

# Journal of Korean Society of Spine Surgery



## Neurophysiologic Mechanism of Pain

In-Hoo Ra, M.D., Woo-Kie Min, M.D., Ph.D.

J Korean Soc Spine Surg 2015 Mar;22(1):13-19.

Originally published online March 31, 2015;

<http://dx.doi.org/10.4184/jkss.2015.22.1.13>

**Korean Society of Spine Surgery**

Department of Orthopedic Surgery, Inha University School of Medicine

#7-206, 3rd ST. Sinheung-Dong, Jung-Gu, Incheon, 400-711, Korea Tel: 82-32-890-3044 Fax: 82-32-890-3467

©Copyright 2015 Korean Society of Spine Surgery

pISSN 2093-4378 eISSN 2093-4386

The online version of this article, along with updated information and services, is  
located on the World Wide Web at:

<http://www.krspine.org/DOLx.php?id=10.4184/jkss.2015.22.1.13>

---

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

# Neurophysiologic Mechanism of Pain

In-Hoo Ra, M.D., Woo-Kie Min, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery, Kyungpook National University Hospital, Daegu, South Korea

**Study Design:** A review of the literature regarding neurophysiologic mechanism of pain.

**Objectives:** To review and discuss neurophysiologic mechanism of pain, including neuropathic pain.

**Summary of Literature Review:** The neurophysiology of pain has been established at the cellular and molecular biology level through many studies. Also, multiple modalities to manage pain have been developed.

**Materials and Methods:** A literature review.

**Results:** Pain develops by actions of multiple receptors, ion channels and neurotransmitters along the pain pathway. Pathologic states, such as persistent pain, allodynia, and hyperalgesia, arise from alteration of the pain pathway. Especially, neuropathic pain results from nerve injury and its pathology is rather different from the neuroplasty of normal individuals.

**Conclusion:** Multiple modalities, including individualized pain treatment based on pain phenotype, are introduced. However, optimal treatment is uncertain, therefore, further studies are needed.

**Key Words:** Pathways of pain, Neuroplasticity, Neuropathic pain

## 서론

통증은 조직 손상이 발생했거나 발생할 가능성이 있는 상황과 관련된 불쾌한 감정적 경험으로 정의되며 침해성 통증(nociceptive pain)과 염증성 통증(inflammatory pain), 신경병성 통증(neuropathic pain), 기능성 통증(functional pain)으로 나눌 수 있다. 침해성 통증은 정상 조직에 가해지는 침해성 자극으로 인해 일어나며 인체가 해를 입는 것을 방지하기 위해 꼭 필요한 경고 기전이며 염증성 통증 또한 추가 손상이 일어나지 않도록 자극에 대한 민감도(sensitivity)가 증가하는 보호 개념의 통증이다. 정상적으로 치유 과정 동안 염증성 통증은 감소되나 말초 혹은 중추 신경계 자체의 신경원(neuron)에 어떤 손상이 가해지면 신경병성 통증이 발생하게 된다. 기능성 통증은 어떤 기질적인 이상없이 신경계의 비정상적인 반응이나 기능으로 인해 발생한다.<sup>1)</sup> 이러한 통증에 대해 많은 연구를 통해 세포 및 분자 생물학적 단위까지 그 기전이 밝혀지고 있고 치료방법도 더불어 발전하고 있다. 이에 저자는 이번 문헌 고찰을 통하여 통증의 신경생리학적 기전에 대해 알아보려고 한다.

## 대상 및 방법

문헌 고찰을 위해 'mechanism of pain', 'physiology of pain', 'neuropathic pain'의 색인으로 Pubmed 검색을 하였으며 1990

년부터 2012년까지 발표된 논문을 대상으로 본 논문의 주제와 관련이 있는 82개의 논문을 바탕으로 하였다.

## 결과

### 1. 통증의 경로(Pathways of Pain) (Fig. 1).

#### 1) 변환(Transduction)

침해성 자극에는 기계적, 화학적, 열 자극의 세가지 형태가 있으며 이러한 자극들이 전기 활동으로 바뀌는 것을 변환이라고 한다. 여기에는 통각수용기(nociceptor)의 형질막(plasma membrane)에 있는 이온 통로들이 중요한 역할을 담당하는데 mammalian degenerin(MDEG), acid-sensing ion chan-

**Received:** February 3, 2014

**Revised:** April 23, 2014

**Accepted:** September 15, 2014

**Published Online:** March 31, 2015

**Corresponding author:** Woo-Kie Min, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Kyungpook National University Hospital  
Postgraduate School of Medicine, Kyungpook National University  
130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu, 700-721, Korea

