

경막외 Morphin의 암성통증에 대한 진통효과

인제대학교 의과대학 마취과학교실

박 진 우

= Abstract =

The Analgesic Effects of Epidural Morphine on Cancer-related Pain

Jin Woo Park, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Inje University, Pusan, Korea

The analgesic effects of epidural morphine were evaluated on various types of cancer-related pain in forty-eight adult patients. Epidural morphine injections were given via an epidural catheter introduced to an epidural level corresponding to the pain area. Pain relief was classified as excellent, fair, or poor by subjective scoring and by the subsequent need for systemic analgesics. Thirty-two patients of all the patients became pain-free. In sixteen patients, pain relief was complete only for one or two of various types of pain with a certain dose of epidural morphine.

The best result was obtained when the pain was continuous and originated from deep somatic structures. Based on the results, the ranking order of different types of cancer pain with regard to their susceptibility to epidural morphine was as follows:

- 1) Continuous somatic pain
- 2) Continuous visceral pain
- 3) Intermittent somatic pain
- 4) Intermittent visceral pain

The differential effects of epidural morphine on cancer-related pain may suggest that various types of noxious stimuli involve different kinds of opioid receptors which differ in affinity to morphine, and that there are some pain-mediating systems which function independently of opioid mechanisms.

Key Words: Cancer-related pain, Epidural morphine, Differential effects

서 론

암환자에서의 암성통증은 종양 그 자체의 병변뿐만 아니라 타 장기로의 전이, 이차성 감염, 내장장기의 압박 및 폐쇄 등 다양한 기전으로 복합적인 양상을 띠고 있으며 암환자의 약 40%에서 발생하는데, 특히 암말기에는 암성통증의 발생율이 60~80%에 이른다고 한다^{1~4)}.

이러한 암성통증관리를 위하여 morphine의 경막외투여가 우수한 진통효과로 빈번히 시술되고^{5~10)} 있지만, 암성통증은 체성통증과 내장성통증이 복합적인 양상으로 초래되고, 경막외 morphine은 주로 척수 후각의

opioid 수용체에 결합하여 진통효과를 유도하기 때문에, 통증의 종류와 양상에 따라 다양한 효과를 나타낼 것으로 사료된다.

그래서, 본 연구는 경막외 morphine의, 암성통증관리에서 그 효능을 분석하기 위하여 암성통증의 유형에 따라 진통효과를 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

본 병원에 입원치료 받은 30~70세의 암성통증환자 48명을 대상으로 통증을 호소하는 부위의 중심부에 해당하는 경막 외장으로 카테터를 삽입시킨 후 morphine

2~4 mg을 생리 식염수 5 ml에 혼합하여 2~4회/일 주입하였다. 암성통증은 통증의 유형에 따라 체성통증과 내장성통증으로 나뉘었는데, 통증부위가 뚜렷하게 구분되고 통증의 양상이 예리하게 찌르는 듯하고, 외부적인 자극(움직이거나 압박할 경우)에 의해 심화되는 경우를 체성통증으로, 그리고 통증부위가 뚜렷하게 구분되지 않고 통증의 양상이 무지근하게 짜는 듯한 경우는 내장성 통증으로 분류하였으며, 다시 각각 지속성 통증과 간헐성 통증으로 구별하여, 지속적인 체성통증, 간헐적인 체성통증, 지속적인 내장성통증, 간헐적인 내장성 통증으로서 네가지로 분류하여 각각에 대한 경막외 morphine의 진통효과를 관찰하였는데, 통증치료기간은 평균 25일이었지만 첫 1주일간의 성적으로 비교·분석하였다.

진통효과의 성적은 '우수', '양호', '경미'의 세 가지로 구분하였는데, 별도의 진통제가 전혀 필요없을 정도로 완전히 진통될 때를 우수한 것으로, 그런대로 참을 수 있을 정도로 통증이 감소하는 경우를 양호한 것으로, 통증이 약간 감소하거나 진통효과가 거의 없는 경우를 경미한 것으로 분류하였다.

