

정상 자원자에서 열통증과 시간적 가중 역치에 대한 남녀 차이

순천향대학교 의과대학 부천병원 마취통증의학교실

이준호 · 유재화 · 조성환 · 김용익

Gender Differences in Heat Pain and Temporal Summation Threshold in Normal Volunteers

Joon Ho Lee, M.D., Jae Hwa Yoo, M.D., Sung Hwan Cho, M.D., and Yong Ik Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Bucheon, Korea

Background: Females generally have a lower pain and temporal summation threshold than men. However, the results of studies designed to evaluate gender differences in the thresholds of heat pain and the temporal summation have been inconsistent. Newly developed device, CHEPS (Contact Heat Evoked Potential Stimulation) model of PATHWAY, have superiority on its fast rise and return time in temperature. Therefore we investigated gender differences in heat pain and temporal summation threshold.

Methods: Forty healthy volunteers (20 males and 20 females) were enrolled in this study. A thermode was applied to the volar side of each volunteer's left forearm and heat pain and the temporal summation threshold was then measured. The heat pain threshold was estimated using the staircase method by starting from 36°C and then increasing the temperature in 0.5°C increments. The temporal summation threshold was estimated by applying five successive stimulation of the same temperature starting at 2°C lower than the heat pain threshold and then increasing the temperature in 0.5°C increments.

Results: The mean heat pain thresholds was found to be 41.63 ± 1.63°C for males and 41.60 ± 1.84°C for females and the temporal summation thresholds were found to be 40.83 ± 1.64°C for males and 40.77 ± 1.93°C for females. The differences between males and females were not statistically significant.

Conclusions: The result of this study suggested that there are no gender differences in heat pain and temporal summation threshold. (Korean J Pain 2008; 21: 126-130)

Key Words: gender difference, heat pain threshold, quantitative sensory testing, temporal summation.

서 론

증폭현상(wind-up phenomenon)은 동물 실험에서 보이는 일차구심성 C-섬유(primary afferent C-fiber)의 반복적인 활성화에 따른 척수후각세포(spinal dorsal horn cell) 활성화도의 점진적인 증가를 의미하며 이러한 증폭현상은 통증의 중추감작(central sensitization)을 설명하는 데 있

어 중요한 역할을 담당하고 있다.^{1,2)}

그러나, 인체에서는 척수후각세포의 증폭현상을 기록하는 생체 내(in-vivo) 실험이 불가능하기 때문에 이와 임상적인 연관성을 가지고 있는 통증 자극에 대한 시간적 가중(temporal summation)을 평가하는 연구가 진행되어 왔다.^{2,3)}

이러한 통증 및 시간적 가중의 역치를 정량화하기 위한 여러 가지 방법 중 가장 이상적인 방법으로 알려진^{4,5)}

접수일 : 2008년 7월 3일, 승인일 : 2008년 7월 18일
 책임저자 : 김용익, (420-767) 경기도 부천시 원미구 중동 1174
 순천향대학교 의과대학 부천병원 마취통증의학과
 Tel: 032-621-5324, Fax: 032-621-5016
 E-mail: yikim@schbc.ac.kr

Received July 3, 2008, Accepted July 18, 2008
 Correspondence to: Yong Ik Kim
 Department of Anesthesiology and Pain Medicine,
 Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
 1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
 Tel: +82-32-621-5324, Fax: +82-32-621-5016
 E-mail: yikim@schbc.ac.kr

열자극에 의한 많은 연구들이 진행되었으며⁶⁻⁹⁾ 성별에 따른 비교 연구 또한 시행되어 왔다.^{8,10-16)}

일반적으로 여성은 남성에 비해 유해 자극에 대한 통증 및 시간적 가중의 역치가 낮은 것으로 알려져 있으며¹⁰⁻¹³⁾ 이는 이전의 경험, 문화적 영향, 호르몬 등 여러 가지 인자들의 영향에 의한 것이라고 알려져 있다. 그러나, 열자극에 의한 연구에서의 결과는 일치되지 않는 양상을 보이고 있으며^{8,14-17)} 이는 온도의 증감 속도가 낮아 연속된 자극을 구분하기 어려운 기존 방법들의 단점 때문으로^{18,19)} 생각된다.

