

## 만성 요통 및 경통 환자의 Capsaicin 도포 효과

연세대학교 의과대학 재활의학교실

김민영 · 나영무 · 감성웅 · 문재호

= Abstract =

### Effect of Topical Capsaicin in Chronic Low Back and Posterior Neck Pain

Min Young Kim M.D., Young Moo Na, M.D., Seoung Woong Kang, M.D. and Jae Ho Moon M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of topically applied capsaicin cream for the treatment of chronic low back and posterior neck pain. Forty-one patients with chronic low back or posterior neck pain of more than 6 months despite comprehensive management in our rehabilitation department were selected for this study. Of these subjects, a group of 21 patients used capsaicin cream, and the other 21 patients used NSAID gel as a control group. Pain intensities in both groups were measured with the visual analogue scale(VAS) before the treatment, 2 weeks and 5 weeks after the treatment. McGill Pain Questionnaire(MPQ) was used before and 5 weeks after the treatment. According to followed-up VAS, MPQ-number of words chosen, and MPQ-pain rating index, there was an evidence of effective pain relief by capsaicin cream for the low back and posterior neck pain 5 weeks after the treatment. We conclude that continuous use of capsaicin cream for 5 weeks can be beneficial for the chronic pain patients in relieving pain and subsequently helping their rehabilitation process.

**Key Words:** Capsaicin cream, Chronic low back pain, Chronic posterior neck pain

### 서 론

최근에 여러 연구자들은 capsaicin cream을 외용도포하여 몇가지 질병에서 각 질병에 의한 통증이 감소되었다고 보고하였으며, 이러한 통증감소의 기전은 동물실험 결과를 통하여 미루어 보아 C형 감각 신경의 주신경전달물질로 알려진 substance P를 고갈시키는 것으로 추론되어진다.<sup>4,19,23,24)</sup>

만성 요통 및 경통 환자의 치료방법으로서 다양한 방면에서 접근하는 포괄적 재활치료가 가장 효

과적인 결과를 얻을 수 있는데, 이는 통증의 유발 원인이 간단하지 않기 때문이다. 그러나 통각의 전달경로는 비교적 간단하게 설명되어지며, 통각 수용기(nociceptor)에서 인지된 자극이 통각신경인 C-fiber 및 A $\delta$ -fiber를 통해 척수상행로를 따라 올라가며 몇 번의 연결(synapse)을 거쳐 대뇌피질에 투사된다는 것이다. 통각수용기를 자극하는 생체내 중간 매개물질로는 substance P를 비롯한 5-hydroxytryptamine, acetylcholine, potassium, ATP, bradykinin 등이 알려져 있고 이들 물질을 국소주사하면 통증이 유발된다.<sup>6,10,11)</sup> 그 중에서도 substance P는 가장 강력하게 추정되는

통증유발물질로서 C-fiber의 기능에 중요한 역할을 하고, 통각이 전달되는 상행경로에서는 통증의 변조물질(modulator) 혹은 전달물질(transmitter)로서 작용한다.

Capsaicin cream을 피부위에 도포하면 처음에는 세포막을 직접 감작시키고, substance P의 유리가 항진되어 온감 및 타는 듯한 느낌을 준다. 그러나 그 후 계속적으로 반복 도포한 경우에는 세포막의 감수성이 떨어지며, substance P의 양이 감소되어 도포부위에서 통증에 대한 감수성이 감소한다. 또한 capsaicin을 동물생체에 실험적으로 투여하면 척수 후궁 부위를 비롯한 중추신경계 등 여러 곳에서 substance P의 농도가 감소된다고 알려졌다.<sup>6)</sup>