결 과

암성통증 환자를 종양의 부위에 따라 구분해 보면, 위장관이 19예, 간담도계가 6예, 폐장이 6예, 끝반내장기 가 9예, 끝격계가 4예, 기타 4예로서 위장관 종양이 가장 많았다(Table 1).

암성통증의 양상을 보면, 전체 환자의 25%는 두 가지 유형의 통증을 호소하였고 15%는 세 가지 유형의 통증을 호소하였는데 경막외 morphine으로 통증치료한 후

Table 1. Primary Tumor Locations

Tumor location	No.
Gastrointestinal	19
Hepatobiliary	6
Pulmonary	6
Pelvic	9
Skeletal	4
Unspecified	4

Table 2. Differential Effects of Epidural Morphine to Different Types of Cancer Pain

Case No.	Tumor	Pain area	Contin. som.	Interm. som.	Contin. visc.	Interm. visc.
1.	Stomach	Abdomen	Excellent		Fair	
2.	Stomach	Abdomen		Fair	Excellent	Poor
3.	Stomach	Abdomen	Excellent			Poor
4.	Stomach	Abdomen	Excellent		Fair	
5.	Stomach	Abdomen	Excellent	Fair		
6.	Stomach	Abdomen	Excellent		Fair	
7.	Uterus	Pelvis	Excellent		Fair	
8.	Uterus	Pelvis	Excellent	Fair		Poor
9.	Uterus	Pelvis-Leg	Excellent	Poor	Fair	
10.	Lung	Chest	Excellent	Poor		
11.	Lung	Chest	Excellent			Poor
12.	Lung	Chest	Excellent	Poor		
13.	Liver	Abdomen	Excellent	Poor		Poor
14.	Liver	Abdomen			Excellent	Poor
15.	Bile duct	Abdomen			Fair	Poor
16.	Bile duct	Abdomen	Excellent		Excellent	Poor

Contin. = continuous ; Interm. = intermittent; som.=somatic; visc.=visceral.

Pain relief : Excellent, Fair, Poor

Table 3. Ranking order of Different Types of Cancer Pain with Regard to their Susceptibility to Epidural Morphine

1. Somatic continuous
2. Visceral continuous
3. Somatic intermittent
4. Visceral intermittent

에도 16예에서 부분적으로 통증을 호소하였다. 이들은 위암환자가 6예, 자궁암환자가 3예, 폐암환자가 3예, 간담도계암 환자가 4예이었는데 이 16예의 환자들에서 암성통증에 대한 경막외 morphine의 진통효과 정도를 통증의 유형별로 관찰한 결과, 지속적인 체성통증은 13 예에서 호소하였는데 모두 우수한 진통효과를 보였고, 간헐적인 체성통증은 7예에서 호소하였는데 3예에서는 양호한 진통효과를 보였으나 4예에서는 경미한 진통효과를 나타내었다. 지속적인 내장성통증은 9예에서 호소 하였는데 3예에서는 우수한 진통효과를 보였고 6예에서는 양호한 진통효과를 나타내었으며, 간헐적인 내장성 통증은 8예에서 호소하였는데 모두 경미한 진통효과만 보였다(Table 2).

이상의 관찰결과로 보아, 경막외 morphine은 지속적인 체성통증에 진통효과가 가장 우수하였으며, 그 다음으로는 지속적인 내장성통증, 간헐적인 체성통증의 순으로 진통효과를 보였으며, 간헐적인 내장성통증에서 진통효과가 가장 적었다(Table 3).

고 안

통증은 손상된 조직으로부터 분비된 bradykinin, arachidonic acid, prostaglandins과 같은 신경전달물질(neurotransmitters)이 말초유해수용기(peripheral nociceptors)를 자극함으로써 A-delta섬유와 C섬유에 의해 중추신경계로 전달된다. A-delta 섬유를 통과하는 신경자극은 neospinothalamic pathway를 거쳐 thalamus의 복부와 외측부에 도달하여 특정부위의 sensory cortex로 전달됨으로써 통증을 감지하게 되는데, 통증 전달의 이 경로는 통증을 유발한 조직의 부위를 정확하고 빠르게 인지하게 하는 역할을 맡고 있다(sharp pain). C섬유를 통과하는 신경자극은 paleospinal afferent pathway를 거쳐 thalamus의 내측부에 도달

한 후 대뇌 피질에 광범위하게 전달되기 때문에 통증부위가 뚜렷하게 인지되지 않으며 주로 내장성통증이 여기에 해당된다(aching pain).

