

Original Article

아편유사제 복용 중인 암성 통증 환자들에서 경구 Oxycodone/Naloxone으로 전환 후 발생한 금단증상

김정훈 · 송하나 · 이경원 · 강정훈

경상대학교병원 혈액종양내과

Opioid Withdrawal Symptoms after Conversion to Oral Oxycodone/Naloxone in Advanced Cancer Patients Receiving Strong Opioids

Jung Hoon Kim, M.D., Haana Song, M.D., Gyeong-Won Lee, M.D. and Jung Hun Kang, M.D.

Department of Hematology-Oncology, Gyeongsang National University Hospital,
Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Purpose: Oral naloxone is combined with oxycodone to alleviate or prevent opioid-induced constipation in cancer pain patients. However, there is still concern that oral naloxone may precipitate opioid withdrawal symptoms in patients on opioids. We retrospectively investigated clinical characteristics of cancer patients who experienced opioid withdrawal symptoms. **Methods:** We reviewed medical records of all patients who were prescribed with oral oxycodone/naloxone at a tertiary cancer center from January 1, 2012 through December 31, 2016. Eligible patients were screened based on demographics, opioid and naloxone dosages, clinical manifestation and pain intensity. **Results:** Among a total of 1,641 patients, 10 patients were selected. Seven patients were male, and the average age was 68.1 years. The median dose of naloxone that induced withdrawal symptoms was 20 mg. Most common withdrawal symptom was shivering (seven patients) followed by cold sweating (five), and muscle twitching (five). Other symptoms included restlessness, fever, dizziness, and yawning. Pain was exacerbated from the median intensity of numeric rating scale (NRS) 3 to NRS 6. **Conclusion:** Opioid withdrawal symptoms may occur when switching to oral oxycodone/naloxone for cancer patients who have been treated with other strong opioids. A prospective, multicenter study on this issue should be conducted in future.

Key Words: Naloxone, Oxycodone naloxone combination, Substance withdrawal symptoms, Opioid analgesics

서 론

암은 국내에서 매년 22만명 이상 발생하고, 이로 인

해 사망하는 사람은 해마다 7만명이 넘으며, 전체 사망 원인 중 1위를 차지한다(1). 진행성 암환자들 중 80%에서 암성 통증을 호소하며, 아편유사제는 이런 암성 통증 조절에 필수적인 약제이다(2). 하지만 아편유사제의

Received April 18, 2017, Revised May 4, 2017, Accepted May 15, 2017

Correspondence to: Jung Hun Kang

Department of Hematology-Oncology, Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8063, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: newatp@naver.com

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

부작용으로 변비, 어지럼증, 소양감, 오심 등이 동반될 수 있다. 이 가운데 변비는 내성이 생기지 않는 부작용으로 심망, 구토, 식욕 부진 등 이차 효과를 가져와 환자의 삶의 질에 지속적인 악영향을 미친다(3). 강한 아편유사제를 복용하는 호스피스 병동 입원 환자 중 완화제를 복용하는 경우가 87%에 달하는 것으로 보고된 바 있다(4).

아편유사제 길항제인 naloxone의 정맥 주사제는 아편유사제 과량투여 했을 때 해독제로 사용된다. Naloxone은 중추신경계의 mu 수용체에 강한 결합력을 보이지만, 결합 후에는 역작용제로 작용을 한다. 경구로 복용했을 때 간 초회통과 효과로 인해서 대사 비율이 97%를 넘기 때문에, 장관벽의 아편 수용체에 작용하여 진통효과를 억제하지 않으면서 변비를 완화시키는 효과가 있다(5,6). 한 연구에 의하면 경구로 naloxone을 5~120 mg까지 건강한 사람에게 복용했을 때 2% 이하에서만 흡수된다(6). 이 기전을 근거로 개발된 oxycodone과 naloxone 경구 서방형 제제는 아편유사제로 통증을 조절하는 중에 발생하는 변비 증상을 완화시키거나 예방하는 효과가 있음이 증명되었다(7,8).

