

## 고용량과 저용량의 몰핀을 쓰는 말기 암 환자에서 임종 1주일동안 비교

연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학과, 국민건강보험공단 일산병원 가정의학과\*

조두연 · 차규진 · 염창환\* · 윤방부

### Abstract

### The Comparison between High Dose and Low Dose Morphine in Terminal Cancer Patients During the Last 1 Week to Death

Cho Doo-Yeoun, Cha Kyu-Jin, Yeom Chang-Hwan\*, and Yoon Bang-Boo

*Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine*

*Department of Family Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital\**

**Background:** Pain is one of the most feared consequences of cancer. 65~85% of cancer patients experienced severe pain, and sometimes high dose morphine is used to these patients. But many doctors still have 'opioid-phobia' and hesitate to use high dose morphine. We investigated the morphine therapy in terminal cancer patients during the last 1 week to death, and found any differences according to the morphine dosage.

**Methods:** 93 patients admitted to National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, department of family medicine for hospice care between September 2000 and the end of October 2001 and lived more than 1 week entered in the study. We investigated the demographic data, laboratory tests and sufficient dosage of morphine for pain control. According to the calculated dosage by OME (oral morphine equivalent), patients were divided into low dosage group ( $\leq 150$  mg/day) and high dosage group ( $>150$  mg/day). The chi-squared test were used to evaluate the influence of age, gender, tumor sites, metastasis and adverse effects of morphine.

**Results:** Mean age was  $65.0 \pm 13.1$  year in low dosage group and  $59.9 \pm 11.6$  year in high dosage group. 32 men (50.0%) and 32 women (50.0%) were included in low dosage group and 15 men (51.7%) and 14 women (48.3%) in high dosage group. Stomach was the most frequent tumor site and lung was the next. Metastasis were found 58 (90.6%) in low dosage group and 28 (96.6%) in high dosage group. In other palliative radiotherapy and adverse effects, there were no differences in both group.

**Conclusion:** During the last 1 week to death in cancer patients, there were no difference according to the morphine dosage. So we don't have to have 'opioid-phobia' in treating the terminal cancer patients.

**Key Words:** Terminal cancer patient, High dose morphine, During the last 1 week to death

서 론

통증은 암 환자에서 가장 두려운 증상중의 하나이다. 암 환자의 65~85%가 통증을 경험하였고, 이들 환자에서 때에 따라서는 고용량의 몰핀을 사용하기도 한다[1,2]. 그러나 많은 의사들은 아직까지 몰핀에 대해서 두려움을 가지고 있어, 통증 조절에 충분한 정도의 몰핀을 처방하지 못하고 있다. 이것은 통증 조절보다는 암 환자의 통증 양상과 몰핀에 대한 이해의 부족에서 오는 현상이다[3,4].

암 환자의 통증 빈도는 발생 부위와 암의 단계에 따라 다양하며, 진단 당시 30~40% 환자는 중등도 이상의 통증을 호소하였고, 말기 환자의 경우는 60% 이상이 중등도 이상의 통증을 가졌다[5]. 또 대부분의 환자는 1개 이상의 통증을 가지며, 4개 이상의 통증을 호소하는 환자도 1/3이나 되었다[6]. 의사들이 몰핀을 쓰는 데 주저하는 이유는 중독이나 호흡 중추 마비로 인해 환자의 생명을 단축시키지 않나 하는 이유가 대부분을 차지한다[3]. 특히 고용량의 몰핀을 쓰면 그것이 더 빠르지 않을까 생각한다. 그러나 실제로 외국 연구를 보면 암 환자에서 통증 조절을 위해 쓰는 경우 중독은 거의 없고, 고용량을 쓴다고 해서 환자의 생존

기간이 짧아지는 것은 아니다.

이에 저자 등은 암 환자에서 임종 1주일 동안을 기준으로 몰핀 사용에 대한 실태조사를 통해, 몰핀 용량에 따른 차이가 있는지의 여부를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 7월 1일부터 2001년 12월 31일까지 경기도 고양시 소재 일개 종합병원 가정의학과에 입원하여 1주일 이상 생존하였다가 임종한 말기 암 환자 93명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

대상이 된 환자의 인구통계학적인 자료, 임상 병리 검사, 몰핀 사용 용량 등을 조사하였다. 인구통계학적인 자료에는 나이, 성별, 암의 종류, 전이 부위, 과거에 받았던 암 치료를 조사하였고, 임상 병리 검사는 임종 1주일 동안 한 혈액 검사로 백혈구, 헤모글로빈, 중성구, 혈소판, 당, 나트륨, 칼륨, 알부민, 빌리루빈, 프로 트롬빈 시간, 활성부분 트롬보 플라스틴 시간, 간 효소 수치(SGOT, SGPT) 등을 기록하였으며, 흉부 X-선 사진을 통해 흉수나 폐렴 여부를 보았고, 치료 부

