

스크램블 치료의 원리와 만성 통증에서의 임상적 적용

정진우 · 안병준

순천향대학교 구미병원 신경과

The Mechanisms of Scrambler Therapy and Clinical Application in Chronic Pain

Jin Woo Jung, MD, Byoung June An, MD

Department of Neurology, Soon Chun Hyang University Gumi Hospital, Gumi, Korea

ABSTRACT

Scrambler therapy is non pharmacological treatment that effective in neuropathic pain and many kinds of chronic pain. It uses electrical stimulation channels that replace the endogenous pain information with a “non-pain” or “normal-self” that travels through the same pain pathways to the brain. Several studies have shown that scrambler therapy reduces pain intensity and increases non-pain timeframe. Scrambler therapy can be tried on patients with incurable chronic pain syndrome, and lager randomized clinical trials would strengthen the conclusions from initial studies.

(J Pain Auton Disord 2018;1:1-5)

KEYWORDS

Pain, Chronic pain, Polyneuropathy, Mononeuropathy

서론

통증은 실제로 발생한 조직의 손상에 대한 혹은 조직손상이 발생할 것 같은 인식에 의한 신체적 감각으로 정의할 수 있다.¹ 만성 통증을 관리하기 위하여 많은 약물 또는 행동 치료를 시행하지만 아직 치료법이 만족스럽지 못하다. 예상되는 조직손상 기간과 치료 기간보다 길게 통증이 지속될 경우 “만성”이라고 표현하며, 이러한 만성 통증은 그 자체가 질병이다. 만성 통증은 일반적으로 3개월에서 6개월 이상 지속되는 경우로 정의하지만 논란의 여지가 있다.² 현재 만성 통증의 관리에는 물리 치료, 약물 치료, 행동 의학, 신경 조절(neuromodulation), 최소 침습 시술 및 수술 등

의 치료 방식이 존재한다. 만성 통증을 관리하기 위하여 약물 치료가 흔히 이용되는데, 비스테로이드성 진통소염제, 항경련제, 항우울제 또는 아편제제 등을 사용하게 되고, 여러 가지 종류의 진통제를 함께 사용하는 일도 흔하다.³ 그러나 약물 치료의 한계와 부작용 때문에 지속적인 통증을 관리하기 위한 비약물적 치료가 관심을 받고 있다. 본 종설에서는 비약물적 치료 중 비교적 새로운 신경 조절 기술인 스크램블 치료(scrambler therapy)에 대하여 치료의 원리 및 시행 방법 등을 소개하고, 이 치료의 효능에 대해 발표된 임상 시험 및 연구에 대하여 살펴보고자 한다.

Received: June 4, 2018 / Revised: June 14, 2018 / Accepted: June 15, 2018

Address for correspondence: Byoung June An, MD

Department of Neurology, Soon Chun Hyang University Gumi Hospital, 179 1gongdan-ro, Gumi 39371, Korea

Tel: +82-54-468-9074, Fax: +82-54-468-9075, E-mail: nick1276@naver.com

본 론

1. 만성 통증의 메커니즘(mechanism)

우리 몸에 유해한 자극은 말초 신경계의 통각 수용기를 통하여 전달된다. 통각 수용기에 열, 기계적 또는 화학적 자극이 가해지면 이 자극은 일차감각신경섬유를 활성화시켜 중추신경계로 전달된다. 이 과정에서 뒤뿌리신경절(dorsal root ganglia), 척수의 뒤뿔(posterior horn of spinal cord), 뇌줄기(brain stem)와 시상(thalamus)에 분포한 사이신경세포(interneuron)의 복잡한 네트워크들이 관여한다. 이 신호는 궁극적으로 감각을 해석하는 앞뇌(forebrain)에 도달하게 된다. 이러한 통증 전달 시스템의 조절 이상으로 만성 통증이 발생한다. 예를 들어 조직이 손상되어서 염증이 말초신경 주변의 생화학적 환경을 변화시키면 통각 수용기는 과민해진다. 이와 같이 통각 수용기의 과민감화에 의하여 평소에는 통각이 유발되지 않는 상황에서 통증 신호가 전달될 수 있다.⁴ 손상된 조직 주변의 뉴런은 외부의 자극 없이도 통증 정보를 전달하는 자발방전(spontaneous discharges)을 발생시킬 수 있다.⁵ 또한, 반복적인 통증 자극은 척수 뉴런이 과민화되어서 낮은 역치의 자극에도 활동 전위가 발생되어 통증을 전달할 수 있다.⁶

