

## 흰쥐 좌골신경에 폐놀을 주입 또는 점적 후 신경조직의 초미세형태학적 변화

계명대학교 의과대학 마취과학교실, \*신세계병원 마취과

서순애\* · 전재규 · 정성원 · 김진모

= Abstract =

### Electronmicroscopic Changes of Rat's Sciatic Nerve after Phenol Injection or Drip

Soon Ae Suh, M.D.\* , Jae Kyu Cheun, M.D., Sung Won Jung, M.D.  
and Jin Mo Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Keimyung University School of Medicine  
and \*Sinsegae Hospital, Taegu, Korea

**Background:** Phenol is the most commonly used neurolytic agent for the management of intractable somatic pain, but side effects such as motor dysfunction and potential loss of bladder or rectal sphincter function develop following their application. This study observed functional changes of hind limb and neuropathologic changes in the sciatic nerve after phenol application, highlighting the time of nerve regeneration.

**Methods:** Functional changes in hind limbs were observed for 6 weeks and the distal part of the phenol-injected or-dripped sciatic nerve was severed in 3 rats of each group respectively at 10 minutes, 1 hour, 24 hours, 3 days, 1 week, 2 weeks, 4 weeks and 6 weeks. The pathologic changes in the severed nerves were observed under the electron microscope.

**Results:** The phenol-injected or-dripped hind limbs showed more pronounced motor weakness and more obvious gait changes. About 2 weeks after the phenol application, gradual improvement of gait changes began, and after 6 weeks, motor weakness and gait changes were no longer perceptible. In the group with phenol injection, at 10 minutes after injection, destructive lesions were confined to unmyelinated fibers and the myelin sheath of small myelinated fibers. On the 3rd day and at 1 week, pathologic changes on axonal fibers and Schwann cells were in progress with phagocytosis in spite of myelin restitution. From 2 to 4 weeks, axonal regeneration and remyelination appeared concurrent with myelin disintegration and axonolysis, and histologic findings at 6 weeks were similar to those of the control group. In the group with phenol drip, the histologic changes in the sciatic nerve were very similar to the injection group.

**Conclusions:** These results suggest that histopathologic lesions after a phenol application on the peripheral nerves are not influenced by application methods. The progress of histopathologic changes is obvious according to the time interval following the phenol application. Accordingly, side effects

---

논문접수일 : 2000년 2월 25일

책임저자 : 전재규, 대구시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 동산의료원 마취과, 우편번호: 700-712

Tel: 053-250-7231, Fax: 053-250-7240

박사학위 논문임.

that developed following the use of phenol may be improved around the time when the nerve regeneration occurs, between the second and fourth weeks after the injection

The course of histopathologic changes and clinical findings following the application of phenol is very similar to the previous experiment using alcohol. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 713~725)

**Key Words:** Analgesia: pain. Anesthetics, local: phenol. Anesthetic technique: regional; sciatic.

## 서 론

통증의학의 급속한 발달로 근년에 이르러 통증을 정복하기 위한 다양한 방법들이 개발되어 통증환자를 대상으로 진료하는 통증클리닉을 개설하기에 이르렀다. 그러나 아직도 약물요법이나 기타 고식적인 치료법에 의해 조절이 안되는 심한 통증을 가진 환자에게 신경을 파괴하여 장기간 또는 영구적으로 신경을 절제한 것과 같은 신경차단효과를 얻기 위해 신경파괴제를 사용해야하는 경우가 많다.<sup>1-3)</sup> 임상에서 사용되고 있는 신경파괴제로는 알코올, 폐놀, 글리세롤 및 암모니움 체제 등이 있다. 최근에는 삼차 신경통을 치료하기 위해 글리세롤을 많이 사용하기도 하지만 전체적으로는 알코올과 폐놀이 가장 많이 사용되고 있다.<sup>4-6)</sup>

폐놀은 1925년 Doppler에 의해 말초혈관질환에 처음으로 사용되었으며<sup>7)</sup> 이후 1936년 Putnam과 Hampton에<sup>8)</sup> 의해 gasserian ganglion에 대한 신경파괴제로 사용되었는데 이것은 신경파괴제의 첫 번째 선택으로 알코올이 선호되던 시기에 최초로 폐놀을 신경파괴 목적으로 사용한 것이었다. 이후 Kelly와 Gautier-Smith에<sup>9)</sup> 의해 만성통증 조절을 위한 폐놀의 지주막 하강 내 주입을 통하여 신경파괴를 위한 신경파괴제로서의 사용이 확립되었다. 폐놀의 주 작용기전은 신경조직의 단백질 변성에 의한 것으로 지주막하강에 주입하였을 때의 조직학적 소견은 알코올과 유사하게 후신경근과 후주(dorsal column)신경섬유의 변성을 야기한다.<sup>10)</sup>

