

복합부위통증증후군: 병태생리 기전, 진단, 치료

Complex Regional Pain Syndrome: Mechanism, Diagnosis and Treatment

김 찬 | 아주의대 마취통증의학과 | Chan Kim, MD

Department of Anesthesiology & Pain Medicine, Ajou University College of Medicine

E-mail : kimchan@ajou.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(6): 553 - 568

Abstract

Complex regional pain syndromes (CRPS, formerly reflex sympathetic dystrophy and causalgia) are neuropathic pain disorders of one or more extremities developing inadequately after traumas or lesions in the peripheral or central nervous system (CNS). However, CRPS may also develop spontaneously. CRPS is clinically characterized by sensory (pain, hyperalgesia, and allodynia), autonomic (disturbances of skin temperature, color change, and presence of sweating abnormalities), and motor (paresis, tremor, and dystonia) disturbances. There have been growing evidences for that CRPS is a systemic disease involving the CNS and peripheral nervous system. The diagnosis is mainly based on clinical symptoms and signs, so that it could be under- or over-diagnosed. However, careful clinical evaluation and additional tests should lead to an adequate diagnosis. The goal of treatment is to improve functions, relieve pain, and achieve remission. The early diagnosis and multidisciplinary treatments, which include pain management, rehabilitation, and psychological therapy, are the most important elements for solving the patients' problems.

Keywords : Complex regional pain syndrome; Neuropathic pain; Central nervous system

핵심용어 : 복합부위통증증후군; 신경병증성 통증; 중추신경계

서론

복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome, CRPS)이란 이전에 반사성고감신경위축증(reflex sympathetic dystrophy, RSD) 혹은 작열통(causalgia)이라고 불리우던 신경병증성 통증 질환이며 염좌, 골절 등의 크고 작은 조직 손상이나 혹은 신경 손상, 뇌졸중, 척수 손상이나 심근경색 등이 있는 후에 발생하는 만

성적인 통증 질환이다. 임상적인 특징으로는 주로 사지에 발생하는 자발통(spontaneous pain), 이질통(allodynia), 감각과민(hyperalgesia)을 보이며 자율신경계 및 운동신경계의 기능이상 소견 등을 동반한다.

역사적으로 복합부위통증증후군은 1864년 미국의 시민 전쟁 당시 Silas Weir Mitchell(1)에 의하여 보고된 신경 손상 후 화끈거리는 양상의 심하게 지속되는 사지 통증을 호소하는 군인들을 “작열통(causalgia: kausos; heat + algos;

Table 1. IASP (Orlando) diagnostic criteria for complex regional pain syndrome

- The presence of an initiating noxious event, or a cause of immobilization
- Continuing pain allodynia, or hyperalgesia with which the pain is disproportionate to any inciting event
- Evidence at some time of edema, changes in skin blood flow, or abnormal sudomotor activity in the region of pain
- This diagnosis is excluded by the existence of conditions that would otherwise account for the degree of pain and dysfunction

Type I: without evidence of major nerve damage
 Type II: with evidence of major nerve damage

Table 2. Summary of decision rules considered

Criteria/Decision Rules for Proposed Criteria	Sensitivity	Specificity
2+sn categories & 2+ sx categories	0.94	0.36
2+sn categories & 3+ sx categories	0.85	0.69
2+sn categories & 4+ sx categories	0.70	0.94
3+sn categories & 2+ sx categories	0.76	0.81
3+sn categories & 3+ sx categories	0.70	0.83
3+sn categories & 4+ sx categories	0.86	0.75

pain in Greek)”이라고 부르기 시작했던 것에서 시작된다. 이후 20세기가 되면서 Sudeck은 이러한 환자들이 국소적인 골다공증을 보임을 지적하고 같은 종류의 환자를 Sudeck’s atrophy라고 명명했으며 1900년도 초를 지나면서 이러한 환자들에게 교감신경절제술을 시행하여 좋은 결과를 가져 오는 것이 보고되면서 이러한 질병에는 통증을 일으키는 기전으로 교감신경계의 중계가 중요한 역할을 하고 있다고 생각되어져 왔다. 1946년 Evan에(2) 의하여 “반사성 교감신경위축증”이라고 처음으로 명명되었으며 이러한 RSD라는 명칭은 20세기 말까지 이러한 환자군을 지칭하는 가장 널리 알려진 진단명으로 사용되어져 왔다.

그러나 이러한 명칭은 이러한 질환이 교감신경계의 항진에 의하여 발생하는 것처럼 오해를 가져오게 되었고 실제 많은 환자에서 교감신경계를 차단하는 치료에 의하여 통증 경감이 오지 않으며 만약 반사라는 것이 통증을 일으키는 기전에 적용된다면 단순히 교감신경계만을 항진시키지 않을 것이고, 위축이 진행된 환자는 전체 환자의 약 15% 정도로 추정되는 점 등으로 이러한 진단명에 대한 문제점 등이 제기되면서 1994년 국제통증학회(International Association for the Study of Pain, IASP)에서 RSD라는 명칭을 복합부위통증증후군으로 개명하는 데 통증 전문가들의 의견을 모았고 이러한 질환을 진단을 내리는 데 필요한 진단기준을 마

련하였다(Table 1)(3).

그러나 이러한 새로운 질환명과 진단 기준의 개발 이후에도 이러한 질환에 대한 일치하지 않는 의견은 지속되고 있고 실제로 일반적으로 사지의 통증 환자를 보는 의사들이나 환자들에서 CRPS에 대한 인식은 잘 되어 있지 않으며 CRPS를 진단받아 통증 전문 의사에게 치료받기까지는 오랜 시간이 흐르는 것이 현실이다(4).

새로운 진단기준의 적용

현재까지 통증 환자를 실제적으로 진단하고 치료하는 의사들은 어느 나라를 막론하고 마취통증의학과, 정형외과, 신경외과, 재활의학과, 신경과 의사들이 대부분이며 1994년 IASP 진단기준의 개발에도 불구하고 통증 관련 의사들 사이에서도 실질적으로 진단에 혼선을 가지는 경우가 많다.

IASP의 1994년도 진단기준은 내부적, 외부적 타당성에 대한 통계적 고찰이 필요하며 민감도(sensitivity)와 특이성(specificity)이 떨어지므로 그 이후 지속적인 진단기준에 대한 연구가 진행되고 있다(5~7). 예를 들어 3개의 카테고리에서 부종 혹은 피부 혈류 변화 혹은 발한의 변화 중 하나만을 만족하는 경우로 진단을 내린다면 상당한 과잉 진단을 하게 될 것이며 Galer 등의(5) 보고에 의하면, 1994년 IASP 진단 기준을 근거로 하면 당뇨병성 신경병증 환자의 약 37%에서 CRPS가 있다고 진단 내려질 수 있음을 지적하였다. Bruhl 등(6)에 의하면 1994년 IASP 진단기준의 외부적 타당성에 대한 연구에서 이러한 진단기준은 96%의 감수성과 36%의 특이성을 가짐으로써 40% 미만의 환자에서 정확히 진단될 가능성이 있으며 과잉 진단될 가능성이 높음

Table 3. Revised CRPS criteria proposed by the budapest consensus group

General Features of the Syndrome
<p>CRPS describes an array of painful conditions that are characterized by a continuing spontaneous and/or evoked regional pain that is seemingly disproportionate in time or degree to the usual course of any known trauma or other lesion. The pain is regional (not in a specific nerve territory or dermatome) and usually has a distal predominance of abnormal sensory, motor, sudomotor, vasomotor and/or trophic findings. The syndrome shows variable progression over time.</p> <p>There are two versions of the proposed diagnostic criteria: a clinical version meant to maximize diagnostic sensitivity with adequate specificity, and research version meant to more equally optimal sensitivity and specificity. These proposed criteria are described in Table 3A and Table 3B, respectively.</p>

Table 3A. Clinical Diagnostic Criteria for CRPS

<ul style="list-style-type: none"> Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event Must report at least one symptom in three of the four following categories: <ul style="list-style-type: none"> Sensory: Reports of the hyperesthesia and/or allodynia Vasomotor: Reports of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or skin color asymmetry Sudomotor/Edema: Reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry Motor/Trophic: Reports of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin) Must display at least one sign* at time of evaluation in two or more of the following categories: <ul style="list-style-type: none"> Sensory: Evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch and/or deep somatic pressure and/or joint movement) Vasomotor: Evidence of temperature asymmetry (>1 °C) and/or skin color changes and/or asymmetry Sudomotor/Edema: Evidence of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry Motor/Trophic: Evidence of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin) There is no other diagnosis that better explains the signs and symptoms
--

*A sign is counted only if it is observed at time of diagnosis.

