

# 일반적인 신경병성 통증의 원인 및 기전

원광대학교 치과대학 구강내과 및 원광치의학연구소

임 현대

## ABSTRACT

### Etiology and Mechanism of Neuropathic Pain

Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Wonkwang university & Wonkwang Dental Research Institute  
Hyun Dae Lim, DDS, PhD.

Neuropathic pain is caused by functional abnormalities of structural lesions in the peripheral or central nervous system, and occurs without peripheral nociceptor stimulation. Trigeminal neuropathy always pose differential location difficulties as multiple diseases are capable of producing them: they can be the result of traumatism, tumors, or diseases of the connective tissue, infectious or demyelinating diseases, or may be of idiopathic origin. There are a number of mechanisms described as causing neuropathy. They can be described as ectopic nerve activity, neuroma, ephatic trasmission, change of sodium channel expression, sympathetic activity, central sensitization, and alteration in central inhibition systems. More than 1 mechanism may be active to create individual clinical presentations. In order to provide better pain control, the mechanism-based approach in treating neuropathic pain should be familiar to physicians.

Key words : trigeminal, neuripathic pain, etiology, mechanisms

## I. 서론 (Introduction)

신경병성 통증(neuropathic pain)은 국제통증연구학회(International Association for the of Pain : IASP)의 정의에 의하면 '신경계의 일차적인 병소나 기능장애에 의해 발생한 통증'으로 되어있다.

신경병성 구강안면통증은 삼차신경통, 외상후 신경병성 통증, 비정형안면통과 특발성 구강안면통, 복잡영역 통증후군, 포진 후 신경통, 전신질환에 의해 발생하는 신경병성 통증, 중추성 신경병성 통증등이 있다.

임상에서 신경병성 환자는 아직까지는 도전적으로 받아들여진다. 증상이나 징후는 환자마다 다양하며 일반적인 진통제에 반응하지 않는다. 그러나 많은 환자들은 적절한 치료후 통증의 감소로 인한 삶의 질 향상을 경험할 수 있다. 신경병성 통증 환자를 효과적으로 치료하기 위해서는 신경병성 통증 기전과 원인을 이해하고 이를 바탕으로 한 정확한 진단과 적절한 치료법의 선택이 요구된다. 신경병성 통증의 효과적인 치료를 위해 삼차신경영역에서 발생하는 신경병성 통증의 알려진 다양한 원인과 다단계의 병태생리학적 기전을 살펴보고자한다.

## II. 삼차신경 신경병성 통증의 원인 (Etiology of trigeminal neuropathic pain)

### 1. 외상(Trauma)

삼차신경의 신경병증(trigeminal neuropathy)을 발생시킬 수 있는 많은 원인들이 있으나 가장 흔한 원인은 모든 증례의 40%에서 나타나는 외상(사고나 의원성 손상)이다. 대부분의 외상후 삼차신경병증은 구강내 수술후, 특히 하악 제 3대구치 발치후, 나타난다. 연관된 감각 손상은 주로 하치조신경과 설신경에 의해 지배되는 영역에서 나타난다. 구강내 수술후 하치조신경과 설신경에 대한 손상은 환자의 4% 이상에서 나타난다고 보고되었다. 이들 환자중 대부분은 수술 후 12개월 내에 정상적으로 돌아오지만 0.5% 정도의 소수는 지각이상(paraesthesia)나 다양한 형태의 감각이상(dysesthesia)과 같은 감각 손상이 영구적으로 남아있을 수 있다. 지각이상이나 감각이상은 안면의 골절이나 턱수술로 인한 삼차신경의 손상후에도 나타날 수 있다.

또한 치과 국소 마취의 결과로도 드물게 보고되었다. surgical drill이나 임플란트 자체에 의한 직접적인 하치조신경의 손상 결과로 인하여 임플란트 식립 후 이부의 감각소실도 보고되었다<sup>1-3)</sup>.

### 2. 신생물 (Neoplasm)

삼차신경병증의 많은 잠재적원인이 있지만 신생물의 가능성을 항상 고려해야 한다.

이는 특히 삼차신경의 운동 기능과 각막 반사가 보존되었을 때라도 지각마비(numbsness)가 점차적으로 퍼지는 경우는 두개저나 삼차신경절(trigeminal ganglion, gasser's ganglion) 인접 부위에 위치한 종양의 배제가 요구된다. 삼차신경병증은 연수소 뇌 각(pontocellular angle), 삼차신경절, 삼차신

경근(trigeminal nerve root) 또는 비인두와 상악동 부위에 위치한 종양과 하악의 양성 또는 악성 병소에 의해 이차적으로 발생한다. 또한 유방, 기관지 및 폐, 림프증식성 병소와 같은 신체 다른 부위로부터 악성종양의 전이에 의해서도 삼차신경병증이 발생될 수 있다.

