복합부위통증증후군에 있어 진단기준, 병태생리 및 법률적 관점에 대한 개요

정두신·윤지은
순천향대학교 의과대학 신경과학교실

Overview of Criteria, Pathophysiology, and Legal Findings in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)

Dushin Jeong, Jee Eun Yoon
Department of Neurology College of Medicine Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

The term complex regional pain syndrome (CRPS) was adopted by the International Association of the Study of Pain (IASP) in 1994. CRPS is a highly painful, limb-confined condition, which arises usually after trauma. It is associated with a particularly poor quality of life, and large health-care and social costs. The pathophysiology of both the onset and maintenance of CRPS have not been defined. The IASP proposed two types: CRPS II where the condition followed traumatic damage to a peripheral nerve and CRPS I where it did not. Pain occurs very much in type I and it may be burning: however common alternative descriptors include cold and deep aching. There are numerous etiological events that have been incriminated in development of CRPS, including inflammation, autoimmune responses, abnormal cytokine production, sympathetic-sensory disorders, altered blood flow and central cortical reorganization. The pain can be spontaneous, or evoked by everyday activities such as a change in temperature when opening a refrigerator door or having a shower, light touch such as the brushing of clothes over skin, or the most minor activity such as using a keyboard or standing. This overview gives a synopsis of CRPS and discusses the diagnosis, mechanisms in the medical points, and also legal issues.

Key Words: CRPS; Criteria; Pathophysiology; Legal issues

서 론

1. 질병의 역사 및 역학(History and epidemiology)

1994년에 복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome, CRPS)은 국제통증학회(International Association for the Study of Pain, IASP)에서 자연적 또는 자극에 의해 통증이 유발되지만 사라지지 않으면서 자율신경계 증상과 운동능력 이상 등이 동반되어 나타나는 것으로 정의하면서 그 동안에 알려져 있던 반사성교감이영양증(Reflex sympathethic dystrophy)와 작열통(Causalgia) 개념의 이해에 도움을 주었다. 1864년에 Mitchell 등(Moorehouse, Keen)이 타는 듯한 통증, 부종, 피부색 및 온도의 변화, 자극에 과도한 반응, 관절의 경직 등의 증상을 처음 기술하면서 이러한 증상을 작열통(causalgia)이라 하였으며,[1] Paget도 피부와 혈관운동의 변화를 기술하였다. 그러나 이미 1813년에 Denmark가 sympathetic dystrophy 현상을 관찰하였다고 한다. 1900년대에 Sudeck 등이 연조직의 손상이나, 외상 이후에 과도한 통증이 발생하면서 X-선 검사에서 심한 뼈의 위축과 전해질의 변화(patchy bone demineralization) 소견들을 보고 하였으며,[2,3] 이러한 증상들이 염증 반응과 관련이 있다고 설명하면서 혈관의 변화와 위축성 변화들이 동반된다고 하였다. 1915, 1916년에 프랑스 외과의사 Leriche는 수술적 치료인 교감 신경 절제술(Peri-arterial sympathectomy)을 통하여 작열통 치료를 시도 하였고, 그 외에 치료법들도 (Procaine infiltration of sympathetic ganglia, Dorsal sympathetic ganglionectomy) 시도하였다.[4] 1930년에 White는

Dushin Jeong, MD, MPH
Department of Neurology, Soonchunhyang University College of Medicine, 31 Soonchunhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-930, Korea
TEL: +82-41-570-2290 FAX: +82-41-570-9021
E-mail: Jbrain@schmc.ac.kr

진단적 교감신경차단술을 설명하였고, 그 후에도 약 80여 가지 이상의 진단명으로 이 증상들을 설명하였으나 Evans (1946년)가 반사성교감신경이영양증(Reflex Sympathetic Dystrophy, RSD) 이라고 하면서 이는 이전에 발표된 작열통과 유사한 질환으로 인식 되었다.[5] 1960년대와 1970년대에 이들 증상에 대하여 정맥내 국소 Guanethidine 치료가 시도되었고, Roberts (1985)가 SMP (Sympathetically Maintained Pain)의 개념을 도입하였다. 1994년 세계통증연구학회(International Association for Study of Pain, IASP)에서 기존에 여러 명칭으로 불리던 질병을 복합부위통증증후군(Complex Regional Pain Syndrome, CRPS)이라 개칭하면서, "손상 후 부위적으로 여러 가지 통증을 보이는 상태로, 말초에 비정상적 소견을 보이며 유발된 손상에 의해 정상적으로 예견되는 것보다 증상의 강도나 지속기간이 길고 운동기능의 손상을 동반하는 다양한 병의 경과를 보이는 질환"으로 정의 하였다. 백인에서 더 호발하며 복합부위통증증후군의 유병률은 1989-1999년 사이에 이루어진 후향성 미국 연구에서 국제통증학회 연구진단기준에 의하면 백만 명당 5.46명 이였다.[6] 그러나 이 환자들은 Harden/Bruehl 진단 기준을[7, 8] 적용하면 오직 43% 정도만 만족하였고, 전향성 연구에서 요골 골절 이후에 복합부위통증증후군 I 형의 발생률은 0-37% 였다. 최근 연구에서는 발목 골절이 손 골절보다 복합부위통증증후군 I 형 발생률이 유의하게 높았다.[9] 관절내 골절과 탈구성 골절은 복합부위통증증후군 I 형의 높은 발생률과 유의한 연관이 있었다. 복합부위통증증후군은 어느 연령에서도 일어날 수 있지만 소아나 청소년에서는 드물었고, 코호트 연구들에서 평균 발생 연령은 37-52세이며 30-60대 환자들이 가장 많았다. 소아형 복합부위통증증후군의 발병 연령은 사춘기 초기가 가장 높았다. 유럽 연구에서는 55-75세에 호발하며, 발병률은 26/100,000 life-years (Rheumatoid arthritis 30/100,000, Multiple sclerosis 4/100,000)였고. 여성의 발생률이 3.4-4배(3.5:1) 정도로 높았다.[10,11] 흥미롭게도 국내 연구에서는 남자가 유병률이 약간 더 높았고, 일본 연구에서는 여자가 높았다.[12] 성인 복합부위통증증후군은 하지에 비하여 상지에 조금 더 호발하였으나,[12] 소아에서는 하지가 더 호발 부위였다. 발목 골절에서 수부, 손목, 족부 골절 보다 호발 하였다. 좌우 차이는 특별히 없었다. 두 개의 국내 연구에서는 하지가 상지 보다 자주 발생 하였다.[13]

