

암환자의 통증치료에 대한 Ultracet[®]의 유효성과 안전성

이효진* · 진선아* · 윤각원* · 양영준* · 박남환*
천재민* · 박남숙* · 윤환중*[†] · 조덕연*[†] · 김삼용*[†]

충남대학교 의과대학 *혈액종양내과, [†]암공동연구소

Efficacy and Safety of Ultracet[®] in Ambulatory Patients with Cancer Pain

Hyo Jin Lee*, Sun Ah Jin*, Gak Won Yun*, Yung Joon Yang*, Nam Whan Park*,
Jae Min Chun*, Nam Sook Park*, Hwan Jung Yun*[†], Deog Yeon Jo*[†], and Samyong Kim*[†]

*Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, [†]Cancer Research Institute, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Purpose: We aimed to investigate the efficacy and side effects of Ultracet[®] in relieving cancer pain in setting. **Methods:** Sixty-one cancer patients over 18 years old, who had cancer pain with or without medication, were enrolled. Pain and other variables were evaluated before and after treatment with Ultracet[®] for 2 weeks, using Korean version of Brief Pain Inventory. **Results:** Of 61 patients with assessable efficacy data, the maximum pain intensity (PI) experienced in a day were 5.18 ± 1.41 and 4.82 ± 1.94 , before and after treatment with Ultracet[®] respectively ($P=0.113$). The minimum PI experienced in a day were 1.2 ± 1.05 and 0.87 ± 1.35 , before and after treatment with Ultracet[®], respectively ($P=0.038$). The average PI experienced in a day were 3.65 ± 1.01 and 3.15 ± 1.73 , before and after treatment with Ultracet[®], respectively ($P=0.022$). The current PI were 3.63 ± 1.25 and 2.85 ± 1.94 , before and after treatment with Ultracet[®], respectively ($P=0.003$). Regarding the quality of life, only mood changed for the better in 49 patients who were treated with Ultracet[®] alone (1.98 ± 1.73 and 1.35 ± 1.15 , before and after treatment respectively; $P=0.046$). There were five (8.2%) adverse events associated with Ultracet[®] treatment. **Conclusion:** Ultracet[®] seems effective and safe in ambulatory patients with cancer pain. (Korean J Hosp Palliat Care 2006;9:101-105)

Key Words: Cancer, Pain, Analgesic agent

서 론

우리나라의 암 발생률과 사망률은 매년 증가하는 추세로 암은 전체 사망원인의 1위를 차지하고 있다.¹⁾ 암의 진단은 환자 및 가족들에게 죽음에 대한 두려움을 갖게 하며 다양한 증상을 유발하여 신체적, 심리사회적, 경제적 및 영적 안녕 상태를 저하시키고 삶의 질을 떨어뜨리게 된다.^{2,3)}

어뜨리게 된다.^{2,3)}

진행된 암환자들이 경험하는 고통 중 가장 두드러지게 나타나는 신체적 증상은 통증으로 말기 암환자의 70~80%가 경험하는 것으로 보고되고 있으며, 병이 진행될수록 통증의 유병률이 증가하고 환자의 삶에 지장을 초래하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 이러한 암성통증에 대한 조절의 필요성과 효과적인 관리를 위해 우리나라에서도 “암성통증관리 지침”이 제시되었으며, 적절한 평가 및 치료를 통해 70~90% 이상의 통증이 조절될 수 있다고 한다.³⁾

Ultracet[®]은 마약성 진통제인 tramadol hydrochloride 37.5 mg과 비마약성 진통제인 acetaminophen 325 mg으로

접수일: 2006년 7월 21일, 승인일: 2006년 11월 15일
교신저자: 김삼용
Tel: 042-280-7153, Fax: 042-257-5753
E-mail: frkim@cnu.ac.kr

