

암성통증의 기전 및 치료

전국대학교 의과대학 일반외과학교실

이 경 영

Mechanism and Treatment of Cancer Pain

Kyung Young Lee, M.D.

Department of General Surgery, College of Medicine, Kon Kuk University, Seoul, Korea

통증은 암의 진단시 20~50%의 환자에서 또한 진행성 암의 경우 약 75%의 환자에서 경험되는 매우 중요한 증상이다. 전 세계적으로 볼 때 400만명 이상이 암성통증으로 고생하고 있는 셈이다. 80% 이상의 암성통증이 거의 완전하게 제거될 수 있음에도 불구하고 대부분의 암환자들은 만족할 정도로 치료를 받지 못하고 있는 실정이다. 다음의 사항들은 암성치료의 주요한 문제점으로 주목된다. ① 이미 수립되어 있는 암성통증 치료의 방법에 관한 인식의 결함. ② 의과대학생, 의사, 간호사들에 대한 체계적인 교육의 부재. ③ 환자들의 아편양 약물의 습관성에 관한 지나친 공포감. ④ 항정신성 약물의 처방에 관한 지나친 규제. ⑤ 정부차원의 관심결여 등이다. 세계보건기구(WHO)에서도 암정복 사업의 3대 목표를 암의 근본적 예방, 조기진단 및 치료, 암성통증의 완화 및 고식적 치료로 정하는 등, 암성 통증치료의 중대성을 강조하고 있다.

우리나라의 경우 암으로 인한 사망률이 가장 높고 따라서 암성통증으로 고생하고 있는 환자들의 수효가 증가되어 있는 점을 감안할때 위와 같은 여러 문제점들을 적극적으로 해결하여 암으로 고생하고 있는 환자들의 고통을 덜어주는 일이 매우 필요한 시점이라 할 수 있다. 이에 필자는 통증의 정의 및 기전을 간단히 언급하고 암성통증의 유형 및 치료에 관하여 자세히 기술하고자 한다.

통증의 정의 및 전달기전

국제통증연구회에 의한 통증의 정의는 “실제적 혹은 가능한 조직손상과 연관된 불쾌한 감각적 및 감정적 경험”이다. 통증이란 주관적인 것이므로 조직손상에서 유래하는 것과 조직손상없이 나타나는 통증을 구별할 수 있는 명백한 방법은 없다. 그러나 대부분의 암환자의 경우 통증은 병리학적인 과정과 연관되어 있다.

일차적 구심성 신경인 유수초 A-δ 및 무수초 C 신경섬유들은 피부 및 심부 체조직 및 장기에 분포되어 있으며 이들 대부분은 기계적 및 화학적 자극에 반응하여 통증을 야기한다. 즉 이들이 일차적 구심성 통증수용체가 되며 A-δ 및 C 신경섬유가 차단될때 전혀 통증을 감지할 수 없게 된다.

통증의 전달경로(그림 1)는 유해성 자극이 1차 구심성 통증수용체의 말단부위를 활성화함으로써 시작되며 이는 말초 신경섬유를 지나서 척수에 도달한 다음 이곳에서 또 다른 신경세포와의 접합부를 지나서 두가지 중요한 통증 전달경로 즉 척수시상로 및 망상체척수시상로를 거쳐서 시상부로 연계되어 결국은 대뇌의 체성 감각피질 및 전두피질에 도달하게 된다. 척수-시상부-체성감각피질을 연결하는 이 경로는 통증에서 매우 중요하며 통증의 위치, 강도, 속성등이 인지된다.

