

돌발성 암성 통증 약물 선택 요인과 사용 경험: 의사 대상 설문조사

신진영, 심재용*, 서민석[†], 김도연[‡], 이준영[§], 황인규^{||}, 백선경[¶], 최윤선**

건국대학교병원 가정의학과, *연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학과, [†]가톨릭대학교 인천성모병원 가정의학과, [‡]동국대학교 의과대학 일산병원 혈액종양내과, [§]고려대학교 의과대학 의학통계학교실, ^{||}중앙대학교 의과대학 중앙대병원 혈액종양내과, [¶]경희대학교 의과대학 경희대병원 혈액종양내과, **고려대학교 의과대학 구로병원 가정의학과

Factors Influencing Pain Medication Preference for Breakthrough Cancer Patients and Their Application to Treatments: Survey on Physicians

Jinyoung Shin, Ph.D., Jae Yong Shim, Ph.D.*, Min Seok Seo, M.D.[†], Do Yeun Kim, Ph.D.[‡], Juneyoung Lee, Ph.D.[§], In Gyu Hwang, Ph.D.^{||}, Sun Kyung Baek, Ph.D.[¶] and Youn Seon Choi, Ph.D.**

Department of Family Medicine, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, *Department of Family Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, [†]Department of Family Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, Catholic University of Korea, Incheon, [‡]Department of Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University College of Medicine, Goyang, [§]Department of Biostatistics, Korea University College of Medicine, ^{||}Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, [¶]Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Medical Center, Kyung Hee University School of Medicine, **Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to assess the factors influencing the rescue medication decisions for breakthrough cancer patients and evaluate treatments using the factors.

Methods: Based on the results of an online survey conducted by the Korean Society of Hospice and Palliative Care from September 2014 through December 2014, we assessed the level of agreement on nine factors influencing rescue medication preference. The same factors were used to evaluate oral transmucosal fentanyl lozenge, oral oxycodone and intravenous morphine. **Results:** Agreed by 77 physicians, a rapid onset of action was the most important factor for their decision of rescue medication. Other important factors were easy administration, strong efficacy, predictable efficacy and less adverse effects. Participants agreed that intravenous morphine produced a rapid onset of action and strong and predictable efficacy and cited difficulty of administration and adverse effects as negative factors. Oral oxycodone was desirable in terms of easy administration and less adverse effects. However, its onset of action was slower than intravenous morphine. While many agreed to easy administration of oral transmucosal fentanyl lozenge, the level of agreement was low for strength and predictability of its efficacy, long-term durability and sleep improvement. **Conclusion:** Rapid onset of action is one of the important factors that influence physicians' selection of rescue medication. Physicians' assessment of rescue medication differed by medication.

Key Words: Cancer pain, Breakthrough pain, Opioid analgesics

Received September 8, 2017

Revised November 3, 2017

Accepted January 23, 2018

Correspondence to

Youn Seon Choi

Department of Family Medicine,
Korea University Guro Hospital, Korea
University College of Medicine, 148
Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308,
Korea

Tel: +82-2-2626-3275

Fax: +82-2-837-0613

E-mail: younseon@korea.ac.kr

서론

효과적인 돌발성 통증 조절은 암환자의 기능 유지와 삶의 질 향상을 위해 매우 중요하다(1,2). 기저 통증이 조절됨에도 불구하고 평상시의 통증을 넘어서 일시적으로 급격히 악화되는 돌발성 통증은, 하나의 원인이라기 보다는 암 자체, 암 치료 혹은 암과 무관한 다양한 원인으로부터 나타나는 것으로 알려져 있다(3,4). 그동안 돌발성 통증 조절이 미흡했던 이유에 대해 의사들의 관련 지식 부족이나 이에 대한 중요성을 깨닫지 못했기 때문으로 알려져 왔다(4,5). 하지만, 최근 연구에 따르면 돌발성 통증 약물에 대한 환자 교육과 속효성 진통제 처방 패턴에 영향을 주어 의사의 환자 평가와 교육, 속효성 진통제와 지속성 진통제의 동시 처방과 같이 보다 다각화된 요인으로 해석되어야 함이 제시되었다(6).