2. 스크램블 치료의 개발과 원리

만성 통증의 치료에 관심이 있었던 생물물리학자인 Giuseppe Marineo가 스크램블 치료를 개발하였다. Marineo는 만성 통증이 통증 경로의 활성화가 지속된 결과라고 생각하였다. 생리적 급성 통증은 조직손상에 의하여 발생하고 조직이 회복되면 통증도 줄어들어서 원인(조직손상)과 결과(통증) 사이에 선형적인 관계(linearity)를 보인다. 그러나 통증 경로가 지속적으로 활성화될 경우 원인과 결과 사이의 선형적 관계는 소실되고 통증시스템에 새로운 비선형성 반응 행태가 형성되며, 통증과 비통증 자극으로 인하여 비정상적으로 지속되는 통증반응이 나타난다고 설명하였다. 그러면서 통증의 구심성(afferent) 정보에 개입함으로써 만성 통증을 조절할 수 있다고 제안하였다.⁷

스크램블 치료 장치는 다섯 개의 전기 자극 채널로 구성되어 있는데, 이 채널을 통한 전기자극이 C 섬유(C-fiber) 표면의 수용체를 활성화시키면 새롭게 만들어진 “비통증” 정보가 기존의 내인성 통증 정보를 대체하여 통증 경로를 통하여 뇌로 전달된다. 통증 인지에 대한 뇌의 네트워크는

가소성이 있기 때문에 연속적인 전기자극을 통하여 통증을 느끼던 부위를 통증이 없는 부위라고 느끼도록 뇌를 “재훈련”하는 것이 스크램블 치료의 개념이다. Marineo는 스크램블 치료를 만성 통증의 오름경로(ascending path)를 차단하는 것이 아니라 C 섬유 수용체를 이용하여 만성 통증 정보를 비통증 정보로 대체하는 것이라고 설명하였다.

3. 스크램블 치료의 방법과 경과

만성 통증 환자의 통증 부위를 확인한 후 실제 통증 부위 주변의 같은 피부 분절의 정상조직에 전극을 연결한다. 이는 “비통증” 정보를 말초신경을 통하여 정상 신경계 회로에 전달하기 위함이다. 대상포진 후 신경통과 같은 통증이 피부 분절을 따라 분포하는 경우 전극을 통증 부위의 같은 피부 분절과 그 위나 아래쪽 피부 분절을 따라 전극을 위치시킨다. 예를 들어 통증 부위가 L3 피부 분절에 있으면 첫 번째 전극은 L2 또는 L3 피부 분절의 통증 부위에 최대한 가깝게 위치하고, 두 번째 전극은 L3 또는 L4 피부 분절에 위치한다. 자극의 강도는 환자의 편안함 혹은 불편함에 따라 조절한다. 위치가 올바르면 환자의 통증은 스크램블 기기의 감각으로 대체되는데, 환자들은 이 감각을 종종 “기분 좋은, 떨리는, 또는 뒹뒹거리는” 양상이라고 표현한다. 만약 통증이 감소하지 않으면 시술자는 전극을 추가하거나 전극을 붙인 자리를 바꾸어 통증이 감소하는지 확인한다. 통증 부위를 치료하는 데는 최대 다섯 세트의 전극을 사용할 수 있다. 전극이 최적의 위치에 놓고 자극 강도가 올바르게 조절되면 장치를 총 30-45분 동안 작동할 수 있다. 세션이 완료된 후 환자는 통증이 진정되어 현저하게 감소되었거나 완전히 사라졌다고 말하기도 한다. 말초신경병증의 경우 전극은 통증을 느끼거나 저림을 느끼는 부위의 가장자리를 따라 그 바깥쪽에 붙인다. 자극을 시행하여 통증의 감소가 없으면 전극의 위치를 바꿔보고 통증이 감소하면 전극을 추가하여 붙인다. 최대 다섯 세트까지 전극을 붙일 수 있으며, 작은 수의 전극으로 충분한 효과를 보이면 나머지 전극은 통증이 있는 다른 팔이나 다리에 적용해 볼 수 있다.