하지만 간에서 일차 대사 비율은 개인 차가 있고 무엇보다도 경구로 복용하는 naloxone 안전 용량 범위가 확립되어 있지 않기 때문에, naloxone이 혈액 뇌 장벽을 통과하여 기존에 아편유사제를 복용하던 환자에게는 금단 증상이 생겨날 우려가 있다(5,9,10). Wong A 등은 오스트레일리아의 독성 정보센터에 보고된 약물부작용 사고 예들을 수집한 연구에서 장기간 아편유사제를 복용 중이던 환자 중에 금단 증상이 발현한 예가 9명 있었다고 발표한 바 있다(11). 저자들도 이미 간문맥 혈전이 동반된 위암 환자에서 oxycodone/naloxone을 복용한 후 금단증상이 발생한 예를 보고하였다(12). 하지만 국내에서는 저자들의 보고 이외에는 oxycodone/naloxone 경구 제제에 의한 금단 증상에 관한 보고나 연구는 없는 실정이다.

본 연구는 암성 통증 조절을 위해 다른 아편유사제를 복용 또는 투여하다가 여러 가지 이유로 서방형 oxycodone/naloxone 제제로 전환한 이후, 마약 금단증상을 경험한 암 환자들의 특성과 임상 양상을 파악하고자 함이 목적이다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

경남 지역 암센터에 2012년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 외래 방문, 혹은 입원했던 진행성 암환자들 중 통증조절을 위해 oxycodone/naloxone 경구 서방형 제제(상품명: 타진 정)를 투여 받은 환자 중 약제를 처음 복용한 시점의 입원 및 외래 기록을 조사하여, 이 중 주치의가 판단해서 금단 증상으로 판단했던 환자를 조사하였다. 이전에 이미 증례 보고된 사례는 본 연구 대상에서 제외하였다(12).

2. 연구 방법

모든 환자 정보는 후향적 의무기록 조사를 통해 수집되었다. 전체 경구 oxycodone/naloxone을 복용한 환자의 외래 및 입원 기록을 조사하였고 환자의 나이, 성별, 원인 암질환 등의 인구학적 요인들과 기존에 복용 중이던 아편유사제와 용량, 증상을 일으킨 oxycodone/naloxone 복합제제의 용량, 당시의 혈액 검사, 각각의 금단증상 양상을 조사하였다. 통증의 강도는 숫자평가등급(Numeric rating scale, NRS)으로 측정되었으며 증상이 전혀 없음이 0, 상상할 수 있는 가장 심한 통증은 10으로 정의되었다.

객관적 마약 금단척도(Objective Opioid Withdrawal Scale)의 13가지 증상인 하품, 콧물, 털세움, 눈물, 땀흘림, 손 떨림, 동공확대, 추워서 떨거나 웅크림, 근육경련, 안절부절, 구토, 복부경련, 우울증 등을 발현 여부를 중심으로 이외에 당시 환자가 호소하였던 증상을 함께 조사하였다. 투여된 진통제 용량은 하루에 필요한 경구 모르핀의 등가 용량(oral morphine equivalent daily dose, oMEDD) 표준화를 시켰다.

결 과

연구 기간 중 총 1,641명의 환자가 oxycodone/naloxone 서방형 제제를 투약 받았고, 이 중 마약 금단 증상으로 총 10예(0.6%)가 수집되었다. 3명은 외래 통원치료 환자였고, 7명은 입원 치료 중이었다. 7명이 남자(70%)였고, 평균 연령은 68.1세였다. 혈청 총 빌리루빈 수치나 혈청 ALT 수치가 비정상적으로 증가한 경우는 각기 2예에서 관찰되었다. Oxycodone/naloxone 투여 전에 사용했던 아편유사제로는 oxycodone 정맥 주사가 5예로 가장 많았으며, 그 외에 morphine 경구제와 경피형 fentanyl 패취 등

이 있었다(Table 1). 기존에 투여된 아편유사제의 평균 용량은 MEDD 105 mg이었다. 금단 증상이 일어난 환자들은 모두 oxycodone/naloxone을 처음 투여할 때 증상이 발생하였다. 투여된 naloxone은 10~60 mg (중앙값: 20 mg)이었다.

금단 증상 투여 전후의 통증숫자등급은 10예 모두에서 측정되었다. 금단증상 관련 통증 강도의 변화는 oxycodone/naloxone 투여 전 NRS 3에서 평균 NRS 6점으로 증가하였다(Table 2).

