

백서 좌골신경에 시행한 박동성 고주파술 (Pulsed Radiofrequency)이 급성 통증과 신경조직에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 마취과학교실, *병리학교실

이기현 · 신근만 · 권경석 · 정배희 · 임소영
홍순용 · 최영희* · 박영의*

= Abstract =

The Analgesic Effect and Its Neuropathologic Changes of Pulsed Radiofrequency Lesions in the Sciatic Nerve of the Rat

Kee Heon Lee, M.D., Keun Man Shin, M.D., Kyoung Seok Kweon, M.D.
Bae Hee Jung, M.D., So Young Lim, M.D., Soon Yong Hong, M.D.
Young Hee Choi, M.D.*, and Young Euy Park, M.D.*

Departments of Anesthesiology and *Pathology, College of Medicine,
Hallym University, Kangwon, Korea

Background: Pulsed radiofrequency (RF) lesioning is a painless procedure and causes no neurodestruction and neuritis-like reaction are common following conventional RF lesioning. There is little data about the effect of pulsed RF especially with regard to its suitability for the treatment of acute pain. The possibility of a placebo effect cannot be ruled out because a double-blind study was not performed in previous studies. There is also no neuropathologic study about pulsed RF.

Methods: The rats were anesthetized with sodium pentobarbital (40 mg/kg, i.p.; supplemented as necessary). The common sciatic nerve was exposed by blunt dissection through biceps femoris. Pulsed RF was administered to the common sciatic nerve using a 30 ms/s pulse with for 120 seconds. The temperature reached was no more than 42°C. Analgesia was determined using hot-plate assay shortly and, 3 days and 1 week before, and 2 weeks after operation. Lesions were examined with LM (light microscope) and EM (electron microscope) 2 weeks later.

Results: There were no differences in response latencies between the control and experimental group. There were many vacuoles with hyaline bodies in the Schwann cell cytoplasm rather than axon in LM and larger electron dense bodies. No changes were found in the axon or unmyelinated fibers. Only small changes were found in the sheaths of myelinated fibers and Schwann cells.

Conclusions: We therefore do think that any analgesic effect of pulsed RF is not a result of block of neural conduction. But rather than it can be attributed to others factors. It was also ineffective as a treatment for acute pain such as that caused by the hot-plate test.

Key Words: Pain: acute. Research: hot-plate test; neuropathologic changes. Surgery: pulsed radio-frequency lesion.

서 론

대상 및 방법

1997년 Sluiter가 박동성 고주파술을 도입한 이후¹⁾ 고주파술을 이용한 통증 치료의 범위가 그 사용이 꺼려졌던 신경병증성 통증에까지 확대되고 있다²⁾. 일반 고주파술에 비해 박동성 고주파술은 운동신경의 손상이 드물고 시술 시 튀는 느낌 이외에는 통증이 없으며 시술 후 신경염증과 같은 반응이 없는 등의 장점이 있다³⁾. Sluiter등³⁾은 척추 수술 후 요통 증후군(failed back surgery syndrome: FBSS) 환자에서 박동성 고주파술을 이용하여 42°C에서 병소를 만들어 56%의 환자에서 75% 이상의 통증완화의 효과를 보고하였는데 이는 1988년 일반 고주파열응고술을 이용한 치료의 결과와⁴⁾ 유사하였다. Munglani²⁾는 박동성 고주파술을 신경병증성 통증 환자 4명에서 시행하여 통증이 현저히 감소하는 좋은 결과를 얻었다고 보고하였다.

일반 고주파술에 의한 제통효과는 단순히 열발생에 의한 신경전도의 차단 이외에 다른 기전들이 있으리라 생각된다. 박동성 고주파술은 신경의 손상은 줄이면서 열발생에 의한 신경전도의 차단 이외의 다른 기전들에 의한 효과를 극대화하려 한 것이다⁵⁻⁷⁾. 그러나 현재로서는 박동성 고주파술에 대한 보고가^{2,4,8)} 많지 않을 뿐 아니라 이들도 이중검검법을 시행하지 않았기 때문에 위약효과에 의한 제통효과와의 감별이 어렵다.

