

척수손상 후 발생한 중추성 통증의 치험

- 증례 보고 -

충남대학교 의과대학 마취과학교실

이미정 · 김혜자 · 이원형 · 신용섭 · 최세진

= Abstract =

The Treatment of Central Pain after Spinal Cord Injury

- Case reports -

Mi Jung Lee, M.D., Hae Ja Kim, M.D., Won Hyung Lee, M.D.
Yong Sup Shin, M.D. and Sae Jin Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, Chungnam National University College of Medicine, Taejeon, Korea

Central neuropathic pain may occur in 10~20% of the patients after spinal cord injury. The central pain syndrome include spontaneous continuing and intermittent pain as well as evoked pain. The pain is evoked by non-noxious stimulation of the region (allodynia) and repeated stimulation (wind-up phenomenon).

Four patients were referred suffering from severe pain, allodynia and hyperaesthesia after spinal cord injury. They had received conventional treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroid, anticonvulsant, antidepressant and rehabilitation which failed to provide pain relief.

We administered combination of low doses of morphine and ketamine (10 mg) through the epidural catheter with other conventional therapy.

Satisfactory pain relief was achieved in each patient. The reduction of pain was not associated with severe side effects. The most bothersome side effect of ketamine was dizziness in one patient, only caused by bolus injection (ketamine 10 mg with normal saline 10 ml).

This suggests synergy from this combination that provides an alternative treatment for central pain.

Key Words: Analgesics: continuous epidural ketamine-morphine. Pain: central pain. Spinal cord injury.

척수손상 환자의 10~20%의 환자에서 중추성 통증이 발생한다¹⁾. 중추성 통증은 특정 자극에 의해 유발되는 통증 뿐 아니라 자발적이고 간헐적인 통증을 포함하며, 비 유해성 자극에 의해 그리고 반복적인 자극에 의해서 유발되어진다. 그리고 이러한 조건은 전적으로는 아닐지라도 중추에서의 N-methyl-D-

aspartate (NMDA) 수용체의 활성화에 의한 중추성 감각, wind-up, 그리고 통각 과민과 같은 척수로의 비정상적인 신경 과활성에 의해 매개됨이 알려져 있다. 그러므로 척수의 NMDA 수용체의 차단은 아편양 제제나 기타 중추성 통증에 이용되는 많은 다른 약물적, 수술적 및 전기적 방법만으로 충분하지 못한 여러 가지 통증에 있어서 중요한 치료법이 될 수 있다. 저자들은 척수 손상 후에 발생된 격심한 통증이 재활치료와 함께 보존적 치료에 의해 통증완화가

책임저자 : 김혜자, 대전광역시 중구 대서동 640
충남대학병원 마취과, 우편번호: 301-040
Tel: 042-220-7840~2, Fax: 042-220-7968

되지 않았던 4명의 환자를 NMDA 수용체 길항제인 ketamine과 소량의 morphine을 경막 외강에 혼합 주입함으로써 효과적인 통증치료를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1.

