

만성 통증 조절을 위한 심부뇌자극술

연세대학교 의과대학 신경외과학교실

강 동 완 · 장 진 우

= Abstract =

Deep Brain Stimulation for Chronic Pain Control

Dong-Wan Kang, M.D. and Jin Woo Chang, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Pain is the common complaint of patients seeking medical attention. But, some patients fail to achieve adequate relief and side-effects arise with high doses of medication. Neurosurgical approach for the relief of pain is increased gradually, deep brain stimulation (DBS) is a tool for the treatment of chronic pain states that do not respond to less invasive or conservative treatment options. The major advantage of DBS in contrast to traditional lesioning procedures is its adjustable and reversible feature that allows maximal clinical efficacy while minimizing complications. Careful patient selection, accurate target localization, and identification with intraoperative neurophysiological techniques are the key requirements for success and good long-term results.

Key Words: Deep brain stimulation, Neuropathic pain

서 론

약물 치료 및 비수술적 방법에 의한 치료에 반응이 만족스럽지 못한 만성 통증 혹은 신경인성 통증 (Neuropathic pain)에 대하여 여러 가지 수술적 치료법이 시도되어 왔다. 하지만 통증에 대한 신경외과적 치료 방법은 침습성에 의한 합병증의 우려, 마취나 수술로 인한 합병증의 가능성, 의학의 발전에 따른 약물 요법의 발달과 비침습적 통증 치료 방법의 발전으로 시술이 감소하여 왔다. 그러나 약물 치료 자체

도 마약성 진통제 사용에 따른 다양한 부작용과 장기간 사용에 따른 약물 내성 등으로 통증을 적절히 조절하지 못하는 경우가 허다하다. 한편 최근에는 이전에 주로 시행되었던 파괴적 수술법보다는 심부뇌자극술 (Deep Brain Stimulation; DBS)을 통해 통증을 조절하고자 하는 접근이 점차 늘어나고 있으며 이 중 시상부 자극을 통한 통증 조절에 대한 개념은 Melzack의 통증에 관한 관문 이론 (Gate theory)¹⁾에 두고 있는데 말초 신경의 큰 유수 섬유를 자극하게 되면 작은 신경 섬유의 활동을 억제함으로써 통증이 조절된다고 생각하고 있다.

역사적 배경

1950년대에 Heath^{2,3)}와 Pool 등이⁴⁾ 정신분열병과 전

교신저자: 장진우, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 신경외과학교실
우편번호: 120-752
Tel: 02-2228-2150, Fax: 02-393-9979
E-mail: jchang@yuhs.ac

이성 암을 가진 환자들에서 심부뇌자극이 진통 효과를 보일 수 있다고 보고하였지만 실제로는 1970년대에 들어와서 더 많은 연구가 이루어졌다. 시상부(thalamus)와 속섬유막(internal capsule)의 자극이 White⁵⁾, Mazars⁶⁾, Hosobuchi⁷⁾, Adams⁸⁾ 등에 의해 시도된 이래 몇 년 뒤에는 뇌수도관주위/뇌실 주위 회색질(periaqueductal/periventricular gray matter; PAG/PVG)에 대한 자극 효과가 보고되었다.^{9,10)} Mazars 등은 시상부의 뒤가쪽배쪽핵(ventroposterolateral nucleus)을 자극하여 감각 이상(paresthesia)만들어서 통증 효과를 얻었다고 보고하였고 Hosobuchi 등은 난치성 안면 통증 환자에게서 시상부 뒤안쪽배쪽핵(ventroposteromedial nucleus)을 자극하여 효과를 보았다고 하였다. 1970년대와 1980년대에는 시상부와 뇌수도관주위/뇌실주위 회색질 자극술이 만성 통증에 대해 흔히 사용된 부위였지만 이후 보다 비침습적인 통증 조절법의 발달 및 효과에 대한 불확실성 등으로 수술 환자의 수가 감소하였다. 1990년대 들어 새로운 심부뇌자극술 기구가 미국 식품의약국의 승인을 받음에 따라 다시 그 수가 증가하고 있으나 아직까지 정확한 수술 적응증, 심부뇌자극술의 목표가 되는 해부학적 위치, 심부뇌자극술에 잘 반응하는 임상 특징 등은 명확하지 않은 실정이다.¹¹⁾

환자 선택

만성 통증 환자 치료의 첫 번째는 물론 진통제, 항우울제 등을 포함한 약물 치료와 물리 치료이며 이에 대한 반응이 없을 경우 신경 차단술, 척수 신경 자극술 등을 고려할 수 있다. 이러한 여러 가지 치료에도

불구하고 통증 조절에 반응이 없는 경우 심부뇌자극술을 시행하게 된다. 심부뇌자극술을 시행하기 전에 환자에게 시술에 대한 충분한 설명이 되고 환자가 이해하고 동의해야 하며 통증의 시작이 적어도 6개월 전이어야 하고 통증 강도는 visual analog pain scale (VAS) 상 최소 6점 이상이어야 한다. 명확한 이유가 밝혀 지지 않은 통증 환자의 경우는 좋은 적응증이 되지 못 한다(Table 1).

