

## 복합부위 통증증후군의 진단과 치료

# Diagnosis and Treatment of Complex Regional Pain Syndrome

신진우

울산대학교 의과대학 마취통증의학과교실

**Jin Woo Shin, M.D., Ph.D.**

Department of Anesthesiology and Pain Medicine,  
University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 138-736, 서울시 송파구 풍납2동 388-1번지

서울아산병원 마취통증의학과

Tel: 02-3010-3864, Fax: 02-470-1363

E-mail: jinwoos@amc.seoul.kr

투고일자: 2011년 4월 8일 심사일자: 2011년 4월 29일 게재확정일자: 2011년 5월 6일

### Abstract

Complex regional pain syndromes (CRPS) are neuropathic pain disorders of one or more extremities developing inadequately after trauma or lesions in the peripheral or central nervous system (CNS). However, CRPS may also develop spontaneously. CRPS are 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 has been growing evidence claiming 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 function, relieve pain, and achieve remission. The clinical management of CRPS involves

pharmacotherapy, non pharmacological pain coping skills such as physical, psychological and interventional therapies. Timely diagnosis and validation of clinical presentation for CRPS may result in a better outcome.

**Key Words:** Complex Regional Pain Syndromes, Diagnosis, Therapeutics

### 서론

복합부위통증증후군(Complex Regional Pain Syndrome, CRPS)의 정확한 진단과 경과 판단을 위한 유용한객관적 검사실 검사는 아직까지 없기에 진단을 위해 임상에서는 환자의 증상과 징후에 전적으로 의존하고 있다. 그러므로 과진단 되거나 보상을 위해 악용되는 사례가 있고, 이를 막기 위해 기준을 강화시키거나 검사실 검사결과를 주로 신뢰한다면 치료 경과에 영향을 미칠 수 있으며, 조기치료를 놓치거나 적절한 치료를 받을 수 있는 기회가 박탈될 수 있다.

이러한 문제점 때문에 정확한 진단을 위한 여러 진단 기준들이 제시되어 왔으며 현재는 임상적인 목적이나 연구 목적으로 주로 2004년에 제시된 국제통증연구학회(International Association for the Study of Pain, IASP)의 변형된 진단 기준을 사용하고 있다. 그러나 좀 더 개선된 진단 기준 및 객관적 검사실 검사법의 개발이 요구되고 있다.

CRPS의 치료를 위해 다양한 약물 및 비약물적 치료, 즉 신경 블록, 척수신경자극기 삽입술, 물리치료, 운동치료, 정신과적 치료 등 다양한 방법이 사용되고 있다. 하지만 만성 난치성 질환으로 단기간 내의 치료로 끝나는 질환이 아니기 때문에 치료의 목표는 통증 감소뿐 아니라 기능의 개선, 정서적 안정 등에도 초점이 맞추어져야 한다. 그러므로 지속적인 다 과학 접근에 의한 치료가 반드시 필요하고 이를 위한 환자와 보호자의 이해가 매우 중요하다.

## 본 론

### 1. 복합부위통증증후군의 진단

#### 1) 진단기준의 변천

과거의반사성교감신경신경이영양증과 작열통의 진단 기준과는 다르게 이학적 검사나 교감신경 블록 등을 할 필요가 없고, 병력, 증상, 신체적인 징후들로만 진단을 하는 지극히 임상적인 새로운 진단 기준이 1994년 IASP에 의해출간되었다.<sup>1</sup> 이 진단 기준이 발표된 직후부터 기준이 너무 모호하여 무분별하게 과 진단될 수 있으며, 질환의 병태생리를 잘 반영하지 못하여 치료방침을 정하는 데에 미흡하다는 비판이 계속되어, 1998년 IASP 소그룹내의 Galer 등은 포괄적인 내·외적인 요인분석을 기초로 하여 수정 진단기준을 제시하였다. 수정 진단 기준에서는 ‘운동 이상/이영양성 변화’ 항목이 추가되었는데, 이수정된진단기준으로진단적 감수성과 특이성을 조사한 결과 감수성이 0.70, 특이성이 0.94로 감수성이 1994년의 진단기준 보다는 낮지만 특이성이 현저히 높아졌다.<sup>1</sup> 그러나 이 기준을 적용해 보니 감수성이 너무 낮아서 진단을 받지 못해 조기치료의 기회를 상실하는 경우가 많아서 2004년Consensus Workshop에서는 변형된 IASP 진단 기준을 연구 진단 기준(Proposed Research Diagnostic Criteria)으로 정하고 민감도 감소를 보완하기 위해 같은 항목에서 진단 법칙만 완화된 임상진단기준(Proposed Clinical Diagnostic Criteria)을 제시하였다. 이를 소위 Baron's criteria라고 부르기도 한다(Table 1).<sup>2</sup> 이 기준은 연구목적으로서의 진단기준과 임상적용을 위한 진단기준을 따로 마련하였으며, 연구목적 진단기준의 진단적 감수성은 0.85, 특이성은 0.60이고 임상적용의 진단적 감수성은 0.70, 특이성은 0.96으로 알려져 있으며 임상에서 활용도가 높아 이를 사용하도록 권고하는 경우가 많다.