이에 저자들은 PATHWAY (Medoc Advanced Medical System, Ramat Yishai, Israel)의 CHEPS (Contact Heat Evoked Potential Stimulation) 모델을 이용하여 정상 자원을 대상으로 열통증 역치(heat pain threshold)와 시간적가중 역치(temporal summation threshold)를 조사하여 남녀 간의 차이를 비교해 보았다.

대상 및 방법

특별한 신경계 병변이 없고 어떤 종류의 약물도 복용하고 있지 않는 건강한 성인 남녀 각 20명을 대상으로 하였다. 실험 목적과 검사 과정에 대한 설명한 후 동의를 얻었으며 병원 윤리위원회의 허가를 얻은 후 연구를 진행하였다. 연구 대상자들의 평균 연령은 남성 30.3 ± 2.7 세, 여성 26.2 ± 3.3 세였다.

먼저 열통증 역치의 측정을 위해 PATHWAY CHEPS 모델의 열자극기(thermode)를 피실험자의 좌측 전완 내측(volar side of forearm), 손목 주름(wrist crease)으로부터 2-3 cm 근위부에 위치시킨 후 실험을 진행하였다



Fig. 1. PATHWAY®-CHEPS model thermode is applied to volar side of left forearm.

(Fig. 1).

열자극의 방법은 1회의 자극을 36°C부터 시작하여 0.5°C씩 증가시켜 최대 온도 한계는 50°C로 하는 계단법(staircase method)을²⁰⁻²²⁾ 이용하였다. 먼저 36°C에서 1회의 자극을 가한 후 통증으로 인지되었는지 여부를 확인하고 그렇지 않은 경우 36.5°C로 0.5°C씩 증가시켜 주어진 자극이 통증으로 인지된다고 구두로 보고할 때까지 0.5°C씩 단계적으로 증가시켜 통증으로 인지될 때의 온도를 열통증 역치로 하였다. 이때 다시 역치로 측정된 온도보다 1°C 낮은 온도부터 시작하여 0.5°C씩 증가시키며 자극하여 반복 확인하였으며 두 번에 걸쳐 측정한 역치 온도가 서로 다른 경우 평균 온도를 역치 온도로 최종 판정하였다. 각각의 열자극이 주어진 시간은 0.4초였다(Fig. 2). 각각의 측정 사이에는 이전 자극에 의한 감각이 완전히 소실되도록 3분 이상의 충분한 간격을 두었다.¹³⁾ 이 과정을 2회 더 반복 시행하여 총 3회 시행한 값의 평균값을 기록하였다.

시간적 가중 역치의 측정도 열통증 역치 측정 시와 마찬가지로 CHEPS 모델의 열자극기를 피실험자의 우측 전완 내측, 손목 주름으로부터 2-3 cm 근위부에 위치시켜 실험하였다.

열자극기의 온도는 열통증 역치 측정에서 얻어진 값을 기준으로 이보다 2°C 낮은 온도에서 실험을 시작하였다. 동일한 온도를 0.7 Hz의 속도로 5회 연속적인 자극을 주었고 열통증 역치 측정 시와 마찬가지로 계단법을 이용하여 처음 두 번의 자극보다 마지막 두 번의 자극이 더 크게 느껴지는 때까지 0.5°C씩 증가시켰고 각각의 열자극이 주어진 시간은 0.4초였다(Fig. 3). 마지막 두 번의 자극이 더 크게 느껴진다고 피실험자가 보고한 온도를



Fig. 2. Stimulation method for measurement of heat pain threshold.



Fig. 3. Stimulation method for measurement of temporal summation threshold.

시간적 가중 역치로 정하였으며 역시 위의 과정을 2회 더 반복 시행하여 총 3회 시행한 값의 평균값을 기록하였다.

