

## 신경병증성 통증모델 쥐에서 신경섬유의 초미형태학적 변화

제명대학교 의과대학 마취과학교실

김 명 한 · 이 정 구

= Abstract =

### Ultrastructural Changes of Nerve Fibers Using a Neuropathic Pain Model in a Rat

Myung Han Kim, M.D., and Jung Koo Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

**Background:** Neuropathic pain is part of the symptom complex known as peripheral neuropathy. Sensory loss, muscle weakness, atrophy, and decreased tendon reflexes are more common than pain in neuropathic disease. Recently, Bennett and Xie reported that when the sciatic nerve of a rat is loosely ligated, the rat develops pain syndrome similar to that observed in neuropathic pain states in a human. Anatomical and physiological studies to date indicate that the major pathological finding in large diameter myelinated fibers distal to the ligatures was a complex loss of response while in small myelinated fibers there were only subtle changes. However, a more extensive analysis of the various nerve fiber groups in the damaged sciatic nerve is required for a better understanding of the pathophysiology of the present neuropathy.

**Methods:** To evaluate the damage and regeneration of all caliber of peripheral nerve, we performed an electron microscopic analysis of the sciatic nerve after four loose ligatures were applied. Cross-sectional photomicrographies of regions distal to the ligatures were studied. A peripheral mononeuropathy was produced in adult rats by tying 4 ligatures loosely around the common sciatic nerve. The distal part of the ligated common sciatic nerve was severed in 2 rats of each group at 1 day, 3 days, 1 week, 2 weeks and 4 weeks respectively. The severed nerves were prepared for electron microscopic examination and pathologic changes were observed under the electron microscope.

**Results:** The ultrastructural changes after ligature application were as follows: At 1 day, the axon of A-beta fiber was shrunken and detached from the myelin sheath. C-fibers were mildly edematous and A-delta fibers appeared to be normal. On the 3rd day, the axoplasm of A-beta fibers was more shrunken, containing swelling of microorganelles and irregularly thickened myelin sheath. C-fiber showed some degrees of degeneration. A-delta fibers revealed mild degeneration and interstitial edema was also noted. At 1 week, the myelin sheaths of A-beta fibers were severely irregular in appearance with marked axonal loss. Many myelin fragments were phagocytosed in the cytoplasm of adjacent Schwann cells. At 2 weeks, A-beta fibers predominantly disappeared and many fragmented myelin sheaths were ingested

---

논문접수일 : 2000년 3월 13일

책임저자 : 이정구, 대구광역시 중구 동산동 194번지, 제명대학교 의과대학 동산의료원 마취과학교실, 우편번호: 700-712

Tel: 053-250-7287, Fax: 053-250-7240, E-mail: jklee@dsmc.or.kr

박사학위 논문임.

in the Schwann cell. In some areas, A-beta fibers partially regenerated, which involved remyelination and an increase in the numbers of microorganelles of the Schwann cells. C-fibers were also regenerated. At 4 weeks after sciatic nerve ligation, A-beta fibers regenerated and myelin ovoids were noted within the axoplasm of the A-beta fibers. Myelin ovoids were found in the Schwann cell cytoplasm. A-delta fibers and C-fibers appeared ultrastructurally well-regenerated and had a relatively normal distribution.

**Conclusions:** We found that maximal nerve degeneration was observed at 2 weeks after sciatic nerve ligation, thereafter, nerve regeneration was noted at 4 weeks after sciatic nerve ligation. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 742~752)

**Key Words:** Animals: rats. Pain: experimental.

## 서 론

신경병증성 통증(neuropathic pain)은 1872년 Mitchell에 의해 처음으로 작열통(causalgia)이라는 용어로 소개되었는데,<sup>1)</sup> 이는 말초신경의 손상 또는 비정상적인 신경기능으로 초래된 만성 통증증후군의 일종이다. 신경병증성 통증은 통각파민(hyperalgesia), 이질통(alldynia) 및 자발성 연소통(spontaneous burning pain) 등에 의해 특징지어지며, 보통 수상후 빠른 발현 양상을 보이는데 완전한 신경 절단에서는 잘 나타나지 않으며 흔히 불완전한 말초신경 손상후에 나타난다.<sup>2,4)</sup> 증상의 지속시간은 매우 다양하며 초기에 이환부의 교감신경을 차단하면 통증이 경감되기 때문에 교감신경계가 이런 형태의 통증을 유지하는데 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔다. 이런 형태의 통증은 교감신경 의존성 통증(sympathetically maintained pain)으로 교감신경 차단에 반응하지 않는 교감신경 비의존성 통증(sympathetically independent pain)과는 구별된다.<sup>4,5)</sup>

실험적으로 신경병증성 통증을 유발할 수 있는 대표적인 동물실험 모델은 3종류가 있다. 1988년 Bennett과 Xie는<sup>6)</sup> 흰쥐의 좌골신경 주위를 느슨하게 결찰함으로써 말초의 단일신경병증(mononeuropathy)을 유발하여 통각파민과 이질통 및 자발통을 가지는 동물실험 모델(Bennett 모델)을 개발하였으며, 이후 1990년 Seltzer 등이<sup>7)</sup> 흰쥐 좌골신경의 배측 1/2~1/3을 전고하게 결찰하는 방법, 그리고 1992년 Kim과 Chung 은<sup>8)</sup> 흰쥐의 요추신경 중 제 5, 6번 혹은 제 5번 척수신경을 결찰하여 통각파민 및 이질통을 초래하는 동물실험 모델(Chung 모델)을 개발하였다.