Table 3B. Research Diagnostic Criteria for CRPS

<ul style="list-style-type: none"> Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event Must report at least one symptom in each of the four following categories: <ul style="list-style-type: none"> Sensory: Reports of the hyperesthesia and/or allodynia Vasomotor: Reports of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or skin color asymmetry Sudomotor/Edema: Reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry Motor/Trophic: Reports of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin) Must display at least one sign* at time of evaluation in two or more of the following categories: <ul style="list-style-type: none"> Sensory: Evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch and/or deep somatic pressure and/or joint movement) Vasomotor: Evidence of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or asymmetry Sudomotor/Edema: Evidence of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry Motor/Trophic: Evidence of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin) There is no other diagnosis that better explains the signs and symptoms
--

을 시사하였다. 이러한 CRPS의 진단에 있어서의 문제점은 Table 1의 진단기준에서 보는 것처럼 객관적인 검사의 결과를 근거로 내리는 것이 아니고 완전히 임상적인 증상과

증후에 근거하여 내려지는 것이기 때문에 이러한 진단기준이 통계학적으로 어느 정도의 민감도와 특이도를 가지는가 는 매우 중요하다. 따라서 적절한 민감도와 특이도를 가지



Figure 1. A CRPS patient with 7 months of pain duration. The patient suffered from the right leg pain, especially, below the ankle after the right knee contusion and arthroscopy.

는 것이 CRPS에 대한 과잉진단을 막을 수 있을 뿐 아니라 CRPS 환자를 CRPS가 아닌 것으로 오진하여 적절한 치료가 이루어지지 못하는 것을 막을 수 있다. 이러한 취지에서 2004년 부다페스트에서 IASP 논의 결과 진단기준의 개정이 필요하다는 결론에 도달하였으며 내부적 외부적 타당성에 대한 통계학적인 고찰을 근거로 적절한 민감도의 특이도의 적용으로(Table 2) 임상적 진단기준과 연구시 필요한 진단기준을 구분하여 발표하였다(Table 3A, 3B).

또한 이전에는 CRPS를 시기별로 구분하여 1기에서 3기로 나누었지만 현재로는 이러한 질병의 진행 시기와 증상 변화에 대한 개념은 적용되지 않으며 Harden 등의 연구에 의하면 CRPS의 통증 기간이 길어질수록 감각적인 비정상 소견(이질통, 감각과민)은 비례하여 증가하고 땀분비 이상이나 부종 등의 증상은 감소하는 경향이이며 CRPS의 진행기

간과 혈관운동 및 운동/영양 인자들과는 의미있는 상관관계는 없는 것으로 나타났다(8).

따라서 환자의 진단에 있어 객관적인 검사 결과를 근거로 하지 못하고 주관적인 환자의 증상과 타인에 의하여 관찰될 수 있는 증후만을 근거로 진단해야 하는 어려움이 있고 이러한 증상과 증후들은 환자마다 다양할 수 있으며 시간이 경과하면서 한 환자에서도 다양하게 변하기 때문에 과거에 CRPS로 진단을 받은 환자에서도 통증은 지속되나 타인이 관찰할 수 있는 증후가 소실되어 진단 근거를 충족하지 못하여 진단이 내려지지 못하는 경우도 발생할 수 있다. 이러한 점을 감안하여 최근에는 CRPS의 아형으로 이전에 CRPS로 진단되어 새로이 제시되는 진단기준에 맞지 않으면서 다른 진단으로 설명되지 않는 통증 환자에 대하여 CRPS NOS (not otherwise specified)를 만들 것을 주창하고 있다(8).

복합부위통증증후군의 임상 증상

복합부위통증증후군의 세 분류에도 논란이 있으나 아직까지는 CRPS type I (reflex sympathetic dystrophy)과 CRPS type II (causalgia)로 분류된다.

1. 복합부위통증증후군 I형(반사성 교감신경위축증)

통증을 일으킬만한 사건 일반적으로는 미세한 손상(염좌, 좌상, 연부조직 손상 등), 사지의 골절이나 수술 후에 발생할 수 있으며 혹은 심근경색이나 중추신경계의 손상 이후에도 발생할 수 있다. CRPS type I은 감각, 자율신경, 영양, 운동의 이상을 보이게 된다.

(1) 감각 증상

환자에 따라서 혹은 통증 발병 시기에 따라서 통증의 양상은 달라질 수 있으나 일반적으로 화끈거리는 자발통을 한지의 말단 부위에서 느끼게 된다. 이러한 통증의 정도는 환자의 통증을 유발한 것으로 생각되는 조직 손상의 정도와는 무관하며 환자는 통증을 느끼는 사지에서 기계적 혹은 온도 자극에 대한 이질통을 보이고 감각과민을 보이기 때문에 가볍게 건드리거나 차가운 알코올솜 등을 피부에 대었을 때



Figure 2. A CRPS patient with 8 months pain duration. Left foot shows reddish and swelling. Sweat drops are seen around the left great toe and right foot shows no sweating.

예리한 통증을 느끼는 경우가 많다. 이러한 이질통이나 감각과민은 일반적으로 각각의 말초신경의 지배영역과는 일치하지 않는 소견을 보이며 더불어 통증을 발생시켰던 원인의 조직 손상 부위와도 무관한 경향이 있다(9~12). 즉 무릎 부분의 타박상 이후에 통증이 지속되어 무릎 관절경을 시행한 이후에 발생한 하지의 복합부위통증증후군 환자의 경우 통증이 심한 부위는 무릎이 아니라 발목 이하 부위인 것을 흔히 발견할 수 있다(Figure 1).

(2) 자율신경계 이상

발한이상(sudomotor abnormality), 혈관운동이상(vasomotor abnormality)을 동반하게 되는데 통증이 있는 부위의 사지의 땀 분비의 변화에 의하여 과도한 땀이 나거나(Figure 2) 건조하거나 할 수 있다. 또한 Figure 1~3에서와 같이 통증이 있는 사지에 부종을 보이는 경우가 많으며 이러한 소견은 주로 병의 이환 기간이 급성이 경우에 더 잘 관찰된다. 혈관운동이상으로 환자들은 이환 부위의 사지가 시리거나 화끈거리는 증상을 느끼게 되며 피부 온도가 정상인 쪽에 비하여 올라가거나 떨어지는 차이를 보이게 된다. 주로는 급성기일수록 이환부의 온도가 올라가 있는 경우가 많다. 그러나 복합부위통증증후군을 진단하기에 필요한 온도 차이에 대한 정해진 수치는 없으며 일반적으로 1도 이상의 온도 차이가 있는 경우를 의미있는 것으로 생각하고 있으나 이러한 피부 온도는 환자의 통증 상태나 온도를 측정할 때 주변 환경의 온도에 따라서 다양하게 변화할 수 있는 가능성이 있다. 따라서 한냉부하 하에 양측의 온도를 비교하는



Figure 3. A CRPS patient with 4 months of pain duration. The patient developed CRPS of the right upper extremity after the right wrist sprain followed by falling down. Right hand shows severe swelling.

방법을 사용하는 것이 온도 차이를 측정하는 데 진단의 감수성과 특이성을 개선할 수 있는 방법이라고 생각된다(13).

(3) 영양성의 변화

영양성의 변화는 비정상적인 손톱이나 발톱의 성장, 털이 과도하게 자라거나 자라지 않거나 하는 것, 피부가 얇아지고 번들거리게 변화하는 것, 연부조직의 섬유화 등이 진행되는 것을 말한다.

