척수전근내 구심흥분을 받는 척수신경세포의 생리학적 특성

서울대학교 의과대학 생리학교실 및 경희대학교 의과대학 생리학교실*

김 전 · 이 석 호 · 정 순 동*

(1990년 11월 6일 접수)

= Abstract =

Electrophysiological Characteristics of Spinal Neurons Receiving Ventral Root Afferent Inputs in the Cat

Jun Kim, Suk-Ho Lee and Soon-Tong Chung*

*Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University and Kyung-Hee University**

The physiological characteristics of the neurons receiving the ventral root afferent inputs were investigated in the cat. A total of 70 cells were identified in the lumbosacral spinal cord. All these cells responded only to the C-strength stimulation of the distal stump of cut ventral root and the estimated conduction velocities of the VRA fibers were not faster than 4 m/sec. The majority of them were silent in resting state. For 49 cells, their peripheral receptive fields were characterized. Among them, 25 cells were exclusively excited by VRA inputs, 8 were inhibited and the remaining cells recevied both excitatory and inhibitory VRA inputs. According to the response pattern to the mechanical stimuli applied to their receptive fields, only a fourth of them were typical high threshold cell, a sixth, wide dynamic range cells, while remainings were a rather complex cells. Most of the cells receiving VRA inputs, received only the Aδ-peripheral nerve inputs. Intravenous injection of morphine decreased the response of spinal cells to the VRA activation. The responses were abolished completely by counter irritation to the common peroneal nerve with C-strength-low frequency stimuli. These physiological properties of the spinal neurons receiving the VRA inputs are differ in some aspect from the spinal neurons receiving nociceptive inputs from the periphery, but still were consistent with the contention that VRA system might carry nociceptive informations arising from the spinal cord and/or neraby surrounding tissues.

Key Words: Ventral root afferent, Spinal neurons, Receptive fields, Peripheral nerve inputs, Morphine, Counter irritation, Pain

서 론

포유동물에서 구심신경은 척수후근(spinal dorsal root)를 통하여 척수로 들어가고 원심신경은 전근(ventral root)을 통하여 척수로부터 나온다는 사실은 일찍부터 'Bell-Magendie의 법칙'으로 알려져왔다. 그러나 Magendie 자신은 실험동물에서 척수전근을 자극할 때 동통반응이 나타남을 관찰하여 척수전근내에 구심섬유가 존재함을 관찰하였고 (Cranefield, 1974) 이 현상은 사람에서도 증명되어 (Frykholm et al, 1953) 흔히 "recurrent sensibility"라고 불리운다.

'70년대에 들어와 전자현미경의 사용이 본격화되

이 연구는 1989년도 서울대학교 발전기금(포항제철 학술연구기금)의 연구비 지원으로 수행되었음.

면서 포유동물의 척수전근내에 상당수의 무수신경섬유(unmyelinated nerve fiber)가 포함되어 있고 이들이 구심성 섬유라는 것이 알려지게 되었다(Coggeshall, 1980; Risling et al, 1987). 이러한 사실은 곧 다음과 같은 몇가지 중요한 의문점을 제기하였다. ① 이들 전근내 구심섬유가 지배하는 부위는 어느 곳인가, ② 이들은 어떤 종류의 감각정보를 전달하는가, ③ 이들 정보가 척수로 들어가는 경로는 어떠한가, ④ 이들 정보가 중추에서 어떻게 처리되며 이들의 생리학적 역할은 무엇인가? 특히 ③의 의문은 여태까지 알려진 Bell-Magendie 법칙이 계속 성립할 수 있는가 하는 것이고 ④의 의문이 해결되면 임상적으로 해결되지 않고 있는 일련의 질환에 대한 지견 및 치료법의 개발에 새로운 방향을 제시할 수 있으리라는 기대에서 흥미를 끌고 있다.

이러한 문제점들을 규명하기 위해 지난 수년간에 수행된 일련의 전기 생리학적인 실험의 결과들을 요약하면 아래와 같다. ① 생리학적으로 활성화시킬 수 있는 척수전근내 구심섬유는 척수후근 신경절(dorsal root ganglion)에 존재하는 일차감각세포의 가지 중 널리 알려진 중추가지, 말초가지 외의 제 3의 가지인 경우가 많으며(Kim et al, 1987), ② 이들 구심섬유는 척수후근을 통하여 척수로 유입되며(Chung et al, 1983; 1985; Kim & Chung, 1985), ③ 이들 섬유의 흥분은 동맥혈압에 변동을 초래하고(Chung et al, 1986), ④ 척수전각 운동신경에 흥분성 시냅스후전압(Endo et al, 1985) 및 회피반사(Shin et al, 1985)를 유발하고, ⑤ 척수회질에 있는 신경세포의 1/5 정도가 전근내 구심섬유의 흥분을 받고 있다(Kim et al, 1988).

그러나 이러한 연구결과들에도 불구하고 척수전근내 구심신경계(ventral root afferent fiber, 이후 VRA)의 정확한 실체와 생리학적 역할을 알려져 있지 않다. VRA 섬유의 대부분의 C-섬유이고 C-구심섬유가 주로 전달하는 구심정보가 유해한 자극에 대한 정보임을 고려하여 혹자는 VRA 섬유가 척수의 pia mater 혹은 주변조직으로부터의 유해자극에 대한 정보를 전달한다고 생각하고 있다(Dalsgaard et al, 1982; Risling et al, 1984; Haebler et al, 1990) 또 연령이 증가함에 따라 VRA의 수효가 증가하고(Risling & Hildebrand, 1982) 신생쥐의 좌골신경에 손상을 가하면 그 수효가 증가한다고 한다(Risling et al, 1984; Nam et al, 1989; Oh et al, 1989).

아직까지는 VRA의 생리학적 역할을 규명할 직접적인 방법이 없는 상황에서 기존에 알려져 있는 구심신경계와 그 성질을 비교하여 간접적으로 유추하는 하는 것도 한 방법이라고 사료된다. VRA에 대한 연구의 초기단계에서부터 이들이 말초에 감수야를 가지며(Clifton et al, 1976; Coggeshall & Ito, 1977) VRA의 흥분을 받는 척수의 신경세포들 역시 말초에 감수야을 갖는 것(Chung et al, 1983; 1985; Kim et al, 1988)이 알려져있다. 본 연구에서는 VRA의 구심흥분을 받는 척수의 신경세포들을 확인한 후 이들의 전기생리학적 특성을 정량적으로 분석하여 VRA계의 생리학적 역할을 추정하고자 하였다.

실 험 방 법

1. 실험동물의 준비

실험동물로는 고양이를 암수 구별없이 사용하였다. ketamine(15 mg/kg, i.m.)과 α-chloralose(60 mg/kg, i.p.)를 병용하여 마취한 후 기관을 열고 기도카테터를 삽입하였다. 우측 경정맥에 정맥카테터를 삽입하여 약물의 주입경로를 확보하고 경동맥에는 동맥카테터를 삽입하고 압력변환기를 이용하여 동맥혈압을 연속 감시하였다. 동물을 pancuronium bromide(Mioblock, 한화제약 제공) 0.4 mg을 정맥주사하여 전신근육을 이완시킨 후 인공호흡시키고 이때 호흡가스 분석기(Normocap, Datex사)를 사용하여 호식 말 공기의 탄산가스 분압을 3.0~4.0%의 범위내에서 유지하였다. 동물체온 유지장치(Homeothermic blanket control unit, Harvard사)를 사용하여 직장온도를 37±1℃에서 유지하였다.

