

하행성 조절계 : 만성 통증에 대한 제어 작용

경희대학교 치의학전문대학원 안면통증구강내과학교실

김민재 · 강수경 · 전양현 · 홍정표 · 어규식

하행성 억제계란 중뇌, 연수, 뇌교에 존재하는 해부학적 유해수용 조절성 기전을 일컫는 용어이다. 이들 부위를 전기적으로 자극을 하면 진통효과가 나타나며, 하행성 억제계의 실패시 지속적인 통증이 야기된다는 것을 알 수 있다. 또한 우울 불안 같은 질환은 만성 신경병성 통증 상태로 쉽게 진행됨이 밝혀졌다. 이러한 요인들이 만성 신경병성 통증에 영향을 주는 경로는 아마도 하행성 억제계일 가능성이 있다. 흥미롭게도, 광범위하게 하행성 억제계가 작동하지 않을 경우 과민성 대장 증상이 호발하는 것으로 보인다. 또한 이러한 환자들은 높은 불안, 우울 지수가 관찰되기도 한다. 다양한 연구에서, 하행성 억제계에 관여하는 α2 아드레날린성 약물, 아편유사약물들이 만성 통증에 사용될 수 있음을 동물에서 평가 중이다. 아직 신체내에서 얼마나 하행성 억제계가 일어나고 있는가에 대해서는 임상적으로 증명하기 힘든 감이 있지만, 여러 감각 신경 기전의 수정에 중요한 구실을 하고 있는 것으로 믿어진다. 즉 중추신경계는 대상을 인식하기 위해 말초정보를 받아들이는 기능만 있는 것이 아니라 여러 방법으로 정보의 홍수를 조절하고 선택하는 기능을 동시에 갖추고 있는 것으로 생각된다.

주제어: 하행성 조절계, 만성 통증, 진통, 유해수용기

I. 서 론

통증의 인지는 자극이 경험되는 환경에 의해서 크게 영향을 받는다. 또한 통증은 조직 손상에 대한 생리학적, 정서적, 인지적 반응에 다양한 방식으로 전개될 수 있다. 지난 50년간 수많은 연구들을 보면 주로 삼차신경노간복합체와 척수 배측각으로부터 중추신경계의 고위중추로 전달되는 유해수용성 전달을 제어하는 방법에 대하여 이루어져 왔다. 아마도 유해수용성 전달의 제어에 관한 연구 중에서 가장 널리 증명된 것은, 하행성 조절계일 것이다.¹⁻⁵⁾ 하행성 조절계는 매우 복잡한 해부학적 구조를 가지고 있다. 이 시스템은 위약효과와 관련된 진통 반응의 신경학적 기반을 이루고 있다. 즉, 약물이 아주 탁월한 진통 효과를 가질 거라는 환자의 믿음이 증가할

경우, 대뇌피질과 피질하부 구조에 있는 신경의 활성화 되어, 중뇌와 뇌간에서 기원하는 하행성 조절계 활성이 조절된다. 예를 들면 치과 공포증으로 불안해하는 환자는 치과치료에서 통증이 없는 안락한 진료를 받았던 다른 환자에 비해 심한 통증을 호소할 가능성이 있다. 반대로, 운동선수 또는 군인이 부상을 당할 경우 아무런 통증을 느끼지 않는 경우도 있다. 사람의 정신적인 상태, 예전의 경험, 성격 등은 하행성 조절계의 활성에 영향을 미치며, 이것은 다시 유해수용성 신경 전달에 영향을 주는 것 같다.⁶⁾

통증이 신경학적 기반을 가지고 있다는 것을 고려한다면, 신경전달로의 활성을 변조하거나 조절해서 통증 인지를 변화시킬 수 있는 방법이 있다는 것은 그리 놀라운 일이 아니다. 최근 몇 년의 연구를 통해서 약물(아편유사약물)과 심리학적 방법(위약효과, 최면, 기분전환)이 통증 인지에 영향을 주는 신경계를 조절하여 통증의 인지를 감소시킬 수 있다는 사실이 분명해졌다. 이러한 이해를 바탕으로 신경생리적 기전 및 임상적 의미에 대하여 대략적으로 살펴보고자 한다.

교신저자 : 어규식

서울특별시 동대문구 회기동 1번지

경희대학교 치의학전문대학원 안면통증구강내과학교실

Tel: 02-958-9418

Fax: 02-962-2043

E-mail: dental21@khu.ac.kr

원고접수일: 2013-05-26

II. 하행성 조절계의 해부학

인체에서 자극에 의한 진통(stimulation-produced analgesia SPA)은 수관주변회백질(periaqueductal gray matter PAG)에 있는 중뇌를 자극함으로써 유발된다. 중뇌의 수준에서 가장 효과적인 부위는 대뇌수관(cerebral aqueduct)의 복측이며, 이는 수관주변 회백질(PAG)의 측방부위에 해당된다. 이러한 중뇌와 시상하부의 진통발생 부위는 해부학적으로 서로 연결되어 있다. 또한, 중뇌는 문복측 연수(rostroventral medulla RVM), 전두엽으로부터 입력을 받고 있다. 생리적 상태에서 유해한 체성 자극이 조절성 회로를 지속적으로 활성화시키는 것으로 보아 척수 입력이 통증조절에 중요한 역할을 하는 것 같다.

