

자율신경계 중 척수의 영치부분을 교감신경으로 분류해야 한다는 주장을 둘러싼 논쟁에 대해

임희원¹, 이현수²

¹계명대학교 의과대학 의학과, ²계명대학교 의과대학 의료정보학교실

A Critical Review on the Argument that the Sacral Division of the Autonomic Nervous System should be Classified as the Sympathetic Nervous System

Heewon Yim¹, Hyunsu Lee²

¹Medical Course, School of Medicine, Keimyung University

²Department of Medical Informatics, School of Medicine, Keimyung University

Abstract : The autonomic nervous system was differentiated on the basis of the observations and claims of Gaskell and Langley more than a century ago. In 2016, a study was published arguing that the classification of the autonomic nervous system should also be redefined in light of the recent development of molecular biology tools that were unavailable at the time. The paper argued that the sacral division, which had been classified as the parasympathetic nervous system, should be classified as the sympathetic nervous system, like other spinal cord divisions, which sparked considerable debate. In this review, the classification of the sacral division, as well as the idea of the autonomic nervous system, are investigated, along with the arguments that support them. Various perspectives, including anatomical, physiological, and pharmacological criteria for identifying the sympathetic and parasympathetic nervous systems, were applied to a review of the sacral division. The function and anatomy of the autonomic nervous system in the pelvic region, where the target organs of the sacral division are located, were also reviewed. As a result, it was determined that classifying the sacral division as sympathetic is more or less inappropriate and would rather cause confusion in the clinical field. In spite of this, it appears important to reevaluate the current understanding of anatomy, including the autonomic nervous system, in light of the advancement of molecular biology technology and the accumulation of knowledge.

Keywords : Autonomic nervous system, Sacral division, Molecular biology, Lower urinary tract, Male external genitalia

서론

저자(들)는 '의학논문 출판윤리 가이드라인'을 준수합니다.

저자(들)는 이 연구와 관련하여 이해관계가 없음을 밝힙니다.

Received: December 8, 2022; **Revised:** December 15, 2022;

Accepted: December 16, 2022

Correspondence to: 이현수 (계명대학교 의과대학 의료정보학교실)

E-mail: neuroana@kmu.kr

우리가 현재 사용하고 있는 자율신경계통에 대한 명명법은 Gaskell이 발견한 사실에서 기반해 Langley가 명명한 구분에 기반하고 있다[1,2]. 이 구분은 100년 전에 만들어져

그동안 해부학적 관찰, 약리학적, 생리학적 실험 결과 그리고 임상적 관찰 결과들로 뒷받침되어 많은 사람들이 사용하고 있는 개념이다. 하지만 Gaskell과 Langley의 시대에는 사용하지 않았던 분자생물학적 기술들과 그에 따른 지식들이 최근 들어 발전했고, 그에 따라 새로운 유형의 신경세포가 분류되고 명명되기도 한다[3]. 마찬가지로 분자생물학적 기술과 근거에 기반해 자율신경계에 대한 분류도 새로 정의해야 한다는 논문이 2016년에 출판되었다[4]. 본 논문에서는 2016년에 출판된 Espinosa-Medina 등[4]의 논문 이후 발생한 논쟁과 그 근거를 살펴보고, 자율신경계의 개념에 대해 다시 고찰하고자 한다.

Espinosa-Medina 등[4]의 핵심 주장은 다음과 같다. 기존에 부교감신경이라고 명명된 영치부분(sacral division)은 교감신경인 등허리부분(thoracolumbar division)과 분자생물학적 특징이 일치하며, 머리부분(cranial division)과는 다르다는 것이다. 또한 영치부분의 신경절이전섬유가 연결하고 있는 말초신경절인 골반신경절의 분자생물학적 특징 또한 다른 교감신경절과 유사하며, 머리에 있는 부교감신경절과는 다르다는 것이다. 이러한 관찰 결과를 바탕으로 그들은 영치부분을 부교감이 아닌 교감으로 구분해야 한다고 주장한다. 이렇게 새로 명명했을 때, 척수에서 유래하는 자율신경은 모두 교감신경으로, 뇌줄기에서 유래하는 자율신경은 모두 부교감신경으로 간단히 정리된다. 이들의 주장을 뒷받침하는 자세한 근거는 다음 절에서 살펴보기로 한다. 이들의 주장은 일견 단순해 보이고, 더 직관적으로 보이기도 한다. 그러나 이후 이 논문에 대한 반박이 유래없이 많이 제기되었다. Espinosa-Medina 등[4]의 논문이 실렸던 사이언스(Science) 학술지에 해당 논문을 반박하는 편지(letter)가 두

편 출판되어 논쟁이 시작되었고, 자율신경계를 주로 다루는 학술지인 Clinical Autonomic Research 등에 반박 논문들과 원 연구팀의 재반박 논문이 잇달아 실리며 논쟁이 지속되었다.

반박 논문들은 Espinosa-Medina 등[4]이 보여준 데이터에 대해서는 의심하지 않는다. 다만 그것을 해석하는 방법에 대해 의견을 달리한다. 반박들의 핵심만 요약하면, 분자생물학적 특징만으로 자율신경계를 재구분하는 것은 자율신경계통과 관련한 해부학적, 생리학적, 약리학적, 임상적 관찰 결과들에 대해 충분히 고려하지 않은 선부른 명명이라는 것이다. 또한 새로운 구분은 임상 의료 현장에 혼란을 줄 수 있다고 주장한다. 게다가 Espinosa-Medina 등[4]이 제안하는 명명법은 이미 오래 전에 제기되었던 것으로 새로운 주장도 아니라고 한다[5].

다음 첫 번째 절에서는 Espinosa-Medina 등[4]의 주장과 그 근거를 살펴보고, 두 번째 절에서 논쟁의 쟁점을 분자생물학적 관점, 기능적 관점, 생리약리적 관점, 해부조직학적 관점으로 구분해 소개한다(Table 1). 세 번째 절에서는 골반의 속 표적장기 중 하부요로, 생식기관의 자율신경계통 기능과 관련한 논쟁을 정리하고 마지막 절에서는 자율신경계통 명명을 둘러싼 논쟁에 대해 고찰하고자 한다.