박동성 고주파술 후 비가역적인 신경손상이 오지 않는다고 보고되고 있으나^{2,3)} 신경해부학적인 변화를 관찰한 연구가 아직 없으며 진통효과에 대해 객관적으로 관찰한 연구도 없다. 박동성 고주파술을 받은 신경에 현미경 소견 상 형태학적인 변화 여부와, 시간 경과에 따라 이러한 형태학적인 변화가 진통효과에 관여하는지를 관찰하는 것은 박동성 고주파술의 통증 완화의 기전을 밝히는데 중요하다.

저자는 흰쥐의 좌골신경에 박동성 고주파술을 시행한 후 hot-plate test를 하여 시간의 경과에 따른 급성 통증의 진통효과와 백서의 좌골신경의 병리학적인 변화를 관찰하였다.

동물실험에 관하여 대한의학회에서 제정한 동물실험 지침에⁹⁾ 따랐다. 일주일 이상 실험실 환경(온도: 22±2°C, 습도: 45~55%)에서 적응시킨 몸무게 250~350 g 사이의 웅성 Sprague-Dawley 백서 20마리를 대상으로 하였다. 프라스틱 우리안에 3마리씩 나누어 관리하였으며 밤 9시부터 아침 9시까지는 활동주기로 아침 9시부터 밤 9시까지는 비활동주기로 환경을 설정하였다. 먹이와 물을 자유롭게 먹을 수 있게 하였고 모든 시술은 활동시간인 저녁주기에 시행하였다.

5% sodium pentobarbital 40 mg/kg를 복강내로 주사하여 마취하였으며 필요에 따라 pentobarbital 5 mg을 추가로 주사하였다. 충분한 마취상태에 이른 후 전기면도기를 이용하여 양측 서혜부와 복부의 털을 제거하고 젤리를 충분히 묻힌 접지 전극을 배에 고정하고 백서를 실험대에 복과위로 고정하였다. 대퇴부의 중앙에서 피부를 절개하고 대퇴이두근을 조심스럽게 박리하여 좌골신경을 노출시켰다¹⁰⁾. 직경 0.9 mm, 길이 10 mm의 활성화 전극(active tip)을 가진 20 gauge 직선 전극(SMK-TC 15, Radionics, USA)을 좌골신경에 접촉시킨 후 고주파 발생기(RFG-3C plus, Radionics, USA)를 이용해 병소를 만들었다. 약 20초 동안은 전극 끝의 온도를 서서히 상승시켜 목표 온도 하는 온도에 도달시켰다. 일반 고주파술과는 달리 전극의 끝을 좌골신경에 접촉시켜 120초 동안 초당 30 ms, 2 Hz로 병소를 만들었는데 전압은 25~35 volt로 온도가 42°C로 유지되도록 조절하였다. 절개부위를 봉합한 후 마취의 각성을 위해 40°C의 항온기에서 1시간 가량 두어 체온하강을 방지하였다. 완전히 회복된 백서를 본래의 환경이 유지되는 우리에서 2주일간 관찰하였다.

진통의 평가는 1953년 Eddy와 Leimbach¹¹⁾가 시행한 hot-plate 실험을 따랐다. 55°C로 유지되는 hot plate (Model 39 Hot Plate, Iitc Inc, USA) 위에 쥐를 올려 놓은 후 직경 20 cm, 높이 23 cm의 유리 실린더로 쥐를 가두었다. 반응 잠복시간은 백서를 hot-plate에 올려놓은 시점부터 백서가 뒷발을 핥는 데까지의 시간으로 정의하였다. 30분 간격으로 2회 실시하며 첫 번째 시도에 쥐를 적응시키고 두 번째 시도에서 얻은 값을 반응 잠복시간으로 하였다. 조직의 손상을

피하기 위하여 30초 이상의 반응 잠복시간을 가지는 쥐들은 실패로 처리하였다. 수술 전 각각의 쥐들에 대해 30분의 간격을 두고 3번씩 hot-plate test를 하여 평균의 값을 대조군으로 하였다. 수술 후 3일, 7일, 14일에 상기와 같은 방법으로 다시 반응 잠복시간을 측정하여 대조군과 비교하였다.