통계학적 분석은 SPSS 12.0 (SPSS, Inc., Chicago, USA)를 사용하였고 측정된 값의 남녀 간의 차이는 Mann Whitney U test를 이용하여 비교하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

실험 결과, 열통증 역치의 남녀 평균 값은 각각 $41.63 \pm 1.63^\circ\text{C}$, $41.60 \pm 1.84^\circ\text{C}$ 로 나타났으며 두 집단 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P < 0.05$). 시간적 가중 역치의 남녀 평균값은 각각 $40.83 \pm 1.64^\circ\text{C}$, $40.77 \pm 1.93^\circ\text{C}$ 로 나타났으며 역시 두 집단 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 4)($P < 0.05$).

고 찰

본 연구에서 남녀 간의 열통증 역치와 시간적 가중 역치는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

그동안 통증 역치의 성별에 따른 차이를 밝히기 위한 많은 연구들이 진행되어왔다. 몇몇 예외는 있지만^{17,23)} 대부분 여자가 남자에 비해 통증 역치가 낮다는 결과를 나타내고 있다.^{8,10-14,24)} 하지만, 열자극에 대한 통증 역치의 성별에 따른 차이의 경우에 대해서는 아직 일치된 결과를 보이지 않고 있다. Feine 등²⁵⁾ Meh와 Denislic,⁸⁾ Myers 등은²⁶⁾ 남성에서 열 자극에 대한 높은 통증 역치

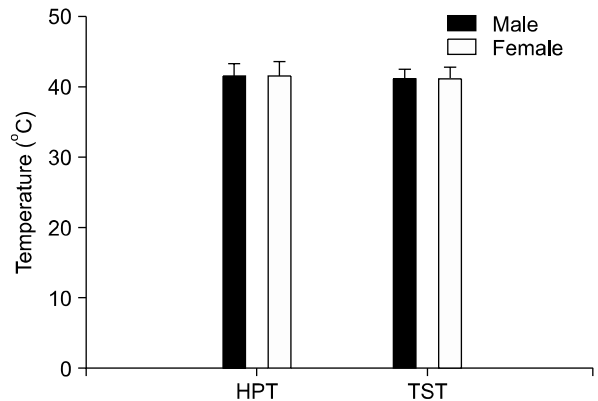


Fig. 4. Comparison of mean value of heat pain threshold (HPT) and temporal summation threshold (TST).

를 보인다고 한 반면 Arendt-Nielsen과 Bjerring,¹⁴⁾ Lautenbacher와 Rollman¹⁵⁾, 그리고 Kenshalo는¹⁷⁾ 남녀간의 차이가 없다고 하였다.

통증에 대한 민감도의 변화에 있어 가장 중요한 기전인 신경가소성(neuronal plasticity)은 척수후각신경의 C-섬유에 의해 유발된 반응의 시간적 가중에 의해 발현된다. 시간적 가중은 반복적인 유해 자극이 일정한 강도로 0.33 Hz 이상의 빈도로 자극될 때 통증 강도의 점진적인 증강이 일어나는 것으로 이는 구심성 섬유에 저빈도의 반복적 활성화로 인해 반복적인 자극에 대하여 활동전위의 유리가 증가되어 나타나는 현상이며 wind-up 현상과 정신물리학적(psychophysical)으로 연관이 있다고 알려져 있다.²⁷⁻²⁹⁾ 이러한 C-섬유 구심성 입력(afferent input)의 가중은 섬유근육통 증후군,⁷⁾ 대상포진 후 신경통,³⁰⁾ 복합부위통증증후군 등의³¹⁾ 여러 만성통증 질환에서 비정상적으로 또는 과장되어 나타나게 된다.

또한 Goodchild는³²⁾ 복부수술 후 움직임이나 기침에 의한 통증이 증가되는 경험과 다친 관절이나 뼈 주위의 긴장 그리고 복막염과 관련된 복부 근육의 경직 등도 시간적 가중과 연관되어 있다고 하였고 Arendt-Nielsen과 Petersen-Felix는³³⁾ 통증 억제를 위하여 중추에 작용하는 약제의 개발, 난치성 통증들의 치료법 개발, 그리고 수술에 의하여 유발되는 구심성 유해 자극을 차단하기 위해서는 중추가중(central summation)을 억제시키는 것을 목표로 해야 한다고 하였다.

