

전침자극이 통각과민에 미치는 효과

최 석 주

(대구과학대학 물리치료과)

서 삼 기

(효인병원 물리치료실)

윤 세 원

(진주국제대학교 물리치료학과)

임 상 완

(포항 1대학 물리치료과)

최 은 영

(광양보건대학 물리치료과)

Effects on Hyperalgesia of Electroacupuncture

Choi Sug-Ju, P.T., Ph.D.

(Dept. of Physical Therapy, Taegu Science College)

Seo Sam-Ki, P.T., M.P.T.

(Dept. of Physical Therapy, Hyoin Hospital)

Yoon Se-Won, P.T., PhD.

(Dept. of Physical Therapy, Jinju International University)

Lim Sang-Wan, P.T., M.P.T.

(Dept. of Physical Therapy, Pohang 1st College)

Choi Eun-Young, P.T., M.P.H.

(Dept. of Physical Therapy, Kwangyang Health College)

ABSTRACT

This study aims to examine the effects on nociceptive neuron excitability by application of electroacupuncture in rat with inflammation. It used 20 rats for experiment, divided them into control group, electroacupuncture group (EA group), caused hyperalgesia by injecting λ -carrageenan into hindpaw and conducted treatment three times for experimental period.

Change of NFR(reaction time, RMS) showed no significant differences among EA group showed significant differences compared to control group from 48 hours.

This study showed that EA group had an effect on nociceptive neurone excitability. Therefore, it is considered that electroacupuncture for pain control will be very desirable.

Key words: Electroacupuncture, nociceptive

1. 서론

통각과민(hyperalgesia)은 통증자극 후에 증가된 통증감각이며 연부조직의 손상에 의해서도 발생할 수 있다. 이러한 통각과민은 모든 신체 부위에서 경험될 수 있으며, 말초성 통각과민과 중추성 통각과민으로 나눌 수 있다. 또한 신경병증성 통증(neuropathic pain)은 중추나 말초신경계 병변 후에 만성 통증의 형태이다(Guenette et al., 2007). 무해자극통증(allodynia)은 비유해성 자극에 의해 시작된 통증을 의미하며(Guenette et al., 2007), 이러한 통증은 일차 구심신경에서의 변화 때문이며, 특히 중요한 변화로 일차 구심신경에서 자발적 신경충동이 발생하여 척수 안에서 체성감각신경을 민감화 즉, 중추성 민감화(central sensitization)를

일으킨다(Dickenson et al., 1997; Laird & Bennett, 1993). C-섬유는 말초손상 후 통각수용기 민감화(nociceptor sensitization)가 발생되며, 이러한 통각수용기 민감화를 통증의 말초기전으로 생각할 수 있다. 말초조직의 손상으로 여러 염증성 반응이 나타나고 이러한 염증이 통각수용기 민감화를 일으켜서 민감화가 나타난다고 알려져 있다(Seltzer et al., 2002; Bennett & Xie, 1988). 염증반응 기전은 조직손상에 의해 prostaglandin(PG)이 생성되어 일차 구심성 신경원(primary afferent neurons)을 민감화시키는 것으로 알려져 있다(Kumazawa et al., 1991; Schepelmann et al., 1992; Stucky et al., 1996). 이후 수 시간에서 수 주 동안 유해성 감각이 지속적으로 투입되면 중추신경계 신경원의 반응을 증가시키는 중추성 민감화(central sensitization)를 진행시킨다

(Sandkuhler et al., 2000).

침(acupuncture)은 중추신경계에서 내재성 아편물질(endogenous opioids)을 활성화한 것으로 보고되고 있으며 오래전부터 외상 등에 의한 염증 및 통증조절에 많이 사용되어져 왔다(Han, 1993). 전침자극(electroacupuncture)은 항-통각과민 및 항-염증효과(anti-hyperalgesic effect)가 매우 큰 것으로 보고되고 있는데 비 침습적 방법인 경피신경전기자극(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)과 함께 통증조절을 위한 가장 흔한 침습적 방법으로 알려져 있다 (Zhang et al., 2005).

