

원저

고빈도 전침자극이 류마토이드 관절염 통증 모델의 뇌 c-fos 발현에 미치는 영향

차정호 · 장소영 · 이은용

세명대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Effects of High Frequency Electroacupuncture on c-fos Expression in the PAG and Hippocampus of Adjuvant Induced Rat Arthritis Pain Model

Cha Jung-ho, Chang So-young and Lee Eun-yong

Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Semyung University

Objectives : This study was to investigate the effect of high frequency electroacupuncture at ST₃₆ acupuncture point on the Complete Freund's Adjuvant (CFA) induced rat arthritis pain model.

Methods : Arthritis was induced by intradermal injection of CFA into base of tail. Experimental groups were divided into 4 groups; Normal, Control and Jok-Samri (ST₃₆) and Non-Acupuncture point (NA). Normal group, non-arthritic group, was injected with normal saline, and the others groups were injected CFA. ST₃₆ group was treated by 120 Hz electroacupuncture at ST₃₆ acupuncture point, and NA group was treated by 120 Hz electroacupuncture at non-acupuncture point. Each groups were evaluated by the change of c-fos positive neurons in periaqueductal gray (PAG) and hippocampus by using an image analyzer and a microscope.

Results : - In the PAG region, the number of fos-positive cells in the ST₃₆ group (42.37±5.08) were significantly ($p<0.05$) decreased compared with the control group (64.56±6.35).

- In the PAG region, the number of fos-positive cells in the NA group were meaninglessly decreased compared with the control group.

· 접수 : 2007년 3월 10일 · 수정 : 2007년 3월 22일 · 채택 : 2007년 3월 22일
· 교신저자 : 이은용, 충북 충주시 공방동 836번지 세명대학교 부속충주한방병원 침구과
Tel. 043-841-1735 E-mail : acupley@semyung.ac.kr

- In the Cornu Ammonis(CA)1 region of hippocampus, the number of fos-positive cells in the ST₃₆ group (7.00±1.08) and NA group (5.56±2.01) were significantly (p<0.05) decreased compared with the control group (13.81±1.24).

- In the dentate gyrus region of hippocampus, the number of fos-positive cells in the ST₃₆ group (10.75±0.98) and NA group (6.56±0.78) were significantly (p<0.05) decreased compared with the control group (26.45±1.82).

Conclusions : It is expected that high frequency electroacupuncture can be used a treatment of arthritic pain.

Key words : Complete freund's adjuvant (CFA), ST₃₆, c-fos, Electroacupuncture, PAG, Hippocampus.

I. 序 論

류마티오이드 관절염(rheumatoid arthritis)은 지속적 인 염증성 활막염이 말초관절에 대칭적으로 침범하는 것을 특징으로 하는 대표적인 자가 면역성 질환으로, 만성적인 경과를 밟으며, 증상의 완화와 악화가 반복되는 경우가 대부분이다^{1,2)}. 이 질환에서 나타나는 만성 염증성 통증은 동반되는 다른 증상들보다도 환자들이 중요하게 생각하는 증상이며^{3,4)}, 유사한 관절염인 퇴행성관절염이나 루프스의 통증에 비해 일반적으로 그 정도가 심하다⁵⁾. 이러한 류마티오이드 관절염에 의한 만성통증을 조절하기 위한 다양한 치료법이 시도되고 있으나 조절이 쉽지 않은 실정이다⁶⁾.

동물 실험에서 통증을 측정하는 방법으로 최근에는 c-fos 면역반응 신경세포(c-fos immunoreactive neuron : 이하 c-fos, Fos) 발현을 면역화학적으로 측정하는 방법이 많이 쓰이고 있는^{7,8)}, 성장인자나 신경전달 물질 등에 의해 수분 내에 다양한 형태의 세포에서 활성화 되는⁹⁾ c-fos의 발현 정도를 평가하여 통증의 정도를 결정 하는 방식으로, 동통효과를 검증하는 최상의 형태학적 방법으로 평가되고 있다¹⁰⁾.

전침자극의 통증감소 효과에 대한 기존 연구 결과 전침자극이 통각의 하행성 억제계를 활성화시켜 통각신호가 중추로 전달되지 못하게 함으로서 진통효과를 나타낸다는 기전이 설명되었으며, 이와 관련하여 비교적 다양한 연구가 진행되어 왔다¹¹⁻¹³⁾.