1. 영치부분이 교감신경이라는 주장과 근거

Espinosa-Medina 등[4]의 주장을 뒷받침하는 분자생물학적 근거는 다음과 같다. 미주신경(vagus nerve)의 등쪽운동핵(dorsal motor nucleus)에는 *Phox2b* 및 *Phox2a*가 발현되지만, 척수의 등부분(thoracic division)과 영치부분의 중간

Table 1. Argument and rationale for the classification of the sacral division

	Espinosa-Medina et al [14]	Rebuttal
Interpretation of molecular biological experiment results	The sacral division is similar to the thoracolumbar division, so it is classified as sympathetic.	Interpretation as the difference between the cranial and spinal cord part.
Sympathetic and parasympathetic antagonism	No antagonism was observed in the target organ of the sacral division.	In addition to the sacral, there are many organs in which no clear antagonistic action is observed.
Neurotransmitters in postganglionic fibers	There are cases in which sympathetic and parasympathetic communication cannot be divided by neurotransmitters secreted by postganglionic fibers.	With few exceptions, most of them are well classified as sympathetic and parasympathetic.
Pelvic ganglion complexity	The pelvic ganglion is molecularly genetically and neuroanatomically similar to the sympathetic ganglion.	The pelvic ganglion is a mixture of parasympathetic and sympathetic parts, so there may be similarities, but functional differences.

기둥(intermediate column)에서는 *Phox2b* 및 *Phox2a*가 발현되지 않았다. 반대로 척수의 등부분과 영치부분의 중간기둥에서는 *NOS*가 발현되지만, 미주신경의 등쪽운동핵에서는 발현되지 않았다. 이러한 관찰 결과는 *Phox2b* 유전자 결손 생쥐(knock-out mice)와 *Olig2* 유전자 결손 생쥐에서 관찰되는 결과와도 일관되었다. *Phox2b* 유전자 결손 생쥐에서는 미주신경의 등쪽운동핵이 발달하지 않았고, 척수의 등부분과 영치부분의 중간기둥이 발달했으나, *Olig2* 유전자 결손 생쥐에서는 반대로 등, 영치부분의 중간기둥이 발달하지 않았고, 미주신경의 등쪽운동핵이 발달하였다.

전사인자를 보면 미주신경의 등쪽운동핵과 등-영치부분은 각각 *Tbox*와 *Fbox*라는 다른 전사인자를 발현하고 있었다. 이에 대해 척수의 내장운동신경세포(visceral motor neuron)인 교감신경세포가 몸운동신경세포(somatic motor neuron)와 같이 발생하기 때문에 *Oligo2* 의존적이라고 설명한다. 진화생물학적으로 척수의 내장운동신경세포는 몸운동신경세포에서 유래했기 때문에 전사인자 의존성에 대한 결과는 타당해 보인다[6].

Espinosa-Medina 등[4]은 또한 말초신경절(peripheral ganglia)의 차이에도 주목했다. 머리부분(cranial part)에 있는 부교감신경절에서는 *Hmx2/3*가 발현되지만, 척주옆신경절(paravertebral ganglia)과 골반신경절(pevic ganglia)에서는 그렇지 않았다. *Iset1/Gata3/Hand1*의 발현 양상은 그 반대였다. 즉 영치부분이 연결하고 있는 골반신경절의 유전자 발현패턴은 교감신경절의 발현패턴과 일치했다.

말초신경절에 있는 신경절이후신경세포의 발생에 대해서 유전자 결손 생쥐를 이용해 Espinosa-Medina 등[4]이 실험한 결과, *Olig2* 유전자 결손 생쥐에서는 신경절이전신경세포가 발달하지 않았는데, 그럼에도 불구하고 골반신경절의 신경절이후신경세포의 발달에 큰 이상이 발견되지 않았다. 이는 교감신경절 발달의 특징이다. 부교감신경절의 신경세포의 발달에는 신경절이전섬유로부터의 슈만세포 이동(Schwann cell migration)이 필요하기 때문이다[7,8].

종합하면 Espinosa-Medina 등[4]은 분자생물학적 발현 패턴의 유사성과 유전공학적 실험 결과의 유사성을 바탕으로 등허리영치부분(thoraco-lumbar-sacral division)을 하나로 묶어 교감신경계라고 명명해야 한다고 주장한다.

2. 영치부분의 교감-부교감 분류 논쟁

1) 분자생물학적(유전학적) 관점으로 해석할 때

우선 분자생물학적인 관점에서 Espinosa-Medina 등[4]이 보여준 실험 결과 자체를 부정하는 반박 논문은 없었다. 그러나 그것의 해석에 대해서는 의견을 달리했다. 반박하는 논

문들은 Espinosa-Medina 등[4]이 보여준 실험 결과를 머리부분과 척수부분의 차이로 해석해야 하며, 자율신경계의 용어인 부교감신경계와 교감신경계를 명명하는 근거로 제시하기에는 부적합하다고 주장한다[9,10]. 애초에 Langley가 자율신경계를 구분했을 때 분자생물학적 결과나 발달생물학적 결과를 사용한 것이 아니기 때문이다[2]. 그보다는 허리와 영치의 척수내장날신경(spinal visceral efferent fibers)의 기능 차이에 집중해야 한다고 반박한다. Langley가 중추신경계에서 나오는 자율신경계 중 등허리부분을 교감신경계로 묶어 명칭한 이유는 이 곳에서 나오는 교감신경계가 몸 전체를 지배하고, 또한 척주옆교감신경사슬(paravertebral sympathetic chain)에서 연결하는 특성을 공유하기 때문이다. 그에 반해 목틈새(cervical gap)와 아래허리틈새(lower lumbar gap)보다 위와 아래에 있는 머리부분과 영치부분은 몸 전체를 지배하기보다는 일부만 지배를 한다. 또한 척주옆신경절을 통과하지 않는다. 이런 점에서 영치부분은 등허리부분과 다르기 때문에 교감신경으로 분류할 수 없다고 주장하는 것이다.