통계처리는 SAS system (version 6.12)를 사용하였으며 반복측정에 의한 분산분석을 적용하여 $P < 0.05$ 인 것을 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

수술 2주 후 경추탈구법으로 백서를 죽인 후 2주 전 좌골신경을 박리했던 때와 동일한 방법으로 좌골신경을 박리하여 병변부위의 좌골신경을 절개하였고 반대편 좌골신경도 같은 방법으로 절개하여 비교군으로 하였다. 양측 좌골신경을 코르크 판에 핀을 이용하여 좌골신경을 편 후 5% formalin에 담아 두었다¹²⁾. Paraffin에 고정시켜 얇게 자른 후 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 광학현미경(BX50, Olympus, Japan)으로 관찰하였다. 나머지 한 마리는 acetaldehyde로 고정하여 전자현미경(EM109, Karl Zeiss, Western Germany)으로 관찰하였다.

결 과

진통의 평가를 위한 hot-plate test에서 대조군의 반

응 잠복시간은 $9.6 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 이었고 수술 후 날짜경과 3, 7, 14일에 대한 반응 잠복시간은 각각 9.8 ± 0.9 , 9.5 ± 0.3 , $9.4 \pm 0.4^\circ\text{C}$ 이었다(Table 1). 시간 경과에 따른 반응 잠복시간에 유의한 차이는 없었다.

광학현미경 소견상 대조군의 신경들은 일정한 두께의 신경다발막(perineurium)으로 싸여 있으며(Fig. 1), 공포형성이나 염증세포의 침윤을 관찰할 수 없었다. 신경다발막 주위 결합조직에도 섬유화나 염증세포들의 침윤은 없었다. 반면 실험군에서는 신경섬유다발에서 공포를 관찰하였는데(Fig. 2) 중심의 축삭돌기에 생겼다가보다는 주위의 수초이나 Schwann 세포의 세포질에서 생긴 것으로 생각된다. 또한 hyaline body를 관찰할 수 있었다. 그리고, 염증세포의

Table 1. Response Latencies of Rats with Times of Observation

Time of observation	Response latency (seconds)
Control	9.6 ± 0.5
POD 3	9.8 ± 0.9
POD 7	9.5 ± 0.3
POD 14	9.4 ± 0.4

Values are mean \pm SD. POD: post-operative day

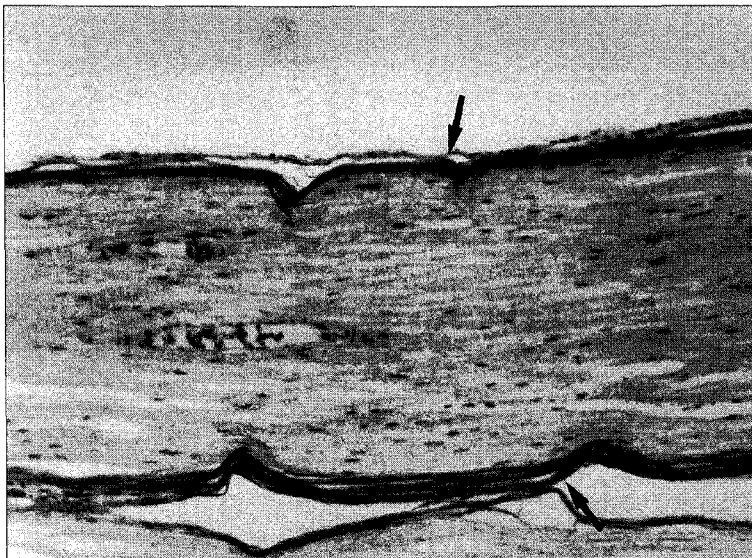


Fig. 1. The photograph shows the peripheral nerve of control group in longitudinal section. It consists of a single fascicles invested by dense perineurium (arrows). Hematoxylin & eosin, $\times 100$.

