

복합부위 통증증후군의 치료

양 중 윤*†

Treatments of Complex Regional Pain Syndrome(CRPS)

Jong-Yeun Yang, M.D.*†

국문초록

복합부위 통증증후군은 하나 혹은 그 이상의 사지에 극심한 통증과 장애를 일으키는 질환이다. 하지만 질환의 원인과 경과에 대한 지식이 매우 한정되어 있어, 복합부위 통증증후군의 치료에 대한 최신의 이론들은 다른 신경병증성 통증의 치료에 많은 부분 의존하고 있다. 본문에서는 복합부위 통증증후군의 다양한 치료에 대해 소개하고 있으나, 그 효과에 대해 잘 설계된 논문은 극히 드문 실정이다. 따라서 복합부위 통증증후군에 대한 조기 진단과 다과적인 치료적 접근이 좋은 결과를 얻는데 필수적인 것으로 사료된다.

중심 단어 : 복합부위 통증증후군 · 신경병증성 통증.

서 론

복합부위 통증증후군(Complex regional pain syndrome : CRPS)은 임상적으로 사지에 발생하는 자발통, 이질통, 감각과민과 같은 통증과 비정상적인 혈액순환 및 발한, 부종이나 피부 혹은 피하 조직의 영양성 변화와 운동장애를 호소하는 만성 통증 질환으로 자율신경계 및 운동신경계의 기능이상 등을 동반한다. 확실한 질병의 병태생리가 밝혀지지 않았으나 중추신경계와 교감신경계의 이상뿐 아니라 염증과 허혈을 동반한 말초신경계의 이상도 기여한다고 알려져 있다(Fig. 1).¹⁾

아직까지 CRPS를 진단할 때에는 객관적인 검사법에 한계가 있어 임상증상에 의존할 수밖에 없는 실정이다. 일반적으로 시행되는 검사로 체열촬영, 삼상 골 스캔 등이 있는데, 이 검사에서 음성이 나온다고 CRPS가 아니라고 할 수는 없다. 임상증상과 증후로 진단되는 질환으로 1994년 IASP(International Association for the Study of Pain)에서

진단기준이 개발되었다. 2004년 부다페스트에서 IASP 논의 결과 과잉진료와 오진을 줄이기 위해 개정이 필요하다는 결론에 도달하여 개정된 진단기준이 발표되었고, 앞으로 도 병에 대한 이해가 이루어진다면 개정하여야 할 것이다(Table1, 2). 진단기준에 한계가 있어 정확한 역학조사는 어려우나 네덜란드에서 실시한 연구에 따르면 인구 10만 명당 년 간 26.2명의 환자가 발생하고, 남성보다는 여성에서 하지보다는 상지에서 호발 한다고 한다.²⁾ 성인에서는 상지에서 소아의 경우에는 하지에서 발생하는 빈도가 높다. 일반적으로 골절이나 타박상, 수술 후 유발되고, 원인 없이 발생하는 경우도 있다.

본 론

CRPS환자의 치료 목표는 가능한 한 조기에 다과적 접근을 통해 통증, 심리 및 재활 치료를 통해 통증을 줄이고 사지의 기능을 가능한 한 회복시켜 환자의 직능에 복귀시키는 것이다. 이때 우울증, 수면장애, 불안 등의 동반 증상을 치료하는 것이 이상적이다(Fig. 2).³⁾

1. 약물치료

신경병증성 통증 환자의 치료에서 얻은 경험을 토대로 환자의 치료에 적용한다.

