

Visual Analogue Scale과 R(III) Nociceptive Flexion Reflex와의 상관관계

순천향대학교 의과대학 마취과학교실 및 *이주철 통증클리닉, †홍성의료원 마취과

김용익 · 김상현 · 이주철* · 전재수† · 황경호 · 박 욱

= Abstract =

The Relationship between Visual Analogue Scale and R(III) Nociceptive Flexion Reflex

Yong Ik Kim, M.D., Sang Hyun Kim, M.D., Ju Chul Lee, M.D.*
Jae Soo Jeon, M.D.†, Kyung Ho Hwang, M.D., and Wook Park, M.D.

Departments of Anesthesiology and Pain Clinic, College of Medicine, Soonchunhyang University
*Ju Chul Lee Pain Clinic, Seoul, †Hongsung Medical Center, Chungnam, Korea

Background: Pain is often measured using psychophysical scaling techniques. However, all of these methods found their limits, since they were based on the subjective sensations reported by the subjects. It is, therefore, desirable to validate psychophysical pain measures by simultaneously measuring some physiological correlate of nociception. We studied an objective method for measuring pain in human volunteer using R(III) nociceptive flexion reflex.

Methods: Four different intensity of electrical stimuli between perception and 1.4 times the R(III) nociceptive flexion threshold were delivered to the sole of the feet in 8 normal volunteers. We measured the flexion reflex activity in the skin over the ipsilateral tibialis anterior muscle and subjects rated each stimulus on a visual analog scale (VAS)

Results: Both R(III) nociceptive flexion reflex activity and VAS ratings showed a linear relationship with stimulus intensity and with each other in all volunteers.

Conclusions: R(III) nociceptive flexion reflex elicited through electrical stimulation may used as an objective pain measurement, previsionary based on our study paradigm.

Key Words: Pain: Measurement. R(III) nociceptive flexion reflex.

서 론

통증의 기전에 대한 이해가 넓어짐에도 불구하고 통증을 측정하는 방법에 대한 연구는 통증 감각의 다양한 성질과 통증을 구별하고 표현하는 방법에 제한이 없다는 것 때문에 어려움이 있다. 정상인 자원

책임저자 : 김용익, 서울시 용산구 한남동 657
순천향대학병원 마취과, 우편번호: 140-743
Tel: 02-709-9299, Fax: 02-794-5090

자에서 실험적인 통증을 계측하는 방법들은 열, 기계적, 화학적 혹은 전기적 자극을 표피에 가하고 피검자에 의해서 보고되는 주관적인 감각들 즉 통증 역치(pain threshold)나 Visual Analogue Scale (VAS)과 같은 정신물리학적 등급(psychophysical scaling)들에 기초하고 있어 불안감, 기대감, 과거의 경험, 인종적 배경, 상황의 전후 관계 등이 다양한 정도로 영향을 줄 수도 있기 때문에¹⁾ 측정은 용이하지만 쉽게 오류를 범할 수 있다²⁾.

Hugon³⁾과 Willer등⁴⁾은 정상인 자원자에서 실험적

통증을 객관적으로 측정하기 위하여 단일 자극으로 침해수용 회피반사(nociceptive withdrawal reflex)를 유발시켜 침해수용계(nociceptive system)의 흥분성을 평가하였는데 이는 통증과 회피반사 사이에 상관관계가 있다는데 기초하고 있다. DeBroucker등⁵⁾도 실험적인 통증의 '객관적'인 측정에 이러한 반응을 이용할 수 있다고 하였다.

Campbell등⁶⁾은 피검자가 안정된 상태에서는 반응을 유발하기 위해서 통증 역치보다 더 강한 자극이 필요하다고 하였으나, Willer등⁴⁾의 연구에서 통증과 반응 역치 사이에 밀접한 관계가 있음을 보고하였고 Chan등²⁾은 인간에서 주관적인 통증 감각이 굴곡반사와 높은 상관관계가 있음을 보여 주었다. 하지만 Meinck등⁷⁾은 자극의 방법이나 횟수 등이 통증굴곡반사에 영향을 미칠 수 있다고 하였다.