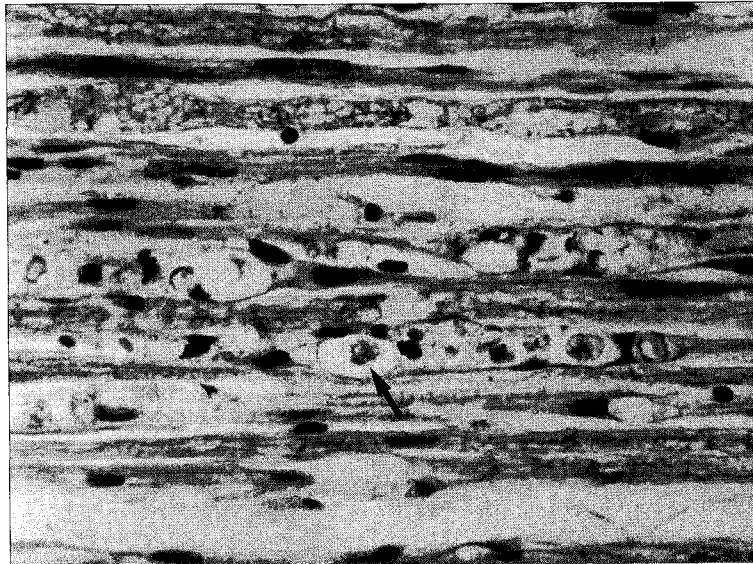


Fig. 2. This picture, taken from the experimental group, shows many vacuoles with hyaline bodies (arrow) in the schwann cell cytoplasm rather than in the axon. Hematoxylin & eosin, $\times 400$.

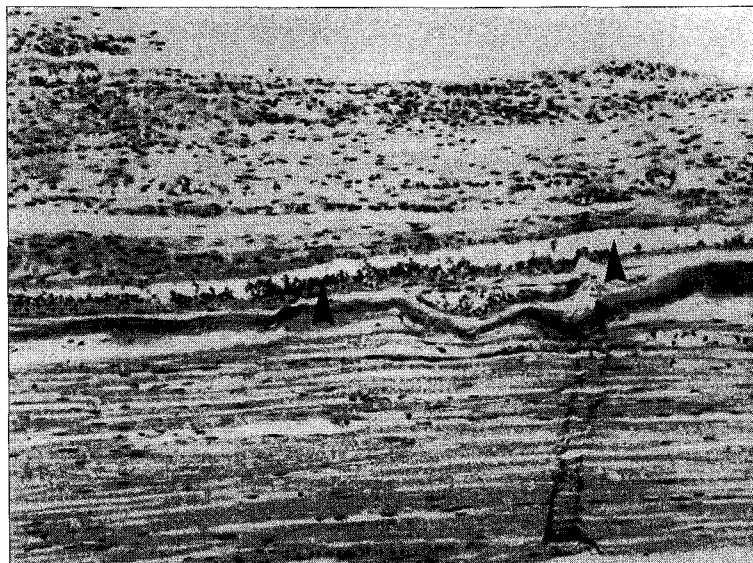


Fig. 3. The perineurium shows granulation tissue and fibrosis (arrow heads) in the experimental group. Hematoxylin & eosin, $\times 100$.

침윤을 관찰할 수 있었는데, 대부분 신장(kidney) 모양의 핵을 갖고 있는 대식세포였다. 신경다발막주위의 결합조직에서는 모세혈관의 증가 및 섬유화가 진행되어 신생조직을 형성하고 있었다(Fig. 3).

전자현미경 관찰은 주로 신경섬유의 횡단면을 관찰하였다. 대조군에 비하여 실험군에서 무수초신경섬유의 변화는 관찰할 수 없었다. 수초신경섬유에서 대조군과 실험군의 가장 뚜렷한 차이점은 수초에