일반적으로 첫 번째 치료 후에 스크램블 치료의 효과는 비교적 짧은 시간 동안 지속된다. 다음날 같은 과정으로 치료를 다시 시행하면 몇 시간 정도 효과가 더 오래 지속된다. 대부분의 경우, 각각의 치료 세션마다 적절하게 치료가 이루어지면 통증이 없거나 통증이 의미 있게 줄어드는 시간이 연장된다. 치료를 반복할수록 치료 효과의 유지 기

간은 길어져서 이상적으로는 하루 종일 통증 없이 지낼 수도 있다. 보통 스크램블 치료는 총 10회에 걸쳐 시행되며, 환자에 따라 더 적거나 많은 치료를 할 수 있다. 통증 완화는 치료를 마치고 수주에서 수개월까지 지속될 수 있다. 만약 환자가 다시 증상이 심해지는 경우, 추가 치료를 시행할 수 있다. 한 번 혹은 두 번의 추가 치료만으로도 환자가 통증이 줄어든 이전의 상태로 호전될 수 있으며, 이 기간은 몇 개월 또는 그 이상 지속되기도 한다.

스크램블 치료 효과는 시술자에 따라 달라질 수 있다. 각각의 치료 때마다 환자가 크게 불편해하지 않으면서 통증이 제거되어야 좋은 치료 결과를 기대할 수 있다. 경험이 부족한 시술자가 스크램블 치료로 통증의 제거에 실패하였을 때에도 경험 많은 시술자가 치료를 시행하면 통증이 사라지는 경우가 드물지 않다. 이는 여러 논문의 스크램블 치료 효과의 차이를 설명할 수 있는 이유 중 하나이다.

4. 스크램블 치료에 대한 임상 연구들

최초의 연구는 스크램블 치료의 개발자인 Marineo가 2003년 발표하였으며, 암성 통증, 약물 저항성 통증, 내장 통증(visceral pain)을 가진 11명의 환자를 치료한 결과를 발표하였다.⁷ 이 논문에서 환자들의 통증이 빠르고 현저히 감소하였으며, 11명 중 9명은 처음 다섯 번의 세션으로 부작용 없이 약물적 치료를 중단할 수 있었다. 통증점수는 치료 시작 시점에는 10점 만점에 평균 8.5점 정도였으나, 10번의 세션 후에는 10점 만점에 평균 0.5점 정도로 감소하였으며, 부작용도 없었다.

2005년에는 총 226명의 신경병성 통증을 앓고 있는 환자들의 스크램블 치료 효과가 발표되었다.⁸ 척추수술후통증 증후군, 팔신경얼기병증 그리고 다른 만성 통증을 가진 환자들이 포함되었고 80%의 환자에게서 50% 이상의 통증 감소를 보였으며, 10%의 환자에게서 25-49%의 통증 감소 효과를 보였다. 10%의 환자에게서는 아무런 효과가 보이지 않았으며, 모든 환자에게서 부작용은 관찰되지 않았다.

