알콜을 쥐의 좌골신경에 주입 또는 점적하여 초래된 미세형태학적 변화

영남대학교 의과대학 마취과학교실 및 계명대학교 의과대학 마취과학교실*

송 선 옥 · 전 재 규*

= Abstract =

Ultrastructural Changes of Rat's Sciatic Nerve after Alcohol Injection or Drip : Electron Microscopic Studies

Sun Ok Song, M.D. and Jae Kyu Cheun, M.D.*

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea

**Department of Anesthesiology, College of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea*

Alcohol as a classic neurolytic agent is frequently used for the management of intractable cancer pain, but the side reactions such as motor weakness and sphincter incontinence clinically developed following their application, occasionally annoying anesthesiologists or other physicians.

To observe functional changes of hind limbs and neuropathologic changes in the sciatic nerve after alcohol application, highlighting the time of nerve regeneration, we undertook this experimental study utilizing a rat.

Experimental groups were injected or dripped on the right sciatic nerve, and control groups were injected normal saline on the left. The functional changes of hind limbs were observed for 6 weeks and the distal part of the alcohol injected or dripped on the 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 severed nerves were prepared for electron microscopic examination and pathologic changes were observed under the electron microscope.

The results were as follows :

The functional changes of the rat's hind limbs after alcohol or saline application were as follows. When the rats emerged from the ether anesthesia, all showed motor loss of both hind limbs, and after several minutes, normal function returned in the saline injected limbs. The alcohol injected or dripped hind limbs showed more pronounced motor weakness and gait changes were obvious. About 2 weeks after the alcohol application, gradual improvement of gait changes begun, and after 6 weeks, motor weakness and gait changes were no longer perceptible.

The neuropathologic events after alcohol application were as follows. In the group with alcohol injection, at 10 minutes after injection, destructive lesions were confined to unmyelinated fibers and the myelin sheath of small myelinated fibers. At 1 hour and 24 hours, axonal fibers and Schwann cells were shrunk and separated from the myelin sheath and empty spaces respectively. On the 3rd day and at 1 week, pathologic changes on axonal fibers and Schwann

cells were in progression 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 alcohol drip, the histologic changes of the sciatic nerve were very similar to the injection groups.

These results suggest that histopathologic findings such as degeneration and regeneration have good correlation with functional loss and gain, and histopathologic lesions after an alcohol 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 alcohol application.

Accordingly, side reactions that developed following the use of neurolytic agents may be improved around the time when the nerve regeneration occurs, between second and forth weeks after the injection.

Key Words : Alcohol, Neurohistologic changes, Sciatic nerve

서 론

격심한 통증을 치료하는 방법의 하나로 신경과괴제를 사용해온지 오랜 세월이 경과되었으나, 한국에서는 근년에 이르러 통증치료실의 발전과 함께 신경과괴제의 사용이 빈번해지고 있다. 신경과괴제의 사용은 특히 말기암 환자의 통증치료에 주로 사용되고 있으며¹⁻⁵⁾, 사용되는 약제로는 알콜과 페놀이 주종을 이루고 있다.

알콜은 Pitres와 Vaillard(1888년)⁶⁾가 처음으로 무수 알콜을 guinea pig의 말초신경에 주입하여 신경조직에 미치는 영향을 보고하였고 Scholsser(1907년)⁷⁾는 알콜을 신경조직에 주입하면 신경조직이 변성되고 흡수된다고 하였으며 Doglotti(1931년)⁸⁾도 지주막하차단을 위한 알콜의 사용을 보고하였다. 19세기 초반에는 알콜과 그 밖의 신경과괴제들이 상당히 광범위한 질환에 보편적으로 사용되어 왔으나 최근에는 신경과괴제의 사용으로 오는 합병증의 보고^{2,9-13)}와 통증에 대한 활발한 연구로 통증치료를 위한 약제나 치료법이 개발되어 신경과괴제의 사용이 점차 감소되고 있는 추세이지만 아직도 말기암 환자의 격심한 통증을 치료하기 위해서는 30%정도에서 신경과괴제의 사용이 요구되고 있으며⁵⁾, 그 밖에 신경통의 특이한 형태나 폐쇄성 혈관 질환등^{14,15)}의 난치성 질병을 가진 환자가 격심한 통증을 호소하는 경우에도 신경과괴제의 사용이 통증제거를 위한 중요한 치료수단이 되고 있다.

이러한 신경과괴제의 주입은 국소마취제와는 달리 신경조직을 지속적으로 장기간 파괴시키므로 통증의 제거나 완화뿐 아니라 자율신경, 지각신경 및 운동신경등도 장기간 마비되는 부작용이 초래될 수 있다.

이에 본 저자들은 신경과괴제를 주입하여 초래되는 합병증의 회복가능성에 관한 정보를 얻기 위해 신경과괴제중 무수 알콜을 쥐의 말초신경인 좌골신경에 주입하거나 점적하여, 투여방법에 따른 신경조직학적 변화의 차이와 약제 투여후 경과된 기간에 따른 신경조직학적 변화의 과정을 관찰하여 파괴된 신경조직이 재생되어지는 시기를 관찰하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1) 대 상

중량 200~300 gm의 성숙한 흰쥐 48마리를 대상으로 하였으며 이들을 24마리씩 두개의 실험군으로 나누어 각각 우측 좌골신경에 주입군은 무수 알콜을 주입하였고, 점적군은 무수 알콜을 점적하였으며, 대조군으로는 각군의 좌측 좌골신경에 생리식염수를 각각 주입하였다.

