

신경병성 통증의 기전

Mechanisms of neuropathic pain in trigeminal nerve

전북대학교 치의학전문대학원 구강내과학교실

부교수 서 봉 직

치과의사는 19세기 중반 근대적 마취를 성공시킨 이래로 치수절제술, 근관치료, 치주수술, 발치 등의 방법으로 통증조절에 탁월한 능력을 발휘해왔다. 하지만 통증에 대한 개념이 '실제적 또는 잠재적 조직 손상과 관련된 불쾌한 감각 및 정서적 경험'이라고 변화한 것에서 알 수 있듯이 주로 효과를 발휘했던 것은 신체성 기원의 급성 통증이었고, 만성 통증에서는 효과가 적었으며 오히려 통증을 악화시키는 경향이 있었다¹⁾.

임상가를 난처하게 하는 만성통증은 통증의 지속기간이 길고 그 정도가 심화됨으로써, 유해자극의 입력이 지속되거나 중추신경계의 요인이 강화될 때 쉽게 나타나는데, 신경병성 통증(neuropathic pain)을 대표적인 예로 들 수 있다.

먼저 두 가지 증례를 통하여, 구강통증을 주소로 내원한 환자에게 통상의 방법으로는 통증이 조절되지 않고 오히려 악화되었던 경우로써, 그 기원이 신경병성 통증이라고 추정되는 경우를 살펴보겠다.

신경병성 통증의 임상증례

증례 1

60대 여성이 전반적인 구강의 지속적인 화끈거림과 타는 듯한 통증을 주소로 내원하였으나 (Fig 1) 사정상 더 이상 내원하지 못하였는데, 이후 다수의 치아를 발거하였고, 발거 직후에는 통증의 완화가 있었으나 곧 통증이 재발하고 그 증상이 심해져서 약 7개월 후



Fig 1. 구강이 전체적으로 화끈거리는 통증을 주소로 내원한 환자의 Panorama 사진.



Fig 2. 약 7개월 후 다수 치아를 발거하고 재내원한 환자의 Panorama 사진.

재내원한 경우이다 (Fig 2).

증례 II

30대 여성이 상악 좌측 제1,2소구치 부위의 지속적으로 둔하면서 예리한 통증으로 근관치료와 치주치료



Fig 3. 상악 좌측 제1,2소구치 부위의 통증으로 근관치료를 시행한 후에도 여전히 통증을 호소하는 환자의 치근단 방사선사진.

Fig 4. 발거된 상악 좌측 제1소구치 모습으로 근심축 천공부위 상부의 파절선과 퇴축된 치주인대의 흔적이 관찰됨.

를 받았으나 호전이 없어서, 제1소구치의 충전물 상태가 좋지 않은 것으로 판단되어 교체하였음에도 불구하고 통증의 완화가 없었다 (Fig 3). 이후 통증의 원인을 찾는 과정에서 제1소구치의 치관상태가 불량하여 발거를 하였으나, 발거후 일시적인 통증의 감소가 있었지만 다시 통증이 심해진 경우이다 (Fig 4).

신경병성 통증의 특징

신경병성 통증은 국제통증연구학회(International Association for the Study of Pain : IASP)의 정의에 의하면 '신경계의 일차적인 병소나 기능장애에 의해 발생한 통증'으로 규정함으로써 신경조직 자체의 이상에 의한 통증이다^{2,3)}. 신경병성 통증이 구강안면에 발생한다면 신경병성 구강안면통증이라고 지칭하며, 다양한 통증이 포함된다⁴⁾. 신경병성 통증의 역학조사가 빈약하여 발생율, 유병율에 관한 정보가 부족하나, 최근에 이루어진 우편조사를 통한 연구에서 전체인구의 7~8%에서 신경병성 통증의 특징을 갖는 만성 통증이 보고되었지만⁶⁾, 구강안면에 국한된 조사는 희귀한 실정이다.

구강안면영역에서 신경병성 통증은 신경손상으로 나타날 수 있는데, 신경손상은 다음과 관련이 있다: 압박과 구심로 차단(deafferentation) 혹은 절단(혈관성 압박, 신생물, 골절, 근관치료, 악안면 수술 등), 감염(포진후 신경통, 후천성 면역결핍증 등), 대사성 장애(당뇨병 신경통 등). 또한 그 원인을 파악하기 어려운 경우도 많이 있으며, 약물이나 임상적 진료과정에서 발생하는 신경제거에 의한 의원성인 경우도 있다. 신경병성 통증은 주로 전기자극과 같은(electric shock), 화끈거리는(burning), 차가운(cold), 쑤시는(pricking), 따끔거리는(tingling), 가려운(itching) 등의 감각적인 임상적 특징을 나타내고, 이중 전기자극과 같은, 화끈거리는, 따끔거리는 증상을 가장 흔히 호소하였다⁷⁾.

