

## 왕지네 Venom을 사용한 이온토포레시스가 근육통에 미치는 영향

대전보건대학 물리치료과  
박 지 환  
대구효성가톨릭대학교 생물학과  
박 상 옥\*

## **Analgesic Effect of Centipede Venom Iontophoresis for Myalgia**

**Park, Ji-Whan Ph. D., R.P.T.**

*Department of Physical Therapy, Tajon Health Sciences College*

**Park, Sang-Ock Ph. D.\***

*Department of Biology, Catholic University of Taegu-Hyosung*

### 〈Abstract〉

This study was to determine whether iontophoresis application of centipede venom would produce analgesic effect for clinical practice. Sixty patients suffered from musculoskeletal diseases who lived in Taejon city were analyzed by double-blind control study. After pre treatment, post treatment, post 20 minutes, post 40 minutes iontophoresis using centipede venom, we assessed the response to pin-prick sensation with Endomed 582 in myalgia patients.

The results were as follows, control group showed pain threshold of 1.76, 2.03, 2.01, 2.02mA after treatment, but the pain threshold of 1.76, 2.21, 3.85, 3.87mA after iontophoresis application in study group. The pain threshold of Notermans pain score after 20-minute and 40-minute centipede venom iontophoresis group using centipede venom was higher than that after non-centipede venom iontophoresis group. The results showed that by the increasing the analgesic effect in the centipede venom iontophoresis group, especially in time of post 20 minutes after iontophoresis treatment. So we considered that the iontophoresis using centipede venom could be reduced pain of myalgia in musuloskeletal disease patients.

**KEY WORDS ; Myalgia, Centipede venom, Iontophoresis**

## I. 서 론

통증(pain)은 인간에게 나타나는 고통스런 현상 중의 하나로 인식되어져 왔었다는 사실이 바빌로니아, 이집트, 페르시아 등의 고대문헌에서 찾아볼 수 있다 (Bonica, 1985). 인류가 지구상에 존재하기 시작한 원시시대에서는 이러한 통증이 주술적인 조화의 힘이나 악마의 장난, 신들의 저주, 악령의 침입 등으로 생각하였다 (Tainter, 1948). 고대 이집트인들은 통증의 원인을 죽음의 영혼이나 사자의 침입 때문이고, 고대 중국인들은 인체 음양의 부조화로, 고대 그리스인들은 통증의 인식중추인 삼장의 이상 때문이라는 아리스토텔레스적 개념이 지배적이었다 (Bonica, 1985). 기원전 5세기 Hippocrates는 대기가 인체에 과도하게 흡입되어 체액의 이상을 초래함으로써 통증을 일으킨다는 대기설을 주장하기도 하였다 (Kim, 1982). 중세에서도 이러한 아리스토텔레스적 통증개념이 지배적이었다가 문예부흥시기 이후 일부 학자들에 의해 해부생리학적 접근이 시도되기 시작하였다. 중세이후 많은 의학자들이 통증의 기전과 그 치료방법에 대하여 부단히 연구하였으나 아직도 인체의 정확한 통증기전을 완벽하게 규명(Krause와 Clelland 등, 1987) 하지 못하고 있는 실정이다.

현재까지 정립된 통증에 대한 대표적인 신경생리학적 이론들은 학자에 따라 다양하게 대두되고 있다. 통증을 유발시키기에 충분한 강도의 감각자극이 가해질때 인체는 통증을 느끼게 된다는 Erb(1874)의 *intensive theory*, 신체는 통증만을 선택적으로 감지하는 특별한 감수체인 자유종말 신경(*free nerve endings*)과 통증 수용기(*pain receptors*)가 따로 존재한다는 Von Frey(1896)의 *specific theory*, 신체의 유해 수용기 뿐만 아니라 정신적 불유쾌한 반응이 결합된 표현이 통증이라는 Strong(1895)의 *Strong's theory*, 신체에서 국소적 유해수용기의 자극자체가 아닌 불유쾌한 신경자극 전달의 공간적 경로자체를 뇌가 인식한 결과가 통증이라는 Melzack(1978)의 *pattern theory*, 신경이나 조직에서의 과도한 자극이 척수 내 중재신경원에 비정상적으로 전달되어지고 이렇게 잘못 형성된 신경회로가 뇌에 투사되어지면 통증을 유발시킨다는 Livingston(1942)의 *central summation theory*, Strong's theory를 근거로 하여 개인에 따른 다양한 문화와 가치관, 과거의 경험 등 정신적 요인이 결합된 개인마다 지닌 일정한 통증역치를 넘어설 때에 통증을 일으킨

다는 Hardy와 Wolff 등(1945)의 *fourth theory*, 인체의 통증 시스템은 느리게 전달되는 내장기의 작은 무수신경원과 빠르게 전달되는 피부와 근육의 큰 유수신경원 두가지 체계를 이루고 있다는 Noordenbos(1959)의 *sensory interaction theory*, 척수의 후근(*dorsal horn*)에는 통증의 강도를 조절하는 관문이 있어 평상시 큰 신경원에 대해 닫혀있고 작은 신경원에는 열려 있다가 substance P라는 신경조절 물질에 의해 관문이 개폐됨으로서 인체는 뇌에서 통증을 인식하게 된다는 Wall(1978)의 *gate control theory*, 그리고 통증을 완화시키는 신경억제성 물질의 분비가 통증의 정도에 관여한다는 Ruda(1982)의 *endogenous opiate theory* 등으로 요약할 수 있다. 한편 東醫에서는 통증의 기전을 經絡의 氣穴運行 장해로 보고 있다 (Song, 1995).

이러한 신경생리학적 통증이론으로부터 인체의 통증을 이완시킬 목적으로 개발된 전기치료가 이온토포레시스로서 연속된 직류전류의 전극전위(electric charge)를 이용하여 약물을 피부 또는 점막을 통해 신체 조직내로 침투시킬수 있게 되었다. 1745년 Leyden jar이 개발된 직후 Pivati(1748)가 약물을 전기적 힘으로 체내에 주입시킬 수 있음을 제시하였으며, Morton(1898)은 약물의 전기적 투과성에 관한 논저를 출간 하였다. 이온토포레시스의 기전과 실험연구는 Le Duc(1908)에 의해 이루어졌는데, 두 마리의 토끼에 극성을 달리한 도자로 한쪽 토끼에는 strychnine를, 다른 토끼에는 cyanide를 투입시켰다. 약물에 의해 차츰 죽어가는 토끼의 과정을 관찰함으로써 전류에 의한 이온의 침투가 모세혈관의 순환과 세포막 투수가 이루어지는 현상을 설명 하였다 (Licht, 1967). 이온토포레시스에 의한 약물이온의 체내침투는 약물의 외용보다 더 깊게 침투되는 장점이 있으며, 주사의 위험성이나 경구복용의 부작용을 줄일 수 있고, 특별히 무통성, 비의상성이라는 많은 잇점들을 지니고 있다 (Costello and Jeske, 1995). 이온토포레시스의 임상적 활용은 진통과 근골격계 질환의 치료목적으로 물리치료학 분야에서 활발하게 이루어지고 있으며, 피부과, 이비인후과, 안과, 치과, 비뇨기과, 부인과, 마취과, 종양학 등에서도 새로운 약물을 이용한 이온토포레시스 치료가 점차 확산되고 있고 (Chien and Banga, 1989), 최근에는 중추신경계의 질환진단이나 신경전달 물질의 한 연구수단으로서도 활용되는 추세를 보이고 있다 (Okabe et al., 1986, Burnette and Bagniefski, 1988). 물리치료학 분야에서는 환자의 근육통을 이완시킬 목적으로 주로 리도카인(lidocaine), 프

로카인(procaine), 인도메타신(indomethacin) 등을 사용한 이온토포레시스를 보편적으로 이용하여 왔다. 그러나 인구의 고령화, 산업화에 따른 만성 퇴행성 근골격계 질환으로 내원하는 환자의 수가 날로 증가되고 있고 이 질환들은 통증을 동반한다는 임상적 특성이 있으므로, 통증에 영향을 미칠 수 있는 이온토포레시스용 새로운 약제의 개발과 임상실험 자료의 축적은 필요하다 하겠다.

