

Original Article

섬유근통 환자에 대한 Milnacipran과 Pregabalin 약물치료에 대한 기능적 자기공명영상에서의 후속 영향 비교

강민재¹ · 문치웅^{1,2} · 이영호³ · 김성호⁴

¹인제대학교 융합의과학과, ²인제대학교 의용공학과 및 u-HARC, ³성균관대학교 기초 과학연구원 뇌과학이미징연구단,

⁴인제대학교 해운대 백병원 류마티스내과

목적 : 섬유근통 증후군의 치료에 주로 쓰이는 두 계열의 약물인 Milnacipran (이하 MLN)과 Pregabalin (이하 PGB)의 환자 투여에 따른 약물 치료 효과를 뇌 활성화 변화의 비교 분석을 통해 비교하였다.

대상 및 방법 : 섬유근통 증후군 환자 20명을 대상으로 진행하였으며 20명의 환자 중 약물 치료 군에 따라 MLN 치료군 10명과 PGB 치료군 7명으로 분류하였다. 모든 환자군은 섬유근통 증후군 이외의 요인을 배제하기 위해 정신건강 의학과적 평가를 통해 선별된 후 섬유근통 진단을 위한 임상적 평가가 진행 되었다. 기능적 자기공명영상의 촬영 시 엄지손가락에 블록 형태의 압통 자극을 가해 주었고 영상은 약물 치료 전과 약물 치료 후에 각각 획득하였다. 영상 획득 후 일련의 전처리 과정을 거쳐 약물 치료 전후의 자기공명 혈중산소치의존 (Blood Oxygen Level Dependent, 이하 BOLD) 신호 비교를 위한 대응표본 t-검정과 두 표본 t-검정을 실시 하였다.

결과 : 임상적 평가에 있어 약물 치료 전에는 두 그룹간에 유의한 차이가 나지 않았으며 약물 치료 후 전신통증지수 (Widespread Pain Index, WPI)와 대상자 스스로 피로도를 평가하는 검사 (Brief Fatigue Inventory, BFI)에서 PGB군에 유의한 수준으로 낮게 나타났다. 기능적 영상 분석에 있어 약물 치료 후의 영상 비교 결과 앞 띠이랑과 대뇌섬을 포함한 영역에서 PGB군이 높은 활성도를 보였다. 또한 약물 치료 전후 효과 비교에서는 MLN군에서 대뇌섬, 시상을 포함한 영역에서 치료 후 BOLD 신호가 감소하는 경향을 볼 수 있었지만 PGB군에서는 MLN에 비해 감소된 영역의 수와 크기가 비교적 작게 나타났다.

결론 : 전체 결과에서 두 치료군 모두 증상이 호전되는 경향을 나타냈으나 임상적 평가와 기능적 영상 평가에서 서로 다른 경향을 나타내었다. 이는 두 약물 치료 기전과 세부 치료 목적이 다르고, 전체 환자 수의 부족으로 인한 임상적 평가와의 낮은 상관관계에 의한 영향으로 보이며 이러한 영향을 최소화 시킨다면 두 약물 간의 정확한 치료 효과 비교를 할 수 있을 것으로 예상된다.

• Received; August 22, 2014 • Revised; October 1, 2014

• Accepted; October 27, 2014

Corresponding author : Chi-Woong Mun, Ph.D.

Department of Biomedical Engineering/u-HARC, Inje University, Building A, 197 Inje-ro, Gimhae-si, Gyeongnam 621-749, Korea.

Tel. 82-55-320-3297, Fax. 82-55-327-3292, E-mail : mcvw@inje.ac.kr

¹Min Jae Kang and ⁴Seong-Ho Kim contributed equally to this study as first authors.

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.

서론

섬유근통 증후군 (Fibromyalgia syndrome, FMS)은 중 · 장년층 여성에게서 흔하게 나타나는 근골격계 질환의 한 종류이다 (1, 2). 섬유근통의 증상으로는 대표적으로 만성적인 통증 (Chronic pain)과 무해자극에 대한 통증 (Allodynia)이 나타나고 이로 인한 우울증, 만성피로, 수면 장애, 관절 경직 등 종합적인 증상을 동반한다고 알려져 있다 (3, 4). 이러한 섬유근통 증후군의 원인은 아직 명확하게 밝혀지지 않고 있지만 현재까지의 연구를 통해 섬유근통 증후군의 중요 원인으로 심리학적, 유전적, 신경생물학적 그리고 환경적인 요인의 복합적인 영향으로 나타난다는 것으

로 알려져 있다 (5).

이러한 섬유근통 증후군의 임상적 진단을 위해 신체의 특정 부위에 존재하는 18개의 압통점 (Tender point)에 대한 통증 인지 평가를 통해 섬유근통 증후군의 기초적인 진단을 진행하고 있다 (6). 이와 더불어 임상적인 지표를 통한 진단도 동시에 진행되고 있는데 전신통증지수 (Widespread Pain Index, WPI), 증상평가척도 (Symptom Severity Scale, SSS), 섬유근통진단설문 (Fibromyalgia Index Questionnaire, FIQ), 그리고 통증에 대한 척도를 나타내는 시각적 통증척도 (Visual Analogue Scale, VAS)와 같은 방법이 주로 사용된다 (5).

