

J Korean Med Assoc 2011 July; 54(7): 739-746
 DOI: 10.5124/jkma.2011.54.7.739
 pISSN: 1975-8456 eISSN: 2093-5951
<http://jkma.org>

질병의 특성에 따른 진통제의 선택

윤 덕 미 | 연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

Analgesic therapy according to disease specific pathophysiology

Duck Mi Yoon, MD*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Duck Mi Yoon, E-mail: dmyoon@yuhs.ac

Received February 7, 2011 · Accepted February 21, 2011

This article reviews the pharmacologic management of osteoarthritis, low back pain, and neuropathic pain. In order to manage chronic pain appropriately, pharmacologic management, such as adequate drug selection, is the most important in clinical situations. Pain is classified as nociceptive, neuropathic, or mixed pain according to its mechanism. For effective pain control, we choose analgesics depending on adequate evaluation and understanding of the pathophysiology of pain. Nociceptive pain like osteoarthritis is controlled by acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and opioids according to the pain intensity. However, our recommendation for neuropathic pain is antidepressants and anticonvulsants as first line treatments. Low back pain arises from nociceptive and neuropathic mechanisms, classified as mixed pain syndrome. Therefore, the rational management of low back pain targets the different mechanisms of pain by combining agents with different mechanisms of action.

Keywords: Pain perception; Neuralgia; Drug therapy

서 론

통증조절을 위해 적절한 진통제를 선택 사용하는 것은 가장 중요한 일로서 일반적으로 질환이나 통증의 특성과 관계없이 통증의 정도에 따라 비스테로이드소염제(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID) 및 아편유사제가 흔히 사용되고 있다. 그러나 효과적인 통증조절을 위한 진통제의 선택은 통증의 기간, 해부학적인 위치, 환자의 연령 및 상태, 동반질환 유무, 통증의 성질 및 원인 등에 따라

달라져야 한다. 최근 통증 기전에 대한 연구가 활발해짐에 따라 진통제 선택이 질환 자체보다는 통증 기전에 따라 선택하는 것이 중요하다는 점이 강조되고 있다. 따라서 적절한 진통제 선택을 위해서는 통증에 대한 평가 및 통증 기전에 대한 이해가 필수적이다[1,2].

통증의 분류

통증은 지속기간에 따라 급성 통증과 만성 통증으로 구분

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

할 수 있다[1]. 급성 통증은 조직 손상이나 이에 의한 통각 수용체의 활성화에 의해 나타나며 외상이나 수술 등과 같은 외부자극에 대한 생체의 정상적인 방어 반응이다. 반면 만성 통증은 일반적인 질환의 경과 기간을 지나도 계속되거나 손상의 회복에 충분한 시간이 지난 후에도 계속되는 통증으로, 일반적으로 3개월 이상 지속되며 원인이 확실하지 않은 경우가 많고 활동력 감소 및 불면증, 우울증 등의 다른 증상을 동반하기에 삶의 질을 현저히 악화시키며 일반적인 진통제에 반응하지 않는 경우가 많다. 따라서 만성통증은 다른 질환의 증상이 아니라 그 자체를 질환으로 인식하고 적극적인 치료를 하는 것이 중요하다.