임상적으로, 신생물에 의한 삼차신경병증은 지각마비(numbsness)나 통증을 동반한 지각마비증상으로 나타날 수 있다. 삼차신경에 영향을 주는 악성은 감각 소실을 동반하여 점진적인 신경 손상과 함께 강렬한 비정형 신경통을 일으킬 수 있다. 이는 종양의 삼차신경근 압박에 의한 탈수초 부위에서 통증이 발생하는 것으로 제안되었다. 악성에 의한 이신경의 신경병증은 하순의 피부나 점막을 포함하여 이신경이 지배하는 부위에서 자발통, 비외상성 무감각증(non-traumatic anesthesia)이 특징적이며 매우 침습적이며 빠르게 진행되는 불길한 증상이 나타난다.

삼차신경병증 환자에서 뇌, 뇌간, 전신냅스 부위(pre-synaptic area), 삼차신경절 이나 해면동(cavernous sinus) 또는 삼차신경의 두개외 부위에서 병소가 있을 가능성을 제외하기 위하여 CT나 MRI를 포함한 철저한 영상의학적 검사 시행의 중요성이 강조되고 있다.

청신경, 하악신경, 안면신경 등의 신경초종(neurinoma)은 드물게 삼차신경병증의 원인이 될 수 있다<sup>2)</sup>.

### 3. 교원질증(collagenosis)

순수 감각 삼차신경병증에서는 전신형 다형홍반(systemic lupus erythematosus) 쇼그렌 증후군, 진행성 전신 경화증(progressive systemic sclerosis) 또는 혼합형 결합조직 질환이나 중복되는 증후군과 같은 잠재적 전신 질환의 가능성을 항상 고려하여야 한다.

결합조직 질환에서 삼차신경병증의 근본적인 이유

는 알려져 있지 않다. 삼차신경절의 혈관성 변화와 삼차신경의 감각 신경병증의 병인에 자가면역 과정의 일부가 관여하는 것으로 제안되고 있다<sup>2)</sup>.

#### 4. 감염 (Infection)

제 3대구치의 치관주위염으로 부티의 치성감염과 상악동염에 의한 삼차신경의 상악분지의 말초에서 무감각증(anesthesia)과 하악에서는 하악구치와 소구치와 연관된 말초 변화가 보고되었다. 치성 감염뿐만 아니라 아직 불명확하지만 일부 감염성 질환, 바이러스성 간염, 한센병(leprosy)과 만성육아종과 연관된 매독 환자와 대상포진 환자, 예서의 삼차신경병증의 증례가 보고되었으며, 삼차신경통의 원인병리론(etiotopathogenesis)으로 포진성 바이러스 재활성화가 제안되었다. 이는 삼차신경병증의 기전과 유사성을 가질 수 있다<sup>2)</sup>.

#### 5. 기타원인(Other cause)

발증을 동반한 겸상적혈구성 빈혈(sickle-cell anemia cirses), 양성립프육아종증, 아밀로이드증, 당뇨병 다발신경근 병증(diabetic polyradiculoneuropathy)과 다발성 경화증에 의한 이신경의 지각 이상(paraesthesia)의 보고가 있다. trichlorethylene 이나 stilbamidine의 독성과 근관치료시 사용되는 충전재의 화학적 손상등에 의해서도 삼차신경의 신경병증이 발생할 수 있다<sup>2)</sup>.

### III. 신경병성 통증의 기전(mechanism of neuropathic pain)

#### 1. 이소성 신경 활성화(Ectopic nerve activity)

잘려진 신경 줄기(nerve trunk)로부터 많은 무수

신경섬유 혹은 얇게 수초에 쌓인 신경 섬유들이 원래의 말초를 향해 자라나온다. 이러한 분사들은 유수신경섬유인 경우에는 수 일안에, 무수신경 섬유인 경우는 수주일 안에 자발적인 흥분을 나타낸다. 이러한 비정상적인 흥분은 원래의 조직에 도달할 때 까지 계속된다. 이러한 비정상적인 흥분은 원래의 조직이 상실되었거나, 장애물로 인하여 신경 섬유가 그 곳에 도달하지 못하게 되면, 신경종(neuroma)이 형성된다.