**TEL:** +82-53-422-6605, **FAX:** +82-53-420-5638

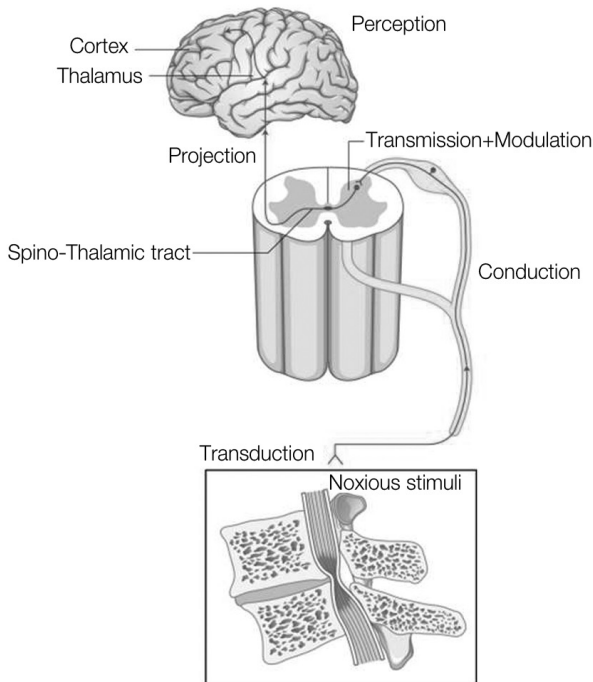
**E-mail:** wkmin@knu.ac.kr

"본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계(Conflict of interest)나 경제적 지원(Financial support)도 없음을 밝힌다."

nel 2(ASIC2)와 같은 이온 통로들은 기계적 자극을, transient receptor potential (TRP) 통로계에 속해있는 TRPV1,2dp 은 침해성 열, TRPM8 수용체는 침해성 한랭을 감지한다.<sup>2)</sup>

## 2) 전도(Conduction)

전도는 말초의 통각수용기 말단으로부터 척수에 있는 중심성 말단으로 축삭을 따라 활동 전위(action potential)를 전달하



**Fig. 1.** Physiologic pathways involved in pain sense are composed of transduction, conduction, transmission, modulation, projection, perception.

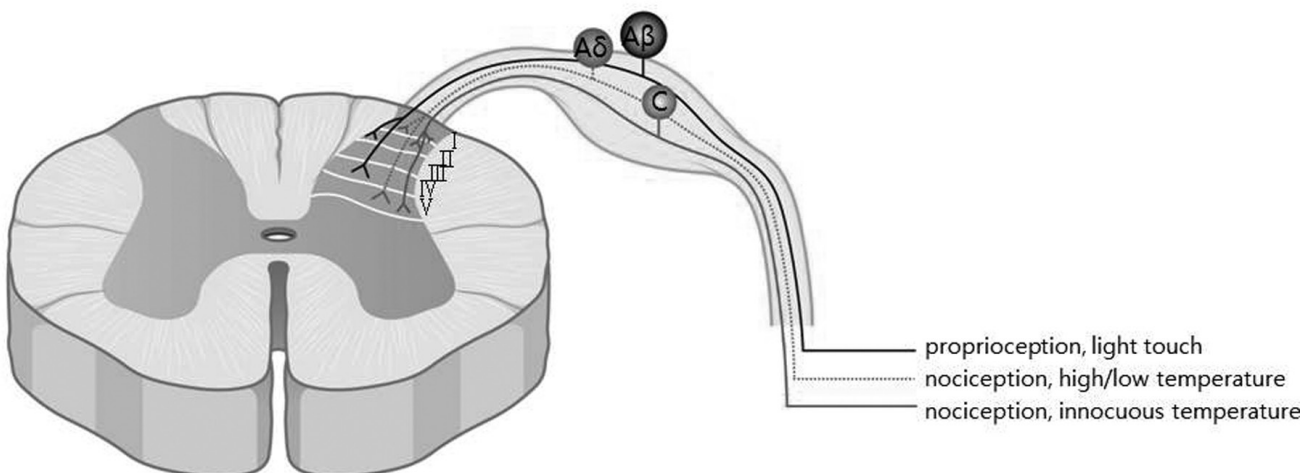
는 과정이다. 후근신경절은 3개의 섬유 형태를 가지고 있는데 주로 중간 직경의 유수(myelinated)섬유인 A $\delta$  섬유(2.0–6.0  $\mu$ m, 12–30 m/s)와 작은 직경의 무수(unmyelinated)섬유인 C섬유(0.4–1.2  $\mu$ m, 0.5–2.0 m/s)가 통각을 담당한다. A $\delta$  섬유는, 가벼운 촉감과 같은 무해한 기계적 촉감과 고유 감각, 진동에 반응하는 큰 직경의 빠른 전도성을 가지는 A $\beta$  섬유( $\geq 10$   $\mu$ m, 30–100 m/s)와 매우 상이하며 다시 2가지로 분류된다. 제Ⅱ형 A $\delta$  통각수용기는 훨씬 더 낮은 열 역치를 가지지만 매우 높은 기계 역치를 가진다. 이것은 침해성 열에 대해 “첫 번째” 급성 통증 반응의 대부분을 담당한다.<sup>3,4)</sup>

