

# 만성 구강안면 동통의 기전



김연중

경희대학교 구강내과학 교실 외래 조교수  
서울대학교 구강내과학 교실 외래 강사

만성적인 동통은 오늘날까지도 의학이나 치의학 분야에 있어서 고질적인 문제로 남아 있다. 그러나, 부단한 노력에도 불구하고, 그 기전에 대한 충분한 이해가 부족한 상태였기 때문에 환자를 직접 치료해야 하는 임상가들도 치료를 위해서 이렇다할 해결책이 없는 실정이었다. 그러나, 최근 들어 만성동통 환자의 증가로 인해, 이에 대한 관심이 높아지면서 활발한 연구들이 이루어져 아직도 의문점 투성이 이기는 하지만, 하나하나 그 의문점들이 풀려가고 있다. 우리가 치과의사로서 흔히 접하는 급성 동통과는 달리, 만성 동통이 유지되는 기전을 이해하려면 다음에 소개할 몇가지 중요한 개념을 이해할 필요가 있다.

## 유해자극의 전달경로

일단 우리 몸에 유해자극(nociceptive input)이 가해지면 이 자극은 유해자극의 전달을 맡아보는 Aδ와 C-fiber의 신경말단(free nerve ending)을 통하여 수용된 후 전기적 신호로 바뀐 뒤 신경섬유를 통하여 신경절(dorsal root ganglion)을 거쳐 척수내의 후각(dorsal horn)의 substantia gelatinosa까지 이르게 된다. 일차 감각 신경세포를 통하여 이곳까지 전달된 전기적 신호는 이곳에서 신경전달물질(neurotransmitter)의 분비를 야기하고, 이 물질들이 이차 신경세포의 post-synaptic site에 있는 수용체(receptor)들과 결합함으로써 이차 신경세포로 신경 흥분이 전달된다. 이차 신경세포로 전달된 흥분은 신경섬유를 타고 직접 시상(thalamus)으로 전달되거나(척수에서 시상으로 연결된다고 하여 spinothalamic tract이라고 함) 혹은 뇌간의 망상구조(reticular system)를 통하여 시상으로 전달된다(reticulothalamic tract). 시상으로 전달된 흥분은 중뇌에 대뇌피질로 투사되고, 비로서 우리는 전달된 유해자극을 통증으로 해석하고 느낄 수 있다. 이렇게 일단 우리 몸에 가해진 유해자극의 전달과정은 신경말단에서 자극을 받아 들이고 이것이 일차 구심성 신경세포에 전기적인 활성을 일으키는 전도단계

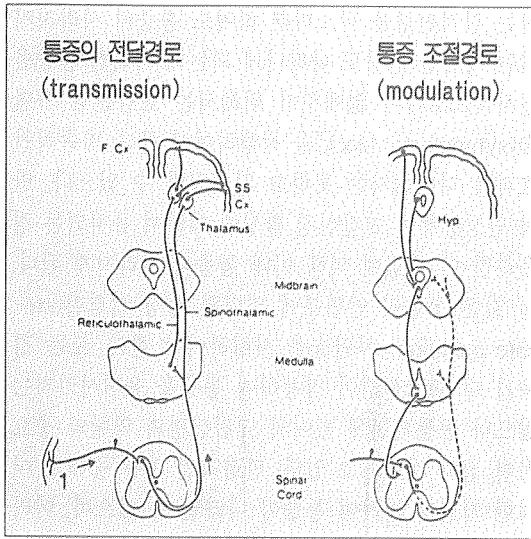


그림 1. 왼쪽: 유해자극의 전달과정. 유해자극은 전도 (transduction) 과정에 의해 일차 구심성 유해 수용기 (통증 신경세포) 의 신경말단을 자극한다. (1) 그 정보는 말초신경의 구심로를 거쳐 척수 내로 들어가며, 여기로부터 spinothalamic 과 reticulothalamic 두 경로를 통하여 대뇌피질의 전두부 (F Cx)와 감각중추(SS Cx) 로 전달된다. 오른쪽: 통증조절 과정. 전두부 대뇌피질과 시상하부 (hypothalamus: Hyp.) 등이 중뇌 (midbrain)을 자극하여 척수내의 통증전달 신경세포에 통증조절작용을 일으킨다. (H. Fields, Pain, 1987)

