

난치성 암성 통증 치료

영남대 의과대학 혈액종양내과학교실

이 경 희

서 론

한국인의 질병 중 가장 높은 사망 원인인 암은 이미 진단 당시 30~50%에서 중증도 이상의 암통증을, 암 치료 중 30~40%, 진행성 암 환자의 60~70%, 말기 암 환자 80~90%에서 중증도 내지는 중증의 통증을 암의 종류와 암 침범부위에 따라 다르게 호소하고 있다. 통증이란 국제통증학회에 의하면 조직 손상 시 혹은 조직손상의 가능성이 있을 때 또는 조직손상이 있다고 호소할 때 수반되는 불쾌한 감각 및 정서적 경험으로 정의된다.

암 환자의 원활한 통증조절은 초기에는 마약성 진통제를 사용하여 통증완화의 효과가 있지만, 계속해서 용량을 증량해야 하며 일정시기가 지나면 최고용량에서도 통증 완화의 효과는 없으며 오히려 부작용만 누적되는 경우가 많다. 특히 말기 암 환자에서 흔히 발생하는 난치성 암성 통증의 적극적인 제어 및 조절은 환자의 임종 전 마지막 삶의 질을 유지시킨다는 측면에서 매우 중요한 호스피스 치료 중의 하나이다[1,2]. 암의 통증을 개선하기 위해서는 통증의 원인을 평가하고 그 원인을 규명하며 개개인에 맞는 통증치료요법이 필요하다 하겠다. 난치성 암성 통증으로 분류되는 몇가지 사항과 palliative sedation에 대해 고찰 하고자 한다.

1. 신경 병인성 통증

신경병인성 통증의 원인으로는 척추손상, 포진 후 신경통, 상완 신경통 및 요천추 신경통의 염제성 손

상, 말초 신경 손상 등이 있으면 일반적으로 척수후각의 과다신경흥분에 의하여 지속적이고 심한 통증양상으로, 암성 통증에 사용되는 마약성 진통제만으로 통증 조절이 쉽지 않아 신경 차단술과 외과적 수술이 필요한 경우가 많다[3,4].

신경 병인성 통증은 발생 당시의 상태, 특정한 병리 생리학적 요소, 치료 등에 있어서 다양한 형태로 나타나므로 발생기전에 따른 신경 병인성 통증의 분류는 치료 전략에 있어 유용하여(Fig. 1) 말초신경계 및 중추신경계에 의한 발생 기전으로 구분한다. 말초신경계 장애로 인한 신경 병인성 통증은 완화의료 측면에서 신경독성을 유발시키는 항암제로 인해 발생하는 다발성 신경 병인성 통증(polyneuropathies)과 brachial plexopathy에 의한 단발성 신경 병인성 통증(mononeuropathies)으로 구분된다.

말초신경 장애는 궁극적으로 통증을 유발시키는 중추신경계에 지속적인 변화를 가져다 주고 이러한 central sensitization 과정이 불응성 신경병인성 통증을 유발시킨다.

탈감각성 통증(deafferentation pain)은 일명 phantom pain으로 명명되는데 대표적인 신경 병인성 통증으로 신경손상위치와 치료에 따라 다양한 형태로 나타나는데 척수 및 뇌의 이상 경로로 인해 진행 된다[5]. 치료는 완화의료 측면에서 다른 만성 통증 조절과 마찬가지로 통증의 현상학, 통증유발원인, 병리생리학 및 통증의 본질 이해에 도움이 되거나 독립적 치료에 관계되는 의학적이고 정신사회적 장애에 대한 다양한 측면에 대한 접근이 필요하다.

먼저, 중증도 이상의 신경병인성 통증일 경우 이

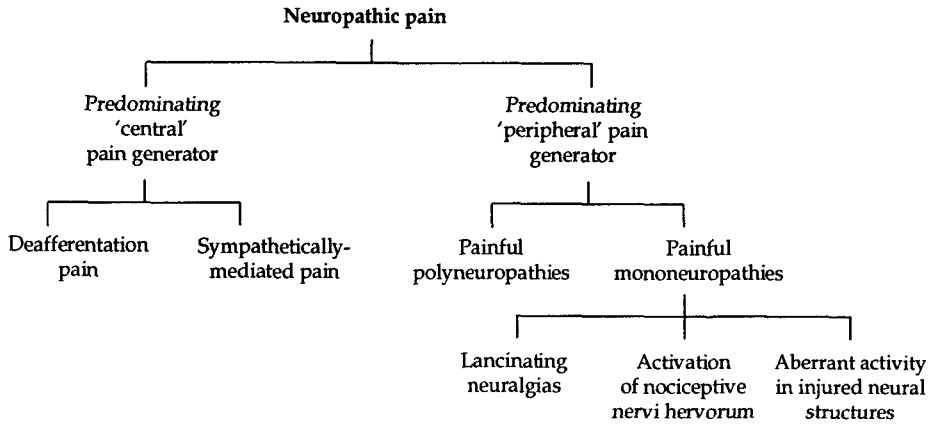


Fig. 1. Classification of Neuropathic Pains by Inferred Pathophysiology.

