

Richard M. Dubinsky,
MD, MPH, FAAN
Janis Miyasaki, MD,
MEd, FAAN

평가: 신경계 질환의 통증에 대한 경피전기신경자극의 치료 효과(근거 중심 고찰)

미국신경학회 치료 기술 평가 위원회 보고

Assessment: Efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review)

Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology

목적: 경피전기신경자극(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)이 신경계 질환의 통증 치료에서 효능이 있는지를 평가하기 위함.

방법: Medline과 Cochrane Library를 이용하여 2009년 4월까지 발표된 논문을 체계적으로 검색하여 연구를 수행하였다.

결과: 만성 요통 치료에 있어 TENS 위장 치료(sham TENS)와 TENS 치료 효과를 비교한 연구를 보면 2개의 Class II 연구는 효과가 있다고 한 반면, 2개의 Class I 연구와 또 다른 Class II 연구에서는 TENS의 효과가 없는 것으로 나타나 서로 상충된 결과를 보이고 있다. Class I 연구가 더 강력한 증거를 제시하기 때문에 TENS는 만성 요통의 치료에서 효과적이지 않음이 입증되었다(2개의 Class I 연구). 그러나 TENS는 통증성 당뇨병성 신경병증(painful diabetic neuropathy) 치료에 효과가 있을지도 모른다(2개의 Class II 연구).

권고사항: TENS는 만성 요통의 치료로 권장되지 않는다(Level A). TENS는 통증성 당뇨병성 신경병증의 치료로 고려해 볼 수 있다(Level B). TENS의 기전에 대한 조사가 필요하며, 효능을 입증하기 위한 더 자세한 연구가 이루어져야 할 것이다.

Neurology® 2010;74:173-176

경피전기신경자극(transcutaneous electric nerve stimulation, TENS)은 지난 몇 십 년간 신경계와 여러 다른 질환의 치료로 사용되어 왔다. TENS의 진통 효과에 대한 생물학적 지식은 알려지지 않고 있으나, TENS 사용의 이론적 근거는 통증의 관문조절설(gate theory)이다.¹ TENS는 다양한 질환에서 통증 완화를 위하여 광범위하게 사용되고 있다.

TENS는 표면 전극(surface electrode)을 이용하여 피부 신경섬유로 경도의 전류를 보내는 것이다. 일부 패러다임에서는 무작위(stochastic) 또는 유사 무작위(quasi-random)로 자극의 빈도를 결정하기도 하지만, 자극의 특성은 전류, 펄스 폭(pulse width), 주파수(frequency)의 변화에 의하여 결정된다. 전류의 세기는 감각 역치(sensory threshold)보다 약간 높게 또는 약간 낮은 정도로 맞춘다. 자극을 주는 시간은 짧은 간격(예, 30분)으로 한 번 주는 것에서부터 지속적으로 자극을 주는 것까지 다양하다. 치료 기간은 수일에서 수개월로 다양할 수 있다.

치료 시도에 있어서 기본적인 의문점은 치료를 하는 동안 적절한 눈가림법(blinding)이 유지될 수 있는가에 관한 것이다. TENS 치료를 받아 본 적이 없는 만성 요통 환자들을 대상으로 한 연구에서, TENS와 TENS를 위장한 치료(TENS-sham, TENS 장치와 똑같지만 기능을 하지 않는 장치로써, 'on' 상태에서 자극의 빈도에 맞추어 불빛이 반짝인다)를 받은 환자들을 비교하였다. 눈가림법은 대부분 성공적이어서 TENS 군에서는 100%, 신뢰감이 약간 덜 하긴 했으나 TENS-sham군에서는 84%의 성공률을 보였다.²

이 평가는 통증 치료, 특히 신경계 질환과 관련하여 발생하는 통증 치료에 있어서 TENS의 효능에 대한 근거들을 요약한 것이다.

분석 방법의 기술

2009년 4월까지 등록된 논문 중에서 '경피전기신경자극'(MeSH)과 '신경계 질환'(MeSH) 또는 '말초신경계 질환'(MeSH) 또는 '중추신경계 질환'(MeSH)이라는 검색어를 사용하여 Medline 검색을 하였고, '임상신

험, 메타 분석, 치료 지침, 무작위 통제 시험, 인간'은 검색에서 제한하였다. Cochrane Library에서는 '경피전기신경자극' 또는 'TENS'로 검색하였다. 잘 정의된 통증성 신경계 질환 환자들 10명 이상을 대상으로 TENS 치료군과 대조군 또는 또 다른 치료군을 비교한 논문을 선별하였다. 논문의 제목과 초록을 검토하였으며, 기준에 맞는 논문은 논문 전체를 검토하고, 근거의 등급(class of evidence)을 지정하였다(appendix e-3). 권고사항은 근거의 등급에 기초하였다(appendix e-4). 근거의 등급 지정이 서로 일치하지 않는 경우에는 토론을 통하여 조정하였다. 추가적인 논문은 관련 서적이나 총설에서 추가하였다.