Table 1. The Clinical Parameters of Patients during Last 1 Week

---

Demographic data : Age, sex  
 Past history : Type of cancer, type of cancer therapy, metastasis,  
 Physical examination : poor Performance status (Karnofsky Performance status scale (≤50%)  
 Laboratory :  
 anemia (<10.0 g/dl), leukocytosis (>10,000/ μl), neutrophilia (>75%),  
 thrombocytopenia (<50,000/ μl), hyperglycemia (>140 mg/dl), hyponatremia (<135 mmol/L),  
 hyperkalemia (>5.5 mmol/L), hypocalcemia (>10.8 mg/dl),  
 hypoalbuminemia (≤3.0 g/dl), hyperbilirubinemia(≥2.0 mg/dl),  
 elevated SGOT (>38 IU/L), elevated SGPT (>43 U/L)  
 elevated creatinine (≥2.0 mg/dl), prolonged Prothrombin time (>13.5 sec),  
 prolonged activated Partial Thromboplastin time (>40.0 sec),  
 Chest PA : pleural effusion, pneumonia  
 Therapy for Cancer pain : Palliative Radiotherapy, morphine use

---

분으로서는 완화적 방사선 치료와 몰핀 사용 용량 등을 조사하였다. 몰핀은 사용 용량에 따라 OMS (oral morphine equivalent)로 계산하여 150 mg이하면 저용량 군으로, 150 mg 초과면 고용량 군으로 나누었다.

3. 통계

저용량군과 고용량군으로 나누어 나이, 성별, 암의 종류, 전이 부위, 몰핀의 부작용 등의 측면에서 두 군간에 차이가 있는지를 ch-squared test를 통해 분석하였다.

결 과

총 연구대상 93명중 저용량군이 64명(68.8%), 고용량군이 29명(31.2%)이었다. 평균 연령은 저용량군이 65.0±13.1세, 고용량군이 59.9±11.6세였고, 성별은 저용량군이 남자32명(50.0%), 여자 32명(50.0%), 고용량군이 남자 15명(51.7%), 여자 14명(48.3%)이었다. 암의 종류를 보면 두 군 다 위암이 제일 많았고, 그 다음으로 폐암 순이었다. 암 치료는 저용량군에서 고용량군에 비해 치료를 받지 않은 환자가 더 많았다. 전이 여부는 저용량군은 58명(90.6%), 고용량군은 28명(96.6%)에서 전이가 있었고, 특히 저용량군에 비해 고용량군은 뼈 전이 비율이 높았다. 그러나 통계학적인 두 군간의 차이는 없었다(Table 2).

혈액 검사와 흉부 X-선 사진상에서는 저용량군에 비해 고용량군이 높은 비율인 경우는 백혈구 증가증, 저나트륨혈증, 간효소 수치(SGPT) 증가, 폐렴과 흉수 등이지만 두 군간에 통계학적인 차이는 없었다. 반대로 저용량군이 고용량군에 비해 높은 비율인 경우는 빈혈, 중성구 증가증, 혈소판 감소증, 혈당 증가, 저알부민혈증, 고빌리루빈혈증, 크레아틴 상승, 프로트롬빈 시간 연장, 활성부분 트롬보 플라스틴 연장 등이었지만 역시 두 군간에 통계학적인 차이는 없었다(Table 3).

완화적 목적의 방사선 치료 면에서는 고용량군이 3명(10.3%)이었고, 저용량군이 5명(7.8%)으로 나왔고,

Table 2. The Comparison of Demographic Data and Medical History between High Dose and Low Dose Morphine in Terminal Cancer Patients During the last 1 Week to Death No(%)