신경종은 유수신경섬유와 무수신경섬유 모두 비정상적으로 자발성이거나 자극에 의해 유발되는 활성을 나타낸다. 특히 가벼운 접촉성 자극에도 유발되는 활성을 나타낸다.

신경종은 또한 에파틱 전달(epipathic transmission ; 신경섬유 사이의 시냅스와는 다른 신경섬유 외측 접촉점으로서 여기서 흥분파(impulse)가 직접 한 개의 섬유로부터 다른 섬유 쪽에 신경막을 통해서 전달됨)을 보일 수도 있다. 이러한 에파틱 전달에서는 손상 받은 신경에서 두 개나 그 이상의 서로 인접한 무수성 축삭이나 수초가 벗겨진 축삭 사이에 비정상적인 결합이 이루어지게 된다. 이런 과정에 의해 한 형태의 신경섬유에서 다른 형태의 신경섬유로 비정상적인 자극의 전달이 매우 효과적으로 이루어지게 된다<sup>3)</sup>.

#### 2. 전환, 채널의 기능(Transduction, Channel function)

##### (1) 나트륨 채널(Sodium channels)

나트륨 전도도의 증가는 이소성 흥분파(ectopic impulse)의 발생에서 크게 기여하고 있는 기전이다. 특성이 다른 많은 나트륨 채널들이 존재하는데, 신경 손상은 이러한 채널의 발현에 변화를 가져오거나, 감소, 증가를 유도할 수 있다. 결과적으로 어떤 나트륨 채널은 유해성 일차 구심성신경의 손상 받은 세포막 근처에 축적된다. 이것은 나트륨의 전도도가 증가되는 결과를 가져오고 그에 따라서 신경세포는 과흥분상태가 된다.

전압 작동 나트륨 채널(voltage-gated sodium channels) mRNA의 증가가 이소성 활성화와 관련되어 있다. 정상적인 섬유에서는 이소성 활성화가 발생될 때 까지 낮은 신경활동전위로 유지되지만 병소가 있는 신경섬유에서 나트륨 채널의 발현이 증가하게 된다<sup>5)</sup>.

### (2) 칼슘과 기타 채널(Calcium channels and others)

신경 말단으로 칼슘 이온의 유입은 칼슘채널을 통해 성장 관련 단백질(growth-related protein)을 조절한다. 최근 N과 L-type 칼슘채널은 손상된 신경 말단으로부터 calcitonin gene-related peptide(CGRP) 방출에 기여한다고 알려졌다. N-, T- 와 P- type 칼슘 채널의 차단은 실험적 신경병성 통증을 차단하였다. 이들 결과들은 칼슘 채널이 신경병성 상태에 중요한 역할을 할 것으로 제시되었다. 이에 따라 gabapentin, oxcarbazepine, lamotrigine 과 ethosuximide와 같은 선택적 칼슘 채널 차단제가 신경병성 통증의 치료에 유의한 잠재성이 있을 수 있다<sup>6)</sup>.

이에 더불어 전압 작동 칼륨 채널(voltage-gated potassium channel)과 같은 여러 다른 이온 채널들이 신경 병소후 변성이 나타날 수 있다.

### (3) 다양한 수용기 단백질 (various receptor proteins)

신경 손상은 transient receptor potential V1 (TRPV1)과 같은 여러 수용기 단백질의 상향조절(upregulation)을 또한 유도할 수 있다. TRPV1은 말초 유해수용성 말단의 아형에 위치하고 생리적으로 약 41°C의 유해성 열에 의해 활성화 된다. 신경 병소 발생이후 TRPV1은 손상된 신경 섬유에서 하향조절(downregulation)되나 손상 받지 않은 C-신경섬유에서는 상향조절된다. 이러한 TRPV1의 진기한 발현과 세포내 신호 전달에 의한 부가적 감각화는 TRPV1의 역치가 38°C미만으로 감소되었다면 정상

체온에 의해 유도된 자발적인 신경 활성을 유도할 수 있다. 임상적으로 그러한 잠재적 신경 기전이 나타난 환자들은 열 통각과민에 더불어 화끈거리는 통증(burning pain)이 특징적으로 나타난다. 유사하게 유해수용성 구심성 섬유의 이소성 활성화 진행이 냉자극 이질통(cold allodynia)이 동반되는 통증성 신경병성 환자에서 확인되었다. 냉자극과 멘솔의 도포에 비정상적인 반응은 촉발된 비정상 기능의 신경병소나 TRP 계열중 냉 민감성 유해수용기 TRPM8의 발현을 나타낸다<sup>7)</sup>.