이와같이 통증을 전달하는 신경섬유의 종류와 분포에 따라 통증의 양상이 다르므로, 이에 대한 경막외 morphine의 진통효과도 다를 수 있기 때문에 본 연구에서 암성통증을 체성통증과 내장성통증으로 구분하였다.

통증은 약리학적인 관점에서 네가지 범주로 분류될¹¹⁾ 수 있는데, 즉 아편양제제로 진통되는 통증, 아편양제제로 일부만 진통되는 통증, 아편양제제로 진통되지 않는 통증, 아편양제제로 진통은 되지만 아편양제제의 사용이 부적절한 통증으로 요약할 수 있다. 아편양제제로 진통되는 통증은 아편양제제의 용량에 비례해서 진통효과가 증가하는 통증을 의미하는데 대부분의 급성통증이 여기에 해당된다. 아편양제제로 진통은 되지만 아편양제제의 사용이 부적절한 통증에는 장관의 기능이상으로 인한 통증이 해당되며, 아편양제제로 진통되지 않는 통증에는 deafferentation pain, 근강직통이 있는데, deafferentation pain에는 오히려 항우울제나 항경련제가 진통효과를 나타낸다고 한다. 아편양제제로 일부만 진통되는 통증에는 골전이에 의한 골통증이 해당되는데, 이런 골통증시 아편양제제에 비스테로이드계열의 항염증성약제를 추가해 주어야 충분한 진통효과를 얻을 수 있으며, 그 밖에 신경압박, 척수 압박, 두개강내 압력증가, 두부와 경부의 광범위한 종양, 광범위한 골반내 종양에 의한 통증도 이 범주에 속한다. 특히 암이 신경 조직으로 침습하여 신경성통증을 유발하는 경우에는 다른 종류의 통증보다 통증관리가 어려운데, 본 연구에서는 신경성통증으로 확진될 수 있는 예는 발견되지 않았다.

아편양제제의 진통효과는 아편양제제가 opioid receptor에 결합하여 통증전달을 차단함으로써 유도되는데, 현재까지 알려진 opioid receptors에는 mu, kappa, sigma, delta, epsilon receptor가 있지만, 아편양제제의 척수에서의 진통효과는 척수 후각에 분포하는 mu, delta, kappa receptor와 결합함으로써 나타나고^{12,13)} 이들이 차지하는 비율은 각각 40%, 10%, 50%라고¹⁴⁾하며, 이러한 receptor로의 작용은 presynaptic과 postsynaptic 양쪽 모두에서 가능한데^{13,15)} presynaptic receptor가 활성화되면 neurotransmitter의 분비가 억제되고, postsynaptic receptor가 활성화되면

분비된 neurotransmitter에 대한 반응이 억제됨으로써 진통효과가 얻어진다.

경막외강으로 투여된 아편양체제의 척수에서의 진통효과는 통증의 유형에 따라 그 정도가 다르게 나타나는데, 급성 통증의 경우에는 'sharp pain'(A-delta fibers)이 'dull pain'(C-fibers)보다 진통효과가 약하게 나타난다. 이러한 진통효과의 차이에 대한 원인으로서 다음과 같은 기전이 추측되고 있다. 첫째로, 척수 후각에서 A-delta 섬유가 C섬유보다 더 깊은 부위에 위치하고 있다는 것이고¹⁶⁾, 둘째로, 아편양체제의 excitatory postsynaptic potential 속도에 대한 억제효과가, 자극 전달 속도가 빠른 A-delta 섬유보다는 자극 전달속도가 느린 C섬유에서 더욱 잘 나타난다는 것이다¹⁷⁾, 세째로는, 여러가지 종류의 opioid receptor가 여러가지 유형의 통증과 관련이 있다는 것이다. 즉, 예를들면, mu agonists는 피부의 열손상으로 인한 통증(체성통증)과 내장장기의 화학적 손상에 의한 통증(내장성 통증) 모두에 우수한 진통효과를 보여주며, delta agonists는 피부 열손상으로 인한 통증에는 진통효과가 있으나 내장장기의 화학적 자극으로 인한 통증에는 효과가 없고, kappa agonists는 내장장기의 화학적 자극에 의한 통증에는 진통효과를 가지고 있으나 피부 열손상통증에는 효과가 없다는 것이다¹⁸⁾.