임상적으로 capsaicin은 대상포진후 신경통, 유방절제술후 동통증후군, 당뇨병성 말초신경병증, 그리고 퇴행성 관절염 등으로 인한 동통에 효과가 있는 것이 여러 연구를 통하여 증명되었다.<sup>5,7,9,16,17,22,25)</sup> 그러나, 치료법을 쉽게 제시하기 어려운 만성 요통과 경통의 경우 capsaicin을 사용한 치료는 거의 시도되지 않고 있다. 1995년 Mathias등<sup>14)</sup>은 만성 경통환자에게 동통부위에 이를 반복 도포함으로써 주관적 통증이 감소되었다고 보고하였는데, 그의 연구에서 대상환자들은 신경손상이 없는 근막통 증후군이나 fibromyalgia로 간주될 수 있는 환자들이었다. 본 연구에서는 만성 통증에 대한 재활치료가 필요한 경우라고 흔히 인정되는 신경근 병변이 동반된 경우들을 포함하였으며, 이는 대상포진후 신경통이나 당뇨병성 말초신경병증과 같은 신경병변 환자에서 capsaicin이 치료효과를 나타내었기 때문에 이러한 경우에서도 통증의 감소를 기대해 볼 수 있으리라 판단되었기 때문이다.

따라서 이 연구는 재활의학과와 포괄적 재활치료를 받고 있음에도 불구하고 지속되는 만성 요통 및 경통 환자들을 대상으로 하여 비스테로이드성 소염진통제(NSAID) gel 제제를 도포한 대조군과 capsaicin cream을 반복 도포한 실험군에서 주관적인 동통 변화를 비교하여 봄으로써 capsaicin의 효과를 알아보고자 하였다.

### 연구대상 및 방법

연구대상은 영동세브란스병원 재활의학과에 요통

이나 경통을 주소로 내원하여 입원치료를 포함하여 약물, 물리치료, 운동치료, 심리치료 및 요통학교 교육 등 포괄적 재활치료를 시행받고 있으면서도 6개월 이상 증상이 지속되어 일상생활에 어려움을 느끼는 환자들을 대상으로 하였다. 근전도 검사에서 신경근 병변이 증명된 경우와 증명되지 않은 경우, 추간관 탈출증이나 척추분리증, 퇴행성 척추증의 소견이 있는 경우 등을 모두 포함시켰다. 환자들은 약물 복용, 물리치료 등을 포함한 재활치료를 계속 시행하면서 본 연구의 약제들을 병용하였다. 연구기간 동안 상기 사항의 적응이 되는 환자들에게 capsaicin cream과 흔히 사용되는 한가지 종류의 NSAID gel을 무작위로 선택하여 바르도록 하고 약제에 따라 두 군으로 나누었다. 5주 후까지 지속적으로 매일 반복 도포하도록 하였으며, 추적관찰이 가능하고 지시를 잘 수행하여 본 연구의 대상이 되었던 경우는 41례였다. 이 중 capsaicin cream 사용군은 21례, NSAID gel 사용군은 20례였다.

Capsaicin cream은 0.025% 제제를 사용하였으며, 하루 4회 동통이 있는 부위에 매일 5주간 지속적으로 국소 도포하도록 하였으며, 도포부위는 4곳 이하로 제한하였다. 약 30초간 마사지하며 바르도록 하였다. 매운 자극성이 있는 약제이므로 이의 사용후 비눗물에 손씻는 것과 약 묻은 손이 눈부위와 같은 점막에 닿지 않게 하는 등의 주의사항들을 설명하였고 효과가 일시적으로 보이지 않아도 꾸준히 사용하도록 하였다. 통증의 변화는 시각적 상사척도(visual analog scale)와 McGill 통증 질문서(McGill Pain Questionnaire) 두 가지 방법으로 평가하였다.<sup>12,12,13)</sup> 시각적 상사척도를 치료 시작시와 2주 후, 5주 후에 시행하였으며, McGill 통증 질문서의 선택된 단어의 수(number of words chosen)와 pain rating index를 치료 시작시와 5주후에 시행하여 알아보았다. McGill 통증 질문서의 내용 및 용어는 김등<sup>11)</sup>의 연구와 이등<sup>3)</sup>의 연구내용을 참조하여 작성하였다. 두 군에서 나타난 차이는 독립표본에 대한 t-test 분석을 통하여 검정하였으며, 그 외의 결과에 영향을 미칠 수 있는 요인들도 SPSS/PC 5.0 Windows용 통계 프로그램을 사용하여 알아보았다.