신경파괴제를 사용함으로써 통증제거효과를 얻을 수 있으나 신경파괴제 자체의 독성으로 인한 하지마비나 뇌실금과 같은 심각한 합병증이 많이 보고되고 있으며<sup>1,11-14)</sup> 이러한 부작용은 경우에 따라서 환자에게 통증보다 더 심각한 불편을 야기할 수도 있다. 신경파괴제 사용 후 합병증이 발생되면 시술자는 당

황을 하게 되므로 신경조직이 파괴되는 과정과 회복과정을 알아야 할 당위성을 가진다. 신경파괴제로 널리 사용되는 것 중 하나인 알코올을 흰쥐의 좌골신경에 주입한 후 신경조직의 변성과 재생 과정을 초미세형태학적으로 관찰하여 알코올이 말초신경에 미치는 영향과 합병증의 발생 및 지속기간에 관한 보고를 한 바 있다.<sup>15)</sup> 폐놀은 알코올보다 혈관조직을 더 심하게 손상시키면서 신경조직을 파괴하는 것으로 알려져 있어<sup>16)</sup> 신경파괴의 양상이나 합병증의 발생 정도 및 회복 가능성과 회복기간이 길어질 가능성이 있다. 또한 몇몇 보고에서는 신경조직의 변성과 재생이 이루어지는 시점과 사용한 폐놀의 농도에 따라 다양한 결과를 보고하고 있다.<sup>17-19)</sup>

따라서 연구자는 신경파괴제로 많이 사용되는 농도인 6% 폐놀을 흰쥐의 좌골신경에 주입하거나 점적하여 투여방법에 따른 신경조직의 초미세형태학적 변화의 차이와 약제 투여 후 경과된 기간에 따른 신경조직학적 변화의 과정을 전자현미경을 이용해 변성된 신경조직이 재생되는 시기를 관찰하여 신경파괴제 사용에 따른 합병증으로부터 회복되는 시기를 알아보고자 한다.

## 대상 및 방법

몸무게 200~300 g의 흰쥐(Sprague-Dawley) 48마리를 암수 구분 없이 24마리씩 두 군으로 나누어 우측 좌골신경에 6% 폐놀을 신경초막 내 주입군과 점적군으로 나누었고 대조군으로 각 군의 좌측 좌골신경에 생리식염수를 각각 주입하였다.

에테르로 실험동물을 마취한 후 좌우 측와위를 취한 후 둔부의 털을 제거하고 무균 소독한 다음 둔부 부터 좌골극까지 대퇴이두근의 전두부를 따라 피부를 2 cm 정도 절개하고 대퇴이두근의 전두부를 대둔근(gluteus maximus)과 외측광근(vastus lateralis)으로 부터 조심스럽게 분리하고 근육 사이의 근막면을 따

라 혈관이나 주위조직의 손상을 피하면서 슬건근육을 양쪽으로 견인하여 좌골신경을 노출시켰다. 광학 현미경하에서 작은 곡형 감자로 좌골신경을 손상 없이 들어올리고 이상근(piriformis) 경계면의 원위부에서 1 cm되는 곳의 좌골신경에 tuberculin 주사기와 25 gauge 바늘로 6% 폐놀 0.1–0.15 ml를 신경초막 내에 신경막초가 팽만하도록 주입하거나 또는 동량을 신경막초 위에 서서히 점적하였다. 약제가 투여된 부위는 근접한 신경막 주위에 6-O 검은 봉합사로 표시하여 차후에 조직을 채취하는데 도움이 되도록 하였고 근육과 피부는 3-O 봉합사로 봉합하였으며 시술과정은 무균적으로 조작하여 신경조직 손상이나 감염 등을 피하였다.

시술이 끝난 쥐들을 사육실에서 정상적으로 사육하면서 6주간 약제가 주입된 뒷다리의 운동상태를 관찰하였으며 실험조직의 절취는 약제 투여 후 10분, 1시간, 24시간, 3일, 1주, 2주, 4주 및 6주에 주입 군과 점적군에서 각각 3마리씩 약제 투여 시와 동일한 방법으로 우측 좌골신경을 노출하여 폐놀이 주입되거나 점적된 부위의 원위부 좌골신경을 1–1.5 cm 절취하였고 대조군으로 생리식염수가 주입된 좌측 좌골신경도 같은 방법으로 절취하였다.

절취된 신경조직 표본은 설압자 위에 견인 고정하여 고정액(2.5% glutaraldehyde 용액: 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)에서 1시간 동안 고정한 후 1.0 mm의 길이로 짧게 잘라서 다시 2.5% glutaraldehyde 용액에서 0–4°C에서 1시간 동안 전고정하고 phosphate buffer로 세척하여 1% osmium tetroxide 용액에 1시간 동안 후고정하였다. 다시 동일한 buffer 용액으로 세척하여 계열 ethanol로 탈수시키고 propylene oxide로 치환한 후 Luft 방법에<sup>20)</sup> 의한 Epon혼합물로 포매하여 37°C에 12시간, 45°C에 12시간, 60°C에 47시간 동안 방치하여 열중합을 완료하였다. 투과전자현미경 관찰을 위해서 포매된 조직은 1 μm 두께로 toluidine blue 염색을 하여 관찰 부위를 결정한 다음 Sorvall MT 5000 ultramicrotome에 Diatome diamond knife를 부착하여 회백색(40–60 nm)의 간섭색을 나타내는 초박절편으로 잘라서 얹어진 초박절편을 grid에 부착하여 Reynolds 방법에<sup>21)</sup> 의한 uranyl acetate와 lead citrate 이중 전자 염색을 하여 투과전자현미경(H-600<sup>®</sup>, Hitachi, Japan)으로 관찰하였다.