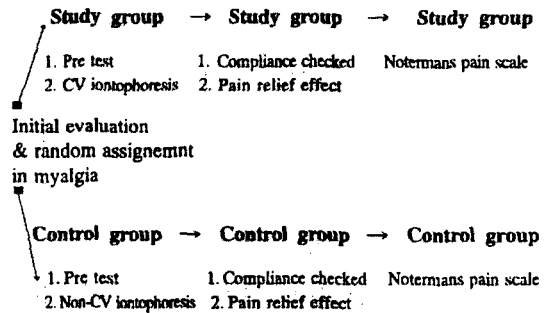
사람은 지네에 물리게 되면 즉각적인 반응으로 심한 근육통을 호소하게 되므로 발통물질인 히스타민의 존재를 의심하게 만든다. 인도의 서벵갈(west Bengal)에서 서식하고 있는 지네 venom의 성분에 관한 연구가 보고된 바 있는데, Gomes와 Datta 등 (1982)은 지네 venom을 크로마토그래피(chromatography)로 실험한 결과 히스타민이 검출되었으며, 이 물질이 돼지의 회장 수축과 혈압을 떨어뜨리고 히스타민의 길항제인 메피라민(mepyramine)의 활성화를 억제하였다. 그러나 가열처리 된 지네 venom에서는 히스타민의 활성화가 일어나지 못하고 메피라민의 활성도가 상대적으로 증가하였다. 이러한 사실들은 지네독성에서 히스타민의 활성화와 억제성이 동시에 존재하고 있을 가능성을 보여주고 있다.

임상적으로 근골격계 환자들은 근육에 통증을 호소하고 있으며 이러한 통증을 관리하는 수단으로 대부분 경구투약에 의존하고 있다. 장기간의 약물복용은 위장장애와 스테로이드 제제의 부작용이 초래하기 때문에 의학분야에서는 인체에 해를 주지 않는 생물학적 약제개발이 무엇보다 절실히 요구되고 있다. 따라서 본 연구에서는 근육에 통증을 호소하는 근골격계 환자들에게 왕지네 venom을 사용한 임상실험을 통하여 통증에 미치는 영향을 검증하고 통증이완의 치료수단으로서 그 활용성을 제시하는데 연구의 목적을 두고 있다.

## II. 연구 방법

근육에 통증을 호소하는 근골격계 환자중 실험시각 48시간 전부터 진통제의 사용이 통제된 실험군 30명과 대조군 30명을 대상으로 double-blind control을 이용한 이온토포레시스를 적용하였다. 근육통을 호소하는 환자들 중 실험군은 왕지네 venom 이온토포레시스를 실시한 환자집단으로, 대조군은 왕지네 venom을 투여하지 않고 이온토포레시스를 실시한 환자집단으로 각각 설정하였다 (Fig. 1).

### Initial Therapy    Secondary Therapy    Final Evaluation



CV : centipede venom

Fig 1. Study design

### 1. 연구대상

1997년 4월부터 1998년 4월까지 대전에 소재하는 병의원 물리치료실에서 근육에 통증을 주소(chief complaint)로 하는 근골격계 질환(musculoskeletal disease)으로 치료를 받는 76명의 환자들 중, 진단명이 불분명하거나 심장질환, 피부병 등 이온도입이 곤란한 16명의 환자를 제외한 60명을 연구 대상으로 하였다.

### 2. 실험방법

#### 2.1 실험기구

본 연구에 사용된 기구는 Phoresis II™(PM 700, U.S. A.) 이온토포레시스로서, 시스템의 구성은 통증치료에 적합한 전류의 강도, 통전시간 및 기능을 조절할 수 있는 키보드 전원부, 수치표시 디스플레이부, 피부저항 계측부, 정전류 발생부 그리고 인터페이스부로 각각 구성 (Jeong and Yang *et al.*, 1997) 되어 있다 (Fig. 2). 또한 치료시 편리하게 극성을 바꿀수 있는 전환 스위치와 가변 직류 LCD 제어부가 설치되어 있다.

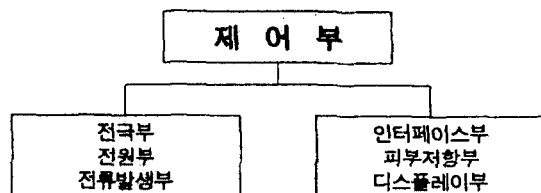


Fig 2. Diagram for iontophoresis system

## 2.2 통증측정 기구

환자의 통증역치 변화량을 측정하기 위해 사용된 장비는 Endomed 582(Enraf, Netherlands)로서, 파형은 직각단속파, 주파수는 5Hz, 자극시간 100ms로 자극조건을 각각 고정하였다.

## 2.3 실험재료

세주도에 서식하는 왕지네 (*Scolopendra subspinipes mutilans*) 40마리(평균길이 13±0.5cm, 무게 12±0.4g)를 2시간 동안 가열처리(110±20℃)한 후 얻은 추출액을 20℃에 냉동보관 하였다.

## 2.4 이온도입

실험시작 48시간 전부터 진통제의 사용이 금지된 실험군 30명과 대조군 30명을 대상으로 이온토포레시스를 double-blind control study 하였는데, 실험군에서는 근육통을 호소하는 치료대상 부위를 알코올로 닦은 후 건조시킨 다음 이온토포레시스의 일회용 전극을 치료부위에 부착시키고 1회용 주사기를 이용하여 왕지네 venom 3 ml를 양(+) 전극에 주입시켰다. 직류조절기를 서서히 4 mA까지 도달시킨 후 총 20분간의 치료시간을 유지시켰다. 근육층까지의 이온도입은 최소 4mA의 강도로 20분간의 통전시간(Jenkinson and McEwan *et al.*, 1974)이 요구된다. 대조군에서는 왕지네 venom을 투여하지 않은 이온토포레시스를 작동시킴으로서 마치 이온도입치료를 실시로 부여하는 양 하였다.