결 과

대상군의 평균나이는 44.7±11.8세였으며, capsaicin cream 사용군은 43.2±12.6세, NSAID gel 사용군은 46.3±10.9세로 두 군에서 유의한 나이의 차이는 없었다. 성별로는 전체군에서 남자 12례, 여자 29례로, capsaicin 사용군에서는 남자가 7례, 여자 14례였으며, NSAID 사용군에서는 남자 5례, 여자 15례로 성비의 차이는 유의하지 않았다(Table 1). 모든 대상환자는 근전도 검사, 컴퓨터 단층 촬영(CT scan)이나 자기공명영상(MRI)을 포함한 방사선학적 검사를 시행하였는데, 근전도 검사에서 신경근의 손상이 증명된 경우는 각 군에서 2례씩 4례였으며, 추간판 탈출증은 각 군에서 1례씩 전체군에서 2례 있었고, 척추 분리증도 각 군 각각 1례씩 2례, 그리고 척추협착증이 capsaicin 군에서 1례 있었다.

전체군 41례 중 capsaicin 사용군은 21례, NSAID 사용군은 20례였으며, 통증의 위치는 요추부 26례, 경추부 15례였고 각 군에서 위치에 따른 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

시각적 상사척도의 수치를 사용한 약에 따라 비교한 결과, 시작점에서 capsaicin 군이 평균 6.71±1.10, NSAID 군이 6.60±1.54로 유의한 차이가 없었고, 2주 후에도 capsaicin 군이 5.47±1.54, NSAID 군이 5.85±1.50으로 차이가 없었다. 5주 후에는 capsaicin 군에서 3.85±1.35, NSAID 군이 5.35±1.87로 capsaicin 군에서 그 수치가 차이있게 감소한 결과를 보였다

Table 1. Age and Sex Distribution

Age	Sex		Total
	Male	Female	
11~20	2	1	3
21~30	1	2	3
31~40	2	6	8
41~50	1	10	11
51~60	6	9	15
61~70	0	1	1
Total	12	29	41

(P<0.01)(Fig. 1).

시각적 상사척도의 시작점에서 부터의 차이를 2주 후와 5주 후에 independent t-test하여 비교한 결과 역시 5주 후에 capsaicin 군에서 큰 차이를 보였다(P<0.01)(Table 3).

두 군에서 McGill 통증질문서의 선택된 단어수는 시작점에서 capsaicin 군은 13.42±2.48 단어, NSAID 군은 13.00±2.73 단어로 유의한 차이가 없었으나, 5주째에 각각 capsaicin 군에서 9.00±3.15, NSAID 군에서 11.65±2.89로 유의하게 capsaicin이 더 큰 감소를 보였다(P<0.01)(Fig. 2). 또한 같은 도구로써 그 값의 시작점에서 부터의 차이를 5주 후에 비교한 결과 capsaicin 사용군에서 의미있게 큰 수치를 보였다(Table 4).

사용한 약에 따른 McGill 통증질문서의 pain rating index를 비교한 결과, 시작시 capsaicin은 26.95±7.91, NSAID 군은 27.55±9.99로 유의한 차이가 없었으나, 5주 후에 각각 capsaicin 군 13.57±7.77, NSAID 군 22.10±9.91로 유의하게 capsaicin 군에서 더 크게 감소하였다(P<0.01)(Fig. 3). 같은 도구로써 그 값의 시작점에서 부터의 차이를 5주 후에 비교한 결과 capsaicin 사용군에서 의미있게 큰 수치를 보였다(P<0.01)(Table 5).

Table 2. Location of Pain

	Capsaicin	NSAID	Total
Low back	14	12	26
Posterior neck	7	8	15
Total	21	20	41

Table 3. Differences in Visual Analogue Scale Score Changes

	Capsaicin (n=21)	NSAID (n=20)
Begin-2weeks	1.24±1.09	0.75±0.91
Begin-5weeks	2.86±1.20*	1.20±1.28

\*P<0.01

Values are given as mean±standard deviation.