2) 교감신경과 부교감신경의 일반적 차이

교감신경과 부교감신경의 기능적 특징을 다시 살펴보면 Espinosa-Medina 등[4]의 주장에서 놓치고 있는 부분이 드러난다.

첫째, 교감신경은 피부조직에 신경지배를 보내지만, 부교감은 그렇지 않다. 이런 관점에서 영치부분은 피부를 신경지배하지 않기 때문에 교감으로 분류하기 어렵다. 물론 부교감신경 중에도 피부조직을 지배하는 경우가 있기 때문에, 피부신경지배 여부에 기반한 교감-부교감 구분이 엄격하진 않다. 대표적인 예외로 입술 부분의 혈관확장(vasodilatation)이 부교감신경에 의해 지배된다는 보고가 있다[11].

둘째, 체온조절은 교감에 의해 주로 조절된다. 위의 주장과 같은 맥락으로 피부순환, 체모근 자극, 땀샘 조절, 갈색지방 연소 등이 교감신경계에 의해 주로 조절되지만, 영치부분에는 이런 기능이 없다[10].

셋째, 혈압 역시 주로 교감신경에 의한 심혈관계와 콩팥 조절로 이루어진다. 그러나 영치부분은 혈압 조절과 관련해 큰 역할을 하고 있지 않다[10]. 부교감신경계 중 미주신경은 심장에 대한 교감신경성 흥분을 억제함으로써 혈압 조절에 관여한다.

넷째, 신경전달물질을 보면 교감신경의 신경절후섬유에서 분비되는 것은 대부분 아드레날린성이고, 부교감신경의 경우에는 대부분 콜린성이다. 영치부분의 신경절후신경섬유에서는 아세틸콜린이 주로 분비된다[12]. 교감신경에서도 예외적으로 콜린성 분비가 관찰되는데 이와 관련한 논쟁은 다

음 3항에서 다루고자 한다.

다섯째, 척주옆교감신경사슬이 아닌 교감신경절은 주로 큰 혈관에 인접해 있다. 그러나 부교감신경절은 표적장기에 있거나 그에 인접해 있다. 영치부분을 보면 골반신경절은 교감신경과 부교감신경이 뒤섞여 있는데, 이것과 관련한 논쟁 역시 다음 4항에서 다루고자 한다.

여섯째, 교감신경의 신경절이전 신경세포는 척수의 가쪽뿔(lateral horn)에서 일어난다. 그러나 영치척수에는 가쪽뿔이 없다. 따라서 해부학적 관점에서 영치부분에서 일어나는 부교감신경은 가슴허리부분에서 일어나는 교감신경과 다르다.

3) 신경절후섬유가 분비하는 신경전달물질과 관련한 쟁점

영치부분의 신경절이후섬유에서 분비되는 신경전달물질이 아세틸콜린인 것은 익히 잘 알려져 있는 사실이다. 골반신경(pelvic nerve)을 자극했을 때 나오는 반응은 무스카린성 작용제(muscarinic agonist)인 pilocarpine을 주었을 때 나오는 반응과 같다[13]. 그래서 영치부분이 부교감신경계라는 주장에 힘이 실린다. 하지만 신경절후섬유가 콜린성이라고 해서 반드시 부교감신경계로 구분될 근거는 없다고 Espinosa-Medina 등[14]은 주장한다. 그들은 그 근거로 콜린성 교감신경의 존재를 든다. 교감신경계로 이미 구분되어 있는 신경 중에서 아세틸콜린을 분비하는 것들이 있기 때문에, 영치부분이 콜린성이라 할지라도 교감신경계로 분류되는 데 문제가 없다는 주장이다.

일찍이 Dale과 Feldberg [15]가 발견한 땀샘을 지배하는 교감신경으로부터 콜린성 교감신경의 존재가 알려져 왔다. 콜린성 교감신경은 뼈바깥막과 근육동맥에서도 발견된다[16,17]. 또한 골반의 부교감신경이라고 알려진 신경세포에서 티로신 수산화효소(tyrosine hydroxylase)가 발견된다는 증거가 있어, 노르아드레날린이 합성되어 분비될 수도 있다는 추정이 가능하다[18]. 이런 근거를 바탕으로 신경절후섬유에서 분비되는 신경전달물질이 아드레날린인지 아세틸콜린인지 여부로 교감신경과 부교감신경을 결정할 수 없다고 주장한다[14].

그러나 Horn [10]에 따르면, 콜린성 교감신경은 땀샘과 뼈바깥막 등에 한정된 예외이다. 또한 이러한 콜린성 교감신경은 애초에 노르아드레날린 분비성 표현형에서부터 기원하여 표적 기관의 환경인자로 인해 콜린을 분비하게 된다. 이때 gp130이라는 사이토카인 수용체가 관여한다는 것이 알려져 있다[19]. 따라서 등허리 수준에서 발견되는 콜린성 뉴런의 기원은 교감신경이라고 Horn [10]은 주장한다.

또한 티로신 수산화효소가 발견된다고 해서 반드시 노르아드레날린을 분비하지는 않는다. 머리부분의 부교감신

경 중에도 티로신 수산화효소가 발현되는 신경세포가 있는데, 노르아드레날린을 합성하거나 분비하지 않는다[20,21]. 골반신경절의 부교감신경 중에서도 티로신 수산화효소를 발현하는 신경세포가 5% 정도 존재한다는 보고가 있지만, 이 신경세포들의 신경전달물질이 무엇인지는 명확하진 않다[22].

종합하면 교감신경에서 노르아드레날린이 분비되고, 부교감신경에서 아세틸콜린이 분비된다는 일반적인 사실은 몇몇 예외를 제외하고는 잘 들어맞는 편이다. 이런 기준으로 볼 때 영치부분을 부교감신경계로 분류하는 것이 합당해 보인다.

4) 골반신경절의 복잡성

Espinosa-Medina 등[4]이 보여준 결과에 의하면 골반신경절의 분자유전학적 특징은 교감신경절의 특징을 띤다. 그러나 분자유전학적 증거만으로 골반신경절이 완전히 교감신경절이라고 볼 수는 없다고 다른 저자들은 반박한다[9,23].

