

류마티스 질환의 만성통증에 대한 중추성감작의 역할

이혜순

한양대학교 의과대학 구리병원 류마티스내과

The Role of Central Sensitization in Chronic Pain of Rheumatic Diseases

Hye-Soon Lee

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

Pain is the most common symptom of almost all rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, fibromyalgia, and others. In addition to commonly known peripheral or nociceptive pain mechanisms, central sensitization plays an essential and significant role as a cause of chronic pain in rheumatic diseases. Chronic pain is also associated with several psychiatric diseases such as depression and anxiety disorders and other various central pain maladies such as irritable bowel syndrome and temporomandibular joint disorder. Therefore, many researchers and clinicians have inferred that similar therapeutic strategies may be employed against this spectrum of disorders. Utilizing recently gained understanding of chronic pain mechanisms will allow a targeted therapeutic approach to individuals who have rheumatologic disease with different spectrum of symptomatic severity and disability.

Key Words: Rheumatic Diseases; Chronic Pain; Central Nervous System Sensitization; Mental Disorders

Correspondence to: Hye-Soon Lee
우471-701, 경기도 구리시 경춘로 153,
한양대학교 구리병원 류마티스내과
Division of Rheumatology, Department of
Internal Medicine, Hanyang University
Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro,
Guri 471-701, Korea
Tel: +82-31-560-2114
Fax: +82-31-553-7369
E-mail: lhsberon@hanyang.ac.kr

Received 9 March 2014
Revised 15 April 2014
Accepted 19 April 2014

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.

서 론

류마티스 질환은 대부분 관절과 주변 조직의 병변으로 인하여 관절통을 유발한다. 류마티스관절염, 루푸스와 같은 자가면역질환을 비롯한 염증성 관절염의 원인과 종류는 수십 가지에 이른다. 또한 고령화 사회로 접어들면서 급격히 유병률이 증가하고 있는 골관절염(퇴행성관절염)과 만성통증을 특징으로 하는 섬유근통도 대표적인 류마티스 질환들이다. 이러한 질환들의 가장 큰 공통적인 특징은 '통증'이다. 거의 대부분의 류마티스 환자는 통증을 주스로 병원을 찾게 되며 통증으로 인한 고통과 삶의 질 저하는 류마티스 질환 치료에 있어서 매우 중요한 문제이다. 지난 수십 년간 류마티스 내과학은 병리기전, 진단, 치료 등의 측면에서 눈부시게 발전하였으며 그 결과 류마티스 질환의 병태생리에 기반한 새로운 신약과

생물학적 제제 개발에 이르게 되었다. 이러한 노력의 결과로 질환 자체의 면역학적 또는 염증성 병리현상으로 인한 통증은 매우 효과적으로 조절할 수 있게 되었다. 그러나 일부 환자군에서는 염증이나 손상이 치유되어도 지속적으로 통증을 호소하는 경우를 임상에서는 흔히 접하게 된다. 이런 경우에는 기저 질환의 하나의 증상으로서의 통증이 아닌 '만성통증'이라는 또 다른 개별질환으로 접근해야 할 것이다[1]. 또한 대부분의 류마티스 질환은 완치가 힘든 만성적인 경과를 보이는 질환들로서 우울증을 비롯한 다양한 정신의학적 문제들이 동반될 가능성이 많은 것으로 나타나고 있다. 따라서 이러한 문제들이 만성통증과 밀접한 연관성을 보이며 질병의 경과와 치료반응에도 상호영향을 주고 있다[2].

류마티스 내과학 영역에서 그동안 간과되었던 류마티스 질환의 만성통증에 관한 논의가 최근 들어서 이루어지기 시작하였다. 여기

에서는 류마티스 질환에서 발생하는 만성통증의 발생기전과 동반되는 다양한 정신의학적 문제들에 관하여 고찰하고 적절한 치료에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 류마티스 질환의 통증의 분류 및 감별진단

류마티스 질환은 각각의 질환별로 통증의 양상이 다르며 이는 초기 진단 시 중요한 단서를 제공한다. 따라서 정확한 병력청취와 신체검진을 통하여 류마티스 질환의 통증을 분류하여 감별진단을 할 필요가 있다. 또한 같은 질환을 가진 환자에서도 통증의 기전, 악화요인, 동반증상은 매우 복잡하고 다양하므로 환자의 개별적 접근을 통하여 적절한 치료가 이루어지도록 해야 할 것이다. 우선 병력청취를 통한 통증의 분류(급성과 만성통증, 염증성과 기계적 통증, 국소적과 광범위 통증) (Table 1)와 통증을 일으키는 기전에 따른 분류(말초성, 신경병성 및 중추성 통증)에 대하여 알아보도록 한다(Table 2).