## 3. 교감신경성 활성화(Sympathetic activity)

통증과 교감신경계 사이의 관계에 대해서는 오랫동안 알려져 왔다. 통증에서의 교감신경계의 역할은 교감신경성 약제를 복용하였을 때 통증이 증가하고, 교감신경 길항제(예  $\alpha$ -adrenoreceptors 수용기 차단제) 등을 복용했을 때 통증이 증가하는 것으로 입증된다. 그리고 이러한 증상들을 치료할 때 가장 흔하게 사용되는 방법은 교감신경절을 국소 마취하는 것이다. 구강안면통증의 경우에는 성상신경절을 마취한다. 이런 현상에 내재되어진 병리기전은 원심성 교감 신경과 구심성 체성감각신경의 기능적 연관성에 의한 것으로 보인다. 말초의 신경손상이후에 구심성 체성감각 신경들이 유수신경과 무수신경 모두,  $\alpha$ -adrenalin 수용기가 새로 발현되거나 또는 상향조절이 이루어진다고 보고되었다. 이와 동시에 원심성 교감신경이 일차 구심성 신경섬유와 결합되어져, 병소부위의 축삭이나 신경 세포체에서 시냅스에 의한 결합이 이루어진다. 신경손상 이후에는 원심성 교감신경말단이 후근 신경절(dorsal root ganglion)의 신경세포체 주변으로 분사하여 가지를 친다. 이러한 가지치기는 신경성장인자(nerve growth factor, NGF)의 발현이 증가하여 유도되어지는 것이다. 말초에서 신경절단술(axotomy)이후에 관찰되는 이질통은 이렇게 원심성 교감신경과 A- $\beta$  신경섬유와 연관된 후근신경이 결합

되어 발생하는 것으로 생각되고 있다. 삼차신경절 영역에서 이러한 결합이 어느 수준까지 이루어지는지는 아직 불명확하다<sup>4,5)</sup>.

#### 4. 신경병성 통증에서 사이토카인 (Cytokines in neuropathic pain)

특정 사이토카인과 내인성 조절계(endogenous control systems) 사이의 신경병성 통증에 대한 특별한 활동이 확인되었다. 최근에는 interleukin-1(IL-1)과 tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )의 역할이 부각되고 있다. 염증성 통각과민은 내인성 IL-1 수용체 길항제의 실험적 투여에 의해 차단되었다. IL-1 수용체의 중화항체(neutralizing antibodies)는 실험적으로 신경병성을 유발시킨 쥐에서 통증과 관련된 행동을 감소시켰다. 신경병성 환자로부터 신경 생검 결과 신경병성이 통증을 유발시켰을 때 유수신경의 슈반 세포(myelinating Schwann cells)에서 더 높은 TNF- $\alpha$  면역반응성이 나타났고 혈청 용해성(serum soluble) TNF- $\alpha$  수용기 1 수준은 중추 매개성 이질통이 있는 환자에서 더 높았다. 중추와 말초의 잠재적 사이토카인의 변화는 신경병성 통증의 기전에서 중요한 역할을 한다<sup>6)</sup>.

#### 5. 중추성 감각화와 신경 가소성 (Central sensitisation and plasticity)

척수의 배측각(dorsal horn)과 미측 신경섬유(caudalis neuron) 그리고/또는 배측근(dorsal root)과 삼차신경절 세포(trigeminal ganglion cells)내에서 흥분성 아미노산(excitatory aminoacid)과 뉴로펩티드(neuropeptide)을 분비시키는 말초의 구심성 섬유는 지속적인 배출은 N-methyl-D-aspartate(NMDA)와  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionicacid(AMPA) 수용체의 인산화 또는 전압

작동 나트륨 채널의 발현과 같은 이차성 유해 수용성 뉴론(second-order nociceptor neuron)의 시냅스 후부(postsynaptic)를 변화케 한다. 이들 변화들은 저역치 기계감작성(low-threshold mechanosensitive) A $\beta$ 와 A $\delta$  구심성 섬유를 이차성 유해수용성 뉴론으로 활성화시킬 수 있는 신경의 과흥분을 유도한다. 이는 가벼운 자극이나 피부를 꼬집는 등의 정상적인 비유해성 접촉이 통증을 느낄 수 있다는 것을 의미한다<sup>6-9)</sup>.

