고양이에서 척수자극술로 인한 통각억제에 미치는 GABA 수용체 길항제의 효과

단국대학교 의과대학 마취과학교실, 생리학교실, *서울대학교 의과대학 생리학교실,
†마취과학교실, ‡고려대학교 의과대학 마취과학교실

윤미자 · 정승준 · 박주민* · 이상철† · 김 전* · 김난숙‡

= Abstract =

The Effects of GABA-receptor Antagonists on the Spinal Cord Stimulation-induced Antinociception in Cats

Mi Ja Youn, M.D., Sung Jun Jung, M.D., Joo Min Park*
Sang Chul Lee, M.D., † Jun Kim, M.D.* and Nan Sook Kim, M.D.‡

Departments of Anesthesiology and Physiology, College of Medicine, Dankook University,
Cheon Ahn, *Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University,
† Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University,
‡ Department of Anesthesiology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background: Spinal cord stimulation (SCS) is a clinical off spring of the gate-control theory and known as an effective treatment for pain from a neurogenic origin. The prolonged pain relief following a short stimulation period is believed to be related with the GABAergic system. The aims of this study were to see if the SCS, similar to that being used in clinical condition, suppressed the nociceptive transmission in the spinal dorsal horn, and if so, which type of GABA receptor may be involved in the antinociceptive process.

Methods: The cord dorsum potential (CDP) was recorded at the dorsal root entry zone of the lumbosacral enlargement for a long time period (60 min) in response to electrical stimulation of the dorsal root, respectively, after SCS in anesthetized cats. CDP was recorded after intrathecal application of bicuculline (GABA_A receptor antagonist) and phaclofen (GABA_B receptor antagonist) and 20 min after SCS that followed the intrathecal application of bicuculline or phaclofen. Aδ- and C-fiber wave responses were differentiated according to the conduction velocity.

Results: The C-fiber wave decreased significantly after SCS but the Aδ-fiber wave did not on the CDP. After intrathecal administration of bicuculline, the Aδ- and C-fiber waves increased significantly and bicuculline also prevented a SCS-induced reduction of the C-fiber wave. Phaclofen did not change the amplitude of Aδ- and C-fiber wave. When the phaclofen was administered intrathecally, SCS did not decrease the amplitude of the Aδ- and C-fiber waves.

Conclusions: In conclusion, the present results indicate that SCS suppresses C-fiber transmission of acute nociceptive electrical stimuli and both GABA_A and GABA_B receptors mediate the long-lasting antinociceptive effect of SCS. (*Korean J Anesthesiol* 2002; 42: 383~391)

Key Words: Bicuculline; cord dorsum potential; GABA; pain; spinal cord stimulation.

논문접수일 : 2002년 1월 2일

책임저자 : 김난숙, 서울특별시 구로구 구로동 80, 고려의대 부속병원 마취과, 우편번호: 152-050

Tel: 02-818-6790, Fax: 02-851-1180, anesook@edunet4you.net

박사학위 논문임.

서 론

척수자극술은 분절성 통증억제로 널리 알려진 관문조절설에¹⁾ 근거를 두고 지난 30여년에 걸쳐 신경인성 만성통증의 치료수단으로 발전하여 왔으며 그 이외에도 협심증과 사지의 말초혈관질환에 의한 통증치료에도 사용되고 있다. 척수자극술의 통증억제 효과는 척수의 분절성 작용뿐만 아니라^{2,3)} 척수 상부의 고위 중추신경계를 거쳐 전달되는 하행 통증조절 경로를 통해서 모두 작용한다고 알려져 있으나⁴⁻⁸⁾ 진통효과에 관여하는 기전 및 작용위치, 신경통과로, 시냅스 연계 등에 관한 것은 아직까지 잘 밝혀져 있지 않아 논란이 많다.

척수배주의 긴 상행 섬유들을 전기적으로 자극하면 전류가 정방향(orthodromic)으로 전달되어 척수 상부 억제기전의 활성화와 환자가 경험하는 이상감각의 원인이 된다. 척수배주의 굵은 구심성 섬유로부터 분지되는 측부 섬유들이 역방향(antidromic)으로도 활성화되어 말초에서 시작된 유해감수성 신호들이 척수후각의 시냅스 전달계에서 억제되어 통증억제 효과가 발생할 뿐만 아니라 직접적으로 척수시상으로 섬유가 전도차단 되거나 배외측축에 존재하는 하행성 통증조절 경로가 활성화될 수 있다.⁹⁻¹⁴⁾