(4) 운동 증상

이환된 사지의 근육의 약화를 동반하지만 근전도나 신경전도검사서 이상소견을 보이지 않는 것을 특징으로 하는 것으로 보아 말초의 운동신경이나 신경근육접합부의 문제에 의하여 운동 기능의 이상을 초래하는 것으로 생각되지는 않는다. 복합부위통증증후군 환자들의 약 반수에서는 자제나 활동에 의하여 발생하는 진전을 보인다(14).

이러한 복합부위통증증후군의 환자들의 증상은 통증 발생 이전의 조직 손상의 종류, 위치, 증상의 중증 정도와는 상관 관계가 없다(15).

2. 복합부위통증증후군 II형

복합부위통증증후군 II형은 말초신경의 손상을 동반한 손상 이후에 발생하는 경우에 국한하여 명명된다. 임상증상과 그에 따르는 진단은 복합부위통증증후군 I형과 같으며 선행하는 말초신경손상이 있다 하더라도 통증과 자율신경계 증상이나 영양성의 변화의 발생은 손상신경부위 이외의 부위로 나타난다.

복합부위통증증후군의 병태생리

복합부위통증증후군은 통증 유발자극, 촉각이나 온도감각에 대한 체성감각계의 이상, 피부의 혈관이나 땀샘에 분포하는 교감신경계의 이상 및 몸운동신경계(somatomotor system)의 이상의 결과로 발생하는 질환이라고 할 수 있다(16~20). 이러한 질환을 설명하기 위한 몇가지 병태생리학 개념은 ① 증강된 신경인성 염증(facilitated neurogenic inflammation), ② 병적인 교감신경계와 감각신경계의 커플링(pathologic sympathetic-afferent coupling), ③ 중추신경계에서의 신경성형적인 변화(neuroplastic changes within the CNS) 등으로 요약된다(12).

1. 증강된 신경인성 염증

(Facilitated Neurogenic Inflammation)

1994년 IASP에서 복합부위통증증후군이라는 합의된 진단명이 만들어지기 이전에는 복합부위통증증후군은 과거에 다양한 이름으로 불리던 통증 질환이라고 할 수 있다. 20세기 초반기에 Paul Sudeck은 이러한 환자들에게서 급성의 국소적인 통증 부위 사지에서의 골다공증을 발견하였으며 또한 염증 반응이 중요한 질환을 발생시키는 데 중요한 역할을 할 것이라고 추정하였다(16). 따라서 그 당시에는 현재의 복합부위통증증후군에 해당되는 환자들을 Sudeck's atrophy라고 명명되었다.

복합부위통증증후군 환자(특히 급성기인 경우)의 일부에서는 이러한 염증 반응이 주요한 통증 발생 기전이라고 생각되어진다(17, 18). 복합부위통증증후군 환자의 관절액이나 활액막 생검에서 단백질의 증가, 활액막의 혈관과다(hyper-

vascularity), 중성구 침윤 등이 확인되고 환자들의 일부에서 MRI상에서 이환지의 주로 말초 관절에서의 조영 증강을 보이는 것 등이 이러한 염증 반응을 입증하는 증거일 수 있다(19, 20).

또한 복합부위통증증후군 환자에서 혈장에서 calcitonin gene-related peptide의 증가나 이환지의 정맥혈에서 interleukin-6, tumor necrosis-alpha같은 사이토카인의 증가가 관찰되는 것들이 이러한 말초의 신경인성 염증반응을 뒷받침하는 자료가 된다(21, 22). 그러나 이러한 신경인성 염증을 일으키고 유지시키는 정확한 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았으며 또한 교감신경계의 역할이 어느 정도 관여하고 있는지에 대한 기전도 확실하지 않다.

2. 병적인 교감신경계와 감각신경계의 커플링

(Pathologic Sympathetic-Afferent Coupling)

복합부위통증증후군의 자율신경계 이상 증상(피부 혈류와 온도의 변화, 땀 분비의 변화)과 교감신경계 관련 통증(교감신경차단술 이후에 통증이 경감되는 경우)은 이러한 질환에 교감신경계가 관여하고 있다는 증거이다. 교감신경계는 정상 상태에서는 말초의 침해수용성 신경세포와의 연결이 없으나 병적인 상태가 되면 이 두 신경계는 급격히 상호작용을 하게 된다(23~25). 말초신경손상 이후에 교감신경성 혈관수축 섬유와 척수후근신경절 내의 구심성 섬유 사이에서와 교감신경의 말단과 새로 생성되는 혹은 정상의 침해수용성 C-섬유 사이에서는 병적인 커플링이 발생하게 되어 교감신경계 말단에서 분비되는 noradrenaline과 구심성 신경세포에서 발현된 아드레날린 수용체와 화학적인 상호작용을 하게 된다(Figure 4)(26, 27). 사람을 대상으로 한 연구들에 의하면 복합부위통증증후군 환자에서 증상이 있는 부위의 피부내주사로 norepinephrine을 투여하였을 때 자발통과 동적 기계적 감각과민(dynamic mechanical hyperalgesia)이 발생하며 이것은 교감신경차단에 의하여 완화됨을 발견할 수 있다(28). 또한 복합부위통증증후군 환자에서 자발통, 동적, 점상(punctuate) 기계적 감각과민은 온도나 호흡기 자극에 대한 피부 혈관 수축성 교감신경의 활성화에 의하여 증강됨을 확인할 수 있다(28, 29).

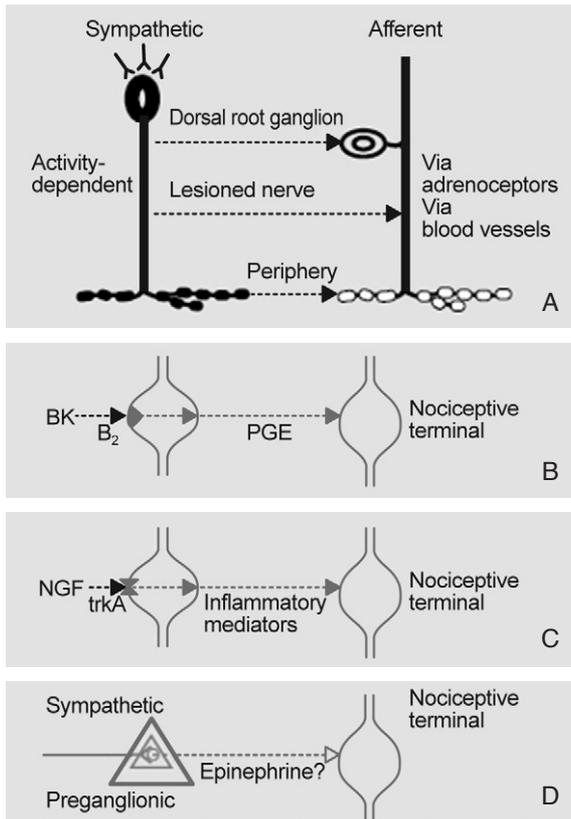


Figure 4. Possible couplings between sympathetic neurons and afferent neurons. Coupling with primary afferent neurons depends on activity in the sympathetic neurons and the expression of functional adrenoceptors by the afferent neurons, or is mediated indirectly via the blood vessels (blood flow). It can occur in the periphery, in the dorsal root ganglion, or, possibly, in the lesioned nerve (A). The inflammatory mediator bradykinin (BK) reacts with B₂ receptors in the membrane of the sympathetic varicosities, inducing release of prostaglandin E₂ (PGE₂; B). Nerve growth factor (NGF) released during inflammation reacts with the high-affinity receptor trkA for NGF in the membrane of the sympathetic varicosities, inducing release of an inflammatory mediator or inflammatory mediators (C). Activation of the adrenal medulla (AM) by sympathetic preganglionic neurons leads to release of a hormone (possibly adrenaline) (D). (adopted from Janig w 2000).