이에 본 연구는 고빈도 전침자극이 통증의 인지 및 진통의 중요한 경로인 뇌의 c-fos 발현에 어떠한

영향을 미치는지 알아보기 위하여 만성 염증성 통증 실험에 널리 쓰이는 complete freund's adjuvant (CFA) 모델에 足三里(ST₃₆) 전침자극을 가한 후, 중뇌수도관주위 회백질(Periaqueductal Gray, PAG)과 해마(Hippocampus)에서 신경세포의 c-fos 단백질 발현 변화를 면역조직화학적 방법으로 관찰하여 이에 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 동물

본 실험에 사용된 동물은 체중 180g 내외의 수컷 Wistar Rat(샘타코, 한국)을 구입하여 온도 23±1℃, 습도 55±5%로 조정된 항온항습사육장치(대중기기상사, 한국)내에서 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 전 실험기간동안 사료(제일제당, 한국)와 물은 자유 섭취케 하였다.

2. 재료

침은 길이 40mm, 직경 0.15mm의 stainless steel(동방침구사, 한국) 호침을 사용하였고, 전침기는 PG-7형 전침기(Ito Co. Japan)를 사용하였다.

3. 관절염 통증 모델 작성

M. tuberculosis strain H37Ra(Difco, USA)를 유발에 곱게 갈아 light mineral oil(Sigma, USA)로 5

mg/ml의 농도가 되도록 complete freund's adjuvant (CFA)를 제조하여 CFA 0.1ml를 흰쥐의 미근부 피내에 1회 주입하여 관절염을 유발시켰다.

4. 실험의 설계 및 실험군 분류

CFA 또는 생리식염수를 접종한(1st day) 후 육안적으로 양측 후지 모두에 관절염이 발생된 개체를 선별하여 실험군으로 분류하였으며, 접종 후 8일째(8th day)부터 7일간(14th day) 특수 제작된 구속 cage에 구속하거나 혹은 고빈도 전침자극을 시행한 후 표본채취를 시행하였다.

(1) Normal군(Normal group, n=8)

생리식염수를 주사하였으며 7일간 매일 1회 특수

제작된 구속 cage에서 15분간 처치하였다.

(2) Control군(Control group, n=8)

CFA를 주사하였으며 7일간 매일 1회 구속 cage에서 15분간 처치하였다.

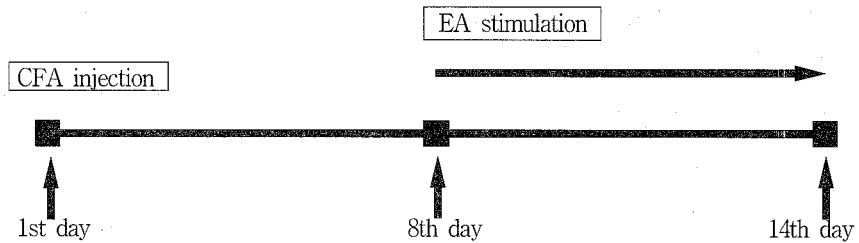
(3) ST₃₆군(ST₃₆ group, n=8)

Control군의 처치와 더불어 양측 足三里(ST₃₆)에 상응하는 부위에 120Hz 전침자극을 15분간 수행하였다.

(4) NA군(NA group, n=8)

Control군의 처치와 더불어 임의혈인 양측 미둔부에 120Hz 전침자극을 15분간 수행하였다.

Experimental Schedule



5. 혈위의 선정 및 전침자극

실험동물의 체표상에 고¹⁹⁾의 방법에 따라 인체에 상응하는 부위의 足三里(ST₃₆)를 골도분촌법에 의거하여 취혈하였다.

전침자극은 양측 족삼리의 좌우측에 각각 (+)와 (-)극을 연결하고, 연속파, 직각파, 0.2ms duration, 120Hz에 근육수축이 보이는 강도로 자극을 가하였고, 1일 1회 15분씩, 7일간 총 7회 전침자극을 하였다.