## 2.5 통증역치 측정

이온토포레시스 적용후 환자들의 통증역치를 측정하기 위하여 Endomed 582 (Enraf, Netherlands)의 자극강도를 1초 간격으로 0.3mA씩 증가시켜 나갔다. Notermans pain scale의 6점 척도 (Notermans, 1975)에 따라 통증울 전혀 느끼지 못하는 경우 # 0.0 동통(no sensation), 찌릿한 느낌 # 1.0 동통(tingling sensation), 따끔한 느낌 # 2.0 동통(pricking sensation), 화끈거리는 느낌 # 3.0 동통(burning sensation), 격렬한 아픔 # 4.0 동통(intensive sensation), 참을수 없는 아픔 # 5.0 동통(intolerable sensation)에서 환자가 pin-prick sensation을 호소하게되는 # 2.0의 동통점(pain point)을 실험적 역치(experimental pain threshold) 값으로 정하였다. 이러한 통증의 역치를 이온토포레시스의 적용 전과 적용직 후, 적용 후 20분, 적용 후 40분 간격으로 각 3회씩 반복 측정 한 평균값을 사용하였다.

## III. 결 과

### 1. 연구대상자의 특성

물리치료실에 내원하는 환자 중 근육통을 주소(chief complain)로 호소하는 연구대상자의 평균연령은 43.5±1.32세, 평균신장이 168.7±8.49cm, 평균체중이 69.3±9.87Kg으로 각각 조사되었다 (Table 1). 이 결과에서 나타난 바와 같이 근골격계의 질환들은 사회적 활동이 왕성한 30대 이상의 연령층에서 많이 발생하고 있었으며, 이는 체중부하량이 높아지기 시작하는 중년기 이후 주로 호발하는 반복 스트레스성 중후군이라 사료된다.

Table 1. General characteristics of patients (M±SD).

characteristics	Sex		Total(M±SD)
	Male	Female	
Age(Yr)	41.2±1.29	45.8±1.50	43.5±1.32
Weight(Kg)	70.4±3.47	58.2±3.28	69.3±9.87
Height(cm)	173.1±2.48	164.3±3.58	168.7±8.49
Total(n)	27	33	60

### 2. 질환별 분포도

연구대상자의 근골격계 질환에서는 인대 손상으로 인한 염좌와 좌상이 22명(36.6%), 건과 근의 병변으로 인한 건염이 20명(33.3%) 그리고 근막(myofascia)에 기인한 근막통증 증후군이 18명(30.1%) 순이었으며 진단명 및 그 분포도는 표 3와 같다. 결과에서 나타난 바와 같이 염좌와 좌상의 높은 발생빈도는 중년기 이후 관절에 스트레스를 받는 기회가 빈번하며 (Kellelt, 1986), 이러한 스트레스에 대해 적절히 대응하는 생체역학적 능력이 떨어져 관절에 무리를 주게되면 뼈를 연결하고 있는 인대에 손상을 발생시킬 가능성이 높다고 Keene(1985)은 보고 하였다.

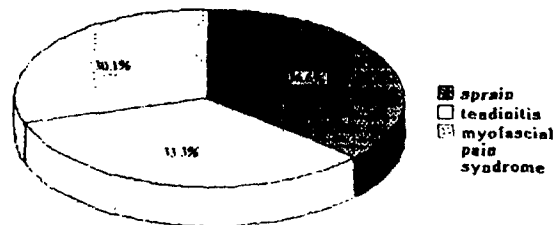


Fig 3. Distribution of patient's diagnosis

### 3. 왕지네 venom의 성분

성장한 왕지네 40마리(평균길이  $13 \pm 0.5\text{cm}$ , 무게  $12 \pm 0.4\text{g}$ )를 2시간 동안 가열처리( $110 \pm 20^\circ\text{C}$ )한 후 얻은 추출액을 분석한 결과 발통물질로 알려진 히스타민과 세로토닌의 성분은 가열처리 전에 각각  $10.0, 5.00\mu\text{g/ml}$ 인데 비하여 가열처리 된 독성에서는 각각  $0.15, 1.50\mu\text{g/ml}$ 로 낮게 나타났다 (Table 2). 그러나 히스타민의 길항제인 메피라민은  $1.0\mu\text{g/ml}$ 에서  $1.02\mu\text{g/ml}$ 으로 가열 전 후에 따른 큰 변화를 보이지 않았다 (Fig. 4). 이 결과에서 나타난 바와 같이 탕제된 지네 venom에서는 히스타민이 활성화되지 못하고 히스타민의 길항제인 메피라민의 예민도가 증가됨으로서 항히스타민의 약리현상인 진통효과를 일으킬 수 있다고 사료되어진다.

Table 2. Quantitative analysis of centiped venom after heating for 2 hrs. ( $\mu\text{g/ml}$ )

venom	heating	
	pre heating	post heating
*histamine	10.0	0.15
*serotonin	5.00	1.50
#mepyramine	1.00	1.02
kinin	-	-
Acetylcholine	-	-

\* : pain-producing agents of centipede venom  
# : histamine antagonist  
- : no detection

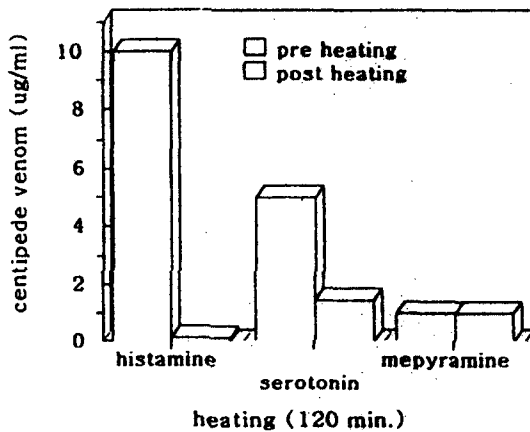


Fig 4. Quantitative analysis of centipede venom

### 4. 질환에 따른 centipede venom 이온토포레시스군과 non centipede venom 이온토포레시스군별 통증역치의 변화

실험군의 이온토포레시스 적용 전, 적용 직후, 적용후 20분, 적용후 40분의 통증역치(mA)는 각각 1.76, 2.21, 3.85, 3.87이었고, 대조군에서는 1.76, 2.03, 2.01, 2.02이었다. 이온토포레시스를 적용하기 전 두 집단간의 통증역치 값에는 유의한 차가 없었으나 적용후 20분부터는 실험군에서 유의한 차가 있는 것으로 나타났다 (Table 3-1, 3-2). 치료 후에 측정된 시점, 특히 실험군의 적용 후 20분에서는 다른 시점의 역치 값에서 보다 유의성이 높게 나타났다 (Fig. 5). 왕지네 venom을 사용한 이온토포레시스 실험집단에서 적용 후에 즉각적인 통증이완의 효과가 나타나지 않고 적용 후 20분이 경과하면서 통증역치가 높아진 것은 왕지네 venom의 피하조직 침투에 최소한 20분간의 시간이 요구되는 것으로 추측된다. 이 결과에서 나타난 바와 같이 실험군에서는 대조군에 비해 통증이완의 지속시간이 상대적으로 길다는 사실을 알 수 있다.