한편으로 통증은 신경 생리적 기전에 따라 침해수용 통증(nociceptive pain) 및 신경병증 통증(neuropathic pain)으로 분류된다[1]. 침해수용 통증은 침해 수용체에 침해 자극이 가해지고 그 자극이 척수, 시상, 대뇌와 같은 일반적인 통증 전달 경로를 거쳐 발생하는 통증을 말하며 체성 통증(somatic pain)과 내장통(visceral pain)으로 구분한다. 표재성 체성 통증은 피부나 점막 부위의 기계적, 화학적, 열 자극에 의해 발생하며 통증의 양상은 날카롭고, 찌르는 듯하고, 육신거리는 등 다양하나 국소 부위에 한정되어 나타난다. 심부 체성 통증은 관절, 인대, 근육 또는 근막을 자극함으로써 발생하는 것으로 무디고 쑤시는 듯한 통증이 나타나고, 국소적으로 나타나는 경우는 드물다. 특히 통증이 심할 경우 다른 부위로 전파되는 경향이 있어 연관통(referred pain)을 일으키는 경우가 많다. 내장통은 내장에 분포된 통각섬유에 의해 몸 속 깊이 느껴지는 둔한 통증을 말하는데 내장에 대한 통각섬유의 분포가 적기 때문에 통증 부위가 미만성으로 명확하지 않고 오심 및 구토 등 여러 가지 자율신경 증상을 동반한다. 횡격막의 중앙부, 심장막, 벽쪽 흉막과 벽쪽 복막 등은 내장 구조물에 속하면서도 체성신경의 통각섬유의 지배를 받고 있기 때문에 통증 부위가 분명하고 이런 통증을 벽쪽 통증(parietal pain)이라고 하며 내장통의 일종으로 분류한다. 이런 침해수용 통증은 염증이나 수술 또는 외상 등에 의한 조직손상과 관련이 있으며 골관절염의 통증이 여기에 속한다.

신경병증 통증은 신경계 손상이나 비정상적인 신경기능에 의해 야기되는 만성 병적 통증이며 최근에 체성 감각계

(somatosensory system)에 영향을 미치는 병변이나 질환에 의한 결과로서 발생하는 통증으로 새롭게 정의되었다. 통각수용 자극이 없는 상태에서도 나타나는 통증(spontaneous pain), 정상적으로는 통증을 유발하지 않는 자극에 의해 유발되는 이질통(allodynia), 유해 자극에 의해 통증이 증강되는 통각과민(hyperalgesia) 및 이상감각(paresthesia)이나 불쾌감각(dysesthesia) 등의 비정상적인 반응이 신경병증 통증의 특징이다. 중추형(central type)과 말초형(peripheral type)으로 구분할 수 있으며, 중추 신경병증 통증은 뇌종양, 뇌출혈, 척수구멍증(syringomyelia), 후천성면역결핍증후군 등과 같이 중추 신경 조직의 손상으로 척수, 뇌간, 시상, 피질을 자극하여 나타나는 통증을 말하며, 치료가 가장 어려운 통증의 하나이다. 말초 신경병증 통증에는 대상포진 후 신경통, 당뇨 신경병증, 복합 부위 통증 증후군 2형 등과 같은 말초 신경계의 이상에 의한 지속적인 통증이 해당된다. 요하지통이나 암성 통증은 침해수용 통증과 신경병증 통증의 성질을 동시에 가지는 혼합형 통증인 경우가 흔하며[3] 그 외에도 대부분의 만성통증은 모두 어느 정도 혼합형 통증의 성질을 나타낸다. 여기서는 통증의 성질에 따른 대표적인 질환을 중심으로 진통제 선택 가이드라인에 대하여 소개하고자 한다.

골관절염에서의 약물치료

골관절염은 가장 흔한 근골격계 질환이며 노인에 흔하므로 퇴행성 관절염으로 불리기도 하지만 단순한 노화현상에 의한 것은 아니다. 다양한 원인에 의해 관절 연골의 일차적인 손상이 발생하고 뼈와 인대 등 모든 관절 내부 조직에 손상이 발생하는 관절의 총체적인 질환으로 알려져 있으며 연골의 변성과 관절 변연부의 골 증식이 특징이다. 골관절염에서는 연골하골, 힘줄, 인대, 근육 등 관절 주변부 연부 조직의 염증 및 활액팽창 등에 의해서 침해수용 통증이 발생하며, 그 외에도 골막에서의 신경종말 자극이나 미세 골절 등도 통증의 원인이 될 수 있다.