## 3) 전달(Transmission)

전달은 한 신경원에서 다른 신경원으로 시냅스 전달이 일어나는 것이다. 척수 후각은 통각수용성 경로에서 시냅스 전달이 처음 일어나는 곳이고 이곳에서 많은 양의 국소, 하행성 조절이 일어난다. 척수의 회질은 10개의 층판(laminar)으로 나누어져 있는데 이 중 후각을 구성하는 것은 1번 층판부터 6번까지이다.<sup>2,5)</sup> 후각의 구조는 상당히 복잡하나 간단히 요약하면 A $\beta$  섬유는 3, 4층판, A $\delta$  섬유는 1, 5층판, C섬유는 층판 2와 시냅스를 형성하고 C 섬유 중 일부는 층판 1,5로도 들어간다(Fig. 2).

## 4) 조정(Modulation)

조정은 변환된 통증이 중추 신경계로 가기 전에 변형과 수정을 거치는 것이다. 크게 억제, 흥분 두 가지 기전에 의해 이루어지는데 먼저 억제 기전은 국소(분절) 개재 신경세포들이 glycine



**Fig. 2.** Large myelinated low-threshold A $\beta$  afferents terminate in laminae III and IV, lightly myelinated high-threshold A $\delta$  fibers synapse at laminae I and V, and non-myelinated high-threshold C fibers terminate in lamina II but also terminate with some fibers in laminae I and V.

과  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA)를 유리함으로써 이루어지기도 하고 피질과 시상에서 기원 후 뇌간을 따라 내려와서 후각에서 serotonin과 norepinephrine을 유리하는 하행성 통각 억제 경로에 의해 이루어지기도 한다.<sup>6)</sup> 흥분의 기전은 흥분성 신경전달물질인 glutamate가 일차 수용 섬유에 의해 방출되면 kainate와  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 수용체에 작용하여 후각의 첫 번째 시냅스에서 빠른 전달을 일으키게 된다. Glutamate는 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체에도 작용을 하는데 이 수용체는 평소에는 magnesium (Mg) 이온에 의해 휴면상태로 차단되어 있으나 시냅스 후 신경원이 탈분극되면 그 차단이 제거된다.

#### 5) 투사(Projection)

통증 변환과 조정후 침해성 정보는 척수 시상로(spinothalamic tract), 척수 그물로(spinothalamic tract), 척수중뇌로(spinoencephalic tract), 척수 시상 하부(spinohypothalamic tract) 등 여러 가지 경로를 통해 척수 상부 구조로 투사한다.<sup>7)</sup>

#### 6) 인지(Perception)

척수의 투사 경로는 뇌간의 망상체(reticular formation)를 거쳐 통증 인지의 가장 중요한 구조물인 시상과 체성감각피질로 이어진다. 그러나 이전의 과정들로 인해 감각 정보의 일부만이 시상에 도착하고 체성감각피질에서 변연계를 포함한 인근의 연관 지역(association area)으로 신호가 들어가게 된다.

### 2. 신경가소성(Neuroplasticity)-통증 경로의 뚜렷한 변화

급성의 침해수용성 경로에 뚜렷한 변화가 일어나면 비정상적인 만성 통증이 야기될 수 있다. 조직 손상이나 신경 손상이 일어나면 통증 역치가 감소되거나 침해성 자극에 대한 반응이 증가되거나 통증 기간이 증가하는 등 병적인 상태로 전환된다.<sup>7)</sup>