3. 중추신경계에서의 신경성형적인 변화 (Neuroplastic Changes within the CNS)

최근 복합부위통증증후군 발생에 대한 이해는 중추신경계의 이상에서 기인하는 질환으로 전환되고 있다. 많은 동물실험에서 사지 말단에서 발생하는 자발통이나 감각과민,

이질통 등은 말초와 중추의 과감작(hypersensitization)에서 기인한다고 생각된다(30~32). 중추성 과감작이라는 것은 통증전달 신경세포들 사이에서 일어나는 다단계 신경내전달 체계(multiple intracellular signaling cascades)의 연쇄반응의 증강을 의미하며 이러한 현상은 통증전달 신경의 활동 의존성 신경 성형과정(neuroplasticity)에서 기인한다(33). 통증 자체는 통증 전달 신경의 수용체의 시냅스의 전류의 변화를 가져올 수 있으며 생리적인 특성의 변화를 가져온다. 예를 들어 일반적으로는 흥분되지 않는 자극에 대하여 흥분반응을 보이거나 자극이 제거된 이후에도 지속적인 반응을 보이기도 하고 경우에 따라서는 자극에 대하여 반응을 보이지 않기도 한다(신경 이상이 없는 환자에서 감각 둔화를 보이는 경우)(34).

일반적으로 손상이 있는 이후에는 구심성 신경의 말단 부위에서 신경인성 염증이 발생하여 감소된 역치를 보이며 통증 유발 자극이 아닌 자극에 반응한다던지 통증 자극에 더 큰 반응을 보이는 상태로 말초감작이 일어난다. 이러한 말초 감작은 주로 세포내 kinase (phosphokinase A, C)의 활성화와 tetrodotoxin (TTX) resistant sensory-specific sodium ion channels (SNS)의 인산화에 의하여 발생하며 이러한 과정에서 신경 흥분의 역치가 감소하게 된다(35). 동시에 손상된 부위에서는 대식세포와 림프구로부터 만들어진 성장 인자의 기능 증가가 척수 후근과 통증전달 신경세포(pain transmission neuron)로 역행전도되어 G-단백질과 결합된 수용체(G-protein coupled receptors)와 이온 채널들의 인산화를 일으켜서 통증전달 신경세포의 탈분극을 증가시킴으로써 점차적으로 중추성 감작이 일어나게 된다(34).

통증전달 신경세포의 중추성 감작은 다음과 같은 특성을 가진다(34).

- (1) 손상된 신경 분포 이외의 부위로의 통증의 확산
- (2) 척수 후근의 통증전달 신경세포의 탈분극에 대한 역치의 감소
- (3) 기계적 자극 및 온도 자극에 대한 이질통
- (4) 자극이 제거된 이후에도 지속되는 통증: “after discharge”

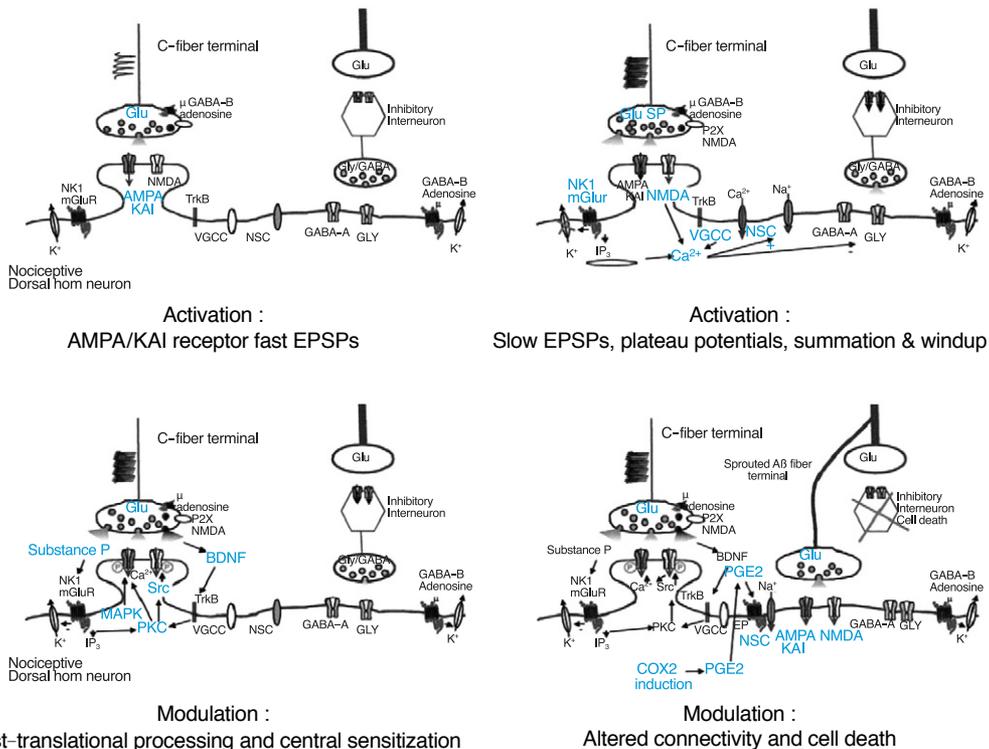


Figure 5. Modes of neural plasticity at synapses onto nociceptive transmission neurons in the dorsal horn of the spinal cord. The neurons are activated by fast EPSPs and enhanced by slow EPSPs, plateau potentials, and windup. Modulation through intracellular kinase/phosphatase signaling cascades produces central sensitization through facilitating AMPA/kainate and NMDA receptor function or cell-surface expression. Modification is mediated by induced expression of gene products, loss of inhibitory interneurons, and establishment of aberrant excitatory synaptic connections (adopted from Woolf CJ 2003).

- (5) 증가된 수용 영역(receptive field): 몸의 넓은 부위에서 척수 후근의 통증 전달 세포를 활성화시킴.
- (6) 통각 과민(hyperalgesia): 경미한 통증 자극에 대한 통증 반응의 증가
- (7) 감각 과민(hyperpathia): 척수 후근의 통증 전달 세포의 활성화에 대한 역치의 증가로 발생하며 통증이 빠른 속도로 최고치에 달하고 자극이 없어진 이후에도 오래 지속되는 현상을 보인다.

이러한 통증 전달 신경세포의 성형(중추성 감각)에 작용하는 중요한 요소로는 glutamate와 같은 신경전달물질과 substance P, brain-derived neurotrophic factor와 같은 신경조절물질들의 활성화에 의한 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체의 활성화와 세포 내로의 칼슘과 나트륨의

유입에 의한 세포내 신호전달체계의 활성화의 발생으로 흥분시냅스후전위의 반응 증가와 억제감소에 의하여 시냅스의 효율 증가가 일어난 상태를 말한다(Figure 5)(33, 36).

또한 복합부위통증후군 환자의 교감신경계 이상 증상도 중추성에 기인하는 것으로 설명된다. 복합부위통증후군 II형 환자에서 신경 손상이 있을 수 주 동안은 혈관수축 신경 섬유의 손상에 의한 신경 손상 부위의 혈관 확장을 보이나 그 이후 아드레날린 수용체의 상승 조절(upregulation)에 의한 혈액 내의 카테콜아민에 대한 감수성의 증가에 의하여 혈관 수축이 일어난다. 이러한 현상은 동물실험에서도 입증된다(37, 38). 그러나 이러한 교감신경계의 탈신경과 탈신경성 과감각 기전으로 복합부위통증후군 환자들의 혈관 확장과 수축에 대한 설명을 하는 것은 충분하

