisms: electrophysiological and behavioral evidence obtained with a quaternary antihistamine thiazinamium. *Exp Brain Res* 65, 343-351
- Pearson CM & Wood FD (1959). Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvants. I. General clinical and pathological characteristics and some modifying factors. *Arth Rheum* 2, 440-459
- Pettinger WA (1980) Pharmacology of clonidine. *J Cardiovas Pharmacol* 2, S21-S28
- Russell NJW, Heapy CG & Jamieson A (1987). Afferent activity in models of inflammation. *Pain Suppl* 4, S255
- Schaible HG & Schmidt RF (1985). Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent unit. *J Neurophysiol* 54, 1109-1122
- Schaible HG & Schmidt RF (1988). Excitation and sensitization of feline articular afferent from cat's knee joint by prostaglandin E2. *J Physiol* 403, 91

-104

- Schaible HG, Schmidt RF & Willis WD (1987). Enhancement of the responses of ascending tract cells in the cat spinal cord by acute inflammation of the knee joint. *Exp Brain Res* 66, 489-499
- Schmidt H, Le Dourace JC & Petillot N (1974). Antinociceptive effects of some-sympathetic agents. *Neuropharmacology* 13, 289-294
- Smith TB & Willis AL (1971). Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biol* 231:235-237
- Szolcsanyi J (1987). Selective responsiveness of polymodal nociceptors of the rabbit ear to capsaicin, bradykinin and ultra-violet irradiation. *J Physiol* 388, 9-23
- Vane JR (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 231, 232-235
- Yasuoka S & Yaksh TL (1983). Effects on nociceptive threshold and blood pressure of intrathecally administered morphine and adrenergic agonists. *Neuropharmacology* 22, 309-315