

經皮 神經 刺戟이 痛症閾值와 血漿 Beta-endorphin值에 미치는 影響

慶熙大學校 醫科大學 麻醉科學教室

吉 浩 榮 · 李 斗 益 · 金 哲 浩
金 健 植 · 崔 英 奎 · 申 光 一

= Abstract =

The Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on the Pain Threshold and the Plasma Beta-endorphin Level

Ho Yeong Kil, M.D., Doo Ik Lee, M.D., Chul Ho Kim, M.D.
Keon Sik Kim, M.D., Young Kyoo Choi, M.D. and Kwang Il Shin, M.D.

*Department of Anesthesiology, College of Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea*

Pain is a common and important clinical symptom, and treatments aimed at relieving pain have a central position in medical practice. Recently Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) has been effectively used to control acute and chronic conditions that produce pain. But the mechanism of analgesia resulting from TENS remains obscure.

In order to investigate the analgesic effect of TENS and it's action mechanism, TENS was applied in 40 rabbits with different frequencies, low frequency (2Hz) and high frequency (100Hz), for 20 minutes. And the pain threshold was measured by the temperature before and after stimulation, and an attempt was made to antagonize the stimulation effect with naloxone pretreatment (0.4 mg/kg).

The results are as follows:

1) Both low frequency and high frequency TENS resulted in increasing the pain threshold significantly (Both $p < 0.01$).

2) Naloxone pretreatment could antagonize the effect of increasing the pain threshold with low frequency TENS significantly ($p < 0.01$), but not with high frequency TENS.

Plasma beta-endorphin was measured by radioimmunoassay using an Beta-Endorphin Kit (Immunonuclear Corporation, Stillwater, Minnesota, USA) and Automatic Gamma Scintillation Counter (Micromedic System 4/2000) before and after stimulation. An attempt was made to reverse the stimulation effect with naloxone pretreatment (0.4 mg/kg).

The results are as follows:

1) Low frequency TENS resulted in increasing the level of plasma beta-endorphin significantly ($p < 0.01$), but high frequency TENS did not.

2) Naloxone pretreatment could reverse the effect of increasing the plasma beta-endorphin level with low frequency TENS significantly ($p < 0.01$).

緒 論

痛症이란 自爲本能에서 일어나는 防禦反射機轉으로

生存에 必須不可缺한 感覺이지만 人間에 있어서는 가장 큰 苦痛중의 하나이며 일상생활에 제한을 주게 되어 古代에서 現代에 이르기까지 各양각색의 對策을 講究하여 많은 痛症治療方法이 사용되어 왔었다⁵⁾.

이들 통증치료방법중 電氣에 의한 經皮神經刺戟法 (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)은 電氣工學의 發達에 수반되는 通電法의 개발과 생체내의 痛症抑制機轉에 관한 새로운 이론적 근거에 의하여 근래에 현저히 발전 보급되었다²⁾.

臨床에서 神經刺戟法은 다양한 급성, 만성통증에서 그 효력이 우수하다는 것이 입증되고 있다. 즉 Cooperman등²³⁾, Vander Art등⁵²⁾, solomon등⁴⁷⁾, shealy등과⁴¹⁾ Ali등은¹⁰⁾ 術後痛症에서, Abram등⁸⁾, Bates등¹⁶⁾, Andersson등¹⁴⁾, Loeser등³²⁾, Edersol등²⁵⁾, Long등과³³⁾ Sjölund등은^{43,44)} 慢性痛症에서 Stewart등과⁴⁸⁾ Robson등⁴⁰⁾ 分娩痛症에서, Nathan등은³⁶⁾ 대상포진 치료에서 그 진통효과를 보고하였다.

그러나 神經刺戟法의 진통작용기전에 관해서는 아직 분명치는 않으나 求心性神經纖維로부터 脊髓로의 통각 전달이 膠樣質에 존재하는 脊髓關門機轉에 의해 조절된다는 關門制御說(Gate Control Theory)과 전기자극에 의해 內因性 阿片樣物質인 endorphin이 분비되어 阿片受容體에 작용하여 유해자극의 전달을 억제한다는 설이 지배적이며 또한 신경섬유에 직접적으로 작용하여 전달 기전을 차단할 수도 있고 腦幹의 억제반사영역의 기능이 전기자극에 의한 활성화로 그 진통작용기전을 설명하기도 한다^{8,13,17,20,29,35,53)}.

이에 著者는 家兔를 이용하여 전기신경자극에 의한 진통작용기전을 밝히고저 低頻度 및 高頻度 신경자극에 따른 痛症閾値의 변화, 혈장 β -endorphin치 변화 및 이들에 대한 阿片製劑拮抗劑인 naloxone에 의한 영향을 비교관찰하였다.

實驗材料 및 方法

1) 實驗材料

실험동물은 一定期間 同一한 조건으로 사육한 체중이 3.0 kg에서 3.5 kg인 雄性양고라종 가토 40頭를 저주파 치료군에 20頭를, 고주파치료군에 20頭를 각각 사용하였다.