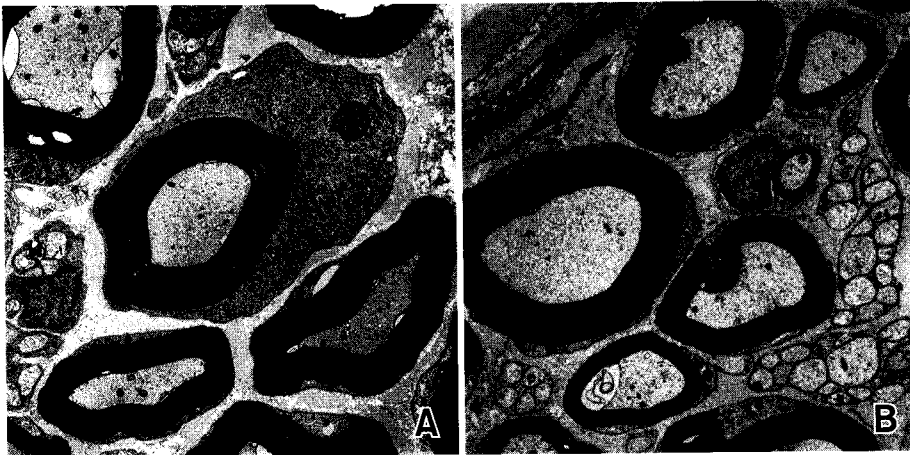


Fig. 4. Under the electron microscope, the myelin fibers of the experimental group (B) show more frequent and larger electron dense bodies than those of control group (A). $\times 4400$.

electron dense body가 숫자적으로 증가하였을 뿐만 아니라 크기도 상당히 증가되었다는 점이다. 그러나 공포형성이나 축삭돌기의 퇴행성 변화는 관찰할 수 없었다(Fig. 4).

고 찰

박동성 고주파술을 임상에서 사용한 지 오래 되지는 않았지만 고주파술의 적용범위를 신경병증에까지 넓힌다는 의미에서 중요하다. 박동성 고주파술이 척추 수술후 요통 증후군에 효과가 있다고 보고된 후³⁾ 국소적으로 생긴 신경병증성 통증, 즉 외상 후 제 2, 3, 4번 흉부 피부분절들에 생긴 신경병증성 통증등으로 그 적용이 확대되고 있다²⁾. 박동성 고주파는 일반 고주파에 비하여 열을 발생시키는 면에서 중요한 차이점이 있다. 일반 고주파로 전극 끝의 온도를 42°C로 유지하려면 전압을 시간이 지남에 따라 낮추어야 한다. 반면 박동성 고주파는 전류의 흐름 사이에 열이 식을 수 있는 휴지기를 두어 42°C 이상 전극 끝의 온도를 올리지 않으면서도 높은 전압을 유지할 수 있게 한 것이다³⁾. 박동성 고주파술은 시술시 통증이 없고 신경손상이 적어 운동신경 손상의 위험성이 드물고 이상감각이 지속되는 등의 부작용이 없어서 운동신경과 인접해 있는 후근 신경절에 보다 안전하게 고주파술을 시행할 수 있다³⁾. 그러나 임상적으로 효과가 입증된 예가 그리 많지 않을 뿐

아니라^{2,4,8)} 그 효과도 위약효과와 감별되지 않았기 때문에 임상에 적용하기에 앞서 효과를 검증할 연구가 요구된다.

박동성 고주파술이 통증을 완화시키는 기전은 아직 확실치 않다. Bowsher¹³⁾는 TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation)와 비슷한 기전으로 척수 및 척수상부의 통증 전달 회로를 차단시킨다 하였고 Sandkuhler등¹⁴⁾, Pockett¹⁵⁾, Randic등⁶⁾은 척수안에서 LTD (long-term depression)가 발생하여 진통효과를 보이는 것이라고 하였다. 한편 박동성 고주파술에서처럼 낮은 온도에서도 신경조직에 실질적인 손상을 가져오며 이것이 진통효과를 일으키는 것이라 보고한 것들도 있다. Smith등¹⁶⁾은 45°C에서 병소를 만들었을 때에도 85°C에서와 같은 심각한 신경손상이 관찰되었다고 보고하였고 Slappendel등¹⁷⁾은 만성 통증 환자에서 비록 일반 고주파술을 사용하였지만 40°C의 낮은 온도로 고주파를 가하여도 67°C의 높은 온도에서처럼 진통효과가 있다 하였다. 저자는 신경조직에 실질적인 손상으로 인해 장애가 온다면 급성 유해성 열자극인 hot-plate test시 대조군에 비해 유의한 차이가 있을 것이라 가정하였다.