#### 2) 증상 및 징후

CRPS는 극히 다양한 증상들의 스펙트럼이 존재한다. 즉, 모든 CRPS 환자들이 같은 증상들로부터고통을 받는 것은 아니며, 같은증상이 있더라도 그 정도는각각다르다. 시간과, 날짜에 따라 변화할 수 있는 CRPS 환자들의 전반적인 상태에대

해 단지 하나의 순간적인 상태만을 반영할 뿐인 객관적인 징후들보다도 환자가 진술하는 증상들이 더욱 환자 상태를 전반적으로 평가해 줄 수 있다는 주장이 대체적으로 인정받고 있다.<sup>3</sup> 따라서CRPS 환자를 진단할 때 환자에 의해서 진술된 증상들이 중요한 역할을 한다. 그러나 한편으로는 소송이나 보상과 관련된 경우에는 증상을 모방하거나 과도하게 호소하는 경우도 있을수 있으므로 이를 명확히 감별하는 것이 중요하다.

머리, 사지의 근위부, 생식기 등의 몸의 여러 부위에서 발병할 수도 있으나, 사지의 원위부인 발 또는 손에 가장 흔하게 발생한다. 그 이유는 아직 규명되지 않았다.

CRPS의 증상들이 이환부의근위부나 반대측 사지 등다른 부위들로 확산되는 경향이 있다. 보고에 의하면 11-16%에서

**Table 1.** Diagnostic Criteria of the 2004 International Association for the Study of Pain

#### Categories of clinical signs or symptoms

##### Positive sensory abnormalities:

- Spontaneous pain
- Mechanical hyperalgesia
- Thermal hyperalgesia
- Deeps somatic hyperalgesia

##### Vascular abnormalities

- Vasodilation
- Vasoconstriction
- skin-temperature asymmetries
- skin-color changes

##### Oedema sweating abnormalities

- Swelling
- Hyperhidrosis
- Hypohidrosis

##### Motor (M) or trophic (T) changes

- Motor weakness (M)
- Tremor (M)
- Dystonia (M)
- Coordination deficits (M)
- Nail or hair changes (T)
- Skin atrophy (T)
- Joint stiffness (T)
- Soft-tissue changes (T)

#### Interpretation

##### Clinical use

- ≥1 symptoms of ≥3 categories each AND ≥1 signs of ≥2 categories each
- Sensitivity 0.85, specificity 0.60

##### Research use

- ≥1 symptoms in each of the 4 categories AND ≥1 signs of ≥2 categories each
- Sensitivity 0.70, specificity 0.96

양측으로 발생한다고 한다. 확산으로 인정되기 위해서는 반드시 해당 확산이 의심되는 부위에서도 Table 1의 진단기준에 맞는 소견이 나타나야 한다.

#### (1) 통증

환자들이 호소하는 가장 일반적인 통증은 타는 듯 하고 (burning), 깊고(deep), 예리하고(sharp), 예민(sensitive)하다는 것이다. 다른 만성통증 질환들처럼 기계적 자극, 대기 온도의 변화, 정서적인 스트레스 등에 의해 악화되기도 한다.<sup>4</sup> 이학적 검사로는 브러시, 압진, pin prick, 냉자극, 열자극 등으로 유발통 및 감각이상을 확인한다.

#### (2) 부종

통증이 있는 부위에 경미한 부종부터 명백한 오목부종(pitting edema)까지 다양한 정도로 나타날 수 있다. 실제적인 부종이 없는 경우라도 부종감 또는 팽창감을 호소하는 경우도 드물지 않다. 부종의 정도는 경과에 따라 달라질 수 있고 척수신경 자극기 등의 치료에 의해 호전을 보이는 경우가 많다.