(1) 저빈도 전기신경자극 치료군 :

제 1군(10頭) : 低頻度群

제 2군(10頭) : 低頻度 및 Naloxone 처치군

(2) 고빈도 전기신경자극 치료군 :

제 3군(10頭) : 高頻度群

제 4군(10頭) : 高頻度 및 Naloxone 처치군

(3) 使用試藥 및 器具 : Naloxone-Hcl(이연합성약품), Heparin(응외제약), EDTA(Ethylene diamine tetraacetic acid), Normal saline, β -Endorphin kit Immunonuclear Corporation, Stillwater, Minnesota, USA), 경피적 전기자극기 model: DH-808(덕수의료기), Precision Water Bath(삼화공사), Automatic Gamma Scintillation Counter (Micromedic System 4/200)

2) 實驗準備

채혈을 위하여 20 gauge 주사용카테테르(Desert Angiocath)를 가토의 耳角中心動脈에 삽입하여 고정하였고 이때 응고되는 것을防止하기 위해 heparin을 희석한 생리식염수(500 unit/500 ml)를 3-ways stopcock를 통하여 간헐적으로 세척 하였다.

경피적 전기신경자극을 위하여 가토의 양측 腰薦椎部를 면도하고 4개의 經皮用 傳導子에 通電性젤리를 충분히 도포한후 腰薦椎部에 밀착시키고 밴드로 고정하였다.

3) 實驗方法

(1) 低頻度 電氣神經刺戟 治療 : 자극치료 前 혈장 β -endorphin치 측정을 위해 耳動脈으로부터 채혈한 후 온도에 의한 통증역치를 측정하고저 Precision Water Bath를 이용하여 40℃부터 시작하여 痛症을 유발하기 시작하는 정확한 온도를 측정하였다. 전기신경자극치료를 위하여 4個의 전도자를 DH-808 자극기의 두 채널에 연결하였으며 波形은 스퀘어파를 頻度數는 低頻度인 2 Hz(매초 2회)로 20분간 자극하였다. 출력강도는 15~20 mA로 가토가 통각을 느껴 움직이지 않고 안정된 자세를 유지하는 최대의 강도를 선택하였다. 그 후 혈장 β -endorphin치를 측정하기 위한 채혈을 시행하였고 온도에 의한 통증역치를 측정하였다.

(2) 高頻度 電氣神經刺戟 治療 : 저빈도자극과 같은 방법으로 자극전 혈장 β -endorphin치 측정을 위한 채혈과 온도에 의한 통증역치를 측정하였으며 電氣刺戟은 같은 스퀘어파를, 頻度數는 高頻度인 100 Hz(매초 100회)로 20분간 자극하였다. 출력강도의 선택도 저주파와 같이 시행하였다.

(3) Naloxone 前處置群 : 低頻度 治療群과 高頻度 治

療群의 兩群에 있어서 各各 Naloxone處置群을 설정하였다. 실험방법은 電氣刺戟治療, 직전에 各各 naloxone 0.4 mg/kg을 생리식염수에 희석하여 10 ml를 靜注한 後 동일한 방법으로 전기자극치료 後의 통증역치와 혈장 β -endorphin치의 변화를 관찰하였다.

(4) 血漿 β -endorphin 測定方法 :

(a) 採血 및 保管過程 : 모든 실험군에서 電氣刺戟 後에 各 5 ml의 全血을 채혈하여 7.2 mg의 EDTA를 함유한 polyethylene tube에 넣고 완전히 용해될 때까지 잘 흔든 後, 4°C에서 760 g($g = (1118 \times 10^{-8}) (\text{Radius in cm}) (\text{rpm})^2$)로 15분간 원침하여 혈장을 분리한 後 분석前까지 -20°C 냉동 보관하였다.

(b) β -endorphin의 抽出과 濃縮過程⁵⁴⁾ : β -endorphin kit의 各 원주(column)內에 filter disc를 확인한 後 hot plate stirrer (Corning PC-351-RC)를 이용하여 잘 혼합된 Sepharose 粒子的 부유물(suspension)을 各 원주에 0.5 ml씩 넣고 Sepharose의 上清液이 빠져 나가도록 놔 두었다가 잔류된 上清液은 압력을 加해 抽出시켰다. 以後 원주에 검사할 標本을 1 ml씩 넣은 後 마개를 잘 닫고 rotator를 이용하여 2-8°C에서 4시간 동안 농축혼합한 後 원주의 마개를 다 제거하여 혈장이 排出되게 하고 0.85% saline 1 ml로 各 원주를 3회 洗滌하였다. 이 원주를 16×100 mm tube에 세우고 250 μ l의 0.025 N HCl로 各 원주를 洗滌하여 β -endorphin을 溶出시키며 이 과정을 재차 반복하였다. 各 溶出液은 vortex mixer로 잘 혼합한 後 잘게 부순 얼음위에 보관하였다.

(c) 分析過程 : 얻어진 溶出液을 12×75 mm tube에 중복(duplication)하여 200 μ l씩 넣고, 100 μ l의 neutralizing buffer와 100 μ l의 rabbit anti- β -endorphin serum을 첨가하며 各 tube를 vortex mixer로 혼합한 後 2~8°C에서 16~24시간동안 incubation하

였다.

GAR-PPT(Gout Anti-Rabbit Precipitating Complex)를 잘 흔들어 各 tube에 500 μ l씩 첨가한 後 vortex mixer로 혼합하여 2~8°C에서 15~20분간 incubation한 다음, 20~25°C에서 760 g로 20분간 원침하여 즉시 上清液을 완전히 따라내고 各 tube의 침전물을 Automatic Gamma Scintillation Counter (Micromedic System 4/200)로 計測하여 표준곡선에서 β -endorphin치를 산출하였다.