본 연구는 발바닥에 통증 자극을 하고 R(III) 침해수용 굴곡 반사(nociceptive flexion reflex, 이하 R(III) 굴곡 반사)를 전경골근(tibialis anterior muscle)에서 측정하는 방법을 이용하여 자극의 세기와 상호관계 및 통증의 주관적 표현인 VAS와의 관련성을 조사하여 앞으로 시행할 연구의 기초자료로 이용하기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대상

정상 성인 자원자 8명(남자 5명)을 대상으로 하였

는데 평균나이는 29.6세(범위 26~38세), 평균체중은 62.1 Kg (범위 47~80 Kg)이었다. 모든 자원자들에게 실험에 대한 설명을 하고 동의를 얻었고 통증을 동반하는 질환을 가지고 있거나 신경학적 혹은 근-골격계 장애를 가지고 있는 사람은 제외하였고 모든 실험은 오후에 시행되었다.

2) 방법

자원자들은 실험실 침대에 반쯤 기댄 자세로 편안하게 앉도록 하였고 좌측 무릎 밑에 베개를 넣어 약 30도 정도 굴곡시켰고 발목의 위치는 중립 위치로 하였고 좌측 발바닥의 내측 족부신경(plantar nerve) 영역을 알코올로 잘 닦은 후에 표면 전극(Ag/AgCl, Dantec, Denmark)을 2 cm 간격으로 부착하여 전기 자극을 할 수 있도록 하였다.

전기 자극은 1 ms의 duration과 자극간의 간격이 4 ms인 train-of-six의 square-wave impulse를 Amlab 프로그램(Amlab co. Australia)을 이용하여 컴퓨터로 조절되는 constant-current stimulator (Amlab co. Australia)를 260 볼트의 직류 전류로 구동하여 자극하였다.

근전도 반응은 전경골근 부위의 표피에 부착된 표면 전극을 통하여 얻어져서 Amlab 컴퓨터 시스템(Amlab co. Australia)에서 증폭(gain of 10000)되고 band-pass filter (20~500 Hz)된 후에 sampling (2,000 Hz)하고, 교정(rectify)되어 역전류 검출관(oscilloscope)에 보여지고 저장하도록 하였다. 그 반응의 크기는 RMS (root mean square, μV)로 측정하였다.

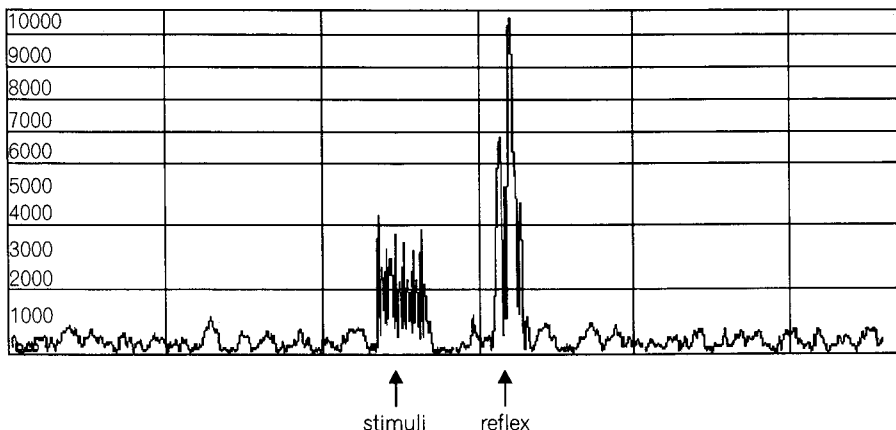


Fig. 1. An example of R (III) nociceptive flexion reflex responses recorded in tibialis anterior muscle.

Table 1. The Changes in Visual Analogue Scale by Stimulus Intensity

Volunteer	Stimulus	1	2	3	4
1		0.3±0.7	23.8±14.5	59.3±25.3	95.8±3.6
2		0	7.5±2.7	35.6±7.3	61.9±3.7
3		1.8±1.4	13.9±11.6	54.1±20.4	79.8±11.3
4		0.8±2.1	35.1±8.1	55.6±17.6	85.0±9.3
5		1.3±3.5	23.0±10.5	46.4±13.1	74.6±7.4
6		3.1±1.9	27.0±14.9	58.1±24.9	79.2±10.4
7		7.6±4.2	29.0±8.8	35.3±9.3	48.1±6.2
8		9.6±5.4	39.2±11.9	52.1±14.3	63.7±8.3
Mean±SD		2.6±3.9	24.8±14.3*	50.3±18.7 [†]	73.7±15.3 [†]

Data are presented as means±SD. *P<0.01 compared to the stimulus 1 and 2, [†]P<0.01 compared to the stimulus 2 and 3, [‡]P<0.01 compared to the stimulus 3 and 4.