열 자극에 대한 통증의 시간적 가중은 C 섬유와 N-methyl-D-aspartate 수용체의 활성화에 의한 것으로^{29,34)} 이에 대한 정량적 감각 측정검사(quantitative sensory testing)는 만성 통증의 연구 및 평가에 있어 매우 중요하다고 할

수 있다.

시간적 가중 역치에 대한 이전 연구들 역시 대부분 여성에서 낮은 역치를 보인다고 하였으나 이는 주로 기계적,^{10,13)} 전기적 자극에^{29,35)} 의한 연구였다. 전기적 자극은 자극 자체가 통증과의 구별이 어렵고 A- β 섬유나 A- δ 섬유의 입력과 연관이 있으며 기계적 자극은 A- δ 섬유와 C 섬유가 같이 영향을 받는다는 문제점이 있다.¹⁹⁾

열자극은 이상적인 통증 자극 방법으로서의 여러 특징을 가지고 있는데 이는 빠른 자극 속도(fast onset and offset), 정량화 할 수 있는 자극 변수(quantifiable stimulation parameter)라는 점, 그리고 자연적인 통증의 양상(natural pain modality)과 유사하다는 점 등이다.^{4,5)}

그러나, 기존의 열자극에 의한 연구들은³⁶⁻³⁸⁾ 기술적인 문제점으로 인해 정확한 시간적 가중 유발이 어려웠다. 열자극에 의한 통증과 시간적 가중을 정량화하기 위한 기존의 방법들로는 레이저를 이용한 방법, Peltier 열자극기를 이용한 방법 등이 있다.¹⁸⁾ Laser를 이용한 방법은 자극 부위가 너무 작고(지름 5 mm 이하) 자극 시간이 짧아 C 섬유를 자극하기에는 시간이 충분하지 못하다는 단점이 있고,^{19,36)} Peltier 열자극기를 이용한 방법은 램프의 온도의 변화 속도(특히 온도 하강 시)가 느려 A- δ 섬유를 통한 첫 번째와 C 섬유를 통한 두 번째 자극을 구별하기 어렵다는 문제점이 있다.¹⁸⁾

PATHWAY의 CHEPS 모델 열 자극기는 최대 70°C/sec의 온도 증가 속도와 최대 40°C/sec의 온도 감소 속도 구현이 가능하며 접촉면적이 넓어(지름 27 mm) 기존 검사 방법의 단점을 극복했고 짧은 시간에 시간적 가중의 유발과 선택적으로 C 섬유에 대한 효과적인 정량적 감각 측정검사가 가능할 것으로 보인다.¹⁹⁾

본 연구에서의 제한점으로는 대상 연령군이 젊은 층에 한정되어 있다는 점, 검사부위가 국한되어 있다는 점, 기저 피부 온도(baseline skin temperature)의 측정이 되지 않은 점, 표본 수가 적다는 점 등이 있었다.