항암제에 의한 만성적인 말초신경병증을 앓고 있는 16명의 환자들을 대상으로 한 연구 결과도 2010년에 발표되었다.⁹ 이 연구의 결과는 이전의 연구들과 마찬가지로 성공적이었다. 10회의 치료 후에 통증 점수는 평균적으로 거의 60% 가량 감소하였으며, 4명의 환자에게서 통증의 완전한 관해를 이루었다. 반복적인 통증이 있는 환자들은 13번의 반복적인 추가 치료를 통하여 성공적으로 치료되었다.

2011년도에 마취통증의학과 의사가 10명의 척추수술후 통증증후군 환자를 대상으로 치료를 시행하여 결과를 발표하였다.¹⁰ 이 연구에서는 단지 28%의 환자에서 통증의 감소를 보였지만, 이 연구에서 몇몇 환자들은 통증 조절을 위한 여러 가지 다른 치료법들에 실패한 이후 스크램블 치료를 통하여 통증이 상당히 줄어들었다. 이 저자들은 자신들의 성공률이 비교적 낮았던 이유가 1) 스크램블 치료의 경험이 적었고, 2) 여러 가지 치료에도 불구하고 조절되지 않았던 난치성 통증 환자들이 포함되었고, 3) 스크램블 치료가 이루어지는 동안 보조적인 항경련제 투여가 지속되었던 것이라고 설명하였다. 항경련제와 함께 사용할 때 스크램블 치료의 효과가 떨어지는 보고되고 있다.¹¹

최초의 무작위 배정을 통한 임상 대조 연구가 2011년에 발표되었다. 이 임상 시험에는 수술 후 합병증으로 인한 신경통, 척수 협착증 또는 대상포진 후 신경통이 있는 52명의 환자가 포함되어 있었다.¹² 스크램블 치료군과 표준약물요법 가이드라인을 따르는 대조군을 비교하였다. 10일간의 치료가 끝난 후에 스크램블 치료를 받은 환자는 통증이 91% 정도 감소한 것에 비하여(통증 점수는 10점 만점에 8.1에서 0.7로 감소), 대조군에서는 28%가 감소하였다(통증 점수는 10점 만점에 8.0에서 5.8로 감소) ($P<0.0001$). 2개월과 3개월 후의 평균 통증 점수는 스크램블 치료군에서 각각 1.4점과 2.0점으로 대조군의 5.7점과 5.9점에 비교해서 의미 있게 낮았다($P<0.0001$). 또한, 스크램블 치료를 받은 군에서 마약성 진통제, 항우울제, 항경련제를 포함한 진통제 사용이 72% 감소하였다. 또한 스크램블 치료를 받은 환자군에서 이질통증(allodynia)은 5개월 동안 77%에서 15%로 감소하였다. 이러한 통증 조절 효과는 수술 후 합병증으로 인한 신경통, 척수 협착증 또는 대상포진 후 신경통에서 3개월 후 통증 점수는 1.5점에서 2.5점 사이로 비슷하였다.

2014년에는 항암제에 의한 말초신경병증을 가진 37명의 환자들에 대한 전향적 예비 연구가 발표되었다. 이 연구에서 스크램블 치료 이후 통증, 저림, 무감각 등이 약 50%가 감소하였다.¹³ 또한, 연구자들이 연구 시작 전에 스크램블 치료 수행에 대한 교육을 받았음에도 초기에 참여한 환자들보다 마지막 참여한 환자들에서 치료 효과가 좋았다. 이는 충분한 치료 경험이 치료 결과에 영향을 미침을 시사한다.

2015년에는 30명의 요통 환자를 대상으로 한 무작위 배정을 통한 단일 맹검, 모의(sham) 대조군 연구가 이루어졌다.¹⁴ 이 연구에서 Brief Pain Inventory 요통 점수와 통증 간

섭 점수가 의미 있게 감소되었다($P \leq 0.05$). 통증의 민감도도 개선되었다. 통증 관련 생물표지자(biomarker)의 조사도 하였는데 스크램블 치료군에서 신경성장인자(nerve growth factor)나 아교 유래 신경인자(glial derived nerve factor)와 같은 신경 통증과 연관된 10개의 혈청 mRNA들이 대조군에 비하여 의미 있게 감소하였다.