동일한 조직손상에 의한 통증이라도 상황 및 개개인에 따라서 매우 다양한 양상을 보이는데 운동선수들의

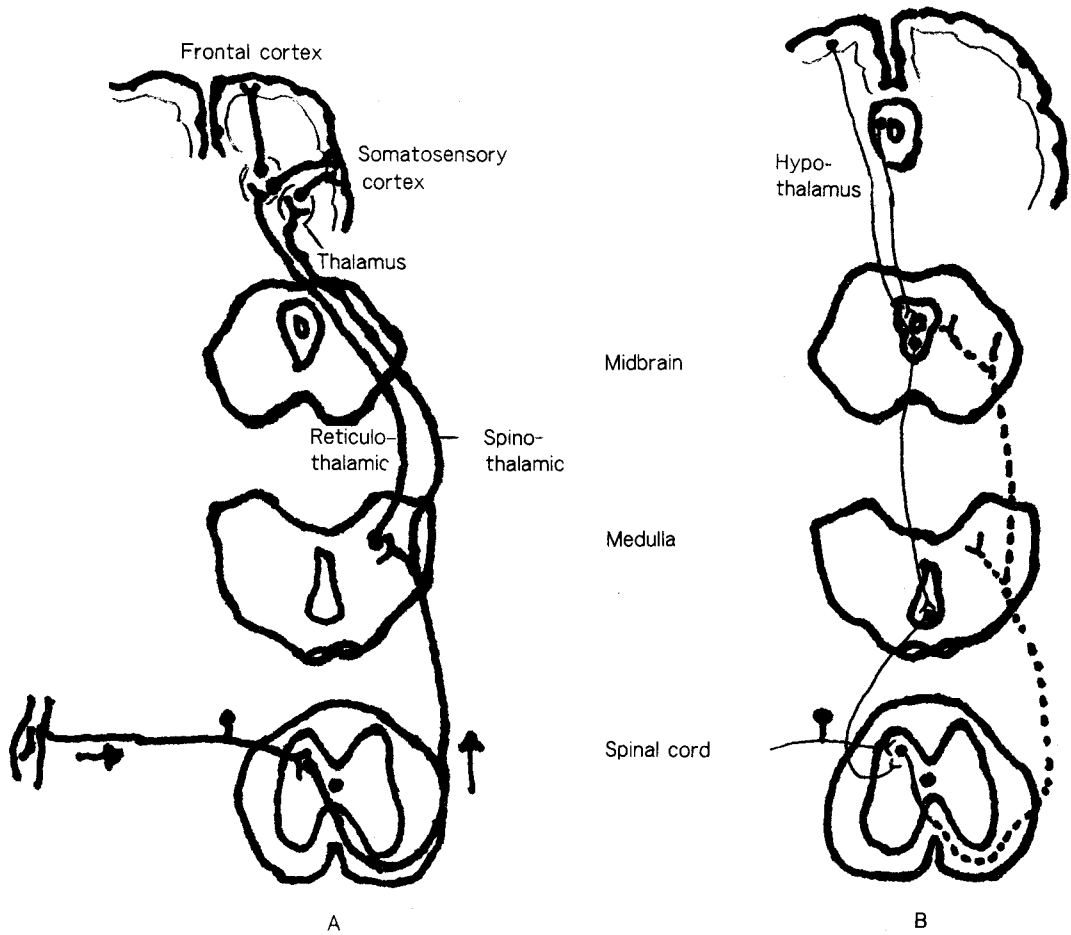


그림 1. A: 통증의 전달경로 B. 통증의 조정경로.

경우 심각한 골절상의 경우에도 경미한 통증을 느끼는 한편 정맥주사등의 경미한 손상이 심한 통증을 유발하거나 통증이 야기되는 경우가 흔히 있는 것이 그 좋은 예들이다. 이같은 사실은 통증 전달경로의 활성을 조절하는 생리적 회로가 존재함을 시사한다. 가장 많이 연구된 조정경로(그림 1)는 뇌하수체, 중뇌, 연수를 연결하는 것으로서 전두피질 및 시상하부로 입력된 정보는 중뇌의 세포를 활성화시켜서 연수의 세포를 경유하여 척수의 신경전달 세포를 제어하게 된다. 흥미로운 것은 이러한 통증 조정경로가 마약성 진통제의 통증완화 효과에 직접 연관되어 있다는 사실이다. 이 경로에서의 각 구성조직은 아편양물질수용체를 함유하고 있어서 아편양제제의 직접적인 적용시에 민감하게 반응

하게 된다. 이들은 또한 엔케팔린(enkephalin) 및 β -엔돌핀(β -endorphin)등의 아편양펩타이드를 함유하고 있으므로 수술후 혹은 위약(placebo)을 투여받은 환자에서 이와 같은 내인성 아편양물질이 유리되어 통증이 완화된다고 한다. 한편 통증 조정체제는 양면성을 지니고 있어 연수에는 통증을 억제하거나 통증을 촉진하는 두 종류의 신경세포가 있어서 감정적 혹은 정신적 요소가 통증을 유발할 수 있는 기전의 근거가 되고 있다.

여러 종류의 신경전달물질은 통증조정체제에서 매우 중요한 역할을 한다. 1차 구심성 통증수용체에서 주요한 역할을 담당하는 신경전달 물질중에는 'substance P'를 비롯하여 흥분성 신경전달물질인 글루탐산염, 아

스파라긴산염 및 이인산아데노신 등이 있는데 이중 11개 아미노산으로 된 펩타이드인 substance P는 다양한 생물학적 기능을 가지고 있어서 강력한 혈관이완제, 백혈구 주화인자 및 염증매개체들의 생성 및 유리를 촉진시킴으로써 구심성 통증수용체가 수동적인 통증전달기능과 별도로 신경효과기능을 능동적으로 수행한다고 알려져 있다. Dopamine, serotonin, norepinephrine, 내재성 아편물질인 enkephalin, β -endorphin 및 dynorphin 등은 척수 및 척수상부조직에서 통증을 조정하는데 관여한다. 이같은 신경전달조절물질의 역할을 증진시키거나 모방하는 방법을 이용한 진통에 관한 연구가 최근 많이 진행되고 있다. Amitriptyline은 항우울증효과와 무관하게 진통효과를 지니고 있는데 이는 중추신경계에서 serotonin의 활동을 증가시키거나 하행성 통증억제 경로를 활성화시킴으로써 그 기능을 한다고 추정된다.

내재성 혹은 외인성 아편양제제들에 결합하는 아편수용체는 유리신경종말부에 존재하는데 이들은 구심성 및 원심성 통증경로에 분포되어 있으며 이들 여러종류의 수용체들은 각기 뇌 및 척수의 특정부위에 위치하여 아편양진통제들의 다양한 약리학적 효과를 조절하는 작용에 관여한다. 특정부위에서 상이한 약리작용을 조절하는 다양한 아편수용체가 있다는 사실은 이들 수용체들을 겨냥한 새로운 진통제 개발의 가능성을 제시해주고 있다. 예를 들어 μ 수용체는 척수상부에서의 진통을 주로 조절하고, δ 수용체는 척수 수준에서 진통을 조절하는 주요한 물질이다. 중뇌 및 척수후각의 수도주위회색질(periaqueductal gray; PAG) 영역은 이들 아편수용체가 풍부하여 PAG영역의 전기적 자극시에 전신이 무통상태가 되며 또한 이곳에 아편제제를 직접 주입시에 하행성 통증억제경로가 활성화되어 척수부위에서 통증전달이 억제된다는 연구결과등을 근거로 하여 뇌간의 자극 및 뇌척수액안으로 아편양진통제등을 직접 주입하는 등의 임상적 응용이 가능하게 되었다.