이루어진 복합제제로 만성 통증, 수술이나 발치 후 통증에 우수한 효과와 안전성을 보이는 경구 복용이 가능한 약물로⁵⁻⁷⁾ 최근 임상에서 사용빈도가 증가되고 있다. 본 연구에서는 암환자의 통증조절에 있어서 Ultracet[®]의 효과와 안전성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 18세 이상의 암으로 진단을 받고 통증 조절을 목적으로 Ultracet[®]을 투여한 61명의 외래 환자를 대상으로 하였다. Ultracet[®]의 투여 용량은 통증의 정도, 기존의 복용 중인 약물, 환자의 나이에 따라 결정되었고 1주간의 약물 복용 후 통증조절 정도에 따라 용량이 조정되어 1일 최대 8정까지 투여하였다. 통증조절의 정도와 통증이 환자의 삶의 질에 미치는 영향에 대한 평가는 Korean version of Brief Pain Inventory를 사용하였으며 Ultracet[®]을 투여하기 전과 투여 후 2주가 경과한 시점에서 환자에게 직접 설문지를 작성하도록 하는 형태로 진행되었고 약물치료에 대한 부작용의 평가는 National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC) version 2.0을 이용하였다. 통계처리는 SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고 각 요소들에

대한 비교를 위해서는 t-test와 χ^2 test를 이용하였다. 통계적 유의수준은 P value가 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

1. 환자의 특성

대상환자의 연령은 19세에서 82세까지 분포하였으며 평균연령은 59.9세이었고 성별분포는 남자가 34명, 여자가 27명이었다. 환자의 진단은 폐암 11예, 위암 10예, 육종 7예, 대장암 5예, 췌장암 5예, 자궁 경부암 3예, 두경부암 3예, 림프종 3예, 담도암 3예, 원발부위 불명암 3예 등이었으며 기타 난소암, 유방암, 방광암, 간세포암과 전립선암이 해당되었다. 통증 조절을 위해 Ultracet[®]만을 사용한 환자는 49명이었고 이미 다른 약물을 복용 중이던 경우는 12명이었다(표 1).

2. Ultracet[®] 투여에 따른 통증 정도의 변화

대상환자에서 가장 심했을 때의 통증 정도(maximal pain intensity)는 Ultracet[®]을 사용하기 전후에 유의한 감소를 보이지 않았으나(5.18±1.41 vs. 4.82±1.94; P=0.113), 가장 약했을 때의 통증 정도(minimal pain intensity; 1.2±1.05 vs. 0.87±1.35; P=0.038), 환자가 느끼는 통증의 평균 정도(average pain intensity; 3.65±1.01 vs. 3.15±1.73; P=0.022)와 바로 지금 느끼는 통증 정도(current pain intensity; 3.63±1.25 vs. 2.85±1.94; P=0.003)는 유의하게 감소되었다(그림 1~4).

3. Ultracet[®] 투여에 따른 삶의 질 변화

Ultracet[®]을 이용한 통증조절 이후 통증이 환자의 일상

Table 1. Clinical characteristics of cancer patients.

Variables	n (%)
Mean age in years (± SD)	59.9±15.0
Sex	
Male	34 (55.7)
Female	27 (44.3)
Diagnosis	
Lung cancer	11 (18.0)
Stomach cancer	10 (16.4)
Sarcoma	7 (11.5)
Colorectal cancer	5 (8.2)
Pancreatic cancer	5 (8.2)
Uterine cervical cancer	3 (4.9)
Head and neck cancer	3 (4.9)
Non-Hodgkin's lymphoma	3 (4.9)
Cholangiocarcinoma	3 (4.9)
Cancer of unknown primary	3 (4.9)
Others*	8 (13.1)

*Others include 2 ovarian cancers, 2 breast cancers, 2 bladder cancers, 1 prostate carcinoma and 1 hepatocellular carcinoma

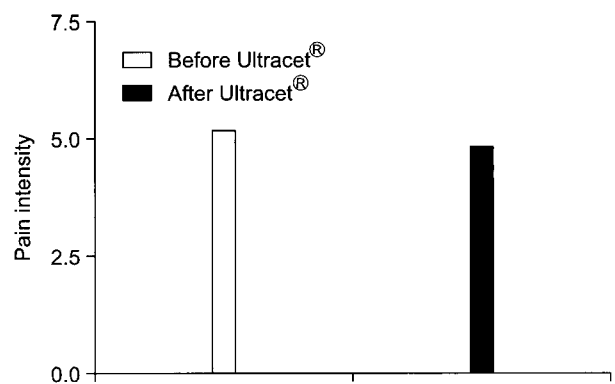


Fig. 1. Comparison of maximum pain intensity before and after ultracet[®] treatment (P=0.113).

