

Nerve Growth Factor가 말초신경손상에 의한 신경증에 미치는 효과

아주대학교 의과대학 생리학교실

문 창 현·박 난 미·김 은 주
이 배 환·이 경 원·백 은 주

Effect of Nerve Growth Factor on Peripheral Neuropathy in Experimental Rat Model

Chang Hyun Moon, Rhan Mi Park, Eun Joo Kim
Bae Hwan Lee, Kyeung Won Lee and Eun Joo Baik

Department of Physiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Nerve growth factor (NGF) is a one of a family of neurotrophic factors, which are considered to be essential for neuronal survival and differentiation. Decrease of NGF is thought to be one possible etiology of neuropathy. The use of NGF in the treatment of peripheral neuropathies has also been researched, but has been found to cause many problems including hyperalgesia. The aim of this study is to find out possibility that NGF as a therapeutic agent for neuropathy, and the effect of exogenously administered nerve growth factor on mechanical or thermal hyperalgesia in an experimental neuropathic pain model.

In this experiment, 180-200 gm, *Sprague-Dawley* rats of either sex, were used. As an index of neuropathy, mechanical and thermal responses were measured: the mechanical stimulation was done with 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, and 5.0 gm von Frey filament, and thermal stimulation was done with 4°C water. The responses to mechanical or thermal stimulation were increased within 24 hours after surgery, reached to the peak on the 7th day, and was maintained over 4 weeks. To measure the effect of NGF on peripheral neuropathy, NGF was infiltrated into the transected nerve during surgery, after that NGF(50 ng) was subcutaneously injected on the proximal end of the tail everyday. Mechanical allodynia on peripheral neuropathy was disappeared with NGF application over 4 weeks. Cold or warm hyperalgesia was reversed, or more desensitized by NGF application, especially in the initial 1~2 weeks. The reversal effect of NGF on mechanical or thermal hyperalgesia also showed in rats treated with NGF for only 1 week.

In summary, NGF reduced mechanical allodynia and thermal hyperalgesia on tail neuropathic pain model. These results suggest the possibility of NGF application for the treatment of neuropathic pain and possibility of a decrease in NGF as the pathogenesis of neuropathic pain, especially initial pain.

Key Words: Neuropathic pain, Hyperalgesia, Nerve growth factor

*이 연구는 95년도 아주대학교 특별연구비 지원을 받았
습니다.

저자 연락처 : 문창현, (442-749) 경기도 수원시 팔달구 원천
동 산 5, 아주대학교 의과대학 생리학교실, Tel (0331)
219-5041

서 론

말초 신경의 일부가 손상을 받으면 그 지배부위에 자발적 통증(spontaneous pain)과 가벼운 touch와 같은 비통증자극인 기계적 자극에 의해 통증이 일어나는 기계적 이질통(mechanical allodynia), 온도과민증(thermal hyperalgesia), 지각과민(hyperesthesia), 교감신경통(sympathetic mediated pain) 등을 동반하기도 한다¹⁻⁴.

최근 들어 여러 실험자들이 인체에서 나타나는 증상과 유사한 양상을 보이는 말초신경증의 실험모델^{5,6}을 발표하였다. 이러한 말초신경증을 유발하는 만성통증의 발생기전과 전달과정에 관한 연구는 아직 미흡한 상태지만 말초신경이 손상후 재생되는 과정에서 병태생리적 변화 즉 말단수용기의 과민화, 교감신경계의 활성화^{6,9} 또는 그 수용기의 변화¹⁰, 그리고 척수나 중추신경계에서의 plastic change^{11,12} 등이 원인으로 추측되고 있다. 또한, 이러한 말초 신경증은 교감신경절제술(sympathectomy)에 의해 그 증상이 많이 경감하는 경우도 있으나 보편적인 opioid등의 진통제로 조절되지 않으므로 현재 만성통증의 치료는 어려운 과제가 남아있다.

신경성장자극물질(neurotrophic factor)은 신경세포가 살아가고, 형태적 발생과 기능적 분화를 하는데 필수적인 단백질로서 신경자극물질군의 하나인 nerve growth factor는 특히 감각신경세포와 교감신경의 정상적인 기능을 유지하는 데 필수적이다. 말초신경의 손상은 신경세포의 손실을 수반하며 각 신경세포의 기능에 따라 병적인 감각과 운동장애 등이 발생하게 되고, 대부분의 신경세포 손실은 영구적이어서 그 휴유증은 심각하다. 그러나 손상부위가 축삭인 경우에는 재생되어 그 연결이 다시 회복되는 경우도 있다. 따라서 학계는 신경세포 손상과 그 회복과정에 있어서 nerve growth factor의 작용에 대해 큰 기대를 가지고 있다.