돌발성 통증은 지속성 약제와 더불어 속효성 약제로 조절한다. 경구 약제를 우선하여 사용하고, 입원환자의 경우 주사제를 사용하기도 한다(7). 암환자 돌발성 통증 조절을 위해 경점막 펜타닐 제형이 소개되면서 처방되고 있으나 아직 약제 경험이 부족하고 임상자료가 제한적이다(8). 이렇듯, 다양한 약물이 있음에도 아직까지 돌발성 통증 조절을 위한 약물 선택을 결정하는 요인과 진통제 투약 경험에 따른 약물의 평가 등에 대해서는 연구가 이뤄진 바 없었다.

본 연구는 암환자 돌발성 통증을 조절하기 위해 마약성 진통제 처방 경험이 있는 의사에게서 돌발성 통증 조절을 위한 약물 선택 시 고려하는 요인과 대표적 약물의 투약 경험을 설문조사를 통해 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 의사 대상 설문조사

본 연구 자료는 한국 호스피스 완화의료학회에서 2014년 9월부터 12월까지 전국의 의사대상으로 시행한 온라인 설문 결과를 받아 이차적으로 분석하였다(9). 자가 기입식 설문으로 시행되었고, 자발적으로 동의 후 설문문에 참여할 수 있도록 하였다. 대상자는 한국 호스피스·완화의료학회 회원으로서 한 달에 10명 이상의 암 환자에게 마약성 진통제를 처방하는 경력 3년 이상의 의사이다. 설문을 완료한 100명 중에 경점막 펜타닐 제형의 속효성 약물 처방 경험이 없는 20명, 경구 옥시코돈 처방 경험이 없는 3명과 모르핀 주사제 사용 경험이 없는 6인(이상 중복된 응답자 6명)을 제외한 77명을 최종 연구 대상자로 선정하였다.

설문은 한국 호스피스 완화의료학회 다학제로 구성된 8인의 연구자에 의해 고안되었으며, 돌발성 통증의 평가, 처방, 교육 방법 및 내용, 처방 시 고려하는 사항, 처방 경험 및 응답자 기본 정보

에 대한 33문항으로 구성되었다. 본 연구는 이 중 10문항의 응답 결과를 얻어 분석하였다. 돌발성 통증 조절을 위한 약물 선택 시 고려하는 사항에 대해서는 ‘빠른 효과 발현’, ‘강력한 효과’, ‘적은 부작용’, ‘투약의 편리성’, ‘장기간 지속적인 효과’, ‘용량 비례하여 예측 가능한 효과’, ‘많은 처방 경험’과 ‘풍부한 임상 데이터’의 총 9개 항목에 대해 조사하였다. 응답 방식은 각 사항에 동의하는 정도를 5점 척도로 표기하도록 하였다(1: 전혀 동의하지 않음, 2: 동의하지 않음, 3: 보통, 4: 동의함, 5: 매우 동의함). 또한 약물 사용 경험에 대해서는 대표적으로 처방되는 경점막 펜타닐 로젠지, 경구 옥시코돈, 주사제 모르핀에 대해 앞서 언급한 특성에 대한 동의 척도를 조사하였다.

본 연구는 이미 획득된 자료를 이용하고 설문조사 하여 수집된 정보가 개인정보보호법 제23조에 따른 민감 정보가 포함되어 있지 않아 강남세브란스병원 임상연구윤리위원회 심의 면제를 받

Table 1. Baseline Characteristics of Participants (N=77).

Characteristics	N (%)
Sex	
Male	42 (54.5)
Female	35 (45.5)
Age (yr)	
31~40	33 (42.9)
41~50	25 (32.4)
>51	19 (24.7)
Specialty	
Medical oncology	41 (53.2)
Family medicine	24 (31.2)
Internal medicine, Other	3 (3.9)
Anesthesiology	5 (6.5)
General surgery	2 (2.6)
Thoracic surgery	1 (1.3)
Gynecology	1 (1.3)
Workplace	
General ward	39 (50.6)
Palliative care ward	30 (39.0)
Long-term care facility	3 (3.9)
Out-patient clinic	5 (6.5)
Practice years as specialist	
≤10	41 (53.2)
11~20	19 (29.0)
21~30	13 (16.9)
>30	4 (5.0)
Average number of patients per month	
≤30	27 (35.1)
31~50	22 (28.5)
51~100	18 (23.4)
>100	10 (13.0)

Data are number (percentage).

았다(IRB no. 2015-0025-001).