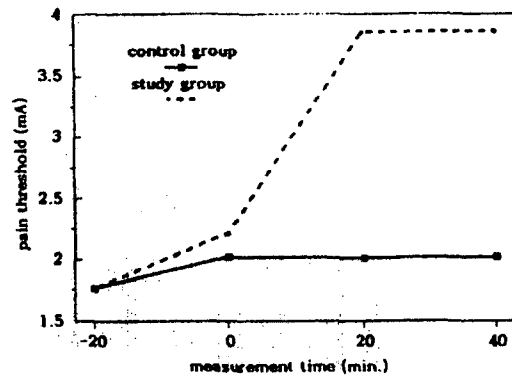


Fig 5. Compared for the degree of analgesia between centipede venom iontophoresis group and non-centipede venom iontophoresis group.

근골격계 질환별에 따른 통증역치의 변화에서 실험군에서는 치료후 40분 근막통증 증후군(myofascial pain syndrome) 집단에서 통증역치가 가장 높게 나타났으며, 건염(tendinitis), 염좌(sprain)의 순으로 나타났는데 비하여, 대조군에서는 치료후 시간경과에 따른 별다른 역치의 변화를 보이지 않았다 (Fig. 6). 이러한 결과는 인체의 해부학적 구조상 근막이 인대나 건에 비하여 비교적 표층에

Table 3-1. Comparison of the pain threshold by diagnosis in non-centipede venom iontophoresis group.

Measurement time (min.)		Control group									Average
		sprain			tendinitis			myofascial pain syndrome			
		30s.	40s.	50s.	30s.	40s.	50s.	30s.	40s.	50s.	
-20	M.	1.76	1.76	1.76	1.75	1.76	1.77	1.75	1.76	1.77	1.76
	F.	1.75	1.76	1.77	1.76	1.77	1.76	1.76	1.76	1.76	
0	M.	2.02	2.04	2.01	2.02	2.03	1.98	2.01	2.05	2.04	2.03
	F.	2.03	2.05	2.04	2.03	2.01	2.05	2.04	2.06	2.07	
20	M.	2.01	1.97	2.01	1.93	2.02	1.96	2.01	2.02	2.03	2.01
	F.	2.02	2.01	2.03	2.00	2.04	2.03	2.04	2.04	2.05	
40	M.	2.01	2.00	2.01	2.02	2.03	2.01	2.02	2.04	2.04	2.02
	F.	2.00	2.02	2.03	2.03	2.02	2.02	2.01	2.03	2.06	

30s.~50s. : years

M. : male

F. : female

위치하고 있으며, 신체의 분포도 상대적으로 광범위하기 때문이라고 사료된다.

지네 venom의 진통효과 일 수도 있고 노화에 따른 피부층의 각질화로 인하여 통증에 대한 역치반응이 예민하지 못한 것으로도 사료될 수 있다.

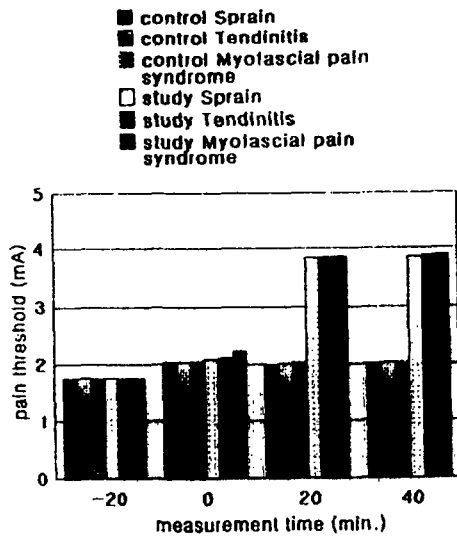


Fig 6. Comparison of the changes of pain threshold by diagnosis in each groups.

### 5. 연령에 따른 통증역치의 변화

연구 대상자의 연령에 따른 통증역치의 변화를 보면 실험군에서는 50대 연령층에서 역치 값이 가장 높게 나타났으며, 다음으로 40대, 30대 순으로 나타났다 (Fig. 7, Table 3-2). 이는 이온토포레시스의 왕지네 venom 침투성이 50대 이상에서 비교적 양호한 반응을 보인 것은 왕

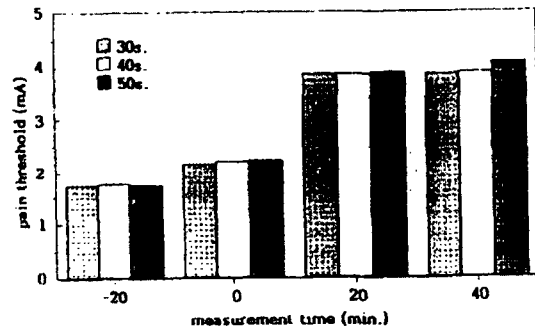


Fig 7. Comparison of the changes of pain threshold by years in the study groups.

### 6. 남녀 성별에 따른 통증역치의 변화

남녀 성별에 따른 통증역치의 변화에서 대조군에 비하여 실험군에서 남녀 모두 역치 값이 보다 높게 나타났다 (Fig. 8·9, Table 3-1·3-2). 특히 여자 환자는 실험군내에서도 남자 환자에 비하여 대체적으로 역치 값이 높게 나타났다. 실험군에서 이온토포레시스에 의한 왕지네 venom의 침투가 여자 환자에게서 빠르게 이루어지고 있는 것으로 보아 여자의 피부 및 점막층에서 왕지네 venom의 체내 침투성이 남자에서보다 활발한 것으로 사료되어진다.

Table 3-2. Comparison of the pain threshold by diagnosis in centipede venom iontophoresis group.

Measurement time (min.)		Study group									Average
		sprain			tendinitis			myofascial pain syndrome			
		30s.	40s.	50s.	30s.	40s.	50s.	30s.	40s.	50s.	
-20	M.	1.76	1.76	1.76	1.75	1.77	1.76	1.75	1.76	1.75	1.76
	F.	1.75	1.77	1.77	1.76	1.78	1.75	1.78	1.76	1.76	
0	M.	2.16	2.19	2.17	2.11	2.22	2.24	2.12	2.13	2.25	2.21
	F.	2.18	2.21	2.25	2.23	2.25	2.27	2.23	2.26	2.29	
20	M.	3.82	3.81	3.83	3.83	3.85	3.84	3.84	3.86	3.85	3.85
	F.	3.84	3.85	3.89	3.84	3.87	3.88	3.84	3.88	3.88	
40	M.	3.82	3.85	3.85	3.85	3.87	3.86	3.86	3.89	3.89	3.87
	F.	3.83	3.88	3.87	3.86	3.88	3.89	3.87	3.90	3.93	

30s.~50s. : years

M. : male

F. : female

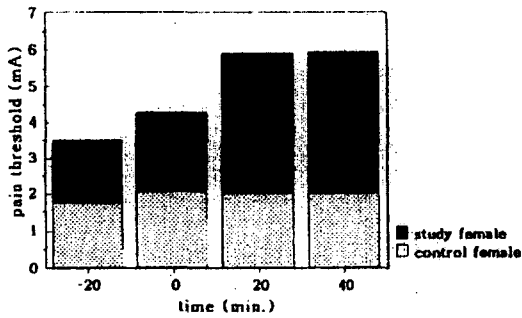


Fig 8. Comparison of the changes of pain threshold in the female patients groups.