## 결 과

### 운동상태

흰쥐의 우측 좌골신경에는 폐놀을 주입하거나 점적한 실험군과 좌측 좌골신경에 생리식염수를 주입한 대조군의 뒷다리 운동상태를 6주간 관찰하였다. 마취에서 회복되면서 흰쥐들은 양쪽 뒷다리의 마비로 인한 운동장애를 관찰할 수 있었으나 생리식염수가 주입된 좌측 뒷다리는 수분 내에 회복되었다. 폐놀을 주입하거나 점적한 우측 다리의 운동장애는 점차 현저해졌다. 우측 뒷다리의 족저굴곡(planter flexion)이나 족저신전(planter extension)도 불가능하여 보행 시 우측 뒷다리를 펴진 상태로 풀었고 우측으로 몸체가 기우는 특징적인 걸음걸이를 나타내었다. 운동장애는 약제 투여 1주 후에 가장 심하였으며 2주 후부터는 운동장애가 점차 호전되어 6주 후에는 거의 정상적인 운동상태를 보였다.

### 조직학적 변화

생리식염수를 주입한 대조군 좌골신경의 전자현미경적 소견은 유수신경섬유와 무수신경섬유를 모두 관찰할 수 있었다. 횡단면상 유수신경섬유는 하나의 축삭돌기를 수초막이 둘러싸고 있고 수초막외부는 슈반세포로 둘러싸여 있으며 무수신경섬유는 여러 개의 섬유가 집단으로 하나의 슈반세포에 싸여 있었다. 대조군의 무수신경섬유 수초막에 라멜라의 단편적인 분리현상이 관찰되었다(Fig. 1).

폐놀을 좌골신경에 주입 또는 점적한 후 10분, 1시간, 24시간, 3일, 2주, 4주 및 6주에 신경조직을 절취하여 전자현미경으로 관찰한 신경조직학적 소견은 Table 1과 같다.

좌골신경에 폐놀을 점적한 10분 후의 무수신경섬유와 유수신경섬유는 비교적 잘 보존되어 있었으며 축삭돌기와 슈반세포 모양도 거의 정상소견을 나타내고 있으나 세포간질에는 약간의 부종이 관찰되었다(Fig. 2). 폐놀 주입 1시간 후 굵은 유수신경섬유의 축삭이 수초막으로부터 분리되는 양상이 부분적으로 관찰되었으며 슈반세포도 전반적으로 위축된 양상을 나타내었다(Fig. 3). 점적군에서는 축삭돌기와 슈반세포 모양이 변화되기 시작하였다.

폐놀 주입 24시간 후에도 축삭은 전체적으로 위축

Table 1. Electron Microscopic Findings of Rat's Sciatic Nerve after Phenol Injection or Drip

	Phenol (drip/injection)							
	10 min	1 hr	24 hr	3 day	1 wk	2 wk	4 wk	6 wk
<b>Axon</b>								
General								
Atrophy	-/-	±/±	+/+	++/+	++/+	++/+	+/±	-/-
Separation	-/-	±/±	+/+	++/+	++/+	++/+	+/+	-/-
Rarefaction	-/-	-/-	-/±	-/±	±/+	±/+	-/-	-/-
Decrease	-/-	-/-	-/-	-/-	++/+	-/-	-/-	-/-
Regeneration	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++/+	++/+	-/-
Neurofilaments	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Decrease	-/-	-/-	-/-	++/+	+++/++++	-/-	-/-	-/-
Neurotubules	-/-	-/-	-/-	++/+	+++/++++	-/-	-/-	-/-
Decrease	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Endo. reticulum	-/-	++/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Increase	-/-	++/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Mitochondria	-/-	-/-	-/-	±/±	-/-	-/-	-/-	-/-
Decrease	-/-	-/-	-/-	±/±	-/-	-/-	-/-	-/-
Schwann cell	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
General								
Increase	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++/+	++/++
Atrophy	-/-	±/±	++/+	++/++	++/+	++/+	+/±	-/-
Endo. reticulum	-/-	±/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Swelling	-/-	±/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Mitochondria	-/-	±/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Swelling	-/-	±/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Dense bodies	-/-	-/-	-/-	++/+	++/++	-/-	-/-	-/-
Phagocytosis								
Axon	-/-	-/-	-/-	++/+	++/++	-/-	-/-	-/-
Myelin	-/-	-/-	-/-	++/++	++/++	-/-	-/-	-/-
Myelin lamella								
Irregularity	++/++	++/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Loose arrange	++/++	++/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Destruction	++/++	++/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Separation	-/-	-/-	++/	++/	++/	++/	-/-	-/-
Remyelination	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++/	++/	-/-
Mucoid degeneration	-/-	-/-	++/	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

min: minute, hr: hour, wk: week, -: no change, ±: trace, +: mild, ++: moderate, ++++: severe, +++++: very severe.