6. 조직처리

모든 실험동물에게 zoletil(60mg/kg)을 복강주사하여 마취시킨 후 흉강을 열고 좌심실을 통하여 0.05M 인산염완충식염수(phosphate buffered saline, PBS)를 1분간 주입하고, 0.1M 인산염완충액(phosphate buffer, PB)에 녹인 4% paraformaldehyde 용액(4℃)을 10분간 관류 고정시켰다. 이때 관류속도는 50~60ml/min 가 되도록 하였다. 관류고정 후 뇌를 적출하여 4~6

mm 두께로 관상 절개하여 동일한 고정액에 담가서 4℃에서 16~18시간 동안 후고정한 다음 0.1M PBS에 녹인 20% sucrose용액에 2~5일간 보관하였다가, 냉동절편기(Leica, CM1850, Germany)를 이용하여 40µm 두께의 연속횡단절편을 제작하였다.

7. c-fos 면역조직화학

먼저 조직은 자유부유(free-floating)법을 사용하여 면역조직화학 염색을 시행하는데, Bregma로부터 3.30mm~4.16mm거리의 해마 배측면에서 각 그룹당 8~10장씩 selecting한 후 50mM PBS로 3번 세척한다. 그리고 항체와 반응하기 앞서 50mM PBS에 10% goat 혈청과 1% Bovine serum albumin(BSA)을 함유한 차단 용액으로 한 시간 동안 반응시키고, c-fos 항체(SantaCruz, USA)를 50mM PBS에 0.5% BSA와 0.5% sodium azide를 함유한 1차 항체 용액에 1 : 1000의 비율로 희석한 후 24시간 동안 반응시킨다. 1차 항체 반응 후 PBS로 세척하고 biotinylated

anti-rabbit IgG를 50mM PBS에 0.3% Triton X-100을 함유한 2차 항체용액에 1 : 200의 비율로 희석한 다음 1시간 동안 반응시키고, HRP avidine-biotin complex(Vectastain Elite™ HRP ABC kit, Vector®, USA)에서 1시간 동안 반응시킨다. 이후 50mM PBS로 세척하고, 50mM Tris 완충액에 과산화수소와 3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride(DAB)를 함유하는 발색제로 3분 동안 발색반응을 실시한 다음 PBS로 세척한다. 발색이 끝난 조직은 gelatin-coated slide에 얹어서 2시간 동안 실온에서 건조시킨 후 ethanol의 농도를 70%, 80%, 95%, 100%로 높여가며 5분 간격으로 탈수하고, xylene으로 투명화시켜 polymount로 봉입하였다.

8. 통계처리

측정된 항목의 결과에 대한 통계는 SPSS (Statistical Program for Social Science) 9.0 for Windows를 이용하여 student's t-test를 실시하였으며 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 결 과

1. PAG에서의 c-fos 양성 세포수

c-fos 양성 반응에서 Control군의 경우 Normal군에 비해서 c-fos 양성세포수가 유의하게 증가하였다. ST₃₆군은 Control군에 비해서 유의하게 감소하였으나, NA군은 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Effects of 120Hz electroacupuncture on the number of c-fos positive neurons in the PAG region of adjuvant induced arthritic rats

| Group | No. of c-fos positive cells |
|---------------------------|-----------------------------|
| Normal (n=8) | 31.43 ± 2.46 ^{a)} |
| Control (n=8) | 64.56 ± 6.35* |
| ST ₃₆ (n=8) | 42.37 ± 5.08 [#] |
| NA (n=8) | 53.68 ± 9.46 |

a) data are shown as Mean±S.D.

Normal : saline injected without electroacupuncture.

Control : adjuvant injected without electroacupuncture.

ST₃₆ : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST₃₆.

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

* : Statistically significant compared with normal group($p < 0.05$).

: Statistically significant compared with control group($p < 0.05$).

2. 암몬각구역(Cornu Ammonis, CA)1에서의 c-fos 양성 세포수

c-fos 양성 반응은 Control군의 경우 Normal군에

비해서 c-fos 양성세포수가 유의하게 증가하였다. ST₃₆군 및 NA군은 Control군에 비해서 유의하게 감소하였다(Table 2).