Table 1. Classification of pain in rheumatic diseases according to history taking and physical examination

Classification	Examples
Acute versus chronic	
Acute	Gout, pseudogout, acute vertebral compression fracture
Chronic	Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, fibromyalgia
Inflammatory versus mechanical	
Inflammatory	Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis
Mechanical	Osteoarthritis
Localized versus widespread	
Localized	Tenosynovitis, bursitis, myofascial pain syndrome, rheumatoid arthritis, osteoarthritis
Widespread	Fibromyalgia

Table 2. Classification of chronic pain according to mechanistic characteristics

	Mechanism	Examples	Therapy
Peripheral (nociceptive)	Inflammation or tissue damage in peripheral joints	Osteoarthritis Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis	NSAID, glucocorticoid, DMARDs
Neuropathic	Damage or entrapment of peripheral nerve	Carpal tunnel syndrome Diabetic neuropathy Post-herpetic neuralgia	TCA, neuroactive compounds
Central (non-nociceptive)	Central sensitization	Fibromyalgia Irritable bowel syndrome Tension headache	

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs; TCA, tricyclic antidepressant.

1) 급성통증과 만성통증

가장 대표적인 통증 양상의 분류는 급성통증과 만성통증이다. 통풍, 가성통풍, 급성 척추압박골절과 같이 갑작스럽게 심한 통증이 시작되고 수일에서 수 주 내에 소실되는 질환들이 급성통증을 일으키는 대표적인 류마티스 질환들이다. 이들을 제외하면 대부분의 류마티스 질환은 3개월 이상의 만성적인 통증을 초래하게 된다. 만성통증은 단순히 급성통증이 오랫동안 지속되는 것이 아니라 중추신경계의 통증조절 이상이 밀접하게 관여하며 신체적, 정신적, 정서적, 사회적 요소 등이 복합적으로 관여한다. 또한 자율신경계와 내분비 호르몬의 조절 등 다양한 병리기전이 만성통증에 영향을 주는 것으로 알려지고 있다[1,3].

2) 염증성 통증과 기계적 통증

또 다른 통증의 분류는 염증성 통증과 기계적 통증이다. 염증성 통증은 류마티스관절염, 루푸스와 같은 자가면역질환과 강직성척추염을 비롯한 척추관절염 질환군의 특징으로서 밤이나 아침과 같이 활동을 하지 않을 때 통증이 심해지고 반대로 움직이면 통증이 소실된다. 대부분 1시간 이상 지속되는 조조강직을 호소하며 이러한 증상이 있으면 염증성 관절염 진단을 위한 다양한 검사를 수행하게 된다. 반면, 기계적 통증은 주로 활동을 하게 되면 통증이 생기고 쉬면 사라지는 것을 특징으로 한다. 대표적으로 골관절염이 여기에 해당되며 이 경우에도 조조강직이 있지만 대부분 10분 이내 이므로 류마티스관절염과 같은 염증성 통증과는 구분된다.

3) 국소적 통증과 광범위 통증

류마티스관절염을 비롯한 대부분의 류마티스 질환은 침범된 관절 및 관절 주변이 아픈 국소적 통증을 호소한다. 하지만 섬유근통은 특징적으로 광범위한 만성전신통증을 보이는 질환이다. 만성전신통증은 신체의 좌우측 부위와 허리를 기준으로 상하 부위에 3개월 이상 지속되는 통증으로 정의한다. 류마티스관절염이나 골관절염과 같이 만성적인 경과를 보이는 류마티스 질환 환자 중에서 일부는 섬유근통을 동반하며 이 경우에는 광범위한 전신통증을 보

이게 된다.