2. 통계 분석

응답자의 특성은 응답자 수와 퍼센트로 나타내었다. 약물 선택 시 고려하는 9개 항목에 대해 동의 척도 중 '동의함'과 '매우 동의함'에 응답한 대상자 수를 퍼센트로 환산하여 막대그래프로 나타내었다. 동의 비율은 '동의함'과 '매우 동의함'으로 응답한 대상자 수를 더하여 퍼센트로 나타내었다. 돌발성 통증 조절을 위해 임상적으로 투약하는 경점막 펜타닐 로젠지, 경구 옥시코돈, 모르핀 주사제 사용 경험에 대한 질문의 동의 척도 중 '동의함'과 '매우 동의함' 빈도를 퍼센트로 환산하여 막대그래프로 나타내었다. 약물에 따라 T검정을 시행하여 항목별 응답률의 차이를 확인하였다. PASW Statistics 21.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

결과

응답자 77명의 특성은 Table 1에 나타내었다. 종양내과 전문의가 가장 많이 참여하였으며, 일반 병동에서 근무하는 형태가 가장 많았고, 전문의 10년 이내의 경력을 가진 응답자가 많았다.

전체 대상자가 돌발성 통증 조절 약물을 선택할 때 고려하는 사항으로 응답한 내용을 Figure 1에 나타내었다. 본 연구 대상자는 '빠른 효과 발현'을 가장 중요한 돌발성 통증 조절 약물의 선택

요건으로 생각하였다(동의 비율: 100%). 그 외, 투약 시 편리성(95%), 강력한 효과(94%), 예측 가능한 효과(89%), 적은 부작용(86%)이 중요하다고 응답하였다. 추가적으로, 해당 약물의 처방 경험이 많다거나(83%) 충분한 임상 자료가 있는 것(77%)도 약물 선택 시 고려하는 요인이라고 대체로 동의하였다. 장기간 지속적인 효과가 나타나는 것(67%)이나 수면장애 개선 효과(53%)에 대해서는 상대적으로 낮은 동의율을 보였다.

돌발성 통증 조절 약물의 사용 경험을 앞서 질문한 9개의 항목에 따라 분류하여 Figure 2에 나타내었다. 주사제 모르핀은 빠른 효과(P=0.038)와 강력한 효과(P=0.022), 예측 가능한 효과(P=0.040)에 있어 높은 동의를 얻었다. 반면, 다른 약제에 비해 투약의 편리함(P=0.045)이나 적은 부작용(P=0.016)에 대해서는 응답자 동의율이 낮았다. 경구 옥시코돈은 주사제 모르핀만큼 풍부한 임상 경험 및 임상 자료를 가지고 있다고 응답하였다(P>0.05). 투약의 편리함(P=0.045)이나 적은 부작용(P=0.016)이 타 약제보다 우수한 것으로 응답하였다. 다만, 빠른 효과(P=0.038)에 대한 동의율이 낮았다. 경점막 펜타닐 제형은 용량에 따른 예측 가능한 효과(P=0.040), 장기간 지속적인 효과(P=0.009), 수면장애 개선 효과(P=0.032)에는 응답자의 동의율이 낮았다(Figure 2).

고찰

본 연구를 통해 연구 대상자들은 돌발성 통증 조절을 위한 약물

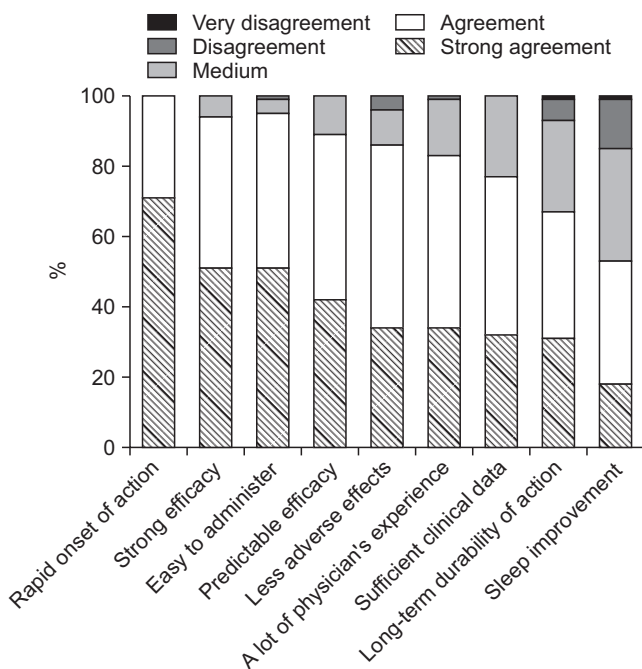


Figure 1. Physician's attributes to select medications for the breakthrough cancer pain management.