Table 2. The Changes in Average of RIII Nociceptive Flexion Reflex Response by Stimulus Intensity

Volunteer	Stimulus	1	2	3	4
1		2.61±0.60	4.13±3.50	5.29±3.66	13.42±10.94
2		1.08±0.22	2.71±2.47	6.77±3.32	14.2±2.26
3		2.44±1.56	2.84±1.13	18.3±9.76	22.75±13.46
4		1.06±0.20	5.63±4.09	14.10±7.84	28.10±8.81
5		2.64±2.79	3.83±2.49	12.10±9.23	39.84±10.64
6		2.28±2.61	2.99±2.97	15.43±13.42	39.61±21.99
7		1.91±0.49	2.01±0.55	4.25±2.83	9.25±3.97
8		2.92±0.96	3.64±2.76	5.22±2.67	10.50±4.57
Mean±SD (μV)		2.11±1.58	3.47±2.77*	9.73±8.57 [†]	21.96±15.86 [†]

Data are presented as means±SD. *P<0.01 compared to the stimulus 1 and 2, [†]P<0.01 compared to the stimulus 2 and 3, [‡]P<0.01 compared to the stimulus 3 and 4.

전기 자극에 익숙해지기 위한 연습 자극을 시행한 후 전류의 세기를 1 mA씩 증가 시켜가면서 지각, 통각, R(III) 굴곡 반사의 역치를 구하였는데 R(III) 굴곡 반사는 통증 자극 후 90~180 ms 사이에서 적어도 10 ms 이상 지속되는 20 μV 이상의 크기를 가진 반응으로 정의하였고(Fig. 1), 이러한 반응이 세 차례 연속으로 기록되는 자극의 세기를 반응 역치로 하였다.

VAS와 R(III) 굴곡 반사와의 상관관계를 알아보기 위하여 자극의 세기를 각 자원자마다 약한 것에서부

터 강한 것으로 4단계를 정하였다. 제 1단계는 지각 역치 세기, 4단계는 반응 역치의 1.4배의 세기로 하고 2, 3단계는 그 사이를 3등분하여 결정하였다. 4가지의 정해진 자극을 10~20초 간격으로 무작위 순서로 자극한 후에 1분간의 휴식 후 같은 방식으로 실험을 반복하였는데 8번의 반복 시행으로 총 32회의 자극을 주면서 각 자극마다 R(III) 굴곡 반사의 크기와 자원자로부터 0~100 mm의 자를 통하여 VAS를 동시에 측정하여 자극의 세기에 따른 변화를 분석하였다.