되어 수초막으로부터 분리된 양상이었고 슈반세포도 위축된 양상이나 막성소기관과 미토콘드리아의 종창은 볼 수 없었다(Table 1). 수초막의 변화는 부분적으로 회복되어 지면서 라멜라 층상구조의 분리현상이 나타났다. 점적군에서도 주입군과 유사한 소견을

보였다. 3일 후 주입 및 점적군에서 24시간 후의 양상과 유사하게 축삭돌기의 위축과 수초막으로부터의 분리가 있었으며 신경세사(neurofilament)와 신경세관(neurotubule)이 감소되기 시작하였다. 점적군에서의 축삭돌기의 변화는 주입군보다 심하게 나타났다(Table

**Fig. 1.** Rat, sciatic nerve, control after saline injection. Myelin sheaths of large myelinated fibers (A) and unmyelinated fibers (B) are relatively well preserved, except occasional separation of myelin lamellae in some fibers. Axons (C) are also relatively well preserved (original magnification  $\times 8,750$ ).

**Fig. 2.** Rat, sciatic nerve, 10 minutes after phenol drip. Myelinated and unmyelinated fibers are relatively well preserved. Only slight degree of interstitial edema is noted (arrows)(original magnification  $\times 6,250$ ).

1). 이 시기에 탐식작용이 나타났다(Fig. 4). 폐놀 주입 및 점적 1주 후 신경세포의 변화가 가장 심한 것으로 관찰됐다(Table 1). 이 시기에 대식세포에 의한

탐식작용이 많이 보이고 무수신경의 축삭형질은 회박화된 모습을 보였다(Fig. 5, 6). 2주 후 축삭돌기는 여전히 위축되어 수초에서 분리되어 있지만 이때부

Fig. 3. Rat, sciatic nerve, 1 hour after phenol injection. Large myelinated fibers show detachment of axons from myelin sheath in focal areas (arrows)(original magnification  $\times 6,250$ ).

Fig. 4. Rat, sciatic nerve, 3 days after phenol injection. Accumulation of macrophages (arrow) and some debris of myelin materials are noted between shranked axon and myelin sheath (arrowheads)(original magnification  $\times 6,250$ ).

터 축삭돌기의 재생이 이루어지고 재마이엘린화가 나타나기 시작했다. 점적군에서 신경초(perineurium) 주위 간질조직의 부종이 관찰되었다(Fig. 7). 4주 후

에는 축삭돌기의 재생과 재마이엘린화가 관찰되고 슈반세포의 세포질 내에 myelin ovoid가 나타났으며 세포내기관들의 증가가 관찰되었다(Fig. 8, 9). 6주

Fig. 5. Rat sciatic nerve, 1 week after phenol injection. Fragments of myelin (arrows) are phagocytized by accumulated macrophages. Axons are destroyed in some large myelinated fibers (arrowhead)(original magnification  $\times 7,500$ ).

Fig. 6. Rat sciatic nerve, 1 week after phenol drip. Some of axons of unmyelinated fibers are largely swollen with rarefaction of the axoplasm (arrow). A Schwann cell contains myelin ovoid (arrowheads) (original magnification  $\times 3,750$ ).

후 대부분 신경섬유의 재생이 관찰되었으며 일부 수초막은 라멜라의 분리현상이 보였으나 전반적인 모양은 정상구조와 유사하였다(Fig. 10).

흰쥐의 좌골신경에 폐놀을 주입한 군과 점적한 군의 신경조직의 초미세형태학적 차이는 축삭돌기의 전체모양변화는 1시간 후부터 4주 사이에 비슷하게

Fig. 7. Rat, sciatic nerve, 2 weeks after phenol drip. Marked degree of interstitial edema (arrows) is noted near perineurium (original magnification  $\times 5,000$ ).

Fig. 8. Rat, sciatic nerve, 4 weeks after phenol drip. Myelin ovoid is noted in the axon of large myelinated fiber (arrows). Myelin sheaths and axons are relatively restored (original magnification  $\times 5,000$ ).

나타났으나 주입군에서 축삭돌기의 위축과 수초에서의 분리가 3일에서 2주 사이에 점적군보다 경미하게 나타났으며 전체모양의 소실은 점적군에서 경미하게 나타났다. 막성소기관과 미토콘드리아의 부종은 점

적군에서 경미하게 나타났고 그 외 두 군간의 전체적 소견은 비슷하였으며 특히 신경조직의 손상과 재생과정은 유사한 양상을 나타내었다.

Fig. 9. Rat, sciatic nerve, 4 weeks after phenol injection. Changes of axons and myelin sheath are almost restored and only focal area of detachment of axon from myelin sheath is remained (arrows)(original magnification  $\times 6,250$ ).