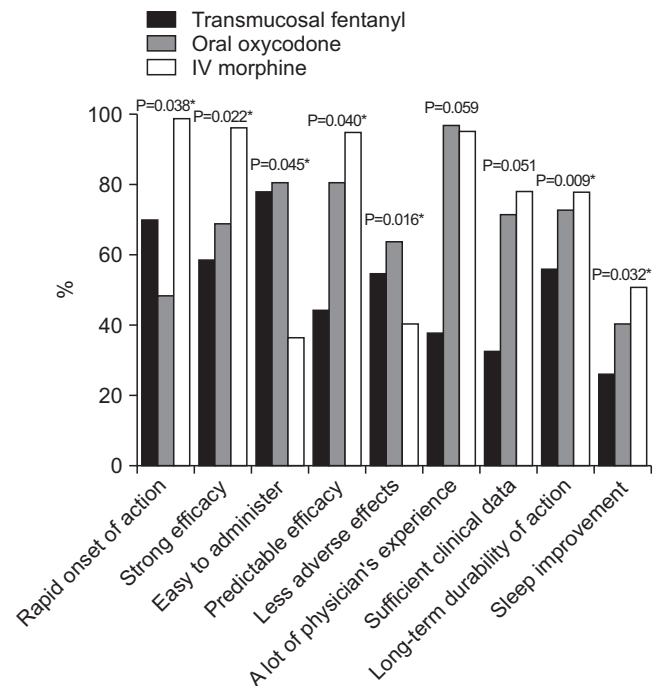


Figure 2. Physician's experience of breakthrough cancer pain medications. P-value was analysis by t-test. * P<0.05.

선택 시 '빠른 효과'를 가장 중요시 하는 것으로 확인하였다. 또한 각 약물에 대한 평가 항목의 응답 차이가 커서, 각 약물의 특성을 다르게 인식하고 있음도 확인할 수 있었다. 연구 대상자는 9개 평가 항목 중 효과 측면을 중요시하는 경향이 있었으며, '장기간 지속적인 효과'와 '수면장애 개선' 항목을 제외하고는 80% 이상으로 동의 척도가 높아 다양한 기준을 충족하는 약제를 원하는 것으로 확인되었다.

최근 국내 연구에서 암환자들은 돌발성 통증을 참거나 가볍게 문지르기 등과 같이 약제 이외의 방법으로 조절하기도 하지만, 70%의 환자는 진통제를 투약하는 것으로 나타났다(10). 약제를 투약하는 환자 중 96%는 세계보건기구 진통제 사다리의 3단계에 해당하는 강한 마약성 진통제를 사용하였다. 이들은 경구 옥시코돈(32.1%), 경점막 펜타닐 제형(31.3%)을 주로 투약하였으며, 모르핀 주사를 사용하는 경우(12.2%)가 그 다음을 차지하였다(10). 이 연구에서도 경구 옥시코돈과 경점막 펜타닐 제형의 약제의 빠른 효과와 적은 부작용과 같은 의사의 선호도가 반영되었을 수 있다. 또한, 최근 무작위 배정 연구에서, 모르핀 피하 주사와 펜타닐 설하정을 비교했을 때, 효과 및 부작용에서 두 약제가 유사하나 투여 경로의 차이로 환자는 설하정을 선호하였다(11). 본 연구는 의사 대상 설문이지만 앞선 연구와 같이 환자의 선호도가 반영되었을 것으로 생각된다.