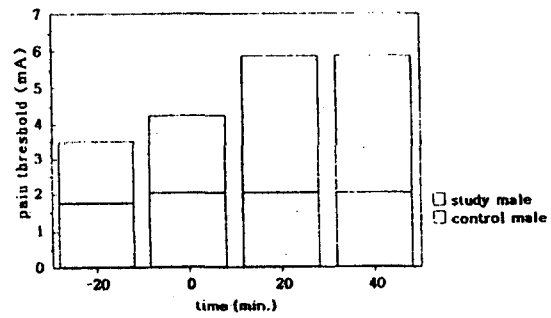


Fig 9. Comparison of the changes of pain threshold in the male patients groups.

#### IV. 고 찰

19세기 중반이후 통증에 관한 신경생리학적 이론들이 정립됨에 따라 D'Arsonval(1897), Duchenne(1871)이 전기치료기의 개발과 더불어 물리치료학 분야에서 인체의 통증에 대한 전기적 치료가 본격적으로 시작하게 되었다 (Raj, 1986). 통증을 감소시키는 전기치료기의 진통기전에는 Von Frey(1896)의 specific theory에 근거한 세포내 기전(*intracellular mechanism*), Wall과 Melzack(1984)의 관문 조절설에 기초한 관문개폐 기전(*gate control mechanism*), Mayer와 Sternschein 등(1975)의 진통 유발 자극(*stimulation produced analgesia*) 현상에 입각한 하행성 통증조절 기전(*descending pain control mechanism*), 그리고 베타-엔돌핀( $\beta$ -endorphin)의 규명에 따른 내재성 아편물질 통증기전(*endogenous opiate pain control*

*mechanism*) 등이 보고되고 있다 (Sjolund and Eriksson, 1979., Kim and Hwang *et al.*, 1994). Le Duc(1908)이 모든 화학물질은 직류전류에 의해 세포막을 투과할 수 있다고 발표한 이후 전류에 의한 약물의 인체내 침투가 통증치료의 주 목적으로 사용되기 시작하였으며, Abramowitsch와 Neossikine(1946)는 이온토포레시스 사용되는 약제들을 제시한 바 수용성 물질인 sodium salicylate, epinephrine, histamine, lidocaine, renotin, corticosteroid 등은 양(+)-극을 통해 이동되며, penicillin, acyclovir, indomethacin, insulin 등은 음(-)극에 의한 피부의 투과성이 보고된 이후, 근골격계 질환(*musculoskeletal diseases*)의 진통이나 항염 치료목적으로 이온토포레시스가 널리 이용되기 시작하였다 (Zohn and Mennel, 1986). Kahn(1977)에 의하면 양극의 생리적 효과는 산성반응 및 신경자극을 감소시키는 scletotic

effect, 그리고 음극에서는 알카리 반응 및 신경자극을 촉진시키는 sclerolytic effect가 있는 것으로 보고되고 있다. Bertolucci(1982)의 연구에 의하면 4 mA의 직류로 20분간 통전 시키면 약 74%의 약제가 이동되어 24-48시간 치료효과가 지속되며 반복 적용시 용액의 농축에 의해 치료효과가 배가 된다고 하였다. Harris(1982)는 50명의 근골격계질환자를 대상으로 리도카인(lidocaine)과 코르티코스테로이드(corticosteroid)을 사용한 이온토포레시스를 시행한 결과 38명의 환자사례에서 양호한 결과를 얻었으며, Hasson과 English 등(1988)은 류마티스 관절염에, Yoo 등 (1990)도 근골격계 질환자들에게 이온토포레시스를 시행한 결과 90% 이상에서 진통과 기능회복에 만족할 만한 결과를 얻었다고 보고하였다. Greenbaum과 Bernstein(1994)은 프리로카인과 리도카인을 사용한 이온토포레시스를 10명에게 이중맹검법으로 실험한 결과 두 집단 모두에서 국소마취 효과가 나타났으며 특히 프리로카인 이온토포레시스 적용후 30분에서 강한 진통효과가 일어나 피부절개를 요하는 외과적 수술에서 가치있는 진통수단으로 사용할 수 있다고 하였다. Oshima와 Kashiki 등 (1994)은 인체의 피하조직에 4% 리도카인 이온토포레시스를 사용한 실험보고에 의하면 5분 이후부터 통증역치가 높게 나타났으며, 이러한 진통효과를 계속 유지 시키려면 이온토포레시스의 통전시간이 최소 10분 이상 요구된다고 하였다. 덱사메타손과 리도카인(dexamethasone & lidocaine)을 혼합 사용한 이온토포레시스를 근골격계 질환 치료에 적용한 Hwang 등 (1992)의 연구에서는 비 외상성군에서 보다는 외상성 근골격계에서, 이 중에서도 단순한 근골격계 환자에서 보다는 근육통을 동반한 근골격계 환자집단에서 진통효과가 훨씬 양호한 것으로 보고하였다. Lee 등 (1997)의 프로카인 이온토포레시스 국소마취 지속시간에 관한 연구에 의하면 대조군에 비하여 실험군에서 마취효과가 길었으며, 특히 이온토포레시스 전극배치가 황배치군에서 비하여 중배치군에서 길게 나타났다.

그러나 근육통의 진통효과에 지네의 venom을 사용한 이온토포레시스에 관하여 연구된 사례는 거의 없다. 국내에서는 지네를 달여 먹으면 근육의 통증을 가라앉힌다는 민간요법이 대대로 전해져 내려오고 있다. Mook (1996)의 동양의학 민방요법에서는 '담이 걸렸을 때', '허리가 아플 때', '삔곳했을 때' 지네를 탕제하여 복용하면 막힌 기운을 뚫는다는 정도의 범주에서 크게 벗어나지 못하고 있다. 지네는 몸 전체가 여러마디로 길게 연결되

어 있으며 마디마다 한 쌍의 발이 달린 절지동물(arthropods)이다. 주로 습기가 많은 축축한 땅이나 썩은 나무등지 밑에서 서식하고 있다. 더듬이는 한 쌍이며, 가슴과 배는 붙어있고 발은 15쌍으로부터 많기는 170쌍까지 보고되고 있다. 몸체에는 털이 나 있지 않으나 겹겹질은 매우 단단하다. 주로 밤에 활동하는 야행성이고 지렁이나 거미, 귀뚜라미, 매뚜기 같은 작은 곤충들을 잡아먹고 산다. 한반도에는 왕지네, 청지네, 등줄적지네, 툭땅지네 등 여러 종류가 있으며, 머리에는 독을 내보내는 한 쌍의 큰 턱이 있는데 지네에 일단 물리게 되면 사람은 타는 듯한 심한 통증(burning pain)을 느끼게 된다. Lahiri와 Sarangi(1979)는 지네를 비롯한 절지동물에서 발물물질인 히스타민, 5-HT (hydroxytryptamine), 키닌, 아세틸콜린의 성분존재를 보고하였으며, Gomes 등 (1982)은 지네 독성 중 히스타민이 길항제인 메피라민(mepyramine)의 활동을 차단시킴으로서 통증뿐만 아니라 평활근의 수축, 혈압하강까지 초래시키게 된다고 하였다 (Bhoola and Calle *et al.*, 1961., Welsh and Batty, 1963). 그러나 가열 처리 된 지네독성에서는 히스타민이 활성화되지 못하고 오히려 메피라민의 예민도가 증가됨으로서 항히스타민의 약리현상인 국소마취성, 항 콜린성, 항 세로토닌성 진통효과를 일으키는 독성의 온열 가변성(thermolability)을 지니게 된다 (Gomes and Datta *et al.*, 1982).