전침자극에 의해 주파수에 따른 다양한 반응이 유도되는데, 저빈도(2 Hz)는 뇌와 척수 수준에서 enkephalin과 β -endorphin의 분비하며, 고빈도(100 Hz)는 척수후각(dorsal horn)에서 dynorphin 등 중추신경계에서 내재성 아편물질이 생성, 분비되어 통증을 조절하는 것으로 보고되고 있다(Huang et al., 2000; Chen & Han, 1992). 따라서 체성 감각영역(somatic receptive field)에 대한 이러한 전침의 자극이 중추신경계에도 척수 수준 및 피질수준의 유해성 신경원의 활성도를 억제시킬 수 있는데, 사람을 대상으로 한 실험에서 Meissner 등(2004)은 전침자극이 체성감각 유발전위의 진폭을 유의하게 감소시킨다고 주장하였다.

따라서 본 연구는 대조군과 전침자극군의 족부종울과 통각역치를 측정하여 유해성 신경원의 흥분성에 미치는 효과를 알아보고자 실시하였다.

II. 연구방법

1. 실험동물

본 실험에 사용된 실험동물은 8주령 Sprague-Dawley계 백서 20마리로 체중이 243 ± 3.58 g이었으며, 2주 동안 안정을 시킨 후에 사용하였다. 실험실의 온도는 $22 \pm 5^\circ\text{C}$, 습도 $56 \pm 11\%$ 를 유지 하였다.

실험동물을 대조군(I)과 전침자극군(II)으로 나누어 각 군에 10마리씩 무작위로 배치하였다.

Table 1. Experimental group

Group	Characteristic	N
I	Control group	10
II	Electroacupuncture	10

2. 실험방법

1) 통각과민 유발

통각과민은 백서에게 ether를 이용하여 흡입마취 시킨 후에 족부에 염증을 유발하기 위하여 1%의 λ -carrageenan을 0.1 ml를 주입한 뒤에 24시간 후에 다시 동일한 방법으로 추가 주입하였다.

2) 족부 부종 측정

족부 부종의 변화를 알아보기 위하여 Digimatic Caliper(Mitytoyo Inc., Japan)를 이용하여 두께를 측정하였다. 각 군에서 통

각과민 유발 전, 유발 후 24시간, 48시간, 72시간에 3회씩 측정하여 평균값을 사용하였다.

3) 열적 통각역치의 측정

열 통각역치는 hot plate(DJM Inc, Korea)를 이용하여 30℃온도에서 10분간 적용시킨 후 다시 50℃로 상승시켜 발판위에 백서를 올려놓고 뒷발을 훔거나 바닥에서 들어 올리는 반응이 나타나는 시간을 측정하였다. 반응 측정시간은 조직의 손상을 방지하기 위하여 30초 이내로 제한하였으며, 3회를 측정하여 평균값을 이용하였다(Sugden, 1983). 측정은 통각과민 유발 전, 유발 후 24시간, 48시간, 72시간에 실시하였다.

4) 기계적 통각역치의 측정

기계적 통각역치 측정은 von Frey filament(North Coast Medical Inc., Touch-Test Sensory Evaluation, USA)를 이용하였다. 백서를 대상으로 4, 6, 15, 26, 60, 100, 180 g의 monofilament를 사용하여 염증을 유발시킨 족부에 압력이 낮은 것부터 자극하여 최소 압통각을 유발하는 압력 수준을 측정하였다(Sluka & Chandran, 2002). 측정 시 monofilament의 끝이 백서의 족부에 접촉된 상태에서 약간 휘어질 정도의 압

력으로 적용하였으며, 백서의 적용을 막기 위해 실험간 간격은 최소 2분으로 하였다. 측정은 통각과민 유발 전, 유발 후 24시간, 48시간, 72시간 동안 실시하였다.