(transduction), 그 전기적 활성이 척수로 전달되고 여기에서 이차 신경세포를 타고 시상까지 전달되는 단계(transmission), 그리고 시상으로부터 대뇌피질에 투사된 자극이 대뇌피질에 의해 해석되고 인식되는 단계 (perception) 등으로 나눈다(이상 그림 1의 왼쪽그림 참조).

### 중추신경의 통증조절기능

이상과 같은 말초에서 중추로 이르는 위로의 전달 외에도, 유해자극이 고위 중추로 전달되면 다시 고위 중추로부터 말초방향으로 모종의 전달경로가 있음이 밝혀졌으며, 고위 중추는 이 경로를 통하여 자신으로 전달될 유해자극의 정도를 조절할 수 있다.

이 기능을 통증조절(pain modulation)이라고 하는데, 이것은 우리 몸 스스로가 통증을 줄여 줄 수 있는 일종의 진통기능을 가지고 있음을 의미하며, 최근에 이에 대한 기초 및 임상연구가 활발히 진행되고 있다(그림 1의 오른쪽 그림 참조). 통증을 느끼는 경우 우리는 흔히 진통제와 같은 약제를 복용함으로써 통증을 줄이려 한다. 일반적으로 우리가 복용하는 대부분의 진통제는 cyclooxygenase 에 의해서 형성되는 염증유발 물질인 prostaglandin 의 합성을 억제함으로써 그 효능을 나타낸다. 그러나, 앞서 말한 바와 같이 우리 몸은 통증을 스스로 조절할 수 있는 자체의 기능을 갖추고 있으므로 만약 어떤 방법으로든 이 기능을 증진시킬 수 있다면 약물로 인한 부작용 없이 통증을 효과적으로 줄여줄 수 있을 것이다. 따라서, 실제로 그 통증조절을 담당하는 중추를 찾아낼 목적으로 많은 동물실험 연구가 행해지고 있으며, 지금까지의 연구에 따르면 그 중추 중의 하나는 뇌간에 위치한 PAG(periaqueductal gray matter)로 제사뇌실과 제삼뇌실을 연결하는 aqueduct 를 둘러싸고 있으며, 이곳을 실험적으로 전기적 혹은 화학적으로 자극하면 자극을 받은 동물은 유해자극에 대해 둔감한 반응을 보인다. 따라서, 이 기능을 효과적으로 이용할 수 있다면 부작용을 항상 동반하는 외부로부터의 온갖 화학물질을 투여하지 않고도 통증을 줄여 줄 수 있게 될지도 모른다.

### 신경원 염증(neurogenic inflammation)

그 다음으로 중요한 것은 신경원 염증(neurogenic inflammation)의 기전을 이해하는 것이다. 통증 신경섬유에 유해자극이 가해지게 되면 앞서 말한 바와 같이 척수 내에서 신경전달물질을 매개로 한 이차신경로의 흥분전달이 이루어진다. 이러한 신경전달물질에는 substance P, CGRP (calcitonin gene related peptide), glutamate, aspartate 등 여러 가지가 있는데, 우리가 기억해야 할 사실은 이러한 물질들이 통상적인 중추방향으로 (normodromic) 뿐만 아니라 신경말단이 있는 말초 쪽으로도 (antidromic)

mic) 분비가 된다는 사실이다. 즉, 유해자극이 말초에 가해지면 신경말단을 통하여 강력한 염증물질들이 거꾸로 분비되며, 이로 인하여 당연히 염증반응이 유발되게 된다. 이렇게 유발된 염증을 신경원 염증(neurogenic inflammation)이라고 하며, 이 염증은 주위의 또 다른 감각 세포들을 자극하며 통증부위의 확산시키고 결국 중추로의 유해자극의 유입을 증가시켜 중추신경의 흥분까지 일으킬 수 있다. 따라서, 신경세포들에 대한 유해자극의 유입, 쉽게 말해 조직에 통증을 느끼게 하는 것만으로도 직접적인 외상 없이 염증과 그에 따른 만성적인 통증을 유발할 수 있게 되는 것이다. 흔히 금관제작을 위한 치질삭제 등의 비교적 보존적인 치과처리 후에 만성적인 통증이 유발되어 고질적인 치통으로 전환되는 경우도 이 기전으로 설명할 수 있다.