2. 임상 증상(Presentation/clinical course)

전통적으로 관찰되는 증상들에 대하여 반사성교감신경이영양증은 급성기(acute denervation stage), 아급성기(subacute dystrophic or hypersensitivity stage), 만성기(chronic atrophic stage)로 구분하여 이해하였었다.

1) 유발인자(Precipitating events)

복합부위통증증후군의 유발 요인들에 손상의 분포는 연구자에 따라 외상 65%, 수술 19%, 미상 10%, 기타 4%, 염증과정 2% 혹은 관절의 가벼운 손상(삐거나 접질림) 29%, 수술 24%, 골절 16%, 타박상 또는 분쇄손상 8%, 미상 6% 등으로 보고되어 있으며, 일반적으로는 골절, 염좌, 수술, 주사, 감염, 화상, 동상, 분만, 뇌경색 또는 심근경색 등을 포함하고 있다.[19] 증상과 질환의 중증도의 관계는 외상의 정도와 관련성이 없으며, 약 10% 에서는 유발요인을 기억하지 못한다.[20] 소아에서 28% 정도의 환자는 유발 요인이 될 만한 손상이나 외상을 감별해내지 못했다.[21] 작열통은 수술이나 주사 투여와 같은 직접적인 신경 손상 이후에 많이 발병한다.[22] 약 90% 이상의 환자에서 부분적으로만 신경 손상이 발생하고 정중신경과 좌골신경 손상은 각각 상하지 작열통의 60% 정도의 원인이 된다. 증상이 발생하는 시기는 수일-수개월 이내에 일어 나며,[20] 골절 이후에 진단기준을 모두 만족하는 환자의 발생은 3개월 이후에 가장 높다.[23] 통증, 감각, 자율신경, 위축 그리고 운동 증상은 일측에서 시작하나 양측에서 발생하는 경우도 있다.[20] 대부분은 손상 받은 부위의 말단에서 증상이 발생하여 중심부위로 진행되고 일측에서 반대측으로 진행 할 수 있다.

2) 감각이상(Sensory disturbance)

복합부위통증증후군의 중요한 증상은 통증이고 이는 손상 받은 부위의 강도나 기간보다 심해야 하며 단독 신경 지배 부위에 제한되어 있지 않는 특징을 가진다. 자발적이고 지속적이나 간헐적으로 변동이 심하게 나타나기도 한다. 작열통이 있는 환자들은 타는 듯한 통증이라고 표현하며 대부분의 환자들은 가벼운 자극에도 이질통(allodynia), 통각 과민(hyperalgesia) 을 보인다.[24] I 형과 II 형 모두 감각 저하나 과민 감각 증상이 나타날 수 있고 일부 환자에서는 과도한 자극에 심하게 아파하지만 작은 자극에는 감각을 느끼지 못하기도 한다. I 형 환자에서는 34.6%에서, II 형 환자에서는 15.4%가 이질통이나 통각과민 증상만을 보인다.[25]

3) 자율신경계 증상(Autonomic disturbance)

환자들은 따뜻하고, 붉으며, 다소 부은 피부 소견들을 보

이나, 10% 환자에서 증상 발생 시기에 피부가 차가울 수 있다. 부종은 피부 색깔이나 온도와 관계 없이 발생 시기에 모든 환자에서 관찰 된다.[20] 질환의 유병 기간이 길어 질수록 차가운 사지를 가지고 있는 환자의 수는 증가된다.[20] 피부 색과 온도는 고정된 증상은 아니며 시간에 따라 변동 될 수 있다. 손상 받은 사지와 반대측 사지 사이에서 온도의 비대칭 소견이 나타나는 경우가 많고, 복합부위통증증후군 II 형 환자에서는 절반 이하에서 양측 사지에 온도 차이가 있다.[26] 부종은 성인이 소아에 비하여 더 잘 관찰 된다.[27] 땀샘운동 이상을 경험할 수 있고 위축성 변화로 피부가 얇아지고 모발이나 손톱이 길어지거나 짧아지기도 한다.