임상에서 20-40분간의 척수자극술 후 관찰되는 2-5시간 동안의 통증 완화는 중추신경계내에 오랫동안 지속되는 신경화학적 기전의 활성화를 반영하며, 이에 여러 신경전달물질들이 관여한다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 최근에는 통증 억제성 신경전달물질 중 특히 GABA (gamma-aminobutyric acid)가 척수자극술의 진통효과와 관련이 있다는 연구들이 보고되고 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ Cui 등과^{17,18)} Duggan과 Foong은¹¹⁾ GABA 수용체 길항제를 실험동물에 투여하여 척수자극술에 의한 통증억제가 GABA와 관련이 있음을 제시하였으며 그 외에도 여러 새로운 항진제나 길항제를 사용한 연구 보고들이 있다.¹⁹⁻²²⁾

척수자극술에 대한 대부분의 연구는 신경병성 통증 동물 모형에서 척수자극술을 시행한 전후에 동물의 행동변화를 관찰하거나, 척수자극 전후의 신경전달 물질의 농도변화를 측정하여 척수자극술과 신경전달 물질과의 관련성을 본 것이다.^{15,17,18)} 또한 신경병성 통증을 유발하지 않은 동물에서 임상에서 사용

하는 척수자극술과는 다른 빈도의 단일 또는 연속자극을 수 분간 가한 후 말초 유해자극에 대한 단일신경세포 반응만을 관찰한 연구보고도 있다.^{3,23)} 신경병성 통증 모형에서 생성된 통증과 자극에 대한 행동반응을 관찰한 연구들은 복합적인 개체의 반응을 보고 척수자극술의 효과를 알아본 것이다. 따라서 척수자극술의 작용기전이 정확히 어떠한 세포를 통하여 효과를 나타내는지는 알 수 없으며 척수후각 단일신경세포의 반응은 기록된 세포의 종류마다 반응이 틀리게 나타날 수 있다.

본 연구에서는 마취된 고양이를 이용하여 임상에서 사용하는 것과 유사한 척수자극술을 시행한 후 말초의 급성 유해자극에 대한 척수 배면전압 상의 A δ - 및 C-섬유파형의 변화를 관찰하고, 이러한 변화가 GABA 수용체와 관련이 있는지 알아보기위해 GABA_{A, B} 수용체 길항제인 (-)-Bicuculline methiodide 1 mM과 3-amino-2-(4-chlorophenyl) propanephosphoric acid 100 mM을 척수후각의 배면에 각각 국소도포한 뒤 도포 전후의 변화 양상을 비교하였다.

대상 및 방법

실험동물은 암수 구분 없이 체중 2.0-3.5 kg 사이의 고양이 27마리를 대상으로 하였으며 실험실 환경에서 2-3일간 적응시키고 수술 전 8시간 동안 금식시킨 후 실험에 임하였다. 실험동물에게 atropine sulfate 0.2 mg/kg을 피하주사하고 ketamine hydrochloride (Ketalar[®], 유한양행) 30 mg/kg을 근육주사하여 의식을 소실시킨 후 기관절개술을 시행하여 기관내 튜브를 삽관한 후 동물용 인공호흡기(Harvard Respirator[®], Harvard Apparatus, USA)로 일회 호흡량은 10-15 ml/kg, 분당 호흡수는 호기말 이산화탄소 측정기(Normocap CO₂ & O₂ monitor[®], Datex Co., Finland)를 이용하여 이산화탄소 농도가 3.5-4.5 vol% 정도로 유지되도록 대기를 사용하여 조절호흡을 실시하였다. 대퇴정맥을 절개하여 카테터를 삽관한 후 하트만 용액을 10-15 ml/hr의 속도로 전 실험기간 동안 주입하였으며 α -chloralose (Sigma[®], USA) 60 mg/kg, pancuronium bromide (Unacron[®], KGMP) 0.4 mg을 정주하고 이후 pancuronium bromide를 0.4 mg/hr의 속도로 지속 주입하여 마취를 유지하였다. 대퇴정맥을 절개하여 카테터를 삽관한 후 오실로그래프(Universal Oscil-

lograph[®], Harvard Apparatus, USA)를 이용하여 동맥혈압을 지속적으로 감시하였다. 실험 고양이의 체온 조절을 위하여 가온담요(Homeothermic Blanket Control Unit[®], Harvard Apparatus, USA)를 사용하여 직장 온도를 $37.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였다.