41세 된 남자 환자로 제 4 흉추의 형질 세포종(plasmocytoma)으로 정형외과에서 후측방 융합술(post-lateral fusion)을 시행 받았다. 수술 후 제 8 흉부 신경절 이하의 하지마비 및 VAS 9~10점 정도의 격심한 통증을 호소하였다. 통증의 양상은 저리고 시리며 전기를 쓰는 듯 한 통증이 약 10분 간격으로 발바닥으로부터 시작하였으며, 차가우면 악화되고 가온으로 완화되었다. 내과에서 경구용 항 전간제(gabapentin), steroid, MS contin, 항우울제 등의 치료를 시도하였으나 전혀 효과가 없어 통증치료실로 의뢰되었다. 치료를 위해 본 통증 치료실에서 제 3~4 요추간(intervertebral space)에서 경막 외 차단술을 시행하여 초회량으로 0.5% lidocaine 5 ml에 triamcinolone 80 mg을 섞어 주입한 후 이어서 morphine 0.5 mg, ketamine 10 mg을 생리식염수 10 ml에 혼합하여 경막 외강내 주입한 후 지속적으로 약물을 투여하기 위하여 경막 외 카테터를 거치하고 2일용 경막 외 주입장치(2 ml/hr)를 이용하여 0.5% lidocaine, 0.125% bupivacaine 혼합 용액에 ketamine 10 mg, morphine 2 mg, droperidol 1 mg을 하루의 투여량으로 정하고 이들을 혼합하여 주입하였다. morphine의 양은 처음 2 mg에서 시작하여 10 mg까지 통증변화에 따라 증감하였다. 또한 날마다 ketamine 10 mg을 생리 식염수 10 ml에 혼합하여 한 차례씩 경막 외강에 주입하였고 이미 투여되고 있던 약물인 amitriptyline 20 mg, 비스테로이드성 소염진통제인 nimesulide (mesulid[®]) 그리고 gabapentin 300 mg을 경구로 병용 투여하였다. VAS는 10점에서 3~4점 정도로 감소하여 점차 호전되다가 약 한달 후 다시 통증의 재발이 있어 경막 외 morphine의 하루 투여량을 30 mg까지 증량하였으나 전혀 호전이 없어 경막 외 카테터의 위치를 재조정하여 제 7~8 흉추간에 거치하자 통증이 완화되어 경막 외 morphine량을 다시 감량을 시작하고 다른 약물들은 그대로 유지하였다. 이후 VAS는 7점

정도로 호전되었으나 여전히 통증은 지속되었고, 환자는 신경질적인 반응을 보여 정신적인 요인으로 판단하고 amitriptyline을 항 우울 효과 용량인 50 mg까지 증량 하자 통증에 대한 호소가 급격히 감소하고 VAS는 2~3점 정도가 되었다. 이후 약물의 감량을 시도하여 경막 외강의 morphine 주입량을 2 mg으로 감량한 후 카테터를 제거하고 경구용 MS continue으로 교체하여 점차 줄여 나갔다. Amitriptyline 50 mg을 제외한 다른 경구 약물도 감량, 중단하고 VAS 1~2점 정도로 감소되어 재활의학과에서 보행훈련을 하여 현재 14개월째 통증 없이 보행을 하고있다. 치료 중 경막 외 ketamine이나 morphine 등의 약물에 의한 특별한 부작용은 볼 수 없었다.

증 례 2.

61세 된 남자 환자로 12년 전에 외상에 의한 제 2, 3 흉추 골절로 척수손상이 발생하여 제 3 흉부 신경절 이하의 마비 및 감각 소실과 VAS 2~3점 정도의 통증이 지속적으로 있어왔던 환자이다. 내원 수일 전 갑작스런 통증 악화가 발생하여 VAS 10점 정도의 극심한 하복부 통증, 요통, 둔부 통증, 양 하지의 타는 듯한 통증 및 매우 강한 사지 강직을 주소로 내원하여 본원 재활의학과에서 운동요법, 비스테로이드성 소염 진통제, gabapentin, amitriptyline 등의 보존적 치료를 받았으나 호전이 없어 본 통증치료실로 의뢰되었다. 치료로 먼저 제 9~10 흉추간에서 경막 외 차단술을 시행하여 초회량으로 0.5% lidocaine 5 ml에 triamcinolone 80 mg을 혼합 주입한 후 생리식염수 10 ml에 ketamine 10 mg과 morphine 0.5 mg을 혼합하여 주입한 후 경막 외 카테터를 거치하였다. 지속적인 약물주입을 위하여 2일용 주입장치(2 ml/hr)를 이용하여 0.5% lidocaine, 0.125% bupivacaine 혼합용액에 ketamine 10 mg, morphine 2 mg, droperidol 1 mg을 하루 용량으로 정하여 혼합 주입하기 시작하였다. 이에 더하여 통증이 심해지면 생리 식염수 10 ml에 ketamine 10 mg을 혼합하여 한 차례씩 경막 외강에 주입하였다. 이미 투여되고있던 amitriptyline, mesulid[®], gabapentin을 경구로 병용 투여하였다. VAS는 10점에서 2점 이하로 감소하였다. 그 후 morphine 0.5 mg까지 감량하여 치료 28일만에 morphine투여를 중단하고 경막 외강내에 0.125% bu-

pivacaine, 0.5% lidocaine에 ketamine 10 mg만을 투여 유지하여 통증이 호소가 없음을 확인하고 치료 76일 만에 카테터를 제거한 후 경구약물만을 유지하다가 점차 감량하여 투여중지하고 퇴원하여 현재 12개월째 통증호소 없이 타 재활병원에서 재활치료를 받고 있다.