골관절염에 대한 원인치료가 알려져 있지 않으므로 통증을 조절하여 관절기능을 정상화하는 것이 중요하다. 1995년

American College of Rheumatology에서는 골관절염에 대한 치료 권고안을 발표한 바 있으며[4,5] 그후 골관절염의 약물치료에는 단순진통제, 비스테로이드 소염진통제, 선택적 cyclooxygenase (COX)-2 저해제, 아편유사제 및 비아편유사제, 경과조절약제(drug modifying anti-osteoarthritis drug) 등이 사용된다[6]. 또한 관절강 내 스테로이드 주사, 히알루론산 주사, 및 capsaicin이나 NSAIDs를 국소적으로 바르는 국소치료제도 사용되고 있다. 골관절염에 대해 미국 류마티스 학회에서는 경증에서는 아세트아미노펜과 같은 단순 진통제를 사용하고 중등도 및 중증에서는 소염진통제 및 COX-2 저해제, 중증에서는 아편유사제를 사용하면서 증상에 따라 히알루론산 및 스테로이드 주사를 병행하는 단계적인 치료법을 추천하고 있다[4-7].

진통제의 선택은 아세트아미노펜이 골관절염의 경구치료제 중 가장 먼저 추천되는 약물이며 1일 4 g까지 투여한다. 아세트아미노펜은 NSAIDs와 비슷한 진통효과를 가지면서 위장관계 안전성이 크고 부작용은 현저히 적은 것으로 알려져 있다. 아세트아미노펜에 효과가 적은 경우 NSAIDs로 대치하거나 추가한다. NSAIDs는 중등도 이상의 통증이 있거나 염증이 동반된 골관절염에 가장 많이 사용되고 진통효과 및 환자의 순응도도 높다. 그러나 위장관계 부작용, 부종 등의 신장 합병증이 문제될 수 있고 노인 환자에서 동반된 고혈압, 협심증, 신장 질환, 위궤양 등의 다른 질환으로 사용이 어려운 경우도 많다. 가장 좋은 NSAIDs는 부작용이 적고 순응도가 높은 약제이지만 환자마다 다르므로 어떤 NSAIDs가 좋다고 말하기는 어렵다.

골관절염 환자에서 NSAIDs 처방 시 고려사항은 다음과 같다[6]. 1) 환자의 선호도 및 의사의 경험, 투약간격 및 비용을 고려하고, 2) 소량부터 시작하여 효과가 나타날 때까지 용량을 증량하고, 3) 최대용량에서 효과가 없으면 다른 약제로 변경한다. 4) 가급적 단기간 사용하고 장기간 사용 시 최소용량을 사용한다. 5) 부작용 발현을 항상 모니터링 한다. 6) 동시에 두 가지 NSAIDs를 사용하는 것은 효과는 없고 부작용만 증가하므로 피해야 한다.

위장관 부작용이 우려되는 경우 misoprostol과 proton pump inhibitor 제제가 함께 투여되어야 한다. 위장관 위

험도가 높은 경우 선택적 COX-2 저해제를 사용하기도 한다. 골관절염의 통증이 갑자기 심해진 경우나 아세트아미노펜과 NSAIDs의 효과가 불충분하거나 부작용으로 사용할 수 없는 경우 트라마돌 및 아편유사제를 사용한다. 트라마돌은 중추신경계에 작용하여 μ -opioid 수용체와 norepinephrine/serotonin 재흡수를 억제하여 강력한 진통작용을 가진다. NSAIDs와 달리 위장관이나 신장, 혈소판 부작용이 없다. 1일 400 mg까지 증량할 수 있으며 구역, 구토, 변비, 소변저류, 혼동, 기면, 현기증 등의 부작용이 자주 나타나고 노인에서 더 흔하다. 처음 사용시 하루 25 mg 정도의 소량에서 시작하는 것이 부작용을 줄이는데 좋으며 아세트아미노펜과 트라마돌의 복합제가 초기 투여에 더 편리하다.

만성 골관절염 환자에게 아편유사제는 통증이 심한 경우, 다른 약제에 제통 효과가 제한적인 경우 사용된다. 다른 약제에 비해 우수한 진통효과를 보이고 부작용이 적으며 장기간 사용하여도 내성이나 의존성은 드물게 발생한다. 국내에서 사용 가능한 아편유사제는 옥시코돈, 펜타닐 패취, 하이드로몰론 등이 있다. 종종 마약 사용에 대한 부정적인 시각이 효과적인 통증치료를 방해가 된다[7].