Nerve growth factor는 배양된 신경세포의 증식과 성장에 있어서 꼭 필요한 요소가 되고 있으며 손상된 신경세포 돌기의 outgrowth를 촉진시키는 등 여러 좋은 결과를 보여주고 있다. 특히 toxic neuropathy에서 생기는 감각신경세포의 손상을 막아주고^{13,14} 말초신경증의 가장 흔한 형태의 하나인 당뇨병성 신경증을 일으키는 기전을 nerve growth factor의 부족으로 설명하는 보고¹⁵도 있다. 그러나 실제 신경손상에 대한 치료제로 응용되려면 계속하여 많은 연구가 진행 되어야 한다.

본 실험에서는 우선 말초신경손상에 따른 신경증의 실험동물 모델을 만들고 그 신경증의 증상을 측정한다

후 실제 nerve growth factor의 투여로 신경증의 발생과 회복과정에서의 차이를 밝히고자 하였다.

실험재료 및 방법

1. 말초신경증의 실험모델 제작

실험동물로는 체중 200 gm 정도의 백서(Sprague-Dawley rat)를 사용하였다. 말초신경증의 실험모델을 만들기 위해 실험동물을 4% halothane으로 95% 산소와 함께 흡입마취시켜 진정시킨 후 2~3%로 마취상태를 유지시켰다. 꼬리로 가는 caudal trunk를 노출시키기 위해 등의 spinous process line을 따라 피부를 절개하고 한 측의 S₁ 와 S₂ 부위의 중간부위에서 caudal trunk를 자르고 난 후 근육과 피부를 다시 봉합하여 말초신경증의 실험모델⁶을 만들었고 sham operation군은 caudal trunk 노출 후 신경을 자르지 않고 실험군에서와 동일한 방법으로 피부를 봉합하여 마취에서 회복시켰다.

2. 통증반응의 기록

모든 실험동물에 대하여 수술 전에 기계적 이질통(mechanical allodynia)과 온도 통각과민(thermal hyperalgesia)의 정도를 검사하였다. 기계적 자극은 1.0 gm에서 5.0 gm의 von Frey filament(1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 gm)를 이용하여 꼬리의 끝 부위에 낮은 강도부터 시작하여 10회씩 자극하여 50회 중 withdrawal response가 일어나는 횟수를 측정하였는데 이 정도의 자극은 정상적인 실험동물에서 통증이 발생하지 않는 정도의 자극이다. 온도자극은 뜨거운 물(45℃)과 차가운 물(4℃)을 이용하여 꼬리를 온도를 맞춘 물에 잠기게 하여 이 때의 withdrawal response를 보이는 latency를 측정하였고, 최대자극시간은 60초로 하여 그 이상에서 반응이 없는 경우에는 중지하였다.

3. Nerve growth factor의 투여

말초신경증에서 nerve growth factor의 효과를 보기 위해서 소량의 nerve growth factor를 사용하였다. Nerve growth factor의 투여는 척수신경을 절단한 후 그 수술 자리에 nerve growth factor(50 ng)를 떨어뜨렸으며 그 후 매일 꼬리시작부위에 피하주사하여 4주 이상 지속적으로 투여한 군과 수술 후 1주일만 투여한 군으로 나누었다.

4. 결과 분석

기계적 이질통의 정도는 5종류의 강도를 가진 von

Frey filament로 자극하였을 때 withdrawal response를 보이는 횡수를 측정하여 백분율로 환산하여 분석하였으며, 온도통각과민을 보기 위한 물의 온도는 45℃와 4℃의 물에 꼬리를 잠기게 하여 withdrawal response를 보이는 잠복기를 측정하였다.

수술군의 변화는 수술 후 1, 7, 14, 21, 28일에 측정하여 관찰하였으며 수술후 변화는 paired t-test로 통계 분석하였고, 수술군과 nerve growth factor투여군의 비교는 unpaired t-test로 분석하였다. Nerve growth factor 효과는 수술 전과 수술 후의 값을 paired t-test로, 실험군 간의 결과는 unpaired t-test로 분석하였으며 모든 통계 처리는 p값이 0.05 미만의 것을 유의한 것으로 간주하였다.

실험 결과

1. 말초신경증의 유발

꼬리로 가는 신경의 일부를 손상시킨 수술군에서 나타난 신경증은 기계적 이질통과 온도과민증으로 나타났다.