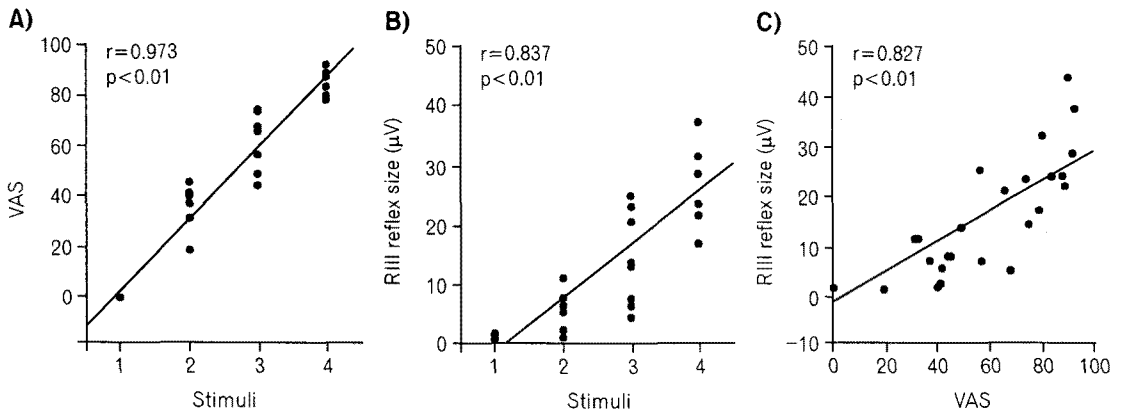


Fig. 2. Linear regression lines drawn through the pooled data from eight volunteers. High correlation were found between VAS and stimulus (A), R(III) reflex size and stimulus (B), as well as R(III) reflex size and VAS (C).

자극의 세기에 따른 VAS와 R(III) 굴곡 반사의 변화는 SPSS를 이용하여 비모수 검정법으로 paired t-test (Wilcoxon signed ranks test)로 검정하였고 각 자원자마다 자극의 세기와 VAS, R(III) 굴곡 반사의 크기, 그리고 VAS와 R(III) 굴곡 반사간의 상관관계를 구하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

지각 역치는 평균 2.3 mA (범위 2~3 mA), 통각 역치 평균 7.3 mA (범위 5~10 mA), 그리고 R(III) 굴곡 반사의 역치는 평균 9.6 mA (범위 9~11 mA)였다.

모든 자원자에서 자극이 클수록 VAS와 R(III) 굴곡 반사의 크기가 의의 있게 증가되었다($P<0.01$) (Table 1, 2)

자극 세기에 대한 VAS와 R(III) 굴곡 반사 모두 의미 있는 상관관계를 보였으며($P<0.01$)(Fig. 2), 모든 자원자에서 VAS와 R(III) 굴곡 반사 사이에 의미 있는 상관관계를 보였다($P<0.01$)(Fig. 3).

고 찰

R(III) 굴곡 반사, 혹은 회피 반사는 침해 수용성 구심 섬유들을 탈분극 시키기 충분한 세기로 감각신경을 자극함으로써 유발시킬 수 있는데 실험적 환경에서 전기나¹⁾ 열로^{2,6)} 유발시킬 수 있다. 이러한 굴

곡 반사의 발생은 침해성 자극에 의해 시작되지만 광범위한 진행은 척수 내에서 일어난다. 일차 감각신경에서 운동 신경까지의 신경학적 연결은 poly synaptic pathway이기 때문에 다른 구심성 자극, 하향성 억제 활동, 그리고 이 전도 과정에서의 뉴우론들의 흥분성 등이 척수 굴곡 반사의 발생을 조절한다. 따라서 통증 자극의 종류, 자극의 방법, 측정법과 기타 외부 요인 등이 굴곡 반사의 변수가 됨으로써 많은 연구에서 일정한 반사를 얻기 위한 연구들이 진행되어 왔다^{7,8)}.

전기 자극으로 하지에서 굴곡 반사를 유발시키기 위한 자극 부위으로써 Willer등²⁾은 발목에서 외측 복사뼈 뒤쪽의 비복신경(sural nerve)을 이용하였고 Shahan등⁹⁾은 발바닥 내측 궁(arch)의 첨단부를 자극하는 것이 하지의 다른 곳을 자극하는 것보다 비교하여 낮은 역치와 짧은 잠복기(latency)를 얻을 수 있다고 하였고, Andersen등¹⁰⁾은 발의 측면보다 바닥을 자극하는 것이 보다 자연적인 통증 반응을 유발하는 것이라고 하였다.

근전도 반응이 유발되는 근육 집단의 선택은 좌위 혹은 바로 누운 자세에서 비복신경(sural nerve)을 자극하였을 때 슬관절의 굴곡에 가장 먼저 반응하는 대퇴이두근(biceps femoris muscle)에서 기록하는 것이 반응을 정량화 하는데 가장 좋은 선택이 된다고 하는데 이 근육이 정상인의 하지에서 가장 빠른 반사 반응을 보여주기 때문이라고 하였다³⁾. 앉은 자세에서 발바닥을 자극하였을 때는 경골근의 수축에 의