골관절염의 경과조절약제로는 글루코사민과 chondroitin sulfate, Diacerhein/Rhein, S-adenosyl methionine (SAME) 등이 알려져 있다. 글루코사민과 chondroitin sulfate은 골관절염에 대한 건강식품으로 널리 사용되고 있지만 미국 식약청에서 공식적인 치료제로 공인되지는 않았다. 글루코사민은 proteoglycan이나 glycosaminoglycan과 같은 결합 조직에서 여러 가지 구성 성분의 기본이 되는 아미노 당당류이다. 관절 연골 기질에도 풍부하게 함유되어 있는 글루코사민은 세포배양 조건에서 연골 세포 안으로 함유될 뿐 아니라 연골의 proteoglycan 합성을 증진시키는 것으로 보고되고 있다. 몇몇 무릎 골관절염 연구에서 진통효과가 NSAIDs와 동등하며 부작용이 적다는 보고도 있지만 효능이 증명되지는 않았다. 연골 보호에 대한 글루코사민의 효과에 대해서도 연구에 따라 결과가 달라 그 효능성이 의심된다. Diacerhein과 활성대사물인 Rhein은 anthranthraquinon 화합물이며 연골배양시 IL-1의 연골분해기능을 상쇄하고 TGF- β 생성을 촉진하여 연골 파괴를 현저히 억

Table 1. Recommendations for neuropathic pain

<p>First line medication</p> <p>Secondary amine TCAs: amitriptyline, nortriptyline, desipramine</p> <p>SSNRI: duloxetine, venlafaxine</p> <p>Calcium channel A2 delta ligands: gabapentine, pregabalin</p> <p>Topical lidocaine: 5% lidocaine patch</p>
<p>Second line medication</p> <p>Opioids agonists: morphine, oxycodone, methadone, levorphanol, tramadol</p>
<p>Third line medication</p> <p>Anticonvulsants: carbamazepine, lamotrigine, oxycabazepine, topiramate, valproic acid</p> <p>Antidepressants: SSRI, bupropion, citalopram, paroxetine</p> <p>Mexiletine, NMDA receptor antagonists, topical capsaicin</p>

TCA, tricyclic antidepressant; SSNRI, selective serotonin and nor-epinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; NMDA, N-methyl-D-aspartate.

제하는 것이 보고되었다. 그러나 임상연구에서는 관절강 협착은 억제되었으나 임상증상에는 효과가 없었다. SAME도 임상증상을 개선시켰다는 보고는 없다[7].

만성요통에서의 약물치료

요통은 임상에서 아주 흔한 질환으로 평생 동안 유병률이 40-70%나 되며 삶의 질에 나쁜 영향을 미치고 장기화되면 신체적 기능 저하 및 우울증과 불안이 동반된다[8]. 이런 요통은 그 원인이 다양하고 진단 및 치료 방법도 다양하므로 치료 선택에 어려움을 겪게 된다. 하지만 대부분의 요통이 척추의 병변이나 원인 질환을 찾아내기 어려운 비특이적 요통이다[9,10]. 이런 만성요통은 침해수용 기전과 신경병증 기전이 함께 나타나는 혼합형통증(mixed pain syndrome)의 대표적인 질환으로서 비특이적 침해수용 통증이 조직 손상에 의한 염증 반응의 결과로 나타나고 요추나 신경뿌리로부터의 신경근병증이나 방사통이 신경병증 통증으로 나타난다. 최근 연구에 의하면 만성요통의 20-55%는 신경병증 기전을 90% 이상 포함하고 있다고 하였다[10]. 또한 28% 이상이 신경병증 기전이 의심된다고 하였다. 이런 신경병증 통증은 추간관 탈출에 의한 신경뿌리의 직접 압박(mechanical neuropathic root pain), 퇴행성 디스크내의 국소 신경섬유의 손상(local neuropathic pain), 디스크의 신경섬

유로부터의 염증전달물질의 영향(inflammatory neuropathic pain)으로 초래될 수 있다[3].