기계적 이질통을 보기위해 실험군에서 여러 강도의 von Frey filament (1.0~5.0 gm)로 꼬리의 끝부분을 자극하여 꼬리가 withdrawal response를 보이는 횡수를 수술군에서 관찰한 결과를 보면 수술 후 1일부터 증가하여 1 주일에 최대치에 도달하고 그 후 1개월 이상 유지되고 있음을 보여주고 있었다(Fig. 1). 기계적 자극에 대한 withdrawal response의 횡수는 수술 전 $1.65 \pm 0.68(3.13 \pm 1.3\%)$ 를 보이다가 수술후 1일에는 9.07 ± 2.22 , 수술 후 7일에는 12.9 ± 2.09 로 최대치를 보이다가 14일, 21일, 28일에는 10.27 ± 1.29 , 11.14 ± 1.49 , 12.13 ± 1.37 로 수술 전에 비해 의미있는 증가를 4주 이상 유지하고 있었다.

온도 자극에 대한 과민증은 withdrawal response의 latency를 측정한 결과 수술군은 수술후 1일부터 latency가 감소하여 1개월 이상 유지하였다(Fig. 2, 3). 더운 자극에 대한 withdrawal latency는 수술전 18.28 ± 3.48 초 이다가 수술후 1일에는 9.61 ± 2.41 , 7일에는 6.44 ± 1.15 , 14일에는 5.15 ± 1.10 , 21일에는 10.17 ± 1.50 , 28일에는 6.14 ± 1.44 초로 기계적 이질통과 더불어 4 주이상 더운 자극에서도 통각과민이 나타나고 있음을 알 수 있었다. 찬 자극 즉 4℃의 경우 withdrawal latency는 수술 전 26.39 ± 4.07 초에서 수술후 1일에는 17.89 ± 3.11 , 7일에는 14.24 ± 4.12 , 14일에는 17.85 ± 3.10 , 21일에는 16.07 ± 2.76 , 28일에는 15.72 ± 2.80 초로 찬 물에 의한 온도 통

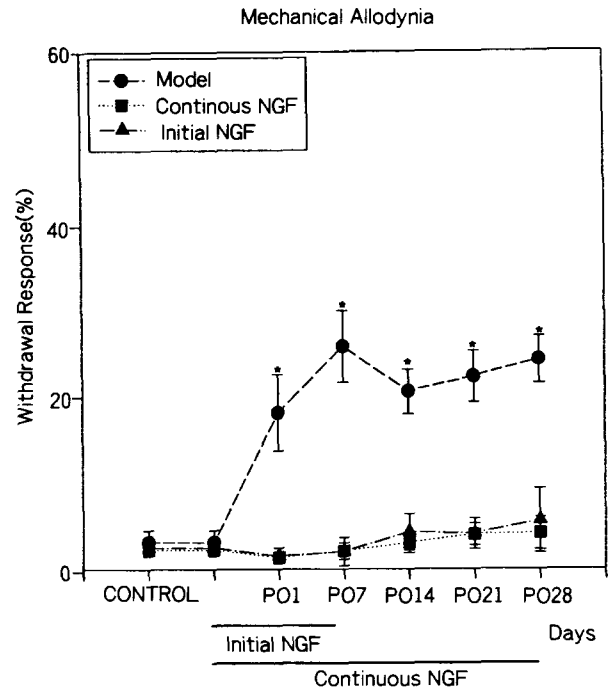


Fig. 1. Effect of NGF on withdrawal response to mechanical stimuli in neuropathic pain model. Y axis represents % of withdrawal response to stimulation by von Frey hair(1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 gm). X axis represents the days after operation. *p<0.05 compared to before op.

각과민도 4주 이상 유지되고 있음을 알 수 있었다.

2. Nerve growth factor의 투여 효과

NGF 투여로 꼬리로 가는 척수신경의 일부를 손상시켜 나타나는 기계적 이질통과 온도 과민증의 억제됨을 알 수 있었다. 기계적 이질통에 대한 nerve growth factor의 효과는 nerve growth factor를 매일 투여한 경우 수술 전 $1.22 \pm 0.36(2.44 \pm 0.72\%)$ 에서 수술 후 1일에서 0.77 ± 0.32 , 7일에는 1.13 ± 0.46 , 14일에는 1.61 ± 0.57 , 21일에는 2.09 ± 0.63 , 28일에는 2.16 ± 0.93 으로 기계적 이질통이 완전히 발생하지 못한 것을 알 수 있었고, 1주일만 투여한군인 경우에도 수술 전 $1.22 \pm 0.46(2.44 \pm 0.92\%)$ 에서 수술후 1일에서 0.77 ± 0.46 , 7일에는 1.11 ± 0.80 , 14일에는 2.22 ± 1.03 , 21일에는 2.13 ± 0.88 , 28일에는 2.88 ± 1.82 으로 nerve growth factor 비투여군에서 보이는 기계적 이질통이 사라짐을 알 수 있었다. 즉 nerve growth factor의 효과는 4주를 매일 투여한 군이나 1주일만 투여한 군이나 그 차이가 없음을 알 수 있었다(Fig. 1).