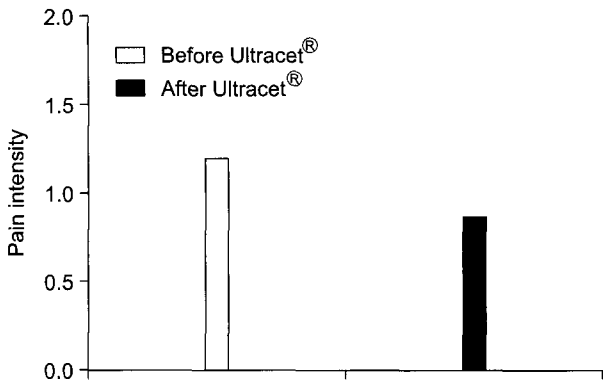


Fig. 2. Comparison of minimum pain intensity before and after ultracet[®] treatment (P=0.038).

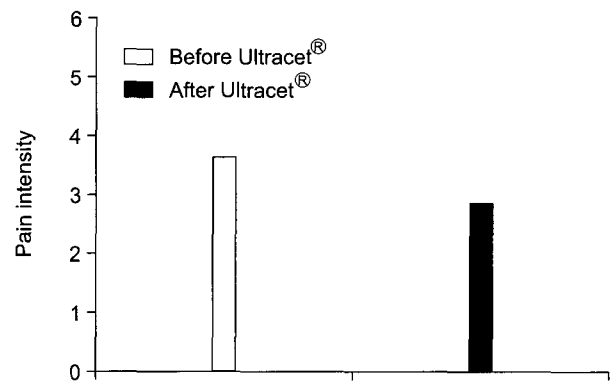


Fig. 4. Comparison of current pain intensity before and after ultracet[®] treatment (P=0.003).

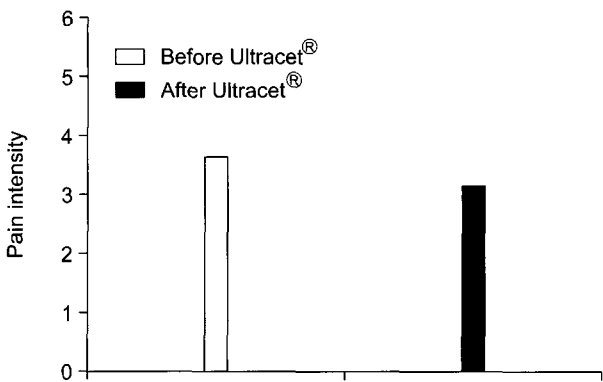


Fig. 3. Comparison of average pain intensity before and after ultracet[®] treatment (P=0.022).

고 찰

암 환자에서 통증은 악성 종양 자체, 다른 장기로의 전이나 치료와 관련되어 발생하는 것과 죽음에 대한 공포와 같은 심리적 불안감에 의해 통증에 대한 감수성이 증가되어 야기되는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 이러한 암성 통증은 진행된 암 환자들이 경험하는 가장 고통스런 신체적 증상으로 환자 및 가족들의 삶의 질을 저하시킴으로⁴⁾ 암환자들이 호소하는 통증의 조절에 대한 중요성이 대두되고 있다. 그러나 60~70%의 암환자들이 부적절한 통증관리를 받고 있고, 우리나라의 마약성 진통제의 사용량은 선진국에 비해 현저히 낮은 수준으로 마약성 진통제의 사용이 필요한 암환자들이 통증조절이 되지 않은 채 고통을 겪고 있다.^{3,11)}

진통제의 경구 투여법은 통증 치료에 있어서 언제, 어디서나 비교적 안전하게 사용할 수 있는 간편하고 비용도 절감할 수 있는 일차적인 방법이다. 임상에서 진통제로 사용되는 약물에는 스테로이드, 비스테로이드성 소염진통제, 마약성 진통제, 그리고 진통 보조제로서 항우울제나 항경련제, 신경이완제, 항히스타민제를 들 수 있으며 이중 통증의 발생 원인이나 통증 전달경로에 관여하여 진통 작용을 나타내는 진통제는 아편양 제제와 비아편양 제제로 나눌 수 있다. 비스테로이드성 소염진통제는 흔히 사용되는 비아편양 제제이고, 아편양 제제는 약한 아편양 제제와 강한 아편양 제제로 구분되어 각종 통증 조절에 사용되고 있다.⁴⁾ Ultracet[®]은 tramadol hydrochloride 37.5 mg과 acetaminophen 325 mg으로 이루어진 복합성 진통제로 만성 통증, 수술이나 발치 후 통증, 관절염 통증, 근섬유 통증 등에서 우수한 효과와 안