4) 운동 기능 이상(Motor disturbance)

반사성교감신경이영양증/복합부위통증증후군 I 형과 작열통/복합부위통증증후군 II 형 환자들의 대부분은 운동 기능 이상을 동반한다. 마비와 제한된 운동 가동 범위를 보인다.[20] 운동 시작이 느리고 부정확하며 손상 받은 부위 쪽이 더욱 심하다.[28] 근육 수축, 근간대 경련, 근긴장증과 같은 심한 운동 질환은 드물지만 존재할 수 있다.[29] 흥미롭게도 이상 운동 증상은 복합부위통증증후군 I 형에서는 379명 중에 58명이 나타났지만 복합부위통증증후군 II 형에서는 307명 가운데 아무도 나타나지 않았다.[30] 복합부위통증증후군은 세 가지 진행 시기로 구분 해 볼 수 있다. 제 1기(급성기 또는 활성기) 에는 통증, 감각 이상이 주된 증상이며 혈관 운동 이상과 운동 능력 저하와 위축성 변화가 나타날 수 있다. 제2기(변화기)에는 3-6개월간 지속되면서 부종은 가라 앉지만, 통증과 이로 인한 관절 운동 제한은 지속되고, 광범위해지며, 부종이 퍼지고 부드러운 상태에서 딱딱해지며, 손발톱이 부서지기 쉽게 변한다. 혈류량 감소와 이환된 부위의 체온 감소, 관절이 두꺼워지고, 근육과 피부위축 및 국소적인 골다공증이 나타난다. 제3기(변형기)는 수개월간 지속되는데, 이 단계에서 통증은 덜하나 사지를 침범할 수 있고, 연부조직, 근육 등의 위축, 손, 발가락 관절이 약해지며, 운동의 심한 제한으로 강직이 생기고, 골다공증이 심해지고 영양성 변화들이 나타난다.

3. 진단 기준(Diagnostic criteria)

여러 진단 기준들이 제시되어 환자들은 진단 하는 의사에 따라 이질성이 심화되어 각각의 연구 결과들을 비교하는 것은 어려웠다. 이러한 문제들로 세계 통증 연구 학회에서는 새로운 개념과 의견을 종합하여 진단 기준을 제시 하였다(Table 1).[14,15] 새로운 기준에서 복합부위통증증후군을 I 형과 II 형으로 구분하였는데 복합부위통증증후군 I 형은 반사성교감신경이영양증이 포함되는 형태로 말초신경의 손상이 없는 형태이고 II 형은 작열통을 포함하는 형태로 말초신경 손상 후에 발생하는 것으로 정의하였다. 복합부위통증증후군은 최적화 된 진단법이(gold standard) 없어 임상적 진단 기준에서 가능성이 있는 다른 질환들을 배제하여야 하나, 세계 통증 연구 학회의 진단 기준은 특이도와 내적 타당도가 부족하여 널리 받아 들여지지는 않았다. 이 진단 기준은 4개의 증상 및 징후로 구성되어 있으며 ① 감각증상, ② 혈관운동(vasomotor), ③ 부종/땀샘운동(edema/sudomotor) 그리고 ④ 운동/위축 증상으로 구분하였다. 그러나 1994년 IASP 진단기준이 너무 모호하여 무분별하게 과진단 될 수 있었으며, 만족스럽지 못하였다. 그러나 이 방법들이 Bruehl과 Harden 이 제안하는 수정 진단 기준에 기초가 되었다

Table 1. IASP Diagnosis Criteria for CRPS in 1994

CRPS I

1. The presence of an initiating noxious event, or a cause of immobilization.
2. Continuing pain, allodynia, or hyperalgesia inwhich the pain is disproportionate to any known inciting event.
3. Evidence at some time of edema, changes in skin blood flow, or abnormal sudomotor activity in the region of pain.
4. This diagnosis is excluded by the existence of other conditions thatwould otherwise account for the degree of pain and dysfunction.

CRPS II

1. Type II is a syndrome that develops after nerve injury. Spontaneous pain or allodynia/hyperalgesia occurs and is not necessarily limited to the territory of the injured nerve.
2. There is or has been evidence of edema, skin blood flow abnormality, or abnormal sudomotor activity in the region of the pain since the inciting event.
3. This diagnosis is excluded by the existence of conditions that would otherwise account for the degree of pain and dysfunction.

Borchers AT, Gershwin. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. Autoimmunity Reviews 2014;13:242-265.

Table 2. The Harden/Bruehl Criteria, which became The Budapest Research Criteria with minor modifications

1. Continuing pain which is disproportionate to any inciting event
2. Must report at least one symptom in each of the four following categories:
Sensory: report of hyperesthesia
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)
3. Must display at least one sign in two or more of the following categories:
Sensory: evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch)
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)
4. There must be no other diagnosis that better explains the signs and symptoms.
The Budapest consensus panel proposed a third subtype of CRPS, namely CRPS-NOS (not otherwise specified): Partially meets CRPS criteria, not better explained by any other condition.
This category is intended to capture patients previously diagnosed with CRPS who now do not meet the Budapest criteria.
Note that the Budapest criteria have now been published in several slightly different versions. For example, the original version clarified that the signs that a patient is required to display at the time of evaluation are "counted only if observed at time of diagnosis". This has not been repeated in subsequent versions. In the third version, Harden et al. for the first time specify that the temperature asymmetry should be >1°C, only to use a cutoff of 0.6°C in a subsequent validation study. The clinical decision rule requires at least 2 sign and at least 4 symptom categories.