요통치료는 약물치료와 비약물치료가 있으며 만성 요통은 다양한 원인에 의해 나타나지만 대부분의 경우 특별한 원인을 찾지 못하며 비특이적 요통이라고 하고 약물치료를 기본으로 한다[8-10]. 요통에서 약물을 선택하는 것은 어려운 문제인데, 각각 다른 장단점을 가지는 많은 약제가 사용 가능하지만 최근까지 요통에 대한 이런 약제의 효과에 대한 체계적인 연구는 없다. 그러나 요통을 치료하는 약제를 선택하는 가이드라인은 치료를 선택하는데 도움이 될 수 있을 것이다. 대부분의 요통 진단 및 치료 가이드라인에 의하면 중상의 기간에 불구하고 일반적인 요통환자에게 아세트아미노펜과 NSAIDs를 일차약으로 사용할 것을 권고하고 있다. 아편유사제는 가장 강한 진통제이지만 남용의 우려 때문에 일차약으로 사용하는 데는 동의하고 있지 않는 경우가 많다. 골격근 이완제와 benzodiazepine은 급성요통에 보조제로 사용될 수 있지만 진정의 빈도가 높다. 삼환계 항우울제는 만성요통에 선택적으로 사용할 수 있지만 그 효과에 대해서는 적거나 불확실하다고 하며 그럼에도 불구하고 우울증은 요통환자에서 흔하고 적절하게 치료되어야 한다고 되어 있다. 2007년 American Pain Society 및 American college of physicians (APS/ACP)에서 비특이적 요통의 평가 및 치료에 대해서 발표한 가이드라인에 의하면[9], 요통환자는 우선 비특이적 요통, 신경근병증이나 척추관 협착증과 관련된 요통, 다른 특별한 원인과 관련된 요통으로 분류할 수 있는데, 심한 통증이나 진행되는 신경학적 증상이 있는 경우, 신경근병증이나 척추관 협착증이 의심되는 경우 진단적 영상검사 및 수술이나 경막의 스테로이드 주사 같은 적절한 치료가 계획되고 시행되어야 하고 비특이적 요통에 대해서는 약물 치료와 보존적 요법에 대한 환자 교육이 필요하다. 만성요통 환자들 중에는 단일약제로 적절한 치료되는 경우도 있지만 약 55%에서 신경병증 통증이 동반되어 있기 때문에 약물치료에서도 복합요법이 필요하며, 아세트아미노펜, NSAIDs, 아편유사제, 항우울제, 항경련제 및 근이완제가 사용될 수 있다[3,11].

요통에서 진통제의 선택은 통증 정도에 따라 단계별로 이

루어진다. 아세트아미노펜은 아스피린과 유사한 진통과 해열작용이 있지만 항염증작용은 없다. 아세트아미노펜은 프로스타글란딘 합성을 억제하는데 말초보다는 중추에 더 작용하며, 하향억제계에 작용한다. NICE 및 APS/ACP 지침에 의하면 아세트아미노펜이 만성요통의 제1선택약이지만 신경병증 통증에는 권고되지 않는다.

NSAIDs는 염증이 주 원인인 침해통증에 사용한다. 많은 만성요통에 적합하며 NICE 및 APS/ACP 지침에 의하면 아세트아미노펜이 잘 듣지 않는 경우에 권고되며 부작용의 위험 때문에 적절히 사용되어야 한다. 신경병증 통증에는 효과가 없으므로 권고되지 않는다. NSAIDs는 COX-1 및 COX-2에 작용하여 프로스타글란딘 합성을 억제해서 치료 효과를 나타낸다. COX-2 억제제는 proinflammatory 프로스타글란딘 생성을 차단하고 COX-1 억제는 장을 보호하는 프로스타글란딘 생성을 차단하여 위장관계 부작용을 일으킨다. NICE 지침에 의하면 45세 이상의 만성요통에는 NSAIDs나 COX-2 억제제는 proton pump inhibitor를 함께 사용하도록 하고 있다.

아편유사제는 침해수용 통증에 효과적이며 신경병증 통증에 중등도의 효과가 있다. 그러나 내성과 의존성 때문에 사용에는 논란이 있다. 또한 침해수용 통증 및 신경병증 통증에 대한 효과는 잘 알려져 있지만 비특이적 만성 요통에서의 장기 효과는 불충분한 경우가 많다. 펜타닐 패치, 옥시코돈, 하이드로몰폰, 트라마돌 등이 사용된다.