신경병증성 통증의 기전에 대하여 말초 및 중추신경계의 형태학적 및 기능적 변화에 대한 가설<sup>3)</sup> 및 실험 증거들이<sup>4,7,9)</sup> 제시되고 있으나 병태생리학적으로 구체적 기전이 아직까지 정확히 밝혀져 있지 않은 상태이며 임상적인 측면에서도 일관성이 없는 것으로 보아 어느 한가지 기전에 국한되지 않고 여러 기전이 질환에 따라 복잡하게 관여할 가능성이 많다.<sup>10)</sup> 신경병증성 통증의 기전을 설명하기 위해 여러 가지 가설이 제시되고 있는데, 이들 가설중 하나가 쥐의 좌골신경을 결찰했을 경우 대 유수 신경섬유(large myelinated fiber, A-beta fiber)가 소 유수 신경섬유(small myelinated fiber, A-delta fiber)보다 더욱 심하게 손상을 받는다는 연구 결과와<sup>11)</sup> 연관되며, 이런 경우 유해 자극에 대한 대 유수 신경섬유의 조절 이상으로 비정상적인 통증이 초래될 수도 있다는 것이다. 그 밖에도, 최근에는 무수 신경섬유(unmyelinated fiber, C-fiber)의 비정상적인 소견도 신경병증성 동물모델에서 관찰되고 있다.<sup>12,13)</sup> 한편, 좌골신경의 광범위한 탈수초화와 축삭변성을 포함하는 조직학적 변화와 재생과 재수초화로 대변되는 회복이 임상적인 정후와 유사한 시간경과 양상을 보이지만 손상받은 좌골신경에 있어 여러 다양한 신경섬유군의 광범위한 분석이 현 신경병증성 통증의 병태생리학적인 이해를 위해 요구되고 있다.<sup>11,12)</sup>

이에 저자는 실험동물을 이용하여 신경병증성 모델을 만든 다음, 전자현미경을 사용하여 이전까지 보고된 바가 없는 시간 경과에 따른 일차적 신경섬유의 분류에 의한 대 유수 신경섬유, 소 유수 신경섬유 그리고 무수 신경섬유에서의 초미형태학적 변화를 비교 분석하고자 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

몸무게 220–300 g의 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐 12마리를 대상으로 물과 먹이를 자유롭게 취할 수 있으며 부드러운 톱밥을 깔아 놓은 사육통에 4–5마리씩 넣고 12시간 간격으로 밥과 낚의 주기를 바꾸어 2주일간 사육한 후 실험에 사용하였다.

신경병증성 통증모델의 제작은 Bennett과 Xie의 방법을<sup>6)</sup> 이용하였다. 실험동물은 pentobarbital을 50 mg/kg의 용량으로 복막강내에 주입시켜 마취를 하였다. 마취시킨 후 수술대 위에서 좌우 측와위를 취한 다음 해당 둔부의 털을 제거하고 무균 소독한 다음 둔부부터 좌골극까지 대퇴이두근의 전두부를 따라 피부를 2 cm정도 절개하였고 대퇴이두근의 전두부를 대둔근과 외측광근으로부터 조심스럽게 분리하고 근육사이의 근막면을 따라 혈관이나 주위조직의 손상을 피하면서 술건근을 양쪽으로 견인하여 좌골신경을 노출시켰다. 수술현미경하에서 좌골신경을 확인한 후 작은 곡형 감자로 좌골신경을 조심스럽게 분리한 다음, 1–2 mm 간격으로 4.0 chromic gut를 이용해서 좌골신경 주위에 4가닥의 결찰을 느슨하게 시행하였다. 이때 결찰을 느슨하게 하는 이유는 신경조직의 혈류를 완전하게 차단하지 않게 하기 위함이다. 결찰한 후 지혈을 하면서 절개조직을 충별로 봉합하였으며 시술이 끝난 쥐들은 사육실에서 4주간 관찰하였다. 대조군의 경우에는 결찰만 하지 않고 다른 시술은 동일하게 시행하였다.

### 실험군 및 대조군

**대조군(N = 2):** 신경병증성 통증모델의 제작시와 동일한 마취조건하에서 모의 수술을 시행한 sham군으로 실험조직은 수술 후 4주에 절취하였다.

**실험군(N = 10):** 신경병증성 통증모델로 실험조직의 절취시기에 따라 2마리씩 5개의 군으로 나누었다. 제 1군은 술후 1일, 제 2군은 술후 3일, 제 3군은 술후 1주, 제 4군은 술후 2주 그리고 제 5군은 술후 4주에 실험조직을 절취하였다. 실험조직의 절취는 통증모델 제작시와 동일한 마취와 수술로 시행하였으며 결찰된 신경조직을 중심으로 1 cm가량 절취하였다.