제 3 요추에서 제 1 천추까지의 척추에 추궁제거술(laminectomy)를 시행하여 요천수(lumbosacral spinal cord)를 노출시킨다. 척수의 경막(duramater)을 열고 수술현미경 밑에서 L7 및 S1 척수절의 후근과 및 전근을 확인한 후 경막내에서 척수 가까이까지 박리한다. 왼쪽 하지의 피부를 열고 좌골신경, 총비골신경, 경골신경을 박리하여 노출시킨다.

수술이 끝나면 실험동물을 척추 고정장치에 고정

하고 절개된 피부를 이용하여 mineral oil pool을 만들고 온수순환 heating coil로 pool 내의 온도를 37℃로 유지한다. 흉부의 양측에 흉부천자(thoracotomy)를 시행하여 호흡운동에 의한 척수의 움직임을 최소로 한다.

2. 자극 및 기록

실험동물의 고정이 끝나면 한시간 이상 안정시킨 후 박리한 척수전근을 척수 가까이에서 절단하고 3극(tripolar)으로된 자극용 백금 전극 위에 올려놓는다. 이때 후근신경절에 가장 가까운 극을 접지하고 가운데 극을(−), 가장 먼극을(+)로 한다. 경골신경과 총비골신경에도 같은 방법으로 자극전극을 설치한다. 자극은 자극기(A 300 Pulsemaster, WPI사)로부터 나온 자극을 자극유리장치(A 360, WPI)를 사용하여 0.5~1 msec, 5~10 mA 강도의 자극을 사용하고 말초신경을 Aδ-강도로 자극할 때에는 0.1 msec, 1 mA의 자극을 사용하였다.

척수세포의 활동은 탄소섬유전극(carbon filament electrode, 말단저항 1~3 MΩ)을 사용하여 세포외기록법으로 기록하였다. 기록전극은 교류증폭기(DAM 80, WPI)를 사용하여 증폭한 후 oscilloscope 상에서 관찰하고 window discriminator(Frederick Hear & Co사)와 laboratory interface(CED 1401)를 사용하여 세포의 전기적 활동을 컴퓨터에 저장하고 poststimulus time histogram을 작성하여 분석하였다. 전근을 자극하는 전류의 양이 매우 크므로 이들이 전기긴장성(electrotonic)으로 후근신경절에 도달하여 그안의 감각세포를 흥분시킬 수 있으므로 척수 배면에 백금구형전극(platinum ball electrode)을 설치하여 척수배면전압(cord dorsum potential)을 연속 관찰하여 전류가 주위로 퍼지는지의 여부를 감시하였다. Fig. 1에 본 연구에서 사용한 자극 및 기록법을 모식적으로 표시하였다.

3. 실험내용

일단 VRA 흥분을 받는 척수의 신경세포가 확인이 되면 이 세포의 말초감수야를 찾고 계적 자극에 대한 반응양상에 따른 세포의 종류를 판별하고 말초신경 자극시의 변화 등을 관찰하였다. 다음으로는 morphine 투여가 VRA에 의해 유발된 세포활동에 미치는 영향을 관찰하고 또 말초신경 자극에 의해서 VRA에 의한 흥분이 억제되는지를 관찰하였다. 세포활동의 기록이 끝나면 100~200 μA의 직류를 20~30초간 흘려 전기손상을 가하고 후에 조직학적으로 확인하였다.

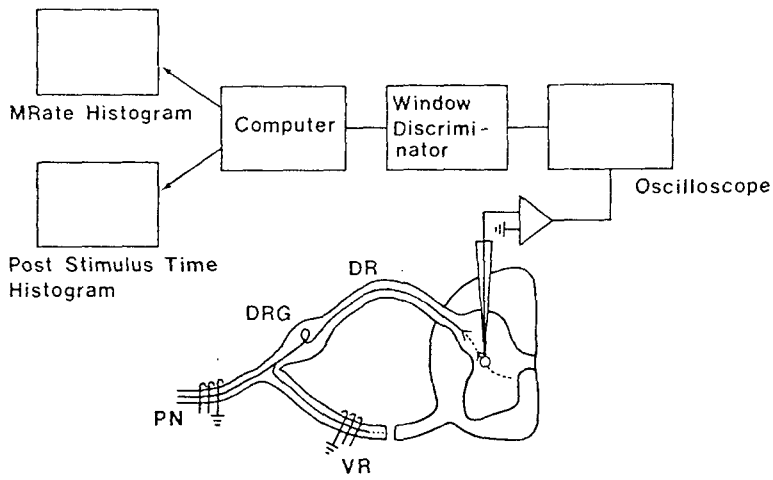

Fig. 1. A schematic drawing of the stimulation and recording setup. The L7 ventral root was cut near the spinal cord, and the distal stump was electrically stimulated. Single cell activities were picked up with a carbon-filament microelectrode and fed into oscilloseopes, a window discriminator and a computer and then compiled into single pass time histogram and/or post-stimulus time histogram. DR, dorsal root; DRG, dorsal root ganglion cells; PN, peripheral nerves; VR, ventral root.

4. 실험동물의 처리 및 통계처리

실험이 끝나면 과량의 마취제를 투여하여 동물을 안락사시키고 세포활동을 기록하였던 척수의 부위를 떼어내어 4% formalin속에서 적어도 일주일 이상 고정시킨 후 40 μm 간격으로 절편을 만들어 염색하여 현미경하에서 관찰하였다.

실 험 결 과

36 마리의 실험동물에서 모두 70개의 VRA의 흥분을 받는 척수회질내 신경세포를 확인하였다. 이들 중 49개의 세포에서는 말초의 감수야를 확인할 수 있었다. 이들세포들은 해당 척수전근을 C-강도로 자극할 때에만 흥분하였고 Aδ-강도의 자극으로는 흥분시킬 수 없었다. 실례를 Fig. 2에 제시하였다. 그림에 제시된 세포는 절단한 L7 척수전근의 말초단을 3개의 연속된 C-강도의 square pulse를 가할 때(0.5 msec, 10 mA, pulse 간 간격 20 msec) 20 msec 정도의 잠복기를 가지고 일련의 활동전압을 나타내었다. 이정도의 잠복기라면 전도거리가 80 mm라고 볼 때 해당 척수전근 구심섬유의 전도속도는 최대한으로 잡아야 4 m/sec로 C-섬유 흥분전도속도의 상한에 속한다고 볼 수 있다. C-강도의 단일자극에 대해서도 흥분하였지만 그 정도가 연속자극에서 보다 작았고 Aδ-강도(0.1 msec, 1 mA)로 자극할 때에는 3-연속 혹은 단일 자극에 대하여 별다른 변화를 보이지 않고 있다. 49개의 세포 중에서 26개는 VRA의 구심정보에 의하여 흥분하였으며 8개는 억제되었으며 나머지 16 세포는 VRA에 의해 흥분 후 억제 혹은 억제후 흥분양상을 보였다. VRA에 의하여 그 활동이 억제되었던 세포들 역시 C-강도의 VRA 흥분에 의해서만 억제되었는 바 그 한 예를 Fig. 3에 나타내었다. 이 세포는 안정상태에서도 16.7 Hz 정도의 자발적인 흥분을 보이던 세포로 C-강도, 3-연속자극에 의하여 100 msec 정도의 잠복기 후에 300 msec 기간동안 활동전압의 평균 빈도가 3.4 Hz로 억제되었다. 이러한 억제는 C-강도 단일자극에서 관찰되었지만 Aδ-강도에서는 단일자극이던 연속자극이던 별다른 변화가 없었음을 그림에서 볼 수 있다. Fig. 4에 척수전근을 자극한 후 회질 신경세포의 활동이 나타나기 시작한 점까지의 잠복기로부터 VRA 섬유의 흥분전도속도를 추정하였던 44예에서의 흥분 전도속도의 도수분포를 보였다. 이