Fig. 10. Rat, sciatic nerve, 6 weeks after phenol drip. Almost all fibers show restoration of normal structures, but myelin of some fibers show still separation of lamellae (arrows)(original magnification  $\times 7,500$ ).

고 찰

신경파괴제로서 폐놀을 흰쥐의 좌골신경에 주입

또는 점적한 후 야기된 뒷다리 운동장애는 폐놀 주입 2주 후부터 호전되어 6주 후에는 거의 정상적인 운동상태를 보였다. 신경조직의 초미세형태학적 변화는 1주 후에 가장 심하게 변성된 상태를 보였다.

폐놀 주입 또는 점적 2주 후부터 신경조직의 재생이 관찰되었고 6주 후에는 정상구조와 유사한 소견을 보였다.

진행된 암환자의 70%는 통증을 가지고 있으며 이 중 80%에서 중등도 이상의 심한 통증과 다발성 통증을 호소한다.<sup>2)</sup> 암성통증을 제거하기 위한 방법으로 마약제재를 비롯해 여러 가지 약물이 사용되고 있으나 약물요법이 시행되는 대부분의 환자에서 구강전조, 소양증, 오심 혹은 구토와 같은 부작용을 동반하게 되며 약 30%의 환자에서는 신경차단이나 신경파괴제의 사용이 요구된다.<sup>22)</sup> 통증조절을 위한 약물요법이나 기타의 고식적인 방법이 통증완화 효과보다 부작용이 더 심하게 나타나거나 통증조절이 안되는 경우 신경파괴제를 사용하게 된다.<sup>23)</sup> 그러나 신경파괴제를 사용하여 통증을 조절하는 방법도 시술에 따른 합병증이나 신경파괴제가 가지는 자체 독성으로 여러 가지 부작용이 야기될 수 있으며 이러한 부작용은 환자에게 통증보다 더 심각한 불편을 초래할 수 있다.<sup>14,24-26)</sup>

알코올은 혀장을 비롯한 소화기계통의 암 등으로 야기되는 상복부 통증을 제거하기 위해 시행하는 복강신경총차단에 많이 사용된다.<sup>3,12)</sup> 알코올은 신경조직으로부터 phospholipid와 cholesterol 및 cerebroside를 추출하여 미토콘드리아와 신경세사 및 Schwann 세포의 세포막 구조를 변성시켜 신경파괴를 한다.<sup>27)</sup> 30% 이하의 저농도 알코올은 직경이 가는 신경섬유와 A-gamma 섬유에 우선적으로 작용하여 선택적 신경파괴효과가 있다고도 하지만<sup>28,29)</sup> 무수알코올은 신경섬유의 크기나 주입 방법에 관계없이 비선택적으로 신경파괴를 일으킨다.<sup>15,18,27)</sup> 따라서 지주막하강이나 말초신경에 알코올을 신경파괴제로 사용하는 경우 A-delta 섬유나 C 섬유와 같은 통증을 전달하는 가는 신경섬유뿐만 아니라 굵은 운동신경섬유도 파괴하여 운동장애나 마비같은 합병증을 일으킬 수 있음을 알 수 있다.

신경파괴제의 비선택적 차단성은 통증만 제거되는 것이 아니라 지각신경이나 자율신경 및 운동신경을 차단시켜 근육마비, 방광 및 항문팔약근 기능소실, 촉각 및 자극감수능력 소실과 감각둔감 등을 야기한다.<sup>13)</sup> 합병증의 발생빈도는 주사부위에 따라 다른데 요추부위 지주막하에서 신경파괴제를 사용할 경우 방광마비가 25~60% 정도로 높게 나타나지만 환자

의 선택이 적절하고 숙련된 시술자가 시행할 경우 합병증의 발생빈도는 약 5~14% 정도라고 한다.<sup>1,30,31)</sup>

알코올과 마찬가지로 폐놀 역시 심한 통증을 제거하기 위한 신경파괴제로 많이 사용되고 있으며 강직성 여성마비나 기타 근육 강직 및 말초혈관질환을 치료하기 위해 말초신경 차단제로도 많이 사용된다.<sup>26,32)</sup> 폐놀을 신경파괴제로 말초신경에 주입하면 초기에는 국소마취제와 같은 효과가 있어 알코올을 사용하는 경우와 비교하면 주사 시 통증이 적으며 점차 신경조직의 단백질을 변성시켜 신경파괴를 일으키므로 이차적으로 신경지배제거(denervation)효과를 나타낸다.<sup>33)</sup> 폐놀의 신경파괴에 관한 선택성(selectivity)에 대해서도 역시 논란이 많은데 Mooney 등과<sup>34)</sup> Burkel과 McPhee는<sup>17)</sup> 병리조직학적 연구에서 모든 크기의 신경섬유를 거의 동시에 변성시킨다고 하였으나 Dodt 등은<sup>35)</sup> 폐놀 주입 후 전기생리학적으로 신경전도를 조사한 연구에서 폐놀차단은 선택성이 있어 가는 C-섬유를 비가역적으로 차단하는 효과를 나타낸다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 폐놀을 주입 또는 점적 후 신경조직의 초미세형태학적 변화는 주입 또는 점적 10분 후 직경이 가는 유수신경섬유와 무수신경섬유가 파괴되고 굵은 유수신경은 보존되는 것으로 나타났으나 1주 후 대부분의 신경섬유가 변성을 일으킨 것으로 관찰되어 굵기에 따른 신경손상 시작시간은 조금 차이가 있었으나 신경파괴의 선택성은 없는 것으로 나타났다.