### 실험조직의 처리

투과전자현미경용으로 제공된 흰쥐의 좌골신경을 1 mm<sup>3</sup>의 크기로 세절하여 2.5% glutaraldehyde 용액(0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)으로 1–4°C에서 2시간 전고정을 하고 0.1 M phosphate buffer solution으로 세척한 후 1% osmium tetroxide용액에 2시간 후 고정을 실시한 다음, 같은 완충용액으로 세척을 하여 계열에탄올로 탈수하였다.<sup>14)</sup> Propylene oxide로 치환한 후 Luft 방법에<sup>15)</sup> 의한 epon혼합물로 포매하여 37°C에서 12시간, 45°C에서 12시간, 그리고 60°C에서 48시간동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1 μm 두께로 박절한 후 toluidine blue염색을 하여 관찰부위를 결정한 다음 초박절은 초박절기(Sorvall MT-5000®, Dupont, USA)에 다이아몬드 칼(Dupont, USA)을 부착하여 회백색(60–90 nm)의 간섭색을 나타내는 초박절편을 얻어서 grid에 부착하여 Watson 방법<sup>16)</sup> 및 Reynolds 방법에<sup>17)</sup> 의한 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 전자염색을 실시하여 투과전자현미경(H-7000®, Hitachi, Japan)으로 관찰하였다.

### 결 과

흰쥐의 좌골신경을 대조군과 결찰한 후 1일, 3일 그리고 1주, 2주 및 4주에 좌골신경을 각각 채취하여 초미형태학적인 변화를 관찰한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

### 대조군

대조군의 좌골신경 절단면상 대 유수 신경섬유와 소 유수 신경섬유 및 무수 신경섬유들을 모두 관찰할 수 있었다. 대 유수 신경섬유와 소 유수 신경섬유는 공히 축삭돌기 주변에 수초가 둘러 싸여져 있었으며 대유수 신경섬유의 경우는 수초의 두께가 소 유수 신경섬유에 비해 2–3배 가량 두꺼워져 있었고 신경섬유의 직경도 2–3배 가량 크게 관찰되었다. 유수 신경섬유의 수초외면은 슈반세포의 세포질에 의해서 둘러 싸여 있었고 유수 신경섬유들 사이에는 무수 신경섬유들이 관찰되었으며 주로 여러개의 무수 신경섬유들이 모여 있는 양상을 보였다. 신경섬유들 사이에는 교원질 섬유가 존재하였으며 드물게 섬유아세포도 관찰되었다. 대조군의 유수 및 무수

신경섬유에서는 특기할 만한 초미형태학적 변화는 관찰되지 않았다.

### 실험군

제 1군(좌골신경 결찰 1일째)의 주된 초미형태학적 소견은 부분적으로 대 유수 신경섬유의 축삭돌기가 위축되어 수초와 분리되는 양상을 보여 축삭돌기와 수초사이에 빈 공간이 형성되었으며 축삭돌기내

미토콘드리아의 부종, 조면세포질내막(rough endoplasmic reticulum)의 공포화 등이 관찰되기 시작하였다. 대 유수 신경섬유의 수초는 대조군에 비해 전반적으로 층판(lamella)의 배열이 느슨해지면서 부분적으로 두꺼워지는 것과 같은 불규칙한 양상을 보였으며 소 유수 신경섬유의 수초는 국소적으로 파괴되는 양상을 보였지만 전반적으로 축삭돌기들의 초미형태학적 구조는 비교적 잘 유지되어 있었다. 무수 신경

**Fig. 1.** Electron microscopic findings in the experimental group 1. Axon (A) of A-beta fiber is shrunken and detached from myelin sheath. Myelin sheath (B) of A-beta fibers are slightly irregular and thickened. C-fiber (C) are mildly edematous and A-delta fibers (D) appeared to be normal (TEM, original magnification  $\times 7,000$ ).

**Fig. 2.** Elcetron microscopic findings in the experimental group 2. Some A-beta fibers show marked loss of axon (A). A-delta fibers (B) reveal mild degeneration and interstitial edema is also noted (TEM, original magnification  $\times 2,000$ ).

섬유들도 세포의 부종과 같은 경미한 변성소견이 관찰되었다(Fig. 1). 그러나 대 유수 신경섬유와 소 유수 신경섬유 및 무수 신경섬유들의 각각의 분포 비율은 대조군과 비교할 때 별 변화가 없었다.

제 2군(좌골신경 결찰 3일째)의 소견은 대 유수 신경섬유 축삭돌기내의 막상소기관 및 미토콘드리아의 종창이 현저하여 다수의 공포가 형성되었으며 수초와 축삭돌기의 분리가 더욱 더 진행되었다. 대 유수 신경섬유의 수초는 결찰 1일째에 비해 더욱 더

불규칙해지는 양상을 보여 탈수초화되는 양상을 보였으나 소 유수 신경섬유들은 1일째와 비슷하게 비교적 경미한 변성을 보여 주었다. 슈반세포 및 무수 신경섬유들의 위축 및 변성이 흔히 관찰되었고 신경섬유사이의 간질에는 부종이 동반되어 있었다(Fig. 2). 대 유수 신경섬유 및 무수 신경섬유들의 분포 비율은 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였으나 소 유수 신경섬유들의 분포 비율은 별 변화가 없었다.

제 3군(좌골신경 결찰 1주째)의 소견은 3일 후 소

**Fig. 3.** Electron microscopic findings in the experimental group 3. Mononuclear cells show ingestion of fragments of myelin material (A) (TEM, original magnification  $\times 4,000$ ).