4) 통증 기전에 따른 분류

류마티스 질환의 통증은 그 기전에 따라 세 가지로 분류할 수 있다(Table 2)[3]. 첫 번째로는 관절내의 염증이나 조직손상에 의하여 일차 통각수용체(nociceptive receptor)가 활성화되면서 발생하는 말초성 통증(peripheral 또는 nociceptive pain)으로서 대부분의 류마티스 질환의 일차적인 통증의 기전이다. 두 번째로는 신경병성(neuropathic) 통증으로서 신경계의 일차적 병변이나 기능이상에 의해 시작되거나 발생한 통증(pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nerve system)으로 정의되며[4], 류마티스 질환 중에는 손목터널증후군(carpal tunnel syndrome)이 해당되며 그 외 질환으로는 당뇨병성 신경병증 등이 있다. 세 번째 중추성 통증(central pain)은 통증전달경로 중에서 중추신경계의 이상감작(중추성감작, central sensitization)에 의하여 발생하는 통증으로서 말초에 유해한 자극이 없음에도 불구하고 통증을 과도하고 민감하게 느끼게 되며 대표적으로 섬유근통이 해당된다.

말초성 통증의 경우에는 조직의 손상이 회복되면 사라지지만 신경병성 통증과 중추성 통증의 경우에는 만성통증으로 진행하게 된다. 류마티스 질환의 통증을 기전에 따라 분류하기는 하지만 만성통증의 경우에는 다양한 기전이 복합적으로 작용하는 경우도 흔히 있으므로 질환별, 시기별, 환자별로 개별적인 평가가 이루어져야 한다.

2. 류마티스 질환의 만성통증과 중추성감작

대부분의 류마티스 질환 환자에서는 관절염의 염증 및 손상 정도가 통증과 밀접한 관련을 보인다. 하지만 아무리 심각한 손상이 있는 환자라고 하더라도 통증이 미미한 경우도 있으며 그 반대로 관절염이 조절된 이후에도 지속적으로 심한 통증을 호소하는 경우도 흔하며 급성 국소통증으로 시작한 통증이 만성 전신통증으로 진행되는 경우도 있다. 이러한 류마티스 질환의 전신적 만성통증으로의 이행은 위에서 언급한 중추성감작이 중요한 기전으로 작용하며 이에 대하여 좀 더 자세히 살펴보고자 한다.

1) 정상적인 통증 전달 경로

일반적으로 통증의 전달은 조직의 손상에 의한 일차 통각수용체(nociceptive receptor)의 활성화에 의해 유발된다. 이후 배쪽뿌리신경절(dorsal root ganglion)을 거쳐 척수 배쪽 뿔(dorsal horn) 안에 위치해 있는 척수 쪽 신경종말로 전달된다(Fig. 1)[5,6]. 신경종말에서는 시냅스 안으로 신경전달물질을 분비하여 2차 신경세포를 흥분시켜 통증신호를 뇌 쪽으로 전달하게 된다. 이때의 신경전달물질은 글루타메이트(glutamate)와 substance P가 주된 역할을 할 것으로 생각된다[7]. 이후 뇌의 통증전달 영역(pain-processing matrix)으로 전달되어 통증을 인지하게 된다. 1차 및 2차 감각피질(primary and secondary somatosensory cortex), 뇌 섬(insular), 대상피질(anterior and mid-cingulate cortex), 대상회(posterior cingulate gyrus) 그리고 시상(thalamus) 등이 통증 인지의 주된 영역으로서 감각피질(somatosensory cortex)과 변연계(limbic)와 연관된 뇌의