사용된 kit의 感受度(sensitivity)는 3 pmol/l이었으며 β -endorphin antibody는 human β -endorphin, [Des-Tyr¹] human β -endorphin, [2-Me-Ala²] β -endorphin, N-acetyl β -endorphin과 100% 교차반응을 나타내며 β -lipoprotein과는 5% 이하의 교차반응을 나타낸다.

(d) 統計學的 處理²⁷⁾ : 저빈도 전기 자극군과 고빈도 전기 자극군에 있어서, 또한 兩群이 naloxone 처치군들에 있어서의 통증역치의 변화와 혈장 β -endorphin치의 변화를 相互 比較觀察하고자 各 各 자료의 平均(Mean)과 標準偏差(S.D.)를 구하여 T-檢定(Student's T test)에 의한 통계학적 分析을 시행하였고 P의 값이 0.05이하인 경우를 통계학적 的의가 있는 것으로 판정하였다.

實驗 成績

1) 低頻度 電氣 神經刺戟群

(1) 통증역치의 변화(Table 1) : 電氣刺戟前 對照值 49.4±1.8°C에서 전기 자극후 54.6±2.6°C로 현저한 증가를 보여 통계학적 的의가 있었다($p < 0.01$).

naloxone처치한 경우에는 자극적 대조치 48.5±3.1°C에서 자극후 48.8±2.9°C로 的의있는 변화가 없었으나 제 I 군과 비교시 的의있는 차이를 보였다($p < 0.01$).

Table 1. The Changes of Pain Threshold with Low Frequency Stimulation

	Before Stimulation mean \pm S.D. °C	After Stimulation mean \pm S.D. °C	t-test
Group I	49.4 \pm 1.8	54.6 \pm 2.6	P < 0.01
Group II	48.5 \pm 3.1	48.8 \pm 2.9	N.S.

t-test N.S. P < 0.01
Group I : Low Frequency Stimulation
Group II : Low Frequency Stimulation & Naloxone Treated

Table 2. The Changes of Plasma Beta-Endorphin with Frequency Stimulation

	Before Stimulation mean ± S.D. Pmol/L	After Stimulation mean ± S.D. Pmol/L	t-test
Group I	22.7 ± 4.7	34.4 ± 4.5	P < 0.01
Group II	24.4 ± 4.1	23.2 ± 6.7	N.S.
t-test	N.S.	P < 0.01	
Group I : Low Frequency Stimulation			
Group II : Low Frequency Stimulation & Naloxone Treated			

Table 3. The Changes of Pain Threshold with High Frequency Stimulation

	Before Stimulation mean ± S.D. °C	After Stimulation mean ± S.D. °C	t-test
Group III	48.3 ± 1.3	54.3 ± 3.0	P < 0.01
Group IV	49.4 ± 2.1	52.3 ± 2.6	P < 0.05
t-test	N.S.	N.S.	
Group III : High Frequency Stimulation			
Group IV : High Frequency Stimulation & Naloxone Treated			

Table 4. The Changes of Plasma Beta-Endorphin with High Frequency Stimulation

	Before Stimulation mean ± S.D. Pmol/L	After Stimulation mean ± S.D. Pmol/L	t-test
Group III	24.0 ± 5.7	26.4 ± 5.4	N.S.
Group IV	24.1 ± 5.7	25.6 ± 4.1	N.S.
t-test	N.S.	N.S.	
Group III : High Frequency Stimulation			
Group IV : High Frequency Stimulation & Naloxone Treated			

01). 이로서 電氣刺戟에 의한 통증역치의 상승이 naloxone 처치로 억제됨을 볼 수 있었다.

(2) 혈장 β -Endorphin치의 변화(Table 2) : 電氣刺戟前 對照值 22.7±4.7 pmol/L에서 전기자극후 34.4±4.5 pmol/L로 현저한 증가를 보여 통계학적 의의가 있었다(p<0.01). naloxone처치한 경우에는 자극전 대조치 24.4±4.1 pmol/L에서 자극후 23.2±6.7 pmol/L로 의의있는 변화가 없었으나 제 I 군과 비교시 의의있는 차를 보였다(p<0.01). 이로서 電氣刺戟에 의한 β -endorphin치의 상승이 naloxone處置로 억제됨을 볼 수 있었다.

2) 高頻度 電氣 神經 刺戟群

(1) 통증 역치의 변화(Table 3) : 전기자극전 대조치

48.3±1.3°C에서 전기 자극후 54.3±3.0°C로 현저한 증가를 보여 통계학적 의의가 있었다(p<0.01).

Naloxone 處置한 경우에도 자극전 대조치 49.4±2.1°C에서 자극후 52.3±2.6°C로 의의있는 차이를 보였으며(p<0.05) 제 3 군과 비교시에는 意義있는 차이를 볼 수 없었다.

(2) 혈장 β -endorphin치의 변화(Table 4) : 전기자극전 대조치 24.0±5.7 pmol/L에서 자극후 26.4±5.4 pmol/L로 의의있는 차이를 볼 수 없었다.