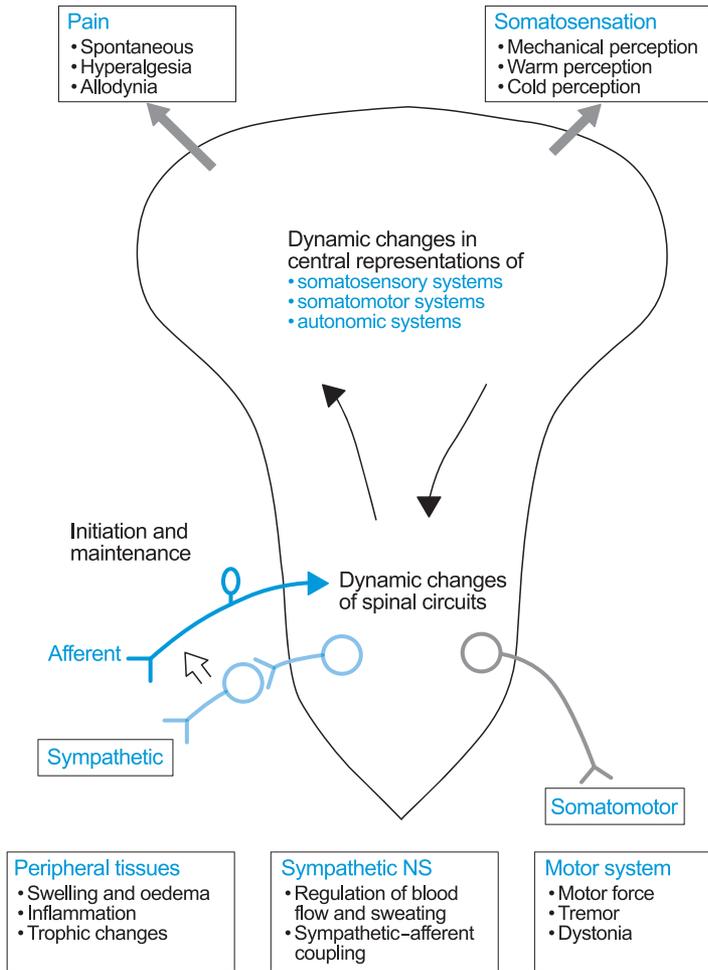


Figure 6. Schematic diagram of sensory, autonomic, and somatomotor changes in patients with CRPS I. Changes are triggered and possibly maintained by the nociceptive afferent input from the somatic and visceral body domains. Whether these central changes are reversible in patients with chronic CRPS I is unclear. The central changes possibly affect the endogenous control system of nociceptive impulse transmission. Coupling between the sympathetic neurons and the afferent neurons in the periphery (open arrow) is one component of the pain in patients with SMP. However, it seems to be unimportant in those without SMP. Note that SMP and pain that is not dependent on the sympathetic nervous system can exist in parallel in the same patient (adopted from Janig w 2000).

지는 않다. 특히 복합부위통증증후군 I형에서는 신경 손상이 없이 자율신경계 이상 증상이 발생하고 이는 급성기의 환자에서 이환지의 혈관 확장 현상은 피부에 분포하는 혈관 수축 교감신경 활동성의 기능 이상에서 기인한다고 생각된다. 또한 이환된 사지의 통증 부위보다 상부의 정맥혈에서

위축증이라는 병명이 사용되었으나 현재에는 이러한 교감신경과피술에 반응하지 않는 환자들이 많고 따라서 교감신경계의 활동성이 이러한 질병을 진단하는 데 필수 요소에서 제외되었다. 즉 신경병증성 통증은 교감신경계 매개 통증 (sympathetically maintained pain, SMP)과 sympatheti-

norepinephrine을 측정하였을 때 이 환지에서 감소된 결과를 보이는 것 등은 이환지에서 일어나는 교감신경계의 반사 작용의 이상을 나타낸다. 또한 동물실험에 의하면 말초신경손상 이후에 보이는 하나의 피부의 감각신경에서 보이는 교감신경계의 반사작용에 의한 반응은 이러한 자율신경계의 반응이 증추에서 기인한다는 것을 설명해 주는 것이다(39).

복합부위통증증후군 환자에서의 근전도나 신경전도검사상에 정상을 보이는 환자군에서 운동신경기능 이상 소견(신경 손상이 없이 발생하는 근력의 약화, 환자의 약 반수에서 발생하는 말단 사지의 진전 등은 두정엽(parietal lobe)에서 일어나는 병적인 감각운동계의 통합(sensorimotor integration)에 의해 발생한 운동 능력을 수행하는 과정에서의 증추신경계의 비정상적인 프로그래밍이라고 생각된다(32).

교감신경성 매개 통증 (Sympathetically Maintained Pain)과 복합부위통증증후군

복합부위통증증후군으로의 명칭 개정 이전에는 이러한 질병의 많은 환자에서 교감신경과피술 이후에 통증이 경감되는 것에 의거하여 반사성 교감신경

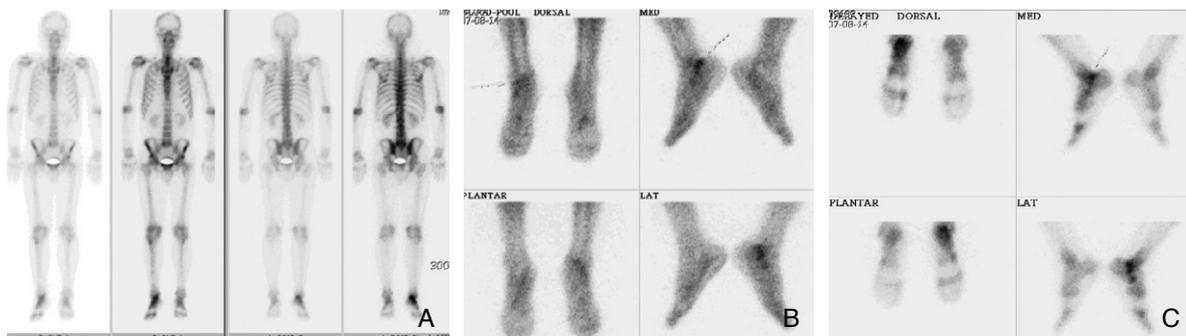


Figure 7. Three phase bone scan image of CRPS patient with pain duration of 13 months. Precipitating event was operation of right calcaneus fracture. Right ankle and whole metatarsophalangeal joints show hot uptake in blood pool and delayed image.

cally independent pain (SIP)으로 분류되며 복합부위통증 증후군 환자에서 개개인의 환자마다 교감신경계 관여 통증을 포함하고 있는 정도는 다르므로 교감신경과피술에 대한 치료 효과도 다양하다고 할 수 있다.

결론적으로 최근까지의 여러 연구들에 의하면 복합부위 통증증후군의 병태생리는 중추신경계에 있으며 이러한 질환은 자율신경계, 감각 및 운동신경계와 인지 및 감정 정보 (affective information)를 프로세싱하는 뇌피질 전역에서 일어나는 신경학적 질환이라고 인식되고 있으며 더불어 급성기에서는 신경인성 비정상적인 염증 반응이 이 질환을 일으키고 지속시키는 중요한 요소로 작용한다(Figure 6).

복합부위통증증후군과 심리학적 요인

대부분의 복합부위통증증후군 환자들은 임상적으로 의미있는 정도의 우울, 불안 등의 심리적인 고통을 겪는다. 많은 환자들은 통증에 의하여 점차 압도되며 일상생활조차도 많은 제한을 받게 된다. 따라서 이러한 환자들에게는 적절한 시기에 적절한 심리학적 정신과학적 치료를 병행하지 못하면 통증을 이기는 비정상적인 반응을 보이게 되며 이러한 면 때문에 복합부위통증증후군의 원인으로 심리적인 원인이 있을 가능성과 혹은 정신적인 질환이라고도 생각되기도 한다(40). 복합부위통증증후군의 진단에 있어 앞에서 언급한 것과 마찬가지로 전문가들 사이에서도 진단기준을 적용하는데 논란이 되고 있으며, 현재까지 통증 질환에 대한 인

식이 부족하고 통증을 전문으로 하는 의사들의 수가 적은 현실에서 이러한 환자에 대한 정확한 진단을 내리는 것이 어려운 경우도 있을 수 있다.

그러나 잘 디자인된 최근의 연구들에 의하면 심리적 증상은 이러한 질환의 원인이 아닌 결과라는 것이 입증되었고(41~43), 복합부위통증증후군 환자에서의 심리학적 요소에 대한 Covington의 결론을 인용하면 다음과 같다(44).