치료과정 중에 ketamine주입 후 통증은 극적으로 해소되었으나 환자는 심하게 현기증을 호소하여 약 30분간 집중적인 관찰을 요했던 경우가 한 번 있었으나 그 후 부작용은 해소되었다.

증례 3.

27세 된 남자 환자로 3개월 전 교통사고로 제 5, 6 경추 골절로 척수손상을 입어 경추관절 고정술을 받았으나 사지마비와 함께 왼쪽 팔의 반사성 교감신경 위축증과 팔 전체에 심한 통증을 호소하여 재활의학과에서 증례 2와 같은 보존적 치료를 받았으나 호전이 없어 본 통증치료실에 의뢰되었다. 치료는 통증 부위에 따라 제 6, 7번 경추간에서 경막 외 차단술 시행하여 초회량으로 0.3% lidocaine 5 ml에 triamcinolone 40 mg을 혼합 주입하고 그 다음 생리식염수 10 ml에 ketamine 10 mg을 혼합하여 주입한 후 경막 외 카테터를 거치한 다음 2일용 지속적 경막 외 주입장치(2 ml/hr)을 이용하여 0.1% bupivacaine에 morphine 0.5 mg, droperidol 1 mg, ketamine 10 mg을 하루 투여용량으로 정하여 혼합 주입하였다. 이미 투여하고있던 gabapentin 300 mg을 함께 경구 투여하였다. morphine은 하루용량 1 mg까지 증량 하였다가 VAS가 1점 이하로 감소하여 점차 감량하여 0.2 mg 까지 감량한 후 18일만에 카테터를 제거하고 현재 4개월째 통증없이 재활치료를 받고 있다.

증례 4.

27세 된 남자 환자로 4개월 전 작업장에서 일을 하다 제 5, 6 경추 골절로 내원하여 수술을 받았으나 사지마비와 함께 양측 상지에 신경인성 통증이 심하여 재활의학과에서 보존적 치료를 받았으나 호전이 없고 통증이 점점 심해지자 본 통증치료실로 의뢰되었다.

치료는 제 6, 7번 경추간에 경막 외 차단술 하여 증례 3에서와 같은 치료를 하고 카테터를 거치한 다음 2일용 자동 주입장치 기구에 0.1% bupivacaine에

morphine 0.5 mg, droperidol 1 mg, ketamine 10 mg을 하루 투여용량으로 정하여 투여하고 하루 한 차례씩 따라 생리식염수 10 ml에 ketamine 10 mg을 혼합하여 환자에게 경막 외 투여를 하였다. 6일 후 통증과 저림이 없어져 카테터를 제거한 후 3개월째 통증없이 재활치료를 받고 있다.

고찰

척수손상 후 발생하는 통증은 수상 후 즉시 발생하는 경우도 있지만 대부분 수 주일에서 수개월 사이에 발생하며 수년이 경과하여 발생하는 경우도 있다²⁾. 보고자에 따라 다양하지만 그 발생빈도는 5~94%에 까지 이르며, 약 10~20%의 환자에서 난치성의 중추성 통증이 발생한다¹⁾.