정신과적 문제 혹은 이차적 이득(Secondary gain) 등을 감별하기 위해 정신과적 평가가 반드시 필요하지만 지속적인 통증으로 인하여 환자는 가벼운 정도의 우울증이나 불안증 등은 동반될 때가 많다. 심한 건강 염려증이나 히스테리 등이 있는 경우 결과가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 저자의 경우 정신과 등과 협진을 통해 Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) 등 여러 가지 임상 심리 검사를 시행 후 수술 여부를 결정하고 있다.

심부뇌자극을 하게 되는 해부학적 부위는 통증의 병태생리와 연관된다. 일반적으로 신경인성 통증은 감각성 시상부나 속섬유막, 안쪽섬유띠(Medial lemniscus) 등 감각 이상을 유발하는 부위를, 통각수용기성 통증은 뇌수도관주위/뇌실 주위 회색질을 선택하게 된다. 대개 환자들은 신경인성 통증과 통각수용기성 통증을 동시에 가지고 있으므로 감각 이상을 만들기 위한 자극과 뇌수도관주위/뇌실 주위 회색질을 같이 자극하기도 한다. 한 가지 명심할 점은 통증을 위한 심부뇌자극술은 난치성 통증에 대한 마지막 수단이라고 생각해야 한다(Table 2).

Table 1. Patient Selection Criteria¹²⁾

Evaluation and treatment by a multidisciplinary pain team
Persistent, severe, incapacitating pain
Failure of all previous treatment modalities
Pain is the predominant complaint
Absence of major psychological or psychosocial overlay
Clear understanding that
Procedure is not curative
50% reduction in pain is an anticipated result
Pain recurrence can be common

Table 2. Chronic Pain Conditions Treated with Deep Brain Stimulation¹²⁾

Neuropathic/deafferentation	Nociceptive
Anesthesia dolosa	Failed back
Iatrogenic trigeminal pain	Osteoarthritis
Stroke	Cancer pain
Thalamic syndromes	
Brachial plexus avulsion	
Postherpetic neuralgia	
Postcordotomy dysesthesia	
Spinal cord injuries	
Peripheral neuropathies	

통증 조절의 기전

1) 감각이상 유발 자극

감각 이상 유발을 통한 시상부 자극의 통증 조절 기전은 정확하진 않지만 비아편 유사제 기전인 것으로 알려져 있다. 신경인성 통증을 가진 환자에서 감각성 시상부의 비정상적 신경세포 활동이 보고되어 있다.¹⁴⁾ 즉 이러한 통증은 시상부 신경 세포의 비정상적인 전기 활동과 관련이 있고 시상부 자극이 비정상적인 신경 세포의 활동을 방해하여 효과를 나타낸다고 생각된다. 시상부 자극은 A 신경 섬유보다 굵은 C 신경 섬유의 반응을 더 많이 감소시킨다.

2) 뇌수도 주위/뇌실 주위 회색질 자극

뇌수도 주위/뇌실 주위 회색질 자극을 통한 통증 조절 기전은 아편 유사제(Opioid) 의존성 경로를 이용한다. 즉 뇌수도 주위/뇌실 주위 회색질 자극술 후 제 3 뇌실 부근의 뇌척수액에서 베타 엔도르핀이나 metenkephalin과 같은 내인성 아편 유사제의 증가가 관찰되었다.^{15,16)} 이러한 자극 효과는 아편 유사제 길항제인 naloxone을 투여하였을 때 감소한다. 한편 중심정중핵(centrum medianum)이나 중심 가쪽핵(centralis lateralis)와 같은 섬유관속핵(intralaminar nucleus)도 통증 조절에 관여함이 밝혀져 있다.¹⁷⁾

수 술 법

1) 머리틀(Head frame)의 고정 및 영상 촬영

환자는 국소 마취 하에 머리에 틀을 고정한 후 컴퓨터 단층 촬영(CT)이나 자기공명영상 촬영(MRI)을 하게 된다. 대개 자기공명영상이 더 나은 정보와 이미지를 주게 되지만 일부 영상의 왜곡 등이 생길 수 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 일부 외국 병원에서는 MRI와 CT를 융합(fusion) 하여 각각의 단점을 보완하기도 한다. 저자의 병원에서는 Leksll G frame (Elekta, Sweden)을 이용하여 1.5-tesla MRI 촬영을 주로 하고 있다.