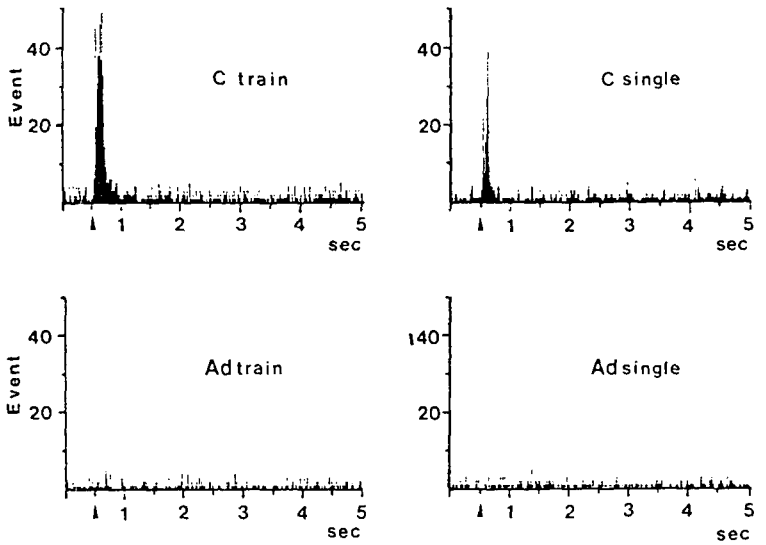

Fig. 2. An example of the dorsal horn cells receiving excitatory inputs from ventral root afferent fibers. A train pulse was composed of 3-pulses with 20 msec interval. "C" means a stimulus of a 10 mA, 0.5 msec, which is enough to activate the C-fibers. "Ad" means a stimulus of a 0.5~1 mA, 0.1 msec, which is enough to activate the Aδ-fibers but not C-fibers.

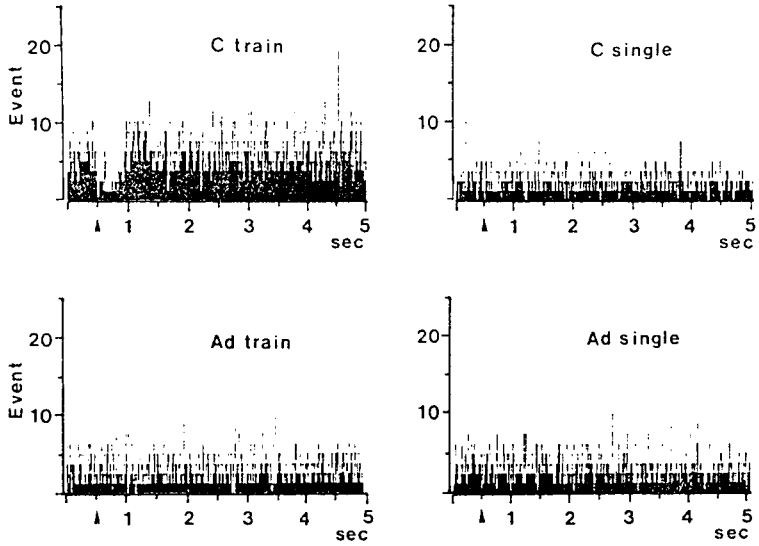

Fig. 3. An example of the dorsal horn cells receiving inhibitory inputs from ventral root afferent fibers. Horizontal bars indicate a one sec. time scale.

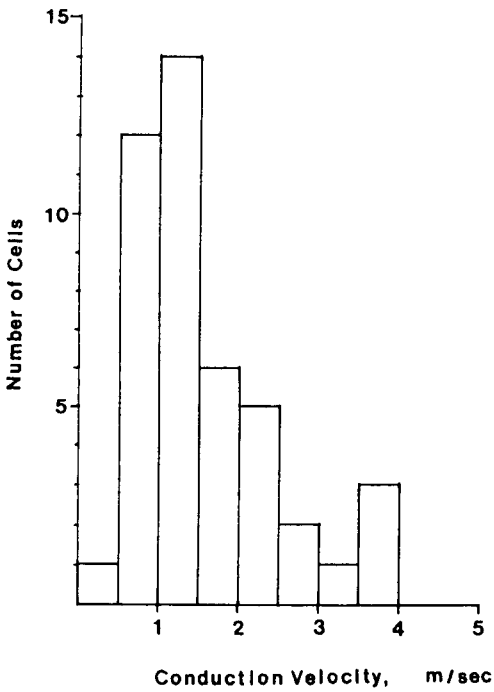

Fig. 4. A histogram of conduction velocity of ventral root afferent fibers. Conduction velocities were estimatd by dividing the conduction length with the latencies of changes in the single cell activities evoked by the ventral root afferent activation.

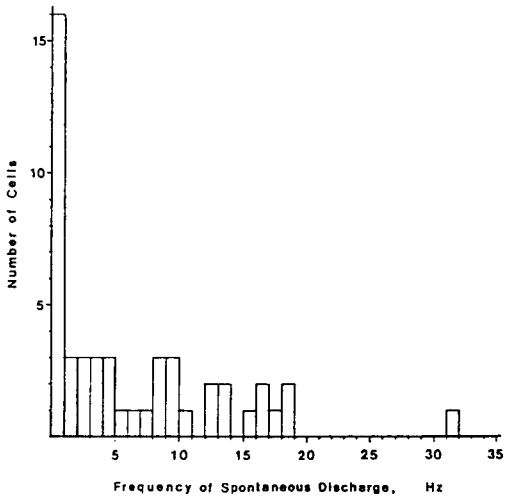

Fig. 5. A histogram of frequency of the action potential of spontaneously discharging cells which received the ventral root afferent inputs.

들 중 C-섬유 전도속도의 상한인 4 m/sec보다 빠른 경우는 한 예도 없었다. 평균전도속도는 1.62±0.14(평균±표준오차) m/sec이었다.

Fig. 5에는 VRA의 흥분을 받으면서 말초에서 감수야가 확인되었던 49개의 척수 신경세포들이 안정

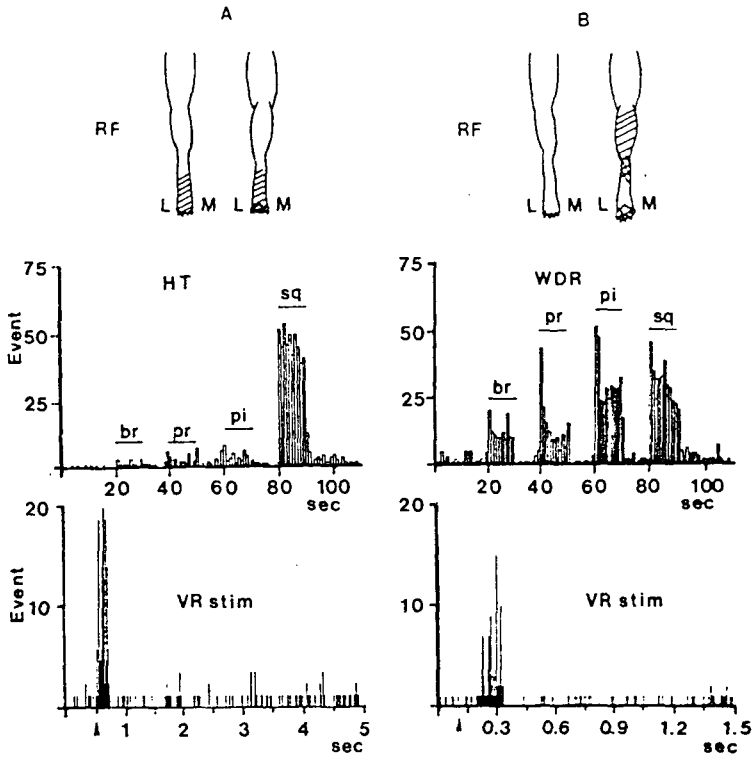

Fig. 6. Examples of a typical high threshold (A) and wide dynamic range (B) cells receiving the ventral root afferent inputs. Upper rows indicate the peripheral receptive field (RF), middle rows are single pass time histograms obtained during graded mechanical stiumlation to the receptive field with 'brushing'(br), 'press'(pr), 'pinching' (pi) and 'squeezing'(sq) stimuli. HT, high threshold cell; VR stim, ventral root stimulation; WDR, wide dynamic range cell.