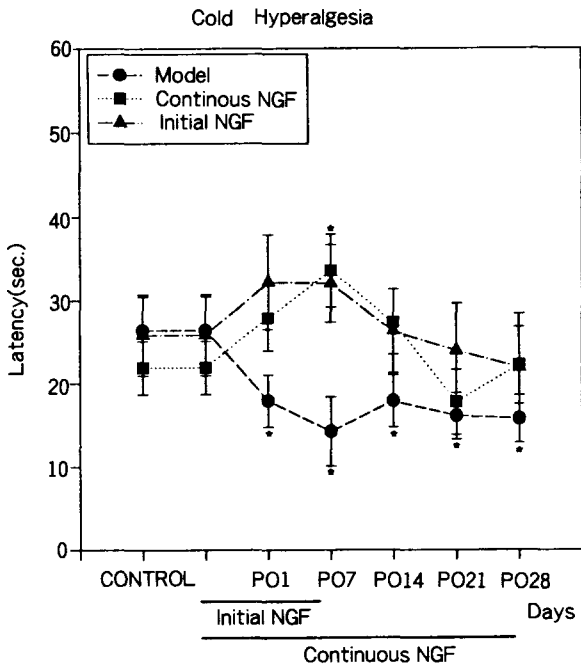


Fig. 2. Effect of NGF on withdrawal response to cold stimuli in neuropathic pain model. Y axis represents latency of withdrawal response to stimulation by 4°C cold water. X axis represents the days after operation. *p<0.05 compared to before op.

말초 신경증 중 온도과민증에 나타난 NGF 효과는 수술군에서 보이는 withdrawal latency 감소현상이 소실되었고 일부 수술전에 비해 증가양상도 보였다. 찬 자극에 의한 withdrawal latency에 대한 Nerve growth factor의 효과는 수술 전 21.86±3.18초에서 수술 후 1일에는 27.89±4.02, 7일에는 33.59±4.37, 14일에는 27.37±4.00, 21일에는 17.36±3.86, 28일에는 22.12±4.65초로 오히려 수술 전보다 증가현상을 보였으나 수술 후 7일 결과를 제외하고는 통계적으로 의미있는 변화는 아니었다. Nerve growth factor 1주일 투여군인 경우 수술전 25.81±4.91초에서 수술 후 1일에는 32.20±5.71, 7일에는 32.06±4.65, 14일에는 26.27±5.09, 21일에는 23.85±5.81, 28일에는 21.80±6.65초로 수술 전에 비해 통계적으로 의미있는 변화는 없었다(Fig. 2). 뜨거운 온도 자극에 대한 반응은 45°C의 물에 꼬리를 담가 withdrawal response의 latency에 대한 nerve growth factor의 효과는 지속적으로 nerve growth factor를 투여한 군의 경우 수술 전 16.50±2.48초에서 수술 후 1일에는 21.50±3.74, 7일에는 25.00±3.58, 14일에는 21.49±3.64, 21일에는

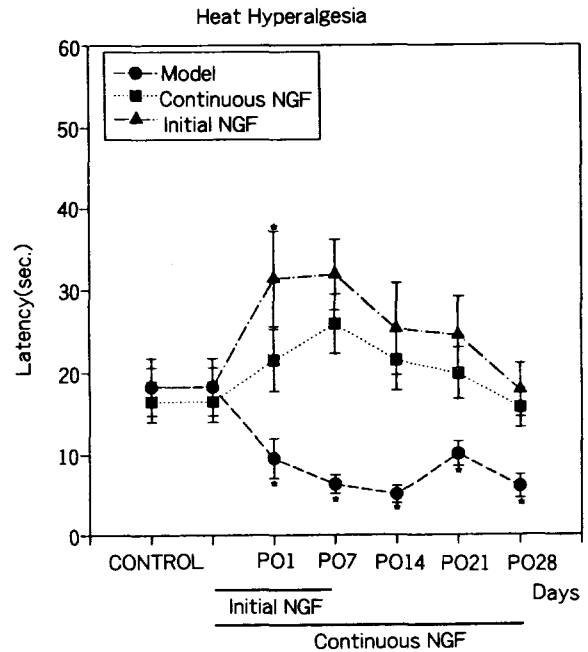


Fig. 3. Effect of NGF on withdrawal response to hot stimuli in neuropathic pain model. Y axis represents latency of withdrawal response to stimulation by 45°C water. X axis represents the days after operation. *p<0.05 compared to before op.