또한 영상장치의 발전으로 인해 이를 이용한 사람의 뇌에 대한 연구가 많이 진행되고 있고 이미 치매나 파킨슨씨 병 같은 경우는 진단에 있어서 영상장치의 역할이 크다고 할 수 있다. 섬유근통 증후군의 진단에도 이러한 발전된 영상장치를 사용하기 위해 많은 연구가 진행 중이다. 특히 자기공명영상장치 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)가 섬유근통에 있어 뇌의 구조적, 기능적 변화에 대한 검증을 위해 많이 사용되고 있다. 그 예로 섬유근통에 따른 뇌의 회백질 (Gray matter, GM)과 백질 (White matter, WM)의 부피 변화에 관련된 연구가 진행 되었고 이 결과 전방과 중앙의 띠양 (Anterior- and Mid-cingulate gyrus), 중앙 섬피질 (Mid insular cortices)에서 병이 진행에 따라 부피가 감소된다는 결과를 나타냈고 반대로 바닥핵 (Basal ganglia), 편도핵 (Amygdala)에서 부피가 증가한다는 결과가 나타났다 (7-9). 이와 같이 현재까지 병에 진행에 따른 뇌의 체적 변화에 대한 명확한 결과가 밝혀지지 않았다. 또한 뇌의 구조적인 변화와 달리 기능적인 변화를 알아보기 위해 주로 기능적 자기공명영상기법 (functional MRI, fMRI)이 많이 사용되고 있다. 이는 외부에서 가해지는 자극이나 사람의 신체 활동에 따라 그 기능을 담당하는 뇌 영역의 신호 변화를 관찰하는 기법이다. 사람이 신체 활동을 하거나 외부에서 자극을 받았을 때 감정적, 물질적으로 해당 행동을 담당하는 뇌 영역에서 필요한 에너지 소모량과 산소 소모량이 높아지고 이로 인해 해당 영역의 혈관으로의 혈액 유입이 높아진다. 혈액 내 존재하는 산소혈색소 (Oxyhemoglobin)는 해당 영역에서 산소를 전달한 후 산소혈색소 (Deoxyhemoglobin)으로 변화하게 되고 이 두 혈색소의 자화도 (Magnetization) 차이에 의해 나타나는 혈중산소치 의존 (Blood Oxygen Level Dependent, BOLD) 신호를 영상화하여 나타내는 것이 기능적 자기공명 영상기법의 주된 방법이다 (10, 11).

현재 섬유근통 증후군 연구에 있어서도 기능적 자기공명 영상기법이 많이 사용되고 있다. 기본적으로 섬유근통 증후군을 가지고 있는 환자를 대상으로 압통점에 압통을 가했을 때 뇌의 활성화 영역에 대한 연구가 많이 진행되고 있다. Gracely et al (2002)의 연구에 따르면 등쪽 전방대상피질

(dorsal anterior cingulate cortex, dACC), 대뇌섬 (Insula), 체성감각피질 (Somatosensory cortex), 시상 (Thalamus), 수도관회색질 (Periaqueductal gray, PAG)과 같은 영역에서 정상인과 비교해서 같은 자극에 대해 활성화가 많이 되는 것으로 나타났다 (12). 이러한 영역들을 묶어 통증 회로 (Pain network)라는 하나의 신경망을 구성해 이 신경망에 대한 연구가 섬유근통 증후군의 주요 목표 영역이 되고 있다 (13).

섬유근통의 치료 또는 증상 완화를 위해서는 대표적으로 약물 치료, 심리학적 치료 또는 운동 처방이 주로 사용되고 있다 (14). 약물 치료에 있어서 크게 두 가지 계열의 약물이 사용된다. 전술한 것처럼 섬유근통은 크게 통증 과민 반응, 수면 장애 그리고 우울증과 같은 세가지 대표 증상을 나타낸다. 이러한 증상에 맞게 약물을 사용하고 있는데 통증 과민 반응을 기본으로 하여 우울증이 심하게 나타날 때는 항우울제 (Antidepressants) 계열의 약물인 MLN 이나 Duloxetine을 사용하고 통증 과민과 함께 수면 장애가 나타날 시에는 항경련제 (Anti-seizure medication) 계열의 PGB 또는 Gabapentin과 같은 약물을 사용한다 (15, 16). 때때로 세 가지 증상이 복합적으로 나타날 때에는 두 계열 약물을 모두 사용하는 경우도 있다. 이러한 약물 치료의 질병 완화 효과는 임상적으로 그 효능이 여타 다른 치료 방법보다 좋은 것으로 알려져 있다. 하지만 약물에 대한 인체, 특히 신경계의 변화를 나타내기에는 그 근거가 아직 부족한 현실이다. 이러한 약점을 보완하기 위해 현재 약물을 이용한 많은 연구가 진행 중이고 특히 약물의 치료 전후 효과에 대한 연구 또한 활발하게 진행되고 있다.

본 연구에서는 앞서 언급한 항우울제 계열의 약물인 MLN과 항경련제 계열 약물인 PGB의 약물 치료 전후 변화를 알아보고자 한다. 두 가지 약물이 그 목적이 다르고 약물의 치료 기전도 다른 만큼 두 약물 치료에 대한 전후 효과 또한 다를 것으로 예상된다.

대상 및 방법

가. 대상

본 연구에서는 섬유근통 증후군을 가지고 있는 여성 20명을 대상으로 실험을 진행하였다. 이 중 3명의 환자 (음주 1명, 영상 미 획득 2명)는 영상 획득 상에 문제가 생겨 실험에서 제외시켰다. 실험 대상 환자들은 임상적 진단에 의해 각각 필요한 약물을 처방 받은 뒤 약물에 따라 두 그룹으로 분류하였다. 진단에 의해 MLN을 처방 받은 그룹은 10명 (나이: 51.8 ± 7.5 , 연령분포: 39~71)이고 PGB 처방을 받은 그룹은 7명 (나이: 53.2 ± 3.9 , 연령분포: 46~59)이다. 각 환자 군은 두 가지 약물에 치료 반응이 보이는 인원에 한해 포함을 시켰으며 이는 시각통증 척도 (VAS)를 이용하여

약물 치료 후 점수가 50% 이상 감소하는 환자가 약물에 반응한다고 판단하였다. 또한 약물에 의한 통증 반응 변화를 알아보기 위해 약물 치료 전 엄지손가락에 압통 자극을 가해 줌과 동시에 MRI 영상을 획득하였고 약물 치료 후에 동일한 조건하에 영상을 획득하여 이를 비교 분석하였다. MRI 영상 획득 중 압통 자극을 가해주기 위해 연구실 내에서 제작한 수압식 압통 자극기를 사용하였다 (17). 또한 섬유근통 증후군 이외에 다른 외적인 이상을 제외하기 위해 다음과 같은 임상적 평가를 통해 환자군을 선별하였다: Fibromyalgia Impact Questionnaire (이하 FIQ), Brief Fatigue Inventory (이하 BFI), Beck Depression Inventory (이하 BDI), Widespread Pain Index (이하 WPI), Symptom Severity Scale Score (이하 SSS), State-Trait Anxiety Inventory (이하 STAI) 1, STAI 2.