3) 低頻度 電氣 神經刺戟과 高頻度 神經刺戟群의 比較

(1) 통증 역치의 변화(Table 5) : 저빈도 자극군에서는 자극전 대조치 49.4±1.8°C에서 자극후 54.6±2.6°C

Table 5. Comparison of Pain Threshold between Low Frequency Stimulation (Group I) and High Frequency Stimulation (Group III)

	Before Stimulation mean \pm S.D. $^{\circ}$ C	After Stimulation mean \pm S.D. $^{\circ}$ C	t-test
Group I	49.4 \pm 1.8	54.6 \pm 2.6	P < 0.01
Group III	48.3 \pm 1.3	54.3 \pm 3.0	P < 0.01
t-test	N.S.	N.S.	

Table 6. Comparison of Plasma Beta-Endorphin Between Low Frequency Stimulation (Group I) and High Frequency Stimulation (Group III)

Time Group	Before Stimulation mean \pm S.D. Pmol/L	After Stimulation mean \pm S.D. Pmol/L	t-test
Group I (Low Frequency)	22.7 \pm 4.7	34.4 \pm 4.5	P < 0.01
Group III (High Frequency)	24.0 \pm 5.7	26.4 \pm 5.4	N.S.
t-test	N.S.	P < 0.01	

는, 또한 고빈도 자극군에서도 자극전 대조치 48.3 \pm 1.3 $^{\circ}$ C에서 자극후 54.3 \pm 3.0 $^{\circ}$ C로 兩群 모두 현저한上昇値를 보였으나 두 群의 비교시 유의있는 차이는 볼 수 없었다.

(2) 혈장 β -endorphin치의 변화 (Table 6) : 저빈도 자극군에서는 자극전 대조치 22.7 \pm 4.7 pmol/L에서 자극후 34.4 \pm 4.5 pmol/L로 현저히 상승한데 비해 고빈도 자극군에서는 자극전 대조치 24.0 \pm 5.7 pmol/L에서 자극후 26.4 \pm 5.4 pmol/L로 유의있는 상승변화를 볼 수 없었으나 두 군을 비교해 볼 때 유의있는 차이를 보여 (p < 0.01), 電氣刺戟에 의한 혈장 β -endorphin치 상승은 고빈도 보다는 저빈도에서 현저했음을 알 수 있었다.

考 察

痛症이란 人體에서 방어기전을 위해 必須不可缺한 感覺으로 유용한 3가지 機能을 지닌 바 첫째는 방어기능으로 外部로부터의 身體의 損傷을 막는 기능으로, 이 기능이 없을 때는 痲痺환자에서 보는 褥瘡이나 火傷과 제 5 두개신경마비에서 보는 角膜損傷이 있을 수 있겠으며 두 번째는 保護機能으로 염증부위나 損傷받은 신체를 보호하는 기능으로 骨折 및 炎症部位의 活動制限에 의한 固

定으로 치료를 증진시키는 기능이며 세 번째는 진단적 기능으로 急性腹症이나 分娩때의 痛症이다^{21,22}.

痛覺에 대한 神經生理學의 理論은 매우 복잡하여 아직 많은 논의가 계속되나 다음과 같이 크게 4가지로 설명할 수 있다. 첫째, Von Frey(1986)의 specific theory이며 이는 皮層에 각종 피부감각을 위하여 특수한 형태로 분화된 受容體가 있고 이 수용체의 흥분이 일정한 전도를 통하여 感覺性皮質에 전달된다는 것이다. 둘째는 Goldscheider의 pattern theory로써 受容體로부터 求心性 섬유를 통하여 중추로 전달되는 衝動의 temporal pattern이나 spatial pattern에 따라 감각종류가 결정된다는 것이다. 셋째는 Melzak과 Wall이³⁵ 발표한 關門制御說(Gate Control Theory)이다. 이는 통각성 충동이 고위중추에 전달되는 과정에서 脊髓后角에 위치하는 關門調節系에 의하여 일차적으로 제어받는다는 것이다. 넷째는 관문제어설과 함께 통증조절이론으로 받아들여지고 있는 endogenous theory이다. 神經終末部에는 여러 종류의 化學物質을 함유하고 있으며 이 물질들은 外部刺戟에 의해 유리되고 통증이라는 반응으로 나타나는 것이다. 이 終末部の 물질은 척수 교양질에 까지 전달되고 관문조절에 의거하여 교양질에서 작용한다^{1,18,22}.

痛症은 거의 모든 疾患에서 나타나며 또한 중요한 臨床症狀으로 급만성 통증을 없애주기 위한 치료가 진료의

中樞를 차지하곤 한다. 그러나 급성통증과 만성통증의 기전이 아직 잘 알려져 있지 않으나 기본성격에 대한 이해증진으로 유용한 통증제어방법에 대한 연구가 촉진되어 새로운 방법이 고안되고 있는데 이들중 근자에 와서 電氣를 이용한 신경자극방법이 임상에서 빈번히 이용되고 있다. 電氣에 의한 經皮神經刺戟(Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)의 근원을 古代에서부터 찾아볼 수 있다. 그리스, 로마 시대의 의사들은 通風, 頭痛 및 기타 여러 통증치료에 전기가오리 또는 전기배장어의 전기를 이용하였으며 17세기와 19세기에 와서는 電氣治療의 르네상스로 馮에⁶⁾의 하면 1816년 Sarlandier가 최초로 통풍 및 신경계통 질환에 이를 사용하였다. 그러나 그 후 급진적인 藥理學의 발달과 더불어 통증에 대한 약물요법이 선호되어 사장되었다가 최근 전기공학의 발달과 神經生理의 발전으로 전기자극요법의 작용기전이 이해되고 안정성과 간편성 및 뚜렷한 효과가 인정되어 널리 쓰이게 되었다^{13,51)}.