2) 방 법

Ether로 각 실험동물을 마취시킨후 좌우 측와위를 취한 다음 해당 둔부의 털을 제거하고 무균 소독한 다음 둔부부터 좌골극까지 대퇴이두근의 전두부를 따라 피부를 2 cm정도 절개하였고 대퇴이두근의 전두부를

대둔근(*gluteus maximus*)과 외측광근(*vastus lateralis*)으로 부터 조심스럽게 분리하고 근육사이의 근막면을 따라 혈관이나 주위조직의 손상을 피하면서 슬건근육을 양쪽으로 견인하여 좌골신경을 노출시켰다. 현미경하에서 작은 곡형 감자로 좌골신경을 손상 없이 들어 올리고 이상근(*piriformis*) 경계면의 원위 부에서 1 cm되는 곳의 좌골신경에 tuberculin 주사기와 25 gauge 바늘로 무수 알콜 0.1~0.15 ml를 신경막초 내에 신경막초가 팽만하도록 주입하거나 또는 동량을 신경막초 위에 서서히 점적하였다. 약제가 투여된 부위는 근접한 신경막 주위에 6-0 검은 봉합사로 표시하여 차후에 조직을 채취하는데 도움이 되도록 하였고 근육과 피부는 3-0 봉합사로 봉합하였으며 시술과정은 조심스럽게, 무균적으로 조작하여 신경조직 손상이나 감염등을 피하였다.

시술이 끝난 쥐들을 사육실에서 정상적으로 사육하면서 6주간 약제가 주입된 뒷다리의 운동상태를 관찰하였으며, 또 실험조직의 절취는 약제 투여후 10분, 1시간, 24시간, 3일, 1주, 2주, 4주 및 6주에 주입근과 점적근에서 각각 3마리씩 약제 투여시와 동일한 방법으로 우측 좌골신경을 노출하여 알콜이 주입되거나 점적된 부위의 원위부 좌골신경을 1~1.5 cm 절취하였고 또 대조군으로 생리식염수가 주입된 좌측 좌골신경도 같은 방법으로 절취하였다.

절취된 신경조직 표본은 즉시 설압자 위에 견인 고정하여 고정액(2.5% glutaraldehyde 용액:0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)에서 1시간 정도 고정한 후 1 mm의 길이로 세절하여 다시 2.5% glutaraldehyde 용액으로 0~4°C에서 1시간 동안 전고정하고 phosphate buffer로 세척하여 1% osmium tetroxide 용액에 1시간 동안 후고정하였다. 다시 같은 buffer용액으로 세척하여 계열 ethanol로 탈수시키고 propylene oxide로 치환한 후 Luft방법¹⁶⁾에 의한 Epon 혼합물로 포매하여 37°C에 12시간, 45°C에 12시간, 60°C에 47시간 동안 방치하여 열중합을 완료하였다.

투과전자현미경 관찰을 위해서 포매된 조직은 1 μ m 두께로 toluidine blue 염색을 하여 관찰 부위를 절정한 다음 Sorvall MT 5000 ultramicrotome에 Diatome diamond knife를 부착하여 회백색(40~60 nm)의 간섭색을 나타내는 초박절편으로 자르고 얻

어진 초박절편을 grid에 부착하여 Reynolds방법¹⁷⁾에 의한 uranyl acetate와 lead citrate 이중 전자염색을 하여 Hitachi H-600 투과전자현미경으로 관찰하였다.

성적

쥐의 우측 좌골신경에는 무수 알콜을 주입하거나 점적하였고 좌측 좌골신경에는 대조군으로 생리식염수를 주입한 후 6주간 뒷다리의 운동상태를 관찰한 결과, 쥐들은 마취에서 깨면서 양쪽 뒷다리를 절었으나 생리식염수가 주입된 좌측 다리는 수분내에 회복되었고 알콜을 주입하거나 점적한 우측 다리의 운동장애는 점차 현저해졌다. 쥐들은 우측 뒷다리의 족저굴곡(*plantar flexion*)이나 족저신전(*plantar extension*)이 불가능하여 보행시 우측 뒷다리를 퍼진 상태로 끌었고 우측 발을 내딛을 때마다 우측으로 몸체가 쏠리는 특징적인 걸음걸이를 나타내었는데 이러한 운동장애는 약제 투여 1주후에 가장 심하였으며 약제 투여 2주후부터는 운동장애가 점차 호전되어 6주후에는 거의 정상적인 움직임을 볼 수 있었다.

또 약제 투여후 10분, 1시간, 24시간, 3일, 1주, 2주, 4주 및 6주에 좌골신경을 각각 절취하여 신경조직을 전자현미경하에서 비교 관찰한 결과는 다음과 같다.