상태에서 보이는 흥분발사의 빈도를 도수분포도로 나타내었다. 절반이상의 세포들은(28/49) 안정상태에서 자발적 흥분발사가 없던가 또는 5 Hz 이하의 흥분을 발사하고 비교적 조용한 세포들이었으며 나머지의 세포들은 10~20 Hz의 자발적 흥분을 보였다. 이중 VRA에 의하여 흥분하였던 세포들은 4.9±1.5 Hz(평균±표준오차), VRA의 흥분에 의해 억제되었던 세포들은 9.3±1.1 Hz의 자발적인 흥분발사를 보였다.

VRA의 흥분을 받는 척수 감각신경을 말초 피부의 감수야에 가해진 기계적 자극에 대한 반응양상을 기준으로 분류하였을 때 45개 세포 중 전형적인 high threshold (HT) 세포가 12, wide dynamic range (WDR) 세포가 7개 이었다. 반면에 16개의 세포는 심부, 혹은 심부와 피부에 같이 감수야를 갖거나 비전형적인 피부감수야를 보였다. 8개의 세포는 말초에 억제성 감수야만을 관찰할 수 있었다. Fig. 6에 전형적인 HT, WDR 세포를 제시하였다. 제시된 HT 세포는 발 전체에 감수야를 갖고 있었으며 'brush', 'press' 및 'pinch'에는 이렇다할 반응을 보이지 않다가 'squeeze'에 의해서는 40 Hz 이상의 강력한 반응을 보였다. 반면에 WDR 세포는 하지의 아래 뒷부분에 감수야를 가지며 'brush', 'press', 'pinch' 및 'squeeze' 자극에 대해 12.3, 14.1, 30.3, 30.9 Hz로 단계적으로 흥분발사가 증가되었다. Fig. 7에는 억제성 감수야를 보였던 8예와 복잡한 감수야를 보였던 16예 중 대표적인 것들을 하나씩 표시하였다. 그림중 왼쪽에 표시된 세포는 발가락에 감수야를 갖고 있었던 바 안정상태에서 10 Hz 정도의 흥분을 보이던 것이 'press'에 의해서 3.4 Hz, 'pinch'

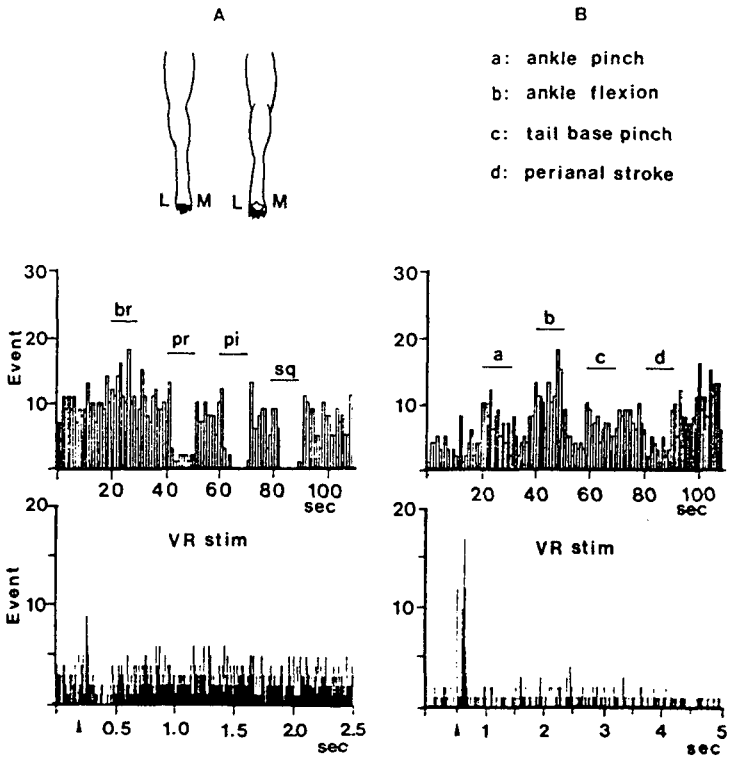

Fig. 7. Examples of a inverse wide dynamic range cell (A) and a complex cell (B) receiving the ventral root afferent inputs. In B, a single pass time histogram was made during stimulation with the stimuli indicated in the upper row.

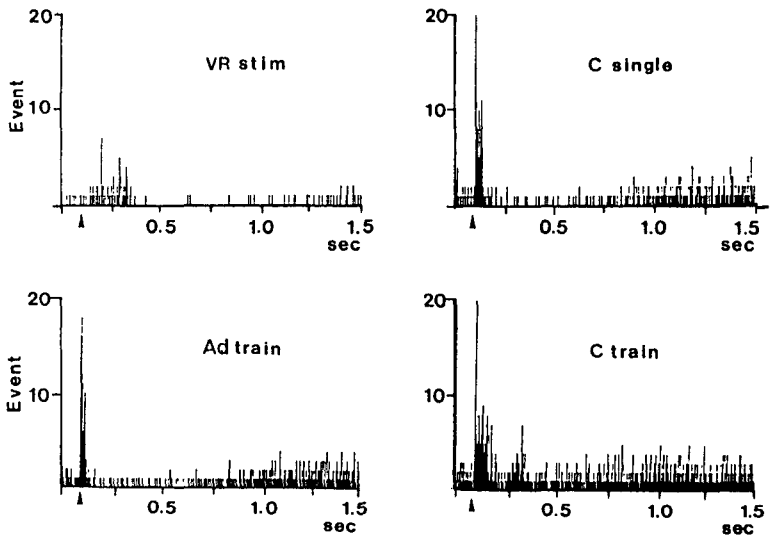

Fig. 8. An example of the dorsal horn cells receiving the ventral root afferent inputs, which also received Aδ- and C -fiber inputs from the peripheral nerves. Note that C-fiber response was evoked only when the common peroneaal nerve was stimulated with C-intensity, 3-pulse train stimuli.

나 'squeeze'에 의해서는 1.7, 1.6 Hz로 그 활동이 억제되었다. 오른쪽의 예는 안정상태에서 3 Hz 정도의 흥분을 보이다가 achiles 건의 pinch, ankle flexion, tail base pinch등에 의해 각각 7.9, 11.8, 6.3 Hz로 흥분이 증가한 반면 항문주위 점막의 pinch로는 오히려 억제되는 것을 관찰할 수 있었다. 피부감수야의 크기를 편의상 한쪽 발의 1/3에 국한되면 소감수야, 한쪽 발에 국한되면 중감수야, 한쪽 발을 넘어가면 대감수야로 분류할 때 각각 21, 6, 및 9세포로 비교적 좁은 것이 다수를 차지하였으며 나머지는 피부에서는 감수야를 찾기 힘들었던 예들이다.