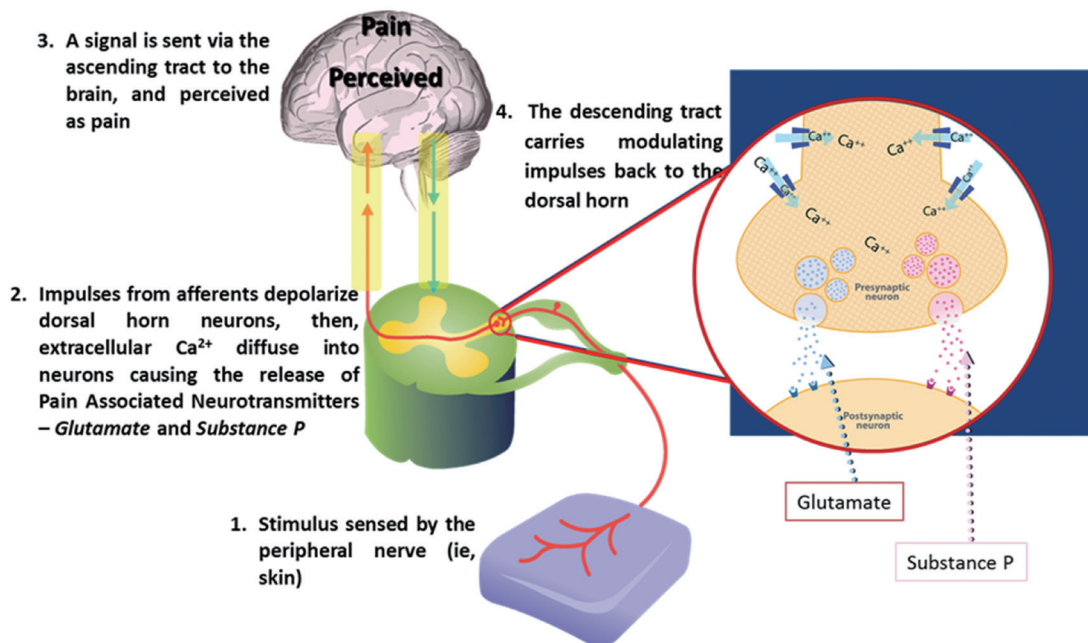


Fig. 1. Normal pain processing pathway. Modified from Ref. 6 with permission from Wolters Kluwer Health.

Table 3. Neurotransmitters in the central nervous system that facilitate or inhibit pain transmission

Facilitation	Inhibition
Substance P	Norepinephrine-serotonin
Glutamate and excitatory amino acids	Dopamine
Serotonin (5HT _{2A} , 3a)	GABA
Nerve growth factor	Cannabinoids
	Adenosine

GABA, gamma-aminobutyric acid.

다양한 구조가 통증조절에 관련되어 있다. 뇌에서 통증을 인지한 후에는 정상적으로는 하행통각(descending analgesia) 경로의 활성화로 인하여 통증의 상부 전달을 차단한다. 하행통각 경로는 아편유사체에 반응하는 것(opioidergic)과 세로토닌/노르에피네프린에 반응하는 것(serotonergic/noradrenergic)이 있다. 중추신경계에서 substance P, glutamate, nerve growth factor 등은 통증을 증가시키고 norepinephrine-serotonin, dopamine, GABA 등은 통증을 감소시키는 신경전달 물질들이다(Table 3).

2) 중추성감작

만성통증 환자에서 통증에 대하여 더 민감하게 반응하고 통증을 더 증폭시키는 중추신경계의 통증조절이상을 중추성감작(central sensitization)이라고 하며 다른 말로 central augmentation, central amplification, centralized pain 등으로 혼용되어 불리기도 한다. 이러한 중추신경계의 이상으로 생기는 대표적인 질환이 섬유근통, 악관절이상(temporomandibular joint disorder, TMJD), 과민성대장증후군, 방광염(interstitial cystitis)으로서 통증을 일으킬 만한 신체의 구조적인 이상 없이 통증이 생기는 질환들이다. 이들 질환은 공통적으로 무해자극통증(allodynia)과 통각과민(hyperalgesia) 현상이 나타난다. 무해자극통증이란 가벼운 접촉과 같은 비통증성 자극에조차 통증을 느끼는 것이며 통각과민은 아픈 자극이 정상인들보다 더 큰 강도로 느껴지는 것을 뜻한다. 만성통증에서 나타나는 이러한 과도한 통증이 일어나는 기전 중 하나는 하행통각 경로의 활성화 감소이며, 주로 세로토닌/노르에피네프린에 반응하는 경로의 결핍 때문일 가능성이 높다고 알려져 있다.

이러한 질환이 잘 생길 수 있는 위험요소로는 여성, 유전적 요인, 유년기의 정신적 트라우마, 가족력, 이전에 다발성 통증, 피로감, 수면장애, 우울증과 같은 정신과적인 문제가 있었던 경우 등이 있다. 이러한 위험요소를 가지고 있는 사람에게서 신체 일부의 통증을 비롯한 이상 소견이 생기면 중추신경계의 통증조절이상이 생기고 결국에는 만성 광범위통증으로 발전하게 된다[8].