Borchers AT, Gershwin. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. Autoimmunity Reviews 2014;13:242-265

(Table 2).[7,8] Harden/Bruehl 진단 기준은 최소한 네 가지 중 2가지 이상에서 의사가 분석하는 징후가 요구된다. 1998년 IASP 소그룹 내에서 수정 진단기준을 제시하여 '운동이상/이영양성 변화' 항목이 추가되었고 이 수정된 진단기준으로 진단적 감수성과 특이성을 조사한 결과 감수성이 0.70, 특이성이 0.94로 나타났다. 그러나 이 기준은 감수성이 낮아서 진단을 받지 못해 조기치료의 기회를 상실하는 경우가 있어 2004년 IASP Workshop을 통해 수정 진단기준을 연구 진단 기준으로 정하고 민감도 감소를 보완하기 위해 같은 항목에서 진단 법칙만 완화한 임상진단기준을 제시하여, 판정에 있어 임상 적용에서 감수성 0.85, 특이성 0.60 (3범주 이상에서 각각 1개 이상의 증상과 2개 이상의 범주에서 각각 1개 이상의 징후가 있어야 한다), 연구목적 적용에서 감수성 0.70, 특이성 0.96 (4범주 모두에서 각각 1개 이상의 증상과 2개 이상의 범주에서 각각 1개 이상의 징후가 있어야 한다)로 평가 되었다. 복합부위통증증후군은 병태생리학적 기전이 밝혀지지 않았으며 적절한 진단 방법 또한 정해지지 않았으므로 여러 가지 진단 기준들 중에서 인증된 기준을 구분하는 것은 어렵다. 복합부위통증증후군의 모든 증상이나 징후는 환자의 상태나 동반된 질환에 따라 여러 가지 형태로 나타날 수 있어 감별 진단을 폭 넓게 시행하여야 한다.

4. 병태생리(Pathophysiology)

1) 정신적인 요인(Psychological factors)

복합부위통증증후군은 정신건강의학적 요소들이 작용하는 것으로 인식되었다. 특히 근긴장증이나 근간대성 경련과 동반된 경우 정신적인 요인이 많이 작용 한다는 보고도 있다.[31] 우울 성향과 불안증이 상당한 수준의 연관성을 가지고 있을 것으로 기대하였으나 대부분의 전향적인 연구에서 복합부위통증증후군과 정신적인 요인의 뚜렷한 연관성을 입증하기는 어려웠다.[32]

2) 고정 또는 석고술(Immobilization)

사지 손상에 있어 고정은 골절의 일반적 치료원칙이다.

복합부위통증증후군 I 형 환자들에서 고정 치료를 받은 과거력이 많았다.[33] 성인 및 소아 모두 골절 없는 고정도 증상의 악화와 연관되어 있으며 고정 자체는 일시적으로 피부 온도의 비대칭, 운동시 통증 및 단일 신경의 영역에 감각과 통각의 과민을 일으키며, 또한 자발적인 통증을 만들어 낼 수 있다. 동물 실험에서 4 주 석고고정을 실험한 쥐들에서 복합부위통증증후군 환자들과 유사한 증상과 징후를 관찰하였다.[34]

3) 교감 신경계(The sympathetic nervous system)

① 교감 신경계 및 혈관운동성 장애(The sympathetic nervous system and vasomotor disturbances), ② 교감 신경계 및 통증(The sympathetic nervous system and pain)으로 구분하여 생각해 볼 수 있다. 자율신경 증상에서 부종, 피부색과 온도의 변화, 땀샘 변화 등이 나타날 수 있으며 이는 교감 신경 이상으로 인한 증상이다. 교감신경 기능 이상으로 혈관 운동 변화가 초래되고 이로 인한 증상이 발생 한다.[35] 그리고 환자들의 혈장 노르에피네프린 수치가 건강인들 보다 높았다.[36] 연접 후 신경원으로부터 분비된 노르에피네프린이 직접 뒤뿌리신경절(dorsal root ganglion) 의 신경원을 자극하여 교감신경-통증감각 회로 결합을 발생시켜 통증이 지속적으로 발생되는 악순환(1943년 Livingston's Vicious Circle of Reflexes의 개념과 일치) 을 만들 수 있다.[37]

4) 신경성 염증(Neurogenic inflammation)

① 신경인성 염증과 혈관운동장애(Neurogenic inflammation and vasomotor disturbances), ② 신경펩타이드와 통증(Neuropeptides and pain), ③ 싸이토 카인(Cytokines)에 대한 개념으로 환자들의 열감, 통증, 부종과 같은 염증 반응들을 설명할 수 있으며 통증 관련 C-섬유 신경이 자극되어 중추신경계와 말초신경계에 반응이 일어난다. Calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P와 같이 혈관 확장이나 단백질 유출과 연관된 염증 물질을 분비하고 이는 통증이나 부종을 유발한다. 복합부위통증후군 I 형 환자에서는 혈장 CGRP 농도가 정상인보다 높다.[38] 이 밖에 tumor necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1, IL-6, IL-18 등이 신경성 염증과 연관이 있다.[39]

5) 심부조직 미세혈관 병리 가설(The deep tissue microvascular pathology hypothesis)

이 가설은 구획 증후군과 같이 깊은 조직의 손상으로 인하여 허혈-재관류의 반복으로 인하여 미세 혈관이 손상을 받고 결국 만성적인 염증 상태로 빠지는 것으로,[40] 2010년 (Coderre and Bennett) chronic post-ischemic pain model 이 제시 되었다.