#### (3) 피부온도의 변화

이환부가 반대쪽 부분에 비해서 차거나 뜨거울 수 있다. 손상 초기에는 피부온도가 상승하지만 점점 감소하여 차갑게 되면 반상으로 창백하거나 자색 혹은 연붉은 피부색으로 변하는 경향이 있다. 실제로 온도차이가 있는 경우도 있지만 온도 차이는 없으면서 환자가 비정상적으로 뜨겁거나 차게 느끼는 경우도 있다. 이 두 가지 경우의 빈도나 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없다.

#### (4) 피부색의 변화들

이환부는 육안적으로 식별이 가능할 정도로 피부색이 변화될 수 있다. 전형적으로 얼룩이 있거나, 짙은 자주색이거나, 창백하거나, 또는 밝은 적색으로 나타날 수 있다. 일부 환자들에서는 피부온도처럼 피부색의 변화도 시간의 경과에 따라 다양할 수 있다. 사지의 피부온도와 피부색이 관련이 있다고 환자들이 자주 말하곤 한다. 드물게는 명백한 발적 또는 피부가 벗겨지는 것을 환자가 호소하거나 직접 관찰할 수도 있다.

#### (5) 땀분비

이환부에서 땀 분비의 변화들이 있을 수 있다. 땀이 많이 날 수도 있고 오히려 이환부의 피부가 더 건조할 수도 있다. 때에 따라 이환부의 아주 작은 부위에만 땀이 많이 나는 경우도 볼 수 있다.

#### (6) 운동기능의 장애

과거에는 운동 이상에 대해서는 별로 관심이 없었으나 최근에는 가장 중요한 요소 중의 하나로 여겨지고 있다. 운동 이상의 종류로는 근력약화, 근육의 협동운동장애(incoordination), 떨림, 국소적 근육긴장의 이상(dystonia) 등 다양한 형태로 관찰된다.<sup>5, 6</sup>

#### (7) 이영양성 변화

모발 성장의 감소, 부서지기 쉬운 손·발톱(brittle nails), 근육 소진(wasting), 관절 비후 등의 이 영양성 변화들은 생각보다 흔하지는 않다. 따라서 이런 징후들이 없다고 해서 CRPS이 아니라고 진단을 해서는 결코 안 된다.

#### (8) 심리학적 이상

CRPS 환자들이 다른 만성 통증환자들처럼 우울증, 불안, 수면장애 등이 동반될 수 있고 장해율이나 보상을 높게 받기 위해, 또는 전역이나 보훈혜택을 노리고 증상을 과다 표현할 가능성도 있기 때문에 신경정신과적 검사가 함께 이루어지는 것이 중요하다.

## 2. 검사실 검사

현행 진단 기준에 의하면 CRPS의 진단에 임상적 증상이나 징후가 절대적이지만 이를 객관적으로 증명하기 위한 보조적인 검사들도 시행되어야 한다. 진단에 보조적인 검사로 단순 방사선 검사, 삼상 골스캔, 체열촬영, QSART 등이 있다. 하지만 CRPS환자들에서 진단에 보조적인 검사들 각각 의미 있게 나타나는 경우가 50%정도 이므로, 진단에 참고하는 수준으로 생각해야 하고 치료의 적절성을 판단하는 것이나 예후를 예측하는데 있어서도 도움이 되지 않는다는 의견도 있다.<sup>3</sup>

#### 1) 방사선 검사

소수의 CRPS 환자들에서 단순 방사선 소견에서 탈회(demineralization) (예: 골다공증, 골조송증, 부분적 골밀도 감소 등)이 나타나는 경우가 있으며, 이러한 소견은 진단에 도움이 될 수도 있다.<sup>7</sup> 그러나 극소수의 환자들에게서만 이러한 소견이 나타나며, 본질적으로 사지의 사용기피 때문에 발생하기 때문에 특이적인 소견으로 볼 수 없다. 탈회(Demineralization) 소견은 Table 1에서 운동 또는 이영양성 변화 징후에 해당한다.