19.92±3.13, 28일에는 15.74±2.37초로 오히려 수술 전보다 증가현상을 보였으나 통계적으로 의미있는 증가는 아니었다. Nerve growth factor 1주일 투여군인 경우 수술 전 18.38±2.26초에서 수술 후 1일에는 31.38±5.82, 7일에는 31.91±4.27, 14일에는 25.29±5.54, 21일에는 24.48±4.72, 28일에는 17.88±3.27초로 오히려 수술 전보다 증가현상을 보였으나 수술 후 1일을 제외하고는 통계적으로 의미있는 증가는 아니었다(Fig. 3).

고 찰

만성통증에 대한 인류의 관심은 인류의 역사와 같이 한다고 하겠다. 만성통증에 대한 원인과 치료법에 대한 많은 연구가 있었으나 그에 대한 병태생리학적 기전에 대해서는 아직 밝혀지지 않은 상태이다. 말초조직의 통각과민(hyperalgesia)현상은 피부등 말초조직 또한 신경조직의 손상으로 초래되는 경우가 많다. 특히 말초신경 손상 후 가끔 나타나는 만성통증 증후군 즉 작열통(Causalgia)은 정상적으로 무해한 기계적 자극에 대해서

도 통증을 느끼는 기계적 이질통(mechanical allodynia), 정상적으로 통증을 느끼지 않는 온도에서 통증을 느끼는 온도 이질통(thermal allodynia), 보통 정상적으로 느끼는 통증보다 더욱 크게 느끼는 통각과민(hyperalgesia)과 지속적인 자발적 작열통(spontaneous burning pain) 등의 일반적인 통각과민현상을 보이고 또한 교감신경 절제술을 일찍 시행하면 통증이 많이 경감된다고는 하나¹⁶⁻¹⁸ 그 발생기전은 아직 확실히 밝혀진 바가 없다.

본 실험에서 발생된 말초신경증의 발생기전을 보면 말초신경세포가 일단 손상을 받으면 역행성 퇴화가 일어나 신경절이나 중추신경세포체의 chromatolysis, 시냅스의 retraction, 신경전달물질의 변화 등이 초래되어^{19,20} 여러 신경화학적 변화를 일으키거나 기능적으로는 손상된 신경세포의 기능에 따라 병적인 감각과 운동장애 등이 발생하게 된다. 말초신경세포의 손상은 regeneration이 일어나는 경우가 있지만 대부분의 신경세포 손실은 영구적이며 따라서 그 휴유증은 심각할 수 밖에 없다. 이 밖에도 말초신경 손상후 나타나는 만성통증을 비롯한 신경증은 그 휴유장애가 매우 크다. 이를 해결하고자 하는 실험들은 그 발생기전을 밝히는데 집중되어 오고있는데 현재까지 말초신경이 손상되면 말초통각수용체의 민감화, 교감신경의 활성화, 중추신경계의 변화등 다각적인 연구들이 진행중이다. 특히 본 실험에서는 말초신경증의 발생기전의 하나로 생각되는 말초신경 손상후 초래될 수 있는 NGF 부족현상을 외부에서 보충해 주어 NGF가 말초신경증의 발생에 어떠한 효과를 보이는 지를 관찰하였다.

신경성장자극물질(neurotrophic factor)로는 NGF를 비롯하여 brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, neurotrophin 4/5, insulin-like growth factor, glia-cell-line-derived neurotrophic factor 등 여러 neurotrophic factor가 밝혀져 있으며 그 효능과 기능²¹⁻²⁶에 대해 많은 연구가 진행중이며 이들은 신경세포의 발생과 신경손상 후의 생존을 증가시키는 능력을 가지고 있다. 특히 NGF는 크기가 작은 신경세포의 생존과 분화에 필수적이며 감각신경과 교감신경세포에 민감하게 반응한다는 여러 보고가 있고²⁷⁻²⁹, target organ에서 신경세포로 retrograde하게 운반되어 신경세포의 재생과 생존에 관여하는 것으로 알려져 있다.

말초신경증에 대한 NGF의 기능으로 척추후근절 세포를 배양한 실험에서는 NGF가 세포의 생존을 돕는 역할을 하였고 항암제인 taxol¹⁴이나 cisplatin¹³등의 약물로 유발된 말초신경증에서는 NGF의 피하주사에 의해 중추신경세포내 신경화학적 변화가 많이 경감되는

것을 알 수 있었다. 또한 당뇨병성 신경증의 발생 기전으로는 NGF의 부족이 신경증을 유발할 수 있다는 보고^{15,30}들이 있는데 당뇨병성 신경증을 보이는 환자나 실험동물에서 NGF의 부족현상이 보고되고 있다^{27,31}. 말초신경 손상 후 NGF의 투여는 신경이 손상된 후 나타나는 신경세포의 세포사를 예방하는 것으로 보고하고 있다²⁷. 또한 전기생리학적 실험을 통해 감각신경세포의 말초 수용체 변화와 primary afferent depolarization의 변화등과 같은 신경생리학적 변화나 또는 신경손상 후 substance P와 같은 신경전달물질의 신경화학적 변화가 NGF에 의해 정상적으로 회복되는 것을 보고하고 있다³².