Table 2. Effects of 120Hz electroacupuncture on the number of c-fos positive neurons in the CA1 region of hippocampus of adjuvant induced arthritic rats

| Group | No. of c-fos positive cells |
|---------------------------|-----------------------------|
| Normal (n=8) | 6.62 ± 0.84 ^{a)} |
| Control (n=8) | 13.81 ± 1.24* |
| ST ₃₆ (n=8) | 7.00 ± 1.08 [#] |
| NA (n=8) | 5.56 ± 2.01 [#] |

a) data are shown as Mean±S.D.

Normal : saline injected without electroacupuncture.

Control : adjuvant injected without electroacupuncture.

ST₃₆ : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST₃₆.

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

* : Statistically significant compared with normal group(p<0.05).

: Statistically significant compared with control group(p<0.05).

Table 3. Effects of 120Hz electroacupuncture on the number of c-fos positive neurons in the CA2 and the CA3 region of hippocampus of adjuvant induced arthritic rats

| Group | No. of c-fos positive cells |
|---------------------------|-----------------------------|
| Normal (n=8) | 8.43 ± 0.84 ^{a)} |
| Control (n=8) | 7.93 ± 0.78 |
| ST ₃₆ (n=8) | 6.68 ± 0.82 |
| NA (n=8) | 4.12 ± 0.49 |

a) data are shown as Mean±S.D.

Normal : saline injected without electroacupuncture.

Control : adjuvant injected without electroacupuncture.

ST₃₆ : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST₃₆.

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

3. 암몬각구역(Cornu Ammonis, CA)2 및 암몬각구역(Cornu Ammonis, CA)3에서의 c-fos 양성 세포수

Normal군, Control군, ST₃₆군 및 NA군에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 3).

4. 치상회(dentate gyrus, DG)에서의 c-fos 양성 세포수

Control군의 경우 Normal군에 비해서 c-fos 양성 세포수가 유의하게 증가하였다. ST₃₆군 및 NA군은 Control군에 비해서 유의하게 감소하였다(Table 4).

Table 4. Effects of 120Hz electroacupuncture on the number of c-fos positive neurons in the dentate gyrus region of hippocampus of adjuvant induced arthritic rats

| Group | No. of c-fos positive cells |
|---------------------------|-----------------------------|
| Normal (n=8) | 7.37 ± 0.97 ^{a)} |
| Control (n=8) | 26.45 ± 1.82 [*] |
| ST ₃₆ (n=8) | 10.75 ± 0.98 [#] |
| NA (n=8) | 6.56 ± 0.78 [#] |

a) data are shown as Mean±S.D.

Normal : saline injected without electroacupuncture.

Control : adjuvant injected without electroacupuncture.

ST₃₆ : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at ST₃₆.

NA : adjuvant injected and treated with electroacupuncture at non acupoint.

* : Statistically significant compared with normal group(p<0.05).

: Statistically significant compared with control group(p<0.05).

IV. 고찰

류마티오이드 질환은 만성통증을 유발하면서 관절과 연부조직에 점차적인 손상을 일으키는 만성적인 질환으로²⁰⁾, 특히 류마티오이드 관절염은 관절 윤회 조직의 지속적인 염증을 특징으로 하며, 시간이 지나면서 골 미란과 연골손상이 발생하고 이어 관절이 완전히 파괴된다²¹⁾. 류마티오이드 관절염 치료의 목표는 기능과 삶의 질의 유지, 통증과 염증의 최소화, 관절보호, 부작용의 조절 등인데²²⁾, 이 중 통증의 조절이 매우 중요하다. 통증이 조절되지 못하면 환자의 운동능력이 현저하게 감소되며 이로 인해 관절 기능 약화 및 소실을 유발하는 신체장애를 일으키게 되기 때문이다²³⁾.

통증은 조직에 손상을 주거나 잠재적인 손상을 줄 수 있는 유해자극에 대한 일종의 경고성 감각이다. 또 손상된 조직으로부터는 여러 가지 세포 내 내용물 또는 손상으로 활성화되는 물질들이 세포의 액에 첨가되므로 세포 주위의 미세 환경이 변하게 된다. 이러한 미세한 환경의 변화를 통각신경이 감지하여 우리는 손상부위에 염증성 통증(inflammatory pain)을 느끼게 되며 그 결과 통증 부위의 움직임을 제한하여 더 이상의 손상을 방지하고 조직 손상이 회복되고 있는지를 감시하게 한다²⁴⁾. 이와 같은 생

리적인 통증과 다르게 아직까지 정확한 기전이나 치료법이 정립되지 않은 통증으로 만성통증이 있다²⁵⁾. 만성통증은 인체의 보호적 기능으로 작용하지 못하며 오히려 통증 그 자체가 하나의 심각한 질환이 된다²⁶⁾.