문복측 연수(rostroventral medulla RVM)도 유해 반응을 억제할 수 있는 효과적인 부위이다. 이는 세로토닌 함유 대봉선핵(serotonin-containing nucleus raphe magnus)과 여기에 인접한 망상체가 해당된다. 진통 효과는 수관주변회백질(PAG) 자극과 유사하다. 유해수용반응을 억제하는데 효과적인 제3의 부위는 뇌교, 정확히 표현하면 뇌교피개(pontine tegmentum)의 측방과 배외방 부위이다. 이 부위는 많은 노어아드레날린성 뉴런을 포함하고 있다. 이는 일부는 수관주변회백질(PAG)로 또다른 일부는 문복측 연수(RVM)로 투사된다.

통증 억제와 관련된 동물 실험을 해보면, 수관주변회백질(PAG)과 문복측 연수(RVM) 자극 시 척수회피반사가 억제되는 것으로 보아, 척수로 향하는 하행성 경로가 존재한다는 것을 미루어 짐작할 수 있다. 또한 척수의 배외측 백질(dorsolateral white matter)에 병소가 존재하면 수관주변회백질(PAG) 혹은 문복측 연수(RVM)에 의해서 유발되는 척수회피반사억제가 다시 차단되는 것으로 보아 유해수용반응을 조절하는 배외측 척수섬유단(dorsolateral funiculus DLF)에 어떤 경로가 있는 것 같다.⁷⁾

III. 신경전달물질

하행성으로 투사되는 섬유 말단으로부터 분비되는 다양한 신경전달물질들은 삼차신경뇌간복합체와 척수의 유해수용성 신경이 유해자극에 대해 반응하는 것을 차단함으로써 통증 전달을 억제한다. 노어아드레날린과 세로토닌은 뇌간에 세포체를 두고 있으면서 하행성으로 섬유를 투사하는 신경의 말단에서 분

비되는 대표적인 신경전달물질이다.

척수에 노어아드레날린을 직접 주사하면 유해자극에 대한 행동 반응이 차단된다. α2 효능제인 클로니딘을 척수에 직접 적용하면 유해수용성 뉴런이 억제되고 진통효과가 나타나는 것을 볼 때, 이는 척수 수준에서 α2 아드레날린성 수용기에 의해서 매개됨을 짐작할 수 있다.

통증 조절에 세로토닌이 관련된다는 근거는 많이 존재한다. 문복측 연수(RVM)에는 척수로 투사되는 많은 세로토닌성 뉴런이 포함된다. 즉 척수에 직접 세로토닌을 주사하면 통증이 억제된다. 이는 세로토닌은 척수 시상로 세포를 포함하여 배각의 유해수용성 뉴런을 억제하기 때문으로 생각되며, 또한 세로토닌 길항체에 의해 차단된다.

하행성 조절계는 억제성 신경전달물질만이 아니라 감각정보를 증폭시키는 신경활성물질도 분비한다. 유해수용성전달의 촉진을 증진시키는 내인성 물질 중 하나는 다이놀핀(dynorphine)이 바로 그것이다.⁵⁾ 모르핀(morphine)과 같이 중추에 작용하는 일부 약물의 진통효과도 역시 부분적으로는 하행성 조절계를 통해서 이루어진다. 아편성 수용기는 하행성 전달로를 구성하고 있는 거의 모든 수준의 신경세포체에서 발견된다. 모르핀과 같은 아편 유사약물을 수관주변회백질(PAG) 문복측 연수(RVM)에 극소량으로 주사하면 이들 아편성 수용기를 자극하여 삼차신경뇌간복합체와 척수로 가는 강력한 억제 경로를 활성화시켜 유해수용성 정보 전달을 차단한다. 아편성 수용기 길항체인 날록손(naloxone)을 투여하면 위약 효과나 최면, 침술 등의 진통 효과가 부분적으로 역전되는 것으로 보아 이들의 진통 효과들도 부분적으로 이러한 내인성 아편 유사체에 의한 것임을 알 수 있다.⁵⁻⁷⁾