Characteristics	Low dose	High dose
Age (mean±SD years)	65.0±13.1	59.9±11.6
Sex		
Male	32 (50.0)	15 (51.7)
Female	32 (50.0)	14 (48.3)
Cancer type		
Stomach	15 (23.4)	7 (24.1)
Lung	11 (17.2)	4 (13.8)
Liver	1 ( 1.6)	2 ( 6.9)
Breast	2 ( 3.1)	1 ( 3.4)
Cervix	2 ( 3.1)	
Colorectal	9 (14.1)	4 (13.8)
GB & CBD	6 ( 9.4)	2 ( 6.9)
Others	18 (28.1)	9 (31.0)
Cancer Therapy		
Surgery	20 (31.3)	13 (44.8)
Chemotherapy,		
Radiotherapy	15 (23.4)	9 (31.0)
None	29 (45.3)	7 (24.2)
Metastasis		
Yes	58 (90.6)	28 (96.6)
No	6 ( 9.4)	1 ( 3.4)
Site of Metastasis		
Lung		
Yes	9 (14.1)	8 (27.6)
No	55 (85.9)	21 (72.4)
Liver		
Yes	19 (29.7)	6 (20.7)
No	45 (70.3)	23 (79.3)
Brain		
Yes	4 ( 6.2)	3 (10.3)
No	60 (93.8)	26 (89.7)
Bone		
Yes	18 (28.1)	11 (37.9)
No	46 (71.9)	18 (62.1)
Other		
Yes	21 (32.8)	8 (27.6)
No	43 (67.2)	21 (72.4)

Table 3. The Comparison of Laboratory and Chest X-ray between High Dose and Low Dose Morphine in Terminal Cancer Patients During the Last 1 week to Death No(%)

Factors		Low dose	High dose	P-value
Laboratory				
Leukocyte (/mm <sup>3</sup> )	≤ 10,000	35 (54.7)	10 ( 34.5)	NS
	> 10,000	29 (45.3)	19 ( 65.5)	
Hemoglobin (g/dl)	< 10.0	36 (56.3)	13 ( 44.8)	NS
	≥ 10.0	28 (43.7)	16 ( 55.2)	
Neutrophil (%)	≤ 75%	9 (14.1)	6 ( 20.7)	NS
	> 75%	55 (85.9)	23 ( 79.3)	
Platelet (/mm <sup>3</sup> )	< 50,000	11 (17.2)	4 ( 13.8)	NS
	≥ 50,000	53 (82.8)	25 ( 86.2)	
Sugar (mg/dl)	≤ 140	31 (66.0)	17 ( 73.9)	NS
	> 140	16 (44.0)	6 ( 26.1)	
Na (mM/l)	< 135	27 (42.2)	15 ( 51.7)	NS
	≥ 135	35 (57.8)	14 ( 48.3)	
K (mM/l)	≤ 5.5	55 (85.9)	25 ( 86.2)	NS
	> 5.5	7 (14.1)	4 ( 13.8)	
Ca (mg/dl)	≤ 10.8	9 (34.6)	4 ( 36.3)	NS
	> 10.8	17 (65.4)	7 ( 63.7)	
Albumin (mg/dl)	≤ 3.0	55 (98.2)	24 (96.0)	NS
	> 3.0	1 (1.8)	1 ( 4.0)	
Bilirubin (mg/dl)	< 2.0	24 (58.5)	17 ( 77.2)	NS
	≥ 2.0	17 (41.5)	5 ( 22.8)	
Creatinine (mg/dl)	< 2.0	46 (79.3)	26 ( 96.3)	NS
	≥ 2.0	12 (20.7)	1 ( 3.7)	
Prothrombin Time	≤ 13.5	12 (30.0)	8 ( 53.3)	NS
	> 13.5	28 (70.0)	7 ( 46.7)	
PTT*	≤ 40	31 (81.6)	15 (100.0)	NS
	> 40	7 (18.4)	0 ( 0.0)	
SGPT(U/L)	≤ 43	40 (75.5)	15 ( 55.6)	NS
	> 43	13 (24.5)	12 ( 44.4)	
Chest X-ray				
Pleural Effusion	Yes	18 (29.0)	9 ( 31.0)	NS
	No	44 (71.0)	20 ( 69.0)	
Pneumonia	Yes	11 (17.7)	6 ( 20.7)	NS
	No	51 (82.3)	23 ( 79.3)	

NS : no significant

\*PTT: active Partial Thromboplastinin Time

Table 4. The Comparison of Palliative Radiotherapy and Morphine Dosage between High Dose and Low Dose Morphine in Terminal Cancer Patients During the Last 1 Week No(%)

	Low dose	High dose	P-value
Palliative Radiotherapy			
Yes	5 ( 7.8)	3 (10.3)	NS
No	59 (92.2)	26 (89.7)	
Morphine Dose (mg, mean ± SD)	104.4 ± 32.1	239.8 ± 10.8	<0.001

NS: no significant

Table 5. The Comparison of Side Effects of Morphine between High Dose and Low Dose Morphine in Terminal Cancer Patients during the Last 1 Week No(%)

	Low dose	High dose	P-value
Respiratory depression	2 (0.03)	2 (0.07)	NS
Mental change	1 (0.02)	2 (0.07)	NS

NS: no significant

두 군간에는 통계학적인 차이는 없었다(Table 4).