이러한 만성통증을 치료하는 많은 방법 중에 침 치료는 수천 년 전부터 시술되어온 한의학의 고유한 치료방법으로써, 특히 통증을 억제하는 진통효과에 많은 연구자들의 관심이 집중되고 있다. 신경손상과 염증에 의한 통증^{10,13,27)}, 수술 후에 나타나는 통증 등²⁸⁾ 다양한 원인에 의해 유발된 통증이 침자극에 의해 경감되거나 치료되는 것으로 보고되고 있다¹²⁾. 특히 전침은 전통적인 수기에 의존한 침자극과 상이하게 특정 pulse width, intensive, frequency 조절이 가능하여 이에 대한 진통 기전은 잘 알려져 있다²⁹⁾. 기존에 전침의 진통효과에 대한 연구를 보면 전침 자극 빈도에 따라 중추신경계가 상이한 반응을 보이는 데, 이 중 고빈도 전침 자극은 저빈도 자극과는 달리 serotonin, catecholamine을 매개로 하는 하행성 배외측로의 비아편성 경로(non-opioid pathway)를 경유해 진통효과를 나타내며^{30,31)}, 척수에서는 dynorphin을 분비하며 척수배각(dorsal horn)의 κ -opioid receptor가 관여한다는³²⁾ 연구결과가 있으며, 해마와 관련하여서는 전침자극이 해마의 치상회(Dentate Gyrus, DG)에서 신경세포수의 변화에 일정한 영향

을 미치는 것으로 알려져 있다³³⁾.

전침자극이 주어지면 구심성 입력신호가 생성되어 구심성 신경을 통하여 중추신경계내에 존재하는 통각의 하행성 억제계를 활성화시켜^{8,9)} 말초로부터 척수내로 전달된 통각신호가 중추로 전달되지 못하게 억제하여 진통효과를 유발하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 이러한 하행성 억제계중 중뇌수도관주위 회백질(PAG)은 척수와 직접적인 연결은 없으나 봉선핵과 인접한 망상체형성을 경유하여 척수에 도달한 후^{34,35)} 척수에서 통각정보가 중추로 전달되는 과정에 영향을 미치게 된다¹³⁾.

인간의 학습과 기억 그리고 인지능력과 매우 관련이 깊은 것으로 알려진 해마는 대뇌피질의 많은 부위와 변연계의 기저구조들인 편도체, 시상하부, 중격, 유두체 등과 주로 간접적인 결합을 가진다. 따라서 거의 모든 타입의 감각경험은 최소한도 해마의 어떤 부분을 활성화하고, 해마는 곧이어 많은 출력신호를 중요 통로인 뇌궁을 통하여 진시상, 시상하부, 그리고 기타 변연계 부위에 보낸다³⁶⁾. 이러한 해마구성체와 대뇌피질과의 상호영향을 통해 해마가 동통을 대뇌의 여러 부위로 전달시키는 역할을 하게 되는 것이며³⁷⁾, 동통 자극에 의해 해마부위에서 c-fos 발현이 증가하게 되고 아스피린과 같은 약물에 의해 c-fos 발현이 감소하게 되는 결과가 나타나는 것이다³⁸⁾.

본 실험에서는 만성 염증성 통증에 대한 고빈도 전침자극의 진통효과를 알아보기 위하여, CFA 유발 류마티드 관절염 통증 동물모델의 양측 足三趾(ST₃₆)에 고빈도 전침자극(120Hz, 1일 1회 15분씩, 7일간 총 7회)을 가하고, NA군에서는 임의혈에 같은 전침자극을 가하여 Normal군 및 Control군과 뇌의 c-fos 발현을 비교하였다.