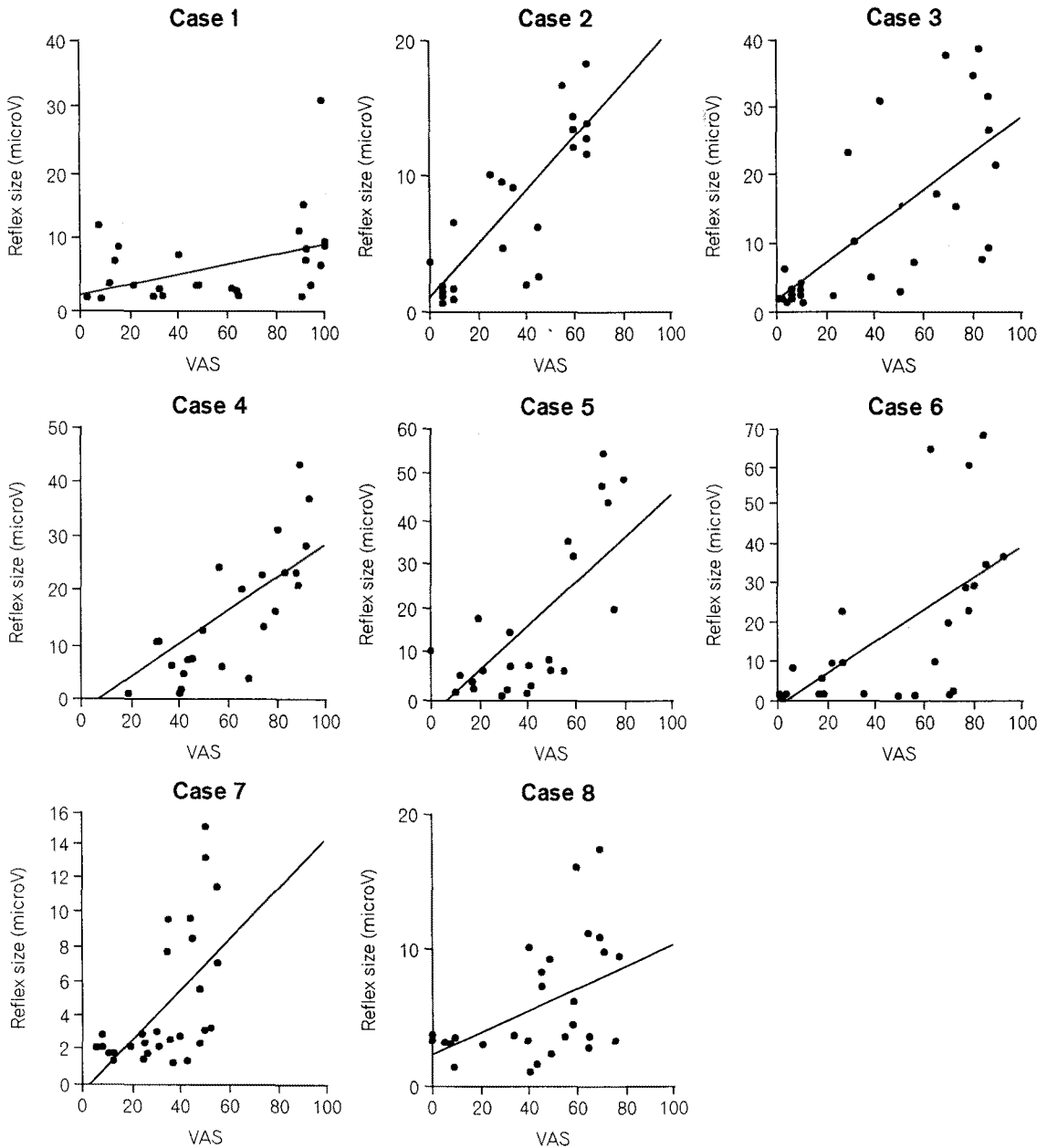


Fig. 3. Linear regression lines drawn through the pooled data from each volunteers. High correlation were found between VAS and R(III) nociceptive flexion reflex in all volunteers.