1) 대조군

생리식염수를 주입한 대조군에서 절취된 좌골신경의 전자현미경적 소견은 유수신경섬유와 무수신경섬유를 모두 볼 수 있었다. 횡단면상 유수신경섬유는 하나의 축삭돌기를 수초막이 둘러 싸고 있고 수초막외부는 슈반세포로 둘러 싸여 있었으며 무수신경섬유는 여러개의 섬유가 집단으로 하나의 슈반세포에 싸여 있었다. 대조군에서 나타난 무수신경섬유는 특기할 만한 소견이 없었으나 유수신경섬유는 수초막에 라멜라의 단편적인 분리양상이 나타났는데 이는 인공산물인 것으로 사료되었다(Fig. 1).

2) 실험군

무수 알콜을 좌골신경에 주입 또는 점적한 후 10분, 1시간, 24시간, 3일, 2주, 4주 및 6주에 신경조직을

Fig. 1. Rat, sciatic nerve, control after saline injection. Myelin sheaths of large sized myelinated fibers and unmyelinated fibers are relatively well preserved, except occasional separations of myelin lamellae in some fibers (arrow head). Axonal fibers are also relatively well preserved. ($\times 21,000$)

Fig. 2. Rat, sciatic nerve, 10 minutes after alcohol injection. Large sized myelinated fibers are relatively well preserved, but small sized fibers and unmyelinated fibers are destroyed. Interstitium shows moderate degree of edema fluid collection. ($\times 21,000$)

Fig. 3. Rat, sciatic nerve, 1 hour after alcohol injection. Schwann cells in small sized myelinated fibers are frequently shrunken remaining empty spaces (arrow head). Axonal fibers are also shrunken with separation from myelin sheath (double arrow head). ($\times 12,000$)

Fig. 4. Rat, sciatic nerve, 24 hours after alcohol injection. Large sized myelinated fibers show moderate degree of separation of myelin lamellae in some areas. ($\times 9,000$)

절취하여 전자현미경상으로 관찰한 신경조직학적 소견은 Table 1과 같다.

(1) 주입군 : 좌골신경에 무수 알콜을 주입한 10분후의 소견은 무수신경섬유가 전반적으로 파괴되어 있었고 가는 유수신경섬유는 수초막의 변화가 심하여 수초막 라멜라의 배열이 성글고 불규칙하게 파괴된 양상을 나타내었으며 축삭돌기와 슈반세포 모양은 정상소견을

나타내었고 세포간질에는 전반적인 부종이 있었으며 굵은 유수신경섬유는 비교적 잘 보존된 소견을 나타내었다(Fig. 2). 1시간후에는 수초막의 변화와 동시에 축삭돌기가 전체모양이 위축되어 있으면서 수초막으로부터 분리된 양상을 나타내었으며 슈반세포도 전반적으로 위축되어 빈 공간(empty space)을 보이고 있었다(Fig. 3). 24시간후에도 축삭은 전체모양이 위축되

Fig. 5. Rat, sciatic nerve, 3 days after alcohol injection. Most of axonal fibers are shrunken with detachment from myelin sheath. Axoplasms contain only small amounts of organelles, except large numbers of vascular structures. Myelin sheaths are relatively preserved. ($\times 24,000$)

Fig. 6. Rat, sciatic nerve, 1 week after alcohol injection. Some large sized myelinated fibers show entire loss of axonal fibers remaining only fragment of organelles, in spite of relatively preserved myelin tubes. Accumulation of mononuclear cells, ingesting fragments of myelin material, is evident. ($\times 15,000$)

Fig. 7. Rat, sciatic nerve, 1 week alcohol injection. Fragments of myelin material is ingested by accumulated macrophage. Adjacent nerve fibers are shrunken and destroyed. ($\times 18,000$)

Fig. 8. Rat, sciatic nerve, 2 weeks after alcohol injection. Some of myelinated fibers are largely distended with wide separation of axonal fibers from myelin sheath, remaining cellular debris. Thin rim of Schwann cell cytoplasm contains much amounts of organelles. ($\times 30,000$)

어 수초막으로부터 분리된 양상이었고 슈반세포도 위축된 상태에서 막성소기관의 종창과 마이토콘드리아의 종창이 보였으며 수초막의 변화는 부분적으로 회복되어 지면서 라멜라 층상구조의 분리양상이 나타났다(Fig. 4). 3일후의 소견은 24시간후의 소견과 비슷하면서 축삭형질내 혈관조직은 많은 반면 다른 세포내기관들은 감소되어 있었고 축삭돌기의 전반적인 위축과 함께 이 시기에 탐식작용이 나타났다(Fig. 5). 1주후의 소견은 3일후의 소견보다 축삭돌기의 소실, 세포

내기관들의 감소가 더 심해졌고 슈반세포내 탐식작용도 더 활발하게 나타났다(Fig. 6, 7). 2주후에는 축삭돌기는 여전히 위축되어 수초에서 분리되고 rarefaction이 있으면서 축삭돌기의 재생이 나타났고 슈반세포는 위축된 상태에서 세포내기관들이 풍부하였으며 이 시기에 재마이엘린화가 나타났다(Fig. 8), 4주후에는 축삭돌기의 재생과 재마이엘린화가 있었고 슈반세

Fig. 9. Rat, sciatic nerve, 4 weeks after alcohol injection. Myelin ovoid is noted in the Schwann cell cytoplasm. Myelin sheath and axonal fibers are relatively restored.($\times 12,000$)

Fig. 10. Rat, sciatic nerve, 4 weeks after alcohol injection. Changes in large sized myelinated fibers are almost restored in structures. Myelin ovoids are noted within axoplasm in some area.($\times 15,000$)

Fig. 11. Rat, sciatic nerve, 6 weeks after alcohol injection. Most of axonal fibers and myelin sheaths are relatively well preserved. But some axonal fibers are still detached from myelin sheath(arrow head).($\times 18,000$)

포의 세포질과 축삭형질내에 myelin ovoid가 나타났으며(Fig. 9, 10) 6주후에는 슈반세포 전체 모양이 증가된 것과 축삭돌기가 수초막으로 부터 부분적으로 분리된 것 이외에는 전반적인 모양이 정상구조와 비슷하였다(Fig. 11).