1. 복합부위통증증후군이 심인성이라는 이론을 뒷받침할 근거 자료가 없다.
2. 불안과 스트레스는 통각을 증가시키기 때문에 이완 요법이나 항우울제의 사용이 유용하다.
3. 복합부위통증증후군 환자들의 통증은 정신과적 문제를 야기할 수 있으나 정신과적 문제가 복합부위통증증후군을 만들지는 않으며,
4. 복합부위통증증후군 환자들의 비정상적인 행동은 대부분이 두려움, 절망, 위축 등에서 오는 것이고 심리적으로 병적인 상태를 의미하지 않으며,
5. 전환장애나 피병으로 진단된 사람들이 복합부위통증증후군이라고 잘못 진단되지는 않는다.

복합부위통증증후군 환자들은 우울, 불안, 성격 장애를 보이는 경우가 많으며 이는 다른 만성 통증 질환에서와 유사한 결과이다(45). 또한 만성적인 요통환자군에 비하여 복합부위통증증후군환자들에서 신체화 경향이 높이나 나타나는 경향이 있으나 다른 심리적 차이점은 보이지 않으며(46),

스트레스가 많은 생활 여건이 이러한 질병을 일으키는 위험요소로서 작용할 수 있다(43).

진단에 추가적인 정보를 주는 검사들

복합부위통증증후군이 앞에서 언급한 것과 같이 완전히 임상 증상과 증후로만 진단되어질 수 있는 질환이지만 몇가지 검사들은 이러한 환자들의 자율신경계, 감각 및 운동 신경계의 기능 이상을 확인하는 데 도움을 준다.

1. 삼상골스캔

(Three Phase Bone Scintigraphy)

삼상 모두에서 이환지의 혈류 증가를 보이는 경우에 진단적 가치가 있으며, 특히 지연상에서 이환지의 관절 주위로의 조영증강을 보이는 경우가 복합부위통증증후군을 진단하는 데 높은 감수성과 특이성을 보이는 결과이다(Figure 7). 그러나 이러한 소견이 진단에 결정적인 단서를 주지는 못한다.

2. 단순 방사선 사진

내골(endosteal), 골피질내 함몰(intracortical excavation)이나 골막하나 소주(trabecular)의 뼈 흡수(resorption), 점상 혹은 국소적인 광물질소실(demineralization)이나 골다공증 등이 복합부위통증증후군에 특징적인 소견이나 이러한 소견은 만성적인 일부 환자에서 보이고 간혹 급성기 환자에서도 나타나기도 한다.

3. 피부 온도 측정

피부온도의 측정은 혈관기능을 측정하는 쉬운 방법이며

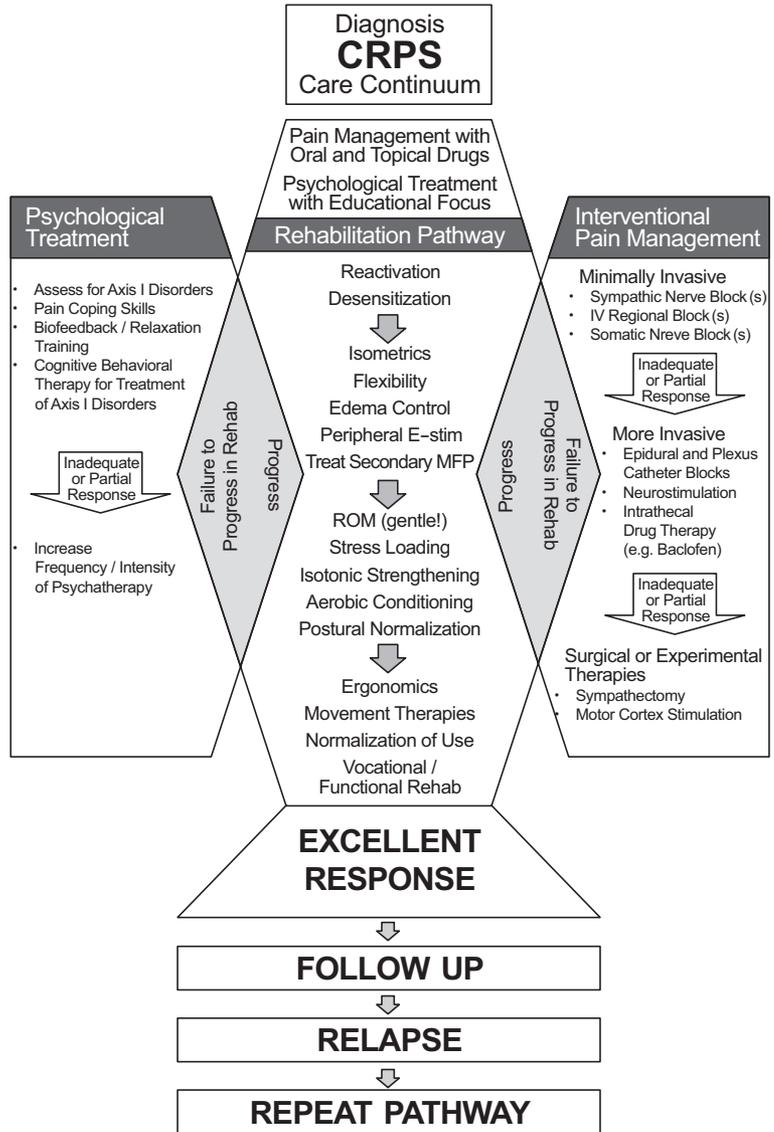


Figure 8. Treatment algorithm for CRPS (adopted from Stanton-Hicks M 2002).

실제로 임상적으로 복합부위통증증후군을 진단하는 데에 있어 가장 객관적인 데이터를 제공한다고 생각된다. 그러나 피부 온도는 환자의 개인 상태에 따라서도 차이가 나며(환자의 이학적 검사에서 편이나 알코올음으로 감각 검사를 하는 동안 환자가 이질통이나 감각과민을 느끼면 안정시에는 양측의 피부 온도 차이가 없던 환자에서 이학적 검사를 하



Figure 9. A CRPS patient suffering with 4 months of pain duration shows severe swelling of right hand (A). He had various interventional treatment including the sympathetic ganglion block as well as strong analgesics for 3 months, however his pain and swelling did not disappear. Spinal cord stimulation (SCS) was tried 5 months after the pain onset, his symptom was gradually improved. One month after the SCS his right hand swelling marked diminished (B) and he could get right hand grip (C).

는 중에는 현저한 온도 차이를 보인다), 또한 피부 온도를 측정하는 주위 환경의 온도에 의해서도 영향을 받는다. 필자가 시행한 한냉 부하(10℃ 물에 손목 이하 발목 이하를 1분간 담근 전후의 온도 측정) 이후에 피부 온도의 차이에 대한 연구에서 안정시에 시행하는 피부 온도의 차이에 대한 감수성과 특이성이 각각 33%, 93%이었으며 한냉 부하 이후 20분에서 특이성은 93%이면서 감수성이 83%로 증가하는 것을 확인하였다(13).

따라서 복합부위통증증후군 환자들의 피부 온도는 환자 자신의 교감신경계의 활동성과 주변 환경의 온도에 따라서 민감하게 달라지기 때문에 실온에서 안정시에 측정된 피부 온도의 차이가 없다고 실제로 양측의 피부 온도차이가 없는 것으로 단정짓는 것은 70% 정도의 오진의 가능성이 있다는 것을 알아야 하며 정확한 진단이 필요한 경우에는 한냉 부하 검사를 통하여 확인하는 것이 바람직하다고 할 수 있겠다.

4. 정량적 감각 검사(Quantitative Sensory Testing)

민말이집신경섬유(unmyelinated afferent fiber)와 마이집신경섬유(myelinated afferent fiber)의 기능 이상을 측정하기 위한 방법으로 온도에 대한 통증 역치를 정량적으로 측정하여 분석하고 또는 굵은 말이집신경섬유의 기능을 측정하기 위하여 진동 감각의 역치를 측정하나 복합부위통증증후군 환자에서는 진단에 도움을 줄 수 있는 결과를 나타내지는 않는다.

5. 자율신경 기능 측정

적외선 온도측정기(infrared thermometry), 레이저 도플러 혈류 측정기(laser Doppler flowmeter), 적외선 체열 촬영기(infrared thermography) 등을 이용하여 혈류 및 피부 온도를 측정할 수 있다. 또한 부종의 정도를 물에 담그어 차이가 나는 정도를 측정함으로써 객관적으로 측정하기도 한다.