6) 미세섬유 신경병 가설(Small fiber neuropathy hypothesis)

미세 섬유 다발신경병증은(small-fiber-predominant polyneuropathies) 복합부위통증증후군과같은 이상을 초래하고, 만성 CRPS I 환자를 대상으로 한 조직병리적 연구들을 통하여 미세 섬유 병리 소견들을(small fiber predominant pathology) 확인할 수 있었다. 설치류의 미세 원위부 신경 손상(small distal nerve injuries)은 CRPS의 특징들을 보였으며, 특히 온각과 냉각의 감각저하가 12개월 이상의 만성기 환자에서 급성기 환자보다 더 유의하게 관찰 되는 것을 설명 할 수 있다. CRPS 증상은 축삭의 퇴행(degeneration)과 가소성(plasticity), 잔류 축삭(residual axons)에 의한 부적절한 발화(firing) 및 신경분비(neurosecretion), 탈신경 과민반응(denervation supersensitivity) 등의 복합적 효과를 반영하는 것으로 보고 있다.

7) 중추성 과정(Central processes)

① 피질의 재구성(Cortical reorganization)과 ② 통증의 중추성 과정 변화(Central changes in pain processing)에 대하여 해부학적 변화와 생리학적 변화를 모두 고려하여야 하는 접근으로 1978년에 Melzack and Loeser's Central Biasing Mechanism이 이를 설명하고 있다. 뇌 영상을 이용한 연구에서 복합부위통증증후군 환자들의 일차 체성 감각 피질이 건강한 사람에 비하여 유의하게 작다는 보고들이 있다.[41] 이를 피질 재구성(cortical reorganization) 이라 하며 시상과 운동 피질의 변화도 기능적 두부 영상 연구들에서 밝혀졌다.[42]

8) 유전적 요인(Genetic predisposition)

가족성 복합부위통증증후군 환자들에 대한 보고가 있어 유전적 연관성을 기대하고 있는 유전자들을 지속적으로 연구 하고 있으며 특히 HLA-DQ1을 자주 발견 할 수 있었다. HLA-DR2는 RSD와 연관성을 보인 연구가 있었으며 근긴장(dystonia)을 동반하는 경우 HLA-DQ1과는 연관성이 없었으나 HLA-DR13과는 강한 연광성을 보였다. HLA-B62, DQ8, DR6 등에 대한 연구가 이루어지고 있다.

9) 자가면역 요인(Autoimmunity)

CRPS I과 II 환자의 혈청에서 differentiation-dependent surface antigen on autonomic neurons을 인지하는 자가항체가 보고 되었으며(β2-adrenergic receptor나 the muscarinic-2 receptor에도 작용하는 항체 등), 동물 실험에서 CRPS 환자의 IgG 혈청을 주입시 행동의 변화와 운동장애를 관찰 할 수 있었다. 일부 임상에서는 IVIg 치료로 통증을 감소 시킨 보고도 있으나 충분한 근거가 입증되지는 않아 이러한 결과들은 아직 확신 할 수는 없으나 좀 더 확실한 타당성을 기대하고 있는 수준이다.[43-45]

5. 진단 및 감별진단 과정 (Diagnostic procedures and differential diagnosis)

복합부위통증증후군의 진단은 환자의 임상적 증상과 징후를 기초로 다른 질환을 배제하는 것으로 진단의 정확성을 높일 수 밖에 없다. 따라서 소송이나 배상/보상과 관련된 경우에 증상을 모방하거나 과도하게 호소하는 경우도 있을 수 있으므로 이를 명확히 감별하는 것이 중요하다. 감별진단을 위한 검사실 검사들은 객관적으로 증명하기 위한 보조적인 검사들로 시행되고 있으며 각각 의미 있게 나타나는 경우가 50% 정도 이므로 진단에 참고하는 수준이다.