인체의 통증은 지각신경 말단부인 동통 수용기(pain receptors)를 자극하게 되면 이 흥분성이 1차 구심성 뉴론(primary afferent neuron)을 따라 척수후각의 중재뉴론(interneuron)을 통하여 2차 뉴론(secondary neuron)에 전달된 후 연수에서 교차하여 시상에도달하게 되며, 마지막으로 통각중추인 대뇌피질의 감각영역에 전달되면 사람은 통증을 느끼게 된다 (Astrand and Rodahl, 1977). 이때 진통약제나 아편성 물질들은 substance P에 관여하여, 마약성 수용기(opioid receptor)들을 지속적으로 활성화 시킴으로서 진통효과를 일으킨다 (Bum, 1997). 통증의 정의로서 Webster's dictionary(2nd ed.)에서는 '질병 또는 손상 등 신체의 장애와 관련한 육체의 국소적 고통', Cailliet(1993)는 '신체조직의 손상 혹은 손상과정에서 발생하는 공통적 불쾌감', Mountcastle (1974)는 '상해 또는 조직파괴를 일으키는 감각적 경험', 국제통통학회(International association for the study of pain, 1979)에서는 '실제적 혹은 잠재적 조직손상과 연관되어지는 감각적, 정서적 불쾌감'이라 하였다. 이러한 인체의 통증에 대한 임상적 평가방법으로서는 SDS(simple descriptive



scale), VAS(visual analogue scale), VRS(verbal rating scale), McGill pain questionnaire, Dallas pain questionnaire 등 각각의 특성과 유의성을 지닌 여러 측정 도구들이 있으나(O'Sullivan and Schmitz, 1994, Yoon and Park et al., 1995), 환자들의 주관적 개연성이 개입될 위험성이 있으므로 본 연구에서는 환자 통증부위의 실험적 통증역치(Endomed 582, Netherlands; pin-prick sensation scale)를 계속함으로써 통증의 객관성을 확보하도록 하였다. 국소마취제인 리도카인이나 프로카인을 사용한 이온토포레시스로서 환자의 통증을 조절하는 치료 기법은 물리치료학 분야에서 이미 보편화된 기술이다. 그러나 이러한 약물은 화학물질이기 때문에 반복사용에 따른 신체의 부작용(side effects) 또한 간과할 수 없으므로 천연물질에 대한 생물학적 접근방법이 필요하다 하겠다. 본 연구에서는 지네의 venom이 환자의 통증감소 내지, 제거에 미치는 영향을 전기도입법인 이온토포레시스로 임상실험 검증함으로써, 환자의 통증 이완효과를 알아 보았다. 앞으로 심도깊은 왕지네 venom의 성분분석과 독성추출 방법을 계속 연구해야 할 과제가 남아있다. 왕지네 venom의 선택적 진통물질을 외용 패취제와 파스 제제로 개발하여 임상에서는 물론 일반환자들로 하여금 쉽게 사용할 수 있도록 연구하여 근육통의 해결에 다소나마 기여하고자 한다.

## V. 결 론

근육통을 주소(chief complaint)로 하는 근골격계 환자(musculoskeletal disease patients) 60명을 각각 30명의 실험군과 대조군으로 나눈 후 왕지네 venom 이온토포레시스(Phoresis II™, USA)가 환자의 진통에 미치는 영향을 1997년 4월부터 1998년 4월까지 double-blind control study 하였다. 통증의 측정방법으로는 Endomed 582(Enraf, Netherlands)로서 Notermans pain scale을 이용한 실험적 통증역치(experimental pain threshold)를 이온토포레시스 적용 전과 적용 직후, 적용후 20분, 적용후 40분에 각 3회씩 반복 측정한 평균 값으로 얻어진 실험의 결과는 다음과 같다.

1. 연구대상자들의 일반적 특성은 남자가 27명(45.0%), 여자가 33명(55.5%), 평균연령은 43.5±1.32세, 평균신장이 168.7±8.49cm, 평균체중이 69.3±9.87Kg으로 각각 조사되었으며, 대상자의 근골격계 질환들은 염좌와

좌상, 건염, 근막통증 증후군 환자의 분포 순으로 나타났다. 근골격계의 질환들은 사회적 활동이 왕성한 30대 이상의 연령층에서 많이 발생하고 있었으며, 이는 체중부하량이 증가하기 시작하는 중년기 이후 호발하는 반복 스트레스성 증후군의 현상으로 추측된다.

2. 2시간 동안 가열처리(110±20℃) 후 얻은 왕지네(Scolopendra subspinipes mutilans) venom의 분석 결과, 발통물질로 알려진 히스타민(histamine)과 세로토닌(serotonin)의 성분은 가열처리 전에 각각 10.0µg/ml, 5.00µg/ml인데 비하여 가열처리 된 독성에서는 0.15µg/ml, 1.50µg/ml로 낮게 나타났으며, 특히 히스타민의 길항제인 메피라민(mepyramine)은 1.0µg/ml에서 1.02µg/ml으로 가열에 따른 큰 변화를 보이지 않았다. 이 결과에서 나타난 바와 같이 탈제된 지네 venom에서는 히스타민이 활성화되지 못하고 히스타민의 길항제인 메피라민의 예민도가 상대적으로 증가됨으로서 항히스타민의 약리현상인 진통효과를 일으킬 수 있다고 사료 되어진다.

3. 실험군의 이온토포레시스 적용 전, 적용 직후, 적용 후 20분, 적용 후 40분에서의 통증역치 값(mA)은 각각 1.76, 2.21, 3.85, 3.87이었고, 대조군에서는 1.76, 2.03, 2.01, 2.02이었다. 실험군과 대조군의 이온토포레시스를 적용하기 전 통증역치의 점수에는 유의한 차가 없었으나 적용 후 20분부터는 유의한 차가 있었으며 특히 실험군의 적용 후 20분에서는 다른 측정시점의 역치 값에서 보다 유의성이 높게 나타났다. 왕지네 venom을 사용한 이온토포레시스 실험집단에서 적용 후에 즉각적인 통증이완의 효과가 나타나지 않고 적용 후 20분이 경과하면서 통증역치가 높아지는 것은 왕지네 venom의 피하조직 침투에 최소한 20분간의 시간이 요구되는 것으로 추측된다.

4. 근골격계 질환에 따른 통증역치의 변화에서는 실험군의 근막통증 증후군 환자집단에서 역치 값이 가장 높게 나타났으며, 건염, 염좌의 순으로 나타났는데 비하여, 대조군에서는 치료 후 시간경과에 따른 별다른 역치 값의 변화를 보이지 않았다. 이러한 결과는 인체의 해부학적 구조상 근막이 인대나 건에 비하여 비교적 표층에 위치하고 있으며, 신체의 분포도 상대적으로 광범위하기 때문이라고 볼 수 있다.