그 이유는 골반신경절의 복잡성에 있다. 골반신경절은 영치부분뿐만 아니라, 허리부분에서도 신경절이전섬유를 받기 때문에, 교감신경절이후신경세포에 해당하는 신경세포도 존재하기 때문이라는 것이다. 골반신경절에는 콜린성 신경세포와 노르아드레날린성 신경세포가 뒤섞여 있다. 이 중 콜린성 신경세포의 대부분은 영치부분에서 유래한 신경과 연결하고, 노르아드레날린성 신경세포는 허리부분에서 유래한 신경과 연결한다[24]. 골반신경절의 NO 분비 신경세포(nitroergic neuron)는 위허리(upper lumbar)부분의 지배를 받는다[25,26]. 골반신경절 자체에 교감과 부교감신경세포가 혼합된 특징이 Espinosa-Medina 등[4]의 결과에 반영된 것이라고 해석할 수 있다. 즉 *Olig2* 유전자 결손 생쥐에서 교감신경절과 유사한 패턴으로 골반신경절이 발달된 것은 교감신경성 신경세포 부분이 발달했기 때문이라는 것이다[18,27]. 그러므로 골반신경절이 교감신경절과 발달유전학적 특징을 보이더라도 이상한 일이 아니다[9].

Espinosa-Medina 등[14]은 위와 같은 지적에 대해 여러 수준의 척수로부터 신경지배를 받는 골반신경절의 특징은 아래장차간막신경절(inf. mesenteric ganglion), 대동맥앞신경절(pre-aortic ganglion) 등과 교감신경절의 특징에 더 가깝다고 반박한다. 그러나 근거로 든 교감신경절은 기능적인 면이나 분비하는 신경전달물질의 측면에서 볼 때 순수한 교감신경절에 해당한다. 그에 반해 골반신경절은 혼합신경절이기 때문에 이를 근거로 골반신경절을 교감신경절로 분류할 수는 없을 듯하다.

척주옆신경절에도 콜린성 신경세포가 있어 혼합신경절로

볼 수 있을 법도 하지만, 이들은 표적장기의 특징 때문에 표현형이 변화된 예외로 취급하는 것이 옳다[10]. 골반신경절에는 애초에 교감성, 부교감성 신경세포가 섞여 있는데, 그 이유는 배뇨, 배변, 생식 등의 기능이 복잡하게 조절되어야 하기 때문이라고 볼 수 있다. 이러한 기능을 담당하는 표적장기들-아래요로(lower urinary tract), 뒤창자(hindgut), 바깥생식기관(external genitalia)-에서 자율신경계통의 기능은 비교적 잘 알려져 있다. 표적장기들의 복잡한 기능 때문에 교감신경과 부교감신경의 활성화는 때론 길항적으로 보이기도 하고 때론 협력적으로 보이기도 한다. 다음 3절에서 표적장기를 중심으로 한 논쟁을 다루고자 한다.

3. 아래요로와 바깥생식기관을 중심으로 한 논쟁

이번 절에서는 허리-엉치부분의 자율신경계통의 표적장기 중 아래요로와 바깥생식기관의 교감-부교감 신경의 기능과 해부조직학에 대해 간단히 살펴본 후, 엉치부분의 교감-부교감 분류에 대한 논쟁을 다룬다.

1) 아래요로의 자율신경계통과 관련한 논쟁

아래요로에서 교감과 부교감이 관여하는 대표적인 생리 기능은 배뇨와 저장이다. 배뇨와 저장은 방광, 요도, 골반가로막과 각 장기를 담당하는 말초신경, 중추신경회로의 협동으로 작용한다. 연수에 있는 다리뇌배뇨중추(pontine micturition enter)와 수도관주위회색질(periaqueductal gray)이 배뇨중추로서 방광충만압을 감지하는 들신경의 신호를 받는다. 날신경은 등허리부분에서 교감신경인 아랫배신경, 엉치부분에서 부교감신경인 골반내장신경(pelvic splanchnic nerve)과 체성신경인 음부신경(pudendal nerve) 등이 나와 각 장기에 신호를 보낸다. 골반내장신경이 방광의 장막(serosa), 몸통(body), 바닥(fundus)의 배뇨근에 연결하여 방광벽의 수축을 유도하며, 방광목(neck of bladder)부분과 속요도조임근에 아랫배신경이 연결하여 수축을 유발한다. 방광벽의 몸통, 바닥의 배뇨근에 대한 아랫배신경의 연결은 아직 실험적으로 입증되지 않았으나 교감신경성 수용체(beta 3 receptor)가 관찰되며, 이 수용체가 방광벽의 이완을 유도한다고 알려져 있다. 바깥요도조임근과 골반가로막에는 음부신경이 연결하여 수축을 유도한다.

교감과 부교감신경이 방광에 연결하는 해부학적 사실을 바탕으로 자율신경계통이 배뇨에 작용하는 기전을 설명하면 다음과 같다. 배뇨 시에는 부교감이 활성화되어 방광몸통과 바닥이 수축하고 교감신경과 체성신경이 억제되어 요도조임근과 방광목이 이완된다. 반대로 저장 시에는 교감신경과 체성신경이 활성화되어 방광몸통과 바닥이 이완되고 요

도조임근과 골반가로막이 수축한다. 부교감신경은 억제되어 방광몸통과 바닥의 수축이 억제된다. 평소에는 저장 관련 자율신경계통이 활성화되어 있다가 역치 이상의 방광충만압이 들신경을 통해 수도관주위회색질에 전달되면 배뇨 관련 자율신경계통이 활성화되어 요의와 배뇨반사가 유도된다[28].

Espinosa-Medina 등[14]은 교감신경과 부교감신경이 기능적으로 길항작용을 해야 하지만 엉치부분이 담당하는 아래요로에서 길항작용을 관찰할 수 없기 때문에 교감신경으로 통합해야 한다고 주장한다. 그 근거로 몇가지 실험 논문을 제시하였으며 주장을 요약하자면 다음과 같다.