1) 방사선 검사

소수의 CRPS 환자들에서 단순 방사선 소견에서 탈회(demineralization) (예: 골다공증, 골조송증, 부분적 골밀도 감소 등)가 나타나는 경우가 있으며, 이러한 소견은 진단에 도움이 될 수도 있다. 그러나 소수에서 나타나며, 본질적으로 사지의 사용기피로 인해 관찰 될 수 있어 특이적인 소견으로 볼 수 없다. 탈회 소견은 운동 또는 이영양성 변화 징후에 해당한다. MRI, PET 그리고 PSECT 등이 다른 질환을 감별하는데 도움이 된다.[16]

2) 골스캔

삼상 골스캔이 가장 유용한 경우는 방사선학적인 변화가 있기 전의 초기 질병기이다. 대개 방사선학적 변화보다 삼상 골스캔 소견이 선행된다고 알려져 있다. 이환 초기의 전형적인 경우에는 이환된 사지에 perfusion phase나 pooling phase에 혈류가 증가하고 delayed phase에 radioisotope의 골 흡수가 증가되는 양상을 보여 혈류의 변화를 볼 수 있다. 이환 아주 초기에는 이러한 양상이 보이지 않을 수 있다. 이환 후 오랜 기간이 경과한 경우에는 이환된 사지에 perfusion phase나 pooling phase에 혈류의 증가가 없거나 오히려 감소하기도 한다. delayed phase에 radioisotope의 골 흡수가 증가되는 양상은 조금 더 오래 지속되나 이환 후 1년 이후에는 사라진다. 이환 말기에는 골스캔이 대개 정상으로 나타나므로 병발 후 얼마나 시간이 경과하였는지를 판독시 고려하여야 한다. 삼상 골스캔은 44-67%의 감수성과 92%의 특이성을 가졌으며, 61-86%의 양성 예측도를 가졌다고 알려지고 있어 초기 6개월 동안에는 유용성이 높다.[17] 연구보고에 의하면 연구 대상 환자들의 약 21%만이 합당한 골스캔 상의 이상이 보였다고 하였으며, 한 후향적 연구에서는 53%는 양성 골스캔 소견을 보였다고 보고하였다. 그러므로 골스캔은 진단에 유용성이 입증되었다고는 볼 수 없기에 혈관이상 징후를 확인하기 위한 참고자료로 활용해야 한다. bisphosphonate 치료에 효과를 볼 수 있는 환자를 구별하는데 중요한 검사로 받아들여지고 있다.[18]

3) 체열촬영

체열촬영의 신뢰성에서 양측간의 온도 차가 0.6°C 이상인 경우가 유의 하였다. 그러나 임상에서 환자가 양측 온도 차이가 있다고 호소하는 경우에도 체열 촬영상에서 양측 간의 온도 차이가 없게 나타나는 경우도 흔하다. 따라서 혈관이상의 징후 항목의 피부 온도의 비대칭 항목에 대한 참고자료로 활용해야 한다.

4) 자율신경검사

자율신경검사는(QSART) 전기적 자극이나 약제의 투여에 의해 반사적으로 땀이 분비되는 기능을 땀의 양과 latency를 측정하여 판단하는 것으로 자율신경계 기능을 판단 할 수 있는 방법으로 인정 받고 있다. 그러나 CRPS를 진단하는데 어느 정도 유용할 것인가에 대해서는 아직 정립되지 않았다. 발한 이상을 확인하기 위한 참고자료로 사용하는 것이 바람직하며, 교감신경의 기능 이상을 측정할 수 있는 항목들에 레이저도플러 유속 측정법도 있다.

5) 전기생리학적 검사

신경 손상의 증거를 기록한 근전도나 신경전도속도 검사가 감각이상 징후 항목을 평가하기 위한 참고자료로 사용할 수 있으며, 미세섬유 기능저하를 감별하기 위하여 정량감각검사(quantitative sensory testing)가 도움을 줄 수 있다. 체간유발 전위검사와 운동신경 두개자기장자극검사가(transcranial magnetic stimulation) 중추신경계 이상을 진단하는데 도움

을 준다.

6. 약물치료

추정되고 있는 기전에 따른 약물 치료 계획은 표 3과 같이 정리 해 볼 수 있다.

법률적 문제점

1. 발생 원인과 치료

의학적 측면에서는 복합부위통증증후군의 발생기전과 치료에 초점이 맞추어진 것에 반하여 법적 측면인 손해배상소송에서는 손해배상책임의 성립과 관련하여 진단기준, 인과관계, 손해배상의 범위에 있어 책임의 범위(기왕증, 책임의 제한), 후유장애(노동능력상실률)의 평가기준, 향후치료비의 인정범위 등에 초점이 맞추어져 있었다. 2005년도에 국내 최초로 불법행위법 영역인 손해배상측면에서 복합부위통증증후군과 관련된 판결이(인천지방법원 2005.08.01. 선고 2003나5313) 있었다.[46]

2. 적용진단 기준

복합부위통증증후군은 증상학적 기준으로 진단을 하고 있고 증상학적 진단을 객관화할 수 있는 명확한 검사방법이 미비하다. 손해배상의 측면에서 특히 객관성이 강조되는 법적 소송에서 환자들을 검증하기 위해서는 특이도가 높은 진단기준 (다른 질병과의 구별되는 진단기준) 이 요구되며, 사병 환자 (보상목적의 환자) 와의 감별을 위해 정신건강의학과의 감정도 필요하다. 또한 인과관계 인정에 대한 기준에서 불법행위 성립요건으로서의 인과관계는 사고가 결과인 손해의 원인이 되는 관계를 말하고 이에 대한 입증책임은 피해자에게 있다. 복합부위통증증후군은 희귀성이 받아들여지고 있어 그 만큼 별도의 책임제한측면도 함께 고려되어야 할 것 이다.[46]