나. 압통 자극

본 연구는 연구실 내에서 자체 제작한 자기공명영상 장치의 촬영과 동시에 환자의 손가락에 압통 자극을 가할 수 있는 압통 자극기를 사용하였다 (Fig. 1). 압통 자극기는 손가락에 자극을 전달 할 수 있는 자극부와 미리 설계된 블록 형태의 자극을 가하기 위한 제어부로 구성되어 있다. 제어부는 자극 순서를 프로그래밍하기 위한 마이크로 제어 장치와 동력을 발생시키는 모터 2개 그리고 동력을 전달하기 위한 피스톤으로 구성되어 있다. 피스톤 내부에는 액체로 채워져 있고 이는 2 m 고무관을 통해 자극부로 연결되어 있다. 자극부에는 연결된 고무관을 통해 전달되는 압력을 받기 위한 피스톤이 위치하고 있어 압력이 가해질 경우 이 피스톤이 동작한다. 또한 제어부에서 압통 자극의 세기를 조절하기



Fig. 1. Photography of laboratory developed pressure-pain stimulator.

위해 모터의 출력을 8단계로 나누어 프로그래밍하였다. 8개로 나누어진 모터의 출력으로 인해 자극부에 가해지는 압력 또한 8 단계 (0.35, 0.7, 1.05, 1.40, 1.75, 2.1, 2.46, 2.81 kg/cm²)로 세분화 되어있다.

기능적 자기공명영상 촬영 시에 가해질 압력을 정하기 위해 환자마다 실험 전 압통의 최대 문턱치를 설정하였다. 이는 환자마다 낮은 단계의 압력부터 시작해 높은 단계의 압력으로 점점 올렸을 때 환자가 극심한 고통을 느끼는 압력을 압통 문턱치로 설정하였고 이는 객관성을 확립하기 위해 Gracely Box Scale (이하 GBS)를 사용하였다 (18). GBS는 통증의 세기와 통증으로 인한 불편함을 수치로 나타낸 것으로 가장 약한 통증을 나타내는 숫자 0부터 가장 강한 통증을 나타내는 숫자 20까지 총 21단계의 자가 검사지이다. 또한, 환자의 이해를 돕기 위해 0부터 20까지 각 단계에는 언어적 표현으로 통증에 대한 정도를 설명하고 있다. 이를 통해 본 연구에서는 GBS 점수 14점 즉 강한 자극을 통증 문턱치로 설정하여 진행하였다. 그리고 압통 자극기는 영상 획득 중에 일정한 간격으로 압통을 가할 수 있도록 설계되었다 (Block design). 이 압통 자극 패러다임은 휴식기 30초, 무해 자극 30초, 통증 자극 30초 동안 수행하는 것으로 설계하였다. 휴식기를 제외한 각 구간마다 3초의 자극을 10번 반복하였다. 또한 이러한 자극 순서를 기능적 자기공명영상 촬영 동안 5번 반복하였다 (Fig. 2).

다. 영상 획득

MRI 영상 획득을 위해 해운대 백병원에 설치된 3T MRI (Philips, achieve, Netherlands)와 32 채널 SENSE (SENsitivity Encoding) 두부코일을 이용하였다. 또한 본 연구의 주 목적인 기능적 자기공명영상을 획득하기 위해 다중절편 EPI (Repetition time/Echo time=3000/30 ms, flip angle=65°, matrix size=220×220, field of view=128 mm, slice thickness=4 mm) 펄스 열을 사용하였다. 기능적 자기공명영상의 부족한 해부학적 정보를 보완하기 위해 추가적으로 3차원 T1강조 영상을 Turbo Field Echo (Repetition time/Echo time = 9.9/4.6 ms, flip angle=8°, matrix size=240×240, field of view =240

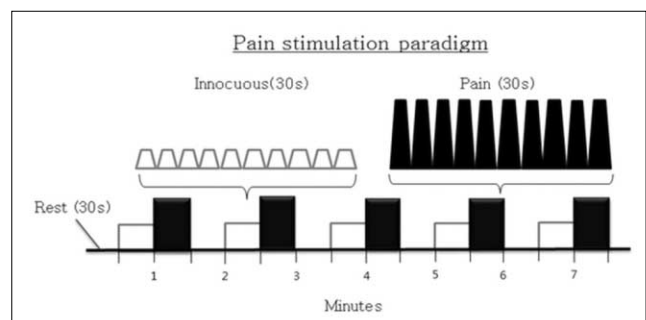


Fig. 2. Pressure-pain stimulation paradigm of the fMRI scan.

mm, slice thickness=1 mm) 펄스 열을 사용하여 획득하였다. 총 영상 획득 시간은 7분 30초가 소요되었고 150장의 기능적 자기공명영상을 획득하였다.

라. 영상 처리

획득된 영상의 분석을 위해 MATLAB® 2010 (Math-works Inc., Natick, Mass) 기반의 SPM 8 (statistical parametric mapping 8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London)를 이용하여 분석하였다. 영상 획득 간에 머리의 움직임 보정하기 위해 재배열 (realignment) 과정을 진행하였고 해부학적 정보를 획득하기 위해 T1W 영상과 상관정립 (coregistration)을 시행하였다. 또한 개인간의 뇌의 크기 편차를 보정하기 위해 152 MNI (Montreal neurological institute) 표준판 영상을 사용하여 정규화 (normalization)하였고 영상의 신호대 음비 (Signal to noise ratio, SNR)를 높이기 위해 6 mm 등방성 가우시안 커널을 사용하여 평활화 (smoothing)를 진행하였다.

마. 통계

약물 치료에 대한 전후 효과 통계 분석을 위해 두 가지 통

계 분석 기법을 이용하였다. 첫 번째, 두 약물 치료 후의 영상만을 비교하는 두 표본 t-검정을 사용하였고 두 번째 약물 치료 전후 효과 비교를 하는 대응표본 t-검정을 사용하여 그 결과 값을 이용해 두 약물 간의 비교를 수행하였다. 또한 각 그룹의 인구학적 정보와 임상적 평가 점수들의 유의한 통계평가를 위해 SPSS (Version 12.0 for Windows, USA)를 사용하였다.