#### 1) 감각(Sensitization)

말초 감각(peripheral sensitization)은 조직 손상으로 인해 활성화된 통각수용기 또는 손상 받은 영역내에 존재하거나 침투해 들어온 비신경세포들에서 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, bradykinin, histamine, serotonin, ATP, nitric oxide (NO), substance P등의 염증 매개체들이 방출됨으로써 일어난다. 그리고 조직 손상으로 인해 arachidonic acid 경로가 활성화되어 prostanoids, leukotriene 합성이 이루어지고 염증 반응으로 인해 산성도가 낮아지면 TRPV1 수용체가 감각, 활성화된다. 또한 염증 매개체들이 세포 내의 protein kinases A, C (PKA, PKC)를 활성화시켜 TRPV1, Na통로를 인산화시킴으로써 흥분도가 높아진다. 이러한 기전으로 인해 염증성 통증과 같은 통증 과민성이 발생하게 된다.<sup>8)</sup>

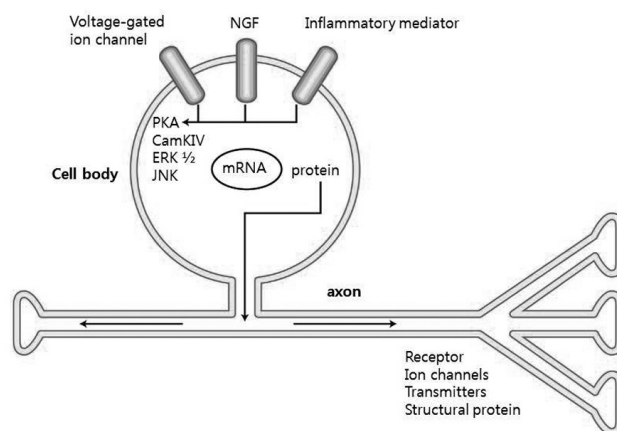
중심성 감각(central sensitization)은 통각수용기의 중심 말단에서 후각 신경원으로서의 시냅스 전달이 증가되는 형태를 말한다. 척수 손상과 같은 통각수용기의 급격한 자극은 brain-derived neurotrophic factor(BDNF)와 substance P, glutamate를 방출하게 되어 후각내의 여러 수용체에 작용하고 PKA, PKC 같은 세포내 kinase가 활성화되어 수용체 이온 통로를 인산화시킨다. Prostaglandin(PG)은 말초 감각뿐만 아니라 후각 내에서도 동일한 방식으로 감각을 일으키는데 이는 중심성 감각의 후기에 주로 일어나며 PGE2는 중심성 통증 감각의 핵심 역할을 한다.<sup>7)</sup> 그리고 장기적 활성화를 위해 시냅스 후 calcium (Ca) 레벨의 증가가 시냅스 강도변화의 주요 동력으로 작용을 하는데 세포내 신호 전달을 통해 많은 작용 단백질(effector protein)의 레벨과 분배, 기능에 영향을 미치게 된다.<sup>9)</sup>

#### 2) 후근신경절의 전사변화(Transcriptional DRG Changes)

손상된 조직에서 신경성장인자(nerve growth factor-NGF)와 염증 매개체들이 발현된 후 말초에서 세포체로 이동하면 후근신경절 내에서 protein kinase, CaM kinase IV, extracellular signal-regulated kinase (ERK), mitogen-activated protein kinase (MAPK) p38, jun kinase등을 포함한 신호 변환이 활성화되어 전사 인자가 조절됨으로써 유전자 발현이 조정된다. 이로 인해 수용체나 이온 통로, 구조 단백질의 레벨이 변하게 된다(Fig. 3).<sup>1,3)</sup>

#### 3) 탈억제(Disinhibition)

억제의 소실, 특히 후각 신경원의 탈억제는 지속통의 핵심 요소이다. 척수 내에서 억제 기전은 주로 glycine과 GABA에 의해 매개가 되는데 PGE2의 발현은 glycine 수용체를 억제한다. 부분 신경 손상은 GABA 합성 효소인 glutamic acid decarboxylase



**Fig. 3.** Within the DRG, signal transduction cascades are activated, which control the transcription factors that modulate gene expression, leading to changes in the levels of receptors, ion channels, and other structural proteins.