## 2) 골스캔

Kozin 등은 7 CRPS를 진단하는데 있어서 삼상 골스캔이 유용하다고 주장하였다. 삼상 골스캔이 가장 유용한 경우는 방사선학적인 변화가 있기 전의 초기 질병기이다. 대개 방사선학적 변화보다 삼상 골스캔 소견이 선행된다고 알려져 있기 때문이다.<sup>7-9</sup>

골스캔 소견은 병기에 따라서 확연히 다를 수 있다. 간혹 임상적 증상이 나타나기 전부터 삼상 골스캔에 이상 소견이 나타나기도 한다.<sup>10</sup> 이환 초기의 전형적인 경우는 이환된 사지에 perfusion phase나 pooling phase에 혈류가 증가하고 delayed phase에 radioisotope의 골 흡수가 증가되는 양상을 보인다. 이환 아주 초기에는 이환된 사지에 perfusion phase Y-pooling phase에 혈류가 증가하지만 delayed phase에 radioisotope의 골 흡수가 증가되는 양상은 보이지 않는 경우가 많다.<sup>11</sup> 이환 후 오랜 기간이 경과한 경우에는 이환된 사지에 perfusion phase나 pooling phase에 혈류가 증가가 없거나 오히려 감소하기도 한다. Delayed phase에 radioisotope의 골 흡수가 증가되는 양상은 조금 더 오래 지속된다고 하나 이 역시 이환 후 1년 이후에는 사라진다.<sup>10</sup> 이환 말기에는 골스캔이 대개 정상으로 나타나므로 병발 후 얼마나 시간이 경과하였는지를 판독시에 꼭 염두에 두어야 한다.

삼상 골스캔은 44-67%의 감수성과 92%의 특이성을 가졌으며, 61-86%의 양성 예측도를 가졌다고 알려지고 있다.<sup>7, 12</sup> Davidoff 등은<sup>12</sup> 연구대상 환자들의 약 21%만이 CRPS에 합당한 골스캔 상의 이상들을 보였다고 보고하였다. 한 후향적 연구에서는 자문의뢰 전에 골스캔 검사를 받았던 38%의 환자 중에서 53%는 양성의 골스캔 소견을 47%에서는 음성소견을 보였다고 보고하였다.<sup>13</sup> 그러므로 골스캔은 진단에 유용성이 입증되었다고는 볼 수 없기에 진단시 Table 1의 혈관 이상 징후를 확인하기 위한 참고자료로 활용해야 한다.

## 3) 체열촬영

체열촬영은 비정상적인 피부온도를 확인하는데 도움이 될 수 있다. 다른 검사실 소견에 비해 민감도와 특이도가 높은 편이라 CRPS의 진단에 유용하게 사용될 수 있지만 진단에 필수적이지는 않다.

한 연구에서 CRPS의 진단적 수단으로서의 체열촬영의 신뢰성을 평가하였는데 양측간의 차가 0.6℃ 이상인 경우가 유의하다고 결론을 내린 바 있다.<sup>14</sup> 그러나 임상에서 보면 비록 환자가 양측에 온도 차이가 있다고 호소하는 경우에서도 체열

촬영상에서 양측 간에 온도 차이가 없게 나타나는 경우도 흔하다. 따라서 진단을 위한 Table 1의 혈관 이상의 징후 항목의 피부 온도의 비대칭 항목에 대한 참고자료로 활용해야 한다.

## 4) 자율신경 검사

Quantitative sudomotor axonal reflex testing (QSART)로 자율신경계 이상들을 어느 정도 객관적으로 평가할 수 있는 방법이다.<sup>15</sup> QSART는 전기적 자극이나 약제의 투여(acetylcholine electrophoresis)에 의해 반사적으로 땀이 분비되는 기능을 땀의 양(volume)과 latency를 측정하여 판단하는 것으로, 자율신경계 기능을 판단하는 믿을만한 방법으로 알려져 있다.<sup>16</sup> 임상적으로 자율신경계 이상의 진단 및 경과관찰, 치료에 대한 반응 등에 유용하게 사용될 수 있지만 CRPS를 진단하는데 어느 정도 유용할 것인가에 대해서는 아직 정립되지 않았고 이러한 검사를 할 수 있는 곳이 많지 않다. Table 1의 발한 이상을 확인하기 위한 참고자료로 사용하는 것이 좋다.

## 5) 전기생리학적 검사

CRPS의 제1형과 제2형은 근전도 검사나 신경전도속도를 측정하여야만 구분할 수 있다. 전신의 신체부위에서 온도와 기계적 자극에 대한 역치를 조사하는 정량적 체감각 검사(Quantitative Somatosensory Test), 교감신경과 침해수용신경의 활동을 기록하는 미세신경기록(microneurography) 등이 있으나 임상적으로 흔히 사용되지는 않고 있다. 현 상태에서는 신경 손상의 증거를 기록한 근전도나 신경전도속도 검사가 CRPS와 관련하여 예후적 또는 치료적 적절성 판단에 유용한지에 대해서는 아직 확실치 않다.<sup>3</sup> 전기생리학적 검사결과는 Table 1의 감각 이상 징후 항목을 평가하기 위한 참고자료로 사용할 수 있다.