**Fig. 4.** Electron microscopic findings in the experimental group 4. In some areas, A-beta fibers are partially regenerated, which involve remyelization (A) and increased in numbers of microorganelles of the Schwann cell (B). C-fibers are also regenerated (C) (TEM, original magnification  $\times 3,000$ ).

**Fig. 5.** Electron microscopic findings in the experimental group 5. Myelin ovoids (A) are found in the Schwann cell cytoplasm. A-delta fibers (B) and C-fibers (C) show ultrastructurally well regenerated and relatively normal distribution (TEM, original magnification  $\times 3,000$ ).

전에 비해 대 유수 신경섬유 축삭돌기의 소기관들이 소실되어 빈 공간을 형성하고 있었으며, 슈반세포의 세포질과 단핵구 세포질내에 분절된 수초편들이 텁식되는 소견이 관찰되기 시작하였다(Fig. 3). 대 유수 신경섬유들은 많은 손상 및 변성을 보여 대조군의 수보다 현저한 감소를 보였다.

제 4군(좌골신경 결찰 2주째)에서 신경섬유의 변화가 가장 현저하였는데 특징적인 소견은 슈반세포와 주변의 단핵세포에 의해 수초분절의 현저한 텁식 소견을 볼 수 있었고 대 유수 신경섬유들은 주로 슈반세포와 축삭돌기 및 수초막의 광범위한 변성을 보이면서 많은 소실이 동반되었다. 소 유수 신경섬유는 경미한 변성소견에서부터 수초가 많이 파괴된 소견들까지 다양하게 관찰되었다. 결찰 2주째에는 슈반세포 소기관들의 증가 및 재수초화를 포함하는 신경섬유의 재생 소견이 부분적으로 같이 관찰되었으며(Fig. 4) 무수 신경섬유들의 분포 비율은 감소되어 있었지만 형태적으로는 대조군과 비슷하게 재생되는 소견을 보았다.

제 5군(좌골신경 결찰 4주째)의 소견은 전반적으로 대 유수 신경섬유 축삭돌기의 재생이 관찰되어 대조군과 비슷한 소견을 보였고 슈반세포의 세포질내와 축삭돌기내에 난원체 모양의 수초가 나타났으며 소 유수 신경섬유들과 무수 신경섬유들은 대조군과 비교할 때 형태학적으로나 분포 비율이 거의 일

치하는 소견을 보였다(Fig. 5).

## 고 칠

통증이란 조직 손상의 생리적인 반응이다. 조직 손상 후에 그 부위와 주위 조직은 지속적인 통증과 압통의 근원지가 된다. 이런 통증과 압통은 생리적인 통증이며 일반적으로 상처가 치유되면서 자연히 소실된다. 그러나 신경계의 손상은 손상부위가 치유된 후에도 수개월 또는 수년 이상 지속적인 통증을 유발하기도 한다. 이 경우 통증은 외상이나 질환에 의해 말초신경, 척수 후근, 척수 그리고 뇌의 일부분이 손상되어 발생하며 이러한 신경계의 손상의 결과로 발생한 통증을 신경병증성 통증이라고 한다.<sup>18)</sup>

반복적인 조직 손상과 말초신경 손상에 의해서 초래되는 작열통은 자발통과 유발통의 2가지 특징적인 증상을 가지고 있다. 자발통은 수용체에 대한 자극 없이 지속적인 작열감을 호소하는 상태를 말하며 유발통(evoked pain)이라 함은 무해한 기계적 자극, 냉각 자극 등 정상 상태에서 통증을 유발하지 않는 자극에 의해서 통증을 느끼는 이질통과 정상 상태에서 통증을 유발하는 자극에 대하여 과도한 통증반응을 나타내는 통각과민을 말한다.<sup>19)</sup>

국제 통증연구학회의 정의에 따르면 신경병증성 통증은 신경계에 일차적인 병변이 있거나 기능장애

에 의해 초래된 통증을 말한다. 이런 통증은 말초신경 손상과 중추신경 손상에 의해 올 수 있으며, 말초신경 손상은 말초신경의 일시적인 압박이나 신전에 의해 초래되거나 다발성 신경병증, 포화성 신경병증 그리고 대상포진 같은 신경병변에 의해 초래된다. 한편 중추신경 손상은 뇌출증, 다발성 경화증 그리고 뇌 및 척수의 외상에 의해 초래된다.<sup>19)</sup>

사람에서 말초신경 손상 후 유발되는 자발통, 이질통 및 통각파민 등의 통증증후군은 혈관운동이상과 발한이상 및 위축증을 보이며<sup>9)</sup> 온도 변화나 가벼운 접촉에 의해서도 심한 통증을 유발하며 일반적인 진통제나 마약제에 의해 통증이 잘 완화되지 않는다. 한편 말초신경병증성 통증은 두 가지 형으로 구분되는데, 하나는 교감신경 비의존성통증이며 다른 하나는 교감신경 의존성통증이다. 후자를 효과적으로 치료할 수 있는 방법은 질병 초기에 손상받은 부위에 관여하는 교감신경을 제거하는 것이라고 알려져 있으나<sup>20,24)</sup> 그 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다.