PAG와 해마의 CA1, DG에서의 c-fos 양성 세포수를 비교해본 결과 Normal군에 비해 Control군의 c-fos 양성 세포수가 유의성 있게 증가하여 만성 염증성 통증이 PAG와 해마의 CA1, DG 부위의 활성성을 증가시키는 것으로 나타났고, 뇌의 동일한 부위에서 ST₃₆군의 c-fos 발현 정도가 유의성 있게 감소된 것을 통해 전침자극이 통증전달과정의 상위중추인 뇌에 영향을 미치는 것을 알 수 있었다(Table 1, 2, 4).

본 실험의 결과에서 특기할 만한 것으로 PAG에서의 NA군은 Control군에 비해 유의하게 감소되지 않았으나, 해마의 CA1과 DG에서는 ST₃₆군과 함께 NA

군에서도 유의한 감소를 나타내었을 뿐만 아니라 통계적으로 검증되지는 않았으나 수치상으로 보다 좋은 결과를 보여주고 있다는 점이다. 이와 관련하여 CFA에 의한 만성 염증성 통증과 장시간의 구속(immobilization)에 의한 만성 스트레스 자극이 해마에서 유사한 신경조직 발생과 유전자 발현을 나타낸다는 점을 통해, 만성 통증과 스트레스가 해마에 유사한 손상을 유발하는 것으로 보고되었고³⁹⁾, 해마의 이러한 특징은 만성통증 환자들에게서 임상적 우울증이 흔하게 동반되는 기전을 설명하는 것으로 받아들여지고 있다⁴⁰⁾. 이와 같이 만성 통증이 해마를 통해 다양한 감정적 정서적 변화를 유발한다는 점이 특정 혈이 갖는 특징보다 전침자극 자체가 갖는 작용을 더욱 잘 나타나게 해주는 이유인 것으로 생각된다.

해마의 CA2, CA3부위에서는 c-fos 양성 세포수가 Normal군과 Control군 간에 통계적 유의성을 갖지 않았다(Table 3). 이에 관한 기존 연구에서는 adjuvant 유발 관절염 흰쥐의 해마 CA1, CA2, CA3, DG 모두에서 Fos 단백질의 발현이 Normal군에 비해 유의하게 증가된 것으로 나타나⁴¹⁾, 본 실험과는 차이가 있었다. 다른 한편으로 c-fos에 관한 기존 연구에서 척수의 c-fos 발현은 통증과 관계가 없이 다른 감각 자극으로도 발생할 수 있으며, 심지어는 수면 부족 등의 스트레스가 c-fos의 발현과 관련이 있다는 보고도 있어 c-fos의 유발 원인에 대한 논란이 적지 않다⁴²⁾. 따라서 본 실험의 결과만을 가지고 만성 염증성 통증에 대한 해마 CA2, CA3부위의 활성에 대한 결론을 내리기에는 부족한 점이 있다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 고빈도 전침자극은 adjuvant 유발 류마티드 관절염으로 인한 만성 염증성 통증에 유의한 진통효과를 나타내며, 그 진통 기전에는 PAG와 해마의 기능이 밀접하게 관련되어 있을 것으로 사료된다. 아울러 본 실험의 결과를 토대로 만성 염증성 통증에 대한 전침자극의 진통효과 및 뇌 각 부위에 미치는 영향에 대한 보다 진일보한 연구가 지속적으로 이루어질 수 있기를 기대한다.

V. 결 과

만성염증성 통증모델인 류마티드 관절염 통증 모델 흰쥐의 양측 足三趾(ST₃₆)에 고빈도 전침자극

(0.2ms duration, 120Hz)을 가한 후, 뇌 c-fos발현이 어떻게 변화되는지 알아보기 위하여, PAG, 해마의 CA1, CA2, CA3, DG에서 c-fos 발현 정도를 비교해 본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Adjuvant로 관절염을 유발한 이후 PAG, 해마의 CA1, DG 부위에서 c-fos의 발현이 유의성 있게 증가되었다.
2. Adjuvant 관절염 동물모델 흰쥐의 양측 足三里(ST₃₆)에 시행한 고빈도 전침자극은 PAG, 해마의 CA1, DG 부위에서 증가되었던 c-fos 발현을 유의성 있게 감소시켰다.
3. Adjuvant 관절염 동물모델 흰쥐의 임의혈에 시행한 고빈도 전침자극은 해마의 CA1, DG 부위의 c-fos 발현을 유의성 있게 감소시켰다.

