

백서의 복합국소동통증후군모델에서의 복합 근활동전위의 변화

가톨릭대학교 의과대학 재활의학교실

고영진 · 박근영 · 이종인 · 최항준 · 홍현택 · 김재민

– Abstract –

The Change of Nerve Conduction Study Parameters in Rats by Complex Regional Pain Syndrome Model

Young Jin Ko, M.D., Geun Young Park, M.D., Jong In Lee, M.D., Hang Joon Choi, M.D., Hyun Taek Hong, M.D., Jae Min Kim, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Objectives: To verify the type of complex regional pain syndrome (CRPS) at Bennett and Xie's model¹ through the nerve conduction study.

Method: Twenty male Sprague-Dawley rats were divided into control and experimental group. The control group had sham operations. The model of Bennett and Xie had a chronic constriction injury for the experimental group. For each group, the thickness and the temperature of the right hind paw and the weight of subjects were measured before, two weeks and four weeks after the operation. Also, the motor nerve conduction study was done in right sciatic nerve.

Result: After two and four weeks of the operation, the thickness and the temperature of the right hind paw in the experimental group were significantly higher than those of the control group. In the motor nerve conduction study, the amplitude of compound muscle action potential in the experimental group was significantly decreased.

Conclusion: This results suggest that Bennett and Xie's model is CRPS type II.

Key Words: CRPS (Complex regional pain syndrome), Chronic construction injury, Nerve conduction study, Rat model, Sciatic nerve

서 론

복합국소동통증후군은 연부조직이나 골조직의 외상, 신경손상, 중추신경계 손상 등의 다양한 원인에 의해 심한 통증과 통각과민, 이질통, 혈관운동 및 한선운동 조절 기능의 변화, 부종 등의 증상이 나타나는 만성 통증 상태를 지칭하는 증후군이다.²⁻⁵ 복합국소동통증후군은 I형과 II형으로 분류되어지는데, 기존에 반사성 교감신경 이영양증으로 일컬어지는 것은 복합국소동통증후군 I형

으로, 작열통이라고 일컬어지던 것은 II형으로 IASP (International Association for the Study of Pain)에서 정의하였다.⁶ 복합국소동통증후군 I형과 II형의 차이는 I형은 명확한 신경병변 없이 발생되나 II형은 명확한 신경병변이 존재하는 것으로 구분된다.⁷ 복합국소동통증후군은 통증, 종창, 상하지의 관절 운동범위 제한 등의 특징이 나타나는 질환으로 발병기전에 대해서는 명확하게 알려지지는 않았으나 최근의 연구에서는 말초 신경성 염증반응과 중추신경계를 포함한 신경병적 질환

Address reprint requests to **Jae Min Kim, M.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, St. Vincent Hospital, College of Medicine, The Catholic University, 92 Ji-Dong, Paldal-Gu, Suwon City, Kyunggi-Do, Korea

TEL : 82-31-249-7650, FAX : 82-31-251-4481, E-mail : destrudo@catholic.ac.kr

으로 생각되고 있다.³ 복합국소동통증후군 질환 연구를 위한 동물 실험의 초기모델로 감각신경인 구심성신경을 절단한 후근절제술⁶과 좌골신경 절단 모델⁹이 있었고 이후에 말초신경에 부분적인 손상을 주는 방법들로 Bennett와 Xie의 모델¹과 Seltzer 모델¹⁰등이 있다. 특히 Bennett와 Xie의 실험 모델¹인 경우는 여러 논문들¹¹⁻¹⁴에서 반사성 교감신경성 이영양증의 병태 생리학적 기전을 연구하는데 중요하다는 것이 증명되어져있다.