본 연구에서 폐놀 주입 또는 점적시 미세형태학적 변화는 1주 후에 신경세포의 변성이 가장 심하였고 2주 후에는 축삭돌기의 재생과 재마이엘린화가 나타나기 시작하였으며 6주 후에는 거의 정상구조와 유사한 정도로 회복되었다. 그러나 폐놀을 신경파괴제로 말초신경에 주입한 경우 병리조직학적 소견에 대해서 상반된 보고가 많았는데 Mooney 등은<sup>34)</sup> 토끼와 사람의 말초신경에 폐놀을 주입하였을 때 직경이 가는 신경섬유에 대한 선택적 파괴가 없고 주입 후 8주까지 광범위한 파괴가 지속되므로 신경의 재지배(reinnervation)는 거의 불가능하다고 하였다.

Burkel과 McPhee는<sup>17)</sup> 쥐의 좌골신경에 폐놀 주입 후 2주에 가장 심한 손상을 보이고 14주 후에는 완전히 재생이 된다고 하였다. 또한 이들은 폐놀의 선택적 차단성은 없었으나 작은 축삭보다는 큰 축삭이 변성과 재생에 소요되는 기간이 길다고 보고하였다.

내 신경조직의 재생에 관하여 본 연구에서는 이들보다 약 1주 정도 빠른 소견을 보였다. 이것은 사용한 폐놀의 양이 다른 연구자들 보다 상대적으로 적었거나 좌골신경으로 접근하는 시술과정이나 주사 시에 신경에 대한 직접적인 손상이 없었기 때문이라 생각된다.

폐놀 주입 및 점적 후 나타난 운동마비는 미세형태학적 소견과 유사한 시기에 해당하는 2주 후부터 점차 회복되어 6주 후에는 거의 정상적인 운동상태를 보였는데 Tsukazaki 등은<sup>18)</sup> 좌골신경의 운동신경원(motorneurons) 수를 정량적으로 관찰하기 위한 방법으로 경골근육군(tibial muscular compartments)에 horseradish peroxidase를 주사한 후 역행으로 표시(labeled)되도록 하였는데 폐놀 주입 1~2주 후 표시된 운동신경원의 수는 대조군보다 약 20% 정도 감소되었나 4주 후부터는 운동신경원의 수가 급격히 증가되어 8주 후에는 대조군과 같은 수준으로 회복되었다고 한다. 이들은 5%와 10% 폐놀로 신경차단을 하였는데 주입 2일까지는 10% 폐놀을 사용했을 경우 운동신경원 수가 많이 감소되었으나 시간이 지날수록 두 가지 농도에 따른 차이나 재생과정의 차이를 발견하지 못했다.

조직학적인 소견이 신경 손상을 평가하는데 유용한 방법이기는 하지만 전체적인 운동 및 감각기능을 평가하는데는 walking track분석이 장점이 많다. Kobayashi 등은<sup>36)</sup> 폐놀을 쥐의 좌골신경에 주입한 후 조직학적 관찰과 walking track분석을 시행한 결과 최소 주입 후 4주가 지나야 PLF (print length factor)가 정상적으로 회복되고 TSF (toe-spread factor)는 6주 후에 정상적으로 회복된다고 하여 신경파괴에 따른 조직학적 변화와 운동장애의 회복이 상당한 연관이 있음을 보여주었다. 본 연구에서는 운동장애를 비록 육안적으로 관찰하였으나 운동장애로부터 회복되는 시점과 신경조직의 재생이 이루어지는 시기가 상기 연구자들과는 좀더 빠른 시기로 관찰되기는 했지만 관련이 있음을 분명하였다.