## 6) 그 밖의 검사

최근에는 실험적으로 뇌기능의 변화와 재편성 등에 대한 정보를 얻기 위한 기능적 자기공명영상과 magnetoencephalography 및 유전적 결함을 찾기 위한 연구도 진행되고 있다.

## 3. 임상적경과

자연경과에 대해서는 알려져 있지 않으며 이를 장기간 전향적으로 추적한 연구도 없다. 과거에는 CRPS은 어떤 명확한

임상적 단계들에 따라 진행한다고 기술되어 왔으나, 최근에는 이러한 임상단계들은 전혀 의미가 없다는 쪽으로 의견이 모아지고 있다.

#### 4. 치료

CRPS에대한확실한질병의병태생리가아직까지밝혀지지 않았고 또한 객관적인 진단 기준이 없다는 것은 CRPS를 치료하는 데 있어 큰 어려움을 준다. CRPS 자체 질환의 치료에 대한 계획을 세우는 데에는 기존의 다른 신경병증 통증의 치료 결과에 근거하여 이루어져야 한다. 최근통증 전문의들은 CRPS의 치료를 위해 경구약물 치료와 함께 신경블록과 같은 최소 침습적인 시술부터 척수신경자극기(spinal cord stimulation, SCS)나 척수강내 이식형약물주입기(intrathecal drug delivery, IDD)와 같은 신경조절 요법까지 다양한 중재적 치료 방법을 사용하고 있다. CRPS 치료의 목적은 사지 기능의 보존과 통증의 경감에 있다. 성공적인 치료를 위해서는 가능한 조기에 치료를 시작하는 것이 중요하며 다과적인 협조하에 통증치료, 심리치료, 재활치료가 조화롭게 이루어져야 한다.

##### 1) 약물치료

###### (1) 비스테로이드 소염진통제(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

신경병증 통증의 기전은 매우 다양한데, 지속적인 국소적 염증 반응 및 신경인성 염증이 말초감작과 중추감작을 유발하여 발생한다는 연구결과들도 있다. 특히 이런 염증반응은 CRPS의 초기에 매우 중요하게 작용한다고 한다. NSAIDs는 염증성 통각과민에 중요한 역할을 하는 prostaglandins의 cyclooxygenase-mediated synthesis를 비가역적으로 억제시켜서 통증 유발 물질의 생산을 경감시키므로 CRPS의 초기 혹은 경미한 증상이 있을 경우에 사용될 수 있다. NSAIDs의 말초의 항염증 작용과 함께 척수의 침해수용성 전달 과정을 차단함으로써 진통 효과를 보인다는 점도 강조되어 왔다. 그러나, CRPS의 치료에 있어 NSAIDs의 효과에 대한 체계적인 연구는 아직 없다. 치료 용량에서 증상의 경감을 주지 못할 때는 사용을 중단하고 다른 종류의 약물로 대체하는 것이 좋다.

###### (2) Glucocorticoids

염증반응의 과정 중 cyclooxygenase뿐 아니라 lipoygenase까지 함께 억제함으로써 NSAIDs보다 강력한 항염작

용을 나타낼 수 있다. 경구로 투여한 prednisone 10mg 하루 세 번의 투여로 급성기 CRPS환자의 증상 호전을 보인 연구가 있다.<sup>17</sup> 국소적 염증반응이 강한 급성기에 투여를 고려해 볼 수 있지만 장기적 사용은 효과와 부작용을 함께 고려해 판단해야 한다.<sup>18</sup> 초기 신경블록시 스테로이드를 함께 사용하면 효과적일 수 있다.

###### (3) 마약성 진통제

마약성 진통제의 사용은 아직 논란이 있다. 과거에는 마약성 진통제가 신경병증 통증에 효과가 없다는 보고들도 있었지만 대상포진후 신경통이나 다른 신경병증 통증에서 효과가 있다는 보고가 많다.<sup>19, 20</sup> CRPS환자를 대상으로한 경구 마약성 진통제 사용에 대해 장기간 추적 관찰을 한 연구는 없는 상태이다.

CRPS의 치료에 있어 마약성 진통제의 사용은 즉각적인 진통 작용뿐 아니라 물리치료 및 재활치료에 더 적극적으로 참여시킬 수 있어서 저자마다 의견에 차이가 있기 하지만 임상에서 많이 사용되고 있다.