신경병증성 통증에 대한 연구가 예전에는 마땅한 동물모델이 없었기 때문에 진전되지 못하였으나, 최근 쥐를 이용한 다양한 동물모델이 개발되었다.<sup>6-8)</sup> 이들 동물모델 쥐는 공통적으로 임상에서 신경병증성 통증 환자들에게서 나타나는 통각파민, 이질통 및 자발성 연소통과 유사한 행동학적 양상을 보이는 데, 이러한 징후는 수개월동안 지속됨이 관찰되었다.<sup>25,26)</sup> 또한 이러한 징후가 신경손상 후 약물이나 수술적 방법으로 교감신경을 차단시켰을 경우 사라지고 신경손상전에 미리 교감신경을 차단시켰을 경우에는 유발되지 않음을 밝힘으로써 이 동물모델들이 신경병증성 통증에 대한 좋은 모델로 이용될 수 있음이 보고되었다.<sup>21,22)</sup>

최근까지 보고된 신경병증성 통증의 유발기준에 대한 연구는 말초 및 중추신경계의 형태학적 및 기능적 변화에 대한 여러 가설 및 실험 증거들을 제시하고 있다. 말초신경계의 변화로서 손상받은 신경 말단부의 신경종과 후근신경절(dorsal root ganglion)에서 자발방전 즉, 이소성 홍분파(ectopic impulse)가 발생한다고 하였으며<sup>27,29)</sup> 교감신경 절후섬유로 부터 비정상적으로 자라난 섬유싹이 구심성 감각신경과 접합을 이루게 되고, 그 결과 접합을 통해 척수내로 입력되는 교감신경 활동에 의해 신경병증성 통증이

발생 및 유지될 것이라는 보고도<sup>30-32)</sup> 있고, 또한 손상받은 신경종말에 아드레날린 수용체의 수가 증가할 것이라는 주장도<sup>33-35)</sup> 있다. 중추신경계 중 척수수준의 변화로서 원심성 교감신경 자극에 의해 유도된 기계수용체로 부터의 구심성 신경 홍분파가 척수후각 신경세포를 특히 통각정보 전달에 관여하는 wide dynamic range형 세포의 민감도를 증가시키는데, 이러한 민감도 증가에 의해 통증이 유발될 것이라는 주장과<sup>5,36-39)</sup> 말초신경 손상 후 억제성 중간신경원(inhibitory interneuron)에 의한 억제 조절능력의 감소 즉, 딜억제(disinhibition) 기전에 의해 통증이 유발된다는 주장이<sup>40)</sup> 있으며, 또한 척수후각의 제 2분절(lamina II)에서 구심성 감각신경과 침해수용성 신경원(nociceptive neuron)과의 신생 연결에 의한 중추성 재구성이 제시되기도<sup>41,42)</sup> 하였다. 한편 이러한 말초와 척수 수준에서의 변화 이외에도 척수상위 수준에서의 기능적 변화로서 신경병증성 통증의 기전을 설명하려는 시도가 최근에 이루어지고 있는 바, 하지의 신경병증성 통증모델에서 <sup>14</sup>C-2-deoxyglucose를 이용한 자가방사기록법에 의해 뇌의 여러 부위에서 활성도가 증가함을 밝힌 동물실험에서나<sup>43)</sup> 하지의 신경병증성 통증환자에서 신경활성도의 지표로서 국소뇌혈류를 이용한 양전자 방출 단층촬영술(positron emission tomography)을 시행하여 뇌의 여러 부위에서 활성도가 변화함을 밝힌 임상연구,<sup>44,45)</sup> 그리고 대뇌의 운동중추를 전기적으로 자극하여 신경병증성 통증을 완화시켰다는 임상보고 등은<sup>46,47)</sup> 하지에 국한된 신경병증성 통증이 척수보다 상위수준의 통증 인지과정에서 형태학적 변화 및 유발에 관여하거나 기능적 변화를 유발시킴을 뒷받침하여 준다. 어느 경우이던 이질통이나 통각파민이 개시되기 위해서는 유해 수용성 신경인 A<sub>δ</sub> 및 C 신경섬유가 지속적으로 활성화되어 강력한 신경 펩ти아이드가 중추로 분비되어야 한다. 이는 substance P 수용체를 가진 척수후각 연변부 신경원이 파괴되었을 경우에는 통각파민이나 이질통이 발생하지 않는 것으로도 확인할 수 있다.<sup>48)</sup>

1988년 Bennett과 Xie는<sup>6)</sup> 쥐를 대상으로 인간에게서 나타나는 신경병증성 통증의 특성을 가진 신경손상 모델에 대해 보고하였다. 이 모델은 좌골신경을 느슨하게 결찰함으로써 만들어 졌으며 1주일내에 손상받은 뒷다리는 통각파민 상태가 되었으며 기계적