상적인 opioid 치료지침에 준하여 통증경감효과 및 부작용과의 상호작용에 맞게 용량을 적절히 조절하면서 접근하되 통증조절이 실패할 경우 보조적 치료의 추가가 필요하다. 일반적으로 널리 사용되는 보조 진통제로는 다음과 같다(Table 1). 그 외 신경차단요법, 전기적 신경차단요법, 물리요법과 같은 재활치료, 신경골절재술 혹은 척수신경로 절단술과 같은 통증발생부위 신경제거술 같은 신경외과적 수술 방법을 사용할 수 있다. 그러나 아직까지 이러한 다양한 치료에 대한 통증 완화는 만족스럽지 못하다. 향후 통증 증후군의 정확한 기전과 현상에 대한 규명, 기저 병리 생리학에 따른 타겟 치료가 필요할 것으로 사료된다.

2. 돌발성 통증

돌발성 통증이란 기저 통증이 상대적으로 안정되고 적당히 조절되고 있는 환자에서 일시적으로 악화되는 통증을 말한다. 완화치료를 받고 있는 환자에서 기저 통증은 일반적인 마약성 진통제로 조절되나 돌발성 통증은 통상적인 방법으로 조절이 쉽지 않다. Portenoy 등의 암성 통증을 가지는 환자에서 시행한 전향적 연구에서[6] 기저 통증조절이 잘 되고 있는 환자 군에서 63%의 환자가 24시간 내에 1번 혹은 2번 이상의 돌발성 통증을 호소하였고

14%에서는 1번 이상의 특징적인 돌발성 통증을 보였다. 각 돌발성 통증의 평균지속시간은 30분(1~240분)이었고 33%가 체성통증, 10%가 내장성 통증, 14%가 신경병인성 통증, 10%가 혼합병이었다. 돌발성 통증 유발 원인은 55%에서 확인이 되었고 34% 환자에서 규칙적으로 투여되는 마약성 진통제 투여 직전에 발생되었다. 다른 원인으로 침대에서 체위 변경시, 걷기, 앉기, 일어서기, 통증 부위의 접촉, 기침 등에 의해 유발되었으며 일부는 위장관 확장, 뇨관 팽창, 마약성 진통제 투여 후 구토로 인해 발생되었다.

치료는 먼저 환자의 질병 범위, 육체적, 정신적, 사회적인 측면에 대한 포괄적인 접근이 중요하다. 첫째, 마약성 진통제 사용 양을 줄일 수 있는 방법으로 발생유발인자 원인에 따른 치료다. 예를 들면 척추 전이가 있는 환자가 걷기 시 통증이 더해진다면 먼저 국소방사선치료를 통해 통증의 빈도 수와 강도를 줄일 수 있다. 둘째, 적절한 용량 증가로 높은 혈중 농도를 유지하여 약물투여 전 발생통증을 줄일 수 있으며, 투약 중에 발생하는 통증도 높은 혈중 농도 유지로 돌발성 통증을 줄일 수 있다.

구제 약물 투여는 돌발성 통증 조절에 가장 많이 알려져 있다. 일반적으로 구제 약물이 가져야 할 조건은 짧은 반감기, 빠른 작용시간을 가져야 한다.

Table 1. Adjuvant Analgesics Used in the Management of Neuropathic Pain

Drug class	Examples
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline Doxepin Imipramine Nortriptyline Desipramine
Newer' antidepressants	Paroxetine Maprotiline Trazodone
Oral local anaesthetics	Gabapentin Mexiletine Tocainide Flecainide
Anticonvulsants	Carbamazepine Phenytoin Valproate Clonazepam
α -2-adrenergic agonists	Clonidine
γ -aminobutyric acid agonists	Baclofen
Neuroleptics	Pimozide
Corticosteroids	Prednisolone Dexamethasone
N-methyl-D-aspartate receptor antagonists	Dextromethorphan Ketamine
Topical agents	Local anaesthetics Capsaicin
Miscellaneous	Calcitonin
Drugs for sympathetically maintained pain	Phenoxybenzamine Prazosin Propranolol Nifedipine