몰핀 사용후 부작용 측면에서는 호흡수 감소가 저용량군 2명(0.03%), 고용량군 2명(0.07%)으로 나왔고, 의식변화는 저용량군 1명(0.02%), 고용량군 2명(0.07%)으로 조사되었다(Table 5).

## 고 찰

말기 암 환자에서 통증은 굉장히 중요한 문제로 단숨에 간과할 수 있는 것이 못된다. 안락사를 원하는 많은 환자들은 고통 때문에 요구한다고 한다. 의학대사전에서는 통증을 정의하기를 "특수한 신경종말에 대한 자극에 의하여 생기는 다소 국소적인 불쾌, 고민의 감각 및 고통으로서 당사자는 그 원인을 피하려고 하기 때문에 통증이 신경에 대한 자극의 존재를 알려주는 역할을 하여 방어기구의 역할을 한다"고 기술하였다. 그러나 말기 암 환자에서의 통증은 단순한 조직

손상에 의한 반응으로 설명하기에는 어렵다. 즉 육체적 통증이외에도 정신적 사회적 영적인 통증이 다 관여한다[7]. 그래서 우리가 단순히 생각하는 용량의 몰핀을 가지고 통증 조절을 해서는 안되며, 말기 암 환자에서 고용량의 몰핀 사용은 통증 조절을 위해서 반드시 필요하다. 유럽에서는 100만 명 이상의 환자가 암성 통증으로 고통 받고 있으며, 이들 대부분은 부족한 몰핀 용량 때문에 만족스럽게 통증 조절을 받지 못하고 있다고 한다[3]. 우리 나라는 아직 정확한 통계 자료가 없어서 언급할 수 없지만 많은 환자에서 통증 조절이 잘 안되고 있으며, 일부 연구 자료에 의하면 암 환자 중 많은 수가 통증 조절이 안된 이유로 응급실을 내원한다고 보고하였다[8].

말기 암 환자에서 고용량 몰핀 사용이 필요한 이유는 암이 완치가 되는 것이 아니라 계속적으로 진행되기 때문에 그 만큼 통증은 심해지고, 통증의 양상도 다양하기 때문에 통증 조절을 위해서 몰핀 용량은 증가하게 되어 있다[9, 10]. 또 환자에 따라 몰핀이 흡수되어 작용하고, 대사되어 없어지는 과정에 따른 반응이 다르기 때문에 용량에 차이가 날 수 있다[4, 11~13]. 본 연구에서 몰핀의 부작용으로 판단되는 경우는 7명으로 호흡 감소가 4명, 정신 상태가 혼미한 경우가 3명이었다. 이 경우 모두 고용량을 사용한 환자에서 나온 것이 아니라 두 군에서 비슷하게 나왔으므로 몰핀 용량보다는 개인적인 성향일 것으로 생각된다. 특히 많은 논문에서 언급한 나이는 본 연구에서도 저용량을 쓰는 환자가 고용량을 쓰는 환자보다 평균 나이는 많지만 통계학적인 의미는 없었다. 그 외 두 군간에 조사된 여러 인자에서 통계학적인 차이는 없었다. 즉 고용량의 몰핀 사용이 환자에게 부작용이나 생명을 단축시키는 것은 아니라는 사실을 알 수 있다. 많은 의사들이 고용량 몰핀 사용을 꺼리는 가장 큰 이유는 환자의 생존기간을 단축시키는 것이 아닐까하는 문제인데 이 문제는 임상적으로나 윤리적으로나 중요한 문제이다[14, 15]. 그러나 실제적으로 몰핀 사용이 생명을

단축시키는 것이 아니므로 통증 조절을 목적으로 사용할 때 몰핀 용량에 대해서 크게 신경 쓸 필요는 없다 [16]. 말기 암 환자에서 생명과 직접 연결된 것은 몰핀 용량이 아니라 환자의 수행능력 상태와 그것과 연관된 몇 가지 인자라고 생각된다[17, 18]. 결론적으로 말기 암 환자의 통증 조절을 위해 고용량의 몰핀을 쓰는 것은 바람직한 처방이며, 환자의 삶의 질을 높이기 위해 통증 조절은 반드시 필요하다. 단 몰핀 사용으로서 생기는 부작용 등을 충분히 고려하면서 써야하고 몰핀 용량을 단계적으로 올려야지 한꺼번에 올려서는 안 될 것이다.