항우울제는 만성요통의 신경병증 통증에 대해 사용한다. 항우울제의 진통효과는 항우울 효과와는 상관없이 나타난다. 일반적으로 tricyclic antidepressant (TCA)가 사용되며 amitryline, imipramine, nortriptyline 등이 중등도의 효과를 나타낸다고 한다. 최근 serotonin noradrenaline reuptake inhibitor인 duloxetine도 사용되고 있다.

Gabapentine이나 pregabalin 등의 항경련제는 요통의 신경병증 통증을 목표로 사용한다. 이 약제의 단독치료가 척추관 협착증, 수술 후 요통증, 신경근병증이나 척수 손상에 의한 신경병증 통증에 어느 정도의 효과가 인정된다.

근이완제는 척수 상부, 척수, 근육에 직접적으로 여러 기전을 통하여 근육을 이완시키며, 요통과 관련된 근육 연축

등에도 효과가 있음이 입증되었다. 근이완제는 중추신경의 여러 부위에서 작용한다고 할 수 있는데, mephenesin은 척수의 다연접 시냅스에서 주로 작용하지만 단연접 반사에 작용하기도 한다. 또한 mephenesin과 methocarbamol은 골격근 자체의 불응기를 길게 한다. Carisoprodol은 그 안정성과 효과면에서 일차 선택약으로 사용할 수 있다. 가장 흔한 부작용으로는 용량 의존적으로 가역적인 중추 신경성 억제이고 남용의 우려가 있으므로 수주 이상 계속해서 사용하지 않는 것이 좋다. Dantrolene 같은 경우 sarcoplasmic reticulum에서 칼슘 이온의 유리를 억제한다. Diazepam은 척수에서 다연접 반사를 억제하거나 뇌간에서의 하행 소통계를 억제한다. Benzodiazepine은 중추신경계에서 시냅스 후 γ -aminobutyric acid (GABA) 효과를 증폭시킨다. Baclofen은 친지방성 GABA 유도체로서 GABA b에만 결합해서 흥분성 아미노산인 glutamate나 substance P 등의 방출을 억제한다. Baclofen은 다발성 경화증이나 척수 손상에 의한 경직의 치료에 사용되며 GABA b 작용제로 작용을 하여 진통효과를 나타낸다. 항진경제인 tizanidine은 알파2 교감신경성 수용체에 결합하여 척수에서 흥분성 아미노산의 방출을 억제한다.

신경병증 통증의 약물치료

대상포진 후 신경통, 당뇨 신경병증, 복합 부위 통증 증후군 등의 질환들은 신경병증 통증의 대표적인 질환이며 공통된 주증상으로 이들 질환의 증상의 조절은 각각 별개가 아니며, 신경병증 통증의 치료가 곧 질환의 치료가 된다. 세계 통증연구학회(International Association for the Study of Pain, IASP)에서는 신경병증 통증을 중추신경계나 말초신경계의 일차적 병변이나 기능 장애에 의해 초래되는 통증으로 정의했었으나 IASP의 Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG)에 의해 체성 감각계(somatosensory system)에 영향을 미치는 병변이나 질환에 의한 결과로서 발생하는 통증으로 새롭게 정의되었다[12,13]. 신경병증 통증은 일반적으로 치료하기 어려운 것으로 알려져 있으며 무작위 임상실험에서도 절반 정도에서는 효과가 있지만

대부분 부분적인 효과만 있으며 부작용이 나타나서 치료를 중단하게 되는 경우가 많다[13]. 신경병증 통증의 치료효과가 상당히 제한적이기 때문에 IASP의 NeuPSIG는 임상효과, 부작용 및 삶의 질(overall health-related quality of life, HRQoL), 편의성 및 비용을 고려하여 약물치료에 대한 가이드라인을 만들었다[12]. 그러나 이 가이드라인은 신경병증 통증이 다양한 원인에 의한 말초신경 병증 통증 및 중추 신경병증 통증에 있음에도 불구하고 대상포진 후 신경통 및 당뇨 말초 신경병증을 대상으로 만들어졌다는 점과 다양한 연구결과를 직접 비교하지 못한 점, 치료기간이 3개월 정도로 짧다는 제한점이 있다. 실제로 임상에서는 다양한 증상을 나타내는 만성 신경병증 통증에 대한 효과 및 안전성 환자개인의 순응도 등에 따라 다른 결과를 초래할 수 있다.