투여 경로는 기저약물투여 방법과 동일한 경로가 좋으나 피하, 정맥, 점막 투여 모두 가능하며 일반적으로 하루 투여하는 마약성 진통제의 5~10%를 1~3시간 간격으로 투여하며 구제요법 투여는 돌발성 통증이 예상 가능할 경우 30~60분 전에 투여하며 예측 불가능할 경우 통증발생이 가능하면 빨리

투여하는 것이 효과적이다. 마약성 진통제의 항경련제, 스테로이드가 도움이 될 수 있다. 비약물성 치료로는 골근육 합병증을 줄이는 물리치료 요법 및 신체운동과 관계 있는 통증일 경우는 orthosis가 도움을 줄 수 있다.

침습적 접근은 불응성 통증에 이용되는데 신경과 괴제나 경막외강, 흉곽 내 국소마취제 투여가 이용될 수 있다.

3. 직장 통증

후증(tenesmus)은 대변 및 소변 시 발생하는 무력적이고 긴장성 통증을 동반하는 회음부 부위에 묵직한 느낌을 의미한다. 이러한 회음부에서 발생하는 통증은 골반 내 발생하는 악성종양과 연관성이 많다. 직장통은 levator ani 및 coccygeal 근육, 항문 괄약근의 경련에 의해 발생되는데 근육에 암의 직접적 침범을 침해성 통증을 유발시키고 sacral plexus의 침범은 신경병인성 통증을 유발시킨다. 또한 직장성 통증은 간헐적 통증보다는 지속적 통증을 유발시키며 변비나, 앉는 행동 시 골반 내 압력의 증가로 통증은 악화된다. 직장암 수술 후 발생하는 회음부 통증은 암의 재발을 의미하는데 Boas 등 [7]은 직장암 수술 후 회음부에 발생하는 통증을 호소하는 177명의 환자 분석에서 통증의 원인으로 암의 국소재발 및 pudendal nerve의 수술적 절제에 따른 탈감각성 통증으로 분류하였으며 수술 후 후기에 발생하는 통증일수록 재발에 의한 통증의 빈도가 많았다고 보고하였다.

직장통은 약물로 조절하기 힘든 통증으로 통증유발인자와 경감인자를 명백하게 접근하여 평가하여야 한다. 특히 고통을 주는 배변으로 규칙적인 장운동의 유지와 변비에방해 항상 주의를 가져야 한다. 치료는 먼저 골반 내 국소부위에 암 침범에 따른 통증조절에 방사선 치료 및 필요에 따라 항암 치료를 할 수 있다. 또한 통상적으로 사용하는 마약

성 진통제는 초기에는 효과가 있으나 병의 진행에 따른 통증조절이 쉽지가 않다. 악성 종양의 sarcal nerve root의 압박과 직접적 침투에 의한 회음부 및 엉덩이 부분의 신경병인성 통증에는 스테로이드 치료에 의한 염증성 부종의 감소로 통증조절에 도움이 된다.

후종과 근육 경직을 위해 psychotropic drug인 phenothiazide은 anxiolytic sedative 효과를 가지며 benzodiazepine는 골격근육이완 효과를 가지므로 dicyclomine과 flavoxate 같은 anti muscarinic 약제는 평활 근육에 직접적인 이완 작용으로 도움을 줄 수 있으나 아직까지 효과가 있다는 뚜렷한 증거가 없다. 마취과적 치료로는 교감신경의존성 통증은 신경병인성 통증에 다발적 요인으로 직장통 발생에 많이 관여하므로 Bristow 등에 의하면 양측성 화학요추교감신경차단술이 84% 환자에서 완전한 통증 완화 결과를 보고하였고[8], 유사한 결과를 보였지만 좀더 선택적인 접근방법으로 상부 hypogastric plexus 차단술도 골반 내 통증 조절에 효과가 있다. 불응성 회음부 통증 조절에 냉동요법이 통증 조절에 도움이 되나[9] 시술에 따른 효과를 예측하기가 어렵고 효과가 phenol을 이용한 차단술 보다 효과기간이 짧아 많이 이용되지 않는다.

4. 복부 통증

복부통증은 내장성 침해 통증의 병리 생리학적으로 잘 분석이 되지 못하고 피부통증보다 본질적으로 접근하기가 어려워 임상가에게는 당혹감을 준다. 복부통증은 특히 만성단계 초기에 통증 부위를 정확하게 지적하기 어려워 아프지는 않지만 괴로움을 주는 불유쾌한 느낌으로 표현된다. 일단 통증의 국지화가 가능하면 parietal peritoneum으로 질환이 진행을 의미한다.