금단증상 중 오한이 10예 중 7예에서 나타나 가장 많이 나타난 증상이었으며 그 외에 식은땀, 전신 쇠약감,

근육경련, 복부경련(각 5예), 불안(4예), 열, 어지럼증, 의식혼란, 하품(각 2예)의 순으로 빈번하게 관찰되었다.

10명 중 5명의 환자는 금단증상 발생 전의 아편유사제와 동일한 용량을 투약 받고 회복되었으나 나머지 5명은 통증 조절을 위해 처음보다 더 높은 용량으로의 증량이 필요하였다.

고 찰

본 연구는 암성 통증 조절을 위해 사용했던 oxycodone/naloxone 복합 제제에 의해 발생한 아편유사제 금

Table 1. Patient Characteristics.

| Case | Sex | Age | Underlying condition | | Previously administering opioids | | | Rotated opioids | |
|------|-----|-----|----------------------|-----|----------------------------------|---------------------|------------|--------------------|-----------|
| | | | Primary cancer | PVT | Opioids | Route | oMEDD (mg) | Opioids | Dose (mg) |
| 1 | M | 62 | Pancreatic cancer | N | Oxycodone | Intravenous | 72 | Oxycodone/naloxone | 40/20 |
| 2 | M | 74 | Biliary cancer | Y | Oxycodone/naloxone | Oral | 45 | Oxycodone/naloxone | 60/30 |
| 3 | M | 68 | Biliary cancer | N | Oxycodone & morphine | Intravenous | 204 | Oxycodone/naloxone | 40/20 |
| 4 | M | 73 | Prostate cancer | N | Oxycodone & fentanyl | Intravenous & patch | 908 | Oxycodone/naloxone | 30/15 |
| 5 | M | 58 | Biliary cancer | N | Oxycodone | Intravenous | 90 | Oxycodone/naloxone | 30/15 |
| 6 | M | 55 | HCC | N | Morphine | Oral | 120 | Oxycodone/naloxone | 80/40 |
| 7 | F | 80 | Thyroid cancer | N | Fentanyl | Patch | 74 | Oxycodone/naloxone | 40/20 |
| 8 | F | 72 | Pancreatic cancer | Y | Oxycodone | Intravenous | 150 | Oxycodone/naloxone | 40/20 |
| 9 | F | 68 | Biliary cancer | N | Oxycodone | Oral | 30 | Oxycodone/naloxone | 40/20 |
| 10 | M | 71 | Biliary cancer | N | Fentanyl | Patch | 150 | Oxycodone/naloxone | 120/60 |

oMEDD: oral Morphine Equivalent Daily Dose, PVT: Portal vein thrombosis, HCC: Hepatocellular carcinoma.

Table 2. Pain Intensity Change and Opioid withdrawal Symptoms.

| Case | Change of pain intensity (NRS) | | Anxiety | Sweating | Shivering | Muscle twitches | Abdominal cramp | Yawning | Lacrimation | Piloerection | Rhinorrhea, vomiting, restlessness, tremor, mydriasis | Others |
|------|--------------------------------|----------------|---------|----------|-----------|-----------------|-----------------|---------|-------------|--------------|---|-----------------------|
| | Before rotation | After rotation | | | | | | | | | | |
| 1 | 1 | 8 | O | O | O | | O | O | | | | Dizziness, asthenia |
| 2 | 5 | 7 | | O | O | | | | | | | |
| 3 | 3 | 3 | | O | O | | O | | | | | Dizziness |
| 4 | 1 | 1 | | O | O | | | O | | | | |
| 5 | 2 | 2 | O | | O | | O | | | | | Palpitation, asthenia |
| 6 | 3 | 6 | O | | | O | O | | | | | Asthenia |
| 7 | 3 | 6 | | O | O | O | | | | | | |
| 8 | 3 | 3 | | | O | O | | | O | | | Asthenia |
| 9 | 5 | 8 | | | | O | | | | | | |
| 10 | 5 | 7 | O | | | O | O | | | | | |

NRS: Numeric Rating Scale.

단 증상에 관한 것이며, 국내에서는 이에 대한 연구 보고가 아직까지 없었다. 해외 문헌 중에서도 마약 금단 증상에 관한 연구는 희박하다. 이 중 가장 많은 예를 보고한 Wong A 등의 연구는 9예를 조사, 보고하였다(11). 보고된 총 9예 중에 약제를 첫 투여한 경우가 3예, 용량 증가 과정에서 5예, 1예는 경구 제제를 분쇄하여서 정주한 경우였다. 또한 이 9예는 암환자들을 대상으로 의무기록 조사했던 것이 아니고 독성 정보센터에 보고된 사건 예들을 수집한 조사였다.