다시말해서, 통증의 종류에 따라 opioid receptors, 즉 mu, delta, kappa receptors의 관련도와 역할이 다르며, 피부 열손상시의 통증전달은 mu receptor와 delta receptor의 활성화에 의해, 그리고 내장장기의 화학적 손상에 의한 통증전달은 mu receptor와 kappa receptor의 활성화에 의해 차단될 수 있다는 것이다¹⁹⁾. 그렇기 때문에 통각을 전달하는 각각의 신경통로가 opioid에 대한 반응도에서 차이를 나타낼 뿐만 아니라 어떤 통증 전달통로에서는 opioid의 영향을 받지 않는 통증전달을 보일 수 있다.

암성통증의 경우에는, 통증의 유형과 양상이 아주 복합적이다. 종양 그 자체의 병변 뿐만 아니라, 타 장기로의 전이, 이차성 감염, 내장장기의 압박 및 폐쇄등 다양한 기전으로 초래된다. 특히 골전이에 의한 골통증은 암이 어느 정도 진행된 환자에서 나타나는 가장 혼란한 통증 중의 하나인데 발현양상이 간헐적이며 때때로 격심한 통증을 유발하는 것이 그 특징이다²⁰⁾. 이와같이 암성통증은 다양한 기전으로 발생되기 때문에 체성통증과 내장성

통증이 함께 나타날 수 있고 또한 이러한 통증이 지속적으로 또는 간헐적으로 초래될 수 있기 때문에 본 연구에서는 지속적인 체성통증, 간헐적인 체성통증, 지속적인 내장성통증, 간헐적인 내장성 통증의 네 가지 유형으로 분류하여 각각의 진통 효과를 비교 분석하였다.

급성통증에서와는 달리 암성통증에 대한 본 연구에서는 체성통증에 비해 내장성통증이 경막의 morphine에 대한 진통효과가 다소나마 감소하였다. 또한 간헐성통증이 지속성통증보다 진통효과가 적었는데 이는 척수 후각의 neuronal pools의 자극반응도 변동과 일시적으로 nociceptive input가 진통효과를 유지할 수 있는 수준이 상으로 쉽게 올라갈 수 있기 때문인 것으로 사료된다.

진통효과를 유도하는 신경전달 체계에는 opioid receptor외에도 serotonin과 norepinephrine을 neurotransmitter로 하는 receptor가 보고되고^{21~24)}있으며, serotonin, clonidine (α_2 -adrenergic agonist), ST-91 (α_1 -adrenergic agonist)를 주입함으로써 또한 진통효과를 유도하였는데 이 효과는 methysergide, yohimbin과 prazocine으로 각각 길항되어졌다고 한다^{25,26)}.

그러므로, 암성통증에 보다 완벽한 진통효과를 얻기 위해서는 각각의 opioid receptor에 친화력이 우수한 약제들을 각각의 목적에 맞게 혼합사용하는 방법이 시도되어야 할 뿐만 아니라 opioid receptor 이외의 다른 종류의 receptor에 대한 연구도 더욱 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

경막의 morphine의 암성통증에 대한 유형별 진통효과는 지속적인 체성통증에서 가장 높았고, 지속적인 내장성 통증에도 상당한 진통효과를 보였으나, 간헐적인 체성통증에서 진통효과가 감소하였으며, 간헐적인 내장성 통증에는 경미한 진통효과만 나타내었다.

이와같이 경막의 morphine이 암성통증의 각 유형에 따라 진통효과에서 다양한 반응을 보이는 것은, 통증을 유발하는 자극이 그 종류에 따라, morphine과의 친화력에 차이가 있는 여러가지 형태의 opioid receptor, 즉 예를 들면 mu, delta, kappa receptor 등에 의해 조절되고, 또한 opioid의 영향을 받지 않는 통증전달 체계를 통해 중추신경계로 도달할 수 있기 때문인 것으로 사료된다.

