

길랭-바레 증후군에서 발생하는 통증

한림대학교 의과대학 ¹춘천성심병원 신경과, ²강남성심병원 신경과, ³강동성심병원 신경과
손종희¹, 안소현², 윤선민³, 배종석³

Pain in Guillain-Barré Syndrome

Jong-Hee Sohn, MD¹, So Hyun Ahn, MD², Seonmin Yoon, MD³, Jong Seok Bae, MD³

¹Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

²Department of Neurology, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

KEYWORDS

Guillain-Barré syndrome,
Pain

Pain in Guillain-Barré syndrome (GBS) is known as a common symptom, experienced by about 72% of patients. Various types of pain are associated with GBS, including paresthesia, dysesthesia, radicular pain, meningism, myalgia and visceral pain. Pain in GBS can vary from mild to severe, often under-recognized and poorly managed. This article reviews the various pains associated with Guillain-Barré syndrome and their management.

서론

길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome, GBS)에서 발생하는 통증은 이전부터 보고된 바 있는데, Ropper와 Shahani¹는 GBS의 반 이상의 환자에서 근육에 빠근한 통증이 주로 질병 초기에 발생함을 기술하였고, Pentland와 Donald²는 역시 72%의 GBS 환자에서 통증을 경험하는데, 이의 양상을 감각이상(paraesthesia), 불쾌감각(dysesthesia), 신경뿌리통증(radicular pain), 수막증(meningism), 근통(myalgia), 관절통(joint pain) 및 장기통증(visceral discomfort) 등으로 구분한 바 있다. 즉, 이미 1980년대부터 GBS의 통증은 흔히 발생하는 증상으로 알려졌으며, 이에 대한 치료와 연구의 필요성이 제시되어 왔다.

한편, GBS는 대표적인 운동 우세 다발신경병(motor dominant polyneuropathy)의 하나이기 때문에 이와 함께 발생하

는 다양한 통증의 양상은 특이한 현상으로 기술되어 왔다. 또한 이 기전의 규명은 GBS의 병태생리적 측면에서 지속적인 관심의 대상이었다. 하지만 오랫동안 기술되어 온 GBS의 통증에 대한 체계적인 고찰과 기전의 규명은 아직 미흡하다. 본고에서는 GBS에서 발생하는 통증의 양상과 이의 기전에 대한 가설들 및 현재까지 시도된 임상 연구에 대해서 논하고자 한다.

본론

1. GBS 통증의 양상

근래까지도 GBS에서 발생하는 통증에 대해 체계적으로 계획된 전향적 연구는 많지 않다. 그중 현재 인용이 가장 많이 되는 두 연구는 1997년 Moulin 등³이 캐나다에서,

Received: November 13, 2019 / Revised: May 21, 2020 / Accepted: May 21, 2020

Address for correspondence: Jong Seok Bae, MD, PhD

Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2224-2206, Fax: +82-2-2224-2339, E-mail: jsb_res@hotmail.co.kr

2010년 Ruts 등⁴이 네덜란드에서 진행한 전향적 종적 연구들이다. 두 연구는 개략적으로 유사한 통증의 양상 및 경과를 보고하였다. 그 외의 근래까지 비교적 대규모의 후향적 연구들이 존재하지만 의무기록을 통한 통증의 정의 및 추적은 많은 한계점이 있다.

156명을 대상으로 한 Ruts 등⁴의 연구는 이전의 연구와 유사하게, GBS 통증이 질환의 급성기(증상 시작의 3주 이내)에 약 2/3의 환자(66%)에서 발생함을 확인하였다. 이들은 종적으로도 통증의 발생 여부 및 양상을 분석하였는데, 흥미롭게도 약 1/3이상(36%)의 환자는 통증이 GBS의 근력저하가 발생하기 2주 이내에 발생하여, 통증이 GBS의 첫 증상이었을 가능성을 제시하였다. 또한 GBS 통증은 근력저하가 모두 회복된 후에도 약 1/3 이상(38%)의 환자에서 1년 동안 지속되었다. GBS는 자발적 호전이 특징인 질환이지만 경우에 따라서는 약 반수 정도(48%)의 환자가 잔여신경병(residual neuropathy)을 보인다는 보고⁵를 감안하면, 1년 내의 만성기에 발생하는 GBS통증 역시 다른 비특이적 통증 외에도 잔여신경병의 일종으로서 말초신경병증성 통증일 가능성도 배제할 수 없다.