VRA의 흥분을 받는 척수 신경세포들이 말초신경을 자극할 때 Aδ- 혹은 C-강도 중 어느 강도의 자극으로 흥분하는지를 관찰한 대표적 예를 Fig. 8에 제시하였다. 그림 중 왼쪽에 보인 것은 S1 VRA의 흥분을 받는 세포로 총비골신경을 Aδ-강도의 단일자극, C-강도의 단일 혹은 3연속자극에 대한 반응을 나타낸 것으로 이 척수세포가 말초의 C-구심섬유의 흥분도 받음을 알 수 있다. 그러나 오른쪽 그림에 보인 것처럼 이러한 실험을 하였던 대다수의 세포(15/20)는 말초신경을 Aδ-강도로 자극하거나 또는 C-강도로 자극하거나 차이가 없어 C-구심섬유의 흥분을 받지않는 것으로 추정된다.

Fig. 9에는 VRA의 구심정보가 척수세포의 활동을 증가시키는데 대한 morphine의 효과를 관찰하여 VRA를 통한 정보의 종류를 추정코자 실시한 실험의 한 예를 나타내었다. 제시된 세포는 외측의 두 발가락에 감수야가 있는 HT 세포로서 대조상태에서 L7 VR를 자극하였을 때 60 msec 정도의 잠복기 후에 세포의 활동이 증가하였다. morphine(2 mg/kg)를 정맥주사한 후 20분 후에 L7 VR 자극에 대한 반응이 거의 소실되었으며 naloxone(0.2 mg)으로 역전됨을 관찰하였다. 같은 실험을 6개의 세포에서 시행하여 얻은 결과를 Fig. 10에 나타내었다. 대조

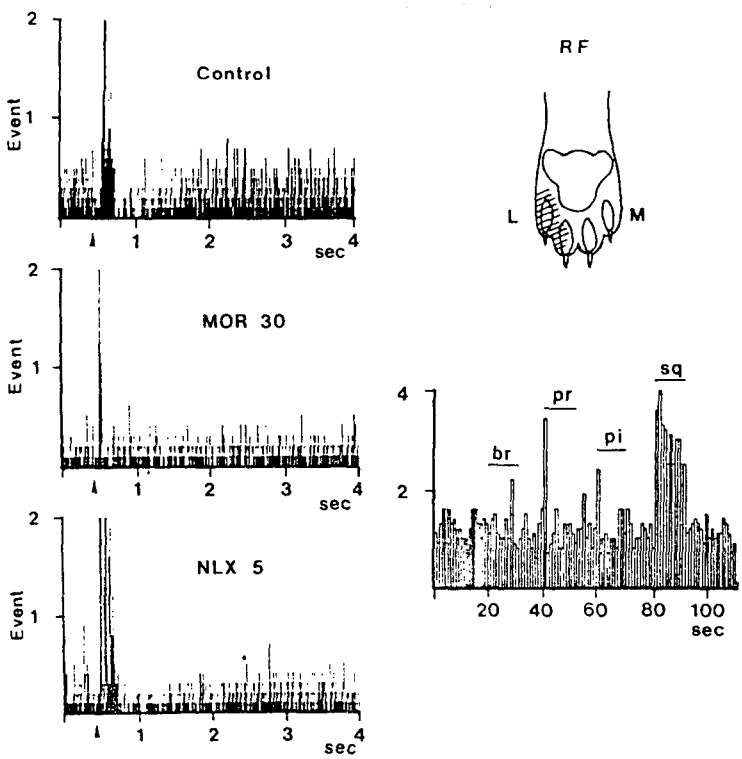

Fig. 9. Effect of systemic morphine (2 mg/kg) on the responses of a dorsal horn cell to stimulation of the ventral root. This cell was a high threshold cell having a receptive field in the lateral two toes. MOR-30, 30 min. after morphine administration; NLX-5, 5 min. after naloxone (0.2 mg) administration.

상태에서 L7 VR의 자극으로 얻어진 활동전압의 총수를 100%로 하였을 때 morphine 투여 15분, 30분에 59.3±16.0, 39.3±16.5%(평균±표준편차)로 활동전압의 수가 감소하였으며 naloxone 투여 5분에 88.3±21.8%로 회복되었다.

마지막으로 6개의 세포에서 VRA에 의해 유발된 척수세포의 반응이 말초신경에 가해진 자극에 의해 어떤 영향을 받는가를 관찰하였는 바 그 한 예를 Fig. 11에 나타내었다. 제시된 세포는 발가락에 감수야를 가지면서 동시에 발전체에 심부 감수야가 있었던 세포로 L7 VR의 흥분으로 유발된 세포의 반응이 총비골신경에 A$\alpha\beta$-강도, 50 Hz의 자극으로 다소 감소하였으며 C-강도, 1 Hz의 자극을 총비골신경에 가한 후 VRA에 의하여 유발된 반응이 소실되었으며 그 효과는 상당히 지속되어 자극 후 60분에 대조상태의 25% 수준에 머물렀다. 말초신경을 C-강도로 자극할 때의 효과는 실험한 모든 세포에서 강력하게 나타나서 말초신경 자극 중에는 거의

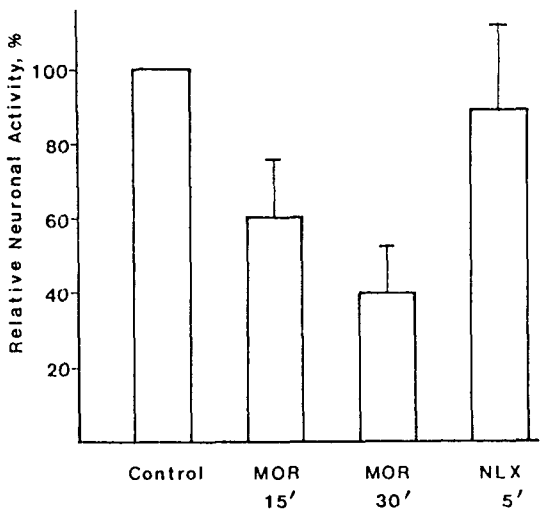

Fig. 10. Effect of morphine and naloxone on the neuronal activities evoked by the ventral root afferent activation. These results were obtained in 7 dorsal horn cells. Vertical bars indicate standard deviation.

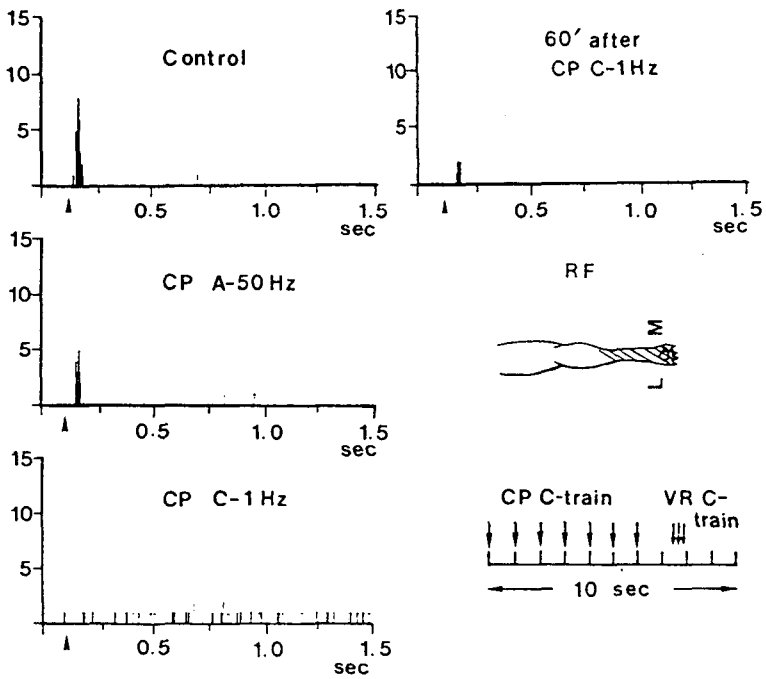

Fig. 11. Effect of counter irritation to the common peroneal nerve on the responses of a dorsal horn cell receiving the ventral root afferent inputs. Counter irritation stimuli were given to the common peroneal nerve every 10 sec. In the lower right, a protocol of counter irritation is shown. CP, common peroneal nerve; A-50 Hz, stimulation of the common peroneal nerve with A$\alpha\beta$-intensity, 50 Hz stimuli; C-1 Hz, stimulation with C-intensity, 1 Hz stimuli.