지금까지 언급된 하행성 억제계의 역할을 종합해 보면, 첫째로 시냅스성 전달과정의 문턱을 높임으로써 사소한 정보를 억압시켜 버린다. 둘째로 시냅스성 전달 과정에서 문턱을 높임으로써 중추신경세포의 감수야를 좁혀준다. 이는 시냅스를 이루는 신경섬유의 수효가 감수야의 주변부에서 유래한 것은 적고 중심부에서 오는 것이 많기 때문이다. 셋째로 질이 다른 감각 정보를 전달하는 구심성 섬유가 한 신경세포에 집합하고 있을 때에도 하행성 억제에 의하여 감각의 질이 달라질 수 있다. 넷째로 하행성 억제는 시냅스전 섬유와 시냅스후 신경에 모두 작용함으로써, 구심성 흥분 전달의 감수성을 저하시켜 전도성 흥분을 감소시킨다.⁸⁾

IV. 임상적 발현 가능성

임상적으로 환자의 자극의 강도와 호소되는 통증 사이의 상관관계를 찾아보기가 쉽지는 않다. 즉, 비슷한 손상에 대해서도 사람에 따라 느껴지는 통증의 강도는 아주 미약한 것에서부터 참을 수 없는 정도에 이르기까지 다양하고 또한 주관적이며, 이는 경험되는 통증의 강도가 자극의 강도뿐만 아니라 심리적 요인에 의해서 크게 좌우된다는 점을 의미한다. 예를 들자면, 제2차세계대전에 군의관으로 참전한 Beecher⁹⁾는 장골이나 복부, 흉부, 또는 두개의 관통 상처, 복합 골절 환자의 4분의 3가량이 통증을 거의 호소하지 않음을 확인하고 경악하였는데, 이를 두고 강한 정신력이 통증을 극복했다고 결론지었다. 유사하게 Carlen¹⁰⁾ 등도 제4차 중동전쟁에서 심한 전상을 입은 많은 병사들이 거의 혹은 전혀 통증을 호소하지 않았음을 관찰하였다. 반면에 비슷한 수준의 손상을 입은 일반 시민들은 심한 통증을 호소하였다.

진료실에서 보면, 일차 구심성 질환을 가진 모든 환자가 만성 통증으로 이행되지는 않는 것 같다. 최근 독일에서 실행된 연구를 종합해보면, 다발성 신경병증, 포진 후 신경통, 말초 신경 손상 통증 환자에게서, 점상 기계적 통각과민이 나타날 가능성은 각각 9%, 36%, 30%로 나타났다.¹¹⁾ 즉 자발성 신경병성 통증을 지닌 환자의 일부만이 기계적 민감성으로 발전되었던 것이다.

통증의 지각이 상황에 따라 달라질 수 있음을 보여주는 또 다른 예는 통증의 감수성에 관한 위약 투여의 효과이다. Levine¹²⁾ 등은 매복지치 발거 후 위약 투여 시 통증의 감소를 나타남을 보고하였는데, 통증을 가진 사람들로 하여금 그들이 효과적인 투약 치료를 받고 있는 것으로 믿게 하면, 비록 그 투약이 위약이라고 할지라도 많은 사람들이 주목할 만한 통증완화를 나타내게 된다고 설명하였다. 이것은 심리적 요인이 느껴지는 통증의 강도에 대해 큰 영향을 나타내고 있음을 보여주는 것이다. 즉 하행성 조절계가 심리적 요인에 의해 활성화될 수 있다는 증거가 될 수 있다.⁷⁾

종합해보면, 하행성 억제계는 일상 생활의 무수한 감각정보입력을 일단 척수레벨에서 걸러내어, 생명 유지에 단순한 정보는 상위중추를 거치지 않고 반사를 일으키고, 생각이 필요한 정보는 대뇌피질로 전달되어 판단영역으로 전환시키는 역할을 하는 것 같다. 즉 일상생활의 세세한 자극을 가로막아, 신경계의 안

정화가 이루어지도록 하는 일종의 자기 제어기전이라고 생각된다. 하지만 하행성 억제계의 기능이 원활하지 않을 경우, 감각정보입력의 대뇌피질로의 상행이 허용되어, 통증이 쉽게 인식된다. 이러한 상태에서는 유해자극이 없어도 통증이 인지된다. 만성 통증 진료실에서 흔히 관찰되는 바와 정확히 일치한다. 다시 말해 환자들은 분명한 원인이 없이도 심한 통증을 호소할 수 있다.