3. 기왕증과 과실상계

현재까지 판례들에서, 그 발생빈도는 외상 환자의 약 2,000명당 1명이고, 골절환자의 경우 전체 환자 중 1-2%에 불과하다는 희귀성과 그 위험도나 결과의 중한 정도는 대단히 높은 질병이라는 점들을 받아들여 가해자에게 손해의 전부를 배상하게 하는 것이 공평의 이념에 반하므로 일정 수준 가해자의 책임을 제한하고 있는 실정이다(일반적으로 가해자 책임률:피해자 책임률=60:40). 즉, 책임제한의 타당성은 받아 들여지고 있으나 그 제한 비율은 변론 등에서 확인된 제반 사정을 고려하여 신중하게 결정할 필요가 있다.[46]

4. 향후치료비

신체감정 당시를 기준으로 치료가 종결되지 않았고 개선

Table 3. Mechanism-Based Pharmacotherapy

Sympotom & Signs	Mechanism	Target	Drug (Class)
Stimulus-independent pain	Peripheral sensitization	Regional inlammation	Cortico steroids
			Scavengers*
			NSAID*
		Ion channel	TCAS*
			SSRIs
			Anticonvulsants
			Anesthetics
			Capsaicin
		Spinal pain modulation	Opiates
			Tramadol
			Clonidine
			TCAs
			Gabapentine
		Sympathetic nervous system	Guanethidine
			Bretylium
	Central sensitization		Ketanserin
Stimulus-evoked Pain		NMDA receptor	Ketamine
			Amantadine

NSAIDs=nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SSRIs = serotonie selective reuptake inhibitors.
*See reference, Ribbers, et al: Arch Phy Med Rehabil 2003;84:141-146.

을 위하여 계속 치료가 필요한 경우의 비용이다. 예외적으로 치료가 종결된 이후에도 증상의 악화방지 등 보존적 치료를 위해서도 인정은 하고 있다. 복합부위통증증후군의 치료와 관련하여 인정되는 시술방법은 교감신경에 의하여 매개되는 통증을 차단하는데 효과적인 ① 교감 신경 차단술, 통증이 장기화될 때 시행하는 ② 교감신경절제술, 여러 가지 치료에 반응하지 않는 만성 난치성 환자에게 행하는 ③ 척수신경자극기삽입술 등이 있다. 척수자극기 삽입술은 비용만 해도 1,000-2,000 만원 상당이 소요되고 5년마다 배터리 교체비용도 500-1,000 만원의 고액이 소요되므로 그 필요성과 인정범위에 논란이 많다. 판례에서는 만성 난치성 질병인 복합부위통증증후군의 치료방법으로 척수자극기 삽입술 및 배터리 교체비용을 인정하고 있으며 이로 인한 통증이 완화되어 약물치료 등의 필요성이 감소되었다고 보아 약물 치료 등에 있어 향후 치료비의 일부만 인정하는 경향이다. 척수자극기 삽입술은 다른 치료방법에 반응이 없을 때 마지막으로 시행되는 실정이고 비용도 고액이므로, 치료의 필요성과 효과가 검증될 때 한하여 인정하여야 할 것이다. 즉, 척수자극기의 삽입술은 시험적 전극 삽입술이 성공한 경우에는 그 이후의 비용도 인정할 수 있으나 실패한 경우에는 1회 비용만 인정하여야 할 것 이다.[46]

토의 및 결론

현재 복합부위통증증후군은 수수께끼 같은 불가사의한 질환으로 인식되고 있다. 통증장애, 기능장애, 운동장애 등의 다양한 증상들의 복합체로 이에 대한 통일적 장애평가가 쉽지 않으며 또한 통증에 대한 기준에는 사회적, 문화적 관점에 있어 현실에 적당한 기준이 마련 되어야 하고 환자의 증상과 징후들에 대한 의학적 검사와 치료에 대한 적정성과 법률적 보상과 배상에 적절한 진단, 치료 및 장애평가 기준에 있어 공감대가 마련되어야 할 것이다.

References

1. Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. Clin Orthop Relat Res 1864;458:35-9 [2007, reprinted from Gunshot Wounds and Other Injuries of Nerves; Philadelphia: J.B. Lippincott; 1864: 1100-1111].
2. Sudeck P. On acute inflammatory bone atrophy. J Hand Surg Br 2005;30:477-81 [first published in Archiv für klinische Chirurgie 462:147-456, 1900].
3. Sudeck P. Über die akute (trophoneurotische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Traumen der Extremitäten [Acute (trophoneurotic) osseous atrophy after inflammation.
4. Lériche R. De la causalgie envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision des plexus nerveux péri-artériels. Presse Med 1916; 24:178-180.
5. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. Surg Gynecol Obstet 1946;82:36-43.
6. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a populationbased study. Pain 2003;103:199-207.
7. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. International Association for the Study of Pain. Pain 1999;81:147-154.
8. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? Pain 1999;83:211-219.
9. Beerthuizen A, Stronks DL, Van't Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. Pain 2012;153:1187-1192.
10. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a populationbased study. Pain 2003;103:199-207.
11. Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults. Rheumatology 2011;50:1739-1750.
12. Sumitani M, Shibata M, Sakaue G, Mashimo T. Development of comprehensive diagnostic criteria for complex regional pain syndrome in the Japanese population. Pain 2010;150: 243-249.
13. Kang JE, Kim YC, Lee SC, Kim JH. Relationship between complex regional pain syndrome and working life: a Korean study. J Korean Med Sci 2012;27:929-933.
14. IASP. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994.
15. 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.
16. Ringer R,Wertli M, Bachmann LM, Buck FM, Brunner F. Concordance of qualitative bone scintigraphy results with presence of clinical complex regional pain syndrome 1: meta-analysis of test accuracy studies. Eur J Pain 2012;16: 1347-1356.
17. Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, et al. Complex re-