통증의 가장 흔한 부위는 사지(약 70%)이며, 사지의 통증은 1년의 추적기간 동안 유사한 빈도로 존재하였다. 허리는 두 번째로 흔한(50%) 통증 부위로서 주로 급성기에 발생하여, 1년 후에도 35% 정도의 환자에서 호소하였다. 그 외의 통증 부위로는 견갑 사이 부위(interscapular), 목, 몸통을 들 수 있고, 드물게는 흉추 부위의 심한 통증을 호소하는 경우도 있었다. 통증의 강도는 GBS 급성기에 상대적으로 심하였고(NRS 8-10, 50%), GBS 발병 2주 전이나 발병 당시는 NRS 5-7 정도의 중등도의 통증이 다수(약 46%)를 차지하였다. 이후 1년의 추적기간 동안 통증 강도는 경도, 중등도, 중증이 비슷하게 분포하였다.

Ruts의 연구는 흥미롭게도 경도 GBS, 순수 운동 GBS, 감각 우세 또는 순수감각 GBS에서도 통증이 발생함을 확인하여 GBS 통증에 있어서 통증신경의 신경병성 변형 외에도 다른 종류의 통증이 혼재 가능성과 다양한 통증의 기전이 관여할 가능성을 제시하였다.

2. GBS 통증의 기전

GBS에서 발생하는 통증의 기전은 다양하게 제시되어 왔다(Table 1). 표에 기술된 통증의 기전들은 이질적인 요소들이고, 실제 GBS 통증은 이 요소들이 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 추정하고 있다. 본고에서는 이 중에서 비교적 간과된 측면이 있는 두 가지 측면의 의문을 설명할 수

있는 기전을 추정해 보고자 한다.

먼저 Ropper와 Shahani¹가 처음 보고한 바와 같이 GBS 환자가 이상감각, 불쾌감각 등과 같은 신경병증성 통증의 양상이 아닌 둔한 통증이 빈발하는 이유에 대한 설명이다. 즉, GBS에서 체성 통증과 같은 양상으로, 신경병의 존재 부위와 상관없는 부위에도 통증이 발생하는 사실은 일반적인 신경병증성 통증의 기전으로 설명이 불가능하다. 이 측면에서는 GBS 환자의 운동 위약과 연관된 체위 변화의 감소와 연관된 근골격계 기원 통증이나 오랜 투병기간 동안 발생할 수 있는 피부 손상이나 욕창과 연관된 통증을 생각할 수 있다. 하지만 그 외에 간과할 수 없는 요소가 *nervi novorum*이라는 특이한 조직학적 구조이다.

*Nervi novorum*은 말초신경이 자신의 신경다발막(perineurium)을 지배하는 자체의 가는 분지를 말하며, 오랫동안 이 구조가 활성화되는 상황-신경의 신장손상(stretching injury) 또는 신경염증에 의한 부종-이 통증을 유발하는지 논쟁이 되어왔다. 근래에 기술적인 발달과 더불어 이 구조 중에는 신경의 위치에 따라 감각수용체로서 자유신경말단(통증수용기) 뿐만 아니라 파시니소체(pacinian corpuscle)와 같은 압력수용체도 존재하는 것이 확인되어 신경병증성 통증 뿐만 아니라 신경이 신장(stretching)되거나 면역반응 등에 의한 신경부종에서 이들 수용체를 활성화할 수 있음이 규명되었다. 따라서 이 구조물의 활성화는 통증 뿐만 아니라 접촉 및 압력을 감지하는 기계적 감각을 중추에 전달할 가능성을 시사하고 있다.⁶ 특히, GBS의 근력저하 발생 전이나 초기에 경부 및 요부 통증 또는 둔한 불편함이 호발하는 원인을 이 개념으로 설명할 수 있다.