첫째, 골반내장신경(엉치부분 기원)에 의한 배뇨근의 수축작용은 관찰되는 반면, 아랫배신경(등허리부분 기원)에 의한 이완작용은 관찰되지 않는다. Langley 역시 배뇨근에서 교감과 부교감의 길항작용을 명확하게 증명하지 못하였고 등허리와 엉치부분 모두 배뇨근의 수축작용만 담당한다고 주장하였다[29]. 또한 Sherrington [30]에 따르면 배뇨근에 작용하는 날신경핵은 등허리부분과 엉치부분에 모두 있으나 두 부분의 기능은 명확히 구분되지 않는다. 여러 포유류를 대상으로 한 실험에서도 수축작용은 보이는 반면 이완작용은 관찰할 수 없었다[31-33].

둘째, 배뇨근에 작용하는 교감신경부분은 사실상 없다. 아랫배신경을 절단한 실험에서 방광용적이 감소했으나 배뇨근에 직접 연결하는 교감신경을 찾진 못했다[34,35]. 그리고 교감신경의 전달물질인 노르아드레날린이 선천적으로 생성되지 않는 사람을 대상으로 한 연구[36]와 등허리척수의 교감신경이 손상된 환자를 대상으로 한 연구[37]에서 배뇨기능이 정상으로 보고되기도 하였다. 다만 배뇨기능 시 아랫배신경이 활성화되기도 하는데 De Groat와 Lalley [38]는 이를 길항이 아닌 골반내장신경과의 상승작용이라고 설명하였다.

위의 내용을 기반으로 Espinosa-Medina 등[14]은 배뇨작용이 완전한 길항작용이라 판단할 수 없으며, 길항작용이 아닌 이상 등허리부분과 엉치부분을 교감과 부교감으로 명확히 구분지어 명명할 수 없다고 하였다. 이에 따라 엉치부분을 교감으로 구분해야 한다는 것이다.

관련 근거자료와 현재까지 정립된 이론을 바탕으로 Espinosa-Medina 등[14]의 주장을 검토해 보면 논박의 여지가 있다. 먼저 Espinosa-Medina 등[14]이 사용한 근거들은 19세기 후반~20세기에 해당하는 논문들로 대략 근 30년간의 실험적 데이터들을 반영하지 못하였다. 둘째, 방광배뇨근에 대한 교감과 부교감신경의 작용을 배뇨와 저장과 관련한 자율신경계통 전체의 길항작용 부재로 확대 해석하였다. 배뇨와 저장의 길항작용에는 방광배뇨근뿐만 아니라 요도조임

근, 골반가로막이 모두 관여한다. 방광배뇨근에 대해 교감과 부교감신경이 명확한 길항작용을 하지 않는다는 점은 근거가 충분해 보이나, 방광, 요도조임근, 골반가로막의 협동이라는 측면에서 이루어지는 배뇨와 저장이라는 자율신경계통의 길항작용을 간과할 수는 없다. 마지막으로 교감신경이 손상된 환자의 배뇨 기능이 정상이라는 연구를 근거로 들고 있는데, 해당 연구를 살펴보면 배뇨의 기능은 정상이었으나 빈뇨가 존재한다고 기술되어 있다[37]. 다시 말해 교감신경의 손상이 배뇨(부교감담당)에 길항하는 저장 기능의 손상으로 이어졌다는 점을 알 수 있다.

교감신경이 방광에 대해 부교감신경과 동일한 크기의 작용을 하는지는 여전히 불분명하다. 그 점을 고려한다고 하더라도 배뇨와 저장에 대해 교감과 부교감의 길항작용이 전혀 없다고 결론지을 수 없으며, 영치부분을 교감신경으로 새로 명명하자는 주장은 과도해 보인다.

2) 남성생식기관의 자율신경계통과 관련한 논쟁

바깥생식기관은 자율신경계통과 체성신경계에 의해 지배를 받는다. 자율신경계통에는 노르아드레날린성 교감신경계, 콜린성 부교감신경계에 더해 비아드레날린성, 비콜린성 섬유(non-adrenergic, non-cholinergic fiber; NANC)도 포함된다. NANC가 분비하는 신경전달물질은 Neuropeptide Y (NPY), calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP), nitric oxide (NO) 등이 있다[39]. 해부학적으로는 척수에서 출발한 자율신경계통은 허리내장신경(lumbar splanchnic nerve), 아래창자간막신경절(inferior mesenteric ganglion), 위아랫배신경얼기(superior hypogastric plexus), 골반신경(pelvic nerve), 아랫배신경(hypogastric nerve) 등 다양한 경로를 통해 골반신경얼기(pelvic plexus)에 도착한다. 골반신경얼기는 아랫배신경과 골반신경이 섞인 형태이다. 바깥생식기관을 지배하는 자율신경계통 경로의 복잡성과 신경전달물질의 다양함 때문에 분류나 명명과 관련한 논쟁 역시 복잡한 양상을 띤다. 남성의 바깥생식기관에 작용하는 자율신경계통의 기능, 즉 발기, 사정에 자율신경계통이 어떻게 작용하는지에 대해 살펴보면 논쟁을 검토하자.

발기는 신호가 어디서 시작되느냐에 따라 두 가지로 나눌 수 있다. 첫 번째는 반사적(reflexogenic) 발기로 생식기관-주로 성기-을 자극하여 일어난다. 두 번째는 심리적(psychogenic) 발기다. 이것은 시정각을 포함해 뇌로 들어오는 성적인 신호나 자극 또는 뇌에서 생성된 성적 판타지로 인해 일어난다.

해부학적으로 반사적 발기는 체성신경계에 속한 음부신경(pudendal nerve)과 자율신경계통(부교감)에 속한 해면체신경(cavernous nerve)이 감각신호를 척수의 영치부분으로 전

달하고, 부교감신경 경로를 거쳐 해면체신경이 날신경을 전달하는 경로를 따른다. 반사적 발기 역시 뇌의 영향하에 있지만, 영치부분이 온전하다면 반사적 발기가 일어날 수 있다. 즉, 영치부분보다 윗수준에서 완전손상(complete lesion)이 있어 영치부분과 뇌 사이의 신호전달이 불가능한 척수손상 환자에서도 반사적 발기는 관찰된다.