암성통증의 원인 및 유형

암환자에 있어서 통증의 원인(표 1)은 암자체로 인한 경우가 65~70%, 암치료 및 전신쇠약에 의한 경우가 각각 5%, 암과 관련이 없는 통증이 20~25% 정도

표 1. 암환자에서의 통증의 원인

원 인	빈도(%)
암자체에 의한 통증	65~70
뼈	19
신경압박	18
연부조직침윤	12
장기	11
근육연축	4
림프부종	1
기타	1~5
암치료에 연관된 통증	5
전신쇠약	5
암과 무관한 통증	20~25

를 차지한다. 암자체에 의한 통증으로는 골부위 통증 및 신경압박에 의한 것이 가장 흔하고 연부조직 침윤 및 장기통증에 의한 경우도 적지 않다. 치료와 연관시에는 수술후 통증이 가장 흔한 원인이고 전신쇠약과 관련된 경우는 변비가 주 원인에 속한다. 암의 원발부위에 따른 통증의 빈도는 위암, 폐암, 유방암, 대장암, 췌장암등 고형암에서는 50~70%이고 백혈병등의 혈액암의 경우 10~20%의 빈도를 보인다.

암성통증 환자들은 5종류의 유형으로 나눌 수 있는데 이는 각 그룹에서의 치료방식을 정할 때 매우 유용하다.

1) 급성 암성통증군

이 그룹은 암자체로 인한 것과 암치료와 연관된 경우로 다시 구분될 수 있으며 암자체로 인한 급성통증은 암의 진단으로 이끄는 중요한 전조증상이 되고 원인의 효과적인 치료시(예: 골격전에서의 방사선치료) 대부분 증상이 극적으로 호전된다. 암치료와 연관된 경우는 수술후의 통증, 화학요법으로 인한 구강내 궤양에 의한 통증, 스테로이드 복용중지등으로 인한 근육통등이 해당되며 통증의 원인은 곧 확인되고 그 경과에는 예상가능하여 이 환자들은 성공적 결과에 대한 기대감으로 심한 통증에도 잘 견디는 경향이 있다.

2) 만성 암성통증군

이 환자들은 3개월 이상의 통증을 겪으며 진단적 및

치료적으로 어려운 경우다. 이들도 암의 진전으로 인한 만성통증 및 암치료와 연관된 만성 통증으로 나눈다. 체장암 환자 혹은 악성흑색종이 끝에 전이된 경우 등의 암의 진전과 연관된 환자들에게는 암성통증은 점점 심해지는 경향이 있다. 암의 원발부위에서 인접한 골격, 신경, 연부조직으로 압침윤이 진행됨에 따라 통증의 강도가 심화됨은 물론 절망감, 죽음에 대한 공포, 통증의 지속등으로 인하여 정신적인 고통이 가미되어 불면증, 식욕감퇴, 초조감 및 우울증등의 증상에 시달리게 되므로 이들에게는 통증치료는 물론 포괄적, 정신적인 치료도 중시되어야 한다. 유방절제술, 사지절단술 혹은 개흉술등 암치료와 연관된 만성통증 환자들의 통증은 손상성 신경종 및 신경손상으로 인한 이차적인 경우가 많은데 그 원인제거가 어려우므로 증상에 다른 치료가 주가 된다. 이들은 수술적 치료방식에 따라 특정한 통증양상 및 임상적 증상을 호소하는 경우가 많다. 환자의 기능을 정상적으로 유지시키기 위하여 약물요법 이외의 치료법이 더 중요한 처치방식이 되기도 한다.

3) 기존의 만성통증을 동반한 암성통증군

암 이외의 원인으로 인한 만성통증 환자에게 암성통증이 수반되는 경우로서 정신적, 기능적 결함 및 만성통증이 심화되기 쉬운 상태에 있으며 정신적인 면의 치료도 함께 고려되어야 한다.

4) 약물중독의 병력이 있는 환자군

이들은 약물중독의 정도를 충분히 파악하여 개별적인 치료방법을 고려하여야 한다.

5) 임종환자군

이들에게 가장 중요한 것은 편안한 상태를 유지시켜 주는 것이다. 절망감 및 죽음의 공포에 시달리고 있으므로 정맥주사 혹은 강력한 진통요법으로 신속히 통증을 완화해 주는 것이 좋으며 정신적인 치료도 병행되어야 한다.

통증의 임상적 평가

통증의 정확한 평가 및 진단은 개개인에게 적절한 치료 전략을 수립하는데 매우 중요한 선결문제이지만

통증의 주관적인 성격 및 불확실한 언어표현등으로 임상적 평가는 쉽지 않다. 통증환자를 평가하기 위한 일반적인 원칙은 다음과 같다.

- 환자 자신에 의한 통증표현의 신뢰
- 통증병력의 세심한 청취
- 환자의 정신상태 평가
- 신중한 의학적, 신경학적 검사
- 충분한 진단적 검사의 수행 및 분석
- 통증의 치료
- 치료에 대한 환자의 반응에 대한 재평가
- 진단 및 치료적 접근방식의 개별화
- 환자 및 가족과의 긴밀한 토의

암성통증의 치료

암성통증의 치료법으로는 비마약성, 마약성 및 보조적 진통제등을 이용한 표준약물요법, 마취과적 치료요법, 신경외과적 방법 및 행동요법등이 있다.