### 통증에 대한 교감신경의 역할

또한, 최근의 연구결과에 따르면 이러한 유해자극이 통증섬유에 가해지게 되면 평소에는 없던 교감신경성  $\alpha 1$  수용체( $\alpha 1$  adrenergic receptor)가 신경말단부에 새로이 표출된다고 한다. 이들은 말할 것도 없이 norepinephrine과 결합할 수 있으며, 일단 결합하게 되면 이 결합은 유해자극으로 해석되어 앞에서 소개한 경로를 통하여 중추로 전달된다. 일단 중추에 유해자극이 전달되면 중추는 이를 통증으로 해석하고 이로 인하여 교감신경계의 활성을 증가시킨다.

이렇게 교감신경의 활성이 증가되면 더 많은 norepinephrine 이 분비되므로 이와 결합하는 신경말단의  $\alpha 1$  수용체 (receptor)는 더 많은 유해자극을 유발하게 된다. 또한, 이 유해자극은 중추에 전달되어 마침내 중추는 일종의 흥분상태에 놓이게 되는데 이를 중추신경계의 sensitization이라고 한다. 이렇게 되면 말초, 중추, 교감신경으로 이어지는 일종의 악순환의 고리가 형성되어 통증이 만성적으로 유지되는데, 이를 교감신경유지성 동통(sympathetically maintained pain ; SMP)이라고 한다(그림 2 참조). 이러한 기전으로 만성동통이 유발되면 유해자극을 전달

하는 감각신경을 국소마취 하여도 통증이 사라지지 않는 기이한 현상도 나타나게 되는데 이러한 통증을 일시적으로나마 없애주기 위해서는 교감신경 차단술(sympathetic block)을 시행하여야 한다. 지속적인 효과를 나타내지는 못하고 일시적일 수 있으나, 만약 만성동통이 교감신경 활성화에 의하여 유지되는 경우라면 이 방법에 의해 이내 통증이 사라지게 된다. 이 같은 통증이 안면부에 있다면 성상 신경절(stellate ganglion) 차단술을 시행하여야 한다. 모든 경우가 다 교감신경이 작용하여 통증을 유지시키지는 않으나 동통기전에 있어서 교감신경의 역할의 중요성이 점차 강조되고 있다. 만성적인 치통 중에도 이러한 기전의 의하여 통증이 나타날 수 있으며, 이러한 경우 치수치료나 발치 등의 치과적인 치료는 물론 국소마취를 해당 감각신경에 시행하여도 통증이 전혀 개선되지 않는 기이한 현상도 보인다. 그러나, 교감신경의 관여 없이도 만성동통은 얼마든지 일어날 수 있으며, 교감신경유지성 동통과의 감별을 위해서는 감각신경에 대한 국소마취가 효과적이다. 어떤 이유에서건 일단 중추에 흥분상태가 유지되면 말초에서 행해지는 치료, 예를 들어 사지절단, 신경절단, 치과치료의 경우 발치, 치수치료 등 어떤 치료를 하여도 통증의 개선은 기대하기 힘들며, 그 대신 중추의 흥분을 줄여주기 위하여 통증조절계(pain modulation system)를 활성화시킬 필요가 있다.