비록 여러 제한점이 있었지만, 중요한 것은 이러한 새로운 검사법을 이용하여 객관적인 통증, 특히 시간적 가중에 대한 정량화와 함께 향후 이에 대한 표준 자료(normative data)를 마련 한다면 환자의 통증에 대한 객관적인 평가와 함께 개개인이 느낄 수 있는 실제 통증의 정도를 미리 예측하고 치료하는데 많은 도움이 될 수 있겠다는 점이다. 따라서 향후 표준 자료를 얻기 위한 더 많은 검사 부위에서 더 많은 인원을 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
2. Ren K: Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. *Pain* 1994; 59: 157-8.
3. Eide PK: Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 2000; 4: 5-15.
4. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB: Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998; 74: 181-7.
5. Gracely RH: Studies of pain in human subjects. In: Wall and Melzack's textbook of pain. 5th ed. Edited by McMahon SB, Koltzenburg M, Wall PD: Edinburgh, Churchill Livingstone. 2006, pp 267-9.
6. Vierck CJ Jr, Cannon RL, Fry G, Maixner W, Whitsel BL: Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode. *J Neurophysiol* 1997; 78: 992-1002.
7. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD: Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001; 91: 165-75.
8. Meh D, Denislic M: Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *J Neurol Sci* 1994; 127: 164-9.
9. Shukla G, Bhatia M, Behari M: Quantitative thermal sensory testing - value of testing for both cold and warm sensation detection in evaluation of small fiber neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 486-90.
10. Sarlani E, Greenspan JD: Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain. *Pain* 2002; 97: 163-9.
11. Wiesenfeld-Hallin Z: Sex differences in pain perception. *Gend Med* 2005; 2: 137-45.
12. Dao TT, LeResche L: Gender differences in pain. *J Orofac Pain* 2000; 14: 169-84.
13. Sarlani E, Grace EG, Reynolds MA, Greenspan JD: Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation. *Pain* 2004; 109: 115-23.
14. Arendt-Nielsen L, Bjerring P: Sensory and pain threshold characteristics to laser stimuli. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 35-42.
15. Lautenbacher S, Rollman GB: Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain* 1993; 53: 255-64.
16. Fillingim RB, Maddux V, Shackelford JA: Sex differences in heat pain thresholds as a function of assessment method and rate of rise. *Somatosens Mot Res* 1999; 16: 57-62.
17. Kenshalo DR Sr: Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. *J Gerontol* 1986; 41: 732-42.
18. Mauderli AP, Vierck CJ Jr, Cannon RL, Rodrigues A, Shen

- C: Relationships between skin temperature and temporal summation of heat and cold pain. *J Neurophysiol* 2003; 90: 100-9.
19. Staud R, Price DD, Fillingim RB: Advanced continuous-contact heat pulse design for efficient temporal summation of second pain (windup). *J Pain* 2006; 7: 575-82.
 20. Willer JC: Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977; 3: 69-80.
 21. Nielsen J, Arendt-Nielsen L: Spatial summation of heat induced pain within and between dermatomes. *Somatosens Mot Res* 1997; 14: 119-25.
 22. Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L: Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 2005; 115: 410-8.
 23. Lautenbacher S, Strian F: Sex differences in pain and thermal sensitivity: the role of body size. *Percept Psychophys* 1991; 50: 179-83.
 24. Fillingim RB, Maixner W: Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain Forum* 1995; 4: 209-21.
 25. Feine JS, Bushnell MC, Miron D, Duncan GH: Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. *Pain* 1991; 44: 255-62.
 26. Myers CD, Robinson ME, Riley JL 3rd, Sheffield D: Sex, gender, and blood pressure: contributions to experimental pain report. *Psychosom Med* 2001; 63: 545-50.
 27. Tommerdahl M, Delemos KA, Favorov OV, Metz CB, Vierck CJ Jr, Whitsel BL: Response of anterior parietal cortex to different modes of same-site skin stimulation. *J Neurophysiol* 1998; 80: 3272-83.
 28. Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH: Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 1977; 3: 57-68.
 29. Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ: The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994; 59: 165-74.
 30. Eide PK, Jørum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H: Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58: 347-54.
 31. Price DD, Long S, Huitt C: Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 49: 163-73.
 32. Goodchild CS: Nonopioid spinal analgesics: animal experimentation and implications for clinical developments. *Pain Rev* 1997; 4: 33-58.
 33. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S: Wind-up and neuroplasticity: is there a correlation to clinical pain? *Eur J Anaesthesiol* 1995; 10(Suppl): 1-7.
 34. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sörensen J, Johnson A, et al: Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85: 483-91.
 35. 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.
 36. Granot M, Granovsky Y, Sprecher E, Nir RR, Yamitsky D: Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain* 2006; 122: 295-305.
 37. Robinson ME, Wise EA, Gagnon C, Fillingim RB, Price DD: Influences of gender role and anxiety on sex differences in temporal summation of pain. *J Pain* 2004; 5: 77-82.
 38. Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S, Silva S: Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain* 1998; 75: 121-7.