생활에 지장을 주는 정도는 일반적인 활동(2.53±1.47 vs. 2.28±1.77; P=0.231), 기분(2.05±1.74 vs. 1.55±1.66; P=0.073), 보행능력(1.38±1.87 vs. 1.18±1.78; P=0.219), 통상적인 일(2.28±2.1 vs. 2.03±2.09; P=0.249), 대인관계(1.4±1.56 vs. 1.1±1.6; P=0.154), 수면(1.42±2.07 vs. 1.35±1.63; P=0.774), 인생을 즐김(2.45±1.92 vs. 2.02±2.04; P=0.092) 등의 항목에서 모두 감소하였으나 유의성을 보이지는 못하였고, 통증 조절을 위해 Ultracet[®]만을 사용한 환자 49명을 대상으로 하였을 때에는 감정적 측면인 기분이 유의하게 개선된 소견을 보였다(1.98±1.73 vs. 1.35±1.15; P=0.046).

4. Ultracet[®] 투여에 의한 부작용

Ultracet[®]의 사용으로 인한 부작용은 전반적으로 경미하여 2도의 오심과 구토 각 1예와 1도의 변비, 소양증, 안면 홍조가 각각 1예씩 관찰되었으나 3도나 4도의 독성은 관찰되지 않았다.

전성을 보이는 약물로서,^{5-7,12,13)} 약한 마약성 작용을 가지는 tramadol hydrochloride는 중추신경계의 통증 전달 경로 내에서 serotonin과 norepinephrine의 재흡수를 차단하고, μ 수용체에 결합하는 마약성 효과를 통해 진통작용을 나타낸다.¹⁴⁾ Tramadol의 상용시작용량 100 mg은 모르핀 10 mg에 상응하는 효과를 보이거나 약리작용의 개시가 느려 중증 암성 통증의 조절에는 모르핀이 사용되는 것이 통상적이었으나 tramadol과 acetaminophen의 복합제제인 Ultracet[®]은 빠른 작용시간을 보여 30분 이내에 통증을 완화시키고 두 약물이 상승작용을 보이는 것으로 알려져 있다.^{4,15-17)} 또한 tramadol은 마약성 진통제에 의해 발생하는 이상반응의 발생 빈도가 다른 약물에 비해 낮은 것으로 알려져 있으며 특히, 호흡억제, 변비, 마약남용의 부작용이 적다.¹⁸⁾

본 연구에서는 외래에 내원하는 암환자들을 대상으로 암성 통증의 조절에 있어서 Ultracet[®]의 효과와 부작용에 대해 알아보하고자 하였다. Ultracet[®]의 사용 전후로 통증 강도를 비교하였을 때 가장 약했을 때의 통증 정도, 평균 통증 정도, 바로 지금 느끼는 통증 정도는 유의한 감소를 보였고, 가장 심했을 때의 통증 정도는 개선은 되었으나 유의성은 없었다. 본 연구에서 Ultracet[®]이 가장 심했을 때의 통증에 유의한 통증 조절 효과를 보이지는 못 했지만 이는 본 연구가 비교적 적은 수의 외래 환자만을 대상으로 2주의 짧은 기간만 사용되었다는 점 등이 고려되어야 할 것으로 생각된다. Ultracet[®]으로 통증을 조절한 후 통증이 환자의 일상생활에 지장을 주는 정도에 대해서는 일반적인 활동, 기분, 보행능력, 통상적인 일, 대인관계, 수면, 인생을 즐길 것 등의 항목에서 모두 감소하였으나 유의성을 보이지는 못하였고, 통증 조절을 위해 Ultracet[®]만을 사용한 환자 49명을 대상으로 하였을 때에는 감정적 측면인 기분이 유의하게 개선된 소견을 보였다. 이러한 감정적 측면인 기분의 개선은 통증이 조절됨으로써 환자가 심적으로 안정을 갖게 되고, 결국 삶의 질의 개선으로 이어질 것으로 생각된다. 따라서 암 자체에 대한 치료뿐만 아니라 통증 조절 또한 환자의 삶의 질 향상측면에서 강조되어야 할 것으로 생각한다. 부작용 측면에서 Ultracet[®]은 비교적 안전하여 약물복용 후 오심, 구토, 변비, 졸음, 어지러움, 두통 등이 있는 것으로 알려져 있다.^{19,20)} 본 연구에서 Ultracet[®]의 사용으로 인한 부작용은 전반적으로 경미하여 3도나 4도의 부작용은 관찰되지 않았고 오심 및 구토가 2도의 독성을 보였고, 변비, 소양증, 안면홍조가 1도의 독성을 보여서 암환자의 통증조절에 안전하게 사