이상의 결과로 보아 고빈도 전침자극은 만성 염증성 통증으로 인해 증가되었던 PAG, 해마의 CA1, DG 부위의 신경세포활성을 감소시키는 효과가 있으며 이를 통해 만성 염증성 통증을 감소시키는 것으로 사료된다.

VI. 참고문헌

1. 대한정형외과학회 편저. 정형외과학 5판. 서울 : 최신의학사. 2005 : 175- 89.
2. Scott DL, Shipley M, Dawson A, Edwards S, Symmons DPM, Woolf AD. The clinical management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis : strategies for improving clinical effectiveness. Br. J. Rheumatol. 1998 ; 37(5) : 546-54.
3. Gibson T, Clark B. Use of simple analgesics in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 1985 ; 44(1) : 27-9.
4. McKenna F, Wright V. Pain and rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 1985 ; 44(11) : 805.
5. 임난영, 이은영, 양용숙, 정순애, 차경옥, 이여진. 만성관절염과 루프스의 피로, 통증 및 통증효능감에 관한 연구. 류마티스건강학회지. 2000 ; 7(1) : 53-62.
6. 류성룡, 백용현, 박동석. 電鍼刺戟의 Collagen 유발 關節炎 動物 모델에 대한 鎮痛效果 및 機轉에 관한 研究. 대한침구학회지. 2006 ; 23(3) : 77-90.
7. Traub RJ, Silva E, Gebhart GF, Solodkin A. Noxious colorectal distention induced c-Fos protein in limbic brain structures in the rat. Neurosci. Lett. 1996 ; 215(3) : 165-8.
8. Laudanna A, Nogueira MI, Mariano M. Expression of Fos protein in the rat central nervous system in response to noxious stimulation : effects of chronic inflammation of the superior cervical ganglion. Braz. J. Med. Biol. Res. 1998 ; 31(6) : 847-50.
9. Greenberg ME, Greene LA, Ziff EB. Nerve growth factor and epidermal growth factor induce rapid transient changes in proto-oncogene transcription in PC12 cells. J. Biol. Chem. 1985 ; 260(26) : 14101-10.
10. Munglani R, Hunt SP. Molecular biology of pain. Br. J. Anaesth. 1995 ; 75 : 186-92.
11. 백용현, 양형인, 박동석, 최도영. Collagen 誘發 關節炎 動物모델에 對한 電鍼刺戟의 鎮痛效果 및 그 機轉에 關한 研究. 대한침구학회지. 2004 ; 21(6) : 51-62.
12. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. Brain Res. Bull. 1992 ; 29(5) : 617-34.
13. Lee JH, Beitz AJ. The distribution of brain stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia. Pain. 1993 ; 52(1) : 11-28.
14. 신흥기, 박동석, 이서은, 김진혁. 전침자극이 흰쥐척수후각세포의 유해자극반응에 미치는 효과의 특성. 대한침구학회지. 2002 ; 19(4) : 167 -81.
15. 백용현, 최도영, 박동석. Adjuvant 誘發 關節炎에 대한 電鍼刺戟의 鎮痛效果 및 그 機轉에 關한 研究. 대한침구학회지. 2003 ; 20(3) : 117- 30.
16. 신흥기, 이경희, 박동석. 전침자극이 만성통증을 억제하는 아드레날린성 기전에 대한 연구.