복합부위통증증후군의 치료

아직까지 확실한 질병의 병태 생리가 밝혀지지 않았고 또한 객관적인 진단 기준이 없다는 것은 치료를 하는데 결정적이며 근본적인 어려움을 준다. 따라서 복합부위통증증후군 자체 질환의 치료에 대한 계획을 세우는 데에는 기존의 다른 신경병증성 통증의 치료 결과에 근거하여 이루어져야 하며 아직까지는 말초신경손상 동물실험의 결과에서 추론된 병태생리학적 기전을 근거로 실제 임상에서 복합부위통증증후군 환자를 치료하는 데 적용해야 한다.

복합부위통증증후군의 치료의 목적은 이환된 사지의 완전한 기능의 회복에 있다고 할 수 있으며 마취통증의학과, 정형외과, 신경외과, 재활의학과, 정신과, 심리학자 등 다과적인 협조 하에 이루어져야 한다.

치료는 가능한 초기에 시작되는 것이 중요하며 통증 치료, 심리적 치료 및 재활치료가 조화롭게 이루어지는 것이 이상적이다(Figure 8)(47).

1. 약물치료

현재까지는 신경병증성 통증 환자의 치료에서 얻은 경험을 바탕으로 이러한 환자들의 치료에 적용한다.

(1) 비스테로이드성 소염진통제

(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

비스테로이드성 소염진통제는 cyclooxygenase를 비가역적으로 억제시켜서 통증 유발 물질의 생산을 경감시키므로 복합부위통증증후군의 조기의 혹은 경미한 증상이 있을 경우에 사용되어 질 수 있다. 그러나 치료 용량에서 증상의 경감을 주기 못할 때는 사용을 중단하고 다른 종류의 약물로 대체한다.

(2) 마약성진통제

마약성 진통제의 사용은 아직 논란이 있다. 신경병증성 통증에 효과적이지 않다는 보고와는 다르게 대상포진후 신경통이나 다른 신경병증성 통증 환자에서 유용함을 보고하는 경우들이 있고(48, 49), 복합부위통증증후군 환자에서의 마약성 진통제의 사용은 가능하며 다른 약물로 충분한 진통효과를 보이지 않는 경우에 즉각적으로 투여해 볼 수 있는 약물로 생각된다.

(3) 항우울제

삼환계 항우울제(amitriptyline, desipramine, nortriptyline) 등이 척수 손상 이후의 신경병증과 대상포진후신경통에 효과적이었다는 것을 근거로 사용해 볼 수 있다(50, 51).

(4) 세포막 안정제

발작성의 전격통이 있는 경우에 항정간제, 국소마취제, 항부정맥 약물 등이 효과가 있을 것으로 추정된다. 항정간제로 carbamazepine, phenytoin, valproic acid 등이 사용되어지고 gabapentin, pregabalin 등이 사용된다(52~54).

(5) GABA (gamma-aminobutyric acid) 작용제

일차 억제 신경전달물질로 baclofen이나 benzodiazepine 등이 사용된다(55).

(6) Corticosteroids

경구로 투여한 prednisone 10mg 하루 세번의 투여로 급성기 복합부위통증증후군 환자의 증상 호전을 보인 연구가

있다(56).

(7) N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 차단제

임상적으로 사용 가능한 NMDA 수용체 차단제는 케타민과 dextromethorphan, memantine이 있다. Ketamine의 고용량의 수 일간의 투여로 효과적인 치료가 되었다는 보고가 있다(57, 58).

(8) Capsaicin

국소적으로 도포한 capsaicin 크림이 대상포진 후 신경통이나 당뇨병성 신경병증에서 효과가 있음이 보고된 것을 근거로 국소적으로 감각 과민이 있는 부위에 사용해 볼 수 있다(59).

(9) 기타 약물

Free radical scavenger로 dimethylsulfoxide (DMSO)를 국소적으로 도포하거나 N-acetylcystein를 경구 투여한 보고들이 있다(60). 또한 alpha-1-adrenoceptor agonist 인 clonidine을 이용한 정맥부위마취가 무릎 통증을 가진 복합부위통증증후군 환자의 통증 경감에 효과가 있다고 보고된다(61).

2. 중재적 통증 치료법

약물요법에 의하여 통증 조절이 어려운 경우에는 교감신경차단, 경막외신경차단, 말초부위신경차단, 관절강내주사요법 등의 신경차단요법을 시행하거나 정맥내 lidocaine이나 ketamine 점적법을 시행할 수 있다(57, 58, 62, 63). 이러한 시술들에 의하여도 통증 조절이 어렵거나 교감신경계 이상 증상이 경감되지 않는 경우에는 척수자극기 시술을 고려하여 적극적인 통증 치료를 통하여 재활치료를 원활히 받을 수 있도록 한다(64, 65). 또한 척수 약물 투여 펌프(implanted spinal medication pump)를 이용한 약물 지속 주입이나 뇌 운동 피질 자극술(motor cortex stimulation), 시상 자극술(deep brain stimulation) 등의 침습적인 치료들도 난치성 환자에서 행해질 수 있다.

교감신경차단의 경우 화끈거리는 양상의 통증 뿐 아니라 이질통이나 감각과민의 감소에도 효과적이며 일반적으로 조기의 환자에서 효과적인 경우가 많다. 상지의 경우 흉부 교감신경절차단술, 하지의 경우 요부교감신경절차단술을

시행하며 국소 마취제를 투여하여 효과가 인정되는 경우 신경과과제를 사용하여 장시간의 효과를 기한다. 또한 지속적인 말초신경지 차단이나 경막외차단이 말초 신경 및 척수의 과감작을 감소시키는 데 역할을 할 것으로 기대된다. 더불어 상지의 경우 경부경막외강, 하지의 경우 요부 경막외강을 통하여 지속적으로 약물을 주입함으로써 단기간 동안의 재활운동치료를 받는 데 도움을 줄 수 있다.

척수자극기는 척수에서 통증전달 신경의 감수성을 떨어뜨리고 교감신경계의 과도한 활동성을 억제하며 상척수 부위에서 전달되는 통증 억제 신경의 증강효과가 기대되는 치료법이다(Figure 9).

결 론

복합부위통증증후군은 통증 전문가들에게도 불가사이한 질환으로 생각되어질 정도로 진단과 치료에 있어 어려움이 있는 질환이다. 20세기 말로 들어서면서 신경 손상 및 허혈 등에 의한 신경병증성 통증 모델을 기본으로 한 많은 동물 실험 결과 덕분에 만성적인 신경병증성 통증이 신경의 성형 과정에 의해 발생하는 신경계의 질환으로 인식되어지면서 복합부위통증증후군에 대한 이해가 높아지고는 있으나 통증이 주관적인 감각이라는 특성 때문에 적절한 진단과 치료가 이루어지지 않는 경우들이 있다. 앞에서 언급한 치료들은 현재까지는 각 전문 의사들의 지식과 경험에 의하여 행해지고 있고 자칫 이러한 환자들의 통증의 과도한 표현이 정신적인 원인에 의한 신체화 경향으로 해석되어지는 경우도 있기 때문에 통증 전문의사들의 정확한 진단이 필요하며 조기의 다과적인 치료가 이루어지는 것이 환자에게 최상의 치료 결과를 가져다 주는 길이다.