제 2 요추부터 제 3 천추까지 척추궁 절제술을 실시하여 척수를 노출시키고 경막을 열어 요천수팽대부(lumbosacral enlargement)로 유입되는 좌측 제 7 요수나 제 1 천수 후근의 유입부를 확인한 후 그 부위의 척수표면에 척수배면전압 측정용 기록전극이 접촉할 수 있도록 상하 1, 2분절에 걸쳐 연막을 제거하였다. 척추궁 절제술을 시행한 부위를 통하여 척수자극술용 전극을 고양이의 두부쪽으로 경막외강에 삽입하여 제 10 흉추와 제 1 요추 사이의 좌측 척수배주 위에 전극을 거친 후 고정하였다. 위의 과정이 끝나면 규칙적인 호흡운동이나 우발적인 근육 움직임에 의해 세포가 소실되거나 기록이 방해받지 않도록 일정한 고정틀에 고양이의 척추를 고정하였다. 노출된 척수의 건조를 방지하기 위하여 절개한 피부를 피하로부터 박리한 후 광유풀(mineral oil pool)을 만들어 척수를 보존하였고 온수가 순환되는 가열코일(Thermocirculator[®], Harvard Apparatus, USA)을 사용하여 광유풀의 온도를 $37.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 로 일정하게 유지하였다(Fig. 1).

실험동물의 수술 및 고정이 끝나고 약 한 시간 정

Fig. 1. Schematic Diagram of Experimental Arrangement CDP (cord dorsum potential, $\ominus$) was recorded at dorsal surface of spinal cord. A bipolar electrode was contacted on the ipsilateral dorsal column surface and spinal cord stimulation (SCS) was done with 50 Hz monophasic square pulse (0.1 ms, 0.5 mA) for 20 min.

도의 회복기를 거친 후, 백금으로 된 삼극 자극전극을 요천수팽대부로 유입되는 척수후근에 설치하였다. 이때 전류퍼짐에 의한 자극효과를 차단하기 위하여 가장 두부쪽의 전극은 접지하고 가운데 전극은 음극, 말초쪽의 전극은 양극으로 하여 고정하였다.

전기자극은 자극기(Stimulus Isolator A 360[®], WPI, USA)를 사용하여 척수후근에 A δ - 및 C-강도의 단일 전기자극(single square pulse)을 1 mA, 0.1 ms; 10 mA, 0.4 ms로 가하였고, 이때 유발된 척수 배면전압 파형 중에서 2-8 ms의 잠복기 후에 나타나는 초기 성분을 A δ -섬유, 20-30 ms 후에 나타나는 후기 성분을 C-섬유자극에 의한 파형으로 보았다(Fig. 2). A δ - 및 C-섬유자극으로 유발된 척수 배면전압의 각 파형내의 최대 전압크기(척수 배면전압)를 구한 후 이를 신경섬유의 흥분역제 정도를 평가하는 기준으로 삼았다. 척수후근의 자극장소로 부터 척수후각의 척수 배면전압 기록부위 까지의 거리는 2-3 cm였

Fig. 2. CDP to electrical stimuli (A δ -and C-fiber waves). Traces show CDP after electrical stimulation (A δ -intensity, single or triple pulse, 1 mA, 0.1 ms width; C-intensity, single square pulse, 10 mA, 0.5 ms width) to the dorsal root. A δ - and C-fiber wave were noted with a latency of 2-8 ms and 20-30 ms after electrical stimulation. The distance from stimulating site (dorsal root side) to recording site (dorsal horn side) is 2-3 cm (A δ - and C-fiber conduction velocity; 3-15 m/s, 0.5-2 m/s).

다. A δ -섬유와 C-섬유의 자극전도속도는 3-15 m/s 와 0.5-2 m/s였다.

구상전극(ball electrode)으로 척수 배면전압을 기록하였다. 구상전극의 위치를 조금씩 이동하여 본 실험에서 분석하고자하는 척수 배면전압의 파형이 가장 크게 기록되는 부위를 확인한 후 이 위치의 척수 표면에 전극을 고정하고 기록을 시작하였다. 이러한 구상전극에 의해 검출되는 척수배면의 생체부호를 교류증폭기(DAM 80[®], WPI, USA)를 통하여 증폭시킨 후 오실로스코프(Digital Oscilloscope 4094C[®], Nicolet, USA)상에서 관찰하였다.

척수자극술은 양극전극(bipolar electrode)을 사용하여 정방향 자극을 유도하기 위해 두부방향에 음전극을, 미부방향에 양전극을 고정한 후 자극기(Stimulus Isolator A 360[®], WPI, USA)를 통하여 기록전극을 설치한 곳과 동측의 척수배주에 0.5 mA의 자극세기 로 0.1 ms의 square pulse를 50 Hz의 빈도로 20분간 가하였다. 척수자극술을 시행하기 전에 각 세포마다 0.1 ms 동안 single square pulse를 1 내지 2 Hz의 빈도로 시험자극하여 자극 직후에 척수 배면전압상 즉시 polyphasic spike가 나타나면 기록용 전극과 동측의 척수배면에 자극용 전극이 위치되었으며 역방향 전도가 되는 것으로 보고 실험을 진행하였다.