접수일 : 2010년 10월 2일 / 게재확정일 : 2010년 10월 19일

*고려대학교 안산 병원 마취통증의학과

Department of Anesthesiology and Pain clinic, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

†Corresponding author

1) 항우울제

신경병증성 통증 환자에게 가장 흔하게 사용되어지는 약물로써 중추신경계에서 serotonin과 noradrenaline의 재흡수를 억제하고 척수에서 NMDA 수용체를 차단하고, 손상된 말초에서 sodium channel을 차단하는 기전으로 진통작용을 한다.⁴⁾

2) 항전간제

307명의 신경병증성 통증 환자(85명의 CRPS환자)에게 gabapentin을 투여하여 위약에 비해 의미가 있는 통증감소

를 경험하였다는 보고가 있다.⁵⁾ 그러나 pregabalin, phenytoin, carbamazepine에서는 치료 효과를 경험한 근거 있는 보고가 미흡하다.⁶⁾

3) Corticosteroids

CRPS환자에게 prednisolone을 처방 후 증상 호전을 보고한 연구가 있다. 통상적으로 하루에 30mg씩 3주 간 사용 후 한 달에 걸쳐서 감량하는데 3개월 이상 사용하는 것은 추천 되지 않는다.^{7,8)}

4) 마약성진통제

마약성 진통제의 사용은 논란이 있다. 다른 약물로 적절한 진통 효과를 보지 못할 경우 투여해 볼 수 있는 약물이다. Hydrocodone이나 oxycodone이 일반적으로 사용된다.

5) Topical analgesics

Capsaicin cream이나 lidocaine patch는 CRPS환자에서 쓰여 질 수 있으나 아직까지 그 효용성은 확실히 입증되지는 않았다.⁹⁾

6) Bisphosphonates

Alendronate를 매일 40mg 복용한 CRPS환자군이 자발통이나 관절의 운동성에서 호전된 양상을 보였다는 연구 결과가 있다.¹⁰⁾ 이 외에도 pamidronate, clodronate는 CRPS환자에서 증상개선에 효과적이라는 보고가 있고, 특히 8개월 미만의 급성기에 더 유효하다고 한다.^{11,12)}

7) Free radical scavengers

Dimethylsulfoxide(DMSO)와 N-acetylcysteine(NAC)을 CRPS환자의 치료에 사용한 보고들이 있고,¹³⁾ 손목 골절 환자에서 고용량의 Vit C를 사용한 경우와 사용하지 않은 경우를 비교 할 때 사용하지 않은 경우에 7대 22%의 비율로 CRPS의 발생율이 높았다는 보고가 있다.¹⁴⁾ 골절 환자의 예방적 치료로 고려 해보아야 할 것으로 보이나 아직까지는 일반적으로 사용되어지는 치료는 아니다.

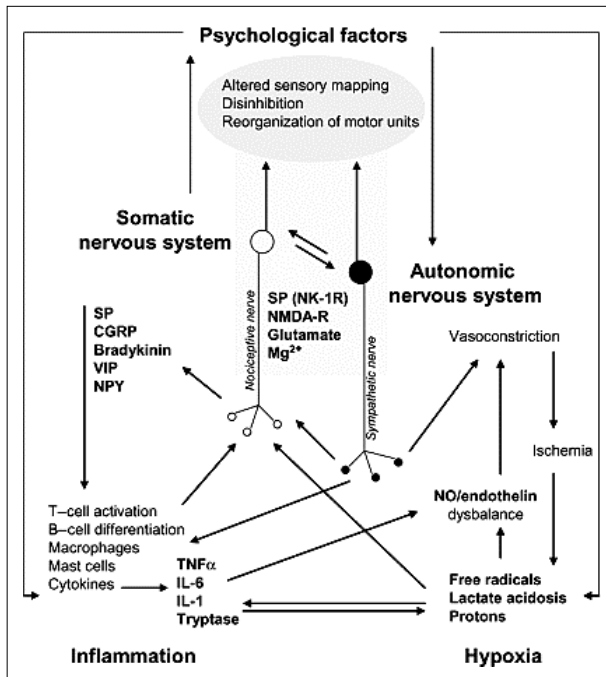


Fig. 1. Interaction between the pathogenic mechanisms underlying CRPS. For explanation of the numbers, see the discussion section. CGRP : calcitonin gene-related protein, IL : interleukin, Mg^{2+} : magnesium ions, NK-1R : neurokinin-1 receptor, NMDA-R : N-methyl-D-aspartate receptor, NO : nitric oxide, NPY : neuropeptide Y, SP : substance P, $TNF\alpha$: tumor necrosis factor α , VIP : vasoactive intestinal pain (adopted from Marissa de Mos, Pain Practice 2009;9 (2) :86-99).