(2) 점적군 : 좌골신경에 무수 알콜을 점적한 군에서 나타난 소견은 알콜 점적 10분후 수초막의 변화가 심하게 나타났고 1시간후에는 축삭돌기와 슈반세포 모양이 변화되기 시작했으며 24시간후에는 수초막 변화는 회복되는데 비해 축삭돌기와 슈반세포 변화는 점차 심

해졌고 3일후에는 축삭돌기가 심하게 위축되어 수초막으로 부터 분리된 양상을 나타내었으며 이러한 변화는 1주후에 가장 심하게 나타났고 3일에 나타난 탐식작용도 이 시기에 활발하였다. 2주후부터 4주사이의 축삭돌기의 재생과 슈반세포 세포내기관들의 증가 및 재마이엘린화가 일어났고 6주후에는 정상구조와 비교적 유사한 소견을 나타내었다(Table 1).

주입군과 점적군에서 무수알콜 투여후 나타난 전자현미경적 미세구조의 차이는 주입군에서 1시간후부터 4주사이에 나타난 축삭돌기의 위축과 수초막 분리양상이 점적군에서는 1시간후부터 나타났으나 3일과 1주 및 2주에는 주입군보다 경미하였고 4주후에는 나타나지 않았으며, 이 시기에 나타난 슈반세포의 위축도 점적군에서 다소 경미하게 나타났으며 또 24시간후부터 2주사이 주입군에서 나타난 축삭돌기의 rarefaction이 점적군에서는 24시간과 3일에는 나타나지 않았고 1주와 2주에는 경미하게 나타났으며, 또 주입군에서 24시간후에 나타난 슈반세포내 미토콘드리아와 막성소기관의 부종도 점적군에서는 다소 경미하였다. 그러나 전체적으로는 무수 알콜을 점적한 군에서 나타난 소견과 주입한 군에서 나타난 소견이 비슷하였고 특히 신경조직의 손상과 재생 과정은 유사한 양상을 나타내었다(Table 1).

Table 1. EM Findings of Rat's Sciatic Nerve after Alcohol Injection or Drip

	Alcohol(drip/injection)							
	10 M	1 Hr	24 Hr	3 D	1 Wk	2 Wk	4 Wk	6 Wk
Axon								
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	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

고 찰

암환자의 71%는 통증을 가지며 그들중 80%에서는 중등도 이상의 심한 통증을 호소한다¹⁸⁾. 격심한 통증을 치료하는 방법으로는 마약제 사용, 신경자극요법, 정신요법, 냉동요법, laser요법, 신경파괴제 사용 및 외과적 신경절제술등이 있으며 오늘날에는 마약제 사용 특히 경막외강이나 지주막하강과 같은 척수강내 투

여가 선호되고 있고 신경파괴제 사용은 점차 감소되고 있는 경향이다. 그러나 암성 통증의 경우 마약제에 의한 제통효과가 불완전하거나 부작용 및 습관성이나 중독등이 발생되어 신경파괴제를 필요로 하는 경우가 상당히 많으며^{3,5)}, 현재 임상에서 사용하는 신경파괴제는 알콜과 페놀이 대부분이고 최근에는 글리세롤이 알콜과 페놀보다 더 이점이 있는 것으로 보고되고 있다¹⁹⁾.

알콜이 신경세포에 작용하는 기전은 세포막으로부터 phospholipid, cholesterol과 cerebroside를 추출

하여 신경조직을 파괴하고²⁰⁾ 또 농도에 따라 차이는 있지만 알콜은 직경이 가는 신경과 굵은 신경을 모두 비선택적으로 파괴시킨다²¹⁾. 폐놀은 신경조직의 단백질 변성으로 신경세포를 파괴하는데²²⁾, 폐놀사용시에는 폐놀이 선택적 차단이 있어서 가는 신경섬유인 C-fiber와 A-delta fiber에는 영향을 주지만 굵은 신경섬유에는 영향이 없는 것으로 초기에는 보고되었으나²³⁾ 현재는 선택성이 적은 것으로 알려져 있고^{25,26)}, 글리세롤은 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았으나 hydroxyl group으로 인하여 알콜과 비슷한 작용기전을 나타내는 것으로 보여지고 글리세롤에 의한 차단 역시 선택성 유무에는 논란이 제기되고 있다^{19,27-29)}. 본 연구에서는 무수 알콜 주입 10분후 무수신경과 직경이 작은 유수신경이 파괴되고 직경이 큰 유수신경은 보존되는 것으로 나타났으나 주입후 시간이 경과되면서 직경이 큰 유수신경도 손상되는 신경조직학적 변화를 나타내므로써 알콜의 비선택적 차단을 확인할 수 있었다.