통증의 의미있는 감소 정도는 급성기와 만성기 치료 간 차이가 있을 수 있기 때문에, 각각의 논문에서 사용한 통증 감소의 정의를 적용하였다. 통증의 급성 발병이나 통증의 악화로 응급실을 방문한 환자들을 대상으로 한 2개의 연구에서, 환자들이 자가 판단한 최소한의 의미있는 통증 정도의 변화(예, 약간 나빠짐, 약간 좋아짐)는 외상 환자에서는 시각적 상사 척도(visual analog scale, VAS) 13mm의 평균 변화(95% 신뢰구간[CI] 10-16)와 외상과 비외상 환자가 혼재되어 있는 환자 집단에서는 9mm의 변화(95% CI 6-13)와 일치하였다.³⁴ 세계보건기구(World Health Organization)는 암 환자들에서 통증의 현저한 감소를 100mm VAS를 사용하였을 때는 50% 이상, 또는 0에서 10까지 통증 세기를 표시한 언어 통증 등급(verbal rating scale)에서 3점 미만으로 감소하는 것으로 분류하였기 때문에, 통증의 의미 있는 감소라는 정의는 논란이 될 수 있을 것이다. 그래서 많은 연구들에서는 50mm 이하의 VAS가 20mm 또는 25% 감소하는 경우 임상적으로 의미가 있는 것으로 간주한다.

근거의 분석

1차, 2차 검색을 통하여 263개의 논문을 검색하였다. 이 중 11개의 논문이 기준을 충족하였으며(Table e-1), 만성 통증에 관한 2개의 논문은 통증의 원인이 너무 다양하고, 한 가지 형태의 통증에 관한 의미 있는 자료를 추출하기 어려웠기 때문에 제외하였다.

1. 요통

2개의 Class I 연구와 3개의 Class II 연구들에서 다양한 원인(일부는 신경계 질환이었으나, 나머지

일부는 신경계 질환이라고 하기에 논란의 여지가 있었다; 그러나 모든 환자들은 최소 3개월간 요통을 경험하였다)의 요통 치료에서 TENS의 효능을 평가하였다. Class I 연구들은 4주, 또는 6주에 걸쳐서 만성 요통의 치료를 위해 TENS 또는 TENS-sham을 시행하여 비교한 논문들이다.^{5,6} 이 중 한 연구는, 2x2 요인 설계(factorial design)를 하여 TENS와 TENS-sham 치료, 운동한 군과 하지 않은 군을 비교하였다. TENS군은 TENS-sham군에 비하여 VAS나 다른 측정법에서 치료의 이점을 보이지 않았다. 그러나 운동군은 운동을 하지 않은 군에 비하여 이점이 관찰되었다.⁵ 또 다른 Class I 연구는 다발성경화증(multiple sclerosis, MS)과 만성 요통 환자들을 대상으로 TENS와 TENS-sham군으로 나누어 비교하였다. 다중 비교를 위한 보정 후 VAS나 다른 2차적인 목표에서 두 군 간 뚜렷한 차이는 없었다.⁶ 이 두 연구에서는 TENS가 TENS-sham에 비하여 VAS에서 최소 20%의 통증 감소를 보일 때를 의미가 있는 것으로 계획하였다.