Table 1. Clinical diagnostic criteria for CRPS

Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event

Must report at least one symptom in three of the four following categories :

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 : Report 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;

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 ($>1^{\circ}C$) 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 2. Research diagnostic criteria for CRPS

Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event

Must report at least one symptom in each of the four following categories :

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 : Report 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 :

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

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

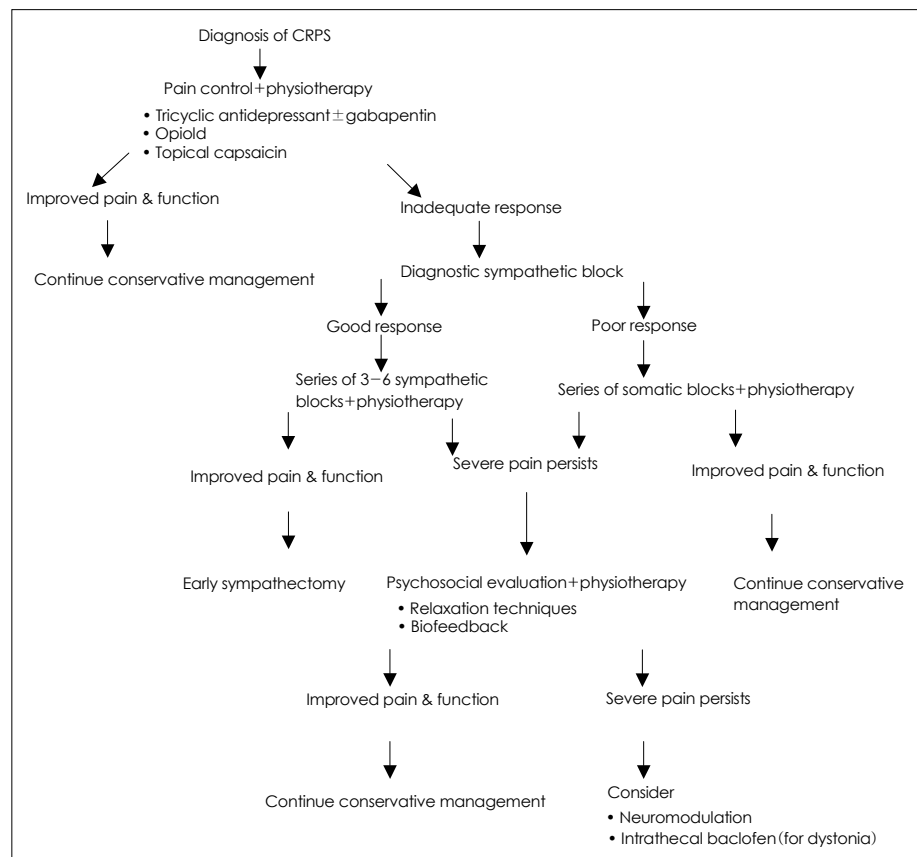


Fig. 2. Treatment algorithm for CRPS (adopted from Ranneem Albazaz Ann Vasc Surg 2008;22:297-306).

8) NMDA 차단제

임상적으로 사용 가능한 NMDA 차단제로는 ketamine, dextromethorphan, memantine이 있다. Memantine 복용 후 유효한 효과를 경험한 증례 보고가 있다.¹⁵⁾

9) GABA agonist

van Hilten 등은 dystonia를 호소하는 CRPS환자에서 척수강내 baclofen을 투여하여 증상이 호전된 사례를 보고 하였다.¹⁶⁾

2. Physiotherapy

Isometric strengthening exercise와 range-of-motion exercise는 CRPS초기부터 가능한 범위 내에서 시행하는 것이 추천 되고 있고, 통증감소나 기능회복에 효과적이라는 보고도 있다.

3. 중재적 치료

중재적 치료는 약물요법에 의하여 통증조절이 어려운 경우에 환자의 이환된 부위의 기능 회복과 통증을 감소하는

목적으로 시행한다.