신경병성 통증은 임상적 특징에 따라 두 가지로 나누며, 완전한 휴지기가 존재하는 일시적 통증(Episodic pain)과 휴지기가 없는 지속적 통증(Continuous pain)이 그것이다. 일시적 신경병성 통증은 신경혈관성 통증과 신경통으로 구분하며, 지속적 통증은 말초 매개성 통증, 중추 매개성 통증 및 대사성 다발성 신경증으로 분류한다 (Table 1). 미국 구강안면통증학회에 따르면 감별진단 항목으로 구심로 차단, 포진후, 외상후, 수술후 삼차 신경병성 통증을 제시하고 있으며, 통증 기전의 특징에 따라 말초성으로 중재되는 신경병성 통증과 중추성으로 중재되는 통증으로 구분하기도 한다^{8,9)}.

Table 1. The major categories of neuropathic pain disorders.

| Neuropathic pain | |
|---------------------------|----------------------------|
| Episodic pain | Continuous pain |
| Paroxysmal neuralgia pain | Peripherally mediated pain |
| Neurovascular pain | Centrally mediated pain |
| | Metabolic polyneuropathies |

삼차신경통과 기전

일시적 신경병성 통증의 대표적인 예로 고전적 삼차신경통을 들 수 있으며, 이는 발작적이고, 몹시 고통스러우며 짧게 지속하는(< 2분) 통증으로써, 자발적으로 발생하거나 부드럽고 약한 자극에 통증이 나타나며, 통증이 없는 무통기가 다양하게 존재하는 편측성 안면 통증이다. 아직까지 동물 모델이 없기 때문에 그 기전을 밝히는 것이 몹시 어려운 일이지만, 삼차신경 뿌리나 그 근처에서 혈관에 의한 압박이 주된 원인요소 또는 기여요인으로 생각된다¹⁰⁾. 압박에 관여하는 혈관은 주로 동맥이지만 정맥 또는 동·정맥이 함께 관여하기도 한다. 삼차신경통 환자에서 영상화 또는 외과적 관찰에 의해 높은 빈도로 신경의 혈관압박을 확인할 수 있으며, 압박된 신경을 해결함으로써 많은 환자에서 지속적으로 통증을 억제시킨다는 보고도 있다¹¹⁾. 사체

연구에서 삼차신경통 환자의 90% 이상이 뇌간에 인접한 신경-혈관 접촉이 관찰되었으며, 대개 신경 뿌리에서 홈(groove)이 발견됨으로써 아마도 신경의 홈 또는 변형이 통증 유발에 중요하다고 생각되며, 삼차신경 뿌리의 생검에 의해서는 혈관 압박이 있었던 부위에 축색돌기 소실과 탈수초화가 관찰되었다²⁾. 삼차신경통에서의 발통은 미세한 자극에 의해 발생하는데, 이는 손상후 뉴런 기능의 변화일 것이라고 추정할 수 있다. 신경 손상후에는 역치하 진동을 가지는 A-beta 뉴런이 증가하는데 결국 이소성 방전(ectopic discharge)을 발생한다. 이로 인해 같은 신경절에 있는 인접한 수동적 C 뉴런의 일시적 탈분극을 일으킨다. 이런 사실로 보아 손상된 낮은 역치의 기계수용기의 활동에 의해 구심성 유해수용기가 자극이 되어 발생하는 기전으로 보이나 아직까지는 명백한 증거를 기다리는 중이다¹³⁾. 말초 신경 변화의 결과로 중추신경계의 신경 가소성(neuroplasticity)도 관여하여, 결국 임상적 표현형과 치료에 대한 반응에도 영향을 미칠 것이다. 그렇지만 삼차신경통의 일부에서는 혈관 접촉의 흔적이 없고, 더욱이 삼차신경통의 병력이 없었던 환자의 사체검사에서 14% 정도 혈관 접촉의 흔적이 발견되었다¹⁴⁾. 또한 외과적 노출에서 심각한 압박 손상이 없었던 환자에서도 통증을 호소하는 것으로 보아 또 다른 기전이 작동할 것으로 추정된다¹²⁾.