(GAD)를 감소시키고 신경 세포 사멸(neuronal apoptosis)을 유도한다. 그 외에도 신경근 손상이나 염증성 척수 교세포(glia)가 proinflammatory cytokine들을 분비하거나 하행 조정 경로가 통증 전달을 촉진시키는 쪽으로 활성화됨으로써 병적 통증이 나타날 수 있다.<sup>10)</sup>

### 3. 신경병성 통증(Neuropathic pain)

신경 손상이 있을지라도 대부분의 환자에서 신경병성 통증이 발생하는 것은 아니다. 신경의 변성은 감수성이 있는 환자들에서 비가역적일 수 있고 유전적 다형성(genetic polymorphism)이 신경병성 통증과 관련이 있다는 연구도 있으나 아직 그 관계가 명확하지는 않다.<sup>11)</sup> 이에 최근 Hehn 등은 신경병성 통증의 원인질환이나 원인의 병태생리보다는 앞서 언급했던 병적인 신경 가소성의 발현에 초점을 맞춰야 한다고 보고하였다.<sup>3)</sup>

#### 1) 신경 손상(Nerve Damage)

말초 감각은 조직의 염증이 있든 없든 신경 손상후에도 일어날 수 있고 신경 지배 영역 내에 통증의 과민성을 야기시킨다. 말초 부위의 염증에서와 마찬가지로 신경 손상후에도 TRPV1의 posttranslational 변화들, trafficking, 발현의 변화가 일어날 수 있으며 이에 따라 TRPV1 활성화나 레벨을 줄이는 것이 신경병성 통각과민을 감소시킨다는 연구와,<sup>12)</sup> TRPV1을 knockout시킨 생쥐에서 열성 통각과민이 나타나지 않았다는 연구 등 여러 관련 연구들이 시행되었다.<sup>13)</sup> 또한 신경 손상후에 손상 부위 혹은 그 원위부에 neurotrophin 특히, NGF와 cytokine들이 증가되는데, 이는 역시 여러 kinase를 활성화하여 TRPV1과 voltage gated Na 통로에 변화를 일으킨다.<sup>14)</sup>

#### 2) 이소성 전위(Ectopic Activity)

이소성 전위는 신경 손상 후 자발통을 일으키는 주기전이고 이상감각(paresthesia), 불쾌감각(dyssthesia)으로 나타난다. Wu 등은 요추5번 전근(ventral root)을 절단한 후 요추 4번 신경근의 자발 전위를 측정 한 실험에서 손상받지 않은 섬유에서 비유발 구심성 자극이 측정되었고 이는 통증을 유발시킬 정도였다고 보고하였다.<sup>15)</sup> 손상된 축삭과 면역 세포들, 탈신경(denervated) Schwann 세포와 표적 조직으로부터 유발 인자가 방출되어 이러한 현상이 일어나며 이는 신경병성 이소성 전위의 중요한 기전을 차지한다. 대부분 감각 신경원의 막 전위는 주로 K<sup>+</sup> 통로에 의해 결정이 되나 K 전류의 감소가 이소성 전위의 단독 원인은 아니며 손상된 감각 신경원내에 지속적으로 Na 전류가 형성되며 역치하 막전위 진동이 일어나기도 한다. 이러한 Na 통로들의 변화의 기전이 아직 명확히 밝혀지지는 않았으나 TNF- $\alpha$ -매개 경로가 작용하는 것으로 여겨진다.<sup>16)</sup> 그 외에도 auxiliary Na 통

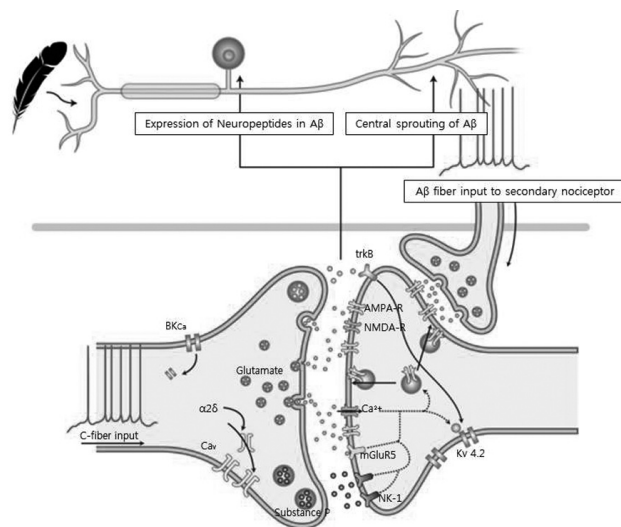
로  $\beta$  subunit이나 hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) 통로에 의해 자발성 전위가 발생하기도 한다.<sup>17)</sup>