3. 통계방법

모든 자료는 SPSS 12.0 프로그램을 이용하여 분석하였다. 각 측정항목들의 측정시기별 군 간의 차이는 반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA)으로 분석하였다. 통계학적 유의성을 검증하기 위해 유의 수준 α 는 0.05로 하였다.

III. 결과

1. 부종의 변화

부종의 변화에 따른 근 두께의 군 간 차이를 반복측정 분산분석 한 결과 집단 간 유의한 차이를 보이지 않았으나, 시간에 있어서는 유의한 차이를 보였다($F=55.858$, $p=0.000$). 또한 집단 및 시간의 교호작용은 유의한 차이를 나타내었다($F=4.723$, $p=0.015$)(Figure 1).

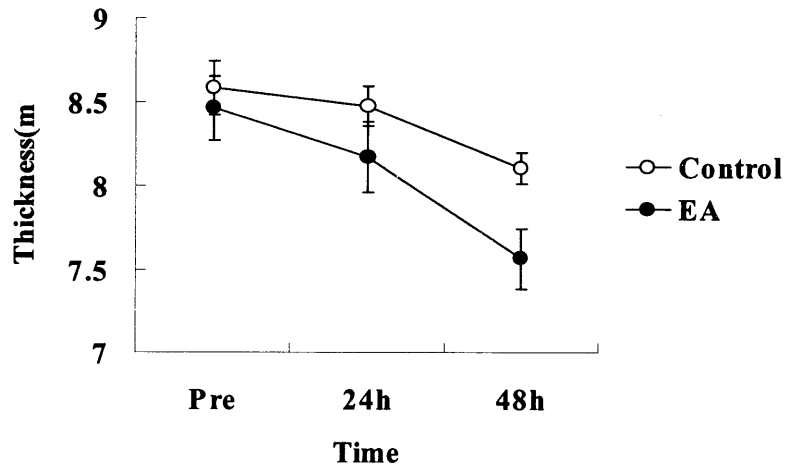


Figure 1. Comparison of thickness before and after treatment between groups.

Values are mean±S.E.

EA:Electroacupuncture group

2. 열적 통각역치의 변화

열적 통각역치의 변화에 따른 군 간 차이를 반복측정 분산분석 한 결과 집단 간 ($F=9.289$, $p=0.007$) 및 시간($F=261.530$,

$p=0.000$) 모두에서 유의한 차이를 보였다. 또한 집단 및 시간의 교호작용은 유의한 차이를 나타내었다($F=37.425$, $p=0.000$)(Figure 2).

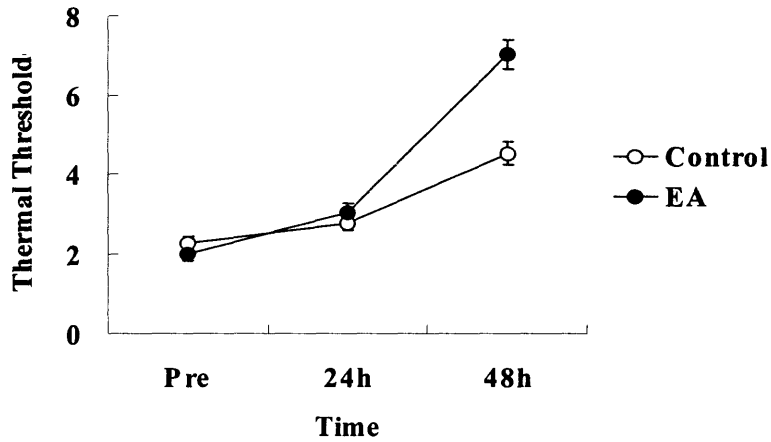


Figure 2. Comparison of thermal pain threshold before and after treatment among groups.

Values are mean±S.E.