한 발목의 배굴(dorsi-flexion)을 기록하는 것도 이와 같은 이유로 선택된다. 본 연구에서 발바닥을 자극하게 된 것은 적은 양의 전기 자극으로 반응을 유발시킬 수 있는 장점을 생각하였으며 전경골근을 이용한 반응의 측정은 허벅지 뒤쪽을 이용하는 대퇴이두

근에서 측정하는 것보다 외래에서 쉽게 노출시킬 수 있고 전극을 붙이기 쉬운 장점이 있기 때문이었다.

정상적으로 반사 반응을 정량화 하는데는 두 가지 변수가 포함된다. 즉 시간적인 측정과 반사 반응의 에너지를 측정하는 것이다. 시간적인 면의 측정은

averaged signal onset과 offset에 기초하여 잠복기와 반응 기간을 기록하는 것이고 반사 반응의 에너지는 여러 가지 방법으로 정량화 될 수 있는데 전형적인 방법은 각각의 반응을 full-wave rectify하고 평균하는 것인데 여러 연구에서^{2,4,11)} 5개에서 20개의 반응을 반복하여 평균하였다. 그 이유는 반사 반응의 통계학적인 성질 때문이다. 본 연구에서는 전기 자극 후 90~180 ms 사이에서 기록된 반응의 RMS를 측정하였고 반사 반응에 영향을 미치는 전기 자극 횟수를 고려하여 한가지 자극 세기마다 8회 반복하여 평균을 하였다.

Campbell등⁶⁾과 Price등¹²⁾은 R(III) 굴곡 반사의 크기가 자극의 세기와 통증의 언어표현(verbal report)과 상관관계가 있고 약리학적, 비-약리학적 치료에 의해서 적절히 변한다고 하였다. Willer등⁴⁾은 침해수용성 굴곡 반사와 지각되는 통증간의 관계에 대한 연구에서 반사의 발생이 통증 역치와 밀접한 관계가 있으며 통증의 강도와 굴곡 반사의 크기와는 선형관계가 있다고 하였다. 이러한 결과는 후에 Chan등¹⁾의 연구에서도 확인되었다. 본 연구에서는 통증 역치와 R(III) 굴곡 반사의 역치가 일치하지 않았으나 통증 자극의 세기와 반응의 크기 사이에 상관관계가 있음을 보여 주었다. 통증과 굴곡 반사의 역치가 일치하지 않는 것은 주관적으로 보고하는 통증 역치의 측정에 어려움이 있고 또한 전기 자극 방법의 차이에도 그 원인이 있을 수 있다고 하겠다.

Chan의 연구와¹⁾ 비교하면 본 연구에서는 자극의 세기에 대한 VAS의 관계가 굴곡 반사의 크기보다 더 직선적인 관계를 보였다. 따라서 이번 연구에서의 굴곡 반사에 변이가 많았다는 것을 알 수 있는데 그 원인은 여러 가지로 생각해 볼 수 있다.

Dowman¹³⁾은 자극에 대한 supra-spinal startle response (깜짝 놀라는 반응)가 근전도 반응에 영향을 줄 수 있다고 하였고 Willer등¹⁴⁾의 연구에서 숫자를 세는 것과 같은 정신적인 일은 반응을 억제하고 자극에 대한 스트레스 반응을 더 크게 한다고 하였다. 본 연구의 자원자들은 수술실에서 종사하는 사람들이지만 이러한 전기 자극에 대해서는 생소한 감을 느끼고 또 이때에 발생하는 통증에 대한 두려움이 있었던 것은 사실이다. Arendt-Nielsen등¹⁵⁾은 자원자의 주의(attention)가 굴곡 반사에 영향을 미칠 수 있다고 하였는데 실험실의 주위환경이나 자원자의 실험에