광학현미경에서 관찰된 hyaline body는 전자현미경에서 electron dense body 중에 크기가 큰 것으로 생각된다. 한 예로 광학현미경에서 관찰되는 apoptotic body가 전자현미경하에서는 electron dense body의 결합체로 관찰된다¹⁸⁾. 이와 같이 박동성 고주파술을

시행한 신경이 파괴되는 기전에 관해 Sluijter등³⁾은 연속성의 전류와는 달리 박동성 전류를 흐르게 함으로써 전극 끝의 온도를 42°C 이하로 유지하면서도 높은 전압을 유지할 수 있기 때문에 이와 같은 높은 전압이 지속될 경우 매우 높은 전류와 전기장이 생성되고 이것이 세포의 전기적 환경을 동요시켜 세포의 구조와 세포내 분자물질들을 파괴시킨다 하였다. 그러나 이로 인해 발생하는 세포의 붕괴가 제통효과에 관여하는지 아니면 신경병증성 통증을 악화시킬 소지가 있는 지에 관한 연구는 보고된 바가 없다. 박동성 고주파술에서 전극을 신경에 접촉시킬 때는 일반 고주파열응고술에서와 달리^{19,21)} 전극의 끝부위가 가장 높은 전자기장이 생기는 곳이기 때문에 전극 끝을 좌골신경과 접촉시켜야 가장 효과적으로 전자기장이 형성된다³⁾.

통증을 측정하는 방법 중 tail-flick test, limb-withdrawal reflex, jaw-opening reflex 등 단순 반사에 의한 평가방법이 있다. 하지만 이 측정 방법들은 통증을 측정하는 것이 아니고 반사를 측정하기 때문에 운동능력에도 영향을 받을 뿐 아니라 동물간에 변이가 심하는 등의 많은 문제점이 있다²²⁾. Li와 Clark이²³⁾, 조현성등²⁴⁾이 사용한 formalin을 발바닥에 주입하는 시술, 열자극에 대한 회피시간을 측정하는 방법 등은 통각과민 등 신경병증성 통증을 측정하는 방법으로 본 실험의 목적과는 부합되지 않는다.

본 연구에서 3일, 7일, 14일 후의 hot-plate test에서 대조군과 제통효과의 차이는 없었다. 즉, 신경조직의 실질적 손상으로 인한 신경전도의 차단이 아님을 암시한다. 병리학적 소견상 Smith등¹⁶⁾의 보고와는 달리 본 실험에서는 무수초신경섬유는 물론 수초신경섬유의 손상도 수초 내지는 Schwann 세포에 국한되어 관찰되었다. 이와 같이 비교적 신경손상이 덜 발생했기 때문에 hot-plate test에서 제통효과를 관찰할 수 없었던 것 같다. 이러한 병리학적 변화가 신경병증성 통증에는 관여할지, 아니면 오히려 신경병증성 통증을 악화시키는 요인으로 작용할지, 임상에서의 제통효과가 단순히 위약효과에 의한 것인지에 관해서는 좀더 연구가 필요하리라 생각된다.