###### (4) 항경련제

Gabapentin과 Pregabalin이 가장 많이 사용된다. Tan 등<sup>21</sup>은 21명의 반사성 교감신경위축증 환자를 대상으로 하루에 900-1800mg의 gabapentin을 투여하여 의미 있는 통증감소를 확인하였지만 기능개선효과는 없었다고 보고하였고, van de Vusse 등<sup>22</sup>은 58명의 CRPS type 1환자를 대상으로 gabapentin의 효과를 조사하였는데 중등도의 효과가 있었다고 보고하였다. Gabapentin과 Pregabalin은 같은 계통의 약제이고 CRPS 환자에서 가장 많이 사용되는 약이지만 Pregabalin의 효과에 대해서는 아직 광범위한 조사가 되어 있지 않다.

###### (5) 항우울제

삼환계 항우울제가 다양한 신경병증 통증과 대상포진후 신경통 등에 효과가 있다는 것을 근거로 CRPS 환자에서 흔히 사용되고 있지만 아직 광범위한 조사는 되어있지 않다. 삼환계 항우울제 사용시는 항상 anticholinergic, 그리고 심혈관계 부작용 및 과용량 사용에 의한 이환률(Morbidity), 사망률(Mortality)에 관심을 가져야 한다.

Duloxetine과 같은 Serotonin and Norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) 계통 약제는 당뇨병성 신경병증 통증과 우울증에 허가되어 있지만 CRPS에 대한 임상보고는 아직 없다. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)의 경우 신경병증 통증에서 삼환계 항우울제 보다 효

과적이지 않은 것으로 알려져 있으므로 CRPS치료를 위해 사용시는 삼환계 항우울제와 SNRIs를 우선 사용해 보고 효과 없을 시 사용해 볼 것을 권하고 있다.<sup>23</sup>

#### (6) Sodium channel blocking agents

대표적인 sodium channel blocking agent는 lidocaine이고 감각된 C-fiber의 흥분성을 감소시켜 신경병증 통증을 줄여줄 수 있기에 임상에서 진단 및 치료목적으로 많이 사용되고 있다. Wallace 등<sup>24</sup>은 lidocaine의 정맥내 투여는 CRPS환자에서 기계적 통증보다 차가운 자극에 예민한 통증에 더 효과가 있었다고 보고하였고 자발통에는 효과가 적었다고 보고하였다. 이러한 약제를 사용할 때는 주의가 필요하며, 전해질-심장기능 이상이 있거나 좌심실 기능의 감소, 관상동맥 질환 등이 있는 환자에서는 금기이다.

#### (7) Bisphosphonates

Bisphosphonates compounds (예, pamidromate, alendronate, clodronate)는 골재흡수를 억제하기에 CRPS환자에서 유용할 것이라 생각되어 오랫동안 많은 연구가 있었다. Robinson 등은<sup>25</sup> 25명의 CRPS환자를 대상으로 정맥내 pamidronate 60 mg 일회 주입이 위약보다 대부분 환자에서 효과적이었다고 보고하였다. 한편 비강내 calcitonin 주입은 CRPS환자에서 효과가 적다고 보고되었다.<sup>26</sup>

#### (8) Free radical scavenger

동물연구에 따르면 oxygen-derived free radical이 혈관투과성을 증가시키고 연조직을 손상시키며 통증을 악화시킨다고 한다. 임상에서 사용되고 있는 free radical scavenger로는 dimethylsulfoxide (DMSO)와 N-acetylcysteine (NAC)이 있다. Perez 등<sup>27</sup>의 발표에 의하면 DMSO와 NAC는 CRPS 1형 환자에서 교과가 있는데 특히 DMSO는 warm CRPS 1형, NAC는 cold CRPS 1형에 더 효과가 있었다고 한다. Zollinger 등<sup>28</sup>은 손목골절이 된 환자를 대상으로 52명의 환자는 500 mg vitamin C (ascorbic acid)를 50일 동안 복용시키고 63명의 환자는 위약을 복용시킨 뒤 1년간 경과 관찰하였다. 이 연구에서 Vitamin C를 복용 한 군에서는 7.4%의 환자가 CRPS 1형이 발병했으며 위약을 복용한 환자에서는 21.5%의 환자에서 발병하였다고 한다. 하지만 더 많은 환자를 대상으로 한 반복적인 연구는 아직 없다. .