2) 해부학적 표적의 국소화

자극을 하고자 하는 감각성 시상부의 좌표는 전교련(anterior commissure; AC)과 후교련(posterior commi-

ssure; PC)사이와의 관계를 이용하거나 이미 표준화된 뇌지도(brain atlas)를 이용할 수 있다. 중심선에서 어느 정도 외측으로 가야 통증에 대해 좋은 효과를 얻는가 하는 것은 통증의 위치에 따라 다르며 대개 안면부 통증은 12~14 mm, 상지는 14~15 mm, 하지는 15-17mm 정도가 된다.

3) 생리학적 표적의 국소화

해부학적 위치를 정한 다음 환자는 수술실에서 국소 마취 하에 전극을 삽입하게 된다. 관상 봉합선 1 cm 정도 전방, 중심선으로부터 2.5~4 cm 정도 외측이 되는 부분에 14 mm 크기의 구멍을 뚫고 X, Y, Z 좌표에 따라 작은 관을 삽입하여 미세전극을 기록한다. 미세전극은 뇌 안에서 단일 신경세포의 전기 활동까지도 기록 가능하며 정확한 생리학적 목표를 확인할 수 있게 해 준다. 게다가 미세전극을 이용한 전기자극을 환자가 깨어 있는 상태에서 직접 시행하여 볼 수 있다.

4) 감각 이상 유발 표적

감각 이상 유발 표적은 대개 감각성 배쪽꼬리쪽 시상부(ventral caudalis: VC)나 안쪽섬유띠 혹은 속섬유막이 된다. 전극은 대개 양측성으로 하게 되며 반신(Hemibody)에 증상이 있다면 증상이 있는 쪽의 반대편에 삽입하게 된다. 시상부 뇌줄종과 같이 신경세포의 손실이나 해부학적 구조의 변화 등은 생리학적 표적을 찾는 데 어려움을 줄 수도 있으며 이러한 경우에는 뇌수도관 주위/뇌실 주위 회색질 자극술이 대안이 될 수 있다.

5) 뇌수도관 주위/뇌실 주위 회색질 표적

뇌수도관 주위 회색질의 표적은 중심선에서 2~3 mm 외측, 수도관 1~2 mm 외측, 후교련 1~2 mm 후방, 그리고 전교련-후교련 연결 높이의 2-3mm 아래가 된다.^{18,19)} 등쪽 뇌수도관 주위 회색질(dorsal PAG)을 자극할 경우 공포, 불안, 초조 등을 느낄 수 있고 안구 운동 장애가 올 수도 있다. 뇌실 주위 회색질의 해부학적 표적은 후교련에서 2~5 mm 전방, 제 3뇌실의 내측 벽에서 2 mm 외측, 그리고 후교련 높이 정도가 된다. 뇌실 주위 회색질의 자극은 기분 좋은 느낌이나 따뜻한 느낌 등을 느낄 수 있고 자극의 세기가 세면 작열감이나 불안감을 느끼기도 한다. 한편

뇌수도관 주위/뇌실 주위 회백질의 자극은 심박동 수의 증가나 혈압 상승을 유발 할 수 있으므로 주의하여야 한다.

6) 심부뇌자극술을 위한 전극의 삽입

자기공명영상 등을 이용해 얻은 해부학적 표적과 미세전극 기록 등을 통해 얻은 생리학적인 표적 등을 감안하여 최종 표적을 정하게 된다. 최종 표적은 자극 할 때 부작용은 적으면서 최대한의 효과를 낼 수 있는 곳을 선택해야 하며 수술 중 전극 삽입 후 자극을 통하여 그 효과를 일부 예상할 수 있다. 또 수술 중 전극의 정확한 위치를 확인하기 위해 이동식 X-ray 장비 등을 이용하기도 한다. 수술 후에는 전극의 위치를 확인하기 위해 컴퓨터 단층 촬영이나 자기공명영상을 시행하게 된다. 저자들에 따라 전극 삽입 후 바로 자극 발생기를 삽입하기도 하고 3-7일간의 시험 자극 기간을 갖게 되기도 한다. 시험 자극 기간

을 갖지 않는 경우에는 반드시 수술실에서의 자극이 원하는 정도에 이르러야 한다. 시험 자극을 하는 동안 환자의 통증이 50%이상 감소되었다면 최종적으로 자극 발생기를 앞가슴 부위에 삽입하게 된다.