경피적 신경자극치료에 있어서 중요한 사항은 刺戟器의 올바른 電流選擇, 刺戟部位 및 電氣配值法이다. 전류의 선택에 있어서 고려되어야 할 사항은 電流의 波形, 頻度數, 刺戟時間 및 電流의 強度이며 이 중 진통효과에 직접적인 영향을 미치는 것은 주파수와 전류 강도이다^{31,51)}. 주파수의 선택은 2내지 5 Hz의 低頻도와 80 내지 100 Hz의 高頻도를 선택할 수 있으며 그 진통효과에 차이가 있는 것으로 이야기하고 있다. 그러나 본 연구에서는 低頻도 電氣刺戟으로 통증억치가 $49.4 \pm 1.8^\circ\text{C}$ 에서 $54.6 \pm 2.6^\circ\text{C}$ 로 또한 高頻도 電氣刺戟으로 통증억치가 $45.3 \pm 1.3^\circ\text{C}$ 에서 $54.3 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 로 증가되어 兩周波數에서 공히 현저한 통증억치의 상승을 관찰할 수 있었다.

많은 臨床實驗에서 高頻도 低強度의 電氣刺戟이 術後痛症과 같은 급성통증에 이용되어 효과를 입증하고 있으나 만성 통증에는 低頻도 高強度의 電氣刺戟이 더 효과적이며 이는 內因性 阿片樣物質인 endorphin의 분비를 刺戟한다고 한다⁵¹⁾.

Andersson 등¹⁴⁾은 낮은 周頻도보다 높은 頻度數가 만성통증환자에서 진통효과가 우수하다고 하였고 Andersson과 Holmgren¹³⁾ 낮은 頻度數에서는 진통효과가 완만하게 증가하는 지속효과가 있는데 비해 높은 頻度數는 일시적이라고 보고하였다^{12,25)}.

Holmgren 등²⁸⁾은 頻度數가 높으면 근긴장은 억제되

지만 진통효과는 감소되고 頻度數가 낮으면 진통효과는 증가하나 근긴장은 증대된다고 하였다.

電流의 強度의 선택은 개체에 따라, 傳導子 부착위치에 따라 차이가 많겠으나 일반적으로 高頻도인 경우 낮은 強度를 선택하고 低頻도인 때는 비교적 높은 강도를 선택하나 통증을 일으키지 않는 強度를 사용한다. 본 연구에서도 頻度數와 관계없이 電流強度를 서서히 올려가며 통증에 의한 반응이 있기 직전의 強度를 선택하였다.

刺戟部位의 결정은 痛症의 원인부위 및 동통의 양상에 따라 여러 방법이 있으며 電極配置法도 다양하나 일반적으로 두개의 채널을 이용하는 이중채널배치법이 가장 많이 이용되고 있다³¹⁾.

電氣刺戟에 의한 경피신경자극의 진통작용기전에 대하여 아직 완전한 이론이 정립되어 있지 않으나 일반적으로 關門制御說(Gate Control Theory), 內因性分泌說(Endogenous Theory) 직접적인 神經傳達遮斷說(Direct Nerve Fiber Block) 및 下行性抑制反射活性化說(Descending Inhibitory System Activating Theory)과 같이 生體가 본래 지니고 있는 신경생리기전을 이용하여 설명한 것이다^{13,17,20,35,51)}.

관문제어설(Gate Control Theory, Fig. 1)은 1965년 Melzack과 Wall에 의해 제창되었으며 신경자극요법의 기전설명에 있어서 시초이며 그 기본이라고도 할 수 있다. 이는 Fig. 1과 같이 脊髓后角의 제 1차 중추세포(T세포)는 굵은 신경섬유와 가는 신경섬유로부터 感覺情報를 받고 있다.

굵은 섬유로부터의 자극은 T세포에 入力됨으로써 전해지며 그와 동시에 척수교양질세포(SG)를 刺戟하고, 이 세포의 出力은 굵은 섬유 또는 가는 섬유로부터 T세포로 들어가는 入力を 억제한다(문을 닫는다). 한편 가

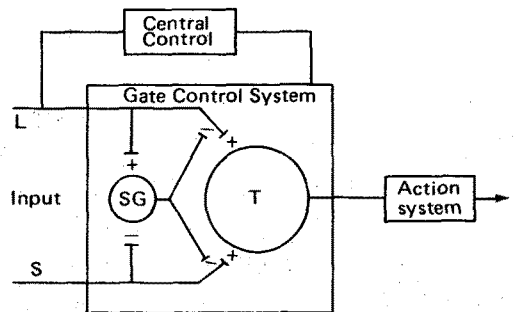


Fig. 1. Diagram of gate control theory.

는 섬유로부터의 刺戟은 척수교양질세포를 억제하기 때문에 굵은 섬유 또는 가는 섬유로부터의 T세포로 入力의 억제가 풀리어(문이 열리어) 신경전달이 잘 일어난다는 說이다.

이를 이용하여 굵은 末梢神經의 刺戟으로 척수의 관문을 닫음으로써 통증을 전달하는 가는 신경섬유의 上行性 傳達를 차단하여 진통작용을 유도한다는 것이다⁵¹⁾.