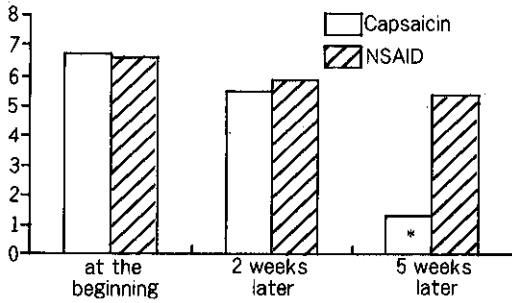


Fig. 1. Comparison of mean visual analogue scale score (\*P < 0.01).

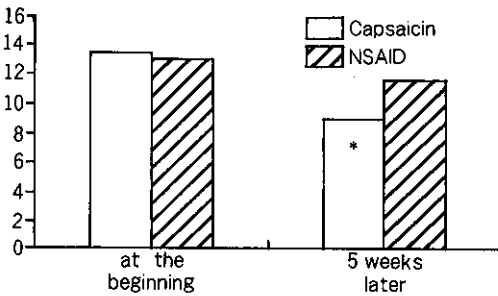


Fig. 2. Comparison of mean McGill Pain Questionnaire--number of words chosen(\*P < 0.01).

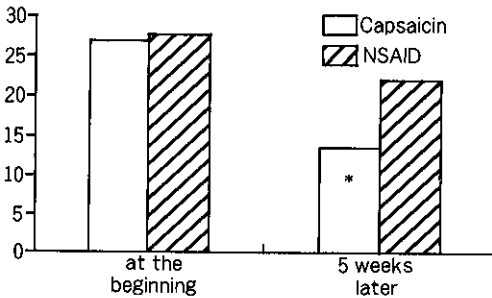


Fig. 3. Comparison of mean McGill Pain Questionnaire-pain rating index(\*P < 0.01).

통증의 위치와 약의 효과에 관하여는 시각적 상사척도를 사용하여 비모수 통계(Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W Test)로 검정한 결과 capsaicin을 사용한 군에서 5주 후에 경통 환자군이 더욱 효과적이었고, NSAID 군에서 2주 후 경통이 더 감소된

Table 4. Differences in MPQ-NWC Changes from the Beginning to 5 Weeks Later

	Capsaicin (n=21)	NSAID (n=20)
Mean	4.43*	1.35
S.D.	3.29	1.78

\*P < 0.01

MPQ~NWC; McGill Pain Questionnaire-number of words chosen

Table 5. Differences in MPQ-PRI Changes from the Beginning to 5 Weeks Later

	Capsaicin (n=21)	NSAID (n=20)
Mean	13.38*	5.75
S.D.	6.04	5.68

\*P < 0.01

MPQ-PRI; McGill Pain Questionnaire-pain rating index

결과를 보였다(P < 0.05). 그 외의 요인들은 이번 연구에서 별 영향을 미치지 않았다.

연구기간 중 2명의 환자에서 capsaicin 사용으로 인한 부작용으로 초기에 사용을 중단하였는데, 1명은 알레르기반응을 나타내었고, 다른 1명은 뜨거운 느낌이 심하여 사용을 지속할 수 없었다.

## 고 찰

이번 연구에서는 만성 요통 및 경통 환자들이 5주간 매일 반복하여 capsaicin cream을 도포함으로써 통증이 감소된 결과를 얻었다. Capsaicin은 여러 실험을 통하여 포유류에서 일반적으로 신경, 감각기능에 특이성을 나타내며 작용력을 발휘하는 물질로서 고추등에서 추출되는 trans-8-methyl-N-vanillyl-6-non-enamide라는 화학명을 갖는 alkaloid 유도체이다. 이 물질은 calcium ion에 의존적으로 어떤 생체막(biologic membrane)에 작용한다고 생각되고 주로 감각성 무수신경 C-fiber에 영향을 미치는 것으로 보고되어 있다. 약물 독성실험에서 성장한 포유동물에 유해하지

않으며 가역적인 변화를 일으키는데, 동물실험들을 통하여 확인된 바로는 척수후궁과 신경절(ganglia)에서 substance P를 고갈시켜 통증을 일으키는 열에 대한 감각을 떨어뜨리는 특징을 보인다<sup>6)</sup>.