실험은 다음의 4가지로 나누어 진행하였다. 대조군은 척수후근에 전기자극(A δ - 및 C- 강도)을 가한 뒤 척수배면에서 A δ - 및 C-섬유반응을 측정하였다(Fig. 2). 척수자극술군은 척수배주에 전기자극을 준 뒤, 자극 직후와 20, 60분 후에 대조군과 같은 방법으로 A δ - 및 C-섬유반응을 측정하였다. GABA 수용체 길항제 투여군은 요천수행대부 척수배면의 연막을 신경세포나 혈관이 손상되지 않도록 조심스럽게 제거하고 일정한 크기의 여과지를 척수표면에 거치한 후에 GABA_{A, B} 수용체 길항제인 bicuculline 100 μ g/200 μ l(Bicuculline[®], RBI, U.S.A.)과 phaclofen 100 μ g/40 μ l(Phaclofen[®], TOCRIS, U.S.A.)을 각각 투여하고 20분 후에 대조군과 같은 방법으로 A δ - 및 C-섬유반응을 측정하였다. GABA 수용체 길항제 투여 후 척수자극술을 시행한 군은 GABA 수용체 길항제를 투여한 상태에서 척수자극술을 실시한 후 20분에 대조군과 같은 방법으로 A δ - 및 C-섬유반응을 측정하였다. 실험이 끝나면 고양이는 과량의 마취제를 사용하여 안락사 시켰으며 모든 실험 과정은 실험동물 사용과 관리에 대한 NIH guide를 준수하였다.

실험결과를 평균 $\pm$ 표준오차로 표시하였다. 실험성적의 통계적 검증은 Unpaired t-test를 이용하였다. $P < 0.05$ 를 유의수준으로 정하였다.

Fig. 3. Effects of SCS on CDP to Electrical Stimulation. CDP is shown as ratio to control value and plotted by time. (A) The mean value of normalized amplitude of A δ -wave decreased slightly after SCS (0 min, 0.94 ± 0.04 [$n = 27$]; 20 min, 0.94 ± 0.04 [$n = 26$]; 60 min, 1.07 ± 0.11 [$n = 20$]). (B) The mean value of normalized amplitude of C-wave decreased significantly after SCS (0 min, 0.81 ± 0.04 [$n = 24$]; 20 min, 0.75 ± 0.04 [$n = 24$]; 60 min, 0.77 ± 0.07 [$n = 13$]); * $P < 0.05$.

결 과

A δ -와 C-섬유자극에 대한 척수 배면전압의 크기는 척수자극술전을 대조치로 하여 그에 대한 비로서 나타내었고, 증가나 감소의 통계적 유의성은 각 관찰 시간의 평균비율을 대조치에 대해 검증하였다.

척수후근에 전기자극을 가하여 발생한 척수 배면전압에 대한 척수자극술의 효과 중 A δ -섬유과형의 크기는 척수자극술 직후, 20, 60분에 각각 0.94 ± 0.04 ($n = 27$); 0.94 ± 0.04 ($n = 26$); 1.07 ± 0.04

($n = 20$)으로 유의한 변화는 없었다. C-섬유과형 크기는 척수자극술 직후, 20, 60분에 각각 0.81 ± 0.04 ($n = 24$); 0.75 ± 0.04 ($n = 24$); 0.77 ± 0.07 ($n = 13$)으로 척수자극술 직후부터 유의한 감소를 보였다 ($P < 0.05$)(Fig. 3).

Bicuculline의 투여와 bicuculline이 투여된 상태에서 척수자극술을 시행한 후 척수후근에 전기자극을 가하여 발생한 척수 배면전압의 변화는 bicuculline을 투여 후 20분의 A δ -와 C-섬유과형의 크기는 각각 1.43 ± 0.16 ($n = 16$); 1.18 ± 0.08 ($n = 15$)로 대조치에 비해 모두 유의하게 증가하였다($P < 0.05$).

Fig. 4. Changes in CDP after intrathecal administration of bicuculline with the SCS. (A, B) After intrathecal administration of bicuculline, A δ - and C-wave response increased (1.18 ± 0.09 [$n=15$]; 1.43 ± 0.16 [$n = 16$]). When the bicuculline was administered intrathecally, SCS slightly increased A δ - and C-wave (1.41 ± 0.13 [$n = 12$]; 1.60 ± 0.04 [$n = 12$]) (* $P < 0.05$).

Fig. 5. Changes in CDP after intrathecal administration of phaclofen with the SCS. (A, B) Phaclofen did not change A δ - and C-wave. When the phaclofen was administered intrathecally, SCS did not decrease A δ - and C-wave (0.96 ± 0.06 [$n = 10$]; 0.98 ± 0.9 [$n = 10$]) (* $P < 0.05$).