### 구심성 신경의 절단

만성동통을 일으킬 수 있는 또 다른 원인 중의 하나로 deafferentation 이 있는데, 이것은 일차 구심성 감각신경의 절단에 의해 발생하는 통증을 일컫는 것이다. 만일 신경세포를 절단하면 세포막으로 둘러싸여 있던 세포형질이 흘러나오게 된다. 한편, 세포말단에서 외부로부터의 자극을 수용하는 수용체들은 신경절 내의 신경세포에서 생성되어 신경섬유를 따라 말초부위로 이동되는데, 신경섬유의 절단이 있으면 이러한 수용체들도 절단부위로부터 흘러나오게 된다. 특히 이 수용체들은 주위로부터의 화학적, 물

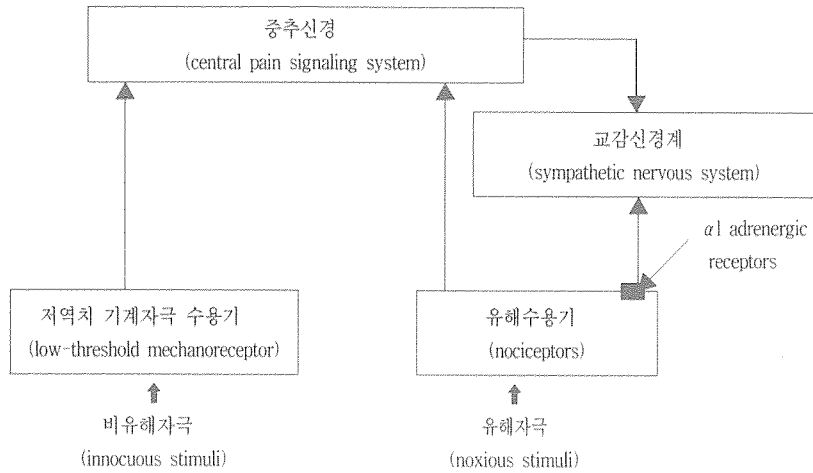


그림 2. 교감신경 유지성 동통 (sympathetically maintained pain) 의 모델.

(Hyperalgesia and allodynia, 1992: J.N. Campbell, Sympathetically maintained pain: A unifying Hypothesis 을 번안하였음)

리적 자극에 매우 민감하여 이 현상 자체가 유해자극을 일으키는 원인이 되므로, 신경의 절단 그 자체 만으로도 만성동통의 원인이 될 수 있다. 치수제거도 일종의 신경절단술이라고 할 수 있으므로, 치수 치료 후에 이렇다할 원인 없이 나타나는 만성 치통도 이러한 이유로 설명할 수 있다. 통증감각은 지속적으로 자극이 가해지면 감각이 점점 둔해지는 후각과는 정 반대로 자극이 지속되면 지속될 수록 자극에 대해 더욱 민감해지는 특징을 갖고 있다. 따라서, 한번의 비교적 큰 자극(발치의 경우)보다는 그 정도는 심하지 않다고 하더라도 지속적으로 가해지는 자극(치수치료의 경우)에 대해서 훨씬 큰 영향을 받는다. 지속적인 유해자극의 유입은 중추신경에서(주로 척수) 일종의 과흥분 상태를 일으켜 고질적인 만성동통과 이와 동반되는 다양한 감각이상을 일으킨다. 삼차신경통의 치료를 위해 행해지는 외과적 신경절단술 후에 종종 발생하는 anesthesia dolorosa 와 같은 기이한 현상도 이 기전으로 일부 설명할 수 있다

### 중추신경의 흥분상태

이러한 중추신경의 흥분상태(sensitization of CNS)의 기전은 이차신경의 post-synaptic site 에 있는 NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor 의 작용으로 설명되기도 한다. 이 NMDA receptor 는 자신이 calcium channel 을 가지고 있으며, 이는 보통 Mg 이온에 의하여 막혀 있다. 일단 유해자극이 C-fiber 의 신경말단으로 수용되면 이 자극이 감각신경의 척수쪽 말단으로 전달되어 substance P, CGRP(calcitonin gene related peptide), 그 밖에 glutamate, aspartate 등의 흥분성 아미노산 (excitatory amino acid) 등과 같은 신경전달물질이 분비되어 이차 신경의 post-synaptic site 에 있는 수용체 (receptor)들과 결합하게 된다. 이때, 그 자극이 순간적이면 NMDA receptor 는 활성화되지 않으며, 일차 감각신경으로 분비된 신경전달물질들은 neurokinin receptor 등 소위 non-NMDA receptor 와 결합하며 그 유해자극은 고위중추로까지 전달되어 비로서 통증으로 느끼게 된다. 만일 그 자극이 장기