內因性分泌說은 1970년대 이후 生體內의 아편수용체와 內因性 阿片樣物質인 endorphin의 규명에 따라 아편제제 및 그 길항제의 작용기전은 물론 통증전달기전에 획기적인 전환점을 가져왔다. 이는 1967년 Martin³⁴⁾이 모르핀과 이와 유사한 약물 및 길항제 등의 상호작용을 보아 아편제제계의 藥物도 受容體가 존재할 것이라고 가정한 이후 1971년 Goldstein²⁶⁾이 腦組織에서 阿片受容體의 존재를 규명하였고 그후 Pert(1973)등³⁷⁾, Simon(1973)등⁴²⁾과 Terenius(1973)등⁴⁹⁾이 放射性配位子結合法(Radioactive ligand binding method)을 사용하여 아편수용체를 규명하였고 Pert(1976)등³⁸⁾은 자가방사기록법(autoradiography)에 의하여 受容體의 존재와 그 분포위치 및 밀도를 정확하게 규명하였다.

이러한 아편수용체의 규명에 따라 생체내에서 이에 작용할 물질이 分泌될 것이라는 가정하에서 Hughes(1975)³⁰⁾는 돼지뇌에서 methionin-enkephalin과 leucine-enkephalin의 구조식을 밝혔다. 이후 Terenius와 Wahlstrom(1974)⁵⁰⁾은 인체의 뇌척수액에서 이와 유사한 물질을 발견하였다. met-enkephalin, α , β , γ 및 δ -endorphin의 구조(Fig. 2)는 β -lipotropin의 61-65, 61-76, 61-91, 67-77 및 61-87 아미노산配列順

序로 되어 있는데 이들 중 긴 β -endorphin의 작용이 제일 強하다²⁴⁾. 아편수용체-endorphin계통의 生理的 役割은 아편수용체의 위치와 분포 및 아편제제 길항제인 naloxone 혹은 endorphin 투여에 대한 藥理學的 反應을 고려하여 Table 7과 같은 기능이 가능한 것으로 생각된다¹⁹⁾. 이러한 생리학적 기능을 이용하여 통각감과 진통기능과 침술작용 기전에 첨가하여 電流刺戟에 의한 鎮痛作用을 설명할 수 있겠다. 이러한 생리기전의 근거로써 척수교양질에서 阿片受容體의 존재가 증명되었고 또한 Solmon등⁴⁷⁾에 의하면 신경자극요법으로 술후 통증과 진통제의 사용을 현저히 줄일수 있었으나 術前에 오랜기간 아편계통의 진통제를 사용했던 患者들에서는 진통효과를 보지 못하는 相互耐性이 존재하며 그 기전이 동일하리라는 보고가 있었다^{46,51)}.

본 연구에서는 低頻度 神經刺戟에서 刺戟前 22.7 \pm 4.7 pmol/L에서 刺戟後 34.4 \pm 4.5 pmol/L로 현저한 혈장 β -endorphin치의 상승을 볼 수 있었으나(p < 0.01) 高頻度 神經刺戟에서는 상승을 볼 수 없었다. 이

Table 7. Possible Physiologic Role of Opiate Receptors & Endorphins

1. Neuromodulator and endocrine regulation.
2. Inhibitory neurotransmitters.
3. Pain perception and analgesia.
4. Mechanism of acupuncture analgesia.
5. Responses to inhaled anesthetics.
6. Circulatory responses during shock.
7. Control of emotion and behavior
8. Development of narcotic tolerance and dependence.

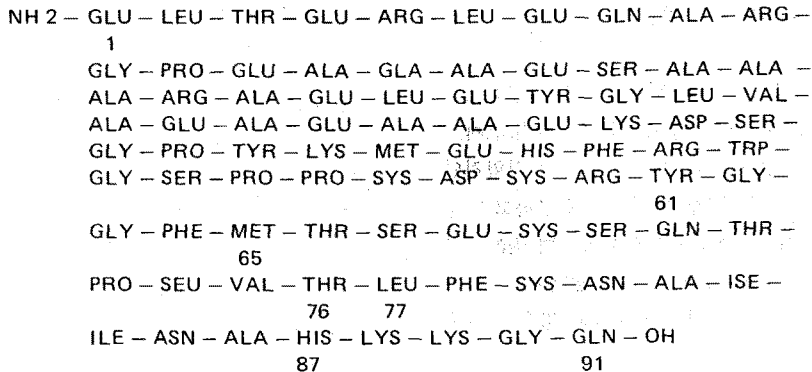


Fig. 2. Structure of beta-lipotropin (B-LPH).

러한 低頻度 神經刺戟에서의 증가되는 혈장 β -endorphin치는 아편제제 길항제인 naloxone으로 차단시킬 수 있음을 보았다($p < 0.01$). 또한 온도에 따른 통증 역치의 변화도 低頻度 神經刺戟에서는 刺戟에 의한 통증 역치의 상승이 현저하게 naloxone으로 차단되었으나 ($p < 0.01$). 高頻度에서는 naloxone에 의하여 증가된 통증의 역치가 감소되지 않았다. 이상으로 미루어 볼 때 低頻도에 의한 神經刺戟에 대한 鎮痛效果는 刺戟에 따르는 endorphin 分泌에 의해 仲介됨이 분명한 것 같다. 이는 電流神經刺戟에 의한 진통효과가 naloxone으로 소실되었음을 몇몇 연구자들이 人體와 動物에서 보고한 성적과 일치한다^{4,9,27,29,43}). 따라서 어떠한 기전이든 간에 물핀과 유사한 물질이 유리되어 진통효과를 나타낼 것으로 추측되는데 실제로 만성통증을 호소하는 환자의 경우 뇌척수액내의 endorphin의 함량이 정상에 비하여 낮고 電氣刺戟施行後 腦脊髓液內의 endorphin 함량이 증가한다는 보고가 있다^{44,45}). 그러나 몇몇 연구자들은 전기신경자극에 의한 진통효과를 naloxone에 의해 반전되는 말초신경자극을 보면 作用要素가 電流의 強度인지 頻度數인지는 확실치 않으나 대체로 높은 電流強度의 低頻도에 의한 것들이었다⁷).