체성 통증은 일반적으로 경계가 명확하고 예민하나, 보다 깊은 곳의 통증은 경계가 불분명하고 둔한

통증이 많은데 이때 아픈 부위를 찾기가 힘들지만 때때로 특정 장기로부터의 통증이 피부의 특정부위에 통증으로 나타나는 연관통을 보이는데 횡경막성 자극으로 인한 phrenic nerve 감각으로 동측 어깨통의 발생이 대표적인 예다. 악성종양으로 인한 복부 통증은 다양한 기전으로 발생되는데 간 내 종양성장은 간 막의 팽창에 의해 통증을 유발시키며 또한 복강내 종양의 성장이 장을 부분적으로 막으므로 조직손상에 따른 염증물질이 유리되어 평활근의 경직을 유발시키므로 심한 경련성 통증을 유발한다. 대부분의 췌장암 환자는 경계가 불분명하고 둔한 통증과 소화불량, 전신쇠약, 우울증을 동반한다.

상부복부통증의 일반적인 치료지침은 Table 2와 같다. 통증조절은 경구용 마약진통제가 오랫동안 사용된 치료제로 심한 통증의 발생 시 celiac plexus block 혹은 방사선 치료를 같이 시도하면서 마약진통제 사용용량을 줄이는 방법을 많이 시도한다. 척추강 내 마약진통제 투여 방법이 부작용인 졸리움, 혼동 발생을 줄인다는 보고가 있으나 향후 무작위 연구가 필요할 것으로 사료된다. 보조약물로는 스테로이드 및 항우울제가 통증조절에 효과적이고 메게스토롤이 6~8주 기간의 식욕촉진과 체중유지에 도움이 된다. Celiac plexus 차단술이 췌장암을 비롯하여 상부 복부통증조절에 표준치료에 이용되며 최근 보고된 24개 무작위 임상 연구의 메타 분석에서 진통제에 비해 90% 이상의 환자군에서 차단술로 인해 적어도 차단술 이후 3개월 동안 통증조절에 효과적이었다[10].

새로운 통증조절 방법으로 trypsin 투여가 cholecystokinin에 의한 췌장의 과 자극을 감소시켜 국소 염증을 줄이므로 50% 이상의 환자군에서 통증 경감 효과가 있었으며[11] somatostatin은 sensory neuron을 억제함으로써 척추강 내 투여 시 진통효과가 있음을 보고하였는데[12], 향후 이들의 효과를 확인할 만한 연구가 필요하다.

Table. 2 Guidelines for the Management of Upper Abdominal Cancer Pain

1. Consider a celiac plexus block
 - At laparotomy
 - Percutaneous
2. Use concomitant analgesic therapy
 - Opioids
 - NSAIDs
 - Corticosteroids
3. Consider trial of chemoradiotherapy
 - (careful framing of objectives and assessments)
4. Adjuvant drugs
 - Methylphenidate - if oversedation
 - Antidepressants - use not proven
 - help both pain and depression?
5. Adjuvant non-pharmacological techniques
 - Behavioural therapy
 - Imagery
 - Hypnosis
 - Distraction
6. Epidural opioids in centres with established programmes

Palliative Sedation

완화의료의 초기목적은 환자에게 편안함과 기능을 최대한 유지하는데 있는데 초기부터의 진정(sedation)은 의도되지 않으나, 받아들일 수 없는 부작용이나 병의 진행에 따른 신체기능이 소실되면서 편안함이 우선이고 의도하지 않은 진정을 인정하고, 최후에는 의도적인 진정을 선호한다(Fig. 2). 완화의료 측면에서 진정은 죽음이 가까이 오고 있는 환자에게 통상적인 치료에 반응하지 않는 증상 경감을 위해 진정을 유도하고 유지한다고 정의하여 "Terminal sedation", "palliative sedation", "total sedation" 등 다양한 용어로 사용되고 있다. Palliative sedation의 좀 더 함축적인 정의는 말기 질병과 특정한 조절하기 힘든 증상을 가진 환자에게 일시적이고 영원한 깊은 수면을 유발시키되 사망을 유발

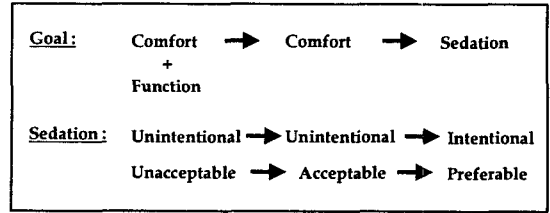


Fig. 2. Continuum of palliative care.