- 대한한의학회지. 2004 ; 25(3) : 67-77.
17. 신흥기, 이서은, 박동석. 만성통증을 억제하는 전침효과의 말초성 기전과 아편양물질수용기에 관한 연구. 대한한의학회지. 2003 ; 24(3) : 108-117.
 18. 박동석, 신흥기, 이경희. 만성통증이 유발된 흰쥐에서 관찰된 침 진통효과의 세로토닌성 기전. 대한한의학회지. 2005 ; 26(3) : 239-48.
 19. 고흥균. 흰 쥐에서의 골도분층에 의한 상응혈위. 대한침구학회지. 1999 ; 16(3) : 115-22.
 20. 서영일. 류마티스 질환의 이해. 가정의학회지. 2004 ; 25 : 877-86.
 21. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am. Fam. Physician.* 2005 ; 72(6) : 1037-47.
 22. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 update. *Arthritis Rheum.* 2002 ; 46 : 328-46.
 23. 백용현, 홍승훈, 양형인, 박동석, 최도영. Collagen 유발 관절염 동물모델에 대한 전침자극의 진통효과 및 그 기전에 관한 연구 - muscarinic cholinergic receptor와 관련된 기전연구. 대한침구학회지. 2004 ; 21(2) : 115-29.
 24. 김진, 정승준. 통증의 병태생리. 대한신경과학회지. 2002 ; 20(1) : 1-7.
 25. 오홍근. 통증의학. 서울 : 군자출판사. 1995 : 1-32.
 26. 민병일. 통증과 통증제어 기전. 대한내과학회지. 1999 ; 57(4) : 622-26.
 27. Hwang BG, Min BI, Kim JH, Na HS, Park DS. Effects of electroacupuncture on the mechanical allodynia in the rat model of neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* 2002 ; 320(1-2) : 49-52.
 28. Lin JG, Lo MW, Wen YR, Hsieh CL, Tsai SK, Sun WZ. The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery. *Pain.* 2002 ; 99(3) : 509-14.
 29. 손인석, 최병태, 장경전. 고빈도 120Hz 전침이 Carrageenan으로 유발된 흰쥐의 Prostaglandin E2와 척수 N-Methyl-D-Aspartate Receptor 발현에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2003 ; 20(3) : 15-23.
 30. Kwon Y, Kang M, Ahn C, Han H, Ahn B, Lee J. Effect of high or low frequency electroacupuncture on the cellular activity of catecholaminergic neuron in the brain stem. *Acupunct. Electrother. Res.* 2000 ; 25(1) : 27-36.
 31. Kwon YB, Kang MS, Son SS, Kim JT, Lee YH, Han HJ, Lee JH. Different frequencies of electroacupuncture modified the cellular activity of serotonergic neurons in brain stem. *Am. J. Chin. Med.* 2000 ; 28(3-4) : 435-41.
 32. Huang C, Wang Y, Chang JK, Han JS. Endomorphin and mu-opioid receptors in mouse brain mediate the analgesic effect induced by 2Hz but not 100Hz electroacupuncture stimulation. *Neurosci. Lett.* 2000 ; 294(3) : 159-62.
 33. 우현수, 이재동, 김창환. 전침자극이 SHR 흰 쥐의 Dentate Gyrus에서의 Doublecortin과 PSA-NCAM 양성 신경세포에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2003 ; 20(2) : 123-34.
 34. Holstege G. Some anatomical observations on the projections from the hypothalamus to brainstem and spinal cord : an HRP and autoradiographic tracing study in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1987 ; 260(1) : 98-126.
 35. Mason P, Strassman A, Maciewicz R. Pontomedullary raphe neurons : monosynaptic excitation from midbrain sites that suppress the jaw opening reflex. *Brain Res.* 1985 ; 329(1-2) : 384-9.
 36. 의학계열교수공역. 의학생리학 10판. 서울 : 정담. 2002 : 786.
 37. Khanna S. Dorsal hippocampus field CA1 pyramidal cell responses to a persistent versus an acute nociceptive stimulus and their septal modulation. *Neurosci.* 1997 ; 77(3) : 713-21.
 38. 정진아, 유기수, 황규근. 심부통증이 흰쥐 중뇌에 미치는 c-fos 면역반응성의 변화와 아스피린의 효과. 대한소아과학회지. 2003 ; 46(7) :

- 695-701.
39. Duric V, McCarson KE. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression. *J. Pain.* 2006 ; 7(8) : 544-55.
40. Duric V, McCarson KE. Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress. *Neurosci.* 2005 ; 133(4) : 999-1006.
41. Omura K, Imai S, Maeda T, Hukuda S. Prolonged and increasing expression of Fos related antigens in the hippocampus of adjuvant arthritic rats. *J. Rheumatol.* 1998 ; 25(5) : 936-44.
42. Grassi-Zucconi G, Menegazzi M, De Prati AC, Bassetti A, Montagnese P, Mandile P, Cosi C, Bentivoglio M. c-fos mRNA is spontaneously induced in the rat brain during the activity period of the circadian cycle. *Eur. J. Neurosci.* 1993 ; 5(8) : 1071-8.