심리적 발기는 생식기관의 자극 없이도 일어날 수 있으며, 자율신경계통 중 허리부분이 관여한다. 즉 발기라는 현상에 부교감이라고 알려진 영치부분 말고 교감인 허리부분도 관여하는 것이다. 바로 이런 점 때문에 Espinosa-Medina 등[14]은 교감신경과 부교감신경 분류를 재고해야 하고, 영치부분도 교감신경이라고 불려야 한다고 주장한다.

교감신경인 아래허리부분에 발기를 일으키는 신경 성분이 있다는 것은 일찍이 19세기에 토끼의 위아랫배신경얼기를 자극할 때 관찰된 발기 현상을 통해 알려졌다[40]. 그 외 아래창자간막신경절의 가지[41], 영치척수 제거 이후 남아 있는 교감신경경로[42], 아랫배신경[43] 등 다른 교감신경경로를 자극했을 때 발기가 일어나는 것이 보고되었다. 그렇기 때문에 척수 손상으로 인해 허리척수와 영치척수 사이에 완전손상이 있는 경우에도 허리부분에서 유래한 경로를 통해 심리적 발기가 일어난다[44,45]. 물론 척수손상이 없는 상태에서 일어나는 심리적 발기에 허리부분이 얼마나 관여하는지는 아직 잘 모른다. 발기를 유도하는 허리부분 유래 교감신경은 발기를 억제하는 교감신경 경로, 즉 혈관수축을 일으키는 경로와는 달라야 할 것이다. 발기를 유도하는 허리부분 유래 교감신경이 골반신경-해면체신경 경로를 따라 작용할 때 영치부분에서 유래한 부교감신경과 같은 신경절이 후신경세포와 연결하고 있는지는 분명치 않다. 실제 발기가 일어나는 성교나 자위 시에는 반사적 발기와 심리적 발기가 협동적으로 작용하기에 허리부분과 영치부분이 모두 발기에 관여한다. 이런 특징 때문에 Espinosa-Medina 등[14]은 영치부분도 교감신경으로 분류해야 한다고 주장한다.

사정 시에는 교감신경계가 남성의 정관, 정낭, 전립샘, 요로 등의 민무늬 근육을 수축시킴으로써 정액이 방출된다. 사정과 관련해 부교감신경계의 역할이 무엇인지는 분명치 않다. 비록 생식기관의 정액 방출 경로에 무스카린성 콜린 수용체가 있다는 보고가 있지만[46-48], 교감성분과 부교감성분이 섞여 있는 골반신경을 자극했을 때 사정은 관찰되지 않는다[49,50]. 교감성분만 있는 아랫배신경을 자극했을 때 사정이 관찰되는 것과 대조적이다[48-50]. 이러한 이유로 Clement와 Giuliano [39]는 교감신경계가 아드레날린성과 콜린성 자극 모두를 담당할지도 모른다는 추측을 한다. 자극실험이 보여준 결과와 마찬가지로 교감신경계의 손상이 생겼을 때, 무사정증(anejaculation)이나 역행성 사정

(retrograde ejaculation) 같은 문제가 발생한다[51,52]. 또한 척수손상 환자라도 아랫배신경 자극으로 사정을 유도해 정액을 얻을 수 있다는 면에서 사정과 관련해서는 교감신경계가 주도적으로 역할을 하는 것으로 보인다[53].

그동안 살펴보았듯 발기는 부교감, 사정은 교감이 담당한다고 자율신경계의 역할을 이분법적으로 단순화시킬 수는 없다. 그래서 Jänig [54]는 적어도 성기능에서 하는 교감과 부교감신경계의 역할을 분리할 수 있는 것이 의문스럽다고 표현했다. 그는 비슷한 성기능 역할을 하는 자율신경계의 신경세포 그룹이 허리팽대(lumbar enlargement)로 인해 분리된 것이 아닌가 하는 추측을 제시한다. 그렇다고 해서 허리부분과 영치부분 전체를 한 부류로 묶을 수 있다고 주장하는 것은 아니다. 성기능에 관여하는 신경세포 그룹들의 해부학적 위치가 허리부분과 영치부분에 퍼져 있어, 기능적 분류와 해부학적 위치가 완벽하게 들어 맞지 않다고 말하는 것이다. 만약 허리영치부분을 묶어 교감으로 분류한다면, 그것이 성기능에 국한된 분류라 할지라도 임상현장에서 교감신경계 작용 약물만을 사용하게 할 오해를 불러일으킬 수 있다[9]. 하지만 현실적으로 진료현장에서 사용해진 약물은 교감신경계 작용 약물에 국한되어 있지 않다.

고찰 및 제언

자율신경계의 교감, 부교감이라는 명칭의 구분은 해부학적, 생리학적, 임상적 의의를 포괄해 형태와 기능을 비교적 충실히 반영하고 있는 것으로 보인다. 하지만 골반을 지배하는 허리부분과 영치부분에 대해서는 앞선 논의들에서 볼 수 있다시피 그 형태와 기능이 교감과 부교감이라는 이분법적 구분에 완벽히 들어맞지 않는다.

새로운 기술의 등장으로 우리의 지식은 조금씩 개정될 것이다. 패러다임 변환이라고 표현할 만한 사건은 아니지만, Espinosa-Medina 등[4]의 연구는 우리가 가지고 있던 기존의 자율신경계에 대한 지식 체계가 옳은 것인가라는 의문을 제기했다. 하지만 그들의 주장대로 영치부분을 교감이라고 구분하는 것은 경험적으로 행해오던 임상현장의 진료와 맞지 않는다. Neuhuber 등[9]은 Espinosa-Medina 등[4]이 제안한 새로운 분류는 의학교육과 임상 현장에 혼란을 가져올 것이라고 주장한다. 골반장기에 부교감신경지배가 없으니 교감신경계 작용 약물만 사용하게 될 것인데 이것은 옳지 않다는 것이다.