세포의 손상과 더불어서 말초신경 손상이 손상부위와 중추신경내의 글리아 세포(glia cell)의 변화를 유발한다. 손상 받은 장소에서, 세포의 미세 환경에는 사이토카인(cytokine), 성장 인자, 단백질 분해 효소를 포함한 매개물질이 증가한다. 중추신경계에서는 손상된 일차 구심신경의 중추 말단 부위의 소교세포(microglial cell)와 성상교세포(astrocyte)의 유전인자의 표현과 형태의 다양한 변화를 겪게 된다. 소교세포는 purinergic receptors, p38 mitogen-activated protein(MAP) kinase, BDNF를 통하여 통증의 과민반응을 유도하고 유지하는데 적극적으로 관여한다. 성상교세포는 glial fibrillary acidic protein(GFAP)의 발현을 증가시킨다. 그리고 이러한 세포들이 역시 말초신경 손상이나 염증 후의 통증의 과민반응에 관여한다<sup>8,9)</sup>.

#### 6. 중추성 하행억제계 결함 (Central inhibitory pathway deficiency)

불충분한 내인성 억제계는 일부 신경병성 통증에 기여한다. 삼차신경과 척수배측각 유해수용신경의 흥분성은 뇌로부터의 하행성 억제계 및 흥분계의 조절을 통해 조절되어질 수 있다. 하행성 억제 조절이 기능을 하고 있지만, 억제효과는 신경병성 통증 환자에서 약해질 수 있다. 부분적인 신경 손상은 또한 GABA의 억제성 개재뉴런 자사(GABAergic inhibitory interneuron apoptosis)를 유도하고 척수배측각

과 삼차신경복합체에서 억제를 감소를 유도할 수 있다. 이러한 연접횡단 변성(transynaptic degeneration)은 또한 비정상적인 통증 민감성에 기여를 한다. 덧붙여, 내인성 아편계(endogenous opioid system) 효과의 감소가 구심성차단 동물에서 보고되었다. 그래서 말초 신경 병소에서 척수의 아편계 효과의 감소가 나타난다<sup>6, 10)</sup>.

#### IV. 결론 (conclusion)

구강안면영역에서 신경조직의 손상은 많은 다른 기전과 연관되어져 만성 신경병성통증을 유발시킬 수 있다. 이러한 신경 손상은 외상, 신생물로 인한 증상 발현, 교원질 질환에 의한 이차적 통증, 감염이나 화학제 등에 의한 손상등이 있다. 많은 잠재적인 원인중

에서도 신생물에 의한 가능성을 항상 고려하여야 한다. 신경병성통증의 기전은 말초에 가해진 유해자극이나 염증 자극에 의해서 촉발되어 결국 유해수용기의 감각이나 중추성 감각이 유도되어지는 과정이 포함되어 있다. 직접적으로 상행성통증전달경로를 유발시키기도 하고 중추감작을 유지하기도 한다. 이러한 것은 이소성 신경임펄스의 개시, 축삭의 분사, 신경종 형성, 에팍스 전달, 손상된 신경에서 나트륨과 칼슘채널의 변화, 교감신경계와 체성감각 신경 사이의 새로운 접촉 형성, 중추 감작화, 하행성 조절 변화등이 있다. 최근에 신경병성 통증의 이해에 대한 많은 진전이 있었음에도 임상에서 직접 환자를 치료하는 것은 아직도 전적으로 남아있다. 신경병성 통증 환자의 통증을 보다 잘 조절하기 위해서는 임상가들은 잠재적인 신경병성 통증의 증상에 대한 기전을 이해하여야 한다.

#### 참 고 문 헌

1. Fried K, Bongehiellm U, Boissonade FM, Robinson PP. Nerve injury-induced pain in the trigeminal system. *Neuroscientist* 2001;7(2):155-165.
2. Peñarrocha M, Cervelló MA, Martí E, Bagán JV. Trigeminal neuropathy. *Oral Disease* 2007;13:141-150.
3. Lewis MAO, Sankar V, De Laat A et al. Management of neuropathic orofacial pain. *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radio Endod* 2007;103(suppl 1):S32.e1-S32.e24.
4. 전양현, 강수경, 정선희등 역. 구강안면통증의 이해 2판. 서울, 지성출판사, 2010, 53-59.
5. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2005;52:77-92.
6. Ro LS, Chang KH. Neuropathic pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung Med J* 2005;28:597-605.
7. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807-819.
8. Romanelli P, Esposito V. The functional anatomy of neuropathic pain. *Neurosurg Clin N Am* 2004;15:257-268.
9. Sessle BJ. Recent Insights into brainstem mechanisms underlying craniofacial pain. *J Dental Edu* 2001;66:108-112.
10. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: Brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11(1):57-91.