1) Sympathetic blockade

교감신경차단은 통증의 일부 혹은 전부를 줄여 줄 수 있으나 효과가 없는 경우도 있다. 화끈거리는 양상의 통증 뿐 아니라 이질통이나 감각과민 감소에도 효과적이며 가능한 한 중추감작이 이루어지기 전에 시행하는 것이 효과적이다.¹⁷⁾

2) Sympathectomy(chemical/surgical/radiofrequency)

교감신경절제술 이전에 반드시 한번 이상의 진단적 교감신경차단을 실시하여 유효한 결과를 얻어야 한다.

3) Somatic blockade

적절한 통증 감소와 물리치료를 받는데 도움이 될 수 있다. 경막외 차단이나 brachial/lumbar plexus block을 실시하는데 필요에 따라서는 catheter를 통하여 지속적 또는 간헐적으로 이용 할 수 있다.

4) IV therapy

Reuben 등은 7명의 CRPS환자에게 0.5%lidocaine 50mL에 clonidine 1microgm/kg을 혼합하여 4에서 6회 주입 후 5명의 환자에서 통증감소를 경험 하였다.¹⁸⁾

Correll 등은 시간당 10~40mg의 ketamine을 사용하여 CRPS 환자에서 유효한 효과를 보고하였고,¹⁹⁾ Koffler 등은 9명의 CRPS환자에게 시간당 3~7mg의 ketamine을 5일간 사용하여 통증을 감소시킨 결과를 보고하였다.²⁰⁾

5) Neuromodulation

척수 전기 자극술(spinal cord stimulation)은 CRPS환자에게 유효한 치료법 중의 하나로 2년후 추적 조사에서 통증감소와 삶의 질 개선을 보고하였다.²¹⁾ 모든 환자에서 유효한 통증 감소를 보이지는 않기에 시험기간을 거쳐서 영구 삽입을 결정한다. 교감신경차단에 반응한 환자에서 더 나은 결과를 보이는 경향이 있다.²²⁾

6) Implantable spinal medication pump

SCS에 반응하지 않거나 다른 동반 증상을 호소하는 경우에 고려하는 시술로서 주로 morphine을 사용하기에 전신적으로나 시험적 척수강 내 주입 시 유의한 통증 감소가 있는 경우에 실시한다.²³⁾ dystonia가 있는 환자의 경우 baclofen 사용이 도움이 된다는 보고가 있고, 7명의 환자에게 ziconotide를 척수강 내에 주입하여 통증감소와 피부증상 개선의 효과를 보았다는 보고가 있다.²⁴⁾

7) 그 외 치료

5일간 ketamine을 전신마취 상태를 유지할 정도로 투여한 후 증상이 개선되었다는 보고가 있고,²⁵⁾ 척수 강 내에 과

량의 국소마취제를 주입해서 Total spinal anesthesia를 유도하여 1일간 통증이 현저히 개선되었다는 보고도 있다.²⁶⁾

4. 정신과적 치료

우울증이나 불안을 호소하는 경우가 빈번하여 정신과적 치료를 병행하는 것이 바람직하다. 우울증이 동반된 CRPS환자에게 electroconvulsive therapy 이후 통증과 같은 증상도 개선되었다는 보고도 있다.²⁷⁾

결론

아직까지도 CRPS는 확실한 병태생리와 진단기준이 알려지지 않았으며, 잘 조절된 치료연구결과가 부족한 질환이다. 현재로서는 가능한 한 조기에 다과적 치료를 시행하는 것이 환자에게 최선의 결과를 가져다 주는 길이라고 생각된다.