#### 3) 중심성 감각(Central Sensitization)

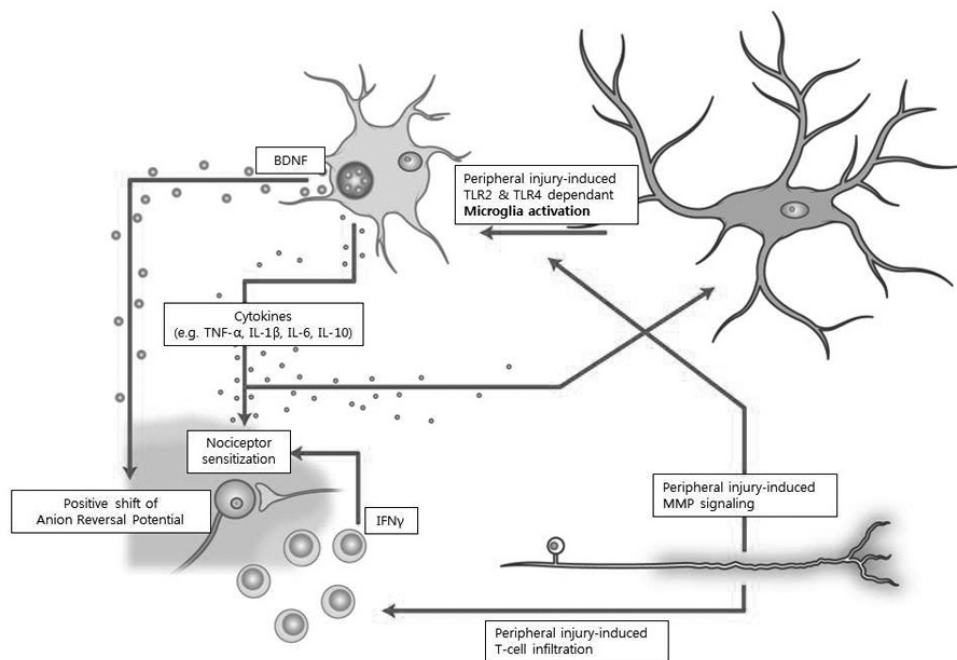
정상인에서의 중심성 감각은 단지 조건화 통각수용기 자극(conditioning nociceptor input)에 의해 일어나지만 신경 손상후에는 통각 수용기의 C섬유로부터의 자극으로 인해 A $\beta$  섬유에 neuropeptide의 증가가 일어나고 C섬유에도 A $\beta$ 로부터 물질을 받아들이는 수용체가 증가되는 등 A $\beta$  섬유가 표현형 변화를 겪으며 중심성 감각을 촉발, 유지할 수 있다(Fig. 4).<sup>18)</sup> 더욱 최근에는 monomeric G protein Rac1에 의해 매개된 후각 신경원내의 수상돌기극(dendritic spine)의 변화가 말초신경 손상후에 발견되었는데 이는 척수 회로가 신경 손상후에 변화할 수 있다는 것을 의미한다.<sup>19)</sup> 그 외에 TNF- $\alpha$ 가 p38을 따라 GABAergic 개재 신경세포를 줄이기도 하고, 미토콘드리아내의 Ca 레벨 증가가 후각내에서 반응성 산소종들을 생성시키며 GABA방출을 감소시키며 rostroventral medulla와 같은 뇌간 지역의 신경원 소실과 같이 손상에 의해 유도된 세포사멸이 다발성 neuraxial 레벨에서 일어나는 것으로도 보고되었다.<sup>20)</sup>

#### 4) 면역 세포의 활성화(Activation of Immune Cells)

신경 손상후 일차 구심 신경으로부터 유리된 신호 분자들이 미세아교세포의 화학주성(chemotaxis), 증식, 활성을 일으켜 손상받은 일차 감각 신경원의 중심부 말단에 가까운 척수



**Fig. 4.** Changes due to the nerve injury increase synaptic input from nociceptor and contribute to an amplification of pain, with a reduction in its threshold and a change in its temporal characteristics. A stimulus from C-fiber of nociceptor increases expression of neuropeptides in A $\beta$  and leads to central sprouting of A $\beta$ . Also, receptors for input from A $\beta$  fiber increase in C-fiber. These phenotypic, structural changes cause central sensitization.



**Fig. 5.** Primary and secondary nociceptive neurons are sensitized by peripheral injury-induced T-cell infiltration and microglia activation in spinal cord. And they raise neuropathic pain.