그리고 열성 이질통이 형성되었다.<sup>49,50)</sup> 한편 시간 간격에 따른 신경조직의 육안적 해부학적 변화를 관찰한 보고가<sup>6)</sup> 있는데, 총 49마리의 쥐 신경조직을 포르말린으로 고정해서 술후 1일에서 120일 동안 손상 받은 신경조직을 육안적으로 관찰하였다. 술후 1일째, 모든 신경조직에서 4개의 결찰부위에 현저한 수축이 있었으며 수축의 정도는 정상 신경조직 직경의 25~75% 정도였다. 수축된 부위는 투명한 상태였으며, 이는 광범위한 탈수초화에 의해 초래되었다. 술후 2일에서 3일째, 신경조직은 각각의 수축부위가 인접한 수축부위로 융합되려는 양상을 보였으며 신경조직의 약 70%에서 특이한 부종이 결찰 근위부에 나타났다. 근위부보다는 현저하지 않지만 결찰 원위부에서도 유사한 부종소견이 관찰되었다. 술후 1주에서 3주째, 신경조직의 결찰부위는 2개의 수축부위로 감소 또는 거의 일정하게 가늘어진 모양을 나타내고 있었다. 이런 상태는 인접한 수축부위로 융합되려는 양상이 더욱 진행되어졌다고 볼 수 있으며 거의 모든 신경조직에서 부종소견이 관찰되었다. 술후 2개월에서 4개월째, 결찰된 부위는 여전히 가늘어져 있는 상태였지만 근위부와 원위부에 있던 부종은 사라지고 없었다. 그리고 결찰부위는 초반의 투명한 상태에서 불투명한 상태의 노란색으로 바뀌어 있었다고 한다.

1990년에는 Gautron 등에<sup>11)</sup> 의해 신경병증성 동물모델의 광학현미경적 소견이 관찰 보고되었는데, 손상받은 좌골신경의 결찰 원위부에서 대 유수 신경섬유가 현저하게 손상을 많이 입은 것으로 관찰되었다.<sup>50,11)</sup> 사실, 거의 모든 소속(fascicle)들에서 대 유수 신경섬유의 일정한 소실을 관찰할 수 있었지만, 소유수 신경섬유군에서는 결찰로 인한 소실의 정도가 일정하지 않은 것을 볼 수 있었다.<sup>11)</sup> 어떤 소속에서는 소 유수 신경섬유의 축색돌기를 전혀 관찰할 수 없는 반면 다른 소속에서는 소 유수 신경섬유의 정상적인 형태를 관찰할 수 있었다. 그러나 무수 신경섬유에서도 이러한 변화가 초래되는 지는 광학현미경으로는 알 수가 없었으며 단지 전자현미경적 관찰에 의해서만 모든 종류의 신경섬유에서 변화를 볼 수 있다고 한다.

1991년 Basbaum 등에<sup>12)</sup> 의해 결찰된 좌골신경의 전자현미경 소견이 보고되었다. 하지만 일정한 시간 경과에 따른 소견이 아닌 결찰 후 2주째에만 신경조-

직을 관찰하였는데, 이는 광학현미경 소견에서도 나타난 것처럼 이 시점이 가장 심하게 신경손상이 초래되면서 현저한 통각파민이 존재하기 때문인 것으로 생각된다. 상기 실험 동물모델에서 초래된 주요 병소도 본 실험 결과에서처럼 대 유수 신경섬유의 현저한 소실이 있음이 초미형태학적으로 다시 확인되었다. 이 보고는 작열통과 다른 신경병증 통증에서 나타나는 통각파민과 이질통이 대유수 신경섬유의 소실로 인해 큰 직경의 일차적 구심성 신경섬유에 의해 유발되는 중심성 억제 조절능력이 상실되어 이차적으로 초래될 수도 있다는 가정을 뒷받침해주고 있다. 유수 신경섬유에서 현저한 소실이 초래된 점과 더불어 무수 신경섬유의 수적 감소가 의의있게 나타남이 관찰되었으며 그나마 존재하고 있더라도 무수 신경섬유의 상당수는 비정상적인 형태로 관찰되었다. 무수 신경섬유의 수적인 분포비율이 정상적인 신경섬유와 비교해 본 결과 34%정도 감소되어 있음을 보고하였으나<sup>12)</sup> 저자는 전체적인 신경다발을 전자현미경으로 분석할 수 없어 수적인 분포비율의 감소 정도를 확인해 볼 수가 없었다. 통상적으로 정상적인 신경조직과 결찰 근위부에 있는 신경조직에서는 무수 신경섬유가 상당수로 군집되어 있으며 신경 섬유초에 의해 둘러싸여져 있는 반면 손상받은 신경조직은 무수 신경섬유의 군집이 거의 없는 상태이다. 그리고 신경섬유간의 거리 간격이 비정상적으로 넓어져 있으며 모양도 비정상인 것을 흔히 볼 수 있다. 작은 직경의 유수 신경섬유도 의의있는 변화가 초래된다고 보고한 Gautron 등의<sup>11)</sup> 실험 결과와 종합해 볼 때, 결찰된 동물모델의 신경조직에서는 정도의 차이는 있지만 모든 종류의 신경섬유가 비정상적인 형태를 나타낸다고 Basbaum 등은<sup>12)</sup> 보고하고 있고 저자도 실험을 통해 확인할 수 있었다. 한편, Gautron 등과<sup>11)</sup> Basbaum 등은<sup>12)</sup> 동일한 신경조직안에 있는 여러 소속내에서도 손상의 정도가 차이가 있다는 것을 보고하였다. 어떤 소속은 손상정도가 상당히 심해 대 유수 및 소 유수 신경섬유가 전혀 관찰되지 않고 단지 파괴된 무수 신경섬유만 관찰되는 반면, 다른 소속은 형태도 정상이면서 많은 수의 소 유수신경섬유와 무수 신경섬유를 함유하고 있었다고 한다.