임상적으로 선택적 차단이 완전한 신경파괴제는 통증치료에 있어서 이상적인 약제가 될 수 있으나 현존하는 신경파괴제들은 약제의 종류와 농도에 영향을 받고 있지만^{14,21,23,30)} 선택적 차단이 극히 제한적이고 완전하지 못하므로, 신경파괴제 사용후 비선택적 차단이 발생되면 통증만 제거되는 것이 아니라 다른 지각신경이나 자율신경 및 운동신경의 마비로 경우에 따라서는 신경파괴제 사용으로 얻어진 제통효과보다 발생된 부작용이 환자에게는 훨씬 더 심한 고통이 될 수도 있다. 신경파괴제 사용후 발생하는 합병증은 근육마비, 팔약근 기능소실, 촉각 및 자극감수능력소실과 감각둔감(dysesthesias) 등이 문제가 되며¹³⁾, 이들의 발생 빈도는 주사부위에 따라 달라지며 특히 요추부위 지주막하차단의 경우 발생빈도가 높아서 방광마비가 25~60%에서 초래되지만^{2,14,31)} 전체적으로 환자의 선택이 적절하고 숙련된 시술하에서는 5~14% 정도로 보고되고 있다^{31,32)}.

신경파괴제 주입후 신경조직파괴에 의한 신경조직학적 변화는 약제의 농도^{33,34)}와 투여방법^{19,34)}등에 영향을 받는 것으로 보고되어 왔다. 약제의 농도가 높을수록 더 심한 조직학적 변화가 초래된다고 하였으며³³⁾, Woolsey등³⁴⁾은 신경파괴제를 주입한 경우와 도포한 경우의 신경조직학적 변화가 비슷하다고 하였고 Bur-

kel과 McPhee²⁶⁾도 주입과 점적이 비슷한 변화였다고 하였으며 본 연구에서도 신경막초내 주입이 점적한 경우와 비슷한 변화를 나타내어 신경파괴제의 투여방법에 따른 뚜렷한 신경조직학적 차이를 나타내지 않았는데 이것은 알콜이 세포막에 작용하여 세포막 성분을 추출하므로²⁰⁾ 주입과 점적이 비슷한 영향을 초래한다고 사료된다. 그러나 Rengachary등¹⁹⁾은 신경조직내(intraneural) 주입이 신경주위의 횡혈관 압박에 의한 허혈로 인하여 도포보다 더 심한 신경조직학적 변화를 초래한다고 하였고, Gentili등³⁵⁾은 신경섬유속내(intrafascicular) 주입이 혈신경장벽(blood-nerve barrier) 손상으로 신경섬유속외(extrafascicular) 주입보다 더 심한 신경조직 손상을 초래한다고 하였다.

신경파괴제 주입후 신경조직학적 손상이 가장 심했던 시기를 Burkel과 McPhee²⁶⁾는 2주후라고 하였으나 본 연구에서는 1주후였는데, Powell등³⁶⁾은 좌멸상후 신경내막액압(endoneurial fluid pressure: EFP)을 28일간 측정한 결과 처음 1주에 지속적으로 증가하여 6일에 정상치의 4~5배의 최고치를 나타내고 그후 서서히 감소되어 손상 3주후에 정상으로 된다고 하였으며 이러한 EFP증가는 신경내막의 투과성 변화에 의한 것으로 그 원인은 새로운 혈관형성과 mast cell이 손상부위에서 탈과립되어 투과성을 변화시키는 serotonin과 histamine을 분비하기 때문이라고 하였다. 본 연구에서도 알콜 투여 3일후 축삭형질내 다른 세포내기관들은 감소되었으나 혈관조직은 풍부하였고(Fig. 5), 좌멸상후 EFP가 최고로 증가된다는 시기인 1주후에 신경조직이 가장 심하게 손상되었으며, 3주후에 EFP가 정상으로 회복된다는 보고와 비슷한 시기인 2~4주후에 본 연구에서도 신경조직의 재생이 이루어지는 것으로 보아 EFP와 신경조직 변화와는 긴밀한 관계가 있을 것으로 보여진다. Gregg등³⁷⁾은 알콜 주입후 신경생리학적 연구로 복합활동전위(compound action potentials: CAP)를 측정한 결과 1주후에 심하게 감소되었고 무수 알콜의 경우 8주후에도 감소되었다고 하였으며, 또 폐놀을 주입한 신경생리 및 신경조직학적 연구에서도 1주후에 CAP가 심하게 저하되었고 약제주입 1~2주후에 신경조직의 Wallerian변성이 있었으며 8주후에는 CAP가 정상으로 되었고 이 시기에 신경조직에는 재마이엘린화가

뚜렷하여 신경생리적 변화와 신경조직학적 변화가 좋은 연관관계임을 보고하였다³⁸⁾.