Bicuculline 투여 후 척수자극술을 가한 경우 직후와 20분에 A δ -와 C-섬유과형의 크기는 각각 1.32 ± 0.18 ($n = 9$), 1.60 ± 0.40 ($n = 12$); 1.40 ± 0.20 ($n = 7$), 1.41 ± 0.13 ($n = 12$)로 지속적인 증가를 보였다(Fig. 4).

Phaclofen의 투여와 phaclofen이 투여된 상태에서 척수자극술을 시행한 후 척수후근에 전기자극을 가하여 발생한 척수 배면전압의 변화는 phaclofen 투여 후 20분에 A δ -와 C-섬유과형의 크기는 1.11 ± 0.05 ($n = 11$); 0.93 ± 0.06 ($n = 12$)로 대조치에 비해 유의한 변화가 없었다. Phaclofen 투여 후 척수자극술을 가한 경우, 직후와 20분에 A δ -와 C-섬유과형은 각각 1.04 ± 0.07 ($n = 10$), 0.98 ± 0.09 ($n = 10$); 0.99 ± 0.07 ($n = 12$), 0.96 ± 0.06 ($n = 10$)으로 phaclofen 투여 후에 비해 유의한 변화는 없었다(Fig. 5).

이상의 결과를 요약하면, 척수 배면전압상 C-섬유 반응은 척수자극술 직후부터 20, 60분까지 통계적으로 유의하게 감소하였으나, A δ -섬유반응은 유의한 변화가 없었다. 척수 배면전압상 A δ -와 C-섬유 반응은 bicuculline 투여 후 모두 유의하게 증가하였으며, bicuculline 투여 후에 시행한 척수자극술에 의해서는 감소되지 않고 계속 증가하였다. Phaclofen 투여 후 척수 배면전압상 A δ -와 C-섬유반응은 모두 유의한 변화가 없었으며, phaclofen을 투여한 상태에서 척수자극술을 시행한 경우에도 척수 배면전압상 A δ -와 C-섬유과형의 크기는 자극전 보다 유의하게 변화하지 않았다.

고 찰

임상에서 척수자극술은 보통 0.1-0.5 ms의 mono- 또는 biphasic square pulse를, 빈도 30-120 Hz로 20-40분 동안 가한다. 지금까지 척수자극술의 기전에 관한 실험연구에 사용된 자극 방법은 임상에서 사용되는 것과는 다른 저빈도(1-2 Hz)의 단일자극이나 고빈도(50-300 Hz)의 연속자극을 수 분간 가하였고, 보통은 급성 말초 유해자극에 대한 척수후각 단일신경세포의 반응을 수 ms 내지 30 s의 매우 단기간 동안만 억제하였다.^{2,3,11,23} Duggan과 Foong은¹¹⁾ 마취된 고양이에서, 유해한 열자극에 의한 척수 배측각 뉴런의 흥분이 척수자극술(0.3 ms-monophasic pulse, 역치의 1-2.5배 전류, 빈도 310 Hz, 자극기간 40

ms)에 의해 500 ms 동안만 억제되었으며, 여러 자극 세기(척수 배측각 섬유 활성화 역치의 3-10배)와 다양한 빈도(10-200 Hz)의 조합으로 척수자극술을 시행한 결과 자극 세기와 빈도에 비례해서 척수자극술의 억제효과는 증가하였다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 Duggan과 Foong의 연구에서 사용된 척수자극술보다 임상에서 사용되는 것과 유사한 척수자극술을 가한 후, 60분 동안 관찰하였다. Linderth 등은¹⁵⁾ 쥐를 이용한 실험에서, 하지 근육의 수축유발에 필요한 강도의 3분의 2에 해당하는 0.08 내지 0.2 mA의 자극전류를 사용하였고 Lindblom 등은²³⁾ 척수후각 신경섬유 활성화 역치의 2배 강도의 전류로 척수자극을 시행한 경우만이 자발 또는 유발 전압이 억제되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 각 세포마다 척수자극술 전에 척수 배면전압상 활동전압의 역치를 측정하여 평균 역치의 2내지 2.5배인 0.5 mA의 세기로 자극하였다. 그 후 척수 배면전압을 기록하여 A δ -와 C-신경섬유 반응을 각각 전도속도와 모양에 따라 분리하여 척수자극술의 효과를 분석하였다.