약 물 요 법

진통제는 크게 3그룹으로 나눌 수 있는데 aspirin 및 acetaminophen 등과 같은 비마약성 진통제 및 통증의 말단부위 기전에 작용하는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 중추 및 말단신경계에서 아편수용체를 활성화하여 진통작용을 조정하는 아편양 진통제 및 길항제, 그리고 특정한 통증상태에서 진통효과가 있거나 아편양 진통제의 효과를 항진시키는 보조적 진통제등이 있다.

비아편양 진통제

비아편양 진통제는 심하지 않은 통증에서의 1차적 선택약물이며 그 진통기전은 prostaglandin 합성을 억제함으로써 자극에 대한 통증수용체의 감각작용을 감소시키는 것으로 추정된다. 이들 약물들은 화학적 구조 및 약물학적 작용이 상이한 다양한 물질로 이루어져 있지만 대부분 진통, 항염증 및 해열작용을 가지고 있다. 이 부류의 거의 모든 약물들은 아스피린과 동일하거나 더욱 강한 진통작용을 나타내지만 일정용량의 초과 사용시에도 진통효과가 증가되지 않는다.

이들은 골절이가 있는 환자들의 통증치료에 유효한데 이는 골흡수에서의 prostaglandin의 역할에 기인한다.

비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)등의 약물이 이 종류에 속하며 선택 및 사용 방법은 개별화되어야 한다. 또한 약물을 변경할 경우 일정간격으로 최대용량을 투여하는 등의 시도가 선행되어야 한다. Histamine H₂길항제의 사용은 NSAIDs에 기인하는 십이지장궤양의 발생을 감소시키므로 병행투여함이 바람직하다.

사용가능한 NSAIDs 중 대표적인 약물로는 aspirin, acetaminophen, ibuprofen, choline magnesium trisalicylate, fenoprofen등이 있는데 진통작용이 우선인 경우 acetaminophen이 비교적 안전하며 출혈성 체질이나 십이지장궤양이 있는 환자들에게는 acetaminophen, choline magnetsum trisalicylate 등을 사용하는 것이 좋은데 이들은 궤양을 일으킬 가능성이 적고, 일상적 용량에서 혈소판 응집을 방해하지 않기 때문이다.

개개의 약물에 대한 환자들의 반응은 매우 다양하므로 효과적인 약물의 종류 및 용법을 결정하기 전에 여러번의 시도가 필요한 경우도 있다. 어떤 약물의 투여시 보통 3~5년의 반감기가 지나서 항정상태에 도달하게 되는데 이때 통증완화효과가 없다면 다른 약물로의 변경이 고려되어야 한다.

아편양제제 및 항길항제

Morphine은 아편양진통제들의 원형이며 이들 약물의 강도, 효과 및 부작용등은 매우 다양하다. 약물작용기전은 중추 및 말단 신경계에 걸쳐 분포하고 있는 아편수용체에 결합함으로써 진통효과를 나타내는 것으로 각기 다양한 화학구조를 가지고 있다. 아편양진통제는 비아편양 약물과는 달리 천장효과가 없는 듯하다. 즉 로그함수로 용량을 증가시킬 때 진통의 강도도 의식이 없어질 때까지 선상으로 증가하게 된다. 따라서 아편양진통제의 효과적인 이용을 위해서는 진통작용과 구역, 구토, 정신력의 감퇴, 진정작용, 변비, 습관성등의 부작용 사이에서 가장 적절한 균형을 유지하는 것이다.

동일한 아편양진통제라 해도 그 반응에 대한 개인차

가 심할 뿐 아니라 많은 아편제제에 관한 약물학적 혹은 약물 역동적인 정보가 충분하지 않으므로 통증에 따른 아편양진통제의 선택, 투여방법 및 부작용에 관한 연구가 더욱 필요한 실정이다.

아편양 약물의 치료원칙

1) 특정약물에 의한 특정통증의 치료

세계보건기구의 암성통증원칙의 체계는 그림 2와 같다. 이는 개개인에 따라 비아편양, 아편양 및 보조진통제등을 이용한 적절한 단독 및 병합치료 방법이다. 비아편성 약물은 경도 및 중등도 통증에 대한 일차적인 치료방식이며 진통효과가 미미하거나 합병증이 심할 때 아편양 진통제를 사용하게 된다. Codeine, propoxyphen 및 oxycodone(5 mg)등은 이차적 치료 약물이다. 중등도 및 심한 통증의 경우 삼차적 치료제로서 morphine, hydromorphone, oxycodone, levorphanol, methadone 및 oxymorphone등이 대표적인 약물이다. Meperidine은 장기적인 이용시 중추신경계를 자극하므로 만성통증에는 사용하지 않는 것이 원칙이다.