Substance P는 사람에게 통증 전달에 있어 중요한 기전을 담당한다. 말초의 감각시작 부분에서 부터 C-fiber에 통증감각을 일으키며 신경인성 염증을 발생시킨다<sup>11)</sup>. 또한 전기자극 등에 의하여 척수내로 유입되어 척수의 신경세포들을 자극하기도 하고, 척수에서 부터 말초로 유리되어 통증외에도 혈관확장과 신경인성 혈장의 혈관의 유출(neurogenic plasma extravasation) 등을 일으킨다. 관절 내에서는 염증의 진행도와 substance P의 양이 비례하고, substance P가 활막세포(synovocyte)를 자극하여 prostaglandin과 collagenase를 생성시켜 통증과 관절과피를 일으킨다고 한다<sup>8)</sup>. 통증과 substance P의 관계는 Vaeroy등<sup>21)</sup>이 fibromyalgia 환자의 척수액내에서 substance P가 증가되어 있음을 보고하였듯이 큰 의미를 가지고 있으며, substance P에 작용하는 약제의 사용으로 통증을 감소시킬 가능성을 제시한다. 이러한 이론에 맞는 결과를 보인 실험연구들이 보고되기도 하였는데, 1986년 Otsuki등<sup>16)</sup>은 사람의 임상에서와 같은 긴장성 통증(tonic pain)을 쥐에게 일으켜 capsaicin과 morphine을 각각 주사한 경우를 비교하였다. Capsaicin을 주사한 경우 세 시간 후부터 탈감각효과가 있었는데, 이는 naloxon으로 반전되는 morphine과는 그 기전이 다른 것으로 저자들은 substance P가 말초신경, 신경절, 척수후궁에서 감소되었기 때문에 생각하였다. Lam등<sup>11)</sup>의 연구에서는 요산이나 substance P를 쥐의 관절에 주입하여 통증을 발생시킨 경우에서 신경절제술(neurectomy)을 시행한 것보다 capsaicin을 주사한 것이 더욱 효과적이었으므로 substance P가 목표세포에 직접적으로 작용했을 것이라고 추측하였다.

그동안 capsaicin cream을 사용하여 통증이 감소되었다는 보고는 여러 가지 질병에 관계하여 이루어져 왔는데, 주로 그 효과를 나타낸 경우들은 신경통으로 간주될 수 있다. Watson등<sup>23)</sup>이 유방절제술후 통증에 대한 capsaicin의 이상감각 호전현상들을 보고하였는데 이는 통각저하(hypoalgesia), 촉각저하(hypoesthesia), allodynia, hyperesthesia, dysesthesia, hyperalgesia 등이 포함되었다. Pfeifer등<sup>17)</sup>은 당뇨병성 말초