#### (9) N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists

신경병증 통증에서의 NMDA 길항제에 대한 연구는 많다. 특히 임상에서는 ketamine의 장기간 지속 주입방식으로 CRPS환자를 치료하는 경우가 많은데, 이러한 방식이 통증을

개선되었다는 보고는 많다. 하지만 부작용이 많은 약제이기 때문에 투여 농도, 투여 기간에 대한 정확한 기준을 가지고 투여해야 한다.

Ketamine의 인지기능에 대한 영향은 NMDA 수용체 차단과 관련된 것으로 알려져 있는데, 정신과적 병력이 있는 환자에서 더 많이 나타나며, 만성적인 사용은 지속적인 기억 및 인지 기능의 손상을 야기할 수도 있다고 한다.<sup>29</sup>

Ketamine의 신경독성은 성장기 또는 노년, 여성에서 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있고<sup>30, 31</sup> 성장한 쥐에서도 대뇌피질에 가역성의 신경손상을 유발할 가능성이 많다고 한다.<sup>30, 32</sup> 신경독성은 투여 농도에 비례하는데 고농도의 NMDA 길항제는 장기간 NMDA 수용체를 차단하여 비가역적인 신경손상을 유발할 가능성이 높다.<sup>30</sup>

#### 2) 중재적 치료법

CRPS의 통증을 경감시키기 위해 교감신경절블록, 체성신경절블록등과 같은 최소 침습적인 중재적 치료를 시행할 수 있다. 이러한 치료에도 통증이 조절되지 않는 경우에는 SCS나 IDD와 같은 신경조절요법을 고려할 수 있다.

##### (1) Minimally Invasive Interventions

교감신경블록, 정맥내 부위마취, 체성신경블록 등이 시행될 수 있지만 치료성적은 좋지 않은 실정이다.

교감신경블록은 과거에는 신경병증 통증의 표준치료라 할 정도로 많이 시행되었으나 CRPS로 판명된 환자를 대상으로 행한 후향적 연구에서 치료효과가 없었다는 연구결과가 많이 발표되어서 논란의 여지가 많다.<sup>33</sup>

교감신경블록은 통증의 일부 또는 전부를 줄여 줄 수 있으나 어떤 환자에서는 효과가 없는 경우도 있다. 정확하게 시행된 교감신경블록은 통증이 교감신경 유지통증(sympathetically maintained pain, SMP)인지 교감신경비 의존 통증(sympathetically independent pain, SIP) 인지를 감별하는데 중요하다. 교감신경블록은 교감신경매개 유무를 진단하기 위하여 발견 초기에 일 회 시행하여 효과가 없으면 더 이상의 블록은 필요하지 않다고 하겠다.

스테로이드와 국소마취제를 이용한 체성신경 블록은 CRPS 초기에 해 볼만한 방법이다. 특히 질환의 초기에 스테로이드에 대한 반응이 좋은 경우는 개선효과가 높을 수 있으므로 적극적으로 고려해 보아야 한다. 이런 체성신경 블록의 효과가 일시적인 경우 박동성 고주파 치료를 고려해 볼 수 있다. 신경손상을 악화시킬 가능성이 적어서 시도해 볼 수 있지만 효

과를 기대하기 쉽지 않다.

## (2) More Invasive Interventions

위의 최소 침습치료에 만족할 만한 효과가 없을 때에는 그 다음 단계로는 SCS나IDD와 같은 치료를 고려하여야 한다.

Harke 등<sup>34</sup>은 교감신경절 블록에 반응이 있는 29명의 CRPS 환자를 대상으로 SCS를 거치하였는데 의미 있는 통증개선은 물론, 기능개선과 삶의 질 개선이 있었다고 보고하였다. 이외에도 여러 연구들은 SCS가 CRPS의 치료에 효과적이면서도 안전한 치료법 이라는 보고하였는데 초기 비용이 많이 드는 단점이 있지만 다른 치료에 비해 개선효과가 우수하다는 보고가 대부분이다. 특히 CRPS 초기에 시행한 경우 효과가 더 우수하고 초기부터 적극적인 재활치료를 가능하게 함으로써 관절구축 등의 문제를 줄일 수 있고 사회 복귀율을 올릴 수 있으므로 초기부터 적극적으로 SCS를 고려해 보는 것이 좋을 것이다.

SCS를 포함한 모든 치료 방법에도 반응이 없는 환자에서는 IDD를 고려하여 볼 수 있다. 특히 심한 근긴장이상이 동반된 CRPS의 치료에 척수강내 baclofen 투여가 효과가 있었다는 보고도 있다<sup>35</sup>.