결 과

통증은 주관적인 면이 많고 정확하게 평가하기 어려워 그 효과를 관정함에 있어서도 힘든 점이 많다. 따라서 통증과 관련된 심부뇌자극술의 효과에 대한 논문들도 일관성 있게 혹은 표준화 하여 평가하기가 쉽지 않다. 게다가 통증 양상 또한 변하기 마련으로 최초의 심부뇌자극술의 효과와 영구 삽입 후의 효과도 다르다. 대개 통각수용기성 통증에 대한 뇌실 주위 회색질 자극술이 신경인성 통증 치료를 위한 감각 이상 유발 자극보다 효과가 좋다고 알려져 있다. Bittar 등이²⁰⁾ 시행한 메타 분석에 의하면 뇌수도관

Table 3. Summary of deep brain stimulation in neuropathic pain by Chang

Patient	#1	#2	#3
Sex	Female	Man	Female
Age(years)	47	47	55
Past medical history	None	Hypertension	None
Diagnosis	Post-stroke	Post-stroke	Post-stroke
Duration of pain(years)	1.7	5	2.3
VAS	9	7	8
Surgical target	ST+bilateral cingulotomy	ST+bilateral cingulotomy	ST+bilateral cingulotomy
VAS before IPG on	4	4	4
VAS after IPG on	2	3	2
Follow up period	12 months	11 months	8 months

ST: sensory thalamus

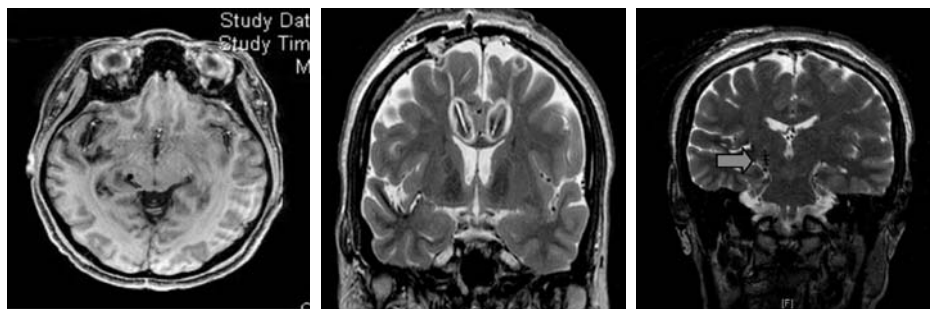


Fig. 1. Thalamic deep brain stimulation and bilateral cingulotomy

주위/뇌실 주위 회색질 자극술의 장기 효과가 약 79%, 뇌수두관 주위/뇌실 주위 회색질 자극술과 감각성 시상부 자극술을 함께 시행한 경우의 장기 효과가 약 87%였다고 하며, 감각성 시상부 자극술만 시행한 경우는 장기 효과가 58%라고 하였다. 다른 연구 결과들에 있어서도 장기적인 효과는 50-70% 정도였다. 이러한 효과는 시간이 지남에 따라 점차적으로 감소하는 것으로 알려져 있다. 대개 통증에 대한 심부뇌자극술은 암성 통증, 척추 수술 후 통증, 말초신경병성 통증 등에 더 효과가 좋고 시상부 통증, 대상포진 후 통증, 외상성 척수 손상 등에는 반응이 떨어진다 고 한다. 저자의 경우 뇌출혈이 있던 후 발생한 반신성(Hemibody) 통증 환자를 대상으로 통증에 효과가 있는 것으로 이미 알려진 양측 대상회 절개술과 감각성 시상부 자극술을 동시에 시행함으로써 좋은 결과를 보이고 있다(Table 3, Fig. 1).

합병증

심부뇌자극술과 관련된 합병증은 신경학적, 기술적 혹은 뇌자극과 관련된 것으로 나누어 볼 수 있다. 가장 심각한 신경학적 합병증은 뇌실질내 출혈, 감염, 경련 등이며 가장 심각한 후유증을 남길 수 있는 뇌실질내 출혈의 가능성은 1~5% 정도 된다. 감염의 비율은 3~14% 정도 되며 대부분 항생제로 치료 가능하지만 경우에 따라 기계를 모두 제거해야 하기도 한다. 경련의 비율은 3~4% 정도로 보고되고 있다.

기계와 관련된 합병증으로는 2~26% 정도가 보고되며 주로 전극의 절단이나 분리, 전극의 이동, 기계의 고장 등인데 최근에는 기능이 많이 향상되어 이러한 합병증의 빈도가 줄어들고 있다. 자극과 관련된 합병증은 대부분 일시적이거나 자극 발생기의 변수들을 조정하여 해결 가능하다. 이러한 것들에는 두통, 복시(diplopia), 오심, 안구운동장애, 언어 장애, 자극에 따른 불쾌감 등이 있을 수 있다.