결론적으로 박동성 고주파술에서도 조직학적인 변화가 관찰되었기는 하나 그 변화가 수초 내지는 Schwann 세포에 국한되며 이러한 변화가 급성 유해자극에 대한 진통효과는 나타내지는 않은 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Sluijter ME: Non-thermal radiofrequency procedures in the treatment of spinal pain. Pain in Europe; 2nd annual congress of the European federation of IASP chapters, Barcelona. 1997, pp326.
- 2) Munglani R: The longer term effect of pulsed radiofrequency for neuropathic pain. Pain 1999; 80: 437-9.
- 3) Sluijter ME, Cosman ER, Rittman III WB, Kleef MV: The effects of pulsed radiofrequency fields applied to the dorsal root ganglion - a preliminary report. The Pain Clinic 1998; 11: 109-17.
- 4) Sluijter ME: The use of radiofrequency lesions for pain relief in failed back patients. Int Disabil Stud 1988; 10: 37-43.
- 5) Svendsen F, Tjolsen A, Rykkja F, Hole K: Behavioural effects of LTP-inducing sciatic nerve stimulation in the rat. Eur J Pain 1999; 3: 355-63.
- 6) Randic M, Jiang MC, Cerne R: Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. J Neurosci 1993; 13: 5228-41.
- 7) Pernak J: Direct intraneural spinal nerve stimulation (preliminary report). The Pain Clinic 1995; 8: 141-54.
- 8) 강미숙, 한승문, 임영진, 이상철: 신경병증성통증 환자에서 간헐적 고주파(Pulsed Radiofrequency) 치료 경험. 대한마취과학회지 2000; 39: 293-5.
- 9) 김경환, 김동구, 김종근, 유재용, 성제경, 오양석, 등: 동물실험 지침. 서울, 대한의학회. 2000, pp 1-10.
- 10) 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.
- 11) Eddy NB, Leimbach D: Synthetic analgesics. II. dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. J Pharmacol Exp Ther 1953; 107: 385-93.
- 12) Thomas PK, Landon DN, King RHM: Diseases of the peripheral nerves. Greenfield's neuropathology. 5th ed. Edited by Adams JH, Duchon LW. London, Edward Arnold. 1992, pp1116-245.
- 13) Bowsher D: Mechanism of acupuncture. Medical acupuncture, Edited by Filshie J, White A. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1998, pp 69-82.
- 14) Sandkuhler J, Chen JG, Cheng G, Randic MJ: Low-frequency stimulation of afferent A delta-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. J Neurosci 1997; 17: 6483-91.
- 15) Pockett S: Spinal cord synaptic plasticity and chronic

- pain. *Anesth Analg* 1995; 80: 173-9.
- 16) Smith HP, McWhorter JM, Challa VR: Radiofrequency neurolysis in a clinical model. Neuropathological correlation. *J Neurosurg* 1981; 55: 246-53.
 - 17) Slappendel R, Crul BJP, Braak GJJ, Geurts JWM, Booi LHDJ, Voerman VF, et al: The efficacy of radiofrequency lesioning of the cervical spinal dorsal root ganglion in a double blinded randomized study: no difference between 40°C and 67°C treatments. *Pain* 1997; 73: 159-63.
 - 18) Cotran, Kumar, Collins: Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, Company. 1999, pp18-23.
 - 19) Bogduk N, Long DM: Percutaneous lumbar medial branch neurotomy; a modification of facet denervation. *Spine* 1980; 5: 193-200.
 - 20) Bogduk N, Macintosh J, Marsland A: Technical limitations to the efficacy of radiofrequency neurotomy for spinal pain. *Neurosurgery* 1987; 20: 529-35.
 - 21) 이기현, 윤선혜, 김현주, 정배희, 임소영, 신근만 등: 직선 및 곡선 전극(Straight or Curved Electrode)을 사용하여 달걀 흰자에서 시행한 고주파열응고술에서 온도에 따른 병소의 양상 및 크기의 비교. *대한마취과학회지* 2000; 39: 260-4.
 - 22) Dubner R: Methods of assessing pain in animals. Textbook of pain. 3rd ed. Edited by Wall PD, Melzack R. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 293-313.
 - 23) Li X, Clark JD: Heme oxygenase type 2 plays a role in formalin-induced nociception. *Pain* 2000; 86: 75-80.
 - 24) 조현성, 함태수, 김명희, 최덕환, 정익수, 김갑수, 등: 신경병증성 백서에서 손상된 신경주위에 처치한 Capsaicin의 항침해 효과. *대한마취과학회지* 2000; 39: 250-9.
 - 25) Abdi S, Lee DH, Chung JM: The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1998; 87: 1360-6.
 - 26) O'Callaghan JP, Holtzman SG: Quantification of the analgesic activity of narcotic antagonists by modified hot-plate procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 192: 497-505.