결 과

가. 인구학적 평가

PGB와 MLN의 두 그룹간에 연령은 차이가 나지 않았고 모두 여성을 대상으로 연구를 진행하였다. 또한 임상적 평가의 점수를 두 그룹간에 비교하였을 때 치료 전 임상적 평가 점수는 모든 부분에서 유의한 차이가 나지 않았다. 또한 두 그룹 모두 치료 전과 치료 후를 비교하였을 때 비교적 치료 후에 임상적 점수가 정상 범주로 회귀하는 경향을 보인다. 그리고 치료 후에 실시한 임상적 평가 점수를 비교하였을 때 두 그룹간에 유의수준 0.05에서 WPI와 BFI가 유의하게 차이가 났다. 또한 전체적으로 PGB군의 임상적 평가

Table 1. The Statistical Results of Subject's Clinical data (mean \pm SD)

Group		Age	WPI	SSS	FIQ	BFI	BDI	STAI 1	STAI 2
Pregabalin	Pre-treat	51.8 \pm 7.5	10.4 \pm 3.6	7.6 \pm 2.3	65.9 \pm 18.1	41.1 \pm 12.1	44.1 \pm 8.5	44.1 \pm 8.5	47.0 \pm 7.6
	Post-treat		4.14 \pm 2.34	4.85 \pm 1.57	3.47 \pm 1.75	31.28 \pm 7.20	43.85 \pm 7.22	43.85 \pm 7.22	43.57 \pm 4.35
Milnacipran	Pre-treat	51.8 \pm 3.9	13.3 \pm 3.8	7.6 \pm 2.2	68.9 \pm 16.4	6.6 \pm 1.6	42.7 \pm 6.5	43.4 \pm 7.8	50.1 \pm 9.3
	Post-treat		8.78 \pm 4.79	6.44 \pm 2.96	52.00 \pm 20.49	6.57 \pm 2.39	42.67 \pm 13.04	42.33 \pm 5.52	50.33 \pm 7.77

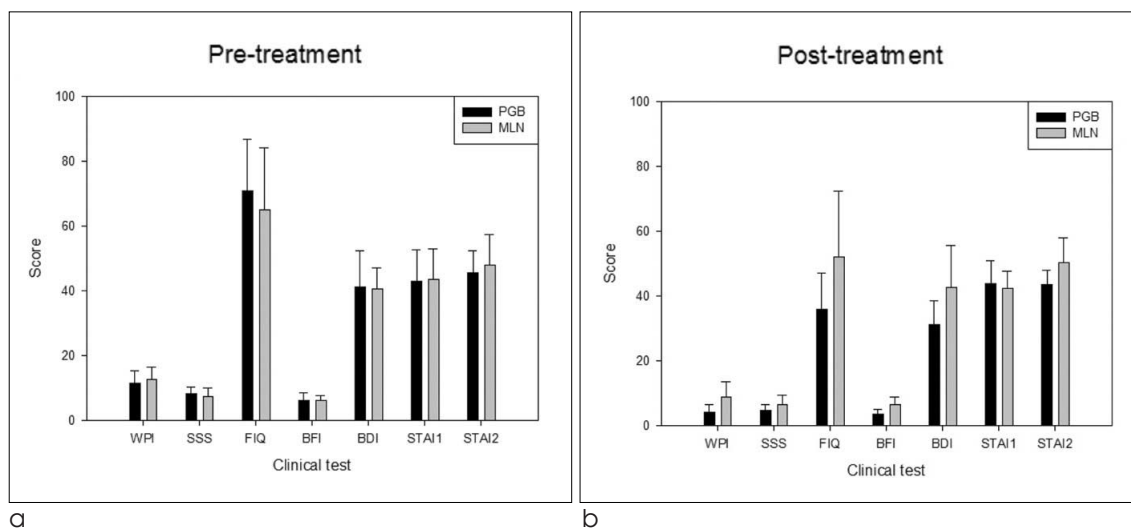


Fig. 3. Comparison of Pregabalin treatment group (Black) and Milnacipran treatment group (Gray) at pre-treatment (left) and post-treatment (right).

점수가 낮은 경향을 나타내었다 (Table 1, Fig. 3).

나. 약물 치료 후 그룹 간 비교

PGB와 MLN의 두 약물 치료 효과를 비교하기 위해 약물 치료 후 압통 자극과 동시에 획득한 기능적 자기공명영상을 비교 분석하였다. 두 그룹의 영상 통계분석은 두 표본 t-검정을 진행하였고 유의 수준 (p-Value)은 0.005로 설정하였다. 그 결과 MLN 치료 군이 PGB 치료 군보다 높은 BOLD 신호를 보이는 영역은 띠이랑 (Cingulate gyrus)과 후방 띠다발 (Posterior cingulate)로 나타났고 (Table 2, Fig. 4) 반대로 PGB 치료 군이 높은 BOLD 신호를 보이는 영역은 전방 띠다발 (Anterior cingulate), 대뇌섬 (Insula), 아래마루소엽 (Inferior parietal lobule) (이하 우뇌), 위관자이랑 (Superior temporal gyrus), 아래마루소엽 (Inferior parietal lobule) (이하 좌뇌)으로 나타났다

(Table 3, Fig. 4). 유의 수준을 0.001로 변경했을 때에는 MLN 치료 군이 높은 BOLD 신호를 가지는 영역은 나타나지 않았다.