EA: Electroacupuncture group

3. 기계적 통각역치의 변화

기계적 통각역치의 변화에 따른 군 간 차이를 반복측정 분산분석 한 결과 집단 간 유의한 차이를 보이지 않았으나, 시간에 있

어서는 유의한 차이를 보였다($F=55.858$, $p=0.000$). 또한 집단 및 시간의 교호작용은 유의한 차이를 나타내었다($F=4.723$, $p=0.015$)(Figure 3).

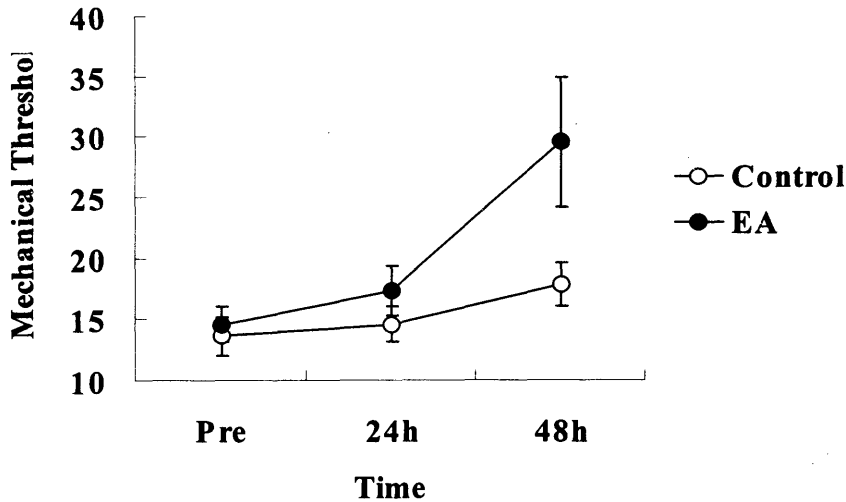


Figure 3. Comparison of mechanical pain threshold before and after treatment among groups

Values are mean±SE.

EA: Electroacupuncture group

IV. 고찰

말초성(peripheral)이나 중추성(central) 통증, 유해성(nociceptive)이나 신경인성(neuropathic) 통증의 원인은 염증과 염증반응이다(Omoiui, 2007). 이러한 염증은 어느 정도 치유되더라도 중추성 민감화에 의해 장기간 지속되는 통각과민 증상은 치료하기 매우 어렵기 때문에 중추신경계에서 내재성 아편물질의 분비를 유발시켜 통증감소를 일으키는 전침자극과 같은 하행성 통증조절 기전에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다(Oliveira와 Prado, 2000). 따라서 본 연구에

서는 통각과민을 유발한 백서를 대상으로 중추성 통증억제 기전으로 설명되어지는 전침자극이 흥분성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 족 부종, 통각역치, 중추신경원의 흥분성 변화를 통각과민 유발 직후, 유발 후 24시간, 유발 후 48시간, 유발 후 72시간에 각각 측정하였다.

Zhang 등(2005)은 낮은 빈도(10 Hz)와 높은 빈도(100 Hz)의 전침자극은 백서의 족부 통각과민을 억제한다고 보고하였다. Resende 등(2004)은 백서의 족부에 λ -carrageenan을 주입한 후 급성기에서 낮은 빈도(10 Hz)의 전기자극과 높은 빈도(130 Hz)의 전기자극을 각각 20분 적용한 결과 부종 감소에는 효과가 없지만 통각과민에는

유의한 효과가 있는 것으로 보고 하였다. 그러나 Zhang 등(2004)의 연구에서는 전침 자극을 한 결과 통각과민 유발 후 5시간에서 부종이 유의하게 감소한 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 대조군에 대하여 모든 실험군이 24시간대부터 유의한 차이를 보였으며, 특히 전침자극과 미세전류를 병용한 군에서 많은 감소를 보였다.