## 결 론

CRPS를 다루기 위해서는 논리적이면서도 체계적인 접근이 필요하다. 하지만 CRPS에 대한 정확한 병태생리가 밝혀지지 않았기 때문에 CRPS환자를 치료하다 보면 한계에 부딪힐 수도 있다. 그러므로 CRPS에 대한 정확한 이해 및 체계적인 진단 및 치료방법의 개발을 위해 좀 더 많은 노력이 기울여져야 하겠다.

## References

1. Galer BS, Bruehl S, Harden RN. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. *International Association for the Study of Pain, Clin J Pain* 1998;14:48-54.
2. Harden R, Bruehl S. Diagnostic criteria: the statistical derivation of the four criterion factors. In Wilson PR, Stanton-Hicks MA, Harden RN, eds. *CRPS: Current Diagnosis and Therapy*. Seattle: IASP Press; 2005:45-58.
3. Galer BS, Schwartz L, Allan RJ. Complex regional pain syndromes-type I: reflex sympathetic dystrophy, and type II: causalgia. In Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, eds. *Bonica's management of pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 388-411.
4. Bruehl S, Chung OY, Burns JW. Differential effects of expressive anger regulation on chronic pain intensity in CRPS and non-CRPS limb pain patients. *Pain* 2003; 104:647-54.
5. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342:1012-6.
6. Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990;40: 57- 61.
7. Kozin F, Soin JS, Ryan LM, Carrera GF, Wortmann RL. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Radiology* 1981;138:437-43.
8. Bekerman C, Genant HK, Hoffer PB, Kozin F, Ginsberg M. Radionuclide imaging of the bones and joints of the hand. A definition of normal and a comparison of sensitivity using 99mTc-pertechnetate and 99mTc-diphosphonate. *Radiology* 1976;118:653-9.
9. Kozin F, Genant HK, Bekerman C, McCarty DJ. The reflex sympathetic dystrophy syndrome. II. Roentgenographic and scintigraphic evidence of bilaterality and of periarticular accentuation. *Am J Med* 1976;60:332-8.
10. Greyson ND, Tepperman PS. Three-phase bone studies in hemiplegia with reflex sympathetic dystrophy and the effect of disuse. *J Nucl Med* 1984;25:423-9.
11. Maurer AH, Holder LE, Espinola DA, Rupani HD, Wilgis EF. Three-phase radionuclide scintigraphy of the hand. *Radiology* 1983;146:761-75.
12. Davidoff G, Werner R, Cremer S, Jackson MD, Ventocilla C, Wolf L. Predictive value of the three-phase technetium bone scan in diagnosis of reflex sym-

- pathetic dystrophy syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:135-7.
13. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999;80:539-44.
14. Bruehl S, Lubenow TR, Nath H, Ivankovich O. Validation of thermography in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Clin J Pain* 1996;12:316-25.
15. Backonja MM. Reflex sympathetic dystrophy/sympathetically maintained pain/causalgia: the syndrome of neuropathic pain with dysautonomia. *Semin Neurol* 1994;14:263-71.
16. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 1983;14:573-80.
17. 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;42:103-11.
18. Hsu ES. Practical management of complex regional pain syndrome. *Am J Ther* 2009;16:147-54.
19. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1024-8.
20. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273-86.
21. Tan AK, Duman I, Taskaynatan MA, Hazneci B, Kalyon TA. The effect of gabapentin in earlier stage of reflex sympathetic dystrophy. *Clin Rheumatol* 2007;26:561-5.
22. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004;4:13.
23. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
24. 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.
25. Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med* 2004;5:276-80.
26. Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglou N, Kuran B. Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy. *Clin Rheumatol* 2006;25:143-8.
27. 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.
28. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:2025-8.
29. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Jr., Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199-214.
30. Jevtovic-Todorovic V, Carter LB. The anesthetics nitrous oxide and ketamine are more neurotoxic to old than to young rat brain. *Neurobiol Aging* 2005;26:947-56.
31. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, Tenkova T, Wang H, Labruyere J, Olney JW. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 2005;146:189-97.
32. Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 1989;244:1360-2.
33. Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in com-



- plex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002;18:216-33.
34. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S. Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome type I with severe disability. A prospective clinical study. *Eur J Pain* 2005;9:363-73.
35. van Rijn MA, Munts AG, Marinus J, Voormolen JH, de Boer KS, Teepe-Twiss IM, van Dasselaar NT, Delhaas EM, van Hilten JJ. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain* 2009;143:41-7.