세계보건기구(WHO)는 암성통증에 대한 경구용 제제로 morphine을 표준약물로 추천하고 있다. Morphine의 전구물질로 hydromorphone 및 levor-

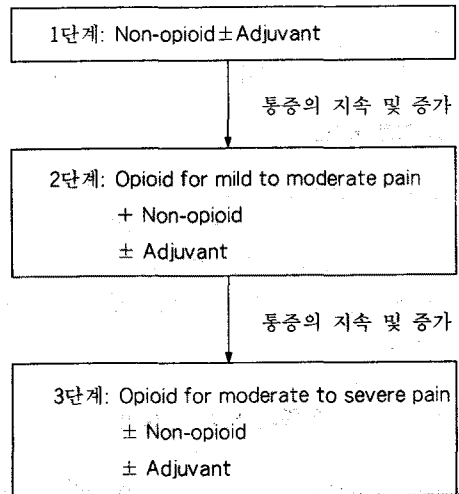


그림 2. 세계보건기구의 3단계 진통제 요법.

phanol등도 추천된다. Hydromorphone은 경구적으로 투여시 생체이용률이 낮으며 반감기가 짧지만 강한 진통효과가 있다(10 mg/ml). Levorphanol은 생체이용률이 높지만 반감기가 길어서(12~16시간) 반복 복용시 유의할 필요가 있다. Oxymorphone은 경구용 및 좌약의 형태로만 이용이 가능하다. Methadone의 혈장내 반감기는 24시간 정도이지만 진통효과는 단지 4~8 시간으로 짧으므로 혈장내 약물축적이 용이하며 진정작용이 심화되어 정신착란 및 심지어 사망을 초래할 수 있으므로 사용시 주의를 요하며 아편제제에 내성이 있는 경우등에서 이차적인 아편성약물로 고려된다.

Buprenorphine 등의 부분적 길항제 및 pentazocine, butorphanol 및 nalbuphine와 같은 복합성 작용·길항제들은 암성통증에서 제한적인 약물로서 유용하며 pentazocine은 복용량의 증가시에 항정신성 효과가 있으므로 만성 통증환자의 치료시에 주의가 요망된다.

결론적으로 환자의 아편양제제에 대한 복용경험, 신체적 및 신경학적인 상태에 따라 개별적으로 아편성 진통제를 선택하여야 한다.

2) 약물의 균등진통 용량 및 투여경로의 결정

암성통증의 치료에 있어서 어떤 약물의 균등진통 용량을 아는 것은 매우 중요하다. 이 용량은 10 mg의 morphine를 표준으로 하여 이에 대한 상대적 역가로서 결정된다. 균등진통 용량은 통증치료의 개시 용량이 된다. 일회의 투여시 경구적 morphine의 강도는 morphine의 근육주사의 1/6 정도이지만 반복투여시 1/2~1/3 가량이 된다는 점을 고려하여야 한다.

3) 적절한 투여경로의 결정

경구요법은 가장 보편적인 방법으로 효과가 늦게 시작되고 정점에 도달하는데 시간이 걸리지만 지속효과는 길다. 정맥주사는 효과가 빠르나 지속기간은 짧다. 천천히 유리되는 morphine 제제는 8~12시간 마다 투여 가능하므로 만성통증환자의 경우 임상적으로 흔히 이용된다. Buprenorphine은 혀밑으로 투여되는 제 2 단계 진통제로서 3~5분만에 흡수되며 55%의 생체이용률을 보인다. 구강점막을 통한 fentanyl citrate는 심한 암성통증에서 신속한 진통효과가 있다.

좌약의 경우 oxymorphone, hydromorphone 및 morphine 등이 가용하며 oxymorphone 좌약 10 mg은 비경구 morphine 10 mg에 해당되는 진통작용을 한다. 이 경로는 비경구 약물을 요하는 환자들에게 유용한 방법이 될 수 있다. 경피적 방법은 강력한 단기 아편약물의 편리한 경로이다. 약물은 피부접촉 (skin patch)를 통하여 단위시간당 일정한 양의 약물이 전달된다.

비경구적 주입법으로는 피하, 정맥, 경막외, 뇌실내 주입방법등이 있으며 간헐적 혹은 계속적으로 투여된다. 간헐적 및 계속적 피하주사법은 간에 의한 제거작용을 피할 수 있으며 위장관 폐색 혹은 구역, 구토등으로 경구적 진통제를 복용할 수 없는 경우에 가장 유용한 방법이다. Morphine, heroin, hydromorphone, methadone 및 levorphanol 등이 이용될 수 있다. 간헐적 혹은 계속적인 정맥주사법은 급성통증의 경우 혈장내 농도를 신속히 높일 수 있어 빠른 효과를 볼 수 있으며 계속적 정맥주사는 계속적 피하 주입법과 함께 임종 암성 통증환자에게 유용될 수 있다. 간헐적 및 계속적 경막외 혹은 경막내 아편약물 주입법은 척수 수준에서 아편제제가 유해성 자극을 억제할 수 있다는 사실에 근거한다. 경막외 주사는 근육 주사와 비교하여 볼때 뇌척수액 내로의 분포가 10~100배나 높지만 전신 섭취율도 빨라 내성이 쉽게 생길 수 있다. 이 방법은 약 10%의 암환자들에게 필요하며 신경병증성 통증에서 국소마취제와 함께 사용시 특히 유용하다.

4) 병합 약물요법

병합약물요법은 아편양 진통제의 용량을 증가시키지 않고 진통효과를 증대시킨다. 첨가적 진통효과를 보이는 병합요법은 아편양 진통제+비아편양 진통제 (aspirin, acetaminophen, ibuprofen, choline magnesium trisalicylate), 아편양 진통제+항히스타민제 (100 mg intramuscular hydroxyzine), 그리고 아편양 진통제+amphetamine(10 mg intramuscular dextroamphetamine)등이 있다. 아편양 진통제+benzodiazepine 혹은 아편양 진통제+phenothiazine 등은 부가적인 진통효과를 보이지 않는다.