크기가 작은 세포나 교감신경에 효과를 보이는 NGF가 말초신경증을 예방할 수 있는지는 데는 아직 많은 논란의 소지가 있다. 실제 통각을 전달하는 신경세포가 크기가 작은 신경세포인 점, 신경손상후 생긴 교감신경의 증식과 말초신경증이 밀접한 관계가 있다는 보고, 또한 실제로 NGF가 피부에서 bradykinin작용과 비슷한 hyperalgesia를 유발한다는 보고³³등이 NGF가 말초신경증의 발생원인이 될 수 있다는 유추 즉 NGF에 의한 무수신경섬유의 outgrowth가 만성통증의 발생기전이 될 수도 있다는 것을 시사한다. NGF자체가 통각과민을 일으킨 실험에서 NGF 사용용량은 본 실험에 사용된 용량에 비해 1000배 이상 사용되었으며 본 실험에서는 50 ng으로 수술부위에 투여하고 매일 피하 주사하였는데 이런 용량 자체로는 hyperalgesia는 이루어지지 않음을 알 수 있었다.

본 실험에서 보여준 nerve growth factor의 말초신경증에 미친 효과는 수술군에서 보이는 말초신경증 즉 기계적 이질통인 경우 4주 이상 완전히 억제된 것을 볼 수 있었는데 반해 온도 과민성은 오히려 수술후 초기 1~7일에는 nerve growth factor투여에 의해 수술 전에 비해 둔감해 지는 것을 알 수 있었다. 이 또한 nerve growth factor자체의 hyperalgesia의 효과를 나타내는 다른 실험³³과 반대 결과라고도 볼 수 있겠는데 이는 실험에 사용된 nerve growth factor의 농도에 따라 다르게 활성화된 tyrosine kinase type에 따라 다르게 나타날 수 있으리라 추측된다. Nerve growth factor가 신경세포에 작용하는 기전은 target organ에서 신경세포로 uptake되어 second messenger를 통한 short term effect의 효과나 또한 retrograde하게 운반되어 gene expression에 관여하는 long term effect로 나타날 수 있으리라 생각된다³⁴. 그러므로 nerve growth factor에 의한 hyperalgesia의 효과는 30분에서 길어야 2시간 내에 관찰하였다. 본 실험에서 나타나는 analgesia 효과는 일단 그러한 실험에 비

해 소량이며, 말초신경증이 일어나는 수술군에 비해 말초신경증이 4주 이상 유발되지 않음은 NGF의 signal transduction 기전의 차이에서 생긴다고 추측한다.

본 실험에서는 nerve growth factor가 말초신경증의 발생을 억제하고 있으며 특히 기계적 이질통은 4주 이상 억제하고 있으나 온도 과민성에 관한한 3주 정도 지나면 nerve growth factor를 계속 주입하고 있는 경우에서도 통계적 유의성은 없으나 latency가 떨어지는 경향이 있다. 이는 초기의 말초신경증의 발생과 수술 1주일내 peak를 보이는 단기간내 효과와 4주 이상 말초신경증이 유지되는 장기간내 기전은 다르게 작용하는 것이 아닐까 생각된다. 이를 설명하는 기전은 아직 밝혀지지 않았지만 말초신경 손상 후 세포내 형태조직학적 변화나 nociceptor의 활성화^{7,8,10}가 관여되며 그 후 중추신경계의 여러 neuropeptide의 변화와 전기생리학적 변화^{11,12}등이 만성통증을 유지시키는 기전이라고 가정하고, nerve growth factor의 기능은 초기 신경손상 후 신경세포의 생존과 아울러 정상기능유지에 중요한 인자임을 고려해보면 신경손상에 따른 nerve growth factor의 부족현상이 초기에 발생하는 말초신경증에 관여하리라고 생각된다. 이는 일주일만 투여한 군에서나 4주 이상 투여한 군에서도 차이가 없는 결과가 이를 뒷받침할 수 있겠다. NGF를 비롯한 여러 neurotrophic factor들이 세포 종류에 따라 그 효과가 다르지만 실제 배양된 신경세포의 생존과 neurite의 성장에 효과를 나타내고 있으나³⁵⁻³⁷ 실질적으로 인체에서 신경손상에 따른 치료제까지의 응용에 이르려면 앞으로 많은 연구가 뒷받침되어야 한다.