이에 비해서 본 연구는 모든 환자가 암 환자에서 경구 oxycodone/naloxone 제제를 변형없이 그대로 복용하던 환자에서 발생했다는 것이 큰 차이점이라고 할 수 있다. 진행성 암환자의 대부분에서 통증조절을 위해 아편 유사제를 복용하고 있고, 이 중 일부는 여러 이유로 인해서 경구 oxycodone/naloxone 복합제로 전환을 하고 있다. 본 연구는 이런 임상적 상황에서 마약 금단 증상이 어느 상황에서든지 발생할 수 있음을 알려주는 첫 연구라는 것에서 의의를 찾을 수가 있다. 또한 후향적 연구임에도 불구하고 금단 증상 발생 전후의 통증 강도 변화를 기술한 것이 기존 연구와의 차이점이라고 할 수 있겠다.

본 저자들이 이전에 보고한 사례는 간문맥 혈전을 동반한 위암 환자였다. 이 연구에서 우리 저자들은 장에서 간으로 혈류가 전부 흐르지 않고, 혈관 사잇길 등을 통해 전신으로 복용한 naloxone이 흡수되면서 간 초회 통과 효과가 없어지면서 금단 증상이 생겼다는 가설을 제시하였다. 하지만 이번 연구에서 10명의 환자 중 2명만 간문맥 혈전 소견이 있었기에 현재로서는 혈관 사잇길을 통한 naloxone이 전신 흡수되는 것보다는 간 초회 통과 효과나 naloxone에 대한 민감도의 개인 차이에 의해 금단 증상이 나타나는 것으로 추정된다.

환자들의 금단 증상은 oxycodone/naloxone 복합제 투여 후 최소 90분에서 최대 6시간에 발생한 것으로 보고됐고, 약제의 급격한 감량은 하지 않고 단계적 감량을 위한 첫 단계로 oxycodone/naloxone을 투여했을 때 나타났다. 기존에 사용하던 약제가 투여 중지되었다더라도 약동학적 측면에서 적어도 수 시간 이상을 지속하는 것을 고려할 때 이번 연구에 보고된 환자들의 약제 농도의 감량에 의한 것보다는 naloxone에 의한 금단 현상으로 판단된다.

기존에 Oxycodone/naloxone 복합제를 oxycodone 단독과 비교했던 여러 전향적 임상시험들은 암성 통증 환자에서나 비암성 통증 환자들에서나 공히 금단증상의 유의

한 증가는 관찰되지 않았다고 보고했다(13,14). 그 연구들은 extended-release oxycodone/naloxone의 부작용 평가 기준으로 주관적 마약 금단 증상 스케일(the Subjective Opiate Withdrawal Scale, SOWS)을 적용하였는데 거의 모든 연구에서 실험군 및 대조군 양측 모두 SOWS 점수가 10 미만이었으며 유의한 차이가 없었다고 보고했다. 하지만 그 연구들은 모두 치료의 효과에 집중된 연구이고, 무엇보다도 환자 군의 크기가 제한적이기 때문에 드물게 나타날 수 있는 oxycodone/naloxone 복합제의 금단 현상의 부작용까지 그 연구 결과를 확대 해석하기에는 부족하다.

마약 금단 증상은 장시간 아편유사제를 복용하는 경우 중추신경계의 가소성 변화로 인해서 발생하는 것으로 알려져 있다. 만성적으로 아편유사제에 노출이 되면 이에 대한 생리적 대응 반응으로 교뇌 앞쪽에 위치한 청반에서 norepinephrine을 과량으로 분비를 하게 된다. 이 때 갑자기 복용되던 아편 유사제를 끊게 되면, 교감신경계가 항진되어 자율신경계 이상과 관련된 증상이 일어나게 되는 것이다(15).

금단 증상이 생겼을 때 치료 방법은 이와 관련된 연구가 없어서 정확하게 알려져 있지 않다. 발생 기전으로 추론해보면 아편유사제를 재투여하거나, 중앙 신경계에서 α -수용체에 작용하는 클로니딘과 같은 약제를 사용해 볼 수가 있다. 하지만 마약 금단 현상의 치료에 관한 것은 향후 이 주제에 관련된 전향적 연구를 통해서 밝혀져야 할 것으로 판단된다.