결 론

만성 통증에 대한 심부뇌자극술은 다른 방법으로 통증 조절이 힘든 환자에게만 시행되어야 한다. 앞으로 통증 조절에 대한 심부뇌자극술의 역할과 더 좋은 표적을 찾는 것에 대한 연구가 필요할 것이다. 영상

기술과 생리학적 뇌지도 기술(brain mapping technique)이 발전하고 자극술에 이용되는 기구들도 개선됨에 따라 통증에 대한 심부뇌자극술의 적응증이 점점 넓어지고 있다. 기능 자기공명영상(functional MRI), 자기뇌파검사(magnetoencephalography), 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography) 등이 점차 널리 쓰임에 따라 통증의 발생과 기전에 대하여 더 잘 이해할 수 있게 될 것이며 따라서 만성 통증에 대한 심부뇌자극술의 적응증, 결과, 합병증 등은 더 개선될 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Melzack R, Wall R. *Pain mechanisms: a new theory. Science* 1965; 150: 971-9.
- 2) Heath RG. *Studies in schizophrenia: a multidisciplinary approach to mind-brain relationships. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1954.*
- 3) Heath RG, Mickle WA. *Evaluation of seven years' experience with depth electrode studies in human patients. In: Ramey ER, O'Doherty DS, editors. Electrical studies on the unanesthetized human brain. New York: Paul B. Hoeber, Inc. 1960; 214-47.*
- 4) Pool JL, Clark WK, Hudson P, Lombardo M. *Steroid hormonal response to stimulation of electrodes implanted in the subfrontal parts of the brain. In: Fields WS, Guillemin R, Carton CA, editors. Hypothalamic-hypophysial interrelationships, a symposium. Springfield, IL: Charles C. Thomas 1956; 114-24.*
- 5) White JC, Sweet WH. *Pain and the neurosurgeon: a 40-year experience. Springfield, IL: Charles C. Thomas 1969.*
- 6) Mazars G, Merienne L, Ciolocca C. *Intermittent analgesic thalamic stimulation. Preliminary note. Rev Neurol (Paris) 1973; 128: 273-9.*
- 7) Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B. *Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. Arch Neurol 1973; 29: 158-61.*
- 8) Adams JE, Hosobuchi Y, Fields HL. *Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. J Neurosurg 1974; 41: 740-4.*
- 9) Richardson DE, Akil H. *Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2: chronic self-administration in the periventricular gray matter. J*

- Neurosurg* 1977c; 47: 184-94.
- 10) Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 1977; 197: 183-6
 - 11) Hamani C, Schwab JM, Rezai AR, Dostrovsky JO, Davis KD, Lozano AM. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: Long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain* 2006 125: 186-96.
 - 12) Burchiel KJ. Surgical management of pain. In: Rezai AR, Lozano AM. *Deep brain stimulation for chronic pain. 1st ed, New York, Thieme 2002; 565-76.*
 - 13) Wiltse L, Rocchio P. Preoperative psychological tests as predictors of success of chemonucleolysis in the treatment of the low-back syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57: 478-83.
 - 14) Hirayama T, Dostrovsky JO, Gorecki J, Tasker RR, Lenz FA. Recordings of abnormal activity in patients with deafferentation and central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989; 52: 120-6.
 - 15) Hosobuchi Y, Rossier J, Bloom FE, Guillemin R. Stimulation of human periaqueductal gray for pain relief increases immunoreactive beta-endorphin in ventricular fluid. *Science* 1979; 203: 279-81.
 - 16) Young RF, Bach FW, Van Norman AS, Yaksh TL. Release of beta-endorphin and methionine-enkephalin into cerebrospinal fluid during deep brain stimulation for chronic pain. Effects of stimulation locus and site of sampling. *J Neurosurg* 1993; 79: 816-25.
 - 17) Bushnell M, Duncan G. Sensory and affective aspects of pain perception: Is medial thalamus restricted to emotions issues? *Exp Brain Res* 1989; 78: 415-8.
 - 18) Richardson DE, Akil H. Pain reduction by electrical brain stimulation in man, Part 1: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *J Neurosurg* 1977; 47: 178-83.
 - 19) Richardson DE, Akil H. Pain reduction by electrical brain stimulation in man, Part 2: Chronic self-administration in the periventricular gray matter. *J Neurosurg* 1977; 47: 184-94.
 - 20) Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 515-9.