따라서 본 실험에서 말초신경 손상에 따른 신경증의 실험동물 모델을 만들고 nerve growth factor의 투여로 그 신경증의 발생이 억제되는 것을 알았으나 실제로 neurotrophic factor들 중 치료제로서 적합한 neurotrophic factor의 선택과 부작용에 관한 문제점에 대하여는 앞으로 계속 연구되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

실험적으로 꼬리로 가는 말초신경손상 후 신경증을 보이는 쥐에서 기계적 과민성(mechanical allodynia)과 온도자극에 대한 과민성 (thermal allodynia)을 관찰하였고, 신경자극물질 중 가장 대표적인 물질인 nerve growth factor를 투여하여 말초신경증에 어떠한 효과를 나타내는지를 보고자 말초신경을 손상시킨 후 nerve growth factor 투여군과 nerve growth factor 비투여군을 비교

관찰한 결과 다음의 결론을 얻었다.

1. 꼬리로 가는 신경에 부분손상을 수술받은 실험군은 수술 후 24시간이 지나면 정상군에서는 유해하지 않는 정도의 von Frey filament 자극이나 온도자극에 대하여 꼬리의 withdrawal response가 과민해졌으며 이는 1개월 이상 지속하였다.

2. 소량(50 ng)의 nerve growth factor를 피하주사로 매일 지속적으로 투여한 결과 수술군에서 보이는 기계적 자극에 대한 이질통은 4주 이상 나타나지 않았다.

3. 소량(50 ng)의 nerve growth factor를 피하주사로 매일 지속적으로 투여한 결과 수술군에서 보이는 온도 자극에 대한 통각과민현상은 볼 수 없었으며 오히려 온도 자극에 둔감해지는 경향을 나타내었다.

4. 소량(50 ng)의 nerve growth factor를 피하주사로 수술후 초기 일주일만을 투여하여도 nerve growth factor를 지속적으로 투여한 군과 마찬가지로 기계적 자극이나 온도 자극에 대한 통각과민현상은 관찰되지 않았다.

이와 같은 결과는 실험동물에서 caudal trunk를 묶음으로써 나타난 mechanical allodynia와 thermal allodynia를 보이는 실험군을 이용하여 신경자극물질로 알려진 nerve growth factor를 매우 소량 투여한 결과 실험군에서 보이는 기계적 자극이나 온도 자극에 의한 통각과민현상이 사라졌으며 이는 말초신경증의 치료제 개발이나 그 기전의 연구에 크게 기여할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Roberts WJ: A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain* 24(3): 297-311, 1986
2. McMahon SB: Mechanisms of sympathetic pain. *Br Med Bull* 47(3): 584-600, 1991
3. Sato J and Perl ER: Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 251: 1608-1610, 1991
4. Seltzer Z and Shir Y: Sympathetically-maintained causalgiform disorders in a model for neuropathic pain: a review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2: 17-61, 1991
5. Bennett GJ and Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *J Comp Neurol* 277: 302-312, 1988
6. Kim SH and Chung JM: Sympathectomy alleviates mechanical allodynia in an experimental animal model for neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 134:131-134, 1991
7. Coggeshall RE, Dougherty PM, Pover CM and Carlton SM: Is large myelinated fiber loss associated with hyperalgesia in a model of experimental peripheral neuropathy in the rat? *Pain*