3) 중추성 통증을 보이는 류마티스 질환

류마티스 질환 환자에서 약 5-30%에서 섬유근통이 동반되는 것

으로 알려져 있으며, 이는 일반인(2%)에 비하여 훨씬 높은 빈도이다. 이는 만성적인 경과를 보이면서 질환의 통증과 스트레스가 중추신경계의 통증조절 기능에 이상을 초래하여 만성통증을 유발하며 2차성 섬유근통을 일으키는 것으로 생각된다. 또한 류마티스 질환에서 분비되는 염증 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)도 중추신경계에 작용하여 중추성감작에 영향을 준다.

(1) 골관절염(osteoarthritis)

골관절염은 관절 연골의 파괴가 주된 기전으로 발생하지만 연골에는 신경이 분포되어 있지 않으므로 통증은 연골 이외의 다른 다양한 관절 내 구조에서 기인한다. 즉, 연골하 뼈(subchondral bone), 활막(synovium), 건이나 인대, 근육 등에 있는 말초신경(nociceptor)의 자극에 의하여 통증이 발생한다. 한편 골관절염은 방사선허학적으로 본 관절염 진행 정도와 통증의 정도가 항상 일치하지는 않는다. 방사선허학적으로 중등도 이상의 관절염 소견이 있는 환자의 약 30-50%에서는 통증이 없으며, 반대로 심한 통증을 호소하는 약 10%의 환자에서는 방사선허학적으로 정상이라는 보고도 있다[8]. 최근에는 이러한 골관절염의 통증이 중추성감작에 기인한다는 다양한 연구를 근거로 duloxetine과 같은 중추성 통증에 효과적인 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)가 골관절염의 치료에도 사용되고 있다.

(2) 루푸스(systemic lupus erythematosus)

루푸스는 류마티스 질환 중에서 2차성 섬유근통이 동반되는 대표적인 질환으로서 약 20% 정도에 이른다[9]. 이러한 섬유근통의 동반은 루푸스 자체의 질병 활성도와 함께 삶의 질에 중요한 결정요소로 작용한다. 때로는 신경정신 루푸스(neuropsychiatric lupus)의 정신과적 증상과 섬유근통의 구분이 힘든 경우도 있다. 따라서 루푸스 자체의 치료뿐만 아니라 동반된 섬유근통 여부를 확인하고 이에 대한 치료도 고려해야 할 것이다.

(3) 류마티스관절염(rheumatoid arthritis)

류마티스관절염의 통증은 주로는 관절의 심한 염증성 병변으로 인한 것으로 생각되지만 염증이 소실된 후에도 지속적으로 통증을 호소하는 환자에서는 중추성감작에 의한 통증의 가능성을 생각해야 한다. 실제로 류마티스관절염 환자에서는 관절염이 없는 부위에서도 통각 과민현상이 관찰되며 2차성 섬유근통의 빈도도 약 20% 정도로 보고되었다[10]. 중추성감작에 의하여 통증이 심한 류마티스관절염 환자는 전통적인 질병활성도 측정 도구인 disease activity score in 28 joints (DAS28)에서도 높은 수치를 보인다. 왜냐하면 이 도구에는 환자가 호소하는 통증의 정도를 반영하도록 되어있기 때문에 관절염이 심한 경우와 혼동될 수가 있으므로 주의가 필요하다. 이러한 경우에는 류마티스관절염 치료제인 disease

modifying antirheumatic drugs (DMARDs)로는 통증이 조절되지 않을 것이며, 적절한 중추성 통증 치료제를 사용하는 것이 바람직할 것이다.

(4) 섬유근통(fibromyalgia)

섬유근통은 중추성감작으로 인하여 발생하는 대표적인 만성 광범위 통증 질환이다. 그러나 다른 류마티스 질환들에서 나타나는 면역학적 이상 또는 염증소견이 보이지 않아 진단이 모호한 경우가 많이 있다. 국내의 조사에 따르면 섬유근통의 유병률은 약 2% 내외로서 류마티스관절염(1%)보다 흔하며, 류마티스 내과 외래 환자의 약 20%를 차지하는 비교적 흔하고 중요한 질환이다. 섬유근통은 통증 이외에도 수면장애, 피로감, 우울증과 같은 기분장애, 두통, 야간뇨, 과민성대장증상 등의 다양한 신체증상을 동반하는 질환이다. 특징적인 검사소견의 이상이 없고 기질적인 이상이 증명되지 않기 때문에 섬유근통을 독립적인 질환이 아닌 신체형 장애(somatoform disorder)의 하나로 보는 견해도 있다[2]. 하지만 류마티스 내과 영역에서는 다양한 신체적 증상을 동반한 만성 광범위통증을 보이는 환자를 섬유근통으로 분류(2010년 ACR criteria)하고 이 환자들의 병인을 밝히고 증상을 개선시키고자 하는 노력을 하고 있다[11].