에서 상당한 미세아교세포의 활성이 일어난다. 그리고 적응성 (Adaptive) 면역 세포들이 말초 신경 손상 후 척수에서 관찰되기도 하는데 순환계를 통해 후각으로 모여든 CD4+ T 세포가 IFN  $\gamma$  와 같은 cytokine들을 내서 미세아교세포를 활성화시킨다. 이러한 백혈구들이 침투하기 위해서는 혈액-척수 장벽(blood spinal cord barrier)의 투과성에 변화가 있어야 하는데, 최근 연구에서 피부 조직 및 말초 신경 손상, 혹은 C-섬유의 과도한 활성화 그러한 변화가 생기는 것으로 나타났다.<sup>21)</sup> 정리하면 축삭이 손상을 받으면 말초에서 T 세포가 침투되고 척수에서 미세아교세포가 활성화되면서 BDNF와 여러 cytokine들을 내며 일차 및 이차 침해수용성 신경원들이 감각되는 것이다(Fig. 5).<sup>3)</sup>

#### 5) 신경 손상 후 중추신경계 가소성(CNS Plasticity after Nerve Injury)

신경병성 통증이 일어나는 동안 신경가소성은 척수에 국한되지 않으며 중추신경계의 다양한 변화가 관찰된다. 기능적 뇌영상(Functional neuroimaging)은 침해성 자극에 활성화되는 뇌영역의 네트워크, 일명 ‘pain matrix’를 찾아내는데 도움을 주었는데 통증 처리에 관여하는 전통의 중추신경영역 외에 최근에는 소뇌도 불쾌한 자극이나 통증에 관여한다는 사실이 알려졌다.<sup>22)</sup> 그리고 만성 통증에 대해 자기공명영상을 이용한 일부 cohort 연구상 회색질량의 감소가 보고되었고<sup>23)</sup> 여러 신경병성 장애들을 관찰한 결과 회색질의 밀도 변화가 서로 다른 것이 관찰되었는데 이는 영상에 의해 관찰된 중추신경계 변화가 개개인의 통

증 표현형을 반영한다고도 볼 수 있다.<sup>24)</sup>

#### 6) 통증 표현형(Pain Phenotype)

일반적으로 식품의약기구(FDA)가 승인한 표준 치료에도 신경병성 통증의 약 30%만이 반응하는 것으로 보고되었다. 따라서 개개인에 나타나는 통증 양상을 이해하는 것은 개개인의 치료전략을 세우고 특정치료에 대한 반응성을 높일 수 있는 유용한 접근법이 될 수 있다. quantitative sensory testing이나 Patient reported outcome과 같은 것들이 신경병성 통증 환자의 감각양상을 분석하는데 이용되고 있고 이를 통해 환자들을 특정한 하위 집단으로 나누기도 한다. 예를 들어 활발한 기계적 이질통은 있으나 열역치가 감소하지 않는 등 음성 증상(negative symptom)이 극미하면서 자발성 작열통을 나타내는 환자들은 중심성 감각과 함께 상대적으로 피부 내에 통각수용기가 보존되어 있음을 반영한다.<sup>25)</sup> 그리고 하위 집단들의 다른 신경 기전으로 인해 특정 치료가 특정한 감각 양상을 나타내는 하위 집단에 더 유용하다는 것을 시사하는 연구들이 발표되어 왔다. Ranoux 등은 피내 botulinum toxin주입을 통한 연구에서 열역치가 정상이며 피부 신경 지배가 비교적 보존되어 있을수록 통증 감소가 잘 일어난다고 하였고,<sup>26)</sup> Edwards 등은 반대로, 전신적 opioid에 대한 반응은 원위부 말단의 소실과 열역치가 높은 것과 관련이 있다고 하였다.<sup>27)</sup> 그러나 이와 같은 개인화된 통증 치료가 아직은 시작 단계에 불과하다.

## 고찰

통증은 다양한 수용체와, 이온 통로, 신경 전달 물질들이 작용하여 일어나며 신호변환, 전도, 전달, 조정, 투사, 인지의 과정을 거치게 된다. 이 과정에서 여러 가지 변화가 일어나면 지속통, 이질통, 통각과민 등의 병적 상태가 유발된다. 특히, 신경병성 통증은 직접적인 신경의 병변으로 인해 일어나며 일반적인 조직 손상으로 인한 신경 가소성과 다소 다른 양상을 나타내기도 한다. 이러한 신경병증 통증에 대해 다양한 치료법이 제시되고 있으나 모든 환자에 탁월한 효과를 보이는 것은 아니며 지금까지의 연구 결과를 토대로 통증 표현형에 따른 치료법도 제시되고 있으나 아직 연구가 더 필요한 실정이다.