그럼에도 불구하고 유전체학, 단일세포 전사체학 등의 기술과 학문의 발전은 기존 신경세포 분류를 더 세분화하고 기능과 형태에 대한 새로운 통찰을 제공한다[55-58]. 자율

신경계를 교감과 부교감이라는 다소 거칠게 구분해온 개념도 재검토할 필요가 있다. 그러나 영치부분까지도 교감신경계로 분류하는 것은 자율신경계에 대한 기능과 개념을 오히려 더 단순화하고 혼란스럽게 하는 것으로 보인다. 자율신경계의 역할과 기능에 대해 유전체학, 전사체학, 광유전학 등 다양하고 새로운 연구기법을 이용한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- Gaskell WH. On the structure, distribution and function of the nerves which innervate the visceral and vascular systems. *J Physiol.* 1886;7:1.
- Langley JN. *The Autonomic Nervous System, Part 1.* Cambridge: W. Heffer & Sons; 1921.
- Shekhar K, Lapan SW, Whitney IE, Tran NM, Macosko EZ, Kowalczyk M, et al. Comprehensive Classification of Retinal Bipolar Neurons by Single-Cell Transcriptomics. *Cell.* 2016; 166:1308-23.
- Espinosa-Medina I, Saha O, Boismoreau F, Chettouh Z, Rossi F, Richardson WD, et al. The sacral autonomic outflow is sympathetic. *Science.* 2016;354:893-7.
- Nilsson S. *Autonomic nerve function in the vertebrates.* New York, D. S. Farmer, Ed; 1983.
- Fritsch B, Elliott K, Glover J. Gaskell revisited: new insights into spinal autonomics necessitate a revised motor neuron nomenclature. *Cell Tissue Res.* 2017;370:195-209.
- Dyachuk V, Furlan A, Shahidi MK, Giovenco M, Kaukua N, Konstantinidou C, et al. Parasympathetic neurons originate from nerve-associated peripheral glial progenitors. *Science.* 2014;345:82-7.
- Espinosa-Medina I, Outin E, Picard CA, Chettouh Z, Dymecki S, Consalez GG, et al. Parasympathetic ganglia derive from Schwann cell precursors. *Science.* 2014;345:87-90.
- Neuhuber W, McLachlan E, Jänig W. The Sacral Autonomic Outflow Is Spinal, but Not “Sympathetic”. *Anat Rec (Hoboken).* 2017;300:1369-70.
- Horn J. The sacral autonomic outflow is parasympathetic: Langley got it right. *Clin Auton Res.* 2018;28:181-5.
- Izumi H. Nervous control of blood flow in the orofacial region. *Pharmacol Ther.* 1999;81:141-61.
- Jänig W, Neuhuber W. Reclassification of the Sacral Autonomic Outflow to Pelvic Organs as the Caudal Outpost of the Sympathetic System Is Misleading. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117416-7.
- Keast JR. Plasticity of Pelvic Autonomic Ganglia and Urogenital Innervation. *Int Rev Cytol.* 2006;248:141-208.
- Espinosa-Medina I, Saha O, Boismoreau F, Brunet J. The

- “sacral parasympathetic”: ontogeny and anatomy of a myth. *Clin Auton Res.* 2018;28:13-21.
15. Dale HH, Feldberg W. The chemical transmission of secretory impulses to the sweat glands of the cat. *J Physiol.* 1934; 82:121-8.
 16. Joyner MJ, Dietz NM. Sympathetic vasodilation in human muscle. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:329-36.
 17. Asmus SE, Parsons S, Landis SC. Developmental Changes in the Transmitter Properties of Sympathetic Neurons That Innervate the Periosteum. *J Neurosci.* 2000;20:1495-504.
 18. Keast JR. Visualization and immunohistochemical characterization of sympathetic and parasympathetic neurons in the male rat major pelvic ganglion. *Neuroscience.* 1995;66:655-62.
 19. Stanke M, Duong CV, Pape M, Geissen M, Burbach G, Deller T, et al. Target-dependent specification of the neurotransmitter phenotype: cholinergic differentiation of sympathetic neurons is mediated in vivo by gp130 signaling. *Development.* 2006;133:141-50.
 20. Landis S, Jackson P, Fredieu J, Thibault J. Catecholaminergic properties of cholinergic neurons and synapses in adult rat ciliary ganglion. *J Neurosci.* 1987;7:3574-87.
 21. Leblanc GG, Landis SC. Differentiation of noradrenergic traits in the principal neurons and small intensely fluorescent cells of the parasympathetic sphenopalatine ganglion of the rat. *Dev Biol.* 1989;131:44-59.
 22. Jobling P, Lim R. Anatomical and physiological properties of pelvic ganglion neurons in female mice. *Auton Neurosci.* 2008;140:30-9.
 23. Jänig W, Keast J, McLachlan E, Neuhuber W, Southard-Smith M. Renaming all spinal autonomic outflows as sympathetic is a mistake. *Auton Neurosci.* 2017;206:60-2.
 24. Keast JR. Unusual autonomic ganglia: connections, chemistry, and plasticity of pelvic ganglia. *Int Rev Cytol.* 1999;193: 1-69.
 25. Dail WG, Manzanares K, Moll MA, Minorsky N. The hypogastric nerve innervates a population of penile neurons in the pelvic plexus. *Neuroscience.* 1985;16:1041-6.
 26. Morris JL, Gibbins IL, Jobling P. Post-stimulus potentiation of transmission in pelvic ganglia enhances sympathetic dilatation of guinea-pig uterine artery in vitro. *J Physiol.* 2005;566:189-203.
 27. Wanigasekara Y, Kepper ME, Keast JR. Immunohistochemical characterisation of pelvic autonomic ganglia in male mice. *Cell Tissue Res.* 2003;311:175-85.
 28. de Groat W, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol.* 2015;5:327-96.
 29. Langley JN, Anderson HK. The Innervation of the Pelvic and adjoining Viscera: Part II. The Bladder. Part III. The External Generative Organs. Part IV. The Internal Generative Organs. Part V. Position of the Nerve Cells on the Course of the Efferent Nerve Fibres. *J Physiol.* 1895;19:71-139.
 30. Sherrington CS. Notes on the Arrangement of some Motor Fibres in the Lumbo-Sacral Plexus. *J Physiol.* 1892;13:621-772.17.
 31. Elliott TR. The innervation of the bladder and urethra. *J Physiol.* 1907;35:367-445.
 32. Stewart CC. The relaxation of the bladder muscles of the cat. *Am J Physiol.* 1899;3:1-8.
 33. Kuntz A. The autonomic nervous system: Lea & Febiger; 1945.
 34. Langworthy OR, Murphy EL. Nerve endings in the urinary bladder. *J Comp Neurol.* 1939;71:487-509.
 35. Langworthy OR, Reeves DL, Tauber ES. Autonomic control of the urinary bladder. *Brain.* 1934;57:266-90.
 36. Gary T, Robertson D. Lessons learned from dopamine b-hydroxylase deficiency in humans. *Physiology.* 1994;9:35-9.
 37. Nordling J. Influence of the sympathetic nervous system on lower urinary tract in man. *Neurourol Urodyn.* 1983;2:3-26.
 38. De Groat WC, Lalley PM. Reflex firing in the lumbar sympathetic outflow to activation of vesical afferent fibres. *J Physiol.* 1972;226:289-309.
 39. Clement P, Giuliano F. Anatomy and physiology of genital organs - men. *Handb Clin Neurol.* 2015;130:19-37.
 40. Eckhard C. Ueber den Verlauf der nn. erigentes innerhalb des Rückenmarks und Gehirns. *Beit z Anat Physiol.* 1876;7:67-80.
 41. Francois-Franck CE. Recherches sur l'innervation vasomotrice du penis. *Arch Physiol Normal Pathol.* 1895;7:138-53.
 42. Root WS, Bard P. The mediation of feline erection through sympathetic pathways with some remarks on sexual behavior after deafferentation of the genitalia. *Am J Physiol.* 1947;151:80-90.
 43. Bessou P, Laporte Y. Fibres vasodilatatrices cholinergiques innervant le pénis, contenues dans les nerfs hypogastriques, chez le chat. *C R Soc Biol Paris.* 1961;155:142-7.
 44. Chapelle P, Durand J, Lacert P. Penile erection following complete spinal cord injury in man. *Br J Urol.* 1980;52:216-9.
 45. Everaert K, De Waard W, Van Hoof T, Kiekens C, Mulliez T, D'herde C. Neuroanatomy and neurophysiology related to sexual dysfunction in male neurogenic patients with lesions to the spinal cord or peripheral nerves. *Spinal Cord.* 2010;48: 182-91.
 46. Lopor H, Kuhar MJ. Characterization of Muscarinic Cholinergic Receptor Binding in the Vas Deferens, Bladder, Prostate and Penis of the Rabbit. *J Urol.* 1984;132:392-6.
 47. Moss H, Crowe R, Burnstock G. The seminal vesicle in eight and 16 week streptozotocin-induced diabetic rats: adrenergic, cholinergic and peptidergic innervation. *J Urol.*