Class II 무작위 3가지 치료 연구(randomized 3-session trial)에서 각기 다른 TENS 치료법을 비교하였다. 다양한 진단(요통 환자가 아닌 경우도 포함)의 환자들을 대상으로 하였지만, 자료가 충분하였기 때문에 요통에 대한 검토를 시행할 수 있었다. 고식적 TENS, 횡수 조절 TENS (frequency-modulated TENS, TENS-FM)와 방출식 TENS (burst-pattern TENS, TENS-burst)에 대하여 각각 30분간 1회의 치료를 시행한 후, 치료 전과 치료 후의 VAS를 비교하였다. TENS-FM 치료를 받은 환자 11명 중 8명, TENS-burst 치료를 받은 환자 11명 중 4명, 고식적인 TENS 치료를 받은 환자 11명 중 1명에서 효과를 보였다. 환자 1명은 어떠한 치료법에도 효과를 보이지 않았다.⁷ 또 한 연구에서는 TENS와 TENS-sham을 대조군과 비교하였는데, 치료 1주와 10주 후에 모두 약간의 통증 감소 효과(치료 전과 비교하여 VAS가 15mm 이상 감소)를 관찰할 수 있었다. 그러나 통증의 불쾌한 느낌에 대해서는 효과가 없었다.⁸ 이 연구에서는 15도 이상의 척추측만증(scoliosis), 척추의 압박 골절(compression fracture), 비만 환자는 제외하였다. TENS와 TENS-sham 치료를 마친 후 3개월과 6개월 시기에도 통증 감소의 효과가 지속되었으나 두 치료 간 차이는 없었다. 마지막으로 또 다른 Class II 연구에서는 다발성경화증과 요통 환자들을 대상으로 TENS와 TENS-sham 치료 효과를 비교하였

는데, 다중 비교를 교정한 후에는 뚜렷한 차이가 없었다.⁹

• 결론

만성 요통 치료에서 TENS 치료에 대한 근거들이 상충된다. 2개의 Class I 연구에서는 치료 효과를 보인 환자와 그렇지 않은 환자 간에 20%의 차이만을 보여서 치료 효과가 없는 것으로 관찰되었다. 2개의 Class II 연구에서는 약간의 효과만을 보인 반면, 또 다른 Class II 연구에서는 치료 효과를 입증하지 못하였다. Class I 연구가 조금 더 강력한 증거를 제시하기 때문에, TENS는 만성 요통 치료에 효과적이지 않은 것으로 입증되었다.

2. 통증성 당뇨병성 먼 쪽 대칭성 다발신경병증 정도의 당뇨병성 말초신경병증(먼 쪽 대칭성 신경병증 환자를 대상으로 하였으며, 단일신경병증이나 신경얼기병증 환자는 제외하였음)과 연관된 통증 완화를 목적으로 2개의 Class II 연구에서는 TENS와 TENS-sham을, 1개의 Class III 연구에서는 TENS와 고주파 근육 자극(high-frequency muscle stimulation) 치료 효과를 비교하였다.¹⁰⁻¹² TENS-sham 군에 비하여 TENS군에서 약간의 VAS 감소를 보였으나, 고주파 근육 자극 치료를 받은 환자군에서는 TENS군보다 치료 효과를 느꼈다고 보고하였다.

1) 결론

2개의 Class II 연구를 바탕으로, TENS는 당뇨병성 말초신경병증에서 기인하는 통증의 감소에 효과가 있을 것으로 생각된다.

2) 임상적 맥락

당뇨병성 신경병증에서 많은 치료법들이 흔히 사용되고 있으나, TENS와 다른 치료법들을 비교한 연구는 현재까지 없다.

권고사항

1. TENS는 만성 요통 치료에 있어, 효능에 대하여 입증된 바가 없기 때문에 권고하지 않는다(Level A, 2개의 Class I 연구).
2. TENS는 통증성 당뇨병성 신경병증 치료로써 고려하여야 한다(Level B, 2개의 Class II 연구).

미래의 연구에 관한 권고사항

신경계 질환과 관련하여 발생하는 통증의 치료를 위한 TENS의 효능에 대한 근거가 불충분하다.

1. 가능하다면 TENS 치료를 받은 적이 없는 환자들을 대상으로 연구가 진행되어야 한다.
2. 유발 통증(induced pain)을 경감시키기 위한 TENS 치료의 최적 패러다임이 결정되어 통증성 질환에 적용할 수 있어야 한다.
3. 최적 패러다임이 확립된다면, 앞으로 TENS의 효능에 대한 연구는 치료하지 않는 대조군과 여러 다른 TENS 치료 패러다임을 비교하는 연구가 아니라, TENS군과 TENS-sham군을 비교하는 무작위 대조 임상시험으로 진행되어야 할 것이다. 이러한 연구들을 통하여 TENS는 1회의 치료가 아닌, 지속적인 치료로써 사용할 수 있게 될 것이다; 잘 정의된 통증 상태에 있는 환자들을 대상으로 연구하여야 한다; 흔한 통증성 신경계 질환을 대상으로 하여야 할 것이다.
4. 외상 후 신경 손상과 같은 기타 통증 증후군에서도 TENS의 효능을 입증할 수 있는 동일한 상세한 방법론이 적용되어야 할 것이다.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Gary Gronseth, MD, FAAN, for his assistance in the classification of evidence for some of the articles.