대부분의 척수자극술에 관한 연구는 중추신경계와 여러 신경전달물질의 변화가 이미 진행된 만성 신경병성 통증 모형에서 척수자극술 전후의 동물의 행동변화를 관찰하거나, 신경화학물질의 농도변화를 측정함으로써 동물개체의 복합적인 반응을 살펴본 연구였으며 척수후각의 신경세포반응을 A δ -와 C-섬유로 분리하여 척수자극술의 작용기전을 관찰하거나 정상 척수후각의 통증전달세포에서 척수자극술의 작용기전과 수용체에 관한 연구가 아니었다. 또한 이러한 정상 상태의 척수에서 척수자극술의 작용기전은 만성 신경병성 통증 모형에서 척수자극술의 효과를 논하기 전에 밝혀져야 한다.

유해감수기에는 A δ -기계적 유해감수기(A δ -mechanonociceptor) 및 C-다류성 유해감수기(C-polymodal nociceptor)가 있다. A δ -기계적 유해감수기는 위험한 기계적 자극, 온도를 감지하고 빠른 유해감수성 반응, 또는 1차 통증을 유발할 수 있도록 특수화되어 있다. C-다류성 유해감수기는 강한 기계적, 온도, 화학적 자극에 반응하고 손상받거나 염증이 있는 피부에 분비되는 화학물질에 의해 감작되며 2차 통증을 매개한다. 통증정보를 척수에 전달하는 구심신경은 주로 척수후근의 외측을 통하여 척수후각으로 들어오

게되며, 이중 A δ -섬유는 lamina I, II, V, X에서 신경 세포를 교대하고 C-섬유는 lamina I, II, V에서 시냅스를 이룬 후 시상하부에 도달한다.²⁴⁾

신경병성 통증의 발생이 C-섬유와 관련되어있다는 보고는 많이 있다.²⁵⁻²⁷⁾ Ali 등은²⁷⁾ 척수신경의 절찰에 의해 부분적으로 탈신경된 피부를 지배하는, 손상받지 않은 C-섬유 유해감수기의 자발적인 활성화와 α -아드레날린 민감성의 획득이 신경병성 통증의 발생에 기여한다고 하였다. 또한 Seltzer 등은²⁸⁾ 쥐에서 신경병성 통증행동은 histamine에 민감한 C-섬유를 포함하는 신경종말의 신경중(neuroma)에서 오는 구심성 유입 때문이라고 하였다. 본 연구에서 척수자극술은 주로 C-섬유를 매개로 유해감수억제를 나타냄을 알 수 있었다.

척수 배면전압은 여러기전 즉 척수신경내의 복합 활동전압, 개재뉴론, 운동뉴론의 흥분성과 억제성 후연접부 전압, 일차 구심신경의 탈분극 등이 관여되어 나타나는 기록전극 주위의 통합된 전압이다. 통상적으로 동물의 하지와 같은 먼 곳으로부터 활성이 전파되는 경우 C-섬유의 자극에 대한 척수 배면전압상 반응은 C-섬유과형의 volley가 분산되므로 정확히 구별되지 않지만, 척수후근의 자극으로부터 유발되면 음성 척수 배면전압의 기록이 가능할 수 있다.³⁰⁾ 따라서 본 연구에서도 척수 배면전압상 C-섬유과형의 volley를 척수후근의 자극으로 확인하였다.

척수자극술이 작은 직경의 일차 무수섬유의 구심성 유입에 대한 직접적인 전기적 차단 작용만을 갖는다는 개념은 부적절한데,³⁾ 본 연구에서도 확인되었듯이 통증억제 효과가 척수자극기간 이후에도 지속되는 점으로 알 수 있었다. 즉 척수자극후에도 지속되는 유해자극에 대한 반응감소 효과는 역방향으로 전달된 척수자극이 척수배주의 일차구심신경을 활성화시켜서 구심성유입의 시냅스전억제를 일으킬 뿐만 아니라 척수상부의 억제성 신경전달물질을 활성화시켜 지속적인 유해감수억제를 만든다고 볼 수 있다. Lamina I부터 III까지의 뉴론은 GABA와 그 이외의 enkephalin, neurotensin과 같은 화학물질, 신경전달물질들을 포함하며 척수자극술에 의해 척수 배측주 측부분지, dorsolateral funiculus, Lissauer tract로부터 온 시냅스 유입에 의해 활성화되어 일차 구심성유입단의 전도차단이나 투사 뉴론의 반응억제를 일으킨다.³⁾