- 1987;138:1273-8.
48. TERASAKI T. Effects of autonomic drugs on intraluminal pressure and excretion of rat seminal vesicles in vivo. *Tohoku J Exp Med.* 1989;157:373-9.
 49. Kolbeck S, Steers W. Neural regulation of the vas deferens in the rat: an electrophysiological analysis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 1992;263:R331-R8.
 50. Watanabe H, Shima M, Kojima M, Ohe H. Dynamic study of nervous control on prostatic contraction and fluid excretion in the dog. *J Urol.* 1988;140:1567-70.
 51. Sugihara K, Moriya Y, Akasu T, Fujita S. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma: oncological and functional outcome. *Cancer.* 1996;78:1871-80.
 52. Pocard M, Zinzindohoue F, Haab F, Caplin S, Parc R, Tiret E. A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer. *Surgery.* 2002;131:368-72.
 53. Brindley G, Sauerwein D, Hendry W. Hypogastric plexus stimulators for obtaining semen from paraplegic men. *Br J Urol.* 1989;64:72-7.
 54. Jänig W. Spinal autonomic systems. *Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Trends in neurosciences: Cambridge University Press; 2006. p. 331-74.*
 55. Gouwens NW, Sorensen SA, Berg J, Lee C, Jarsky T, Ting J, et al. Classification of electrophysiological and morphological neuron types in the mouse visual cortex. *Nat Neurosci.* 2019;1.
 56. Johnson MB, Wang PP, Atabay KD, Murphy EA, Doan RN, Hecht JL, et al. Single-cell analysis reveals transcriptional heterogeneity of neural progenitors in human cortex. *Nat Neurosci.* 2015;18:637.
 57. Zeisel A, Muñoz-Manchado AB, Codeluppi S, Wang J. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq. *Science.* 2015;347:1138-42.
 58. Zeng H, Sanes JR. Neuronal cell-type classification: challenges, opportunities and the path forward. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18:530.

간추림 : 100년 전의 Gaskell과 Langley의 발견과 주장에 기반해 자율신경계가 정의되고 구분되었다. 당시에는 사용할 수 없었던 분자생물학적 기법이 최근에 발전했고, 이에 따라 자율신경계에 대한 분류도 새로 정의해야 한다는 주장을 담은 논문도 2016년에 출판되었다. 해당 논문은 부교감신경계로 분류되던 영치부분도 다른 척수부분과 같이 교감신경계로 분류해야 한다고 주장했고, 이후 많은 논쟁을 유발했다. 본 종설 논문에서는 영치부분의 구분과 명명과 관련한 논쟁과 주장의 근거들을 살펴보고, 자율신경계 자체의 개념에 대해 고찰하였다. 교감과 부교감신경을 분류하는 해부학적, 생리학적, 약리학적 기준 등 다양한 관점에 비추어 영치부분을 검토하였다. 또한 영치부분의 표적장기들이 있는 골반 부분의 자율신경계 기능과 해부학에 대해 검토하였다. 그 결과 영치부분을 교감으로 분류하는 것은 다소 무리가 있는 주장이며, 그렇게 분류할 경우 오히려 임상현장에 혼란을 초래할 것이라는 결론을 얻었다. 그럼에도 불구하고 분자생물학적 기술의 발전과 지식의 축적에 따라 자율신경계를 포함한 해부조직학적 기준 지식에 대한 재검토가 필요해 보인다.

찾아보기 낱말 : 자율신경계, 영치부분, 분자생물학, 하부요로, 남성바깥생식기관