V. 결 론

요약하면, 하행성 억제계란 중뇌, 연수, 뇌교에 존재하는 해부학적 유해수용 조절성 기전을 일컫는 용어이다. 이들 부위를 전기적으로 자극을 하면 진통효과가 나타나며, 하행성 억제계의 실패시 지속적인 통증이 야기된다는 것을 알 수 있다.^{6,13)} 또한 우울 불안 같은 질환은 만성 신경병성 통증 상태로 쉽게 진행됨이 밝혀졌다.^{14,15)} 이러한 요인들이 만성 신경병성 통증에 영향을 주는 경로는 아마도 하행성 억제계일 가능성이 있다. 흥미롭게도, 광범위하게 하행성 억제계가 작동하지 않을 경우 과민성 대장 증상이 호발하는 것으로 보인다. 또한 이러한 환자들은 높은 불안, 우울 지수가 관찰되기도 한다.^{15,16)} 다양한 연구에서, 하행성 억제계에 관여하는 α2 아드레날린성 약물, 아편 유사약물들이 만성 통증에 사용될 수 있음을 동물에서 평가 중이다.^{15,17)} 아직 신체내에서 얼마나 하행성 억제계가 일어나고 있는가에 대해서는 임상적으로 증명하기 힘든 감이 있지만, 여러 감각 신경 기전의 수정에 중요한 구실을 하고 있는 것으로 믿어진다. 즉 중추신경계는 대상을 인식하기 위해 말초정보를 받아들이는 기능만 있는 것이 아니라 여러 방법으로 정보의 홍수를 조절하고 선택하는 기능을 동시에 갖추고 있는 것으로 생각된다.^{6,8)}

참 고 문 헌

1. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 2002 suppl 5:1062-1067.
2. Yaksh TL. Central pharmacology of nociceptive transmission. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. 4th ed., New York, 1999, Churchill Livingstone, pp. 253-308.
3. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: Brainstem mechanism of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit*

- Rev Oral Biol Med 2000;11:57-91.
4. Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R eds. Textbook of Pain. 4th ed., New York, 1999, Churchill Livingstone, pp. 309-329.
 5. Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiol 2002 Apr;66(6):355-474.
 6. Maixner W. Pain Modulatory Systems. In: Sessle BJ, Lavigne GJ, Lund JP, Dubner R, eds. Orofacial pain: from basic science to clinical management. 2nd ed., Chicago 2008, Quintessence, pp. 61-68.
 7. 정성창 외. 구강안면동통과 측두하악장애. 2판, 서울, 2006, 신홍인티내셔널, pp 48-52.
 8. 성호경 외. 생리학. 4판, 서울, 1989, 의학문화사, pp. 463-464.
 9. Beecher HK. Pain in men wounded in battle. Bull U S Army Med Dep 1946 Apr;5:445-454.
 10. Carlen PL, Wall PD, Nadvorna H, Steinbach T. Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. Neurology 1978 Mar;28(3): 211-217.
 11. Maier C, Baron R, Tolle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. Pain 2010 Sep;150(3):439-450.
 12. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. Lancet 1978 Sep 23;2(8091): 654-657.
 13. van Wijk G, Veldhuijzen DS. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. J Pain 2010 May;11(5):408-419.
 14. Katz J, McDermott MP, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Psychosocial risk factors for postherpetic neuralgia: a prospective study of patients with herpes zoster. J Pain 2005 Dec;6(12): 782-790.
 15. Dickenson AH, Baron R. Descending controls: insurance against pain? Pain. 2011 Dec;152(12):2677-2678.
 16. Heymen S, Maixner W, Whitehead WE, Klatzkin RR, Mechlin B, Light KC. Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls. Clin J Pain 2010 Feb;26(12):104-109.
 17. De Felice M, Sanoja R, Wang R, et al. Engagement of descending inhibition from the rostral ventromedial medulla protects against chronic neuropathic pain. Pain 2011;152(12):2701-2709.

ABSTRACT

Descending Controls: The Self-Regulation of Chronic Pain

Min-Jae Kim, D.D.S.,M.S.D., Soo-Kyung, Kang D.M.D.,M.S.D.Ph.D.,
Yang-Hyun Chun, D.M.D.,M.S.D.,Ph.D. Jung-Pyo Hong, D.M.D.,M.S.D.,Ph.D.,
Q-Schick Auh, D.M.D.,M.S.D.,Ph.D.

Department of Orofacial Pain and Oral Medicine, School of Dentistry, Kyung Hee University

The descending control system is composed of a group of structures in the midbrain, medulla oblongata and pons that form a network of descending inhibitory projections.¹³⁾ In the clinical setting, it has been shown that the application of a electrical counterirritant to these structures and diminishes the pain in patients.^{6,13)} Thus, depression and anxiety have been shown to predict the development of chronic neuropathic pain state.^{14,15)} These factors could influence pain might also involve descending controls. Interestingly, reduced descending controls are seen in patients with irritable bowel syndrome and theses patients had greater anxiety, depression compared to controls.^{15,16)} And, the influence of anxiety on the chronicity of pain and on the descending control pathways should be tested in animal models, using modern techniques.^{15,17)} Given this Knowledge, it is no wonder that pain is a highly personal experience that is susceptible to a variety of biologic, pharmacologic, and environmental influences.^{6,8)}

Key words: Descending Controls, Chronic Pain, Analgesia, Nociceptor