NeuPSIG의 약물치료 가이드라인은 다음과 같은 단계적인 접근법을 추천하고 있다[14,15]. 1단계: 통증을 평가하여 신경병증 통증을 진단하고 진단이 확실하지 않으면 통증 전문가에게 의뢰한다. 신경병증의 원인을 치료한다. 원인에 대한 치료가 가능하지 않으면 적당한 전문가에게 의뢰한다. 신경병증 통증의 치료에 의해 영향 받을 수 있는 심장, 신장, 간, 우울증, 보행장애 등의 동반질환이 있는지 혹은 용량 조절을 요하거나 모니터링이 필요한지 확인한다. 환자에게 진단 및 치료계획에 대해 설명하고 목표를 설정한다.

2단계: 가능하면 신경병증통증의 원인 질환을 치료한다. 증상조절을 위해서는 다음의 일차약물 중 한가지 혹은 한 가지 이상 사용한다. 1) 삼환계항우울제(nortriptyline이나 desipramine) 혹은 selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SSNRI; duloxetine, venlafaxine), 2) calcium channel $\alpha 2-\delta$ ligand인 gabapentin이나 pregabalin, 3) 국한된 부위의 말초신경병증에는 리도카인을 단독으로 국소 사용하거나 1차 약물과 함께 사용한다. 4) 급성 신경병증통증, 만성 신경병증 통증, 주기적으로 심한 통증이 악화되는 경우 일차 약물의 용량 조절 단계에서 즉각적인 통증 조절을 위해 아편양제제나 트라마돌 같은 2차 약물을 단독 혹은 1차 약물과 함께 사용한다(Table 1).

3단계: 통증 및 HRQoL을 자주 평가 한다. 통증이 3/10 이하로 조절되고 부작용이 없으면 계속 치료하고, 적절한 약

물 조정 후에도 통증이 4/10 이상이라면 다른 1차 약물을 추가한다. 적절한 약물조정 후에도 통증조절이 잘 안 된다면 (30% 감소) 다른 1차 약물로 바꾼다.

4단계: 1차 약물을 단독 혹은 조합하여 시도한 후 실패했다면 2차 약물이나 3차 약물을 고려하거나 통증 전문가에게 보낸다.

TCA (amitriptyline)는 대상포진후 신경통 및 당뇨 신경병증과 같은 신경병증 통증에 효과적이지만 척수손상이나 압성 신경병증통증, 만성 신경근병증에 대한 효과는 확실하지 않다. TCA는 가장 경제적이고 흔히 추천되는 약물이지만 진정, 항콜린작용, 체위성 저혈압 등의 부작용이 흔하다. 또한 심독성 때문에 노인에서는 주위가 필요하다. Nortriptyline은 동성빈맥 및 부정맥이 문제가 된다. Duloxetine은 serotonin/norepinephrine 재흡수를 억제하며 (SSNRI) 당뇨신경병증에 효과적이다. 처음에는 30 mg/d에서 시작하여 60 mg/d를 사용한다. 부작용은 구역이 흔하다. Venlafaxin은 당뇨신경병증에 효과가 있으며 150-225 mg/d에서 효과적이다. Gabapentin이나 pregabalin은 모두 voltage gated calcium channels의 alpha2 delta subunit에 결합하여 glutamate, norepinephrine, substance P 유리를 감소시킨다. Gabapentin은 대상포진 후 신경통, 당뇨신경병증, 환지통, 말초신경병증, 길리안바레 증후군, 압성신경병증 통증 및 급만성 척수손상 통증에 효과적이며, 통증과 동반된 수면 장애, 정서 장애 및 삶의 질도 개선되었다. Gabapentin은 안전하고 임상적으로 다른 약물과의 반응도 없으며 어지럼증 등의 부작용은 서서히 약물 용량을 조절하면 감소시킬 수 있다. 말초부종 및 인지장애 및 보행장애 등이 있을 수 있다. Pregabalin은 대상포진 후 신경통 및 당뇨신경병증에 효과적이며 척수손상에도 효과가 알려져 있다. Pregabalin은 150 mg/d에서 시작하며 300-600 mg/d까지 증량하며 gabapentin과 유사한 부작용이 있다. 리도카인 패치는 대상포진후 신경통 및 신경병증 통증의 이질통에 사용한다. 아편유사제 및 트라마돌은 일단계 약제와 함께 사용하거나 단독으로 사용하여 효과가 인정되고 있다. 경구 아편유사제는 중추 및 말초신경병증에 효과적이다. 옥시코돈, 모르핀, 메타돈, 레보파놀 등이 시도되고 있으며 대