간, 반복적으로, 계속해서 작용하게 되면 지속적인 결합은 NMDA receptor 주위의 변화를 일으켜 calcium channel 을 막고 있던 Mg 이온을 축출하게 된다. 이렇게 되면 칼슘이온은 열린 채널을 통하여 이차 신경세포 내로 들어가게 되고, 일단 이차 신경세포 내로 들어간 칼슘은 일련의 화학반응을 일으킨다. 이는 먼저 nitric oxide synthase를 활성화하여 nitric oxide 의 형성을 유도하는데, 이는 세포 자체에 상당한 독성을 가지고 있어 세포형질의 변화까지 유도하여 감각이상 등의 원인이 되기도 한다. 또한 이 물질은 비교적 기체에 가까운 물질이므로 큰 어려움 없이 세포 밖으로 빠져나갈 수가 있으며, synaptic cleft 는 물론, 심지어 pre-synaptic site 즉, C-fiber 내로 역으로 들어갈 수 있으며 일단 들어간 nitric oxide 는 더 많은 신경전달 물질이 synaptic cleft 로 분비되게 한다. 혹자는 NMDA receptor 가 pre-synaptic site 에도 있어 일차 감각신경세포로 직접적인 calcium 이온의 유입이 이루어진다고 주장한다. 그 자세한 이유가 무엇이든, 전달물질의 증가는 post-synaptic receptor 와의 더 많은 결합을 초래하므로 nitric oxide 의 형성을 더욱 증가시켜 일종의 악순환의 고리가 형성된다. 이렇게 되면 말초로부터의 유해자극 없이도 통증은 자동적으로 유지되며, 이러한 통증을 치료하기 위하여 말초에서 어떠한 치료를 해 주더라도 별다른 효과가 나타나지 않기 마련이다(그림 3 참조). 이러한 현상이 사실이라면 사지절단 후에도 나타나는 통증(amputation pain), 환상성 동통(phantom pain), 환상성 치통(phantom tooth pain), 치과 치료 후 만성적으로 지속되는 안면통 등을 설명할 수 있을 것이다.

### 감각이상의 기전

신경세포에 유해자극이 가해지면 세포 내에서 c-fos, c-jun 등으로 대표되는 immediate early gene 이라고 하는 유전자가 발현된다고 보고되고 있는데, 이것은 DNA 합성 중 m-RNA 에 의한 전사과정(transcription)에 관여하여 신경세포의 단백질 합성

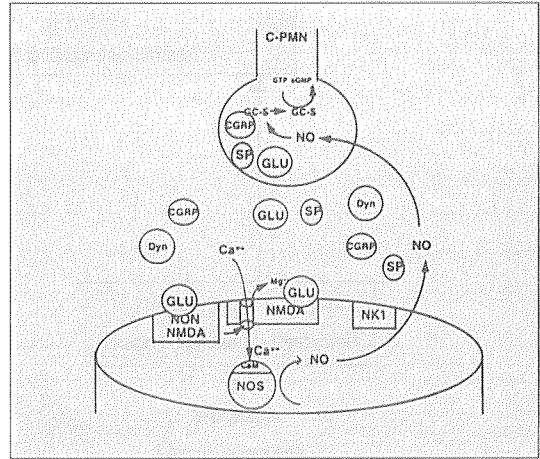


그림 3.

NMDA receptor 작용과 nitric oxide 의 생성. 지속적인 유해자극은 Ca channel 을 막고 있던 Mg 이온을 축출하고 이로 인해 Ca 이온이 이차신경 내로 유입되어 nitric oxide synthase 의 작용으로 nitric oxide 의 형성을 유도한다. Nitric oxide 는 비교적 기체에 가까운 물질이므로 세포 밖으로 빠져나갈 수 있으며 이는 신경전달 물질의 분비를 더욱 촉진하여 중추의 흥분상태를 초래한다.