신경병증으로 인한 통증 환자들을 동통의 성질에 따라 구분하여 포재성 동통이 있는 군에서만 capsaicin을 사용하도록 하여 보다 좋은 결과를 얻을 수 있었다고 하였다. Watson등<sup>24)</sup>이 대상포진후 통증 환자 56명에게 capsaicin을 사용하여 역시 많은 환자들의 통증이 감소되었음을 보고하였으며, 그 외에 통증이 아닌 피부의 감각이 호전된 것을 말하였다. Capsaicin cream의 사용에 의한 통증 이외의 감각변화에 대하여는 여러 가지 논의가 많으나 특징적으로 영향을 받는 종류는 열에 대한 감각이다. 첫번째 반응으로 말초신경부위에서 substance P가 다량 유리되며 작열감을 느끼고 적용 후 1일째에는 열에 대한 역치가 1.6°C 떨어지지만, 6주 후에는 3.5°C까지 역치가 올라간다고 한다<sup>18)</sup>. Simone과 Ochoa<sup>18)</sup>는 촉각, 역학적 자극(mechanical stimulation), 냉각에는 객관적 변화는 없다고 하였으나 일시적인 역학적 자극에 대한 감각저하와 피부에 약제를 바른 후 열이나 냉각자극이 flare나 wheel을 발생시키고 이러한 효과가 1주 이상 지속된다는 보고가 있다<sup>6)</sup>. 또한 동물에게 전신적으로 투여한 경우 중추신경계를 통하여 온도 조절(thermoregulation)에 변화가 발생하는 것으로 알려져 있는 등 온도감각과 관계가 있다고 볼 수 있다.

Capsaicin의 사용방법은 이제까지 많은 연구들에서 모두 cream 제재를 피부에 도포하는 것이었으나, 사용기간은 4주에서 8주 까지로 다양하였고<sup>9,15)</sup>, 농도는 0.025%와 0.075% 두가지를 사용하였고, 하루 3회에서 4회 도포하였다<sup>9,20)</sup>. Bernstein등<sup>5)</sup>에 의하면 6주간 시행하면서 추적관찰한 결과 4주째 부터 효과가 분명하였고 4주째와 6주째에 큰 차이가 없었다. 즉 대부분의 연구에서 그 기간이 4주 이상되는데 이는 국소적용한 capsaicin의 효과가 약 1달 후부터 뚜렷하기 때문이며 본 연구에서도 2주 후의 시각적 상사척도 검사는 의미없는 결과를 보인 것과 같다. 이것은 처음에 나타나는 작열감과 함께 더욱 이 약제의 보편적 사용을 어렵게 하는 요소이기도 하지만 처방시 미리 이에 대한 설명을 하여 준다면 도움이 될 수 있으리라 생각된다. 본 연구에서 작열감이 심했던 환자는 1명이었고 많은 환자들이 초기에 작열감을 느꼈으나 견디기 어려운 것은 아니었으며, 0.025%를 사용해서인지 그러한 감각이 없었던 경우들도 있었다.

본 연구에서는 신경통을 포함한 근골격계 통증

환자들을 대상으로 연구를 진행하여 신경통의 여부와 상관없는 효과적인 결과를 얻을 수 있었는데 이에 대한 기전의 설명은 간단히 이루어질 수 없으며, 다른 연구들에서 공통적으로 추정되었듯이 capsaicin의 표재성 통각 자체에 대한 효과와 substance P에 관련된 통각의 신경계전달에 미친 영향때문일 것으로 생각된다. McCarthy등<sup>15)</sup>의 연구에서 수부의 퇴행성 관절염 환자들에게 나타난 본 약제의 통증감소 효과는 관절부종과 뻣뻣한 감각(morning stiffness), 악력(grip strength)에는 영향을 없었다. 본 연구에서도 통증 이외의 부분에 대하여는 알아보지 않았으나 구조적 변화를 비롯한 원인질환 자체의 변화는 기대할만 하지 않았다. 그러나 통증의 치료기준 설정에 있어서는 장애정도가 고려되어야 하며<sup>7)</sup>, 통증만을 감소시킴으로써 환자의 기능을 증진시킬 수 있는 경우에는 재활치료에 도움이 될 수 있고, 특히 본 연구 대상과 같이 포괄적으로 긴 기간동안 치료를 받아도 반응이 낮은 환자에게 시도해 볼 만한 방법이라 할 수 있다.