최근에는 다양한 영상의학기술을 이용하여 섬유근통을 비롯한 만성통증 환자에서 중추신경계통의 통증조절에 이상이 있음을 객관적으로 증명하고 있다. 자기공명기능뇌영상(functional magnetic resonance imaging) 또는 단일광자방출단층촬영술(single-photon emission computed tomography, SPECT)과 같은 발전된 뇌 영상 기술을 이용하여 섬유근통 환자에서 통증과 기분을 담당하는 뇌의 여러 부위에서 통각과민이 유발된다는 것을 알게 되었다. 즉 정상인에서는 통증을 느끼지 않는 자극으로 섬유근통 환자를 자극하였을 때 앞서 언급한 뇌의 통증전달 영역인 감각피질(somatosensory cortex)과 변연계(limbic)의 다양한 부위에서 신호강도가 의미 있게 증가되어 있음을 알게 되었다[12].

3. 만성통증을 동반한 류마티스 질환과 정신과적 문제

중추신경계 이상으로 생기는 만성통증은 피로감, 수면장애, 기억력감소, 우울증 및 불안장애와 같은 증상들이 같이 동반된다. 우울증이나 불안증 등이 있으면 통증을 증폭시키거나 진통제의 효과를 떨어뜨리며, 반대로 통증이 심할수록 정신과적 질환이 동반될 가능성이 높은 것으로 알려져 있다[2]. 만성통증 환자에서 가장 흔하게 나타나는 정신과적인 문제는 우울증이다. 섬유근통의 경우 약 20-40% 정도에서 우울증이 있는 것으로 보고되고 있으며, 이는 정상인에 비하여 약 3-6배 정도 높은 수준이다. 국내의 한 보고에 따르면 류마티스관절염에서는 50.9%, 골관절염에서는 23.5% 정도에서 우울증이 있다고 하며[13], 루푸스의 경우에도 보고자에 따

라 23-55%에서 우울증이 동반되는 것으로 보고되고 있다[14]. 또한 만성통증 환자의 약 35%에서 불안장애가 동반되는 것으로 알려져 있으며, 불안증상이 동반된 우울증은 치료가 더 어렵다[2]. 통증 환자에서 이러한 증상들이 잘 동반되는 현상은 중추신경계에 작용하는 신경전달물질(neurotransmitter)의 이상이 통증과 정신과적인 문제에 공통적으로 연관되기 때문으로 생각된다. 대표적인 것이 norepinephrine, GABA, serotonin의 감소와 glutamate와 substance P의 증가이며, 따라서 중추신경계에 작용하는 삼환계 항우울제나 SNRI 등이 우울증과 같은 정신과 질환뿐만 아니라 만성통증에서도 효과적으로 사용될 수 있다. 이처럼 만성통증과 정신과적인 문제는 서로 잘 동반되기도 하며, 상호 영향을 주므로 만성통증 환자에서 이에 대한 숙지가 필요할 것이다.

4. 류마티스 질환의 만성통증의 치료

섬유근통 단독 또는 류마티스 질환과 동반된 2차성 섬유근통의 비약물 치료로는 운동요법과 인지행동치료가 효과적인 것으로 알려져 있다. 운동은 통증과 피로를 감소시키고 우울감과 삶의 질을 개선시키는 것으로 알려져 있다. 인지행동치료는 인지적인 기법과 행동적인 기법을 치료에 이용하는 것을 말한다. 섬유근통 환자들을 대상으로 한 인지행동치료는 우울감과 자기 효능감을 의미 있게 개선시켰지만 통증, 피로, 수면, 삶의 질과 같은 주된 증상들은 개선시키지 못하는 것으로 나타났다[2].