DISCLOSURE

Dr. Dubinsky serves on a scientific advisory board and speakers' bureau for Allergan, Inc.; receives honoraria from BrioMed; receives research support from Allergan, Inc., Merz Pharmaceuticals GmbH, and the NIH [NHLBI/NINDS 1R01HG02449-01 (Site Investigator), NIAM/NINDS R01NS052592 (Site Investigator), NIAM/NINDS R01NS052619-01 (Site Investigator), NIAM/NINDS R01NS052592-01 (Site Investigator), NCCAM #2007P000827 (Site Investigator), NCCAM U01AT000613 (Site Investigator)]; and his spouse owns stock in Abbott. Dr. Miyasaki has served on a scientific advisory board for Teva Pharmaceutical Industries Ltd.; has received honoraria for educational activities not funded by industry; serves on the editorial board of *Movement Disorders*; has received speaker honoraria from Biovail Corporation; serves/has served as a consultant to Janssen-Ortho, Inc., Merz Pharmaceuticals GmbH, Schering-Plough Corp., the NIH (Independent Medical Monitor), Ontario Drug Benefits, and Common Drug Review, Canada; and receives research support from Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Boehringer Ingelheim, Solvay Pharmaceuticals, Inc., Solstice Neurosciences, Inc., Impax Laboratories, Neurogen, Medication, Inc., the National Parkinson Foundation, the Parkinson Society Canada, the Michael J. Fox Foundation, and the Huntington Study Group.

DISCLAIMER

This statement is provided as an educational service of the American Academy of Neurology. It is based on an assessment of current scientific and clinical information. It is not intended to include all possible proper methods of care for a particular neurologic problem or all legitimate criteria for choosing to use a specific procedure. Neither is it intended to exclude any reasonable alternative methodologies. The AAN recognizes that specific patient care decisions are the prerogative of the patient and the physician caring for the patient, based on all of the circumstances involved. The clinical context section is made available in order to place the evidence-based guideline(s) into perspective with current practice habits and challenges. No formal practice recommendations should be inferred.

CONFLICT OF INTEREST

The American Academy of Neurology is committed to producing independent, critical, and truthful clinical practice guidelines (CPGs). Significant efforts are made to minimize the potential for conflicts of interest to influence the recommendations of this CPG. To the extent possible, the AAN keeps separate those who have a financial stake in the success or failure of the products appraised in the CPGs and the developers of the guidelines. Conflict of interest forms were obtained from all authors and reviewed by an oversight committee prior to project initiation. AAN limits the participation of authors with substantial conflicts of interest. The AAN forbids commercial participation in, or funding of, guideline projects. Drafts of the guideline have been reviewed by at least 3 AAN committees, a network of neurologists, *Neurology*[®] peer reviewers, and representatives from related fields. The AAN Guideline Author Conflict of Interest Policy can be viewed at www.aan.com.

Received July 13, 2009. Accepted in final form October 19, 2009.

REFERENCES

1. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971-979.
2. Deyo R, Walsh N, Schoenfeld L, Ramamurthy S. Can trials of physical treatments be blinded? The example of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1990;69:6-10.
3. Kelly AM. Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain? *Acad Emerg Med* 1998;5:1086-1090.
4. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001;38:633-638.
5. Deyo R, Walsh N, Martin D, Schoenfeld L, Ramamurthy S. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. *N Engl J Med* 1990;322:1627-1634.
6. Warke K, Al-Smadi J, Baxter D, Walsh D, Lowe-Strong A. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic low-back pain in a multiple sclerosis population: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2006;22:812-819.
7. Tulgar M, McGlone F, Bowsher D, Miles J. Comparative effectiveness of different stimulation modes in relieving pain. Part I A pilot study. *Pain* 1991;47:151-155.
8. Marchand S, Charest J, Li J, Chenard J, Lavignolle B, Laurencelle L. Is TENS purely a placebo effect? A controlled study on chronic low back pain. *Pain* 1993;54:99-106.
9. Al-Smadi J, Warke K, Wilson I, et al. A pilot investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon low back pain in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2003;17:742-749.
10. Forst T, Nguyen M, Forst S, Disselhoff B, Pohlmann T, Pfützner A. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutrition Metabolism Clin Exp* 2004;17:163-168.
11. Kumar D, Marshall H. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997;20:1702-1705.
12. Reichstein L, Labrenz S, Ziegler D, Martin S. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia* 2005;48:824-828.