다. 약물 치료 전후 효과 비교

약물 치료에 따른 후속 효과를 보면 PGB군의 경우 약물 치료 후 활성화도가 증가한 영역은 총 10개 영역으로 다음과 같다 (Table 4, Fig. 5): 상측두회 (Superior temporal gyrus), 중간이마이랑 (Middle frontal gyrus), 핵외 (Extra-nuclear), 전방띠이랑 (Anterior cingulate), 아래이마이랑 (Inferior frontal gyrus), 대뇌섬 (Insula), 중심앞이랑 (Precentral gyrus), 상측이마이랑 (Superior frontal gyrus) (이상 좌뇌), 내측이마이랑 (Medial frontal gyrus), 상측이마이랑 (Superior frontal gyrus) (이상 우뇌). 반대로 PGB 군에서 치료 후 활성화도가 감소한

Table 2. Activation Region of MLN Treatment Group is Larger than PGB Treatment Group (p<0.005, Uncorrected for Multiple Comparison)

Side	Region	Coordinate			Voxel	Z-score
		X	Y	Z		
Left hemisphere						
	Extra-Nuclear	-8	-30	10	37	2.14
Right hemisphere						
	Sub-Gyral	44	-8	-18	40	2.26
	Posterior Cingulate	10	-54	10	232	2.6
	Extra-Nuclear	32	0	4	42	2.55
	Precuneus	18	-54	32	69	2.51
	Cingulate Gyrus*	14	0	36	25	2.91
	Medial Frontal Gyrus	0	-20	54	29	3.18

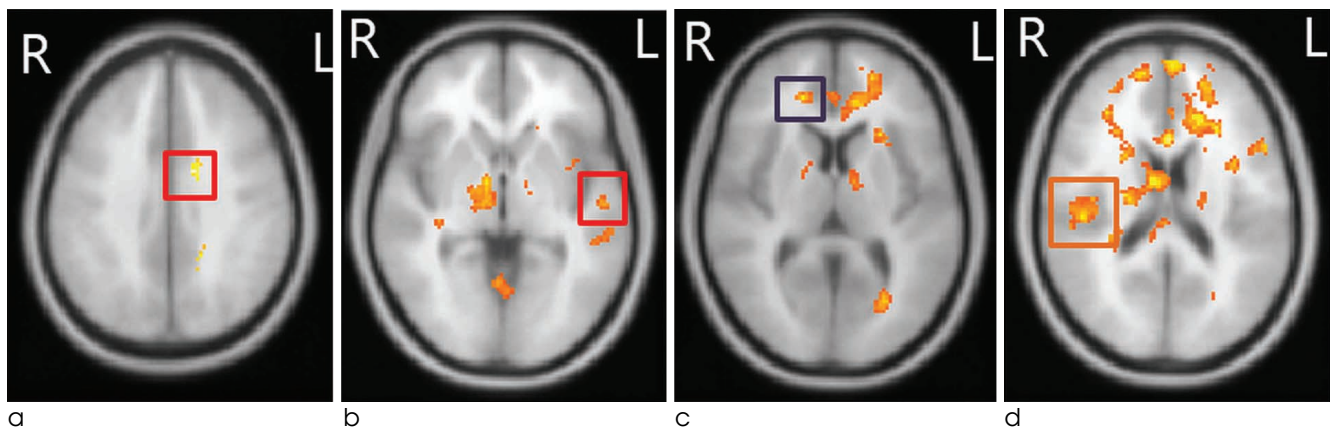


Fig. 4. The regions where the activation area of MLN group is larger than that of PGB group: Cingulate gyrus (a). The regions where the activation area of PGB group is larger than that of MLN group: Superior temporal gyrus (b), Anterior cingulate (c), Insula (d).

Table 3. Activation Region of PGB Treatment Group Larger than MLN Treatment Group ($p < 0.005$, Uncorrected for Multiple Comparison)

Side	Region	Coordinate			Voxel	Z-score
		X	Y	Z		
Left hemisphere						
	Cerebellar Tonsil	-34	-58	-44	734	-4.47
	Declive	-14	-80	-22	22	-2.34
	Culmen	-30	-52	-22	252	-2.75
	Middle Temporal Gyrus	-58	-32	-4	57	-2.29
	Superior Temporal Gyrus*	-56	-16	-2	37	-2.44
	Inferior Frontal Gyrus	-54	16	18	90	-2.74
		-46	8	36	20	-2.01
	Superior Frontal Gyrus	-10	28	52	919	-3.49
	Inferior Parietal Lobule*	-34	-46	44	66	-2.34
Right hemisphere						
	Cerebellar Tonsil	24	-54	-44	34	-2.31
	Extra-Nuclear	20	-20	22	4460	-4.74
	Anterior Cingulate*	18	42	8	29	-3.04
	Insula*	48	-24	18	242	-3.03
	Inferior Parietal Lobule*	40	-46	28	25	-2.47
	Middle Frontal Gyrus	36	32	34	25	-2.28
	Superior Frontal Gyrus	14	34	52	30	-2.99

Table 4. Activation Region Increasing BOLD Signal at PGB Post-Treatment ($p < 0.05$, Corrected for Multiple Comparison)

Side	Region	Coordinate			Voxel	Z-score
		X	Y	Z		
Left hemisphere						
	Superior Temporal Gyrus	−38	10	−32	316	5.70
	Middle Frontal Gyrus	−28	48	−10	30	2.53
	Extra-nuclear	−16	18	0	65	5.78
	Anterior cingulate	−8	34	6	97	3.64
	Inferior Frontal Gyrus	−56	18	24	192	5.90
	Insula	−48	−22	14	25	3.27
	Precentral Gyrus	−44	−4	28	20	2.52
	Superior Frontal Gyrus	−12	30	54	241	8.12
Right hemisphere						
	Medial Frontal Gyrus	20	50	10	43	2.47
	Superior Frontal Gyrus	4	16	60	33	2.75