결론적으로 본 연구는 신경병증성 통증의 결찰모델에서 나타난 전자현미경하 신경조직 소견이 유수

신경섬유뿐만 아니라 무수 신경섬유도 변화를 초래한다는 것을 입증하였다. 광학현미경하에서 관찰된 대 유수 신경섬유의 현저한 소실이 전자현미경에서도 쉽게 관찰되었으며 소 유수 신경섬유도 의의있는 변화가 초래되어 Campbell 등의<sup>10)</sup> 보고와 일치한다. 그리고 결찰후 2주째 무수 신경섬유의 의의있는 소실이 있었으며 존재하고 있는 많은 수의 무수 신경섬유도 형태학적으로는 비정상 소견을 보이고 있었다. 그리고 신경파괴제 주입후에 초래된 신경손상이 2주 내지 4주경에 재생된다는 소견과 유사하게 결찰후 2주째부터 손상받은 신경조직이 재생되는 소견을 보이고 있었으며 결찰후 4주째에는 광범위하게 재생되는 것을 관찰할 수 있었다.

신경병증성 통증의 동물모델을 Bennett과 Xie의<sup>6)</sup> 방법으로 만든 다음, 전자현미경을 이용하여 손상받은 신경조직을 시간 경과에 따라 관찰하였다.

실험군에서 관찰된 초미형태학적 변화는 술 후 1일째에 축삭돌기가 위축되었고 수초막은 대조군에 비해 약간 불규칙해지는 양상을 보였다. 술 후 3일째에는 축삭돌기의 변성이 현저하였고 부분적으로 수초막이 탈수초화되는 현상을 보였으며 슈반세포의 변성도 같이 관찰되었다. 술 후 2주째에는 신경조직의 변화가 가장 심하였는데 주로 슈반세포와 축삭돌기 및 수초막의 광범위한 변성, 단백세포의 수초분절 탐식 및 국소적인 재수초화 등이 관찰되었다. 술 후 4주째에는 축삭돌기의 재생소견과 전반적인 재수초화가 관찰되었으며 슈반세포 세포질내에 난원체 모양의 수초가 관찰되었다.

이상의 결과에서 결찰로 인한 신경조직 손상은 일차적 구심성 신경섬유의 분류에 의한 3가지 군, 즉 대유수 신경섬유, 소유수 신경섬유 그리고 무수 신경섬유 모두에서 초래되었으며 앞선 다른 실험 결과에서처럼 결찰후 2주째에 신경손상이 가장 심한 것으로 나타났다. 그리고 결찰후 4주째에 손상된 신경조직이 광범위하게 재생되는 것을 확인할 수 있었다.

## 참 고 문 헌

- Mitchell SW: Injuries of nerves and their consequences. London, Smith Elder, 1872, pp 252-300. Cited in (from): Bonica JJ: Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. The Management of Pain, 2nd ed. Pennsylvania, Lea & Febiger Publishers. 1990, pp 220.
- Richards RL: Causalgia. A centennial review. Arch Neurol 1967; 16: 339-50.
- Devor M: Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. J Auton Nerv Syst 1983; 7: 371-84.
- Bonica JJ: Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. The Management of Pain, 2nd ed. Pennsylvania, Lea & Febiger Publishers. 1990, pp 220-43.
- Roberts WJ: A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pain. Pain 1986; 24: 297-311.
- Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107.
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y: A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43: 205-18.
- Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 1992; 50: 355-63.
- Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schoufeld D, Seltzer Z: Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. Pain 1979; 7: 103-13.
- Campbell JN, Raja SN, Belzberg AJ, Meyer RA: Hyperalgesia and the sympathetic nervous system. Progress in pain research and management: touch, temperature, and pain in health and disease: mechanisms and assessments. Edited by Boivie J, Hansson P, Lindblom U. Seattle. IASP press. 1994, pp 249-65.
- Gautron M, Jazat F, Ratnahirana H, Hauw JJ, Guilbaud G: Are there some anatomical correlates of hyperalgesia and allodynia exhibited by rats with a unilateral mononeuropathy? A preliminary light microscopic study of the sciatic nerve. Neurosci Lett 1990; 111: 28-33.
- Basbaum AI, Gautron M, Jazat F, Guilbaud G: The spectrum of fiber loss in a model of neuropathic pain in the rat. Pain 1991; 47: 359-67.
- Hama AT, Sagen J, Pappas GD: Morphological characterization of dorsal horn spinal neurons in rats with unilateral constriction nerve injury: a preliminary study. Neurosurg Res 1994; 16: 297-304.
- Fujuya H: Procedures from fixation to embedding. J Clin Microsc 1989; 21: S31-5.
- Luft JH: Improvement in epoxy resin embedding method. J Biophys Biochem Cytol 1961; 9: 409-17.
- Watson ML: Staining of tissue sections for electron