용할 수 있음을 보여주었다.

결론적으로, Ultracet[®]은 외래환경에서 암환자의 통증 조절에 있어서 경구 복용이 가능하고 안전하게 사용할 수 있는 비교적 효과적인 약물로 생각된다.

요 약

목적: 외래에 내원하는 암환자들을 대상으로 암성 통증의 조절에 있어서 Ultracet[®]의 효과와 안전성에 대해 알아보하고자 하였다.

방법: 암으로 진단을 받고 통증 조절을 목적으로 Ultracet[®]을 투여한 61명의 환자를 대상으로 통증조절의 정도와 통증이 환자의 삶의 질에 미치는 영향에 대한 평가를 위해 Korean version of Brief Pain Inventory를 이용하였다. 약물의 안전성은 복용 후 나타나는 부작용 정도에 의하여 평가하였다.

결과: 대상환자의 평균연령은 59.9세였고 성별분포는 남자가 34명, 여자가 27명이었다. 환자의 진단은 폐암, 위암, 육종, 대장암, 췌장암, 자궁 경부암, 두경부암, 그리고 림프종 등의 순이었다. 대상환자에서 가장 심했을 때의 통증 정도는 Ultracet[®]을 사용하기 전후에 유의한 감소를 보이지 않았으나(5.18±1.41 vs. 4.82±1.94; P=0.113), 가장 약했을 때의 통증 정도(1.2±1.05 vs. 0.87±1.35; P=0.038), 환자가 느끼는 통증의 평균 정도(3.65±1.01 vs. 3.15±1.73; P=0.022)와 바로 지금 느끼는 통증 정도(3.63±1.25 vs. 2.85±1.94; P=0.003)는 유의하게 감소되었다. Ultracet[®]의 사용으로 인한 부작용은 전반적으로 경미하여 2도의 오심과 구토 각 1예와 1도의 변비, 소양증, 안면 홍조가 각각 1예씩 관찰되었으나 3도나 4도의 독성은 관찰되지 않았다.

결론: Ultracet[®]은 외래환경에서 암환자의 통증조절에 있어서 안전하게 사용할 수 있는 비교적 효과적인 약물로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Korea National Statistical Office. Statistical handbook of Korea; 2002.
2. Foley KM. Treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985;313: 84-95.
3. 한국 호스피스·완화의료학회, 대한항암요법연구회. 암성통증 관리 지침. 군자출판사; 2001.
4. 이소우, 김현숙, 김시영, 홍영선, 김은경. 암성통증관리 만족도. 한국 호스피스·완화의료학회지 2003;6:22-33.

5. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001; 23:1429-45.
6. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004;4:521-7.
7. 정영수, 김동기, 김문기, 김형준, 차인호, 한무영 등. 수술 후 급성 동통에 대한 tramadol/acetaminophen과 codeine/acetaminophen/ibuprofen의 효과 발현시점과 진통효과의 비교. *대한구강악안면외과학회지* 2004;30:143-9.
8. Banning A, Sjogren P, Henriksen H. Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991;45: 45-8.
9. Daul RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913-8.
10. 이원희. 말기 암환자의 총체적 고통. *한국 호스피스·완화의료학회지* 2000;3:60-73
11. 윤영호. 일차 진료에서 암환자의 통증관리. *가정의학회지* 2001; 22:29-42.
12. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-45.
13. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 non-steroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:150-6.
14. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:257-64.
15. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001;48:79-81.
16. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. *Life Sci* 1996;58:PL23-8.
17. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol//acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003;28:13-7.
18. Shipton EA. Tramadol-present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:363-74.
19. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. 2004;31:2454-63.
20. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25:1123-41.