REFERENCES

- (1) de Mos M, Sturkenboom MC, Huygen FJ. Current Understandings on Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Practice* 2009;9 (2) :86-99.
- (2) de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12-20.
- (3) Albazaz R, Wong YT, Homer-Vanniasinkam S. Complex Regional Pain Syndrome: A Review, *Ann Vasc Surg* 2008;22:297-306
- (4) Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R, Gordh T, Harden N, Hendler N, Koltzenburg M, Raj P, Wilder R. Complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998;14: 155-166.
- (5) Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99: 557-566.
- (6) Rho RH, Brewer RP, Lamer TJ, Wilson PR. Complex regional pain syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002;77:174-180.
- (7) Braus DF, Krauss JK, Strobel J. The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial. *Ann Neurol* 1994;36: 728-733.
- (8) Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982;148:653-635.
- (9) 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.
- (10) Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreseux G, Devogelaer JP. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004;50:3690-3697.

- (11) Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. *Pain Med* 2004; 5:276-280.
- (12) Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, Sinigaglia L. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000;27: 1477-1483.
- (13) 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.
- (14) 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;354:2025-2028.
- (15) Sinis N, Birbaumer N, Gustin S, Schwarz A, Bredanger S, Becker ST, Unertl K, Schaller HE, Haerle M. Memantine treatment of complex regional pain syndrome (A preliminary report of six cases). *Clin J Pain* 2007;23:237-243.
- (16) van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343:625-630.
- (17) AbuRahma AF, Robinson PA, Powell M, Bastug D, Boland JP. Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome. *Ann Vasc Surg* 1994;8:372-379.
- (18) 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.
- (19) Correll GE, Maleki J, Gracey EJ, Muir JJ, Harbut RE. Sub-anesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004;5:263-275.
- (20) Koffler SP, Hampstead BM, Irani F, Tinker J, Kiefer RT, Rohr P, Schwartzman RJ. The neurocognitive effects of 5 day anesthetic ketamine for the treatment of refractory complex regional pain syndrome. *Arch Clin Neurophysiol* 2007;22:719-729.
- (21) Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, Van Den Wildenberg FA, Van Kleef M. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol* 2004;55: 13-18.
- (22) Hord ED, Cohen SP, Cosgrove GR, Ahmed SU, Vallejo R, Chang Y, Stojanovic MP. The predictive value of sympathetic block for the success of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 2003;53:626-633.
- (23) Becker WJ, Ablett DP, Harris CJ, Dold ON. Long-term treatment of intractable reflex sympathetic dystrophy with intrathecal morphine. *Can J Neurol Sci* 1995;22:153-159.
- (24) Kapural L, Lokey K, Leong MS, Fickowsky S, Stanton-Hicks M, Sapienza-Crawford AJ, Webster LR. Intrathecal Ziconotide for Complex Regional Pain Syndrome: Seven Case Reports. *Pain Practice* 2009;9:296-303.
- (25) Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, Dieterich HJ, Grothusen J, Koffler S, Altemeyer KH, Unertl K, Schwartzman RJ. Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: An open-label phase II study. *Pain medicine* 2008;9:1173-201.
- (26) Ok SJ, Yang JY, Son JH, Jeong WJ, Lee YS, Kim WY, Park YC. Management of Complex Regional Pain Syndrome Type I with total spinal block. *Korean J Pain* 2010;23:70-73.
- (27) Wolanin MW, Gulevski V, Schwartzman RJ. Treatment of CRPS with ECT. *Pain Physician* 2007;10:573-578.

— ABSTRACT — *Korean J Psychosomatic Medicine* 18(2) : 57-61, 2010 —

Treatments of Complex Regional Pain Syndrome(CRPS)

Jong-Yeun Yang, M.D.*[†]

**Department of Anesthesiology and Pain clinic, Korea University An-san Hospital, Ansan, Korea*

The complex regional pain syndrome(CRPS) is a painful and disabling disorder that can affect one or more extremities. Unfortunately, knowledge concerning its natural history and mechanism remains very limited. Many current rationales in treatment of CRPS are mainly dependent on efficacy originate in other common conditions of neuropathic pain. This article introduces various treatments for CRPS, but few studies of high methodological quality have been carried out into the effects of those treatments. I think early recognition and a multi-disciplinary approach to management seems important in obtaining a good outcome.

KEY WORDS : Complex regional pain syndrome(CRPS) · Neuropathic pain.