이에 본연구자는 통합국소동통증후군 모델인 Bennett와 Xie의 만성신경압박 모델¹에 있어서 신경전도 검사를 통해서 말초신경손상의 여부 및 정도, 그리고 이에 따라 나타나는 징후를 관찰하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

실험동물은 총 20마리(12주, 310~380 gm)의 Sprague-Dawley계 수컷 백서로 가톨릭 의과학 연구원 청정 동물 사육실(SPF; Specific pathogen free)에서 사육하였다. 물과 사료는 무제한으로 공급하였으며 전체 군에 대하여 12시간 점등 및 소등으로(소등 18:00~익일 06:00) 수면주기를 일정하게 유도하였다.

백서를 대조군과 실험군으로 10마리씩으로 나눈 뒤에 대조군에서는 가장 수술(Sham operation)을 시행하였고 실험군은 Bennett와 Xie의 모델¹에 따라서 우측 좌골신경 만성신경압박 수술을 시행하였다.

2. 연구방법

1) 실험 백서 제작

백서에서 ketamine(30 mg/kg), xylazine hydrochloride(4 mg/kg)를 사용하여 마취하고, 체온을 수술도중 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 유지시킨 상태에서 수술하였다. 수술방법은 먼저 실험군은 Bennett와 Xie¹의 방법을 이용하여 우측 뒷다리의 대퇴부 중앙부위를 절개하여 좌골신경을 노출시킨 후 좌골신경이 삼분위 되는 부위(Sciatic's trifurcation) 근위부까지의 약 7 mm길

이 신경을 주위 조직으로부터 박리시키고 4.0 chromic gut을 이용하여 1 mm 간격으로 네 군데를 느슨하게 결찰한 후 다시 봉합하였다. 대조군에서는 동일하게 절개 후 우측 좌골신경을 결찰하지 않고 봉합하였다.

2) 전기진단 검사

신경전도 검사는 근전도기기(Excel VPA10, Cadwell, Denver, Colorado)를 이용하여 수술 전, 수술 후 2주, 4주에 우측 좌골신경에서 운동신경전도 검사를 시행하였다. 근전도 증폭기의 주파수는 10 Hz~10 kHz, 소인속도는 2 msec/division, 이득(gain)은 1 mV~10 mV/division으로 하였고 신경자극은 지속시간을 0.1 msec, 자극빈도는 1 Hz로 최대자극 강도로 복합 근활동전위를 유발시켰다. 복합 근활동전위 기록을 위해서 활성기록전극은 표면전극을 사용하여 비복근에, 대조전극은 발목에 침전극을 이용해서 기록하였고, 자극전극은 침전극으로 사용하여 기록전극의 5 cm 근위부 지점의 우측 좌골신경 압박 상부에서 쌍극자극기로 주었으며 접지전극은 피하에 삽입하였다.¹⁵

3) 뒷발 체온 및 뒷발 두께 측정

대조군과 실험군 각각을 수술 전, 수술 후 2주, 4주에 우측 뒷발바닥에서 디지털 적외선 체열측정기(PT-3S, OPTTEX, Japan)를 사용하여 체온을 측정하였고, 우측 뒷발의 두께는 Kingery 등¹⁶의 방법을 이용하여 수동측정기로 우측 뒷발의 배저 두께를 측정하였다.

4) 체중 측정

체중 변화를 관찰하고자 수술 전, 수술 후 2주 및 4주에 측정하였다.

5) 자료 분석

우측 뒷발의 체온 및 두께와 체중의 측정 결과와 운동신경전도검사의 감시 및 진폭을 수술 전, 수술 후 2주, 4주째 각각 측정한 결과를 대조군과 실험군 간에 비교 분석하였다. SPSS 11.5 for Windows를 사용하여 대조군과 실험군 간에 비모수적 검정법인 Mann-Whitney test로 비교하였고 Bonferroni 수정을 하였으며 통계학적 유의수준은 5% 이하로 하였다.