5) 부작용의 치료

아편양 진통제의 가장 흔한 부작용은 진정작용, 호

호흡억제, 구역, 구토, 변비 및 다발성 간대성 근경련(myoclonus) 및 발작등이다. 진정작용 및 졸음은 약물의 종류 및 용량에 따라 증상의 정도가 다양하며 망상체 및 뇌피질의 아편수용체를 활성화 함으로써 야기된다. 이러한 증상의 치료를 위하여 개개 약물의 용량을 감소시키거나 반감기가 짧은 다른 진통제로 변경하기도 하며 amphetamine, methylphenidate, caffeine등을 사용한다.

호흡억제는 아편성 약물의 가장 심각한 부작용이다. 이 증상은 아편양 진통제를 단기간 복용할 때 가장 흔히 발생하며 진정작용 및 졸음등과 같은 중추신경계의 다른 증상과 동반되는 경우가 많으며 용량이 증가시에 뇌간의 호흡중추에 작용하여 증상이 점점 심해져서 무호흡의 상태까지도 야기할 수 있다. 그러나 약물의 반복사용시에 호흡억제효과에 대한 내성이 생기게 된다. 호흡억제는 아편성 길항제인 naloxone(0.4 mg/ml)에 의해서 역전될 수 있다. 장기간 아편양 진통제를 복용한 환자에서 호흡억제 증상이 나타날 때는 금단 증상을 방지하기 위하여 naloxone의 희석용량(0.4 mg in 10 ml saline)을 천천히 주입할 필요가 있다. 때로는 과도한 타액분비 및 기관지 연속으로 흡입을 초래할 수 있으므로 사전에 기관내 튜브의 삽입을 고려할 필요가 있다. 또한 장기간 meperidine을 복용하는 환자에게 naloxone은 발작을 유발할 수 있으므로 유의해야 한다.

구역 및 구토가 있는 경우는 다른 약물로 변경하거나 제토제등을 사용하며 약물의 반복사용시 그러한 증상에 대한 내성이 생긴다. 변비는 위장관 및 척수등에서 약물이 작용하여 장분비 및 연동작용을 감소시킴으로써 나타나는 증상이다. 아편양 진통제를 사용하기 시작할때 설사제 및 변 연화제 등의 처방이 동반되어야 한다. 다발성 간대성 근경련은 모든 아편양 약물을 고용량으로 사용시 발생할 수 있다. 간대성 근경련 및 발작증상은 meperidine을 여러번 복용시(하루 150 mg 이상)에 발생하며 특히 암환자에서 활성대사물인 normeperidine은 이와같은 신경학적 증상과 연관된다. 이 증상의 치료는 meperidine의 사용을 중단하거나 발작이 일어나면 diazepam 정맥주사로 투여하고 통증치료에는 morphine등으로 대체하면 된다.

6) 내성의 치료

내성에 대한 최초의 징후는 환자 자신에 의한 진통기간의 감소를 호소하는 것이다. 내성의 발생속도는 암환자마다 매우 다양하다. 내성이 생기면 계속적으로 통증을 완화하기 위하여 아편약물의 빈도 및 용량을 증가시킬 필요가 있다. 아편성 약물사이에 항상 교차내성이 있는 것은 아니므로 다른 아편성 진통제로 변경하여 사용하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 진통제의 병합요법으로 필요한 아편성 약물의 용량을 줄일 수 있으며 회음부 통증이 있는 환자에게 경막의 국소마취요법을 시행하는 것은 아편양체제의 복용량을 대폭 감소시키거나 내성을 역전시킬 수 있다.

7) 약물의 점감

아편양 약물을 장기간 사용시 그 약물에 대한 신체적 의존성이 생기므로 갑자기 사용을 중단할 때 초조감, 떨림, 불면증, 공포감, 자율신경계 과흥분성 및 통증의 악화등의 금단증상이 발생한다. 아편양 진통제를 서서히 끊음으로써 이러한 금단증상을 방지할 수 있다.

보조적 진통제

아편양 진통제의 진통효과를 항진시키거나, 그들의 합병증을 감소시키는 혹은 스스로 진통효과를 지니고 있는 등의 다양한 종류의 약물을 보조적 진통제라고 하며 다음과 같은 여러종류가 있다.

항경련제: 암성통증에서는 carbamazepine은 암침윤 및 수술적 신경손상으로 인한 뇌신경 및 경부신경의 급성 신경통성 통증(acute neuralgic pain)을 치료하는데 사용되어 왔다. 이는 또한 손상성 신경종에 이차적인 기부 통증에도 이용된다. 그러나 이 약물을 암환자들에게 약 2%에서 백혈구 및 혈소판 감소를 유발할 수 있으므로 그 사용이 제한된다.

Phenothiazines: 이 종류의 약물중 methotrimprazine은 진통효과가 확실하다. 이 약물은 비아편성 수용체 기전에 의하여 진통효과를 야기하며 장폐색 및 통증이 있는 경우 아편성 약물에서의 변비등을 피할 수 있다. 또한 이 약물은 호흡이 곤란한 환자에서 아편성 약물의 호흡억제를 막을 수 있으며 마약성

진통제에 의한 구역, 구토 및 통증이 있는 환자에서 진통제 및 항구토제로써 이용될 수 있다. 그러나 기립성저혈압 및 진정작용등의 부작용등이 발생할 수 있으므로 유의를 요한다.