척수손상 후 발생하는 중추성 통증의 임상적 특징은 척수로를 통해 매개되는 감각의 소실과 함께 동반되는 비정상적인 통증의 지각이며 이러한 통증은 자발적으로 지속되는 통증과 비정상적으로 유발되는 통증을 포함한다. 이러한 중추성 통증의 치료는 아편양제제로 치료하여도 대부분 좋은효과를 기대할 수 없으며 그 외에 비스테로이드성 소염 진통제, 아편양제제, 항진간제, 항우울제, steroid 등의 약물적 치료와 국소 마취제를 이용한 교감신경 차단 및 여러 수술적, 전기적 요법들이 이용되고 있으나 그 효과는 만족스럽지 못하다³⁾. 그 중 약물 주입 장치를 이용한 지속적인 척수강 내 또는 뇌실 내 약물 투여가 최근에 각광받는 또 다른 치료 방법이다⁴⁾. 오늘날까지 아편양 제제가 가장 자주 사용되는 약제이나 신경 손상에 의한 통증의 조절에서 아편양 제제의 역할은 논란의 여지가 있다⁵⁾. 이런 약물 주입 장치의 성공적인 결과는 중추성 통증의 기전을 매개하는 신경 화학물질들의 유용성에 의존하며, 최근의 연구들은 척수손상 후 중추성 통증의 신경 화학적 기초에 관심의 초점을 맞추고 있다.

흥분성 신경 전달 물질인 glutamate에 의해 활성화되는 중추성 NMDA 수용체는 척수(spinal cord) 및 시상을 포함하는 중추 신경계에서 유해 자극정보의 전달에 참여하며⁶⁾ NMDA 수용체의 활성화는 통증에 대한 중추성 감각을 초래하는 비정상적인 신경과활성의 유도 및 유지에 중요한 역할을 담당하고 있으며⁷⁾ 척수로부터의 비정상적 신경 과활성은 중추

성 통증의 발생에 주요 역할을 하게 된다⁹⁾.

Ketamine은 임상적으로 사용 가능한 NMDA 수용체 길항제중의 하나로 Eide등⁸⁾은 9명의 척수 손상에 의한 중추성 통증을 호소하는 환자에서 ketamine을 지속적으로 정주함으로써 지속적인 그리고 유발 통증이 완화됨을 보고 척수 손상에 의한 중추성 통증이 중추성 NMDA 수용체의 활성화에 의존함을 보고하였다. Hidenori등⁹⁾은 다른 보존적 치료에 불응하는 신경병증성 통증이 있는 환자에 경막 외강에 매우 소량의 ketamine (25 mcg/kg/hr)을 지속적으로 투여함으로써 장기적인 통증 완화를 보고하였으며 척수 후각에서의 중추성 감각의 역전에 정주보다는 경막 외 투여가 훨씬 효과적이었음을 주장하였다. 또한 Lin 등¹⁰⁾은 2명의 반사성 교감신경 위축증 환자에서 장기간에 걸쳐 요부 경막 외강내에 반복적으로 ketamine, morphine 그리고 bupivacaine을 혼합 투여함으로써 효과적인 통증 치료를 할 수 있었으며, 이들 약물들 상호간에 서로 상승작용이 있음을 보고하였다. 그 외에도 Walter¹¹⁾는 척추골절에 의해 신경근 압박으로 심한 신경병증성 통증을 호소하는 환자에 PCA를 통해 morphine을 정맥내로 투여하여 치료하였지만 통증완화에 효과가 없었던 환자에 경막 외강내로 ketamine 10 mg과 morphine 0.5 mg을 생리 식염수 10 ml에 혼합하여 투여하였더니 5분 이내에 VAS 10에서 3으로 통증이 감소되었고 이질통이 급격히 좋아지는 것을 보았다. 또한 이 논문에서 Walter는 ketamine과 morphine을 생리식염수에 함께 혼합하여 투여하는 것이 ketamine과 morphine을 따로 따로 투여하는 것에 비해 상승효과 더 크기 때문에 혼합투여 방법을 임상에 적용하는 것을 권장하고 있다.

저자들도 이에 따라 ketamine의 일시 투여량을 생리식염수 10 ml에 ketamine 10 mg으로 정하고 지속적 경막 외 주입의 하루 투여용량을 ketamine 10 mg과 함께 morphine용량은 0.5 mg에서 2 mg 사이로 치료 시작용량의 기준을 정하였다.