완전히 VRA에 의해 유발된 반응이 소실되었으며 회복에 한 시간 이상이 소요되었다.

고 찰

1970년대 이후의 전자현미경을 사용하여 얻어진 연구결과에 의하면 척수전근내에 무수 감각신경이 존재함은 이제 더 이상 의심의 여지가 없는 것으로 생각된다. 문제는 이들 VRA 섬유들이 어느 부위, 어떤 종류의 정보를 어떤 경로를 통하여 척수로 보내고 중추에서 어떻게 처리되어 궁극적으로 어떤 생리학적 역할을 하느냐를 밝히는데 있다 하겠다. 이 중에 우선적으로 문제가 되었던 것은 VRA 섬유들이 척수로 들어간다면 상관없지만 척수전근을 통하여 척수로 들어간다면 기존의 "Bell-Magendie의 법칙"하고 배치되기 때문이다. 사실은 Magendie 자신이 실험동물에서 척수전근을 자극할 때 동통반응이 나타남을 관찰한 이래(Cranefield, 1974) 수시로 상기 법칙에 대한 의문이 제기되어 왔고 사람에서도 척수전근 자극으로 동통이 유발됨이(Frykholm et al, 1953) 알려져 있다. 그러나 이러한 의문은 전체 척수전근내 신경섬유의 수에 비하여 상대적으로 아주 작았기 때문에 지지를 얻지 못하였었다. 그러나 최근의 연구에 의하여 VRA가 차지하는 비율이 전체 척수전근내 신경섬유 중 20~30%를 차지함(Coggeshall et al, 1974; Coggeshall, 1980)이 밝혀짐에 따라 VRA 섬유가 척수로 들어가는 경로에 대한 의문이 다시금 제기된 것이다.

상기 문제점을 다룬 일부 해부학적(Maynard et al, 1977; Yamamoto et al, 1977; Light & Metz, 1978; Beattle et al, 1987), 생리학적(Longhurst et al, 1980; Voorhoeve & Zwaagstra, 1984; Haebler et al, 1990), 또는 임상적 연구(Hosobuchi, 1980)는 VRA 섬유들이 척수전근을 통하여 척수로 들어간다고 보고하고 있다. 그러나 다른 해부학적(Risling & Hildebrand, 1982; Risling et al, 1984; Vergara et al, 1986), 임상적(Frykholm, 1953) 및 생리학적 증거들(Chung et al, 1983; 1985; 1986; Shin et al, 1986; Kim et al, 1987; 1988)은 VRA 섬유들이, 척수후근을 통하여 척수로 들어간다고 보고하고 있다. 본 실험도 이러한 결과를 받아 들여 척수전근을 절단한 후 그 말초단을 자극하여 후근을 통하여 척수로 들어가는 VRA 섬유를 대상으로 하였다.

다음은 VRA 섬유가 어디에서부터 온것이고 말초신경, 척수후근이 어떻게 연결되어 있는가가 문제인데 몇가지 가능성으로 ① 세포체는 DRG에 있으면서 척수의 pia mater 혹은 주변조직에 감수야를 갖는 구심신경(Dalsgaard et al, 1982; Risling et al, 1984; Azerad et al, 1986), ② 말초로부터의 감각신경이 일단 척수전근으로 들어왔다가 되돌아 나가는 loop를 이루는 경우(Risling & Hildebrand, 1982; Risling et al, 1984; Baik et al, 사적대화), ③ DRG 세포가 중추가지, 말초가지 외에 제3의 가지를 내는 경우 등을 들수 있다(Kim et al, 1987; Haebler et al, 1990). 그러나 이에 대한 규명에는 보다 많은 연구가 요구된다.

VRA의 구심정보를 처리하는 중추기전에 대해서는 보고된 바가 드물어 저자가 아는 한 절단된 척수전근의 말초단을 C-강도로 자극한 후 ① 이에 반응하는 척수회질내 신경세포의 확인(Chung et al, 1983; 1985; Kim et al, 1988; Huh et al, 1989), ② 승압반사의 유발(Chung et al, 1986; Kim et al, 1986; 1989), ③ 척수전각 운동신경 세포에서의 EPSP 기록(Endo et al, 1985), ④ flexion reflex 의 유발(Shin et al, 1985) 등이 보고되어 있을 뿐이다. 본 연구에서는 이러한 종류의 실험의 연장으로 VRA의 구심정보를 받는 척수 회질내 신경세포의 특성을 보다 정량적으로 파악하기 위한 것이었다. 본 연구의 결과를 요약한다면 ① 척수에 구심정보를 전달하는 VRA는 C-강도의 연속자극에 의하여 흥분하였으며, ② VRA의 정보를 받는 척수신경들은 안정상태에서는 비교적 조용한 세포들이고, ③ 말초감수야가 복잡하거나 억제성인 것이 절반 이상이었고, ④ 대부분은 말초신경의 Aδ-흥분을 받았으며 ⑤ morphine 혹은 다른 말초신경을 C-강도, 낮은 빈도로 자극할 때 VRA의 효과가 소실되었다. 이러한 결과들은 일반적인 말초신경, 특히 Aδ-나 C-섬유의 정보를 받는 척수신경세포들의 활동과 비교하므로써 VRA 내의 구심신경들의 생리학적인 작용기전을 추정하는데 도움이 되리라 생각한다.

VRA 섬유는 대부분이 무수섬유(unmyelinated fiber)임은 일찍부터 알려져 있다(Coggeshall et al,

1974; Coggeshall, 1980). 본 실험에서도 VRA를 활성화시키기 위해서는 C-강도의 자극이 필요하였으며 Aδ-강도의 자극으로는 VRA 섬유가 활성화되지 않았고 또 척수전근을 자극 후 처음 나타나는 반응까지의 잠복기로부터 VRA 섬유의 흥분전도속도를 추정하였을 때 가장 빠른 것이 4 m/sec로 C-신경섬유 전도속도의 상한에 해당하였다. 그러나 전기생리학적으로 VRA의 흥분전도속도를 결정하였을 때 VRA의 30% 가까이는 Aδ-섬유이었다는 보고(Kim & Chung, 1985)와는 차이가 있어 이에 대한 추구가 요구된다. 본 실험의 결과로부터 말할 수 있는 것은 생리학적 의미가 있는 VRA의 정보는 C-섬유를 통하며 이는 VRA가 억제적으로 작용할 때에도 적용된다는 점이다.

VRA의 흥분을 받는 척수 신경세포들은 안정상태에서 자발적 흥분발사가 비교적 적은 편이었다. VRA에 의해 흥분하였던 척수세포의 경우 4.9±1.5 Hz의 자발적 흥분발사가 있었던데 비하여 VRA에 의하여 억제되었던 세포들은 9.3±1.1 Hz의 흥분발사를 보였다. 신경세포의 활동전압에 대한 Hodgkin과 Huxley에 의한 고전적인 설명으로는 이러한 자발적 흥분발사를 설명할 수 없으며 중추신경계의 많은 세포들이 자발적 흥분발사를 보인다는 점에서 이들에 대한 주의를 환기시켜야 한다(Llinas, 1988). 본 실험에서 VRA에 의하여 억제되었던 세포가 20% 가까이되고 흥분 및 억제의 복잡한 반응을 보인 세포가 1/3정도로 절반이상이 억제성 영향을 받았던 사실은 VRA의 구심정보가 단순한 감각정보처리와는 다를 가능성을 시사한다.