시키지 않는 의도로 정의한다.

완화의료에서 진정의 빈도는 Ventafridda[13] 등의 이탈리아 밀란 연구에서 말기 질환을 가진 120명의 환자 군에서 52%가 증상 조절을 위해 진정을 요구했으며 임종 2일 전에 진정을 받은 환자군과 받지않은 군에서 평균 생존율이 동일하였다고 보고하였다. 일본의 Morita 등[14]은 48% 환자에서, 영국의 Stone 등[15]은 20%에서 palliative sedation을 요구하였다고 보고하였다. Quill 등[6]은 palliative sedation은 환자로 하여금 강한 진정을 시켜서 음식물과 수분 공급에 대한 요구를 못하게 함으로 탈수 및 굶주림을 유발시켜 환자를 죽이는 행위고 수동적인 physician-assisted-suicide (PAS)라 하여 윤리적인 정당성에 문제를 제기하였다. 그러나 완화의료에서 환자의 직접적 치료로서 진정치료는 필요하며 이것은 환자의 고통을 경감시키기 위한 수단으로 사망이 아닌 수면을 유도하는데 요구되며 1997년 미국연방대법원에서 모든 시민은 필요에 따라 진정을 포함한 완화치료를 받을 권리가 있다고 판결하였다[17].

결 론

말기 암으로 진행된 암 환자에서 마약성 진통제 사용에 따른 내성과 과다 사용으로 인한 여러 부작용을 유발하거나 마약성 제제를 과량 사용함에도 극심한 통증을 호소하는 난치성 통증 환자의 치료 접근은 쉽지는 않지만 비스테로이드성 소염 진통제,

마약성 진통제의 경구, 피하, 근육, 정맥, 지주막하, 경막 내 투여하는 약물요법, 항 경련제 및 항우울제, 스테로이드의 보조약물, 알코올이나 페놀과 같은 신경 파괴제에 의한 신경차단, 신경외과적 수술, 정신과적 치료 등 multi-modality 치료 접근으로 참기 힘든 극심한 통증과 절망감에서 탈출할 수 있도록 주치의의 적극적인 자세가 필요하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Chang JW. Neurosurgical management of cancer pain. J Kr Pain Res Soc 1999;9:21-9
- 2) Hong YS. Hospice and palliative medicine. J Kr Pain Res Soc 1999;9:30-7
- 3) Samii M, Moringlane JR. Thermocoagulation of the dorsal root entry zone for the treatment of intractable pain. Neurosurgery 1984;15:953-5
- 4) Young RF. Clinical experience with radiofrequency and laser DREZ lesions. J Neurosurg 1990;72:715-20
- 5) Portenoy RK. Neuropathic pain. In: Portenoy RK, Kanner RM, editors. Pain: Theory and Practice. Philadelphia: FA Davis, 1996
- 6) Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990;41:273-82
- 7) Boas RA, Schug SA, Acland RH. Perineal pain after rectal amputation: a 5-year followup. Pain. 1993;52:67-70
- 8) Bristow A, Foster JMG. Lumbar sympathectomy in the management of rectal tenesmoid pain. Annals of the Royal College of Surgeons of England 1988;70:38-9
- 9) Evans PJD, Lloyd JW, Jack TM. Cryoanalgesia for intractable perineal pain. Journal of the Royal Society of Medicine 1981;74:804-9
- 10) Mercadante S. Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. Pain 1993;52:187-92
- 11) Ihse I, Permerth J. Enzyme therapy and pancreatic pain. Acta Chirurgica Scandinavia 1990;156:281-3
- 12) Cascinu S, Del Ferro E, Catalano G. A randomised trial of octreotide vs best supportive care only in advanced gastrointestinal cancer patients refractory to chemotherapy. British Journal of Cancer 1995;71:97-101
- 13) Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, et al: Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. J Palliat Care 1990;6:7-11
- 14) Morita T, Inoue S, Chihara S. Sedation for symptom control in Japan: the importance of intermittent use and communication with family members. J Pain Symptom Manage 1996;12:32-8.
- 15) Stone P, Phillips C, Spruyt O, et al: A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. Palliat Med 1997;11:493-4
- 16) Quill TE, Lo B, Brock DW. Palliative options of last resort: a comparison of voluntarily stopping eating and drinking, terminal sedation, physician-assisted suicide, and voluntary active euthanasia. JAMA 1997;278:2099-104
- 17) Orentlicher D. The Supreme Court speaks out-Not assisted suicide but a constitutional right to palliative care. N Engl J Med 1997;337:1236-9