Ainsworth 등(2006)은 전기자극에 의한 항-통각과민 효과를 알아보기 위하여 근육에 통각과민을 유발한 2주 후에 높은 빈도(100 Hz)와 낮은 빈도(4 Hz)의 경피신경전기 자극을 적용하고 기계적 통각역치를 측정된 결과에서 오랜 기간 동안의 통각과민을 감소시킨다고 보고하였다. 본 실험에서도 기계적 통각역치 변화는 통각과민 유발 후 24시간대에서 모든 실험군의 역치가 감소하였다가 점차 회복되는 양상을 보였다. Sluka와 Chandran(2002)은 백서의 족부에 3% λ -carrageenan을 주입하여 통각과민을 유발한 후 낮은 빈도와 높은 빈도의 전기자극시 기계적 및 열적 통각역치의 변화를 측정된 결과에서 대조군에 비해 모든 실험군이 유의한 차이를 보여 기계적 통각역치와 열적 통각역치를 증가시키는 것으로 나타났다. 본 연구에서도 열적 통각역치 변화에서 염증 유발 후 24시간대에서 실험군의 역치가 감소하였다가 점차 회복되는 양상을 보였으며, 48시간대에서 전침자극한 실험군에서 더 많은 증가를 보였다. 따라서 통각과민 부위에 전침이 중추신경계에서 내재성 아편 물질의 유리를 촉진과 말초병변부의 염증활성화를 억제시켜 역치상승에 도움이 된 것으로 생각된다.

이상의 결과에서 중추성 통증억제 작용을 하는 전침자극이 항-통각과민 효과가 있는 것으로 나타났으며, 전침자극이 항-통각과민 효과를 더욱 상승시키는 것으로 나타났다.

V. 결론

본 연구의 목적은 통각과민을 유발한 백서를 대상으로 전침자극에 의한 유해성 신경원의 흥분성을 알아보기 위하여 대조군(I), 전침자극군(II)으로 나누어 척수수준의 유해성 신경원의 흥분성 변화를 비교분석하였다.

연구결과에서 중추수준에서 작용하는 전침자극이 유해성 신경원 흥분성에 영향을 미치는 것으로 나타나 임상에서 통증조절을 위한 전침자극이 통증조절에 효과적일 것으로 생각된다.

참고문헌

- 김수현 : 고전압맥동전류가 통각과민 백서의 통각 역치와 유해성 굴곡반사의 변화에 미치는 영향. 동신대학교 대학원 석사학위논문. 2006.
- 김용익, 이상원, 임정순, 등 : 정상인에서 고빈도의 무통증성 경피적 신경자극이 RIII nociceptive flexion reflex와 temporal summation에 미치는 영향. 대한통증학회

- 2]. 14(1);19-25, 2001.
- Bennett GJ. & Xie YK. : A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 33(1);87-107, 1988.
- Beiche F., Scheuerer S., Brune K., et al. : Up-regulation of cyclooxygenase-2 RNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. *FEBS Lett*. 390(2);165-169, 1996.
- Boisseau N., Madany M., Staccini P. et al. : Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *British Journal of Anaesthesia*. 88(6);785-789, 2002.
- Cashman JN. : The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*. 52(5); 13-23, 1996.
- Chen XH. & Han JS. : Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors another cross-tolerance study. *Behav Brain Res*. 47(2);143-149, 1992.
- Dickenson AH., Chapman V. & Green GM. : The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol*. 28(5);633-638, 1997.
- Ekman EF., Fiechtner JJ. & Levy S. : Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop*. 31;445-451, 2002.
- Garrison DW., & Foreman RD. : Decreased activity of spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cells during transcutaneous electrical nerve stimulation(TENS). *Pain*. 58;309-315, 1994.
- Gozariu M., Bustamante D., Bars DL. et al. : Effects of clonidine on a C-fiber reflex in the rat. *European Journal of Pharmacology*. 313;51-62, 1996.
- Guenette SA., Ross A., Marier JF. et al. : Pharmacokinetics of eugenol and its effects on thermal hypersensitivity in rats. *European Journal of Pharmacology*. Epub ahead of print. 2007.
- Han JS. : Acupuncture and stimulation produced analgesia. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. New York: Springer-Verlag. pp. 105-125, 1993.
- Honig SM. : Nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Handbook of Pain Management*. 14(2);165-172, 1994.
- Huang XQ., Jiang HL., Luo XM., et al. : Study on mechanism of interaction of nociceptin and opioids binding with opioid receptor-like 1 receptor. *Acta Pharmacol Sin*. 21(6);536~546, 2000.
- Kozanoglu E., Basaran S., Guzel R. et al. : Short term efficacy of ibuprofen phonophoresis versus continuous ultrasound therapy in knee