오랜 기간 사용되어 온 주사제 모르핀이나 경구 옥시코돈에 비해 경점막 펜타닐 제형은 2008년 국내에 소개되어 상대적으로 임상 경험은 많지 않다. 펜타닐 성분을 기본으로 빠른 효과의 발현을 위해 투여 경로, 약물의 흡수 속도에 주목하여 케라틴 형성이 되어 있지 않은 볼점막, 혀 밑 점막과 코내 점막으로 투여하는 약제가 개발되어 사용 중이다. 이들은 간에서의 초회 대사 과정(first-pass metabolism)이 생략되어 치료적 효과를 신속히 할 수 있는 장점이 있다(12). 마약성 진통제는 서로 다른 성분과 제형이라고 해도 동등 역가 투여 시 통증 감소 효과가 유사하다고 알려져 있다(13). 하지만, 약물 대사, 약동학적 특징, 부작용에 있어서는 개인에 따라 차이가 있을 수 있다(3,14). 따라서, 아직 임상적 경험이 충분하지 않고 기저 용량에 따라 투약해야 하는 용량이 결정되지 않은 경점막 펜타닐 약제를 처음 투약할 때에는 가장 낮은 농도로 서서히 증량하면서 개인에 따른 적정 용량을 결정해야 한다(15,16).

약제별로 이미 알려진 특성에 대해서 연구 대상자도 유사하게 경험하는 것으로 확인되었다. 예를 들어, 진통 효과 지속시간은 경구 옥시코돈은 4시간, 주사제 모르핀을 통증 시 주사할 경우 3.4시간인 반면, 경점막 펜타닐 제형은 1~2시간 지속되도록 한 약물이므로 연구 대상자도 이와 유사하게 응답을 하였다. 진통 시작시간 역시 경구 옥시코돈은 30분, 경점막 펜타닐 제형은 15

분 소요되는 것에 비해 주사제 모르핀은 정맥내 주사 즉시 효과가 발현되는 바 알려진 약동학적 특징을 대상자도 경험하고 있음을 연구 결과로 확인할 수 있었다. 이 밖에도 의사의 돌발성 통증 약제 선택 시 주관적인 선호도와 우선 순위를 확인할 수 있었다는 점에서 본 연구가 의미 있다고 할 수 있겠다.

본 연구의 제한점으로는, 첫째, 전국 규모의 온라인 설문을 시행하였으나 연구에 참여한 77명의 응답 결과가 전체 의사를 대표할 수 없다. 또한 약제 사용에 대한 설문 도구가 개발되어 있지 않아 새로 고안된 설문에 대한 타당성이 확인되지 않았다. 아울러 돌발성 통증의 정의를 대상자마다 다르게 인식하고 있거나 적절한 도구를 사용하여 평가하지 않아 돌발성 통증을 암성통증과 구분하여 인식하지 못했을 가능성이 있다. 둘째, 대표적인 세가지 약제에 대해서만 설문조사를 하였으므로 다루지 않은 새로운 약제에 대해서 확대 해석할 수 없다. 향후 시판되어 사용되는 여러 약제에 대해 약물 선택 시 고려 사항과 사용 경험을 비교하는 후속 연구가 필요하다.

마지막으로, 약제 처방에 있어 고려해야 할 사항이 충분히 반영되지 않았다. 예를 들어, 환자의 상태에 따라 주기적으로 마약성 진통제가 필요한 환자에게는 경점막 펜타닐 제형보다는 보다 오랜 지속시간을 갖는 모르핀, 경구 옥시코돈 등의 약물이 권유된 다거나, 신장기능이 저하된 환자는 신경독성 대사산물의 축적이 우려되어 모르핀보다는 펜타닐 제형이 우선 고려하는 것, 환자 상태가 극도로 악화되어 약을 삼킬 수 없거나, 약제 비용 차이로 인해 선택할 수 있는 약제가 한정될 수도 있다(15). 따라서, 환자 선호도, 다른 약물과의 상호작용 등 약물 선택 시 고려해야 할 요인이 다양하므로 단순 비교만으로 특정 약제가 우월한 것으로 해석할 수는 없겠다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 의사 대상 설문을 통해 돌발성 통증 조절 약물 처방 시 고려하는 점뿐만 아니라, 대표적 약제의 사용 경험을 비교했다는 데에 의의가 있다.

결론적으로, 의사 설문조사에서 돌발성 통증 조절 약물의 선택 시 빠른 효과 발현, 투약 시 편리성, 강력한 효과, 예측 가능한 효과, 적은 부작용을 주요한 요건이라고 하였다. 돌발성 통증 조절 약제의 특성에 따라 의사의 사용 경험은 차이를 나타내었다.

감사의 글

본 연구는 한국 호스피스·완화의료학회로부터 자료를 받아 시행되었다.