본 연구에서 얻어진 결과와 여러 보고자들의 보고를 종합해 보면 말초신경에 신경과피제 투여후 초래되는 신경조직학적 변화는 초기에는 무수신경과 유수신경섬유의 수초막이 파괴된 후 수초막은 비교적 빠르게 회복되는데 비하여 축삭돌기와 슈반세포의 변화는 점진적으로 진행되는 데 이것은 알콜에 의한 초기적인 세포막 파괴이후 EFP 증가와 같은 신경조직의 환경변화가 그 원인이라 생각되며, 또 본 연구에서 대조군으로 사용된 생리식염수를 주입한 좌측 좌골신경도 주입후 일시적인 운동장애가 초래되었는데 이것은 신경조직이 혈장에 비하여 고장성(hypertonic)이므로³⁹⁾ 생리식염수 투여후 신경조직내 일시적인 부종(endoneurial edema)이 초래되어 전도장애를 유발하기 때문일 것이다^{40,41)}. 따라서 생리식염수가 신경조직의 신경생리학적 연구에서 대조군으로 사용되는 것은 고려되어야 할 사항이라고 생각된다.

신경과피제 투여후 얻어진 제통효과의 기간^{42~44)}과 합병증이 회복되는 기간^{2,14,31)}에 대한 보고는 다양하다. Ventafridda와 Martino⁴³⁾는 제통기간이 15.5일, Moore⁴⁴⁾는 1~4주, Swerdlow⁴²⁾는 2~3개월이었다고 하였으며, 임상적으로 발생된 합병증이 회복되는 기간에 관해서는 합병증이 대부분 일시적인 것으로 수일에서 4주 이내에 회복되어지고 일부분은 4개월 이상 장기간 지속되기도 한다고 하였다^{2,14,31)}.

본 연구에서 무수 알콜 투여후 손상된 신경조직이 재생되는 미세구조의 변화는 알콜 투여 2주후에 축삭형질의 재생과 슈반세포 세포내기관들의 증식 및 재마이엘린화가 나타났으며(Table 1), 2~4주후에는 신경조직의 변성과 재생이 공존하는 상태였고 6주후에는 재생과정이 진행되어 거의 정상조직에 가까운 소견을 나타내었는데 이러한 결과는 Burkel과 McPhee²⁶⁾가 관찰한 것보다 조금 더 빠른 회복을 나타내었다. 이들은 쥐의 좌골신경에 페놀을 주입한 결과 1주후에 Wallerian 변성이 나타났고 2주후에는 심한 변성과 함께 직경이 작은 섬유 재생이 있었고 4주와 8주에 재생이 진행되어 14주에는 완전하게 신경조직학적 변화가 재생되어졌다고 하였다. 이때 동반된 육안적 관찰로도 뒷다리에 나타난 운동장애는 8주후부터 호전을 보였고 14주후에는 거의 정상적인 운동상태를 나타내

어 신경조직학적 회복과 운동기능의 회복사이에 좋은 연관성을 보고하였으며, 본 연구에서도 무수 알콜 투여 직후 관찰된 운동장애가 신경조직이 재생되어지는 시기인 2주후에 운동장애가 호전되기 시작했고 신경조직이 정상과 비슷하게 재생되는 6주후에는 정상과 비슷한 운동상태를 나타내어 운동기능 회복과 신경조직학적 재생이 밀접한 관계임을 나타내고 있었다. 본 연구에서 페놀보다 작용시간이 더 긴 무수 알콜²⁾을 사용했음에도 더 빠른 회복을 나타낸 것은 약제의 용량이 신경크기에 비해 적었거나 실험 조작과정에서 조작에 의한 조직손상이 적었음에 기인된 것으로 사료된다.

신경이 손상된 후 손상된 신경기능의 회복은 신경조직학적 회복과 차이가 있을 수 있는데 그 이유는 다른 신경로가 손상된 신경로를 대신하거나 신경지배가 중첩되어 있어서 신경이 재생되기 전에 기능이 회복되어질 수도 있고¹⁴⁾ 또 신경과피제 자체에 의한 신경과피는 슈반세포의 기저막(basal lamella)이 보존되면서 변성되므로 재생될 수 있지만 주사침에 의한 기계적 손상이 주어졌거나 다량의 약제가 신경섬유내에 주입된 경우는 합병증의 회복이 훨씬 길어질 수 있으며, 영구적인 하반신마비와 같은 합병증은 약자체에 의한 합병증이라기 보다는 외상, 혈전 또는 신경조직자체의 손상에 의한 합병증으로 보여진다¹⁴⁾.

본 연구에서 얻어진 결과는, 무수 알콜을 쥐의 좌골신경에 투여한 후 신경조직의 손상과 재생이 초래되는 시기는 운동기능이 소실되고 회복되는 시기와 비슷하며, 알콜을 주입하거나 점적한 후 전자현미경상에서 관찰된 신경조직의 미세형태학적 변화는 약제를 투여하는 방법에 따른 차이는 뚜렷하지 않았고, 약제 투여후 경과된 기간에 따른 변화가 심하였으며, 그 변화는 약제주입 10분후 유수신경의 수초막과 무수신경의 변화가 심하였고 1시간후에는 축삭돌기와 슈반세포모양이 변화되기 시작하였으며 24시간후에는 수초막변화는 회복되는데 비해 축삭돌기와 슈반세포 변화가 점차 심해졌고 1주후에 가장 심한 변화가 나타났으며 3일 후에 나타난 탐식작용도 이 시기에 활발하였다. 2주후부터 4주사이에는 축삭돌기 재생과 슈반세포 세포내기관들의 증가 및 재마이엘린화가 일어났고 6주후에는 정상구조와 비교적 유사한 소견을 나타내었다.