마지막으로, 여러 기관이 참여한 201명의 환자를 대상으로 하는 스크램블 치료에 대한 후향적 연구가 있었다.¹⁵ 환자들은 다양한 만성 통증증후군을 갖고 있었고, 가장 흔한 원인질환은 대상포진 후 신경통, 만성 요통, 다발성 신경병증 및 말초신경병증이였다. 환자들은 평균 10회의 치료를 받았는데 39명의 환자가 10회 이내 통증이 완전히 사라졌다. 평균 통증 점수는 치료 전 7.41점이었으나 치료 후 1.6점으로 감소하였다($P < 0.0001$). 이 연구에서는 자극 중 통증이 완전히 사라지지 않은 경우에는 장기적인 통증 조절 효과를 보이지 않았다. 이를 바탕으로 저자들은 매번의 스크램블 치료 시마다 최적의 전극 위치와 올바른 자극 강도를 통하여 통증의 완전한 소실을 목표로 하여야 장기적인 통증 조절 효과를 기대할 수 있음을 강조하였다.

5. 스크램블 치료 효과에 대한 의문

스크램블 치료의 효과에 대하여 많은 의문점들이 있다. 상당수의 통증 전문가들이 스크램블 치료 효과의 상당 부분이 플라시보 효과에 기인한다고 주장한다. 스크램블 치료의 효과 입증 과정에서 개발자가 첫 임상 시험을 시행하였다는 사실이 비논리적이거나 과학적으로 바람직하지 않은 상황은 아니지만, 이해충돌(conflict of interest)의 문제가 분명히 존재하여 이 치료의 효과에 대한 의문이 지속적으로 제기되는 것으로 보인다. 또한 이 치료에 대한 숙련도에 따라 치료 효과가 차이가 나는 점도 치료 효과에 대한 의문을 갖게 하는 부분이다. 무엇보다도 아직까지 스크램블 치료 효과를 입증하는 대규모의 이중 맹검 무작위 대조군 연구가 존재하지 않는 점이 이 치료의 효과에 대한 의문이 사라지지 않는 결정적인 이유이다.

하지만 스크램블 장치 개발자들이 참여한 연구 보고들 뿐만 아니라^{7,8,12,16} 다른 여러 연구자들에 의하여 이루어진 총 900명의 환자를 대상으로 한 연구 결과들에서도 스크램블 치료는 효과가 있었다.^{9-11,13,14,17-25} 상당수의 환자들에게서는 통증이 완전하게 사라졌고 약물 치료에 대한 의존도를 크게 낮추었다. 이런 점으로 보아 적어도 특정 상황에서는 스크램블 치료가 통증 조절에 효과가 있다고 판단된

다. 하지만 스크램블 치료의 효과를 입증하기 위해서는 잘 계획된 대규모의 다기관 이중 맹검 무작위 대조군 임상 시험이 이루어져야 하며 이 치료의 작용기전을 밝히기 위한 기능적 자기공명영상을 이용한 뇌활성도 연구 등을 포함한 추가 연구의 수행이 필요하다. 또한 치료자 사이의 치료 기술 및 방법의 차이를 최소화할 수 있는 표준화된 치료 방법 지침에 대한 연구도 매우 중요하다.

결론

스크램블 치료를 이용하여 기존의 여러 치료에도 통증 조절에 실패한 난치통증증후군 환자들에게도 통증 조절을 시도하여 볼 수 있으며 상당수의 만성 통증 환자들이 스크램블 치료로 효과를 보았다. 만성 통증 환자 진료에 스크램블 치료를 적용하여 통증 조절에 도움을 줄 수 있으며, 이 치료의 효과를 입증하는 대규모 무작위 임상 연구의 시행이 필요하다.