이렇게 NMDA 수용체 차단제는 이러한 작용 이외에도 아편양제제의 내성 유발을 억제하고 있다는 보고가 있다.¹²⁾ 최근에 알려진 morphine에 대한 내성 발생기전¹³⁾들을 보면 NMDA 수용체의 활성화, protein kinaseC의 전위 및 활성화, NO의 생산, NO-activated polysynthetase 활성화 등이 내성유발에 관여한다고 한다. 이리므로 ketamine과 함께 사용된 morphine이 소

량에서 별로 증감되지 않고 치료효과를 볼 수 있었던 것은 이러한 내성발생 억제에 의한 것으로 생각된다. 그 이외에도 말초조직으로부터 C 침해수용체 점유를 통해 충분한 빈도의 자극이 척수로 보내지면 NMDA 수용체를 통한 반응에 의해 뉴론의 반응성 향진이 유발되고 이것이 지속되면 단백질 합성에 의해 장기적인 반사성 향진이 일어난다. 그러므로 반사성 수축에 관여되는 근육에 근육통이 발생하게 되므로 미리 소량의 morphine 투여는 골극반사향진을 억제하여 반사성 근육통을 억제할 수 있어 이러한 만성통증 치료에 morphine을 함께 사용하는 것이 효과적이라고 생각한다¹⁴⁾.

통증 조절을 위한 ketamine의 전신적인 투여는 오심, 피로감, 현기증 등의 부작용 등에 의해 제한되어 왔다¹⁵⁾. Felsby등¹⁶⁾은 ketamine의 이러한 부작용들은 사용된 용량에 의존한다고 하였다. NMDA 수용체 길항제의 경막 외강내 그리고 척수강내 투여에 관한 몇몇 연구들이 있으나 지속적 투여에 관한 언급은 거의 없다. Hidenori등⁹⁾은 그의 임상보고에서 ketamine 0.3 mg/kg를 경막 외강에 단독 투여하였을 때 10분 이내에 두통과 오심이 발생하였다고 하였고, 이는 피할 수 없는 부작용임을 언급하였다. 이러한 부작용을 피하기 위해 그는 매우 소량의 경막 외 ketamine (25 mcg/kg/hr)을 이용하였으며 이 용량으로도 척수 후각 신경에서의 활성화된 NMDA 수용체의 충분한 차단이 가능하다고 보고하였다.

본 증례들은 여러 약물요법을 사용하여 치료를 시도하였으나 통증완화를 시킬 수 없었던 환자들로서 중추성 통증의 이러한 신경 화학적 기전에 기초하여 경막 외강에 국소 마취제와 함께 morphine, ketamine을 혼합하여 지속적으로 주입하였다. 국소 마취제와 morphine의 경막 외강내 주입은 Hidenori등⁹⁾이 이미 보고하였듯이 일시적인 통증의 완화만을 보였으며 ketamine의 경막 외 투여는 그 단독으로는 완전한 제통 효과를 보이진 못하였으나 소량의 국소 마취제 및 morphine과 함께 주입함으로써 국소 마취제와 morphine만을 투여하였을 때 보다 효과적인 제통 효과를 보였다. 또한 장기간 지속적으로 투여함으로써 이들 약물의 중단 이후에도 지속적인 제통 효과를 볼 수 있었으며 이는 위에서 언급했던 바와 같이 중추성 통증의 원인으로 추정되는 중추성 감각을 매개하는 NMDA 수용체의 활성을 그 길항제인 ketamine

이 차단함으로써 이루어졌다고 볼 수 있었다. 증례 1, 3, 4의 경우에는 별 부작용 없이 단독투여 및 지속적 주입이 가능하였으나 증례 2의 환자에서는 투여 후 수분 내 오심, 현기증이 발생하였고 이는 약 30분간 지속되고 소실되었으며 지속적인 주입에는 별 부작용을 나타내지 않았다. 이는 아마도 Felsby등¹⁶⁾이 보고한 바와 같이 사용된 용량과의 연관성으로 보여진다.