5. 남녀 성별에 따른 통증역치의 변화에서는 non-centipede venom 이온토포레시스군에서 별다른 차이를 보이지 않았으나, centipede venom 이온토포레시스군의 여자환자에서 남자환자 집단에서 보다 통증역치가 다소 높게 나타났다. 이는 실험군에서 이온토포레시스에 의한

왕지네 venom의 침투가 여자환자에게서 빠르게 이루어지고 있는 것으로 보아 여자의 피부 및 점막층에서의 체내 침투성이 남자보다 활발한 것으로 사료 되어진다.

6. 연령에 따른 통증역치의 변화에서는 non-centipede venom 이온토포레시스군에서 별다른 차이를 보이지 않았으나, centipede venom 이온토포레시스군에서는 50대의 연령층에서 가장 높게 나타났으며, 다음으로 40대, 30대 순으로 나타났다. 이러한 결과는 왕지네 venom의 이온토포레시스 침투성이 50대 이상에서 양호한 반응을 보인다는 것 이외에도 노화에 따른 피부층의 각질화로 인하여 통증에 대한 역치반응이 예민하지 못한 것으로 사료된다.

가열처리 된 왕지네 venom 성분에서는 히스타민이 활성화되지 못하고 길항제인 메피라민의 예민도가 증가되었으며, 근육통에 대한 왕지네 venom 이온토포레시스 치료시 적용 후 20분부터 환자의 통증역치가 높게 나타난 상기 결과에서 왕지네 venom의 성분이 인체의 근육통에 영향을 미치고 있을 가능성을 보여주고 있다. 지금까지 민간요법 수준에서 논의되고 있었던 왕지네 venom의 진통효과를 임상실험을 통하여 의과학적으로 검증하여 보았으며, 환자의 주관적인 통증을 실험적 역치 값(mA)으로 계량화 시킴으로서 치료효과의 객관적 평가를 도모하였다. 추후 왕지네 venom에서 항 히스타민의 약리현상인 진통효과를 일으키는 천연물질의 선택적 추출방법에 관한 생물학적 접근방법이 요구된다 하겠다.

## 참 고 문 헌

- Abramowitsch, D., and Neuossikine B. : 1946. Treatment by ion transfer. Grune & Stratton. New York. p.124.
- Astrand, P.O., and Rodahl K. : 1977. Textbook of work physiology. McGraw-Hill, New York. pp.25-35.
- Bertolucci, L.E. : 1982. Introduction of anti-inflammatory drugs by iontophoresis: double-blind study. J. Orthop. Sports Phys. Ther. 4(2): 103-108, 1982.
- Bhoola. K.D., Calle, J.D., and Schachtar M. : 1961. Identification of Acetylcholine, 5-HT, histamine and new kinin in hornet venom. V. Crabro, J. Physiol. 159-167, 1961.
- Bonica, J.J. : 1985. Evolution of pain concepts pain clinic: chronic pain management principles. Clinics in Anesthesiology. W.B. Saunders Com., Philadelphia. pp.1-66.
- Bum, J.P. : 1997. Clinical pharmacology. Chonggu publisher. Seoul. pp.217-222.
- Burnette, R.R., and Bagniefski, T.M. : 1988. Influence of constant current iontophoresis on the impedance and passive Na<sup>+</sup> permeability of exercised nude mouse skin. J. Pharm. Sci. 77: 492-497.
- Cailliet, R., 1993. Pain mechanism and management. F.A. Davis Com. : Philadelphia. pp.37-50.
- Chien, Y.W., and Banga, A.K. : 1989. Iontophoretic transdermal delivery of drugs: overview of historical development. J. Pharm. Sci. 78(5): 353-354.
- Costello, C.T., and Jeske, A.H. : 1995. Iontophoresis: Applications in transdermal medication delivery. Phys. Ther. 75(6): 554-563.
- D'Arsonval, A. : 1897. Action physiologic of alternative currents. Arch. Electro. Med. 6(1): 133.
- Delacerda, F.G. : 1982. A comparative study of three methods of treatment for shoulder girdle myofascial syndrome. J. Orthop. Sports Phys. Ther. 4(1): 51-54.
- Diane, U. Jette. : 1986. Effect of different forms of transcutaneous electrical nerve stimulation on experimental pain. Phys. Ther. 66(2): 187-193.
- Duchenne, G.B. : 1871. Treatise on localized electrification. J. Electro. Med. 2: 6-7.
- Erb, W. : 1874. Zur pathologie und pathologische anatomie peripherischer paralysen. Deut. Arch. Klin. Med. 4: 535.
- Pitney, F.W., and Hirst, D.G. : 1978. Cross-bridge detachment and sarcomere "give" during stretch of active frog's muscle. J. Physiol. 276: 449.
- Garziona, J.E. : 1978. Salicylate iontophoresis as an alternative treatment for persistent thigh pain following hip surgery. Phys. Ther. 58(5): 570-571.
- Gomes, A., A. Datta., Sarangi B., Kar P.K., and Lahiri S. C. : 1982. Occurrence of histamine and histamine release by centipede venom. Indian J. Med. Res. 76: 888-891.
- Greenbaum, S.S., and Bernstein. E.F. : 1994. Comparison of iontophoresis of lidocaine with a Eutectic Mixture of Lidocaine and Prilocaine(EMLA) for topically administered local anesthesia. J. Dermatol. Surg. Oncol. 20: 579-583.
- Hardy, S.G.P., and Leichnetz, G.R. : 1991. A retrograde