일반적으로 초기 GBS의 병리소견은 말초신경의 염증반응보다는 신경의 부종과 연관이 있을 것으로 추정한다. 혈액신경장벽(blood nerve barrier)이 상대적으로 취약한 척수 뿌리는 GBS의 흔한 초기 침범부위의 하나이다. 이곳의 염증 반응이 신경부종을 통해 상대적으로 탄력성이 적은 신

Table 1. Suggested mechanisms of pain in Guillain-Barré syndrome

Nerve (root) inflammation
Sensory nerve degeneration and demyelination
Neuropathic pain
Entrapment
Meningism
Musculoskeletal pain
Visceral pain
Headache: posterior reversible encephalopathy syndrome, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Intracranial hypertension
Pressure sore

경다발막(perineurium)에 덮인 척수신경(spinal nerve)내 신경내액압력(endoneural fluid pressure)을 상승시킨다. 이 현상과 연관된 일련의 과정들이 신경허혈이나 신경전도차단을 일으키거나 신경줄기통증(nerve trunk pain)을 일으킨다는 설명이 가능하다.⁷ 시신경염에서 발생하는 안통의 기전이나, 근래에는 벨 마비에서 발생하는 귀 뒤의 통증을 설명하는 기전으로 제시된 바도 있다.⁸

두 번째는 운동 우세 GBS나 급성 운동축삭신경병(acute motor axonal neuropathy, AMAN)과 같은 순수 운동GBS에서도 신경병증성 통증이 호발하는 이유에 대한 의문이다. 이에 대해서 다음과 같은 가설로 설명되고 있다. 앞서 언급한 nervi nervorum에 대한 물리적 압박 외에도 염증과정에서 분비되는 다양한 사이토카인이나 염증 매개체 등의 물질들이 신경다발막(perineurium)에 존재하는 통증 및 기계수용기(mechanoreceptor)를 활성화시켜서 증상을 발생시킨다는 설명이다. 전기생리학적으로는 운동신경의 사멸과정에서 발생하는 자발적 발화가 역시 이 수용체들을 활성화할 수 있다는 가설⁹도 있다. 또한 GBS의 약 60%에서 발생하는 소섬유 침범의 확인과 운동 GBS에서도 소섬유 침범이 역시 존재한다는 연구 역시 이 소견을 뒷받침한다.¹⁰

AMAN의 신경전도검사 소견 중 근래의 새로운 소견인 가역적 전도차단(reversible conduction block)이 AMAN 환자의 운동신경 뿐만 아니라 감각신경에서도 발생한다는 보고¹¹는 AMAN자체가 운동신경 뿐만 아니라 상대적으로 약하게 감각신경을 침범하고 있음을 주장한다. 이 관점에서는 AMAN자체가 순수 운동 GBS가 아니므로 감각증상의 하나로써 통증 또는 신경병증성 통증의 발생함을 설명할 수 있다.

정리하면 초기 또는 GBS 발병 이전의 통증은 신경병증성 통증보다는 체성 통증일 가능성이 높고 이는 nervi novorum으로의 신경부종과 같은 기계적자극, 염증과 연관된 화학적 자극, 퇴행 중인 신경에서 발생하는 자발적 발화 같은 전기생리적 자극에 의해 발생하는 것으로 추정한다. 따라서 이러한 통증은 전기 감전이나 저림과 같은 신경병증성 통증의 양상과 달리 상대적으로 둔하고 미만성의 통증으로 느껴질 수 있으며, 이러한 현상은 운동신경에서도 발생할 수 있다는 것이다.