요 약

**배 경 :** 통증은 암 환자에서 가장 두려운 증상중의 하나이다. 암 환자의 65~85%가 통증을 경험하였고, 이들 환자에게 때에 따라서는 고용량의 몰핀이 사용되기도 한다. 그러나 많은 의사들은 아직까지 몰핀에 대한 두려움을 가지고 있어, 고용량의 몰핀을 쓰는 데 주저하고 있다. 이에 저자 등은 말기 암 환자에서 몰핀 사용에 대한 실태조사를 통해 몰핀 용량에 따른 차이가 있는지 여부를 알아보고자 하였다.

**방 법 :** 2000년 7월 1일부터 2001년 12월 31일까지 경기도 고양시 소재 일개 종합병원 가정의학과에 입원하여 1주일 이상 생존하였다가 임종한 암 환자 93명을 대상으로 환자의 인구통계학적인 자료, 임상 병리 검사, 몰핀 사용 용량 등을 조사하였다. 몰핀은 사용 용량에 따라 OME (oral morphine equivalent)로 계산하여 150 mg이하면 저용량으로 150 mg 초과면 고용량 군으로 나누어, 나이, 성별, 암의 종류, 전이 여부, 몰핀의 부작용 등의 측면에서 두 군간의 차이가 있는 지를 ch-square test를 통해 분석하였다.

**결 과 :** 평균 연령에서는 저용량군이 65.0±13.1세, 고용량군이 59.9±11.6세였고, 성별은 저용량군이 남자 32명(50.0%), 여자 32명(50.0%), 고용량군은 남자 15명

(51.7%), 여자 14명(48.3%)이었다. 암의 종류를 보면 두 군 다 위암이 제일 많았고, 그 다음으로 폐암 순이었다. 전이 여부에서는 저용량군 중 58명(90.6%), 고용량군 중 28명(96.6%)에서 전이가 있었다. 기타 완화적 목적의 방사선 치료나 부작용 측면에서 두 군간의 차이는 없었다.

**결 론 :** 암 환자에서 임종 1주일 동안 몰핀 용량에 따른 차이는 없었다. 그러므로 말기 암환자를 치료하는데 있어 고용량 몰핀 사용을 주저할 필요는 없다.

참 고 문 헌

1. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff A, Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. J Pain Symptom Manage 1994;9:372-82.
2. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, Portenoy RK, Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life. J Pain Symptom Manage 1990;5:83-9.
3. Zenz M, Willweber-Strumpt A, Opiophobia and cancer pain in Europe. Lencet 1993;341:1075-6.
4. Sawe J, High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clin Pharmacokinet 1986;11:87-106.
5. 통증. 염창환, 이경식, 이혜리, 홍영선. 완화의학-암 환자의 증상조절-. 초판. 서울. 군자출판사:33-61.
6. Pain. Kaye P. Symptom Control-In hospice & Palliative care-. 1st. Essex. Hospice education institute:216-24.
7. Saunders C, Sykes N. The Management of Terminal Malignant Disease. 3rd edn. London: Edward Arnold, 1993.
8. 허대석, 윤영호, 정주영, 김홍수, 김성혜, 신상도, 김중의, 오은경, 김노경. 암환자 응급진료의 현황 및 문제점. 한국호스피스, 완화의료학회지 1998;1: 14-22.
9. Kanner RM, Foley JM. Patterns of narcotic drug use in a cancer pain clinic. Ann N Acad Sci 1981;362:161-72.
10. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM. Disease progression and tolerance in the cancer pain patient.

- 2nd International Congress on Cancer Pain. J Pain Symptom Manage 1988;3(suppl):25
11. Bellville JW, FORREST wh, Miller E. Influence of age on pain relief from analgesics JAMA 1971;217:1835-41.
  12. Kaiko R. Age and morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 1980;28:823-6.
  13. Owen JA, Sitar DS, Berger L, Browell N, Duke PC, Mitenko PA. Agerelated morphine kinetics. Clin Pharmacol Ther 1983;34:364-8.
  14. Chater S, Viola R, Paterson J, Jardis V. Sedation for intractable distress in the dying-a survey of experts. Palliat Med 1998;12:255-69.
  15. Fondras JC. Sedation and ethical contraindication. Eur J Palliat Care 1996;3:17-20.
  16. Morina T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of High Dose Opioids and Sedatives on Survival in Terminally Ill Cancer Patients. J Pain Symptom Manage 2001;21:282-9.
  17. Diounne AD, Potvin D, Factors associatded with length of survival among 1081 terminally ill cancer patients. J Palliat Care 1995;11:20-4.
  18. Cristakis NA, Escarce JJ, Survival of Medicare patients after enrollment in hospice programs. N Engl Med 1996;335:172-8.