과거에는 섬유근통의 만성통증에 효과적인 약물이 많지 않아 비약물 요법을 많이 사용하였으나 최근에는 효과적인 치료약제들의 등장으로 약물치료가 매우 중요한 위치를 차지하고 있다(Table 4). 만성통증을 보이는 류마티스 질환에서 우울증 및 불안장애를 보이는 경우에는 만성통증과 정신과적인 증상을 개선시키는 약제들을 우선적으로 사용할 수 있으며, 이에는 삼환계 항우울제 및 SNRI (duloxetine, milnacipran)가 추천되고 있다[15]. 또한 골관절

Table 4. Pharmacologic treatments of fibromyalgia

Drugs		Mechanism
Tricyclic compounds		Norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors with additional anticholinergic, antiadrenergic, antihistaminergic, and quinidine-like effects
SNRI	Milnacipran Duloxetine	Balanced norepinephrine and serotonin reuptake inhibition
Anticonvulsant	Gabapentin Pregabalin	$\alpha 2-\delta$ ligand; affects calcium flux and release of excitatory amino acids and neuropeptides
SSRI	Fluoxetine	Serotonin reuptake inhibitor
Tramadol with or without acetaminophen		Dual action: Mu-opioid receptor agonist, norepinephrine and serotonin reuptake inhibition

SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

염의 치료에도 duloxetine이 효과적인 것으로 입증되어 통증조절에 사용할 수 있다. selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)는 약제에 따라 섬유근통에 대한 효과가 차이가 있으며 fluoxetine이 가장 효과적인 것으로 알려져 있다. 또한 섬유근통에서는 통증 조절을 위하여 pregabalin과 같은 항전간제가 사용될 수 있다. Pregabalin은 $\alpha 2\text{-}\delta$ ligand로 칼슘 전압작동통로(voltage-gated calcium channel)의 보조 단백질 $\alpha 2\text{-}\delta$ 에 결합하여 신경말단에서 칼슘의 유입을 차단한다. 신경말단에서 칼슘의 유입이 차단되면 substance P와 glutamate와 같은 통증을 유발하는 신경전달물질의 분비가 억제되고 이러한 기전에 의해 진통, 항경련, 항불안 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.

결론

류마티스 질환의 통증은 관절염 자체로 인한 것뿐만 아니라 중추성감작 및 동반된 정신과적인 문제 등이 매우 중요한 역할을 하고 있음을 고찰하였다. 만성통증을 호소하는 류마티스 질환 환자에서 만성통증의 위험요소에 대한 평가와 함께 통증의 원인이 말초신경계의 문제인지 중추신경계의 문제인지를 판단하여 정확한 통증의 원인을 찾으려는 노력이 필요하다. 이러한 맞춤 통증의학을 통하여 만성통증의 치료효과를 높이고 환자 개개인의 삶의 질을 개선시킬 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Montecucco C, Cavagna L, Caporali R. Pain and rheumatology: an overview of the problem. *Eur J Pain Suppl* 2009;3:105-9.
2. Kim SH, Jung SW. Psychiatric approach of fibromyalgia. *J Rheum Dis* 2011;18:242-52.
3. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med* 2009;122:S3-13.
4. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
5. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001;63:1979-84.
6. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:90-8.
7. Minn YK, Kim SM. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Korean Med Assoc* 2008;51:1139-48.
8. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum* 2013;65:291-302.
9. Gladman DD, Urowitz MB, Gough J, MacKinnon A. Fibromyalgia is a major contributor to quality of life in lupus. *J Rheumatol* 1997;24:2145-8.
10. Wolfe F, Hauser W, Hassett AL, Katz RS, Walitt BT. The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Pain* 2011;152:291-9.
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:600-10.
12. Jones AK, Huneke NT, Lloyd DM, Brown CA, Watson A. Role of functional brain imaging in understanding rheumatic pain. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:557-67.
13. Oh DH, Kim TH, Ji JD, Uhm WS, Jun JB, Bae SC, et al. Depression and its associated factors with rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2000;7:232-42.
14. van Exel E, Jacobs J, Korswagen LA, Voskuyl AE, Stek M, Dekker J, et al. Depression in systemic lupus erythematosus, dependent on or independent of severity of disease. *Lupus* 2013;22:1462-9.
15. Lee SS. Diagnosis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Korean J Med* 2013;84:650-8.

1. Montecucco C, Cavagna L, Caporali R. Pain and rheumatology: an over-