Table 1. Thickness of the Right Hind Paw

Thickness (mm)	Initial	2 weeks later	4 weeks later
Control	3.7±0.2	3.8±0.2	4.1±0.3
Experimental	3.6±0.3	4.7±0.2*	5.4±1.2*

Values are mean ± SD

*: p < 0.05 as compared with the control

결 과

1. 복합국소동통증후군 모델의 확인

1) 백서 뒷발 두께 변화

수술 전 뒷발의 두께는 대조군은 3.7 ± 0.2 mm, 실험군 3.6 ± 0.3 mm이었고 수술 후 2주째는 대조군은 3.8 ± 0.2 mm, 실험군 4.7 ± 0.2 mm이었고 수술 후 4주째 두께는 대조군은 4.1 ± 0.3 mm, 실험군 5.4 ± 1.2 mm이었다(Table 1). 뒷발의 두께에서는 수술 전에는 실험군과 대조군에서는 유의한 차이를 보이지 않았지만 수술 후 2주째와 4주째에서는 실험군이 대조군보다 유의하게 두꺼웠다($p < 0.05$).

2) 백서 뒷발 체온 변화

수술 전 뒷발 체온은 대조군은 $30.9 \pm 1.9^\circ\text{C}$, 실험군 $31.4 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 이었고 수술 후 2주째는 대조군은 $30.6 \pm 1.2^\circ\text{C}$, 실험군 $32.5 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 이었고 수술 후 4주째는 대조군은 $31.8 \pm 2.6^\circ\text{C}$, 실험군 $33.9 \pm 0.7^\circ\text{C}$ 이었다(Table 2). 뒷발의 체온에서는 수술 전에는 실험군과 대조군에서 유의한 차이를 보이지 않았지만 수술 후 2주째와 4주째에는 실험군이 대조군보다 유의하게 높았

다($p < 0.05$).

2. 백서 체중

수술 전 체중은 대조군은 344.6 ± 11.5 g, 실험군 342.0 ± 18.5 g이었고 수술 후 2주째는 대조군은 365.9 ± 11.6 g, 실험군 352.6 ± 18.0 g이었으며 수술 후 4주째는 대조군은 390.1 ± 12.1 g, 실험군 381.9 ± 42.4 g이었다(Table 3). 백서의 체중은 수술 전에는 실험군과 대조군에서 유사하였으나 수술 후 2주째와 4주째에서는 실험군이 대조군에 비해서 체중이 적게 관찰되었으나 통계적인 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

3. 운동신경전도 검사

수술 전 잠시와 진폭은 대조군은 1.52 ± 0.14 msec, 11.30 ± 2.00 mV이었고 실험군은 1.59 ± 0.06 msec, 10.56 ± 2.29 mV이었다. 수술 후 2주째 잠시와 진폭은 대조군은 1.52 ± 0.13 msec, 12.67 ± 2.02 mV이었고 실험군은 1.57 ± 0.10 msec, 4.34 ± 0.51 mV이었다. 수술 후 4주째 잠시와 진폭은 대조군은 1.48 ± 0.06 msec, 14.66 ± 1.80 mV이었고 실험군은 $1.65 \pm$

Table 2. Temperature of the Dorsum of the Right Hind Paw.

Temperature ($^\circ\text{C}$)	Initial	2 weeks later	4 weeks later
Control	30.9 ± 1.9	30.6 ± 1.2	31.8 ± 2.6
Experimental	31.4 ± 1.5	$32.5 \pm 1.5^*$	$33.9 \pm 0.7^*$

Values are mean \pm SD

*: $p < 0.05$ as compared with the control

Table 3. Body Weight Change of the Rats (g)

Body weight (g)	Initial	2 weeks later	4 weeks later
Control	344.6 ± 11.5	365.9 ± 11.6	390.1 ± 12.1
Experimental	342.0 ± 18.5	352.6 ± 18.0	381.9 ± 42.4

Values are mean \pm SD

Table 4. Latency and Amplitude of Compound Muscle Action Potential

	Initial		2 weeks later		4 weeks later	
	Latency (msec)	Amplitude (mV)	Latency (msec)	Amplitude (mV)	Latency (msec)	Amplitude (mV)
Control	1.52 ± 0.14	11.30 ± 2.00	1.52 ± 0.13	12.67 ± 2.02	1.48 ± 0.06	14.66 ± 1.80
Experimental	1.59 ± 0.06	10.56 ± 2.29	1.57 ± 0.10	$4.34 \pm 0.51^*$	1.65 ± 0.33	$4.27 \pm 1.68^*$