Butyrophenones: Haloperidol은 정신병 혹은 정신착란이 있는 암환자의 일차적 치료제이지만 통증에 대한 효과는 분명치 않다. 그러나 진통효과가 있어서 아편양제제의 용량을 감소시킨다는 보고도 있다.

항우울제: Tricyclic antidepressants는 통증치료에서 가장 유용되는 항정신성 약물이다. 진통효과는 serotonin 활성의 증진을 통하여 매개된다. Amitriptyline은 편두통, 대상포진후 신경통 및 당뇨병성 신경성 통증 등에서 효과가 있으며 암성통증 및 통증과 연관된 수면장애등에도 유용될 수 있다고 사료된다.

스테로이드: 장기적 스테로이드 요법은 유방암 및 전립선암 환자들에게 삶의 질을 높이고 통증을 감소시킨다고 보고되고 있으며 중증환자에서 일시적 식욕증진 및 진통효과가 있다고 한다. 또한 다행감, 식욕증진 및 체중증가등으로 인하여 암환자들의 기분을 고양시키기도 한다. 또한 스테로이드는 전이성 골 통증을 감소시키며 몇몇 암에서 항암제로 사용되고 있다. 말기 암환자의 통증치료에서 마약성 진통제의 용량을 감소시키는 효과도 보고된다. 상완신경총 및 요천골신경총 등에 압착윤이 있는 환자나 연수막으로의 전이 혹은 암으로 인하여 두개내 압력증가로 인한 두통등에 있어서 스테로이드는 진통효과에서 중요한 역할을 한다.

항히스타민제: Hydroxyzine은 암성통증이 있는 환자의 치료에서 진통제로서 많이 연구되었으며 100 mg의 비경구요법은 morphine의 진통작용에 첨가 효과를 제공한다.

Neurostimulants: Dextroamphetamine, methylphenidate 및 caffeine등은 진통효과가 있으며 아편양제제로 인한 과도한 진정작용을 보이는 환자들에게 가장 흔히 사용되는 약물들이다. 진행암 환자에게 methylphenidate를 경구적으로 복용시켰을 때 아편양제제로 인한 진정작용이 역전되었고 첨가적인 진통효과를 제공하였다고 보고되고 있다. 임상적으로 dex-troamphetamine은 2.5~5 mg으로 1일 2회, methylphenidate은 15 mg 1일 2회, caffeine은 300 mg 1일 2회등으로 아편양제제로 인한 진정작용을 제어할 수 있다.

Diphosphonates: 이 약물들은 뼈파괴세포에 의한 골흡수 효과를 방해하는 작용이 있으며 특히 골 파괴성질환인 파제트병 및 악성 고칼슘증등에서 유용하다. 골파괴세포는 암의 골전이에 기인된 통증과 연관되며 diphosphonates는 이러한 암성 골통증에 이용할 수 있다.

마취과적 요법

약 10~20%의 암성 통증환자들은 마취과 혹은 신경외과적인 요법을 필요로 한다. 대부분의 암성통증이 비국소적이고 대부분의 이러한 요법이 국소적 통증에 유효하므로 비록 사용이 제한되어 있지만 암환자의 통증은 체성통, 장기통, 신경통증등의 복합된 형태로 존재하는 경우가 많으므로 다양한 약물적인 치료는 물론 마취과 및 신경외과적인 방법도 조기에 적극적으로 고려될 필요성이 있다.

Nitrous Oxide: Nitrous oxide는 진통효과가 있고 중증 환자에게 첨가적으로 통증을 완화하는데 사용되어 왔다. 안면마스크를 통하여 약 25~75%의 농도로 산소와 함께 투여되며 아편양 진통제와 함께 사용하여 통증 및 불안감의 치료에 유용되고 있다.

Barbiturates 정맥주사: 이 방법은 진정상태를 유지할 필요가 있는 임종환자에게 진통효과를 증진시키는데 이용된다. 진정상태 수준으로 적정된 thiopental 정맥주사는 죽음을 앞둔 중증환자의 치료로서 사용되며 특히 심한 호흡곤란, 간대성 근경련 및 초조감이 있는 임종환자에게 유효하다.

국소마취법: 정맥, 피하, 흉막강 및 경막의 국소마취제의 사용은 체성, 장기성 및 신경장애성 통증환자의 치료등에 효과가 있다. 흉막강내 국소마취제는 흉벽의 급성통증 및 만성 암성통증의 치료에 효과적이며 피하 터널을 이용한 흉곽내도자법은 간의 전이성 압착윤으로 인한 상복부 통증의 장기적 치료에 큰 도움이 된다. 경막의 국소마취법은 통상 요하부의 국소적 통증의 치료로 이용되며 국소마취제의 간헐적 및 계속적 주입으로 요천골신경총과 연관된 요하부의 전이성 만성 암성통증에 효과를 보인다. 암성 만성통증 환자에서 이같은 치료법의 주요한 장점은 아편양 진통제에 의한 진통효과에 대한 교차내성이 없으며 또한 전신성 아편양제제의 사용량을 줄일 수 있어 부분적으로 내성

을 역전시킬 수 있다는 점이다. 그러나 자체의 내성으로 말미암아 장기적으로 이러한 방법을 이용할 수 없다는 단점이 있다.