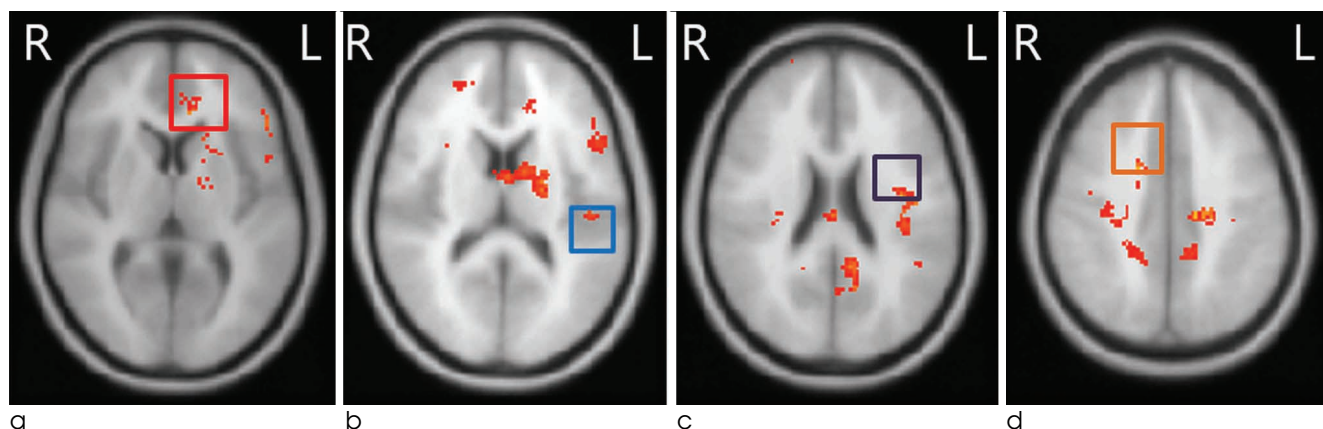


Fig. 5. The regions where BOLD signal increased at PGB post-treatment stage: Anterior cingulate (a), Insula (b) and decreased BOLD signal region: Insula (c), Cingulate gyrus (d).

Table 5. Activation Region Decreasing BOLD Signal at PGB Post-treatment ($p < 0.05$, Corrected for Multiple Comparison)

Side	Region	Coordinate			Voxel	Z-score
		X	Y	Z		
Left hemisphere						
	Inferior Frontal Gyrus	-20	10	-18	175	-5.01
	Middl Temporal Gyrus	-44	-52	4	51	-3.70
	Insula	-36	-10	22	172	-5.46
	Precuneus	-14	-44	44	47	-3.75
Right hemisphere						
	Inferior Frontal Gyrus	24	14	-20	319	-6.78
	Extra-nuclear	20	-22	-8	130	-5.16
	Lingual Gyrus	12	-88	-8	21	-3.32
	Middle Temporal Gyrus	54	-38	-10	35	-3.78
	Precuneus	20	-46	34	305	-3.70
	Cingulate Gyrus	18	4	40	23	-4.23
	Middle Frontal Gyrus	32	-2	56	44	-3.36

영역은 총 11개 영역으로 나타났다 (Table 5, Fig. 5): 아래 이마이랑 (Inferior frontal gyrus), 중간측두회 (Middle temporal gyrus), 대뇌섬 (Insula), 췌기앞소엽 (Precuneus) (이상 좌뇌), 아래이마이랑 (Inferior frontal gyrus), 핵외 (Extra-nuclear), 혀이랑 (Lingual gyrus), 중간측두회 (Middle temporal gyrus), 췌기앞소엽 (Precuneus), 띠이랑 (Cingulate gyrus), 중간이마이랑 (Middle frontal gyrus) (이상 우뇌).

또한 MLN 군에서 약물 치료 후 활성도가 증가한 영역은 7개 영역으로 소뇌전엽 (Cerebellum anterior lobe), sub-gyral, 핵외 (Extra-nuclear), 상측이마이랑 (Superior frontal gyrus) (이상 좌뇌), 방추형이랑

(Fusiform gyrus), 췌기앞소엽 (Precuneus), 띠이랑 (Cingulate gyrus) (이상 우뇌)에서 나타났다 (Table 6, Fig. 6). 반대로 치료 후 활성도가 감소한 영역은 13개 영역으로 다음과 같다 (Table 7, Fig. 6): 상측두회 (Superior temporal gyrus), 핵외 (Extra-nuclear), 대뇌섬 (Insula), 시상 (Thalamus), 띠이랑 (Cingulate gyrus) (좌뇌), 해마결이랑 (Parahippocampal gyrus), 이랑밑 (Sub-gyral), 렌즈핵 (Lentiform nucleus), 시상 (Thalamus), 중심앞이랑 (Precentral gyrus), 미상 (Caudate), 중간이마이랑 (Middle frontal gyrus), 중심뒤이랑 (Postcentral gyrus) (우뇌).

토론 및 결론

현재 많은 연구자들에 의해서 섬유근통 증후군의 뇌 신경 회로의 변화를 알아보기 위한 연구가 진행되고 있다. 특히 섬유근통 증후군의 주요 증상인 통증 과민 반응에 대한 연구가 주로 진행 중이고 이러한 통증 과민 반응의 주요 작용 기전을 완화시키기 위한 방법으로 약물 치료 등 여러 방면에서 그 치료법을 연구 중이다. 본 연구에서는 섬유근통 증후군의 주요 치료 방법으로 쓰이는 두 약물인 PGB와 MLN의 치료 효과와 그 약물들의 비교 분석을 진행하였다.

기본적으로 두 그룹의 인구학적 평가를 보았을 때 연령에 의한 효과를 배제하기 위해 두 그룹의 연령 수준을 유의하게 맞췄고 그와 동시에 섬유근통 증후군 이외의 요인을 배제하기 위해 여러 신경정신학적 평가를 진행하였다. 이러한 평가에 있어서도 두 그룹간에 유의수준 0.001에서 차이가 나타

나는 부분은 존재하지 않았다. 그 결과 두 그룹간에 영향을 미칠 수 있는 요인은 섬유근통 증후군으로 한정되어 연구를 진행하였다. 임상적인 평가만을 분석했을 때 두 그룹 모두 약물 치료 후에 임상적 점수가 정상 범주로 가고 있는 경향을 보인다. 하지만 그 변화 폭은 PGB 치료 군에서 확연히 나타나고 있다. 이는 임상적 평가만을 고려했을 때 PGB 치료 군이 약물 치료에 대한 반응이 큰 것으로 보여진다.