- microscopy with heavy metals. *J Biophys Biochem Cytol* 1958; 6: 475-9.
17. Reynolds ES: The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol* 1963; 17: 208-12.
  18. Bennett GF: Neuropathic pain. Cited from Wall PD, Melzack R; *Textbook of Pain*. 3rd ed, Edinburgh, Churchill Livingstone. 1994, pp 201-20.
  19. Mrrskey H, Bagdu N: Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle, IASP press. 1994, pp 40-4.
  20. Payne R: Neuropathic pain syndromes with special reference to causalgia and reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1986; 2: 59-73.
  21. Shir Y, Seltzer Z: Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain* 1991; 45: 309-20.
  22. Kim SH, Na SH, Sheen K, Chung JM: Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. *Pain* 1993; 55: 85-92.
  23. Rauck RL, Eisenach JC, Jackson K, Young LD, Southern J: Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993; 79: 1163-9.
  24. Sheen KS, Chung JM: Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model. *Brain Res* 1993; 610: 62-8.
  25. Kim SH, Chung JM: Sympathectomy alleviates mechanical allodynia in an experimental animal model for neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1991; 134: 131-4.
  26. Neil A, Attal N, Guilbaud G: Effects of guanethidine on sensitization to natural stimuli and self-mutilating behaviour in rats with a peripheral neuropathy. *Brain Res* 1991; 565: 237-46.
  27. Goldstein RS, Raber P, Govrin-Lippmann R, Devor M: Contrasting time course of catecholamine accumulation and of spontaneous discharge in experimental neuromas in the rat. *Neurosci Lett* 1988; 94: 58-63.
  28. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN: Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992; 38: 397-421.
  29. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN: Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991; 47: 309-17.
  30. Blumberg H, Jänig W: Reflex patterns in postganglionic vasoconstrictor neurons following chronic nerve lesions. *J Auton Nerv Syst* 1985; 14: 157-80.
  - 31.Coderre TJ, Basbaum AI, Levine JD: Neural control of vascular permeability: interactions between primary afferents, mast cells, and sympathetic efferents. *J Neurophysiol* 1989; 62: 48-58.
  32. Chung KS, Kim HJ, Na HS, Park MJ, Chung JM: Abnormalities of sympathetic innervation in the area of an injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1993; 162: 85-8.
  33. Davis KD, Meyer RA, Campbell JN: Chemosensitivity and sensitization of nociceptive afferents that innervate the hairy skin of monkey. *J Neurophysiol* 1993; 69: 1071-81.
  34. Sato J, Peri ER: Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991; 251: 1608-10.
  35. 문동언: 교감신경절 절제 받은 신경병증성 통증 쥐 모델에서 norepinephrine에 의해 유도된 기계적 이질통의 rekindling의 기전. *대한통증학회지* 1996; 9: 318-25.
  36. Urban L, Randic M: Slow excitatory transmission in rat dorsal horn: possible mediation by peptides. *Brain Res* 1984; 290: 336-41.
  37. Aanonsen LM, Lei S, Wilcox GL: Excitatory amino acid receptors and nociceptive neurotransmission in rat spinal cord. *Pain* 1990; 41: 309-21.
  38. Doston RM: Causalgia-reflex sympathetic dystrophy-sympathetically maintained pain: myth and reality. *Muscle and Nerve* 1993; 16: 1049-55.
  39. Kinnman E, Levine JD: Sensory and sympathetic contribution to nerve injury-induced sensory abnormalities in the rat. *Neurosci* 1995; 64: 751-67.
  40. Schaible HG, Neugebauer V, Cervero F, Schmidt RF: Changes in tonic descending inhibition of spinal neurons with articular input during the development of acute arthritis in the cat. *J Neurophysiol* 1991; 66: 1021-32.
  41. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-8.
  42. Shortland P, Woolf CJ: Chronic peripheral nerve section results in a rearrangement of the central axonal arborizations of axotomized A $\beta$  primary afferent neurons in the rat spinal cord. *J Comp Neurol* 1993; 330: 65-82.
  43. Mao J, Mayer DJ, Price DD: Patterns of increased brain activity indicative of pain in a rat model of peripheral mononeuropathy. *J Neurosci* 1993; 13: 2689-2702.
  44. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P,

- Ingvar M: Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995; 63: 225-36.
45. Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, et al: Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995; 63: 55-64.
46. Herregodts P, Stadnik T, De Ridder F, D'Haens J: Cortical stimulation for central neuropathic pain: 3-D surface MRI for easy determination of the motor cortex. *Acta Neurochir Suppl* 1995; 64: 132-5.
47. Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, Uchiyama T, Cesaro P, Le Guerinel C: Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir Suppl* 1997; 68: 54-60.
48. Mantyh PW, Rigers SD, Honore P, Allen BJ, Ghilardi JR, Daughters, et al: Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science* 1997; 278: 275-9.
49. Attal N, Jazat F, Guilbaud G: Behavioral evidence for a bidirectional effect of systemic naloxone in a model of experimental neuropathy in the rat. *Brain Res* 1989; 494: 235-51.
50. Bennett GJ, Kajander KC, Sahara Y, Iadarola MJ, Sugimoto T: Neurochemical and anatomical changes in the dorsal horn of rats with an experimental painful peripheral neuropathy. In: Cevelo F, Bennett GJ, Headley SM (Eds), *Processing of Sensory Information in the Superficial Dorsal Horn of the Spinal Cord*. New York, Plenum. 1989, pp 463-72.