Duggan과 Foong은¹¹⁾ 마취된 고양이척수의 dorsolateral funiculus에서 척수자극술후 말초유해자극에 대한 활동전압반응을 기록한 결과 감소가 있었으나 bicuculline을 정맥주사한 후에는 이러한 반응감소가 소실되어, 척수자극술의 유해감수억제작용은 GABA를 매개로 한다고 보고하였다. Cui 등은¹⁷⁾ 척수자극술에 반응하지 않는 단일 신경병성 동물 모형에서 GABA_B 작용제인 baclofen을 발의 유해자극에 대한 회피역치에 영향을 주기에 불충분한 용량으로 척수에 주입하고, 척수자극술을 동시에 시행한 결과 GABA_A 작용제인 muscimol의 경우 보다 더욱 현저하고 오래 지속되는 역치의 증가를 보여 척수자극술의 통증완화 효과는 GABA를 갖는 억제성 뉴론의 이용성에 달려있으며 GABA_A 보다는 B 수용체계가 더 관련되어 있다고 보고하였다. Cui 등은¹⁸⁾ 또한 척수자극술에 의한 척수 배측각의 흥분성 아미노산의 감소가 GABA_B 수용체 길항제에 의해 일시적으로 억제되었으며 GABA_B 수용체가 척수자극술에 의한 억제성 조절에 관여한다고 하였다. 즉 흥분성 아미노산 감소의 억제를 간접적으로 관찰하여 GABA 수용체의 길항을 유추하였다.

본 실험 결과 척수자극술 후 척수 배면전압상 C-섬유반응만 유의하게 감소하였다가 bicuculline을 투여한 후 A δ 와 C-섬유반응이 모두 유의하게 증가하였다. 즉 척수자극술에 의해 GABAergic system이 활성화 되었다가 투여된 bicuculline에 의해 GABA_A 수용체가 차단되어 GABA의 억제성 작용을 길항함으로써 대조치 보다 현저한 반응의 증가가 나타난 것이므로, 척수자극술은 GABA_A 수용체를 매개로 유해감수억제작용을 나타냈다고 볼 수 있다. Bicuculline 투여 후 척수자극술을 시행한 뒤에도 척수자극술에 의한 감소를 보이기 보다는 자극전 보다 오히려 계속 증가하였는데, 이는 척수배면에 직접 국소적으로 투여된 bicuculline에 의해 수용체가 강력하게 차단됐기 때문으로 생각된다. Phaclofen 투여 후에는 모든 A δ 와 C-섬유의 반응이 bicuculline 투여 후와 같은 유의한 증가를 보이지 않았으므로 GABA_B 수용체의 길항이 말초의 유해자극에 대한 GABA의 유해감수억제작용을 차단하지 못한 것으로 생각된다. Phaclofen이 투여된 후 척수자극술을 가했을 때 척수 배면전압상 C-섬유과형은 척수자극술 전과 변화가 없었다. 즉 척수자극술에 의한 척수 배면전압

상 C-섬유과형감소의 소실은 phaclofen의 GABA_B 수용체 길항이 척수자극술의 유해감수억제 효과를 방해한 결과이나, bicuculline 투여 후와 같은 증가는 없었다. 척수 배면전압상 phaclofen에 의한 척수자극 효과의 차단은 예상치 못한 결과이며, GABA_A 뿐 아니라 GABA_B 수용체도 척수자극술의 효과기전에 관여하고 있음을 알 수 있었으며 본 연구의 결과가 임상에서 선택적인 GABA 수용체의 항진을 통한 척수자극술 효과의 증진에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