gional pain syndrome in adults. UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2012.
18. Goldsmith DP, Vivino FB, Eichenfield AH, Athreya BH, Heyman S. Nuclear imaging and clinical features of childhood reflex neurovascular dystrophy: comparison with adults. Arthritis Rheum 1989;32:480-485.
19. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? Pain 2002;95:119-124.
20. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet 1993;342:1012-1016.
21. Goldsmith DP, Vivino FB, Eichenfield AH, Athreya BH, Heyman S. Nuclear imaging and clinical features of childhood reflex neurovascular dystrophy: comparison with adults. Arthritis Rheum 1989;32:480-485.
22. Horowitz SH. Iatrogenic causalgia. Classification, clinical findings, and legal ramifications. Arch Neurol 1984;41:821-824.
23. Beerthuizen A, Stronks DL, Van't Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. Pain 2012;153:1187-1192.
24. Low AK, Ward K, Wines AP. Pediatric complex regional pain syndrome. J Pediatr Orthop 2007;27:567-572.
25. McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR. Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1. Rheumatology (Oxford) 2003;42:1067-1073.
26. Gierthmühlen J, Maier C, Baron R, Tölle T, Treede RD, Birbaumer N, et al. Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. Pain 2012;153:765-774.
27. Goldsmith DP, Vivino FB, Eichenfield AH, Athreya BH, Heyman S. Nuclear imaging and clinical features of childhood reflex neurovascular dystrophy: comparison with adults. Arthritis Rheum 1989;32:480-485.
28. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes-analysis of 145 cases. Acta Neurol Scand 2000;101:262-269.
29. de Mos M, Huygen FJ, van der Hoeven-Borgman M, Dieleman JP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC. Outcome of the complex regional pain syndrome. Clin J Pain 2009;25:590-597.
30. Verdugo RJ, Ochoa JL. Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature. Muscle Nerve 2000;23:198-205.
31. Verdugo RJ, Ochoa JL. Abnormal movements in complex regional pain syndrome: assessment of their nature. Muscle Nerve 2000;23:198-205.
32. Dilek B, Yemez B, Kizil R, Kartal E, Gulbahar S, Sari O, et al. Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I. Rheumatol Int 2012;32:915-920.
33. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes-analysis of 145 cases. Acta Neurol Scand 2000;101:262-269.
34. Guo TZ, Offley SC, Boyd EA, Jacobs CR, KingeryWS. Substance P signaling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. Pain 2004;108:95-107.
35. Kurvers HA, Jacobs MJ, Beuk RJ, Van denWildenberg FA, Kitslaar PJ, Slaaf DW, et al. Reflex sympathetic dystrophy: evolution of microcirculatory disturbances in time. Pain 1995;60:333-340.
36. Harden RN, Rudin NJ, Bruehl S, KeeW, Parikh DK, Kooch J, et al. Increased systemic catecholamines in complex regional pain syndrome and relationship to psychological factors: a pilot study. Anesth Analg 2004;99:1478-1485 [table of contents].
37. Baron R, Levine JD, Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? Muscle Nerve 1999;22:678-695.
38. Birklein F, Schmelz M, Schifter S,Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. Neurology 2001;57:2179-2184.
39. Sabsovich I,Wei T, Guo TZ, Zhao R, Shi X, Li X, et al. Effect of anti-NGF antibodies in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. Pain 2008;138:47-60.
40. Coderre TJ, Bennett GJ. A hypothesis for the cause of complex regional pain syndrome-type I (reflex sympathetic dystrophy): pain due to deep-tissue microvascular pathology. Pain Med 2010;11:1224-1238.
41. Vartiainen NV, Kirveskari E, Forss N. Central processing of tactile and nociceptive stimuli in complex regional pain syndrome. Clin Neurophysiol 2008;119:2380-2388.
42. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. Neuron 2007;55:377-391.
43. Blaes F, Schmitz K, Tschernatsch M, Kaps M, Krasenbrink I, Hempelmann G, et al. Autoimmune etiology of complex regional pain syndrome (M. Sudeck). Neurology 2004;63:1734-1736.
44. Kohr D, Singh P, Tschernatsch M, Kaps M, Pouokam E, Diener M, et al. Autoimmunity against the beta2 adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome. Pain 2011;152:2690-2700.
45. Goebel A, Blaes F. Complex regional pain syndrome, prototype of a novel kind of autoimmune disease. Autoimmun Rev 2013;12:682-686.
46. 배현모. 복합부위통증증후군(CRPS)에 관한 법적 문제 고찰: 손해배상소송의 쟁점을 중심으로. 의료법학. 2010;11:91-116.