상포진후 신경통, 당뇨신경병증, 환지통증에 효과가 있다. 그러나 부작용이 1차 약제보다 크고 장기간 사용시 효과에 대한 근거는 약하다. 아편유사제를 사용할 때는 반드시 오남용에 대한 위험성을 검토해야 되고 만일 적절한 용량 적정으로도 제통효과가 나타나지 않으면 즉시 아편유사제의 용량을 감소하여 중단해야 된다. 트라마돌은 당뇨 신경병증 및 대상포진 후 신경통, 다발신경병증에 효과가 있다. 가장 흔한 부작용은 졸림, 변비, 어지럼, 구역 등이 있으며 서서히 용량을 증가시키므로써 부작용을 감소시킬 수 있다. 그외에 carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, oxcarbazepine 등이 다양한 신경병증 통증에 사용되고 있다.

결론

질병의 병인에 따른 원인 치료뿐만 아니라 통증의 조절 또한 중요하며 만성통증의 경우 그 자체를 질환으로 인식하여 적극적인 통증조절이 필요하다. 효과적인 통증조절을 위해서는 진단명에 따른 진통제 선택보다는 질환 특성을 이해하고 각각의 통증기전에 따른 적절한 진통제의 선택이 필수적이다.

핵심용어: 침해수용 통증; 신경병증 통증; 약물치료

REFERENCES

- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain* 1979;6:247-248.
- Morlion B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin* 2011;27:11-33.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995;38:1535-1540.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-1546.
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-1915.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1145-1155.
- Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs* 2010;70:387-402.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147:478-491.
- Freyenhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13:185-190.
- Savigny P, Watson P, Underwood M; Guideline Development Group. Early management of persistent non-specific low back pain: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009;338:b1805.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635.
- Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14-27.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132:237-251.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice AS, Schmader KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(3 Suppl):S3-S14.

Peer Reviewers' Commentary

골관절염을 포함하는 근골격통증, 요통, 신경병증성 통증은 환자들이 가장 흔히 호소하는 만성통증에 해당한다. 이러한 만성통증은 지속적인 신체적 혹은 정신적 고통이 단독 혹은 함께 발생하며, 때로는 명확한 병태생리가 존재하지 않을 수도 있다. 본 논문에서는 최선의 표준진료(best practice standard), 임상연구 그리고 학회를 포함하는 전문가의 진료지침에 근거하여 질병의 특성에 따른 진통약제 선택에 관한 서론적 소개와 함께 임상적 적용에 관하여 기술하고 있다. 약물요법에 의하여 만성적 증상이 감소됨에도 불구하고, 근원적인 생리적 혹은 정신적 문제에 의하여 대부분의 환자에서는 통증의 완전한 치유를 기대하기 어려운 한계가 있다. 이러한 면에서 질환 특성을 이해하고 각각의 통증기전에 따른 적절한 진통제 선택이 필요함을 기술한 필자의 의견에 주목한다. 아울러 최근 재조명되는 안전성과 효율성을 이해하기 위하여 만성통증치료에 사용되는 약제의 치료적 역할에 대한 이해가 필요하다.

[정리:편집위원회]