폐놀이나 알코올을<sup>19)</sup> 말초신경에 주입 또는 점적 시 신경조직의 재생과 운동장애의 회복이 분명히 관찰되었다. 따라서 신경파괴제 사용 후 발생한 합병증도 일정한 기간이 경과하면 회복되리라 예상되지만 실제 임상에서 신경파괴의 효과가 장기간 지속되는 경우는 시술 시 주사바늘에 의한 기계적 손상이

영향을 미칠 것으로 생각된다. 신경파괴 후 운동기능의 회복여부와 회복되는데 요구되는 시간에 대한 논란도 많은데 조직학적으로 거의 완전한 재생이 관찰되어도 임상적으로 볼 수 있는 잠재적 운동장애는 신경지배제거로 인한 근육위축이 남아있기 때문이라 한다.<sup>18)</sup> 실제로 폐놀을 사용하여 말초신경을 차단한 후 그 신경이 지배하는 근육의 무게와 근섬유의 지름을 측정하면 신경차단 4주 후에 가장 많이 감소되고 차단 후 5개월이 지나야 정상상태로 회복된다고 한다.<sup>19)</sup> 그러나 신경파괴 후 운동신경원의 10~20%만 남아있거나 혹은 재생되어도 명백한 운동장애는 없을 수 있다고 한다.<sup>18)</sup>

알코올과 폐놀을 비롯한 기존의 신경파괴제들의 효과가 인정되고 있고 실제 임상에서도 많이 사용된다. 그러나 이들은 본 연구와 다른 많은 연구자들의 결과에서 나타나듯이 신경조직 자체를 심하게 파괴하여 시술자로 하여금 여전히 영구적인 합병증의 발생 가능성에 대한 불안을 느끼게 하고 비록 폐놀의 경우 약한 국소마취제의 효과도 있지만 알코올의 경우는 국소마취제로서의 효과는 전혀 없으므로 의식이 있는 환자에게 사용 시 불편함을 줄 수 있다. 최근에는 이러한 기존의 신경파괴제의 단점을 보완하기 위해 여러 가지 방법이 시도되고 있다.<sup>37,38)</sup> 특히 tetracaine의 유도체인 N-butyl tetracaine은 신경조직에 심각한 파괴작용 없이 축삭만 주로 파괴하여 약 2주 정도의 기간 동안 신경차단을 하는 신경파괴제와 같은 역할을 하는 것으로 알려져 있는데<sup>38)</sup> 장차 신경파괴효과가 없이 기존의 신경파괴제만큼이나 혹은 그보다 훨씬 더 작용지속기간이 길고 선택성이 있으며 부작용이 적은 신경차단제에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

본 실험에서 폐놀을 쥐의 좌골신경에 투여한 후 신경조직의 손상과 재생이 일어나는 시기는 운동기능이 소실되고 회복되는 시기와 비슷하였다. 폐놀을 주입하거나 점적한 후 전자현미경상에서 관찰된 신경조직의 미세형태학적 변화는 약제를 투여하는 방법에 따른 차이는 뚜렷하지 않았고, 약제 투여 후 경과된 기간에 따른 변화가 심하였다. 폐놀 주입 10분 후 유수신경의 수초막과 무수신경의 변화가 나타났으며 1시간 후에는 축삭돌기와 슈반세포모양이 변화되기 시작하였다. 24시간 후에는 수초막 변화는 회복되는데 비해 축삭돌기와 슈반세포 변화가 점차

심하였고 1주 후에 가장 심한 변화가 나타났으며 3일 후에 나타난 탐식작용도 이 시기에 활발하였다. 2주 후부터 4주 사이는 축삭돌기 재생과 슈반세포 세포 내 기관들의 증가 및 재마이엘린화가 일어났고 6주 후에는 정상구조와 비교적 유사한 소견을 나타내었다. 따라서 신경파괴제 주입 후 야기될 수 있는 합병증은 몇몇 특수한 경우를 제외하고는 대부분 일시적인 것이며 폐놀에 의하여 손상된 신경조직이 재생되어지는 시기에 해당하는 2주 내지 4주 경에는 합병증의 임상증상도 호전될 것으로 예상된다.