요약

목적: 효과적인 돌발성 통증 조절은 암환자의 기능 유지와 삶의 질

향상에 매우 중요하다. 의사가 돌발성 통증 조절 약물 선택 시 고려하는 요인과 사용 경험에 대해 살펴보고자 한다.

방법: 2014년 9월부터 12월까지 한국 호스피스·완화의료학회에서 전국의 의사대상으로 시행한 온라인 설문 결과를 받아 이차적으로 분석하였다. 돌발성 통증 약물 선택 시 고려하는 사항으로 '빠른 효과 발현', '강력한 효과', '적은 부작용', '투약의 편리성', '장기간 지속적인 효과', '용량 비례하여 예측 가능한 효과', '많은 처방 경험'과 '풍부한 임상 데이터'에 5점 척도로 동의 여부를 조사하였다. 약물 사용 경험에 대해서는 경점막 펜타닐, 경구 옥시코돈, 주사제 모르핀에 대해 앞서 언급한 9항목의 동의 척도를 조사하였다.

결과: 77명의 응답자는 빠른 효과를 가장 중요한 돌발성 통증 약물의 선택 요건으로 생각하였다. 그 외, 투약 시 편리성, 강력한 효과,

예측 가능한 효과와 적은 부작용이 중요하다고 응답하였다. 주사제 모르핀은 빠른 효과, 강력하고 예측 가능한 효과가 있으나, 투약의 편리함이나 적은 부작용에 대해서는 응답자 동의율이 낮았다. 경구 옥시코돈은 투약의 편리함이나 적은 부작용이 타 약제보다 우수한 것으로 나타났다. 다만, 빠른 효과는 주사제 모르핀보다 낮은 동의를 받았다. 경점막 펜타닐은 편리하지만, 예측 가능한 효과, 장기간 지속적인 효과와 수면장애 개선 효과에서 낮은 동의를 받았다.

결론: 돌발성 통증 조절 약물의 선택 시 빠른 효과 발현을 최적의 조건으로 꼽았으며, 돌발성 통증 조절 약제에 따라 의사의 사용 경험은 차이를 나타내었다.

중심단어: 암성 통증, 돌발성 통증, 마약성 진통 약물

REFERENCES

- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.
- Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004;18:177-83.
- Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13:331-8.
- Breuer B, Fleishman SB, Cruciani RA, Portenoy RK. Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. *J Clin Oncol* 2011;29:4769-75.
- Mercadante S, Villari P, Casuccio A. An Italian survey on the attitudes in treating breakthrough cancer pain in hospice. *Support Care Cancer* 2011;19:979-83.
- Shin J, Kim DY, Lee J, Choi YS, Hwang IG, Baek SK, et al. Practice Patterns in Distinguishing Between Background Pain and Breakthrough Pain During Patient Education: a Korean Physician Survey. *J Cancer Educ*. Epub 2016 Sep 14.
- Zeppetella G. Impact and management of breakthrough pain in cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:1-6.
- Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD004311. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD004311.
- Seo MS, Shim JY, Choi YS, Kim DY, Hwang IG, Baek SK, et al. Physician's Attitude toward Treating Breakthrough Cancer Pain in Korea. *Korean J Hosp Palliat Care* 2017;20:18-25.
- Shin J, Cho SJ, Lee J, Choi YS. Validation of the Korean Version of the Breakthrough Pain Assessment Tool in Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2017;54:361-7.
- Zecca E, Brunelli C, Centurioni F, Manzoni A, Pigni A, Caraceni A. Fentanyl Sublingual Tablets Versus Subcutaneous Morphine for the Management of Severe Cancer Pain Episodes in Patients Receiving Opioid Treatment: A Double-Blind, Randomized, Noninferiority Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:759-65.
- Zucco F, Bonezzi C, Fornasari D. Breakthrough cancer pain (BTcP): a synthesis of taxonomy, pathogenesis, therapy, and good clinical practice in adult patients in Italy. *Adv Ther* 2014;31:657-82.
- Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol* 2008;19:44-8.
- Kim YC, Ahn JS, Calimag MM, Chao TC, Ho KY, Tho LM, et al. Current practices in cancer pain management in Asia: a survey of patients and physicians across 10 countries. *Cancer Med* 2015;4:1196-204.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
- Raphael J, Ahmedzai S, Hester J, Urch C, Barrie J, Williams J, et al. Cancer pain: part 1: Pathophysiology: oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med* 2010;11:742-64.