REFERENCES

1. Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain*. 2nd ed. Seattle: IASP press, 1994.
2. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 1986;3:S1-S226.
3. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009;339:b3002.
4. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain—increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994;4:525-534.
5. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:23-37.
6. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26:696-705.
7. Marineo G. Untreatable pain resulting from abdominal cancer: new hope from biophysics? *JOP* 2003;4:1-10.
8. Sabato AF, Marineo G, Gatti A. Scrambler therapy. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:479-482.
9. Smith TJ, Coyne PJ, Parker GL, Dodson P, Ramakrishnan V. Pilot trial of a patient-specific cutaneous electrostimulation device (MC5-A Calmare®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:883-891.
10. Abdi S, Lakkimsetty VM, Barrera J, Candiotti K, Lubarsky D. The use of “scrambler therapy” for failed back surgery syndrome. *Pain Physician* 2011;14:E465-E491.
11. Moon JY, Kurihara C, Beckles JP, Williams KE, Jamison DE, Cohen SP. Predictive factors associated with success and failure for

- calmare (scrambler) therapy: a multicenter analysis. *Clin J Pain* 2015;31:750-756.
12. Marineo G, Iorno V, Gandini C, Moschini V, Smith TJ. Scrambler therapy may relieve chronic neuropathic pain more effectively than guideline-based drug management: results of a pilot, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2012;43:87-95.
 13. Pachman DR, Weisbrod BL, Seisler DK, Barton DL, Fee-Schroeder KC, Smith TJ, et al. Pilot evaluation of scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2015;23:943-951.
 14. Starkweather AR, Coyne P, Lyon DE, Elswick RK Jr, An K, Sturgill J. Decreased low back pain intensity and differential gene expression following Calmare®: results from a double-blinded randomized sham-controlled study. *Res Nurs Health* 2015;38:29-38.
 15. Compagnone C, Tagliaferri F, Scrambler Therapy Group. Chronic pain treatment and scrambler therapy: a multicenter retrospective analysis. *Acta Biomed* 2015;86:149-156.
 16. Smith TJ, Marineo G. Treatment of postherpetic pain with scrambler therapy, a patient-specific neurocutaneous electrical stimulation device. *Am J Hosp Palliat Care* 2018;35:812-813.
 17. Ricci M, Pirotti S, Scarpi E, Burgio M, Maltoni M, Sansoni E, et al. Managing chronic pain: results from an open-label study using MC5-A Calmare® device. *Support Care Cancer* 2012;20:405-412.
 18. Ghatak RK, Nandi SN, Bhakta A, Mandal GC, Bandyopadhyay M, Kumar S. Prospective study of application of biological communication (cybernetics) in management of chronic low back pain—a preliminary report. *Nepal Med Coll J* 2011;13:257-260.
 19. Coyne PJ, Wan W, Dodson P, Swainey C, Smith TJ. A trial of scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013;27:359-364.
 20. Campbell TC, Nimunkar AJ, Retseck J, Eickhoff JC, Backonja M, Cleary JF, et al. A randomized, double-blind study of “scrambler” therapy versus sham for painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013;27:359-364.
 21. Sparadeo F, D’ Amato S. Scrambler therapy: an Innovative and effective treatment. *J Life Care Plan* 2012;11:3-15.
 22. Sparadeo F, Kaufman C, D’ Amato S. Scrambler therapy: effective use of artificial neurons for the treatment of neuropathic pain. *J Life Care Plan* 2014;14:19-30.
 23. Ko YK, Lee HY, Lee WY. Clinical experiences on the effect of scrambler therapy for patients with postherpetic neuralgia. *Korean J Pain* 2013;26:98-101.
 24. Park HS, Sin WK, Kim HY, Moon JY, Park SY, Kim YC, et al. Scrambler therapy for patients with cancer pain - case series -. *Korean J Pain* 2013;26:65-71.
 25. Coyne PJ, Wan W, Dodson P, Swainey C, Smith TJ. A trial of scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013;27:359-364.