3. GBS 통증의 치료

현재까지 다양한 약제에 대한 연구가 있어 왔으나 대개는 관찰 연구와 증례 연구들이 대부분이었다. 2015년에 보고된 Cochrane 체계적 고찰¹²은 이들 중에서 근거 바탕적으

로 3개의 무작위 대조 연구를 검토한 바 있다. Pandey 등¹³이 시행한 gabapentin 연구는 중환자 집중치료실에서 기계호흡 중인 심한 GBS 환자 18명을 대상으로 7일 동안의 약물 사용군이 위약 사용군보다 유의하게 GBS 통증의 경감을 보고하였다. 같은 저자가 시행한 연구¹⁴에서 앞의 연구와 동일 조건의 심한 GBS 환자에서 gabapentin과 carbamazepine을 각각 투여한 환자에서 역시 위약군보다 유의한 통증 경감을 확인하였다. Gabapentin과 carbamazepine투여군에서 중환자실에서 fentanyl 소모량이 1일째는 두 군 사이에 차이가 없었지만, 7일까지 추적하였을 때 gabapentin이 유의하게 적음을 보고하였다. 하지만 이들의 연구는 저용량의 약제 투여, 7일의 짧은 추적기간, 기계호흡을 하고 있는 심한 GBS에 동반할 수 있는 다른 요소들이 교란변수처럼 작용할 가능성이 존재한다.

Ruts 등¹⁵이 보고한 methylprednisolone 연구는 면역글로블린 정주치료와 methylprednisolone (500 mg, 5일) 투여한 군과 면역글로블린 정주치료와 위약 투여군을 비교한 연구로 각 군 간의 통증경감효과를 보고한 비교적 큰 규모의 잘 기획된 연구였다. 이들은 비교적 많은 대상 환자(225명), 통증의 양상 분류나 긴 추적기간(4주) 측면에서 전술한 연구들에 비해 잘 기획되었으나, 결과는 치료 4주 후의 경과에서 면역글로블린 단독 투여군에서 57%, 면역글로블린과 methylprednisolone 병합 투여군에서는 49%의 환자들이 통증을 호소하여 통증 발생 방지에는 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 하지만 이 세 연구 모두 통증의 50% 경감이라는 치료성과 지표를 활용하지 않은 한계점이 있음을 이 고찰은 명시하고 있다.

그 외에 아편유사제(opioid)의 효과를 시사하는 증례 보고나 복합 투여를 시도한 보고도 존재하지만 근거바탕적으로 특정 약제의 약효를 입증한 연구는 현재까지 존재하지 않는다. 따라서 현재로서는 GBS 통증 치료로 특정 약제의 우열을 가리기 어려우며, 염증성 통증이나 신경병증성 통증의 치료로 일반적으로 권장되는 가이드라인을 따르는 것이 추천된다.¹⁶

Table 2. Challenging aspects regarding the pain researches in patients with Guillain-Barré syndrome

Definition and sub-classification of pain
Adequate diagnosis of neuropathic pain
Validate tools or objective quantification of pain severity
Frequent overlap of various modalities of pain
Heterogeneity and subtypes of Guillain-Barré syndrome
Other factors related with pain (etc. mood, psychosocial aspect)

4. GBS 통증 연구의 한계점과 극복 방안

현재까지 진행된 GBS 통증에 관한 연구들에는 많은 한계점이 존재한다(Table 2). 먼저 GBS는 운동 증상이 주된 증상으로 발생하고, 심한 경우는 집중치료실에서 중환자 치료를 받기 때문에 신경학적으로 설명이 어려운 즉, 국소화되기 어려운 증상에 대해서는 임상 의사들이 비전형적인 증상으로 간과할 개연성이 높다. 또한 통증은 다양한 원인과 종류가 존재하며, 이는 GBS 환자에서도 마찬가지이므로(Table 1), 이들을 GBS와 연관이 없는 다른 원인의 통증으로 생각할 수도 있다. 이러한 점들은 이 분야의 연구를 위한 환자 선정 과정에도 영향을 줄 가능성이 높다. 그 외에도 GBS 통증 연구의 해석에 있어서 반드시 고려해야 할 한계점들이 Table 2에 정리되어 있으며, 이러한 점들을 극복할 수 있는 적절한 연구의 시도가 필요하다.