참 고 문 현

- 1) Bonica JJ: *Advances in pain research and therapy*, vol. 9. New York, Raven Press, 1985, p 589-616
- 2) Bonica JJ, Ventafridda V: *Advances in pain research and therapy*, vol. 2. New York, Raven Press, 1979
- 3) Foley KM: *The treatment of cancer pain*. *N Engl J Med* 313:84, 1985
- 4) Sternsward J: *Cancer pain relief: Advances in Pain research and therapy*. New York, Raven Press, 1985
- 5) Coombs DW, Saunders R, Gaylor M, et al: *Epidural narcotic infusion reservoir: Implantation technique and efficacy*. *Anesthesiology* 56:469, 1981
- 6) Crawford M, Andersen H, Augustenborg G, et al: *Pain treatment on outpatient basis utiliaing extradural opiates: A Danish multicentre study comprising 105 patients*. *Pain* 16:41, 1983
- 7) Howard RR, Milne L, Williams N: *Epidural morphine in terminal care*. *Anaesthesia* 36:51, 1981
- 8) Magora F, Olshwang D, Eimerl D, et al: *Observations of extradural morphine analgesia in various pain conditions*. *Br J Anaesth* 52:247, 1980
- 9) Poletti C, Cohen A, Todd D: *Cancer pain relieved by long-term epidural morphine with permanent indwelling systems for self-administration*. *J Neur-surg* 51:581, 1981
- 10) Zenz M, Schappeler-Scheele B, Neuhaus R, et al: *Long-term peridural morphine analgesia in cancer pain*. *Lancet* 1:91, 1981
- 11) Wall PD, Melzack R: *Textbook of pain*. 2nd ed. London, churchill Livigstone, 1989, p 689
- 12) Yaksh TL: *In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception: Mu and delta receptor profiles in the primate*. *J Pharmacol Exp Ther* 226:303, 1983
- 13) Yaksh TL, Noueihed R: *The physiology and pharmacology of spinal opiates*. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 25:443, 1985
- 14) Czonkowski A, Costa T: *Opiate receptor binding sites in human spinal cord*. *Brain Res* 267:392, 1983
- 15) Duggan AW, Johnson SM, Morton CR: *Differing distributions of receptors for morphine and met-enkephalinamide in the dorsal horn of the cat*. *Brain Res* 229:379, 1981
- 16) Yaksh TL, Hammond DL: *Peripheral and central substances involved in rostral transmission of nociceptive information*. *Pain* 13:1, 1982
- 17) Brent CR, Harty C, Yaksh TL: *The effects of spinal opiates on micturition in unanesthetized animals*. *Soc neurosci* 9:743, 1983
- 18) Yaksh TL, Noueihed R: *The physiology and pharmacology of spinal opiates*. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 25:443, 1985
- 19) Schmauss C, Yaksh T: *In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception: Pharmacological profiles suggesting a differential association of Mu, Delta and Kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat*. *J Pharmacol Exp Ther* 228:1, 1984
- 20) Baines MJ: *Symptom control in the dying patient: The principles of symptom control*. London, Edward Arnold, 1981, p 93
- 21) Reddy SVR, Yaksh TL: *Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception*. *Brain Res* 189: 391, 1980
- 22) Tyce GM, Yaksh TL: *Monoamine release from cat spinal cord by somatic stimuli: An intrinsic modulatory system*. *J Physiol* 314:513, 1981
- 23) Yaksh TL: *Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing*. *Pharmacol Biochem Behav* 22:845, 1985
- 24) Yaksh TL: *Spinal afferent processing*. New York, Plenum Press, 1986
- 25) Yaksh TL, Wilson PR: *Spinal serotonin terminal system mediates antinociception*. *J Pharmacol Exp Ther* 208:446, 1979
- 26) Yaksh TL, Reddy SV: *Studies on the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiate alpha-adrenergic agonists and baclofen*. *Anesthesiology* 54:451, 1981