을 변질시킨다. 따라서, 신경세포는 정상상태와는 다른 단백질을 합성하게 되므로 세포자체의 형질도 바뀐다고 볼 수 있다. 이 유전자의 발현은 유해자극이 전달된 후 수시간 내에 발현되며, 일단 발현되면 수개월 내지 수년 동안까지 세포내에 남아 있을 수 있다고 한다. 이 유전자의 발현이 이렇듯 신경세포의 형질까지 바뀌어 버린다면, 흔히 만성동통과 동반되는 여러가지 감각이상 즉, 작열감(burning), 살이 당기는 느낌(pulling), 따끔거리거나 살 위로 벌레가 기어가는 듯한 느낌(tingling), 얼얼한 느낌(numeness), 압박감(pressure) 등의 발현 기전을 설명할 수도 있을 것이다.

### 요 약

만성동통의 기전에 대해서 완전히 밝혀지려면 아직도 많은 시간과 노력이 필요하겠지만, 지금까지의

연구결과나 임상경험들을 토대로 하여 판단해보면 다음과 같은 결론을 얻을 수 있다. 첫째로, 통증감각에 관여하는 신경세포들은 유해자극에 대하여 그저 자극만 전달하는 일종의 경로만 제공해 주는 것이 아니라, 외부의 자극에 대해 적극적으로 반응한다는 것이다. 그런 반면, 둘째로, 이 신경세포에 대한 지속적인 유해자극은 신경세포자체에 영구적이고 치명적인 손상을 주어 만성적인 통증과 감각이상의 원인이 될 수 있다는 것이다. 셋째로, 일단 지속적인 유해자극이 중추신경계로 전달되면 그곳에 과흥분 상태를 일으킬 수 있고, 일단 이러한 현상이 일어나면 말초에서 이루어지는 어떠한 처치에도 개선되지 않는 고질적인 통증문제를 일으킬 수 있다는 것이다. 넷째로, 통증에는 이를 맡아보는 감각신경 뿐만 아니라, 교감신경이 깊숙이 관여하여 상식으로는 설명이 어려운 다양한 현상들을 일으킬 수 있다는 것이다. 따라서, 통증의 원인을 설명할 수 없는 별다른 임상 소견이 없는 치통 (atypical toothache) 이나 안면통을 진단하고 치료하는 경우, 치수염이나 치주염으로 인한 통증 외에도 이상과 같은 이유로도 통증이 있을 수 있음을 이해하여야 만성동통으로 고통받는 환자의 문제해결에 좀더 접근할 수 있을 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Fields HL. Pain . McGraw-Hill, 1987, pp 1-78, 133-169.
2. Campbell JN, Meyer RA, Davis KD and Raja SN. Sympathetically maintained pain: A unifying hypothesis. In: Hyperalgesia and allodynia. Willis WD, eds: Raven Press, NY. 1992, pp 141-149.
3. Wilcox GL. Spinal mediators of nociceptive neurotransmission and hyperalgesia. APS Journal, 2(4):265-275, 1993
4. Malmberg AB and Yaksh TL. Spinal nitric oxide synthesis inhibition blocks NMDA-induced thermal hyperalgesia and produces antinociception in the formalin test in rats. Pain, 54:291-300, 1993.
5. Meller ST and Gebhart. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. Pain, 52:127-136, 1993.
6. Zimmermann M and Herdegen. Control of gene transcription by jun and fos proteins in the nervous system. APS Journal 3(1):33-48, 1994.
7. Campbell JN, Raja SN, Selig DK, Belzberg AJ, and Meyer RA. Diagnosis and management of sympathetically maintained pain. In: Fields and Liebskind JC, eds: Progress in pain and management, Vol.1 Seattle, IASP Press, 1994, 7:85-100.
8. Graff-Radford SB and Solberg WK. Is atypical odontalgia a psychological problem? Oral Surg Oral Med Oral Pathol 75:579-82, 1993.