본 연구의 한계점은 후향적 조사이므로 증상 발현 양상과 시간적 상관관계, 아편유사제 보충치료에 의한 증상 소실, 기타 다른 병용 약제들과의 상호작용 가능성 여부 등의 자료가 일관적으로 상세하게 수집되지 못했다는 한계가 있다.

그리고 비록 전체 환자 처방 환자 대비 발생 빈도를 제시하기는 하였지만, 실제 발생 빈도보다 더 저평가되었을 가능성이 높다. 향후 이와 관련된 연구가 필요할 것으로 판단된다.

결론적으로 기존에 아편 유사제를 복용하던 환자에서 경구 oxycodone/naloxone으로 전환할 경우 마약 금단 증상이 발생할 수 있다. 향후 이와 관련된 전향적, 다기관 연구가 필요하다.

요 약

목적: 경구 oxycodone/naloxone 복합제는 아편유사제에

의해 유발되는 변비를 완화시키거나 예방하는 목적으로 사용되고 있다. Naloxone에 의해 oxycodone의 진통 효과가 상쇄되거나 금단증상이 나타난다는 보고는 거의 없었으나 저자는 실제 임상에서 몇몇 금단증상 예를 경험하였기에 이 환자들에 대한 조사 연구를 수행하였다.

방법: 2012년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 경남 지역 암센터에 방문했던 진행성 암환자들로 oxycodone/naloxone extended-release tablets를 투약 받고 마약 금단증상이 나타났던 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과: 연구 기간 중 경구 oxycodone/naloxone을 처방 받은 1,641명의 암 환자 중, 총 10예(0.6%)에서 마약 금단증상을 겪었다. 금단증상 관련 통증 강도의 변화는 oxycodone/naloxone 투여 전 NRS 3에서 평균 NRS 6점으로 증가하였다. 금단증상 중 오한이 10예 중 7예에서 나타나 가장 많이 나타난 증상이었으며 그 외에 식은땀, 전신 쇠약감, 근육경련, 복부경련(각 5예), 불안(4예), 열, 어지럼증, 의식혼란, 하품(각 2예)의 순으로 빈번하게 관찰되었다.

결론: Oxycodone/naloxone extended-release 복합제에 의한 마약 금단증상은 흔하지는 않아도 적은 수의 환자에서라도 나타날 수 있다. 향후 이에 대한 다기관, 전향적 연구가 필요하다.

중심단어: 날록손, 옥시코돈/날록손 복합제, 마약 금단증상, 아편유사제

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Oh CM, Kong HJ, Lee DH, Lee KH. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2014. *Cancer Res Treat* 2017;49:292-305.
2. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.
3. Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation

negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag* 2009;5:137-44.

4. Choi YS, Hong MH, Kim MJ. The role of opioid antagonists in constipation. *Korean J Hosp Palliat Care* 2001;4:113-21.
5. Pond SM, Tozer TN. First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:1-25.
6. Smith K, Hopp M, Mundin G, Bond S, Bailey P, Woodward J, et al. Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:360-7.
7. Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:48-53.
8. Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep* 2010;62:578-91.
9. Latasch L, Zimmermann M, Eberhardt B, Jurna I. Treatment of morphine-induced constipation with oral naloxone. *Anaesthesist* 1997;46:191-4.
10. Wilcock A. Prolonged-release naloxone can cause systemic opioid withdrawal. *Eur J Pain* 2009;13:1001; author reply 1002-3.
11. Wong A, Macleod D, Robinson J, Koutsogiannis Z, Graudins A, Greene SL. Oxycodone/naloxone preparation can cause acute withdrawal symptoms when misused parenterally or taken orally. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:815-8.
12. Kang JH, Lee GW, Shin SH, Bruera E. Opioid withdrawal syndrome after treatment with low-dose extended-release oxycodone and naloxone in a gastric cancer patient with portal vein thrombosis. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:e15-7.
13. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012;26:50-60.
14. Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:531-43.
15. Rehni AK, Jaggi AS, Singh N. Opioid withdrawal syndrome: emerging concepts and novel therapeutic targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12:112-25.