- and orthograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience Letter*. 22: 97-101.
- Hardy, J., and Wolff H. : 1945. Pain sensation and reactions. Williams & Wilkins. Baltimore. pp.22-29.
- Harris, P.R. : 1982. Iontophoresis: Clinical research in musculoskeletal inflammation conditions. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 4: 109-112.
- Hasson, S.M., and English, S.E. : 1988. Effect of iontophoretically delivered dexamethasone on muscle performance in a rheumatic arthritis joint. *Arthritis Care and Reserch.* 1: 177-182.
- Hawranko, A.A., Monroe, P.J. and Smith, D. : 1994. Repetitive exposure to the hot-plate test produces stress induced analgesia and alters endorphin neuronal transmission within the periaqueductal gray of the rat. *Brain Research.* 667: 283-286.
- Howard, L.F. : 1987. Pain. MacGraw-Hill. p.34.
- Hwang, K.S., Rah, U.W., and Cho, M.A. : 1992. Treatment of musculoskeletal diseases by iontophoresis. *J. Korean Acad. Rehab.* 16(1): 88-93.
- International association for the study of pain. : 1979. Pain terms. *J. Pain.* 6: 249-252.
- Jenkinson, D., McEwan, J.A. and Walton, G.S. : 1974. The potential use of iontophoresis in the treatment of skin disorders. *Vet. Rec.* 94: 8-12.
- Jeong, D.M., Yang, K.M., Eu, Y.K., and Lee, S.R. : 1997. Development iontophoresis system for transdermal drug delivery. *Journal of Korea Society of Medical and Biological Engineering.* 18(2): 127-132.
- Kahn, J. : 1977. Acetic acid iontophoresis for calcium deposits. *Phys. Ther.* 57(6): 658-660.
- Keene, J. : 1985. Ligament and muscle-tendon unit injuries. In Gould and Davis(eds): *Orthopedic and Sports Physical Therapy.* C.V. Mosby. St Louis. p. 254.
- Kellett, J. : 1986. Acute soft-tissue injuries. *Med. Sci. Sports Exerc.* 18: 489.
- Kim, T.Y., Hwang, T.Y., and Huh, C.B. : 1994. The effects of brief, intense transcutaneous electrical nerve stimulation on nerve conduction, pain threshold in healthy subjects. *Journal of Korean Society of Physical Therapy* 6(1): 171-183.
- Kim, S.Y., Choi, H.S., and Kwon, O.Y. : 1995. A study comparing the effect of burst mode and high rate mode transcutaneous electrical nerve stimulation on experimental pain threshold and skin temperature. *Journal of Korean Academy of Physical Therapist.* 2(2): 1-15.
- Kim, Y.J. : 1982. Pain. The Graduate School of Medicine, Catholic University. Seoul. pp.1-3.
- Knut, Schmidt-Nielsen. : 1990. *Animal Physiology: adaptation and environment.* University of Cambridge. pp.169-192.
- Krause, A.W., Clelland, J.A., Knowles, C.J., and Jackson, J.R. : 1987. Effects of unilateral and bilateral auricular TENS on cutaneous pain threshold. *Phys. Ther.* 67: 507-511.
- Krusen, F.H. : 1941. *Physical medicine and rehabilitation.* W.B. Saunders Com., Philadelphia. pp. 159-182.
- Lahiri, S.C., and Sarangi, B. : 1979. Acetylcholine, 5-HT and histamine in the venom of the wasp *Vespa Cincta* Fabr. *Indian J. Med. Res.* 69: 505.
- Langley, P.L. : 1984. Iontophoresis to aid in releasing tendon adhesions: *Suggestions from the field.* *Phys. Ther.* 64(9): 1395.
- Le Duc, S. : 1908. *Electric ions and their use in medicine.* Rebman Ltd. Kiverpool. pp.79-83.
- Lee, J.H., Song, I.Y., and Kook, J.Y. : 1997. Effects of electrode placement on procaine iontophoresis. *Journal of Korean Academy of Physical Therapist.* 4(2): 39-43.
- Leo, K.C., Dostal W.F., Bossen D.G., Eldridge V.L., Fairchild, M.L., and Evans, R.E. : 1986. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation characteristics on clinical pain. *Phys. Ther.* 66(2): 200-205.
- Licht, S. : 1967. History of electrotherapy. In Licht, S. (ed). *Therapeutic electricity and ultraviolet radiation.* Elizabeth Licht Publisher. New Haven Conn. pp.16-27.
- Livingston, W.K. : 1942. *Pain mechanism.* MacMillan. New York. pp.69.
- Melzack, R., and Dennis, S.G. : 1978. *Neurophysiological foundations of pain.* Raven Press. New York. p.1.
- Mayer, S.J., Sternschein, M.J., and Frewin, D.B. : 1975. Causalgia. *Arch. Phys. Med. Rehabili.* 56: 58.
- Mook, J.A. : 1996. *Health and oriental philosophy.* Computer series book 7. p.21.

- Morton, W.J. : 1898. Cataphoresis or electrical medicinal surgery. American Technical Book Com., New York. pp.32-36.
- Mountcastle, V.B. : 1974. Pain and temperature sensitivities. Mosby St. Louis. Mountcastle Medical Physiology. 1: 348-381.
- Noordenbos, W. : 1959. Pain. Elsevier North Holland. Amsterdam. p.57.
- Nortermans, S.L.H. : 1975. Measurement of the pain threshold by electrical stimulation and its clinical application. In Weisenburg Med.: Pain. C.V. Mosby. St. Louis. pp.72-87.
- Okabe, K., Yamaguchi, H., and Kawai, Y. : 1986. New iontophoretic transdermal administration of the beta blocker metoprolol. Journal of Controlled Release. 4: 79-85.
- Oshima, T., Kashiki K., Toyooka H., Masuda A., and Amaha, K. : 1994. Cutaneous iontophoresis application of condensed lidocaine. Can. J. Anaesth. 41(8): 677-679.
- O'Sullivan, S. B., and Schmitz T.J. : 1994. In sited of Physical rehabilitaion: Assessment and treatment. Yeong Mun Publishing Com. Seoul. pp.577-579.
- Pivati, M. : 1748. Remarks on the medical efficacy of electricity. J. Electro. Med. 1: 21-26.
- Raj, P.P. : 1986. Practical management of pain. Year Book Medical Publishers Inc. pp.3-13.
- Ruda, M.A. : 1982. Opiate and pain pathway. J. Science. 215: 1523-1525.
- Sjolund, B.H., and Eriksson, M.B. : 1979. Endorphins and analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. Raven Press. New York. pp.587-599.
- Sjolund, B.H., Erikson, M.B., and Terenius : 1977. Increased cerebrospinal fluid levels of -endorphine after electroacupuncture. Acta Physiol. Scand. 100: 382-384.
- Song, H.J. : 1995. Western and oriental study on the pain. Journal of Korean Oriental Medicine Science. 6(2): 98-117.
- Strong, C.A. : 1895. The psychological pain. Psychological Review. 2: 329-354.
- Tainter, M.L. : 1948. Pain. Ann. New York Acad. Sci. 51: 3.
- Tannenbaum, M. : 1980. Iodine iontophoresis in reducing scar tissue. Phys. Ther. 60: 792.
- Vaeroy, H., Helle, R. and Forre, O. : 1988. Cerebrospinal fluid levels of -endorphine in patients with fibromyalgia(Fibrositis syndrome). J. Rheumatol. 15: 1904-1906.
- Von Frey, M. : 1896. Untersuchungen uber die sinnesfunktionen der menschlichen haut. Mathematischphysiologic Klasse. 23: 175.
- Wall, P.D. : 1978. The gate control theory of pain mechanism. J. Brain. 101: 1-18.
- Wall, P.D., and Melzack, R. : 1984. Textbook of pain. In Wall, P. and Melzack, R.(eds). Gate control theory. Churchill Livingstone. New York. pp.82-90.
- Welsh, J.H., and C.S. Batty. : 1963. 5-hydroxytryptamine content of some arthropod venoms and venom containing parts. Toxicon. 1: 165-166.
- Yoo, C.H., Ahn, K.H., and Nha, Y.S. : 1990. Effect of treatment in musculoskeletal inflammatory condition for iontophoresis. J. Korean Acad. Rehab. Med. 14(1): 35-39.
- Yoon, H.I., Park, J.H., and Lee, B.H. : 1995. A study on efficiency of pain management by questionnaire using visual analogue scale in back pain patients. Journal of Korean Academy of Physical Therapist. 2(3): 103-113.
- Zohn, D., and Mennel, J. : 1986. Musculoskeletal pain: principles of physical diagnosis and physical treatment. Little Brown & Company. Boston. pp.67-69.