결 론

본 연세대학교 의과대학 재활의학교실에서는 6개월 이상의 재활치료에도 지속되는 만성 요통 및 경통 환자들에게 capsaicin cream을 통증 부위에 도포하도록 하여 NSAID gel을 도포한 군과 비교한 결과, 시각적 상사척도와 McGill 통증질문서를 이용한 통증의 정도 평가에서 capsaicin을 사용한 군에서 5주째에 유의한 통증감소의 효과를 볼 수 있었다. 이 방법은 이제까지 우리나라 재활의학 분야에서 시도되지 않았던 것으로 위험성이 거의 없고, 만성 통증의 치료에 병용하는데 문제가 없으며 통증감소효과를 기대해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 향후 만성 근골격계 통증 환자에게 capsaicin을 국소도포하는 것이 재활치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) 김철, 전세일, 신정순, 심재호: 한국인에게 적용시킨 통증평가법의 유용성에 대한 비교 연구. 대한재활의학회지 1991; 15: 101-110

2) 김태현: 통증의 평가. 대한통증학회지 1988; 12: 137-144  
 3) 이은옥, 윤순영, 송미순: 동통반응평가도구 개발을 위한 연구(I). 최신의학 1983; 268: 141-168  
 4) 조대옥, 김재만, 김덕윤, 우정택, 김성운, 양인명, 김진우, 김영실, 김광원, 최영길: 동통을 동반한 당뇨병성 말초신경병증 환자에서 Capsaicin 국소도포의 효과. 당뇨병 1993; 174: 411-417  
 5) Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE: Topical capsaicin treatment of chronic post-herpetic neuralgia. J Am Acad Dermatol 1989; 212: 265-270  
 6) Buck S, Burks T: Neuropharmacology of capsaicin review of some recent observations. Pharmacol Rev 1986; 28: 179-226  
 7) Capsaicin Trial group: Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. Diabetes Care 1992; 15: 159-165  
 8) Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR, Stevens RM, Levy MD, Albert D, Renold F: Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. Clin Ther 1991; 13-3: 383-395  
 9) Dini D, Bertelli G, Gozsoa A, Forno GG: Treatment of the post-mastectomy pain syndrome with topical capsaicin. Pain 1993; 54: 223-226  
 10) Eide PK, Hole K: Acute and chronic treatment with selective serotonin uptake inhibitors in mice: effect on nociceptive sensitivity and response to 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine. Pain 1988; 32: 333-340  
 11) Lam FY, Ferrell WR: Neurogenic component of different models of acute inflammation in the rat knee joint. Ann Rheum Dis 1991; 50: 747-751  
 12) Melzak R: The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277-299  
 13) Melzak R: The short-form McGill pain questionnaire. Pain 1987; 30: 191-197  
 14) Mathias BJ, Dillingham RD, Zeiger DN, Chang AS, Belandres PV: Topical capsaicin for chronic neck pain. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74-1: 39-43  
 15) McCarthy GM, McCarthy DJ: Effect of capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. J Rheum 1992; 19: 602-607  
 16) Otsuki T, Nakahama H, Niizuma H, Suzuki J: Evaluation of the analgesic effects of capsaicin using a new rat model for tonic pain. Brain Research 1986; 365: 235-240  
 17) Pfeifer MA, Schumer MP, Ross DR, Crain GM, Schrage JP, Maxwell SJ, Gelber DA, Jung S: A highly successful and novel model for treatment of

- chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1993; 16: 1103-1115
- 18) Simone DA, Ochoa J: Early and late effects of prolonged topical capsaicin on cutaneous sensibility and neurogenic vasodilation in humans. *Pain* 1991; 47: 285-294
- 19) Tandan R, Lewis GA, Kresinski PB, Badger GB, Fries TJ: Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15-1: 8-14
- 20) The capsaicin study group: Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2225-2229
- 21) Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L: Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new feature for diagnosis. *Pain* 1988; 32: 21-26
- 22) Watson CPN, Evans RJ: The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin a randomized trial. *Pain* 1992; 51: 375-379
- 23) Watson CPN, Evans RJ, Watt VR: The postmastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain* 1989; 38: 177-186
- 24) Watson CPN, Evans RJ, Watt VR: Post-herpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 1988; 33: 333-340
- 25) Watson CPN, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E: A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993; 15: 510-526
-