실험적으로 단일 신경병성 통증을 유발하지 않은 마취된 고양이에서 임상에서 적용되는 척수자극술과 유사한 자극을 가한 후 말초의 급성 유해자극에 대한 척수후각의 Aδ-와 C-신경세포반응의 변화와 척수자극술과 관련된 척수수준에서의 신경액성 기전 중 GABA의 역할을 밝히고자 GABA 수용체 길항제를 척수배면에 투여하였다. 그 결과 척수자극술은 지연성 통각을 매개하는 C-섬유의 급성 유해자극에 대한 반응만을 감소시켰으며, 척수후각에서 척수자극술의 유해감수억제는 억제성 중간뉴론을 통한 GABA 분비에 의해 매개되고 GABA_A와 GABA_B 수용체가 모두 관련되어 있음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- Melzack R, Wall PD: Pain mechanism. A new theory. *Science* 1965; 150: 971-9.
- Foreman RD, Beall JE, Coulter JD, Applebaum AE, Coulter JD, Willis WD: Effects of dorsal column stimulation of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1976; 39: 534-46.
- Dubuisson D: Effects of dorsal-column stimulation on gelatinosa and marginal neurons of cat spinal cord. *J Neurosurg* 1989; 70: 257-65.
- Roberts MHT, Rees H: Physiologic basis of spinal cord stimulation. *Pain Rev* 1994; 1: 184-98.
- Rees H, Roberts MHT: Activation of cells in the anterior pretectal nucleus by dorsal column stimulation in the rat. *J Physiol* 1989; 417: 361-73.
- Rees H, Roberts MHT: Antinociceptive effects of dorsal column stimulation in the rat: involvement of the anterior pretectal nucleus. *J Physiol* 1989; 417: 375-88.
- Bantli H, Bloedel JR, Thienprasit P: Supraspinal interactions resulting from experimental dorsal column stimulation. *J Neurosurg* 1975; 42: 296-300.
- Saad NE, Tabet MS, Banna NR, Atweh SF, Jabbur SJ: Inhibition of nociceptive evoked activity in spinal neurons through a dorsal column-brainstem-spinal loop. *Brain Res* 1985; 339: 115-8.
- Blaine S, Nashold JR, Friedman H: Dorsal column stimulation for control of pain. *J Neurosurg* 1972; 36: 590-7.
- Augustinsson LE, Carlsson CA, Holm J, Holm J, Jivegard L: Epidural electrical stimulation in severe limb ischemia: Pain relief, increased blood flow, and a possible limb-saving effect. *Ann Surg* 1985; 202: 104-10.
- Duggan AW, Foong FW: Bicuculline and spinal inhibition produced by dorsal column stimulation in the cat. *Pain* 1985; 22: 249-59.
- Linderorth B, Meyerson BA: Dorsal column stimulation: modulation of somatosensory and autonomic function. *Semin Neurosci* 1995; 7: 263-77.
- Larson SJ, Sances A, Riegel DH, Meyer GA, Dallmann DE, Swiontek T: Neurophysiological effects of dorsal column stimulation in man and monkey. *J Neurosurg* 1974; 41: 217-23.
- Price DD: The use of experimental pain in evaluating the effects of dorsal column stimulation on clinical pain. *Pain* 1991; 45: 225-6.
- Linderorth B, Stiller CO, Gunaseker L, O'Connor WT, Ungerstedt U, Brodin E: Gamma-amino butyric acid (GABA) is released in the dorsal horn by electrical spinal cord stimulation: an in vivo microdialysis study in the rat. *J Neurosurg* 1994; 34: 484-9.
- Linderorth B, Stiller CO, O'Connor WT, Hammarstrom G, Ungerstedt U, Brodin E: An animal model for the study of brain transmitter release in response to spinal cord stimulation in the awake, freely moving rat: preliminary results from the periaqueductal grey matter. *Acta Neurochir Suppl(Wien)* 1993; 58: 156-60.
- Cui JG, Linderorth B, Meyerson BA: Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain* 1996; 66: 287-95.
- Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderorth B, Meyerson BA: Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 1997; 73: 87-95.
- Cui JG, Meyerson BA, Sollevi A, Linderorth B: Effect of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity

- in mononeuropathic rats is potentiated by simultaneous GABA (B) and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett* 1998; 247: 183-6.
20. Meyerson BA, Cui JG, Yakhnitsa V, Sollevi A, Segerdahl M, Stiller CO, et al: Modulation of spinal pain mechanisms by spinal cord stimulation and the potential role of adjuvant pharmacotherapy. *Stereotac Funct Neurosurg* 1997; 68: 129-40.
21. Matthews MA, McDonald GK, Hernandez TV: GABA distribution in a pain-modulating zone of trigeminal subnucleus interpolaris. *Somatosens Res* 1988; 5: 205-17.
22. Yaksh TL: Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: Effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain* 1989; 37: 111-23.
23. Lindblom U, Tapper DN, Wisenfeld Z: The effect of dorsal column stimulation on the nociceptive response of dorsal horn cells and its relevance for pain suppression. *Pain* 1977; 4: 133-44.
24. Bonica JJ: The management of pain. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 1990, pp 28-94.
25. Xie Y, Zang J, Petersen M, LaMotte RH: Functional changes in dorsal root ganglion cells after chronic nerve constriction in the rat. *J Neurophysiol* 1995; 73: 1811-20.
26. Hanai F: C-fiber responses of wide dynamic range neurons in the spinal dorsal horn. *Clin Orthop* 1998; 349: 256-67.
27. Ali Z, Ringkamp M, Hartke TV, Chien HF, Flavahan NA, Campbell JN, et al: Uninjured C-fiber nociceptors develop spontaneous activity and alpha adrenergic sensitivity following L₆ spinal nerve ligation in monkey. *J Neurophysiol* 1999; 81: 455-66.
28. Seltzer Z, Param Y, Eisen A, Ginzburg R: Neuropathic pain behavior in rats depends on the afferent input from nerve end neuroma including histamine sensitive C-fibers. *Neurosci Lett* 1991; 128: 203-6.
29. 이상철: 고양이에서 척수배면 전압으로 평가한 척수자극술이 척수통각기전에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1998; 34: 479-85.
30. Willis WD: The spinal cord and its reaction to traumatic injury. In: *Spinal cord potentials*. Edited by Windle WF: Marcel Detker Inc. 1980, pp 159-87.