외상성 삼차신경병성 통증의 특징

지속적 신경병성 통증 중 말초 매개성 통증의 대표적인 예로 외상성 삼차신경병성 통증을 들 수 있다. 일부 환자들은 근관치료와 같은 외과적 외상후 만성 통증을 호소하는데, 환자들은 명백한 외상 경험과 함께 지속적으로 화끈거리는 통증을 호소한다. 아직까지 일관된 분류체계가 존재하지 않아 삼차신경 손상후 통증 또는 감각소실에 대한 발생율을 평가하는 것이 어렵지만, 임플란트나 발치 등 치과수술과 악교정 수술

후 영구적인 감각기능이상 0.3%~30.0%까지 다양하게 보고되고 있으나, 만성 통증의 발생율은 불명확하다¹⁵⁾. 또한 손상 후 허의 감각부전(dysesthesia)을 호소하는 환자수는 많지 않지만, 손상된 설신경을 조직검사하면 만성 염증 소견이 다양하게 관련되어 있기 때문에 늦은 시기라도 항염증약물이 도움이 될 수 있다^{16,17)}. 근관치료가 성공적으로 끝난 경우에도 지속적인 통증은 3%~13% 정도로 발생하며, 이 경우 술전 통증의 장기적 존재, 치아로부터 발생하는 뚜렷한 증상, 만성통증 병력, 구강안면영역의 치료시 통증 병력 그리고 여성과 같은 요소들이 지속적인 통증과 중대하게 관련이 있다고 보고되었다¹⁸⁾.

외상성 삼차신경병성 통증의 기전

지속적 신경병성 통증의 기전은 현재까지 확실히 알려져 있지 않고, 매우 복잡한 것으로 추정되나, 서로 다른 차원에서 기여하는 말초 및 중추 기전이 존재하는 것으로 보인다. 조직 또는 신경손상 후에는 일련의 과정을 거쳐 결국 만성 통증으로 귀결될 수 있는데, 이때 일어나는 신경계 기능변화(neuroplasticity, 신경가소성)는 염증물질, 사이토카인, 그리고 신경전달물질이 말초에 방출됨으로써 시작된다. 그러므로 외상성 신경병의 기전은 염증성 및 신체적 손상 과정을 포함한다고 할 수 있다.

신경손상으로부터 발생한 만성 통증은 말초와 중추 신경계의 병태생리학적 기전 사이의 상호작용이 관여하는 것으로 알려지고 있다. 조직 또는 신경 손상은 염증을 유발하는데, 이런 초기 염증 반응이 신경병성 통증의 시작에 아주 중요하다는 것을 알게 되었다. 특히 삼차신경계에서는 구조물들이 폐쇄된 공간 속에 놓여 있어서 염증으로 인한 압력발생이 신경 손상을 일으킬 수 있다⁹⁾. 분쇄, 압박, 절단 그리고 만성염증에 의한 신경 축색돌기의 손상은 손상부위에서 이소성 전기생리활동을 일으키고, 이런 이소성 방전은 신경종

(neuroma) 또는 탈수초화된 곳에서 발생하며, 이렇게 흥분이 증가된 것은 부분적으로는 소듐과 칼슘 통로의 과흥분(up-regulation) 및 포타시움 통로의 침체(down-regulation) 때문이라고 생각된다. 이 소성 방전은 또한 후근 또는 삼차신경절의 손상된 신경의 세포체에서도 볼 수 있는데, 손상부위에서 α -adrenoreceptor가 과흥분되어 순환하는 카테콜아민을 민감하게 만든다. 또한 신경손상후 후근 신경절 내 신경세포체 주위로 교감신경 섬유(발아(sprouting))가 형성되어 감각-교감신경의 상호작용을 증가시키는 것으로 생각된다. 다양한 신경가소성 변화가 손상 또는 지속적인 구심성 입력에 반응하여 신경계에서 발생하는데, 손상된 부위에서 통각과민이나 이질통을 가진 말초성 민감화(peripheral sensitization)가 급속히 진행되고, 그 결과로 유해 자극에 과민반응을 보이고 역치하 자극에도 반응을 보이는 중심성 민감화(central sensitization)가 나타난다²⁰⁾.