따라서 임상적으로 신경과피제 주입후 발생된 합병증은 특별한 경우를 제외하고는 대부분 일시적인 것으

로서, 본 연구의 결과에서 나타난 바와 같이 무수 알콜에 의하여 손상된 신경조직이 재생되어지는 시기인 2주 내지 4주경에는 합병증의 임상증상도 호전될 것으로 사료된다.

요 약

쥐의 우측 좌골신경에 실험군으로 무수 알콜을 주입하거나 점적하였고 좌측 좌골신경에는 대조군으로 생리식염수를 주입한 후 6주간 운동상태의 육안적 관찰과 함께, 약제 투여후 10분, 1시간, 24시간, 3일, 1주, 2주, 4주 및 6주에 좌골신경조직을 절취하여 투과전자현미경으로 신경조직학적 변화를 관찰한 결과, 육안적 관찰에서, 약제투여후 쥐들은 모두 양쪽 뒷다리를 절었으나 생리식염수가 주입된 좌측 다리는 수분내에 회복되었고, 무수 알콜을 주입하거나 점적한 우측 다리의 운동장애는 점차 현저해져서 특징적인 걸음걸이 변화를 나타내었으며 이러한 운동장애는 2주후부터 점차 호전되기 시작하였고 6주후에는 거의 정상적인 움직임을 볼 수 있었다.

실험군에서 초래된 신경조직학적 변화는, 무수 알콜을 주입한 군에서는 10분후에 수초막의 변화가 심하였고 1시간과 24시간후에는 수초막의 변화와 동시에 축삭돌기와 슈반세포의 변화가 있었으며 3일과 1주후에는 축삭돌기와 슈반세포 모양 변화가 심해지면서 탐식작용이 있었고 2주와 4주후에는 축삭돌기의 재생과 재마이엘린화가 되어 있었으며 6주후에는 정상 신경세포 구조와 유사한 소견을 나타내었다. 무수 알콜을 점적한 군에서 나타난 소견은 주입한 군에서 나타난 소견과 유사하였다.

이상의 결과에서 신경과피제 주입후 초래되는 신경조직의 손상과 재생은 운동기능의 소실과 회복에 밀접한 관계가 있으며, 무수 알콜에 의한 신경조직 손상은 약제를 투여하는 방법에 따른 차이는 뚜렷하지 않고 약제 투여후 경과된 시간에 따른 변화가 심하며, 손상된 신경조직은 2주 내지 4주후에 재생되기 시작하고 6주후에는 정상조직과 유사해 지는 것으로 보아, 임상적으로 신경과피제 주입후 발생한 합병증은 대부분 일시적인 것으로, 손상된 신경조직이 재생되어지는 시기인 2주 내지 4주경에 합병증의 임상증상이 호전될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Doyle D. Nerve blocks in advanced cancer. *Practitioner* 1982; 226: 539.
- 2) Drechsel U. Treatment of cancer pain with neurolytic agents. *Recent Results Cancer Res* 1984; 89: 137-147.
- 3) Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985; 313: 84-95.
- 4) Brown AS. Current views on the use of nerve blocking agents in the relief of chronic pain. In: Swerdlow M. *The Therapy of Pain*. Philadelphia: JB Lippincott. 1981.
- 5) Ventafridda V, Tamburini M, Carceni A, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850.
- 6) Pitres A, Vaillard L. Des Neurites Provoquees par le contact de l'alcool pur ou dilue avec les nerfs vivants. *Comprend Soc Biol Paris* 1888; 40: 550-553. In: 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: 410-414.
- 7) Scholsser H. Erfahrungen in der Neuralgiebehandlung mit Alkoholeinspritzungen. *Verh Cong Innere Med* 1907; 24: 49. In: Bonica JJ. *The Management of Pain*. 2nd ed, Philadelphia: Lea & Febiger. 1990; 1980-2039.
- 8) Doglotti AM. Traitement des syndromes douloureux de la peripherie par l'alcoolisation subarachnoidienne des racines posterieurs a leur emergence de la moelle epiniere. *Presse Med* 1931; 39: 1249. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural Blockade: In clinical anesthesia and management of pain*. 2nd ed, Philadelphia: JB Lippincott Co. 1988; 1053-1084.
- 9) Tompson GE, Moore DC. Abdominal pain and alcohol celiac plexus nerve block. *Anesth Analg* 1977; 56: 1-5.
- 10) Markham JW. Sudden loss of vision following alcohol block of the infraorbital nerve. *J Neurosurg* 1973; 38: 655-657.
- 11) Boucherat RJ. Herpes zoster ophthalmicus with trochlear nerve involvement after alcohol injection into the Gasserian ganglion. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 761-765.
- 12) Hay RC. Subarachnoid alcohol block in the control