- 52: 233-242, 1993
8. Kajander K and Bennett G: The onset of a painful peripheral neuropathy in rat: a partial and differential deafferentiation and spontaneous discharges in Ab and Ad primary afferent neurons. *J Neurophysiol* 68: 734-744, 1992
 9. Hu SJ and Zhu J: Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal nociceptors. *Pain* 38: 85-90, 1989
 10. Na HS, Leem JW, Kim SH and Chung JM: Sensory receptors responsible for mechanical allodynia in a rat neuropathic pain model. *Soc Neurosci Abst* 18: 288, 1992
 11. Seltzer Z and Shir Y: Lack of sensitization of primary afferent receptors by prostaglandins in a rat model of causalgic chronic pains. *Agents Actions* 25: 252-254, 1988
 12. Palecek J, Dougherty PM, Kim SH, Paleckova V, Lekan H, Chung JM, Carlton SM and Willis WD: Responses of spinothalamic tract neurons to mechanical and thermal stimuli in an experimental model of peripheral neuropathy in primates. *J Neurosci* 68(6): 1591-1966, 1992
 13. Apfel SC, Arezzo JC, Lipson L and Kessler JA: Nerve growth factor prevents experimental cisplatin neuropathy. *Ann Neurol* 31(1): 76-80, 1992
 14. Apfel SC, Lipton RB, Arezzo JC and Kessler JA: Nerve growth factor prevents toxic neuropathy in mice. *Ann Neurol* 29(1): 87-90, 1991
 15. Apfel SC, Arezzo JC, Brownlee M, Federoff H and Kessler JA: Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy. *Brain Res* 634: 7-12, 1994
 16. Richards RL: Causalgia. *Arch Neurol* 16: 339-350, 1967
 17. Loh L and Nathan PW: Painful peripheral states and sympathetic blocks. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry* 41: 664-671, 1978
 18. Bonica JJ: Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In JJ Bonica, ed. the management of pain. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, pp 220-243
 19. Knyihar E and Csillik B: Effect of peripheral axotomy on the fine structure and histochemistry of the Rolando substance. *Exp Brain Res* 26: 73-87, 1976
 20. Lieberman AR: The axon reaction: a review of the principal features of perikaryal responses to axon injury. *Int Rev Neurobiol* 14: 49-124, 1971
 21. Lindholm D, Dechant G, Heisenberg CP and Thoenen H: Brain-derived neurotrophic factor is a survival factor for cultured rat cerebellar granule neurons and protects them against glutamate-induced neurotoxicity. *Eur J Neurosci* 5(11): 1455-1464, 1993
 22. Thoenen H, Hughes RA and Sendtner M: Trophic support of motoneurons: physiological, pathological, and therapeutic implications. *Exp Neurol* 124(1): 47-55, 1993
 23. Tomac A, Lindqvist E, Lin LFH, Ogren SO, Young D, Hoffer BJ and Olson L: Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF in vivo. *Nature* 373: 335-339, 1995
 24. Mitsumoto H, Ikeda K, Klikosz B, Cedarbaum JM, Wong V and Lindsay RM: Arrest of motor neuron disease in wobbler mice cotreated with CNTF and BDNF. *Science* 265: 1107-1110, 1994
 25. Ilag LL, Curtis R, Glass D, Funakishi H, Tobkes N, Ryan TE, Acheson A, Lindsay RM, Persson H, Yancopoulos GD, Distefano PS and Ibanez CF: Pan-neurotrophin 1: A genetically engineered neurotrophic factor displaying multiple specificities in peripheral neurons in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 92: 607-611, 1995
 26. Lindsay RM: Neuron saving schemes. *Nature* 373: 289-290, 1995
 27. Smeyne RJ, Klein R, Schnapp A, Long LK, Bryant S, Lewin A, Lira SA and Barbacid M: Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene. *Nature* 368: 246-249, 1994
 28. Anand P, Rudge P, Mathias CJ, Springall DR, Ghatei MA, Nather-Noe M, Bloom SR and Thomas PK: New autonomic and sensory neuropathy with loss of adrenergic sympathetic function and sensory neuropeptides. *The Lancet* 337: 1253-1254, 1991
 29. Windebank AJ, Smith AG and Russel JW: The effect of nerve growth factor, ciliary neurotrophic factor, and ACTH analogs on cisplatin neurotoxicity in vitro. *Neurology* 44: 488-494, 1994
 30. Schmidt RE: The role of nerve growth factor in the pathogenesis and therapy of diabetic neuropathy. *Diab Med* 10 (Suppl 2): 10S-13S, 1993
 31. Ordonez G, Fernandez A, Perez R and Sotelo J: Low contents of nerve growth factor in serum and submaxillary gland of diabetic mice. A possible etiological element of diabetic neuropathy. *J Neurol Sci* 121: 163-166, 1994
 32. Sango K, Verdes JM, Hikawa N, Horie H, Tanaka S, Inoue S, Sotelo JR and Takenaka T: Nerve growth factor restores depletions of calcitonin gene related peptide and substance P in sensory neurons from diabetic mice in vitro. *J Neurol Sci* 126(1): 1-5, 1994
 33. Taiwo YO, Levine JD, Burch RM, Woo JE and Mobley WC: Hyperalgesia induced in the rat by the amino-terminal octapeptide of nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci* 88: 5144-5148, 1991
 34. Loduron PH: Functional consequences of retrograde axonal transport of receptor-bound heurotensin. *Trend Pharm Sci* 16(10): 338-343, 1995
 35. Crowley C, Spencer SD, Nishimura MC, Chen KS, Pittemeck S, Armanini MP, Ling LH, Memahon SB, Shelton DL, Levinson AD and Phillips HS: Mice lacking NGF display

- perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. *Cell* 76: 1001-1011, 1994
36. Hory-Lee F, Russell M, Lindsay RM and Frank E: Neurotrophin 3 supports the survival of developing muscle sensory neurons in culture. *Proc Natl Acad Sci* 90: 2613-2617, 1993
37. Knusel B, Winslow JW, Rosenthal A, Burton LE, Seid DP, Nikolics K and Hefti F: Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3. *Proc Natl Acad Sci* 88(3): 961-965, 1991
-