섬유근통 증후군의 치료에 있어 두 약물의 치료 경과를 비교하기 위해 먼저 두 약물을 치료한 후 임상적으로 증상이 호전되었다고 판단되었을 때에 촬영한 기능적 자기공명영상을 비교하였다. 먼저 MLN 그룹이 PGB 그룹보다 높은 활성도를 나타내는 영역은 총 7 영역이 나타난다. 그 중 후방 띠다발 (Posterior cingulate)의 경우 우울증의 주요 진단 지점으로서 많이 사용되고 있다 (19). 이는 MLN의 주요 치료 목적인 통증과민반응과 우울증에 있기 때문에 우울증과 관련된 후방 띠다발을 포함하여 띠다발 전역에서 PGB

Table 6. Activation Region of MLN Post-treatment Group Larger than That of MLN Pre-treatment Group ($p < 0.05$, Corrected for Multiple Comparison)

Side	Region	Coordinate			Voxel	Z-score
		X	Y	Z		
Left hemisphere						
	Cerebellum Anterior Lobe	−4	−52	−20	3676	5.19
	Sub-Gyral	−46	−10	−18	47	2.88
	Extra-Nuclear	−4	−24	12	22	4.16
	Superior Frontal Gyrus*	−20	48	22	657	4.8
Right hemisphere						
	Fusiform Gyrus	30	−76	−18	65	3.46
	Precuneus	18	−48	32	122	3.68
	Cingulate Gyrus*	20	−32	40	47	3.1

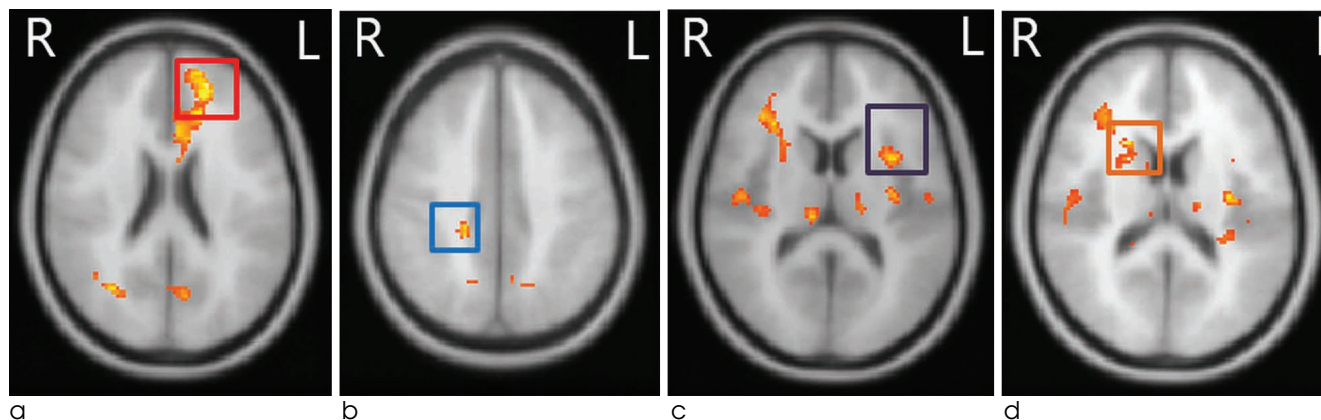


Fig. 6. The regions where the BOLD signal increased at MLN post-treatment stage: Superior frontal gyrus (a), Cingulate gyrus (b) and decreasing BOLD signal regions: Insula (c), Thalamus (d).

Table 7. Activation Region of MLN Post-treatment Group is Smaller than That of MLN Pre-treatment Group ($p < 0.05$, Corrected for Multiple Comparison)

Side	Region	Coordinate			Voxel	Z-score
		X	Y	Z		
Left hemisphere						
	Superior Temporal Gyrus*	-56	-16	2	333	-5.65
	Extra-Nuclear	-22	26	4	31	-4.85
	Insula*	-32	8	12	63	-3.38
	Thalamus*	-16	-16	16	30	-2.66
	Cingulate Gyrus*	-8	20	30	49	-3.17
Right hemisphere						
	Parahippocampa Gyrus	28	-30	-18	259	-3.86
	Sub-Gyral	44	-28	-6	39	-3.06
	Lentiform Nucleus	30	-6	4	27	-3.06
	Thalamus*	12	-24	10	156	-4.32
	Precentral Gyrus	50	0	28	435	-5.57
	Caudate*	14	6	20	29	-3.1
	Middle Frontal Gyrus	34	28	34	26	-2.47
	Postcentral Gyrus	50	-28	34	22	-2.48

군 보다 높은 활성도를 보이는 것으로 예상할 수 있다. 또한 후방 피다발과 함께 높은 활성도를 보이는 췌기앞소엽은 뇌 신경망 중하나인 디폴트모드네트워크 (Default Mode Network, DMN)를 구성하는 한 영역으로 앞선 우울증과 관련된 연구에서 DMN이 정상인 보다 높은 활성도를 보인다는 연구 결과가 발표 되었다 (20, 21). 이러한 결과들은 우울증을 동반하는 섬유근통 증후군의 치료에 있어 MLN 약물의 기전에 따른 처방을 뒷받침해주는 근거로 사용될 수 있다. 하지만 MLN의 치료에 있어 우울증의 증세가 완전히 치료되지 않았으므로 PGB군 보다 해당 영역이 높은 활성도를 보이는 것을 알 수 있다.

반대로 PGB군이 높은 활성도를 보이는 영역은 15개 영역에서 나타난다. 이러한 영역들은 대부분 뇌의 통증 회로에 해당하는 부분이고 앞선 연구자들에 의해서 밝혀진 섬유근통 증후군의 이상 활성도를 보이는 영역이다. Gracely 등의 연구에 따르면 동일한 통증 조건일 때 섬유근통 증후군 환자들의 아래마루 소엽, 대뇌섬, 상측두회 등 영역에서 정상인 보다 높은 활성도를 나타낸다고 보고되었다. 이러한 결과를 참고할 때, PGB 치료 군의 병의 치료 정도가 낮을 것으로 예상 할 수 있다. 하지만 이는 앞선 임상적 평가와 상반된 결과를 나타낸다. 정확한 분석을 위해 본 연구에서는 약물 내의 전후 후속 영향을 나타낸 결과를 이용해 두 그룹을 비교 분석하였다. 먼저 기존 발표된 연구에 따르면 약물