말초신경 차단법: 이 방법은 운동 및 감각신경의 차단으로 환자의 기능장애를 야기하지 않는 신체부위에 그 사용이 국한되며, 두부, 흉부 및 복부에 통증이 있는 환자들에게 가장 흔히 이용된다. 또한 체성 통증환자에게 가장 유용하며 신경장애성 통증에는 별로 효과가 없다. 가장 성공적인 예로는 두개 안면 통증에 대한 갓세르 신경절차단, 암의 흉벽침윤에 대한 늑간신경차단 및 척수신경근통에 대한 척추주위차단 등이다. 경막의 및 경막내 신경과괴차단법은 주로 통증이 일방성 흉부 및 복부 혹은 회음부의 중앙선에 국한되어 있는 경우에 유용하다.

자율신경 차단법: 교감신경차단은 혈관운동 및 내장 운동성 활동항진상태에서 효과적이며 이같은 활동항진 상태는 장기 통증 및 신경총 장애등과 같은 압과 연관된 통증 증후군에 동반된다. 가장 흔히 이용되는 교감신경차단법은 췌장, 위장, 십이지장, 간, 담낭, 부신 및 대장등의 복부암에 기인한 통증을 완화하기 위한 복강신경절 차단이다. 교감, 부교감 및 체성신경등을 포함한 여러종류의 통증 수용체가 복강신경절에 집중되어 있으므로 이 방법은 70~85%에서 성공적으로 이용된다. 요부교감신경절 차단은 잘 치유되지 않는 심한 비뇨생식기 통증 혹은 회음부 및 하지의 국소신경 및 신경절에 암성 침윤이 있는 통증의 완화에 매우 효과적이다. 에스자결장 및 직장암, 혹은 정낭 및 전립선암에 의한 통증도 양측 요부교감신경절 차단에 의해 완화될 수 있다. 성상신경절 차단은 안면, 경부, 상흉부 및 상지 등의 통증치료에 때때로 효과가 있다.

신경외과적 방법

신경외과적 방법은 항암(antitumor) 및 항침해수용적 방법(antinociceptive approach)의 두가지 영역으로 분류된다. 항암적 방법은 암의 외과적 치료로서 환자에게 생명연장의 희망을 준다는 장점이 있다. 척수에 전이된 암의 절제는 70~90%에서 암성통증의 완화효과가 있다. 항침해수용적 방법에는 신경절단술 및 신경자극법이 있는데 신경절단법은 신경근절개술, DREZ(dorsal root entry zone lesion), 척수절단

술 및 척수절개술등이 있으며 신경자극법에는 신경장애통증에 유효하다고 보고된 TENS 및 침술 등이 있다.

결 론

암성통증의 효과적인 치유를 위해서는 통증의 평가, 약물치료법, 행동요법, 마취과적 및 신경외과적 방법등의 모든 수단들을 효율적 및 유기적으로 이용할 수 있어야 한다. 즉 암성통증의 치료에는 진단적인 방법은 물론 통증의 의학적, 심리학적 및 사회적인 요소도 고려되어야 한다. 항암치료가 효과적이라면 통증은 보통 치유되며 진통제는 중단될 수 있다. 통증치료를 위해서는 단계적인 진통제의 사용법이 권장된다. 즉 처음에는 비아편양 진통제가 이용되며 심한 통증이 지속되거나 약물에 대한 부작용이 생기면 약물의 변경이 고려되거나(예: 경구 morphine제를 methadone 등으로 변경) 투여경로에 대한 변화를 시도하거나 혹은 국소적 통증의 경우 척수절단술등을 생각해 볼 수 있다. 보조약물의 추가 사용등도 효과적일 수 있다. 예를 들어 과도한 진정작용이나 정신착란증세가 있는 환자에게 신경흥분제 혹은 haloperidol등의 사용으로 아편양약물의 부작용을 줄이면서 진통효과를 유지할 수 있게 된다. 만일 전신성 진통제가 과도한 부작용을 보일 때 경막의 혹은 경막내 아편제등의 사용을 고려할 수 있다. 통증이 국소적일때(예: 흉벽의 암침윤으로 인한 늑간통증) 신경과괴 차단법등이 이용될 수 있다. 통증이 단측성이고 요하부일 경우 척수절단술등이 고려되어야 하며 산재성 통증의 경우 nitrous oxide 흡입요법이 시도될 수도 있다. 치료초기부터 내과적 및 외과적 방법과 함께 인지-행동요법의 이용도 권장된다.

어떠한 통증치료법이 사용되더라도 의사는 계속적인 치료를 제공할 의무가 있으며 진단 및 치료를 수시로 재평가하여 가능한한 통증을 덜어주기 위하여 노력하여야 하며 치료의 계속성 위하여 의사는 간호원, 사회봉사원 및 환자의 가족들과 유기적인 관계를 지속하여 환자의 임종시까지 통증 및 고통을 완화해 줄 수 있어야 한다.

참 고 문 헌

1) Foley KM. Management of cancer pain. In: Cancer.

- Principles & Practice of Oncology. 4th ed. ed. by DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA, J.B. Lippincott Co. 1993; 2417.*
- 2) Twycross RG. *The fight against cancer pain. Annals of Oncology 1994; 5: 111.*
 - 3) Twycross RG. *Pain relief in cancer. Clinics in Oncology 1984 Mar: 6.*
 - 4) Fields HL, Martin JB. *Pain. Pathophysiology and management. In: Harrison's principles of internal medicine, 13th ed. ed. by Isselbacher KJ et al, McGraw-Hill Inc. 1993: 44.*
 - 5) World Health Organization. *Cancer pain relief. World health Organization, Geneva 1986.*