Values are mean \pm SD

*: $p < 0.05$ as compared with the control

0.33 msec, 4.27 ± 1.68 mV이었다(Table 4). 수술 전에서는 실험군과 대조군에서 잠시와 진폭에서 유의한 차이를 나타나지 않았지만 수술 후 2주째와 4주째에 실험군에서 잠시의 지연 소견을 보였고(p)0.05), 진폭에서는 실험군이 대조군보다 통계학적으로 유의한 감소소견을 보였다(p<0.05).

고 찰

복합국소동통증후군 실험의 초기모델로써 감각신경인 구심성신경을 절단한 후근절제술⁶과 좌골신경 절단 모델⁹이 있었고 이후에 말초신경에 부분적인 손상을 주는 방법들로 Bennett와 Xie의 모델¹과 Seltzer 모델¹⁰ 등이 있다. 특히 Bennett와 Xie의 실험 모델¹인 경우는 여러 논문들¹¹⁻¹⁴에서 반사성 교감신경성 이영양증의 병태 생리학적 기전을 연구하는데 중요하다는 것이 증명되어져 있으며 복합국소동통증후군을 연구하는데 있어 가장 널리 사용되는 동물 모델이다. 복합국소동통증후군 환자에서 보이는 임상양상으로 이질통증이나 통각과민과 같은 통증이나 부종 등이 있는데 같은 증상이 복합국소동통증후군 실험모델에서 관찰되었다고 기술되어 있다.^{1,10} 금번 실험에서도 통증을 피하기 위한 행동, 뒷발의 부종을 실험군에서 관찰을 할 수 있었다. 또한 실험군에서 대조군에 비해 체중의 감소를 나타낸 것도 뒷발의 통증에 의한 행동의 변화로 유발된 결과라고 생각해 볼 수 있었다.

Bennett와 Xie¹는 수술 1~2개월 후 수술 받은 측의 발이 두꺼워졌다고 하였고 Kingery 등¹⁷은 좌골신경을 절단한 모델 쥐를 사용하여 수술 후 6주까지 수술한 발의 두께가 건측에 비해 유의하게 증가되었다고 하였는데, 본 실험에서도 실험군에서 수술 후 2주에 측정된 두께가 대조군에 비해 두꺼웠고 수술 후 4주에서도 같은 결과를 관찰하였다.

또한 뒷발 체온 변화에 있어서 Bennett와 Xie¹는 수술 8~9일 후에 측정된 건측과 환측 발의 절대온도차가 유의하다고 하였으며 Kingery 등¹⁷에 의하면 수술 후 1주에 온도가 가장 증가하였고 그 후 점차로 감소하여 수술 후 12주에는 유의한 차이가 없었다고 하였다. 금번 실험에서는 수술 후 2주에 측정된 뒷발 체온이 대조군에 비하여 실험군에서 유의하게 높았고 수술 후 4주에도 같은 결과를 보였다.

말초신경의 손상 정도를 평가하는 방법으로는 조직학적, 생화학적, 침근전도, 신경전도와 체성각각유발전기 검사들이 있으나 Kleine 등¹⁸은 그 중 신경전도 검사는 측정시 오차가 적고 활동전위의 진폭은 신경섬유의 수 및 크기와 밀접한 관계가 있어 손상된 말초신경의 상태를 측정하는데 매우 유용하다고 하였고 김상범과 강세윤¹⁵에 의하면 4 μ m 이상의 유수신경섬유 백분율에 대

한 전기진단 검사결과들의 상관정도에서 운동신경전도 검사의 진폭과 말초신경 손상정도의 상관관계가 감각신경전도 검사나 체성각각유발전위 검사보다 높다고 하였다. 본 연구에서는 신경손상 유무에 대해서 객관적인 결과를 얻기 위해서 운동신경전도 검사를 사용하여 백서 실험모델에서 말초신경손상을 확인할 수 있었다. 따라서 운동신경전도 검사를 통해서 다른 백서의 복합국소동통증후군 실험모델에서 수술 전과 수술 후의 진폭의 변화를 이용해서 말초신경손상여부를 확인할 수 있는 좋은 방법이 될 수 있을 것이다.