참고문헌

- Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864. Clin Orthop Relat Res 2007; 458: 35-39.
- Evan JA. Reflex sympathetic dystrophy. Surg Gynecol Obstet 1946; 82: 36-43.
- Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 1995; 63: 127-133.
- Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. Pain 1999; 80: 539-544.
- Galer BS, Bruehl S, Harden RN. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. Clin J Pain. 1998; 14: 48-54.
- Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK, Stanton-Hicks M. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed diagnostic criteria. Pain 1999; 81: 147-154.
- Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. Pain Med 2007; 8: 326-331.
- Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? Pain 1999; 83: 211-219.
- Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic painL the Neuro-pathic Pain Scale. Neurology 1997; 48: 332-338.
- Price DD, Long S, Huitt C. Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. Pain 1992; 49: 163-173.
- Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. Pain 1999; 80: 171-177.
- Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Complex regional pain syndrome - diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. Spinal Cord 2003; 41: 61-75.
- Park EJ, Han KR, Chae YJ, Jeong WH, Kim C. Cold stress thermography in the diagnosis of complex regional pain syndrome type 1. The Korean Journal of Pain 2006; 19: 150-163.
- Deuschl G, Blumberg H, Lucking CH. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. Arch Neurol 1991; 48: 1247-1252.
- Park TJ, Martin GM, Magness JL, Kavanaugh GJ. Reflex sympathetic dystrophy. Review of 140 cases. Minn Med 1970; 53: 507-512.
- Sudeck P. Über die acute entzündliche Knochenatrophie. Arch Kin Chir 1900; 62: 147-156.
- Calder JS, Holten I, McAllister RM. Evidence for immune system involvement in reflex sympathetic dystrophy. J Hand Surg [Br] 1998; 23: 147-150.
- van der Laan L, Goris RJ. Reflex sympathetic dystrophy. An exaggerated regional inflammatory response? Hand Clin 1997; 13: 373-385.

19. Renier JC Bregeon C, Basle M, Seret P, Acquaviva P, Schiano A, Serratrice G, Amor B, May V, Delcambre B, D'Eshoughes JR, Vincent G, Ducastelle, Pawlowsky. The joint in algodystrophy. Joint fluid, synovium, cartilage. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1983; 50: 255-260.
20. Graif M Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 262-265.
21. Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 91: 251-257.
22. Huygen FJ, De Bruijn AG, Groeneweg JG, Klein J, Zijlstra FJ. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 47-51.
23. Baron R Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia, and vasodilatation. *Neurology* 1999; 52: 923-932.
24. Elam M, Olausson B, Skarphedinsson JO, Wallin BG. Does sympathetic nerve discharge affect the firing of polymodal C-fibre afferents in humans? *Brain* 1999; 122: 2237-2244.
25. Jänig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res* 1996; 113: 161-184.
26. Eclachlan Em, Janig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-546.
27. Baron R, Levein JD, Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the pain? *Muscle Nerve* 1999; 22: 678-695.
28. Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1655-1660.
29. Drummond PD, Finch PM, Skipworth S, Blockey P. Pain increases during sympathetic arousal in patients with complex regional pain syndrome. *Neurology* 2001; 57: 1296-1303.
30. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
31. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen J. Pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 669-681.
32. Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? *The Lancet Neurology* 2003; 2: 687-697.
33. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1769.
34. Schwartzman RJ. Pathophysiology of complex regional pain syndrome *The pain Practitioner* 2007; 17: 10-19.
35. England S, Bevan S, Docherty RJ. PGE2 modulates the tetrodotoxin resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurons via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. *J Physiol* 1996; 495: 429-440.
36. Ji RR, Kohno T, Moore KA Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms: *Trends in Neuroscience* 2003; 26: 696-705.
37. Kurvers Ha Skin blood flow abnormalities in a rat model of neuropathic pain: result of decreased sympathetic vasoconstrictor outflow? *J Auton Nerv Syst* 1997; 63: 19-29.
38. Wakisaka S, Kajander KC, Bennett GJ. Abnormal skin temperature and abnormal sympathetic vasomotor innervations in an experimental painful peripheral neuropathy. *Pain* 1991; 46: 299-313.
39. Blumberg H, Jänig W. Reflex patterns in postganglionic vasoconstrictor neurons following chronic nerve lesions. *J Auton Nerv Syst* 1985; 14: 157-180.
40. Verdugo RJ, Ochoa JL. Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature. *Muscle Nerve* 2000; 23: 198-205.
41. Ciccone DS, Bandilla EB, Wu W. Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1997; 71: 323-333.
42. Van der Laan L, van Spaendonck K, horstink MW, Goris RF. The symptom checklist-90 revised questionnaire: no psychological profiles in complex regional pain syndrome-dystonia. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 357-362.
43. Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 1998; 14: 143-147.
44. Monti DA, Herring CL, Schwartzman RJ Personality assessment of patients with complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 1998; 14: 295-302.
45. Bruehl S Husfeldt B, Lubenow TR Nath H, Ivankovich AD. Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSK chronic pain patients. *Pain* 1996; 67: 107-114.
46. Bruehl S Husfeldt B, Lubenow TR Nath H, Ivankovich AD. Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSK chronic pain patients. *Pain* 1996; 67: 107-114.
47. Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, Carr DB, Harden RN, Hassenbusch SJ, Lubenow TR, Oakley JC, Racz GB, Raj PP, Rauck RL, Rezaei AR. An updated interdisciplinary clinical aptheway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Practice* 2002; 2: 1-16.
48. Rowbotham MC, Reisner Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of psiotherpeitic neuralgia. *Neurology* 1991; 41: 1024-1028.

49. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: a new hypothesis derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990; 43: 273-286.
50. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988; 38: 1427-1432.
51. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 88: 1547-1560.
52. Gore M, Sadosky A, Tai KS, Stacey B. A retrospective evaluation of the use of gabapentin and pregabalin in patients with postherpetic neuralgia in usual-care settings. *Clin Ther* 2007; 29: 1655-1670.
53. Chaturvedi SK. Phenytoin in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1989; 36: 379-380.
54. Mellick GA, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symp Manage* 1995; 10: 265-266.
55. Zuniga RE, Perera S, Abram SE. Intrathecal baclofen: a useful agent in the treatment of well-established complex regional pain syndrome. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 90-93.
56. Bianchi C, Rossi S, Turi S, Brambilla A, Felisari G, Mascheri D. Long-term functional outcome measures in corticosteroid-treated complex regional pain syndrome. *Eura Medicophys* 2006; 42: 103-111.
57. Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, Nohe B, Dieterich HJ, Grothusen J, Altemeyer KH, Unertl K, Schwartzman RJ. A pilot open-label study of the efficacy of subanesthetic isomeric S(+)-ketamine in refractory CRPS patients. *Pain Med* 2008; 9: 44-54.
58. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2004; 5: 263-275.
59. Robbins WR, Staats PS, Levine J, Fields HL, Allen RW, Campbell JN, Pappagallo M. Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin: preliminary report. *Anesth Analg* 1998; 86: 579-583.
60. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ, Zuidhof AJ. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003; 102: 297-307.
61. Reuben SS, Sklar J. Intravenous regional anesthesia with clonidine in the management of complex regional pain syndrome of the knee. *J Clin Anesth* 2002; 14: 87-91.
62. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology* 2000; 92: 75-83.
63. Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002; 18: 216-233.
64. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M. Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2008; 108: 292-298.
65. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: manifestations and the role of neurostimulation in its management. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(4S): S20-24(Review).



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 만성 통증 질환 중 발생기전 및 진단 등에 대하여 다양한 견해와 학설이 제시되어 왔던 복합부위통증증후군에 대하여 체계적으로 잘 정리하였다. 임상 부분은 필자의 많은 경험을 토대로 기술하고 있다. 부분적으로 주관적 해석이나 주장이 게재되어 있으나 복합부위통증증후군에 대한 구체적 임상적 진단 및 치료에 난맥상을 보이고 있는 점을 감안하면 인정할 만한 하나의 중요한 지침을 제시하고 있다고 판단된다. 이 질환의 발생 기전은 원인 질환이 중추신경계의 기능이상으로 말초 부위에 기능적 병변을 초래하여 통증이 이차적으로 발생하고 있다는 점을 유념한다면, 정확한 진단과 더불어 치료에 있어서도 관련된 전문과 의사들이 적극적으로 모든 전문분야의 협력체제(multidisciplinary approach)로 접근하여야 함이 강조된다. 본 의학강좌는 만성 통증 환자를 많이 접해보지 못한 의사들이 초기에 이러한 환자를 감별하는 데 도움이 될 것으로 생각됨과 동시에, 이 질환에 대한 연구가 지속되어 보다 쉽고 명확하게 진단을 내릴 수 있는 결과들이 제시됨으로써 조기진단과 치료로 지금보다 좋은 성과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

[정리: 편집위원회]