대한 속지도 등이 본 실험 결과에 영향을 주었다고 할 수 있다. 따라서 충분한 시간을 가지고 이러한 실험과 자극에 대하여 익숙하게 만드는 것이 필요하다고 생각되었다. 그러나 본 연구 결과 자극의 세기와 R(III) 굴곡 반사 사이에 통계학적으로 의미 있는 상관관계를 보여 통증의 '객관적'인 측정에 보완하는 방법으로 이용하거나 통증 연구에 R(III) 굴곡 반사를 적용할 수 있을 것으로 생각한다. 즉 정맥내 모르핀 투여와 같은 opioid 계열의 약제뿐 아니라 ketoprofen이나 acetylsalicylic acid의 비-마약성 진통제 투여 후 반사 역치의 증가를 보여주는 연구에서¹⁶⁾ 단일 전기 자극에 의한 굴곡 반사는 진통제에 의하여 유발되는 진통효과를 객관적으로 나타내는데 사용될 수 있음을 보여 주고 있다. 그 외에도 약제의 주입이 굴곡 반사에 미치는 영향에 대한 많은 연구에서 통증 변화의 객관적인 측정에 R(III) 굴곡 반사가 이용되고 있다¹⁷⁻²¹⁾.

결론적으로 발바닥에 전기적 통증 자극을 가하고 전경골근에서 R(III) 굴곡 반사를 측정하여 자극의 세기와의 상관 관계 및 통증의 주관적 표현인 VAS와의 관련성 등을 조사하여 본 결과 실험적 통증의 객관적인 평가에 R(III) 굴곡 반사가 유용한 도구로 사용될 수 있음을 확인하였으며 이를 기초 자료로 활용하여 보다 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Chan CW, Dallaire M: Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res* 1989; 479: 145-50.
- 2) Willer JC, Boureau F, Bery J: Nociceptive flexion reflexes elicited by noxious laser radiant heat in man. *Pain* 1979; 7: 15-20.
- 3) Hugon M: Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in man. In: JE Desmedt (Ed.), *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, Vol 3. Karger, Basel, 1973, pp713-729.
- 4) Willer JC: Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977; 3: 69-80.
- 5) DeBroucker T, Willer JC, Bergeret S: The nociceptive flexion reflex in humans: a specific and objective correlate of experimental pain. In: Chapman CR,

- loeser JD (Eds.). Issues in pain measurement, New York, Raven Press. 1989, pp337-64.
- 6) Campbell IG, Carstens E, Watkins LR: Comparison of human pain sensation and flexion withdrawal evoked by noxious radiant heat. *Pain* 1991; 45: 259-68.
 - 7) Meinck HM, Kuster S, Benecke R, Conrad B: The flexor reflex-influence of stimulus parameters on the reflex response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61: 287-98.
 - 8) Toorring J, Pedersen E, Klemar B: Standardisation of the electrical elicitation of the human flexor reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 129-32.
 - 9) Shahani BT, Young RR: Human flexor reflexes. *Neurol Neurosurg Psychiat* 1971; 34: 616-627.
 - 10) Andersen OK, Jensen LM, Brennum J, Arendt-Nielsen L: Evidence for central summation of C and A delta nociceptive activity in man. *Pain* 1994; 59: 273-80.
 - 11) Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM: The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995; 81: 63-8.
 - 12) Price DD, Bennett GJ, Rafii A: Psychophysical observations on patients with neuropathic pain relieved by a sympathetic block. *Pain* 1989; 36: 273-88.
 - 13) Dowman R: Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain* 1991; 45: 269-81.
 - 14) Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D: Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res* 1979; 179: 61-8.
 - 15) Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S, Bak P: Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur J Appl Physiol* 1994; 68: 266-73.
 - 16) Willer JC, Bathien N: Pharmacological modulations on the nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977; 3: 111-9.
 - 17) Guirimand F, Dupont X, Bouhassira D, Brasseur L, Chauvin M: Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (R(III)) reflex in humans. *Pain* 1999; 80: 399-404.
 - 18) Piguet V, Desmeules J, Dayer P: Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 321-4.
 - 19) Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Danilov A, Beretta A, Nappi G: Effects of dothiepin on nociceptive flexion reflex and diffuse noxious inhibitory controls in humans. *Eur J Pharmacol* 1993; 243: 99-102.
 - 20) Schepelmann K, Schugens MM, Loschmann PA, Klockgether T, Kichgans J: The non-competitive N-methyl-D-aspartate-antagonist memantine does not affect segmental mono-and polysynaptic reflexes in man. *Neurosci Lett* 1998; 257: 159-61.
 - 21) Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, Zbinden AM: Psychophysical and electrophysiological responses to experimental pain may be influenced by sedation: comparison of the effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil). *Br J Anaesth* 1996; 77: 165-71.