### 참 고 문 헌

- Drechsel U: Treatment of cancer pain with neurolytic agents. *Recent Results Cancer Res* 1984; 89: 137-47.
- Ashburn MA, Lipman AG: Management of pain in the cancer patient. *Anesth Analg* 1993; 76: 402-16.
- Fugère F, Lewis G: Celiac plexus block for chronic pain syndromes. *Can J Anaesth* 1993; 40: 954-63.
- Hakanson S: Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. *Neurosurgery* 1981; 9: 638-46.
- Sweet WH, Poletti CE, Macon JB: Treatment of trigeminal neuralgia and other facial pains by retrogasserian injection of glycerol. *Neurosurgery* 1981; 9: 647-53.
- Waldman SD, Winnie AP: Interventional pain management. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, pp 167-70.
- Wood KM: The use of phenol as a neurolytic agent: a review. *Pain* 1978; 5: 205-29.
- Putnam TJ, Hampton AO: A technique of injection into the Gasserian ganglion under roentgenographic control. *Arch Neurol Psychiatr* 1936; 35: 92-98. Cited from Reid W, Watt JK, Gray TG: Phenol injection of the sympathetic chain. *Br J Surg* 1970; 57: 45-50.
- Kelly RE, Gautier-Smith PC: Intrathecal phenol in the treatment of reflex spasms and spasticity. *Lancet* 1959; 2: 1102-5.
- Raj PP: Practical management of pain. 2nd ed, St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1992, pp 708-10.
- Boucherat RJ: Herpes zoster ophthalmicus with trochlear nerve involvement after alcohol injection into the Gasserian ganglion. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 761-5.
- Thompson GE, Moore DC, Bridenbaugh LD, Artin RY: Abdominal pain and alcohol celiac plexus nerve block. *Anesth Analg* 1977; 56: 1-5.
- Swerdlow M: Medico-legal aspects of complications following pain relieving blocks. *Pain* 1982; 13: 321-31.
- Kaplan R, Schiff-Keren B, Alt E: Aortic dissection as a complication of celiac plexus block. *Anesthesiology* 1995; 83: 632-5.
- 송선옥, 전재규: 알콜을 쥐의 좌골신경에 주입 또는 점액하여 초래된 미세형태학적 변화. *대한마취과학회지* 1992; 25: 337-48.
- Brown DL, Rorie DK: Altered reactivity of isolated segmental lumbar arteries of dogs following exposure to ethanol and phenol. *Pain* 1994; 56: 139-43.
- Burkel WE, McPhee M: Effect of phenol injection into peripheral nerve of rat: electron microscopic studies. *Arch Phys Med Rehabil* 1970; 51: 391-8.
- Tsukazaki T, Ito N, Maeda H, Iwasaki K: Effect of phenol block on peripheral nerve: morphometric and histochemical study in rats. *J Jpn Orthop Assoc* 1993; 67: 473-9.
- Bodine-Fowler SC, Allsing S, Botte MJ: Time course of muscle atrophy and recovery following a phenol-induced nerve block. *Muscle Nerve* 1996; 19: 497-504.
- Luft JH: Improvement in epoxy resin embedding method. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 9: 409.
- Reynolds ES: The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. Cited from Hunter EE: Practical electron microscopy: A beginner's illustrated guide. New York, Praeger Publishers, 1984, pp 389-401.
- Ventafredda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F: A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-6.
- Gale DW, Valley MA, Rogers JN, Poterack KA: Effect of neurolytic concentrations of alcohol and phenol on Dacron and Gore-Tex vascular prosthetic grafts. *Reg Anesth* 1994; 19: 395-401.
- Reid W, Watt JK, Gray TG: Phenol injection of the sympathetic chain. *Br J Surg* 1970; 57: 45-50.
- Markham JW: Sudden loss of vision following alcohol block of the infraorbital nerve. Case report. *J Neurosurg* 1973; 38: 655-7.
- Yadav SL, Singh U, Dureja GP, Singh KK, Chaturvedi S: Phenol block in the management of spastic cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 1994; 61: 249-55.
- Woolsey RM, Taylor JJ, Nagel JH: Acute effects of topical ethyl alcohol on the sciatic nerve of the mouse. *Arch Phys Med Rehabil* 1972; 53: 410-4.

28. Nathan PW, Sears TA: Effects of phenol on nervous conduction. Cited from Bodine-Fowler SC, Alsing S, Botte MJ: Time course of muscle atrophy and recovery following a phenol-induced nerve block. *Muscle Nerve* 1996; 19: 497-504.
29. Hariga J, Tardieu G, Tardieu C, Gagnard L: Effect de l'Application d'Alcool dilué sur le nerf; Partie 1. confrontation de l'Etude Dynamographique et de l'Etude hisologique chez le chat Décébré. Cited from Woolsey RM, Taylor JJ, Nagel JH: Acute effects of topical ethyl alcohol on the sciatic nerve of the mouse. *Arch Phys Med Rehabil* 1972; 53: 410-4.
30. Gerbershagen HU: Neurolysis. Subarachnoid neurolytic blockade. *Acta Anaesthesiol Belg* 1981; 32: 45-57.
31. Churchill-Davidson HC: A practice of anaesthesia. 5th ed, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1984, pp 893-935.
32. Loubser PG: Epidural phenol administration for iliopsoas hypertronicity. *Anesth Analg* 1995; 80: 639-40.
33. Felsenenthal G: Pharmacology of phenol in peripheral nerve blocks: a review. *Arch Phys Med Rehabil* 1974; 55: 13-6.
34. Mooney V, Frykman G, McLamb J: Current status of intraneuronal phenol injection. *Clin Orthop* 1969; 63: 122-31.
35. Dodt HU, Strichartz GR, Zimmermann M: Phenol solutions differentially block conduction in cutaneous nerve fibers of the cat. *Neurosci Lett* 1983; 42: 323-7.
36. Kobayashi J, Mackinnon SE, Langer JC, Hertl MC, Hunter DA, Tarasidis G: The effect of ammonium sulfate injection on peripheral nerve. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13: 389-96.
37. Kizelshteyn G, Bairamian M, Inchiosa MA, Chase JE: Enhancement of bupivacaine sensory blockade of rat sciatic nerve by combination with phenol. *Anesth Analg* 1992; 74: 499-502.
38. Wang GK, Vladimirov M, Quan C, Mok WM, Thalhammer JG, Anthony DC: N-butyl tetracaine as a neurolytic agent for ultralong sciatic nerve block. *Anesthesiology* 1996; 85: 1386-94.