- osteoarthritis. *SWISS MED WKLY.* 133;333-338, 2003.
- Kumazawa T., Mizumura K. & Minagawa M. : Sensitizing effects of bradykinin on the heat responses of the visceral nociceptor. *The Journal of Neurophysiol.* 66(6);1819-1824, 1991.
- Laird JMA. & Bennett GJ. : An electrophysiological study of dorsal horn neuron in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. *J. Neurophysiol.* 69;2072-2085, 1993.
- Lopez S., Privat A., Bernard N., et al. : Intrathecal bupivacaine protects against extension of lesions in an acute photochemical spinal cord injury model. *Regional Anesthesia and Pain.* 51(4); 364-372, 2004.
- Makarowski W., Zhao W. & Bevirt T. : Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage.* 10;290-296, 2002.
- Meissner W., Weiss T., Trippe RH. et al. : Miltner WH :Acupuncture decreases somatosensory evoked potential amplitudes to noxious stimuli in anesthetized volunteers. *Anesth Analg.* 98;141-147, 2004.
- Noble S. & Balfour JA. : Meloxicam. *Drugs.* 51(3);424-430, 1996.
- Oliveira R. & Prado WA. : Anti-hyperalgesic effect of electroacupuncture in a model of post-incisional pain in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 33(8);957-960, 2000.
- Omoiqui S. : The biochemical origin of pain-Proposing a new law of pain: Ther origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3-A unifying law of pain. *Medical Hypotheses*, Epub ahead of print. 2007.
- Resende MA., Sabino GG., Candido CR., et al. : Local transcutaneous electrical stimulation (TENS) effects in experimental inflammatory edema and pain. *European Journal of Pharmacology.* 504(3);217-22, 2004.
- Sandkuhler J., Benrath J., Brechtel C., et al. : Synaptic mechanisms of hyperalgesia. *Progress in Brain Research.* 129;81-100, 2000.
- Schepelmann K., Messlinger K. & Schaible HG. : Inflammatory mediators and nociception in the joint : excitation and sensitization of slowly conducting afferent fibers of cat's knee by prostaglandin. *Neuroscience.* 50(1);237-247, 1992.
- Seltzer Z., Dubner R. & Shir Y. : A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain.* 43(2);205-218, 2002.
- Seybold VS., Jia YP. & Abrahams LG. :

- Cyclo-oxygenase-2 contributes to central sensitization in rats with peripheral inflammation. *PAIN*. 105;47-55, 2003.
- Simon L., Weaver A. & Graham D. : Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 282;1921-1928, 1999.
- Stucky CL., Thayer SA. & Seybold VS. : Prostaglandin E2 increases the proportion of neonatal rat dorsal root ganglion neurons that respond to bradykinin. *Neuroscience*. 74(4);1111-1123, 1996.
- Zhang RX., Lao L., Wang X., et al. : Electroacupuncture combined with MK-801 prolongs anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation. *Pharmbiochembeh*. 81;146-151, 2005.
- Zhu B., Xu WD., Rong PJ., et al. : A C-fiber reflex inhibition induced by electroacupuncture with different intensities applied at homotopic and heterotopic acupoints in rat selectively destructive effects on myelinated and unmyelinated afferents fibers. *Science Direct*. 1011;228-237, 2004.