결론

GBS에서 발생하는 통증은 임상에서 간과되는 경향이 있으며, 따라서 이에 대한 적절한 치료가 이루어지지 않을 가능성이 높다. 아직까지 GBS 통증의 치료에 대해 참조할 수 있는 근거-중심적 성과는 미진하다. 차선책으로 기존에 존재하는 통증이나 신경병증성 통증의 치료 가이드라인을 따르는 방법이 있다.¹⁶

다른 원인의 체성 통증이나 신경병증성 통증의 치료에 대한 많은 발전이 있었음에도 GBS 통증 치료에 대한 임상 시도는 매우 미진한 실정이다. GBS에서 발생하는 통증에 대한 연구는 임상가로서 환자의 치료에서도 중요하지만, GBS의 병태생리 측면에서도 기존의 신경병적 기전과 더불어 이 분야의 새로운 통찰을 제공할 수 있다. GBS가 발생률이 낮은 질환임에도 불구하고 급성면역매개 다발말초신경병의 전형이란 점은 다양한 말초신경병에서 발생하는 통증의 기전의 규명과 치료법 개발에 향후 GBS 통증 연구 결과를 응용할 수 있을 것이다.

Acknowledgments

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2017R1D1A1B03029672).

REFERENCES

- Ropper AH, Shahani BT. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1984;41:511-514.
- Pentland B, Donald SM. Pain in the Guillain-Barré syndrome: a clinical review. *Pain* 1994;59:159-164.
- Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, Amireh R, Hahn A. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1997;48:328-331.
- Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, Hop WC, Visser GH, Jacobs BC, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology* 2010;75:1439-1447.
- Dornonville de la Cour C, Jakobsen J. Residual neuropathy in long-term population-based follow-up of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005;64:246-253.
- Vilensky JA, Gilman S, Casey K. Sir Victor Horsley, Mr John Marshall, the nervi nervorum, and pain: more than a century ahead of their time. *Arch Neurol* 2005;62:499-501.
- Berciano J. Neuropathic pain in early Guillain-Barré syndrome. *Pain Physician* 2018;21:E279-E280.
- Han DG. Pain around the ear in Bell's palsy is referred pain of facial nerve origin: the role of nervi nervorum. *Medical Hypotheses* 2010;74:235-236.
- Ruts L, Rico R, van Koningsveld R, Botero JD, Meulstee J, Gerstenbluth I et al. Pain accompanies pure motor Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:305-306.
- Ruts L, van Doorn PA, Lombardi R, Haasdijk ED, Penza P, Tulen JH, et al. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barré syndrome: correlation with pain and recovery. *Pain* 2012;153:399-409.
- Capasso M, Notturmo F, Manzoli C, Uncini A. Involvement of sensory fibres in axonal subtypes of Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:664-670.
- Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD009950.
- Pandey CK, Bose N, Garg G, Singh N, Baronia A, Agarwal A, et al. Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002;95:1719-1723, table of contents.
- Pandey CK, Raza M, Tripathi M, Navkar DV, Kumar A, Singh UK. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005;101:220-225, table of contents.
- Ruts L, van Koningsveld R, Jacobs BC, van Doorn PA. Determination of pain and response to methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2007;254:1318-1322.
- Thakur S, Dworkin RH, Freeman R, Gorson KC, Herrmann DN. Pain in acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Pain* 2016;157:1887-1894.