以上을 고찰하여 볼 때 전기신경자극요법은 頻度數와 관계없이 현저하게 통증역치를 상승시켜 진통효과를 유도하며 그 작용기전은 低頻度 神經刺戟에 있어서는 內因性 모르핀 物質인 endorphin에 의하여 仲介됨을 알 수 있었다.

그러나 어떤 종류의 구심성 섬유가 作用하여 어떠한 機轉으로 活性化하는지에 대해 진행된 研究가 要求된다 고 思慮된다.

結 論

著者は 電氣神經刺戟에 의한 鎮痛機轉을 규명하고자 가토 40頭를 低頻度 電氣神經刺戟群과 高頻度 電氣神經刺戟群과 高頻度 電氣神經刺戟群으로 나누어 실험하였으며 神經刺戟에 의한 鎮痛閾値의 변화를 관찰하고 혈장 β -endorphin치를 測定하여 比較分析하였으며 兩群에서 아편제제 길항제인 naloxone에 의한 통증역치 및 혈장 β -endorphin치의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 電氣神經刺戟에 의한 통증역치의 변화는 低頻도

및 高頻도 兩群에서 모두 有意한 상승을 보였다.

2) 電氣神經刺戟에 의한 혈장 β -endorphin치의 변화는 低頻도群에서는 有意있는 상승을 보였지만 高頻도群에서는 有意있는 변화가 없었다.

3) Naloxone에 의한 영향에 대해서는 低頻도 神經刺戟群에서는 통증역치 및 혈장 β -endorphin치 모두에서 차단효과를 볼 수 있었으나 高頻도 神經刺戟群에서는 有意있는 차단효과를 볼 수 없었다.

以上の 實驗結果로 보아 經皮神經刺戟法은 低頻도 및 高頻도 모두 현저히 통증역치를 상승시켜서 진통효과가 있음을 알 수 있으며 低頻도 神經刺戟의 진통작용기전은 주로 내인성 아편제통에 의해 이루어짐을 推定할 수 있으나 高頻도 神經刺戟의 진통작용기전은 내인성 아편제통 이외의 다른 기전에 의해 이루어질 것으로 思慮된다.

참 고 문 헌

- 1) 권홍식: 가톨릭대학원 의학총서 I. 서울 수문사 1982, 999-25
- 2) 김인현: 경피적 신경자극과 제통에 대한 개념, 고려 3:101, 1980
- 3) 박순영: 의학통계학. 서울, 경희대학교출판국. 1985
- 4) 백광세, 정진모, 남택상 등: 말초신경자극이 동통반응에 미치는 영향. 대한생리학회지 15(2):973-81, 1982
- 5) 정진우, 박찬의: 동통완화를 위한 전기치료기술. 대한물리치료사협회지 5(1):49-58, 1983
- 6) 馮天蔭: 電針灸治療學. 香港, 商務印書館 1976, pp 1-4, p 198
- 7) 山林李天: 經皮的 電氣刺戟法, 臨床麻酔 7:413-420, 1983
- 8) Abram SE, Reynolds AC, Cusick JF: Failure of naloxone to reverse analgesia from transcutaneous electrical stimulation in patient with chronic pain. Anesth Analg 60:81-84, 1981
- 9) Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC: Antagonism of stimulation produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. Science 191:961-962, 1976
- 10) Ali J, Yaffe C, Ssette C: The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative pain and pulmonary function. Surgery 89:507-512, 1981
- 11) Almay BGL, Johansson F, vonknorring L, et al: Endorphins in chronic pain. Pain 5:153, 1978
- 12) Andersson SA, Ericson T, Holmgren E, et al: Electroacupuncture. Effect on pain threshold mea-