## REFERENCES

1. Woolf CJ. American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004;140:441-51.
2. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001;413:203-10.
3. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron.* 2012;73:638-52.
4. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009;139:267-84.
5. Zeilhofer HU. The glycinergic control of spinal pain processing. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:2027-35.
6. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* 1999;57:1-164.
7. Boos N, Aebi M. Pathways of Spinal Pain in the Spinal Disorders 1sted. Berlin, Springer Co: 2008.131-7
8. Gillespie PG, Walker RG. Molecular basis of mechanosensory transduction. *Nature.* 2001;413:194-202.
9. Katano T, Nakazawa T, Nakatsuka T, Watanabe M, Yamamoto T, Ito S. Involvement of spinal phosphorylation cascade of Tyr1472-NR2B, Thr286-CaMKII, and Ser831-GluR1 in neuropathic pain. *Neuropharmacology.* 2011;60:609-16.
10. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 2002;25:319-25.
11. Binder A, May D, Baron R, et al. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One.* 2011;6:E17387.
12. Watabiki T, Kiso T, Kuramochi T, et al. Amelioration of neuropathic pain by novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AS1928370 in rats without hyperthermic effect. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336:743-50.
13. Ta LE, Bieber AJ, Carlton SM, Loprinzi CL, Low PA, Windebank AJ. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 is essential for cisplatin-induced heat hyperalgesia in mice. *Mol Pain.* 2010;6:15.
14. Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, Tive L, Shelton DL. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology.* 2011;115:189-204.
15. Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci.* 2002; 22:7746-53.
16. He XH, Zang Y, Chen X, et al. TNF- $\alpha$  contributes to up-regulation of Nav1.3 and Nav1.8 in DRG neurons following motor fiber injury. *Pain.* 2010;151:266-79.
17. Emery EC, Young GT, Berrocso EM, Chen L, McNaughton PA. HCN2 ion channels play a central role in inflammatory and neuropathic pain. *Science.* 2011;333:1462-6.
18. Nitzan-Luques A, Devor M, Tal M. Genotype-selective phenotypic switch in primary afferent neurons contributes to neuropathic pain. *Pain.* 2011;152:2413-26.
19. Tan AM, Chang YW, Zhao P, Hains BC, Waxman SG. Rac1-regulated dendritic spine remodeling contributes to neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Exp Neurol.* 2011; 232:222-33.
20. Leong ML, Gu M, Speltz-Paiz R, et al. Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain. *J Neurosci.* 2011;31:17028-39.
21. Agrawal SM, Silva C, Tourtellotte WW, Yong VW. EMMPRIN: a novel regulator of leukocyte transmigration into the CNS in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci.* 2011;31:669-77.
22. Moulton EA, Elman I, Pendse G, Schmähmann J, Becerra L, Borsook D. Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images. *J Neurosci.* 2011;31:3795-804.
23. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain.

- Pain. 2011;152:49-64.
24. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. PLoS One. 2011;6:E26010.
  25. Baron R, Tolle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. Pain. 2009;146:34-40.
  26. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. Ann Neurol. 2008;64:274-83.
  27. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Tella P, Max MB, Raja S. Basal heat pain thresholds predict opioid analgesia in patients with postherpetic neuralgia. Anesthesiology. 2006;104:1243-8.

## 통증의 신경생리학적 기전

라인후 • 민우기

경북대학교 의학전문대학원 정형외과학교실

**연구 계획:** 통증의 신경생리학적 기전에 대한 문헌 고찰.

**목적:** 신경병성 통증을 포함한, 통증의 신경생리학적 기전을 알아보고 하였다.

**선행문헌의 요약:** 통증에 대한 많은 연구를 통해 세포 및 분자 생물학적 단위까지 그 기전이 밝혀지고 있고 그와 더불어 치료방법도 발전하고 있다.

**대상 및 방법:** 문헌 고찰.

**결과:** 통증은 다양한 수용체와, 이온 통로, 신경 전달 물질들이 통증 경로를 거치면서 작용하여 일어나며 이 과정에서 여러 가지 변화가 일어나면 지속 통, 이질통, 통각과민 등의 병적 상태가 유발된다. 특히, 신경병성 통증은 신경 자체의 병변으로 인해 일어나며 다른 조직 손상으로 인한 신경 가소성과 다소 다른 양상을 나타내기도 한다.

**결론:** 지금까지의 연구 결과를 토대로 통증 표현형에 따른 치료법과 같은 여러 가지 치료 방법이 제시되고 있으나 완벽하지는 않으며, 따라서 지속적인 연구가 필요하다.

**색인 단어:** 통증의 경로, 신경 가소성, 신경병성 통증

**약칭 제목:** 통증의 기전