치료 후 환자 군의 뇌 활성도가 정상인 수준으로 낮아진다는 것을 알 수 있다. 본 논문의 결과 또한 두 약물 치료 군 모두 치료 후 통증 회로에 해당하는 영역들의 활성도가 낮아진 것을 확인 할 수 있었다. 특히 MLN군의 경우 치료 후 활성도가 감소한 영역이 대뇌섬, 시상, 피이랑, 상측두회로 약물 치료 전 정상인 보다 높은 활성도를 보이는 영역에서의 감소를 나타내고 있어 긍정적인 결과로 볼 수 있다. 반대로 활성도가 증가하는 영역 또한 7 영역이 나타났는데 이는 앞선 감소한 영역에 비해 그 유의수준이 낮고 영역의 면적 또한 작아 무시해도 될 것으로 본다. PGB군의 경우 그 경향이 MLN군의 반대로 나타나고 있다. 주로 통증 회로에 해당하거나 앞선 연구에서 언급된 과활성화 영역에서 약물 치료 후 오히려 활성도가 증가하는 것으로 나타났다. 특히 대뇌섬, 전방 피다발의 경우 통증 회로 영역에 해당하는 부분으로 활성도가 증가하는 것을 나타냈다. 하지만 대뇌섬의 경우 감소하는 동일한 좌뇌에서 감소하는 경향을 나타내고 활성면적 또한 감소하는 경향이 더 크기 때문에 증가하는 경향은 아주 미미한 것으로 보여진다. 결과적으로 PGB 군의 경우 대뇌섬을 제외한 나머지 영역에서 증가하는 경향이 보인다.

모든 결과를 종합 해 볼 때 임상적 평가상에서는 PGB 군이 그 치료 효과가 긍정적인 것으로 볼 수 있으나 기능적 자기공명영상 상에서의 평가는 MLN 군이 그 치료 경과가

PGB에 비해 긍정적이라는 것을 알 수 있다. 이러한 결과는 앞서 언급한 두 약물의 작용 기전의 차이에 의한 결과일 것으로 예상된다. 또한 이는 절대적으로 두 약물 간에 어떤 약물이 더 좋다는 결과를 나타내기에는 성급할 것으로 보인다. 본 연구의 제한 점인 환자 군 간의 수가 맞지 않고 또한 환자 자체 수의 부족으로 인해 이러한 결과가 나타난 것으로 보여진다. 또한 약물의 후속 효과 비교에 있어 본 연구에서는 대응표본 t-검정을 사용하였지만 후속 연구에서는 통증 회로에 해당하는 영역을 추출하여 그 부분만의 영상을 비교하여 결과로 나타낸다면 더욱 확실한 경향을 볼 수 있을 것으로 예상된다.

References

1. Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16: 681-698
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28
3. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005;75:6-21
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172
5. Geenen R, Jacobs JW. Fibromyalgia: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14:533-539
6. Gracely RH, Geisser ME, Gieseck, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127:835-843
7. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007;27:4004-4007
8. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2011;12:436-443
9. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005;65:1483-1486
10. D'Esposito M, Detre JA, Aguirre GK, et al. A functional MRI study of mental image generation. *Neuropsychologia* 1997;35: 725-730
11. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150-157
12. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-1343
13. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463-484
14. Williams DA. Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:649-665
15. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:198-209
16. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10: CD010782
17. Kim SH, Lee Y, Lee S, Mun CW. Evaluation of the effectiveness of pregabalin in alleviating pain associated with fibromyalgia: using functional magnetic resonance imaging study. *PLoS One* 2013;8: e74099
18. RH Gracely, DM Kwilosz. The Descriptor Differential Scale: applying psychophysical principles to clinical pain assessment. *Pain* 1988;35:279-288
19. Hedberg TG, Stanton PK. Long-term potentiation and depression of synaptic transmission in rat posterior cingulate cortex. *Brain Res* 1995;670:181-196
20. Beauregard M, Leroux JM, Bergman, et al. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 1998;9:3253-3258
21. Raichle NE, MacLeod AM, Snyder Az, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676-682

Comparison of the Medication Effects between Milnacipran and Pregabalin in Fibromyalgia Syndrome Using a Functional MRI: a Follow-up Study

Min Jae Kang¹, Chi-Woong Mun², Young Ho Lee³, Seong-Ho Kim⁴

¹Dept. of Health Science and Technology, Inje Univ., Gyeongnam, Korea,

²Dept. of Biomedical Engineering & u-HARC, Inje Univ., Gyeongnam, Korea,

³Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science, Gyunggi, Korea,

⁴Dept. of Internal Medicine, Inje Univ., Heaundae Paik Hospital, Busan, Korea

Purpose : In this study, the medication effects of Milnacipran and Pregabalin, as well known as fibromyalgia treatment medicine, in fibromyalgia syndrome patients were compared through the change of BOLD signal in pain related functional MRI.

Materials and Methods: Twenty fibromyalgia syndrome patients were enrolled in this study and they were separated into two groups according to the treatment medicine: 10 Milnacipran (MLN) treatment group and 7 Pregabalin (PGB) treatment group. For accurate diagnosis, all patients underwent several clinical tests. Pre-treated and post-treated fMRI image with block-designed pressure-pain stimulation for each group were obtained to conduct the statistical analysis of paired t-test and two sample t-test. All statistical significant level was less than 0.05.

Results: In clinical tests, the clinical scores of the two groups were not significantly different at pre-treatment stage. But, PGB treatment group had lower Widespread Pain Index (WPI) and Brief Fatigue Inventory (BFI) score than those of MLN treatment group at post-treatment stage. In functional image analysis, BOLD signal of PGB treatment group was higher BOLD signal at several regions including anterior cingulate and insula than MLN treatment group at post-treatment stage. Also, paired t-test values of the BOLD signal in MLN group decreased in several regions including insula and thalamus as known as 'pain network'. In contrast, size and number of regions in which the BOLD signal decreased in PGB treatment group were smaller than those of MLN treatment group.

Conclusion: This study showed that MLN group and PGB group have different medication effects. It is not surprising that MLN and PGB have not the same therapeutic effects since these two drugs have different medicinal mechanisms such as antidepressants and anti-seizure medication, respectively, and different detailed target of fibromyalgia syndrome treatment. Therefore, it is difficult to say which medicine will work better in this study.

Index words : fMRI · BOLD signal · Fibromyalgia syndrome · Milnacipran · Pregabalin

Address reprint requests to: Chi-Woong Mun, Ph.D., Department of Biomedical Engineering/u-HARC, Inje University, Building A, 197 Inje-ro, Gimhae-si, Gyeongnam 621-749, Korea.
Tel. 82-55-320-3297 Fax. 82-55-327-3292 E-mail: mcw@inje.ac.kr