- sured with electrical stimulation of teeth. *Brain Res* 63:393-396, 1973
- 13) Andersson SA, Holmgren E: *On acupuncture analgesia and the mechanism of pain. Am J Chin Med* 3: 311-344, 1975
 - 14) Andersson SA, Hansson G, Holmgren E, et al: *Evaluation of the pain suppressive effect of different frequencies of peripheral stimulation in chronic pain conditions. Acta Orthop Scand* 47:149-157, 1976
 - 15) Andersson SA, Holmgren E, Roos A: *Analgesic effects of peripheral conditioning stimulation. Acupuncture & Electro-Therapeut. Res Int* 2:237-246, 1977
 - 16) Bates JAV, Nathan PW: *Transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. Anaesthesia* 35: 817-822, 1980
 - 17) Bloedal JR: *The substrate for integration in the central pain pathways. Clin Neurosurg* 21:194-228, 1974
 - 18) Bowsher D: *Pain pathways and mechanisms. Anaesthesia* 33:935-944, 1978
 - 19) Bunny WE, Pert CB, Klee W, et al: *Basic and clinical studies of endorphins. Ann Intern Med* 91: 239, 1979
 - 20) Campbell JN, Taub A: *Local analgesia from percutaneous electrical stimulation. Arch Neurol* 28: 347-350, 1973
 - 21) Churchill-Davidson HC: *A practice of anaesthesia, 4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company* 1978, pp 1032-1061
 - 22) Collins VJ: *Principles of anesthesiology, 2nd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1976, pp 906-934*
 - 23) Cooperman A, Hall B, Mikalacki K: *Use of transcutaneous electrical stimulation in the control of postoperative pain. Am J Surg* 133:185-187, 1977
 - 24) Cox BM, Goldstein A, Li CH: *Opioid activity of a peptide, endorphin, derived from beta-lipotropin. Proc Natl Sci USA* 73:1821, 1976
 - 25) Ebersold MJ, Laws E, Stonnington H, et al: *Transcutaneous electrical stimulation for treatment of chronic pain. Surg Neurol* 4:96-100, 1975
 - 26) Goldstein A, Lowney LI, Pal BK: *Stereospecific and non-specific interactions of the morphine congener levophanol in subcellular fractions of the mouse brain. Proc Natl Acad Sci USA* 68:1742, 1971
 - 27) Han JS, Zhou ZF, Xuan YT: *Acupuncture has an analgesic effect in rabbits. Pain* 15:83-91, 1983
 - 28) Holmgren E: *Increase of pain threshold as a function of conditioning electrical stimulation. Am J Clin Med* 3:133-142, 1975
 - 29) Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R: *Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. Science* 197: 183-186, 1977
 - 30) Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, et al: *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature* 258:577, 1975
 - 31) Lampe GN: *Introduction to the use of transcutaneous electrical nerve stimulation devices. Phys Ther* 58:1450-1454, 1978
 - 32) Loeser J, Black R, Christman A: *Relief of pain by transcutaneous stimulation. J Neurosurg* 42:308-314, 1975
 - 33) Long DM: *Electrical stimulation for the control of pain. Arch Surg* 112:884-888, 1977
 - 34) Martin WR: *Opiate antagonist. Pharmacol Rev* 19: 463, 1967
 - 35) Melzack R, Wall PD: *Pain mechanisms: A new theory. Science* 150:971-979, 1965
 - 36) Nathan PW, Wall PD: *Treatment of postherpetic neuralgia by prolonged electric stimulation. BMJ* 3: 645-647, 1974
 - 37) Pert CB, Snyder SH: *Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. Science* 179:1011, 1973
 - 38) Pert CB, Kuhal MJ, Snyder SH: *Opiate receptor: Autoradiographic localization in rat brain. Proc Natl Acad Sci USA* 73:3729, 1976
 - 39) Pike PMH: *Transcutaneous electrical stimulation-its use in the management of postoperative pain. Anaesthesia* 33:165-171, 1978
 - 40) Robson JE: *Transcutaneous nerve stimulation for pain relief in labour. Anaesthesia* 34:357-360, 1979
 - 41) Shealy CN, Maurer D: *Transcutaneous nerve stimulation for control of pain. Surg Neurol* 1:45-47, 1974
 - 42) Simon EJ, Hiller JM, Edelman I: *Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine to rat brain homogenate. Proc Natl Acad Sci USA* 70: 1947, 1973
 - 43) Sjölund B, Eriksson M: *Electro-acupuncture and endogenous morphine. Lancet* II: 1085, 1976
 - 44) Sjölund B, Terenius L, Eriksson M: *Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electroacupuncture. Acta Physiol Scand* 100:382-384, 1977

- 45) Sjölund B, Eriksson M: *Endorphins and analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. In: Advances in Pain Research and Therapy, vol. 3, edited by Bonica, J.J. et. al, Raven Press, New York, 1979, pp 587-592*
- 46) Snyder SH: *Opiate receptors in the brain. N Engl J Med 296:266-271, 1977*
- 47) Solomon RA, Viernstein M, Long DM: *Reduction of postoperative pain and narcotic use by transcutaneous electrical nerve stimulation. Surgery 87: 142-146, 1980*
- 48) Stewart P: *Transcutaneous nerve stimulation as a method of analgesia in labour. Anaesthesia 34:361-364, 1979*
- 49) Terenius L: *Characteristics of the receptor for narcotic analgesic and a synaptic plasma membrane fraction from rat brain. Acta Pharmacol Toxicol 33: 377, 1973*
- 50) Ternius L, Wahlstrom A: *Inhibitors of narcotic receptor binding in brain extracts and in cerebrospinal fluid. Acta Pharmacol (Suppl.) 1974, pp 5*
- 51) Tyler E, Caldwell C, Ghia JN: *Transcutaneous electrical nerve stimulation: An alternative approach to the management of postoperative pain. Anesth Analg 61:449-456, 1982*
- 52) VanderArk GD, McGrath KA: *Transcutaneous electrical stimulation in treatment of postoperative pain. Am J Surg 130:338-340, 1975*
- 53) Wall PD, Sweet WH: *Temporary abolition of pain in man. Science 155:108-109, 1967*
- 54) Wardlaw Scharon L, Franz AG: *Measurement of betaendorphin in human plasma. J Clin Endo Metabol 48:176, 1979*