말초 감수야에 가해진 기계적 자극에 대한 반응양상으로 분류할 때 VRA의 흥분을 받는 척수세포들은 1/4이 high threshold(HT) 세포, 1/6이 wide dynamic range(WDR) 세포 그리고 1/3 이상이 심부와 피부에 같이 감수야을 가지며 1/5이 억제성 말초감수야만을 보였던 본 실험의 결과는 HT 세포가 절반이상이라는 저자의 이전 보고(Kim et al, 1988; 1989)와는 차이가 있는 듯이 보이나 심부에 감수야를 가졌던 대부분의 세포가 'pinch'나 'squeeze' 같은 유해한 자극에 대하여 반응한 점을 감안하면 큰 차이는 없다 하겠다. 말초로부터의 유해자극 정보를 전달하는 척수시상로 세포들의 경우 50~60%가 WDR 세포인데 비하여 본실험의 경우 WDR 세포가 상대적으로 적은 점은 저자의 이전 보고와 같다. 본 실험에서 기록된 세포들의 깊이는 대개 lamina IV~VI에 해당하는데 일반적으로 이 부위에서 관찰되는 세포들은 WDR 세포가 HT 세포보다 많은 것으로 알려져 있는데 비해(Wall, 1967; Price, 1986) 본 실험의 경우 WDR이 적고 비전형적인 세포, 혹은 말초에 억제성 감수야를 갖는 세포가 많았던 점은 VRA를 통한 구심정보들이 분별지각에 관여하기 보다는 척수 회질내의 신경회로망에 작용하여 말초로부터의 정보가 척수 수준에서 처리되는데에 대한 segmental modulation에 관여할 가능성을 시사한다.

segmental modulation의 대표적인 예로는 한 말초신경에 대한 유해자극으로 유발된 반응에 대한 counter irritation으로 다른 말초신경을 C-강도, 낮은 빈도로 자극하여 얻은 수 있다(Chung et al, 1984a;b). 본 실험에서도 같은 방법으로 먼저 VRA를 자극하여 유발된 반응을 관찰한 후 10초를 주기로 처음 7초간은 총비골신경에 C-강도, 1 Hz의 자극을 가한 후 다음 3초간에 VRA을 자극하여 얻어지는 척수 신경세포의 활동을 histogram으로 그려 관찰하였다. 그 결과는 말초신경의 자극은 VRA에 의하여 유발된 척수회질 신경세포의 활동을 완전히 억제하였으며 말초신경에 대한 자극이 끝난 후에도 어떤 경우는 한시간 이상까지도 완전히 회복되지 않을 정도의 강력한 억제 효과를 볼 수 있었다. 이는 Chung et al(1984)이 척수시상로세포의 활동을 대상으로 관찰하였을 때 말초신경 자극에 의해 20~30분간의 억제가 있었던 것보다도 더 강력하였다.

또 VRA에 의하여 유발된 척수회질의 신경활동은 morpohine을 정맥주사하여 억제시킬 수 있었다. 일반적으로 morphine의 작용은 뇌간의 raphe 핵에 작용하여 내재성 진통계(endogenous analgesic system)을 활성화시켜 이들의 척수회질에 대한 하향성 조절에 의하여 유해자극 정보가 척수상부로 상행하지 못하게 하는데 있는 바 VRA에 의하여 유발된 신경활동이 morphine에 의해 감소하였는다는 점은 VRA에 의하여 전달되는 정보의 일부는 동통과 관련이 있음을 시사한다.

말초의 유해자극에 대한 정보를 전달하는 구심신

경계와 이상 논의된 VRA를 통한 구심계를 비교할 때 말초의 구심계는 Aδ- 및 C-섬유를 통하여 전달되는 바 VRA계는 C-섬유의 흥분만을 받는다. 말초의 동통 정보를 받는 척수 신경세포의 주류는 WDR (55~60%) 및 HT(25~35%)이 고 (Willis, 1985; Price, 1988) 10% 정도만 심부에 감수야를 갖고 있는데 비하여 VRA의 흥분을 받는 세포들은 절반이상이 복잡한 감수야를 갖고 있는데 다음으로는 HT 세포가 많아 양자간에 차이가 있다. 또 VRA의 흥분을 받는 세포들이 말초신경으로부터는 Aδ-흥분만을 받는 것이 주류를 이루고 있음도 차이점이다. 또 다른 신경에 counter irritation 자극을 가할 때 유발되는 진통효과가 말초신경에서의 결과(Chung et al, 1984)보다 더 강력하였다. 말초 구심계와 차이가 나는 VRA의 흥분을 받는 척수 신경세포들의 이러한 특성은 이들이 단순히 유해자극에 대한 구심전정보를 전달한다기 보다는 척수회질내의 신경회로망에 흥분을 전달하여 척수의 segmental modulation에 관여할 가능성을 크게 한다. 이러한 이유에서 본 연구의 초기 계획단계에서는 VRA가 동통정보를 전달하리라는 가정하에 VRA의 흥분을 받는 척수세포들이 발견되면 곧 척수상부로 투사되는 세포들을 찾고 이들의 특성도 추구하려 하였으나, 30여개의 척수망상로 세포를 조사하였던 바 VRA를 받는 세포가 발견되지 않았고 또 VRA의 흥분을 받는 세포들이 말초의 유해자극 정보를 받는 세포들과 위에 언급한 바와 같이 차이가 있음이 관찰되어 본 연구에서는 VRA의 흥분을 받는 척수세포들의 특성을 정량적으로 분석하는데 치중하였다.

한편으로는 VRA계를 통하여 전달되는 정보가 동통과 관련이 있으리라는 점은 위에서 언급된 것과 같은 차이점에도 불구하고 여전히 배제할 수는 없는 바 VRA 섬유들의 대부분이 C-섬유들이고 이들에 반응하는 세포들의 절반이상이 말초의 유해한 자극에 반응하는 세포들이고 무엇보다도 morphine에 의하여 그 활동이 억제되고 counter irritation에 의해 억제되는 점 등은 VRA계가 동통과 관련이 있음을 시사한다.

요약 및 결론

본 연구에서는 척수전근내 구심(ventral root afferent, VRA) 신경의 흥분을 받는 척수회질내 신경세포들을 확인하고 이들의 전기생리학적 특성을 정량적으로 분석하여 VRA계의 생리학적 역할을 추정코자하였다. 고양이를 ketamine과 α-chloralose로 마취한 후 요천수 팽대부를 노출시키고 L7 혹은 S1 척수전근을 박리하여 절단하고 그 말초단을 자극하여 VRA 섬유를 자극한 후 그 흥분을 받는 척수회질내 신경세포의 활동을 세포외기록법으로 관찰하였다. 이들세포의 감수야, 종류, 말초신경 구심정보 및 morphine, counter irritation의 효과들을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 모두 70개의 VRA 흥분을 받는 척수 신경세포를 확인하였으며 이들은 모두 VRA로부터 C-강도의 흥분을 받았다.

2) 말초감수야를 확인한 것은 49개이었으며 이중 25개는 VRA에 의하여 흥분하였고 8개는 억제되었으며 16개는 VRA에 의해 흥분후 억제 혹은 억제후 흥분하였다. 절반 이상(28/49)은 안정상태에서 흥분발사가 적은 조용한 세포이었고 나머지 세포들은 10~20 Hz의 자발적 흥분을 발사하였다.