- of intractable pain. Report of results in 252 patients. *Anesth Analg*(cleve) 1962; 41: 12.
- 13) Swerdlow M. Medico-legal aspects of complications following pain relieving blocks. *Pain* 1982; 13: 321.
- 14) Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural blockade: In clinical anesthesia and management of pain*. 2nd ed, Philadelphia: JB Lippincott Co. 1988; 1031-1052, 1053-1084.
- 15) Bonica JJ. *The management of pain*. 2nd ed, Philadelphia: Lea & Febiger. 1990; 1980-2039.
- 16) Luft JH. Improvement in epoxy resin embedding method. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 9: 409.
- 17) Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol* 1963; 17: 208-212. In: Hunter EE. *Practical Electron Microscopy: A beginner's illustrated guide*. New York: Praeger Publishers. 1984.
- 18) Bonica JJ. Importance of effective pain control. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: supplementum 85: 1.
- 19) Rengachary SS, Watanabe IS, Singer P, et al. Effect of glycerol on peripheral nerve: An experimental study. *Neurosurg* 1983; 13: 681-688.
- 20) Rumsby MG, Finean JB. The action of organic solvents on the myelin sheath of peripheral nerve tissue-II(short-chain aliphatic alcohols). *J Neurochem* 1966; 13: 1509.
- 21) Raj PP, Denson DD. *Neurolytic agents*. In: Raj PP. *Practical Management of Pain*. Chicago: Year Book Medical Publishers. 1986; 557-565.
- 22) Politis MJ, Schaumburg HH, Spencer PS. Neurotoxicity of selected chemicals. In: Spencer PS, Schaumburg HH. *Experimental and Chemical Neurotoxicity*. Baltimore: William & Wilkins. 1980.
- 23) Maher RM. Relief of pain in incurable cancer. *Lancet* 1955; 1: 18-20.
- 24) Nathan PW, Scott TG. Intrathecal phenol for intractable pain: Safety and dangers of the method. *Lancet* 1958; 1: 76.
- 25) Lund PC. *Principles and Practice of Spinal Anesthesia*. III, Springfield: Charles C Thomas. 1971.
- 26) Burkel WE, McPhee M. Effect of phenol injection into peripheral nerve of rat: electron microscopic studies. *Arch Phys Med Rehabil* 1970; 51: 391-398.
- 27) Burchiel KJ, Russell LC. Glycerol neurolysis: neurophysiologic effects of topical glycerol application on rat saphenous nerve. *J Neurosurg* 1985; 63: 784-788.
- 28) Sweet WH, Poletti CE, Macon JB. Treatment of trigeminal neuralgia and other facial pains by retrogasserian injection of glycerol. *J Neurosurg* 1981; 9: 647.
- 29) Häkanson S. Trigeminal neuralgia treated by injection of glycerol into the trigeminal cistern. *J Neurosurg* 1981; 9: 638.
- 30) Fisher E, Cress RH, Haines G, et al. Evoked nerve conduction after nerve block by chemical means. *Am J Phys Med* 1970; 49: 333.
- 31) Gerbershagen HU. Neurolysis: Subarachnoid neurolytic blockade. *Acta Anaesthesiol Belg* 1981; 32: 45-57.
- 32) Churchill-Davidson HC. *A Practice of Anaesthesia*. 5th ed, Chicago: Year Book Medical Publishers. 1984; 893-935.
- 33) Taylor JT, Woolsey RM. Dilute ethyl alcohol: Effect on the sciatic nerve of mouse. *Arch Phys Med Rehabil* 1976; 57: 233-237.
- 34) 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: 410-414.
- 35) Gentili F, Hudson AR, Hunter D, et al. Nerve injection injury with local anesthetic agents: A light and electron microscopic, fluorescent microscopic, and horseradish peroxidase study. *Neurosurg* 1980; 6: 263-272.
- 36) Powell HC, Myers RR, Costello ML, et al. Endoneurial fluid pressure in wallerian degeneration. *Ann Neurol* 1979; 5: 550-557.
- 37) Gregg RV, Costantini CH, Ford DJ, Raj PP. Electrophysiologic investigation of alcohol as a neurolytic agent. *Anesthesiology* 1985; 63: A250.
- 38) Gregg RV, Costantini CH, Ford DJ, et al. Electrophysiologic and histopathologic investigation of phenol in renografin as a neurolytic agent. *Anesthesiology* 1985; 63: A239.
- 39) Myers RR, Heckman HM, Powell HC. Endoneurial fluid is hypertonic: Results of microanalysis and significance in neuropathy. *J Neuropath Exp Neurol* 1983; 42: 217-224.
- 40) Fink BR, Barsa J, Calkins DF. Osmotic swelling effects of neural conduction. *Anesthesiology* 1979; 51: 418.
- 41) Fink BR. Mechanism of hypo-osmotic conduction block. *Reg Anaesth* 1980; 4: 465.
- 42) Swerdlow M. Subarachnoid and extradural neurolytic blocks. In: Bonica JJ, Ventafridda V. *Advances*

- in Pain Research and Therapy. Vol 2, New York: Raven. 1979; 325-337.*
- 43) Ventafridda V, Martino G. *Clinical evaluation of subarachnoid neurolytic blocks in intractable cancer pain. In: Bonica JJ, Albe-Fessard D. Advances in Pain Research and Therapy. Vol 1, New York: Raven. 1979; 699-703.*
- 44) Moore DC. *Role of nerve block with neurolytic solutions for pelvic visceral cancer pain. In: Bonica JJ, Ventafridda. Advances in Pain Research and Therapy. Vol 2, New York: Raven. 1979; 593-596.*
-