뒷발의 두께 증가 및 체온 증가의 결과로 보아 실험군의 백서 모델이 복합국소동통증후군을 시사한다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 운동신경전도 검사에서 실험군이 대조군보다 유의한 진폭의 감소가 있었던 것으로 보아 신경손상이 동반되는 것을 확인할 수 있었다. 그러므로 Bennett와 Xie 모델¹은 신경손상이 존재하는 복합국소동통증후군 II형으로 보는 것이 옳다고 생각한다.

결 론

Bennett와 Xie 모델¹을 이용하여 복합부위통증증후군을 유도하였을 때 신경손상이 동반된 복합부위동통증후군 II형이 유도되었다.

참고문헌

1. Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
2. Braddom RL: *Physical Medicine and Rehabilitation*, 3rd ed, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, pp815-816.
3. Janig W, Baron R: Complex regional pain syndrome, mystery explained? *Lancet* 2003; 2: 687-697.
4. Turner-Stokes L: Reflex sympathetic dystrophy-a complex regional pain syndrome. *Disabil Rehabil* 2002; 24: 939-947.
5. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R: Complex regional pain syndrome-diagnosis, mechanism, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord* 2003; 41: 61-75.
6. Delisa IA: *Physical Medicine and Rehabilitation*, 4th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004, pp852.
7. Vacariu G: Complex regional pain syndrome. *Disabil Rehabil* 2002; 24: 435-442.
8. Basbaum AI: Effects of central lesions on disorders pro-

- duced by multiple dorsal rhizotomy in rats. *Exp Neurol* 1974; 42: 490-501.
9. Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, Seltzer Z, Tomkiewicz MM: Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. *Pain* 1979; 7: 103-113.
 10. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y: A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-218.
 11. Daemen M, Kurvers H, Bullens P, Barendse G, Kleef MV, Wildenberg FVD: Neurogenic inflammation and reflex sympathetic dystrophy(In vivo and in vitro assessment in an experimental model). *Acta Orthop Belg* 1998; 64: 441-447.
 12. Daemen M, Kurvers H, Kitslaar P, Slaaf DW, Bullens P, Wildenberg F: Neurogenic inflammation in an animal model of neuropathic pain. *Neurol Res* 1998; 20: 41-45.
 13. Huygen FJPM, Bruijn AGJD, Klein J, Zijlstra FJ: Neuroimmune alterations in the complex regional pain syndrome. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 101-113.
 14. Kurvers H, Daemen M, Slaaf D, Stassen F, Wildenberg FVD, Kitslaar P, Mey JD: Partial peripheral neuropathy and denervation induced adrenoceptor supersensitivity-Functional studies in an experimental model. *Acta Orthop Belg* 1998; 64: 64-70.
 15. 김상범, 강세윤: 흰쥐 좌골신경의 압박손상 후 재생에 따른 신경전도와 체성감각유발전위의 변화. 가톨릭대학 의학부 논문집 1998; 8: 1-28.
 16. Kingery WS, Guo Tz, Agashe GS, Davies MF, Clark JD, Maze M: Glucocorticoid inhibition of neuropathic limb edema and cutaneous neurogenic extravasation. *Brain Res* 2001; 913: 140-148.
 17. Kingery WS, Davies MF, Clark JD: A substance P receptor (NK1) antagonist can reverse vascular and nociceptive abnormalities in a rat model of complex regional pain syndrome type II. *Pain* 2003; 104: 75-84.
 18. Kleine DG: Early evaluation of peripheral nerve lesions in continuity with a note on nerve recording. *Am Surg* 1968; 34: 77-81.