결론

전화축이 끊어지면 양측에서 신호가 중단되지만 손상된 뉴런은 다르게 반응할 것이다. 신경손상과 질한은 감각세포체에서 일련의 대사성 및 기능적 반응을 초래하며, 결국 만성 신경병성 통증을 포함하는 감각 증상을 초래한다. 가장 중요한 병태생리학적 변화는 손상된 일차 감각 뉴런에서 발생하는 전기적 과흥분과 비정상적 임펄스가 발생하는 이소성 흥분이다. 이것은 몇몇 뉴런에서는 자발적 발화가 나타나고, 많은 뉴런에서는 기계적, 열적, 화학적 자극에 대한 비정상적인 반응이 나타나는 것을 포함한다. 이소성 발화는 주로 신경종의 말단부위, 재생하는 발아부위(sprouts), 배근 신경절의 세포체, 탈수초부위, 인접한 축색돌기에서 나타난다. 이소성 흥분의 세포기전으로는 voltage sensitive ion channels, transducer

molecules 그리고 세포막 수용기의 변성을 고려할 수 있으며, 특별히 Na⁺, K⁺ 통로가 원천적 이유로 생각되는데, 이들이 반복적 발화 과정에 가장 직접적으로 연관이 있기 때문이다. Na⁺ 통로는 손상된 신경과 탈수초화된 막에 축적되고, 어떤 종류의 subtype은 그 합성이 촉진되고 그들의 역할이 과통증 매개체

에 의하여 증가됨으로써 역할을 한다. 또한 K⁺ 통로의 억제 및 폐쇄도 아주 중요한 요소로 고려된다. 이소성 흥분은 두 가지 방법으로 신경병성 통증에 기여하는데, 직접적인 구심성 신호를 발생하거나 중추성 민감화를 유발하고 유지할 수 있다.

참 고 문 헌

1. 서봉직. 만성 두개안면통증의 약물치료. 대한치과의사협회지 39(4):267-272, 2001.
2. Merskey H. Clarifying definition of neuropathic pain. Pain 2002;96:408-409.
3. Bowsher D. A camel is a horse designed by a committee. J Pain Symptom Manage 1987;2:237-239.
4. Benoliel R, Sharav Y. Neuropathic orofacial pain. Compend Contin Educ Dent 1998;19:1099-102, 1104, passim; quiz 1116.
5. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee A. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain 2006;7:281-289.
6. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee A. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. Clin J Pain 2007;23:143-149.
7. Boureau F, Doubrere JF, Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain. Pain 1990;42:145-152.
8. Okeson JP. Orofacial pain: guidelines for assessment, classification, and management. The American Academy of Orofacial Pain. Chicago, 1996, Quintessence Publishing.
9. Okeson JP. Orofacial pain: the clinical management of orofacial pain 6th ed. Chicago, 2005, Quintessence Publishing, pp 179, 449-450.
10. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia-pathophysiology, diagnosis and current treatment. Br J Anaesth 2001;87:117-132.
11. McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL et al. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. J Neurosurg 1999;90:1-8.
12. Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. J Neurosurg 2002;96:532-543.
13. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. Clin J Pain 2002;18:4-13.
14. Hamlyn PJ. Neurovascular relationships in the posterior cranial fossa, with special reference to trigeminal neuralgia. 1. Review of the literature and development of a new method of vascular injection-filling in cadaveric controls. Clin Anat 1997;10:371-379.
15. Lewis MA, Sankar V, De Laat A, Benoliel R. Management of neuropathic orofacial pain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Mar;103 Suppl:S32.e1-24. Review.
16. Vora AR, Loescher AR, Craig GT et al. A light microscopical study on the structure of traumatic neuromas of the human lingual nerve. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;99:395-403.
17. Vora AR, Loescher AR, Boissonade FM et al. Ultrastructural characteristics of axons in traumatic neuromas of the human lingual nerve. J Orofac Pain. 2005;19:22-33.
18. Polycarpou N, Ng YL, Canavan D et al. Prevalence of persistent pain after endodontic treatment and factors affecting its occurrence in cases with complete radiographic healing. Int Endod 2005;38:169-178.
19. Benoliel R, Wilensky A, Tal M et al. Application of a pro-inflammatory agent to the orbital portion of the rat infraorbital nerve induces changes indicative of ongoing trigeminal pain. Pain 2002;99:567-578.
20. 최재갑. 신경병변성 통증의 기전. 대한치과의사협회지. 40권 2호, 2002.