그러나 경막 외강내 ketamine투여는 아직은 의문점으로 남아 있는데 최근 ketamine에 첨가된 방부제인 chlorbutanol이 약간의 신경독성의 작용을 일으킬 수 있다고 보고되고 있다¹⁷⁾. 그러나 Brock의 동물실험에 의하면 benzethonium chloride가 첨가된 ketamine의 경막내 투여는 신경독성이 없다고 보고함에 따라¹⁸⁾ Walter의 통증치료실에서는 0.2 ml ketamine (10 mg ketamine)에 0.02 mg benzethonium chloride가 함유된 ketamine을 사용하여 경막 외강내에 투여하여 임상적용에 매우 안전하다고 보고하였다. 이에 따라 본 통증치료실에서도 같은 약물을 사용하여 치료하였다.

결론적으로 척수손상에 의해 발생한 중추성 통증의 치료 시 치료의 초기 단계에서부터 고식적인 치료에 더하여 중추성 감각을 차단하는 ketamine을 병용투여 하는 것이 중추성 만성 통증의 발생을 치료 및 예방하는데 효과적임을 알 수 있다. 그 투여 경로에 있어 경막 외강내 투여는 중추성 통증의 원인이 되는 활성화된 NMDA 수용체의 주요 작용부위인 척수에 가까우며, 전신적인 투여보다 소량의 ketamine만을 사용하여도 NMDA 수용체의 활성화를 차단할 수 있으므로 더욱 효과적이라 생각하며 ketamine 단독투여 보다 morphine과 함께 투여하면 두 약물의 상승 작용으로 소량을 사용하여 통증 제거할 수 있는 좋은 방법이라고 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Eide PK: Pathophysiological mechanisms of central neuropathic pain after spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998; 36: 601-12.
- 2) 김태오, 이강창 역: 증례로 배우는 통증치료. 서울, 군자출판사. 1996, pp84-94.
- 3) Bonica JJ: The management of pain. 2nd. Philadelphia, Lea and Febiger. 1990, pp264-83.

- 4) Harbaugh RE, Saunalers RL, Reeder RF: Use of implantable pumps for central nervous system drug infusions to treat neurological disease. *Neurosurgery* 1998; 23: 693-8.
- 5) Boivie J: Textbook of pain. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1994, pp871-902.
- 6) Dickenson AM, Sullivan AF: Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C fiber stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235-8.
- 7) 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.
- 8) Eide PK, Stubhaug A, Stenehjelm AE: Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery* 1995; 37: 1080-7.
- 9) Hidenori T, Miyuki M, Takasgi N, Hisasgi Y, Shigeo H: The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain* 1998; 75: 391-4.
- 10) TC Lin, CS Wong, FC Chen, SY Lin, ST Ho: Preliminary report: Long-term epidural ketamine, morphine and bupivacaine attenuate reflex sympathetic dystrophy neuralgia. *Can J Anaesth* 1998; 45: 175-7.
- 11) Walter DW, Chin SW, Shung TH: Epidural coadministration of ketamine and morphine attenuates the neuropathic pain; a case report. *The Pain Clinic* 1995; 8: 263-7.
- 12) Anton B, Marina K, Edwin Z: Prolongation of morphine analgesia by competitive NMDA receptor antagonist D-CPPene in rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 351: 299-305.
- 13) Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD: Cellular mechanism of Neuropathic pain, morphine tolerance, and their interaction. *Pro Natl Acad Sci* 1999; 96: 7731-6.
- 14) 오홍근: 통증의 생리. 통증의학. 서울, 군자출판사. 1995, pp15.
- 15) Eide PK, Stubhaug A, Øye I, Breivik H: Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995; 61: 221-8.
- 16) Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS: NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995; 64: 283-91.

- 17) Malinovsky JM, Lepage JY, Souron JY: Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 1993; 78: 109-15.
- 18) Brock-Utne JG, Mankowitz E, Kallichurum S, Dow-

ning JW: Effects of intrathecal saline and ketamine with and without preservative on the spinal nerve roots of monkeys. *S afr Med J* 1982; 61: 360-1.