3) 말초감수야에 가해진 기계적 자극에 대한 반응에 따라 분류할 때 전형적인 high threshold(HT)세포가 12개, wide dynamic range(WDR)세포가 7개, 억제성 감수야를 갖는 것이 8개 이었으며 나머지는 복잡한 감수야를 보였다. 감수야의 크기는 한 발의 일부분을 차지하는 비교적 작은 것이 주류(21/36)를 이루었다.

4) 말초구심신경의 정보는 대다수의 세포가 Aδ-흥분만 받았으며 C-흥분을 받는 것은 많지 않았다.

5) morphine을 정맥투여 하였을 때 VRA에 의하여 유발된 세포활동이 감소하였고 naloxone에 의하여 morphine 효과가 역전되었다. 총비골신경을 C-강도로 자극하여 counter irritate 시킬 때 VRA에 의하여 유발된 세포 활동은 완전히 소실되었으며 그 효과는 말초신경 자극이 끝난 후에도 상당 기간 지속되었다.

6) 이상의 결과로부터 VRA계를 통한 흥분의 일부를 동통정보를 척수로 전달하며 피부의 동통신경계와 동일한 처리경로라기 보다는 복잡한 경로를 거쳐 처리되는 것으로 사료된다.

REFERENCES

Azerad J, Hunt CC, Laporte Y, Pollin B & Thiesson D (1986). Afferent fibres in cat ventral roots: electrophysiological and histological evidence. *J Physiol (London)* 379, 229-243

Beattle MS, Bresnahan JC, Mawe GM & Finn S (1987). Distribution and ultrastructure of ventral root afferents to lamina I of the cat sacral spinal cord. *Neurosci Letts* 76, 1-6

Chung JM, Kim J & Shin HK (1986). Blood pressure response evoked by ventral root afferent fibres in the cat. *J Physiol (London)* 370, 255-265

Chung JM, Lee KH, Endo K & Coggeshall RE (1983). Activation of central neurons by ventral root afferents. *Science* 222, 934-935

Chung JM, Lee KH, Hori Y, Endo K & Willis WD (1984). Factors influencing peripheral nerve stimulation produced inhibition of primate spinothalimic tract cells. *Pain* 19, 277-293

Chung JM, Lee KH, Kim J & Coggeshall RE (1985). Activation of dorsal horn cells by ventral root stimulation in the cat. *J Neurophysiol* 54, 261-272

Clifton GL, Coggeshall RE, Vance WH & Willis WD (1976). Receptive fields of unmyelinated ventral root afferent fibres in the cat. *J Physiol (London)* 256, 573-600

Coggeshall RE (1980). Law of separation of function of the spinal roots. *Physiol Rev* 60, 716-755

Coggeshall RE, Coulter JD & Willis WD Jr (1974). Unmyelinated axons in the ventral roots of the cat lumbosacral enlargement. *J Comp Neurol* 153, 39-58

Coggeshall RE & Ito H (1977). Sensory fibres in ventral roots L7 and S1 in the cat. *J Physiol (London)* 267, 215-235

Cranefield PF (1974). The Way in and Way out: Francois Magendie, Charles Bell and the roots of the spinal nerves. Futura, Mount Kisco

Dalsgaard C-J, Risling M & Cuello AC (1982). Immunohistochemical localization of substance P in the lumbosacral spinal pia mater and ventral roots of the cat. *Brain Res* 246, 168-171

Edno K, Kang Y, Kayano F, Kojima H & Hory Y (1985). Synaptic actions of the ventral root afferents on cat hind limb motor neurons. *Neurosci Letts* 58, 201-205

Frykholm R, Hyde J, Norlen G & Skoglund CR (1953). On pain sensation produced by stimulation of ventral roots in man. *Acta Physiol Scand* 106, 455-469

Haebler H-J, Jaenig W, Kolzenburg M & McMahon SB (1990). A quantitative study on the central projection patterns of unmyelinated ventral root afferents in the cat. *J Physiol (London)* 422, 265-287

Hosobuchi Y (1980). The majority of unmyelinated afferent axons in human ventral roots probably conduct pain. *Pain* 8, 167-180

Huh MK, Lee SH, Jun JY & Kim J (1989). Physiological properties of the spinal dorsal horn cells receiving ventral root afferent inputs in the cat. *Seoul J Med* 30, 203-211

Kim J & Chung JM (1985). Electrophysiological evidence for the presence of fibers in continuity between dorsal and ventral roots in the cat. *Brain Res* 338, 355-259

Kim J, Seoh SA & Sung HK (1989). Properties of the arterial pressor response induced by stimulation of the ventral root afferent fibers in the cat. *Korean J Physiol* 23, 129-138

Kim J, Shin HK & Chung JM (1987). Many ventral root afferent fibers in the cat are third branches of dorsal root ganglion cells. *Brain Res* 417, 304-314

Kim J, Shin HK, Grant JR & Chung JM (1986). Ascending spinal pathway for arterial pressor response elicited by ventral afferent inputs in the cat. *Brain Res* 377, 182-185

Kim J, Shin HK, Nam SC & Chung JM (1988). Proportion and location of spinal neurons receiving ventral root afferent inputs in the cat. *Exp Neurol* 99, 296-314

Light AR & Metz CB (1978). The morphology of spinal cord efferent and afferent neurons contributing to the ventral roots of the cat. *J Comp Neurol* 179, 501-516

Llinas RR (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242, 1654-1664,

1988

Longhurst JC, Mitchell JH & Moors MB (1980). The spinal cord ventral root: an afferent pathway of the hind limb pressor reflex in cats. *J Physiol (London)* 301, 467-476

Maynard CW, Leonard RB, Coulter JD & Coggeshall RE (1977). Central connections of ventral root afferents as demonstrated by the HRP method. *J Comp Neurol* 172, 601-608

Nam SC, Kim KJ, Leem JW, Chung K & Chung JM (1989). Fiber counts at multiple sites along the rat ventral root after neonatal peripheral neurectomy or dorsal rhizotomy. *J Comp Neurol* 1989 (In Press)

Oh UT, Kim KJ, Baik-Han EJ & Chung JM (1989). Electrophysiological evidence for an increase in the number of ventral root afferent fibers after neonatal peripheral neurectomy in the rat. *Brain Res* 1989 (In Press)

Price DD (1988). *Psychological and Neural Mechanisms of Pain.* Raven Press, New York.

Risling M, Dalsgaard C-J, Cukierman A & Cuello AC (1984). Electronmicroscopic and immunohistochemical evidence that unmyelinated ventral root axons make U-turns or enter the spinal pia mater. *J Comp Neurol* 225, 53-63

Risling M & Hildebrand C (1982). Occurrence of unmyelinated axon profiles at distal, middle and proximal levels in the ventral root L7 of cats and kittens. *Neurol Sci* 56, 219-231

Shin HK, Kim J & Chung JM (1985). Flexion reflex elicited by ventral root afferents in the cat. *Neurosci Letts* 62, 353-358

Vergara I, Pberpaur B & Alvarez J (1986). Ventral root nonmedullated fibers, proportion, calibers and microtubular content. *J Comp Neurol* 248, 550-554

Voorhoeve PE & Zwaagstra B (1984). Central effects by ventral root nociceptive afferents. *Exp Brain Res* 9 Suppl, 116-125

Wall PD (1967). The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J Physiol (London)* 188, 403-423

Willis WD Jr (1985). The pain System, The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. Karger, Basel

Yamamoto T, Takahashi K, Satomi H & Ise H (1977). Origin of primary afferent fibers in the spinal ventral roots in the cat as demonstrated by the horseradish peroxidase method. *Brain Res* 126, 350-354