

신경병성 통증의 진단과 치료

Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain

민 양 기 | 한림의대 신경과 | Minn Yang Ki, MD

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine

E-mail : yangki2@unitel.co.kr

김 승 민 | 연세의대 신경과 | Seung Min Kim, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine

E-mail : kimsm@yuhs.ac

J Korean Med Assoc 2008; 51(12): 1139 - 1148

Abstract

Since the earliest descriptions of pain related to injury of the nervous system, it has been recognized that the characteristics of this type of pain differ markedly from those of pain due to nonneural tissue damage. Later as new analgesics were developed, it became clear that neurogenic pain was very often refractory to these drugs. Recently neuropathic pain is defined as "pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system." Inflammatory reaction and neuropathic pain are often considered to be distinct entities. The development of neuropathic pain involves not only neuron but also inflammatory cells, chemokines, and glial cells. Treatment of neuropathic pain is difficult and frequently unrewarding. The basic principles are ① the identification and elimination of the underlying pathologic mechanism that maintains central sensitization; ② the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to reduce peripheral sensitization and modulate the activity of nociceptors; ③ the use of tricyclic antidepressants to induce sleep and decrease lancinating and burning neuropathic pain; ④ a trial of gabapentin, pregabalin, lamotrigine and topamax; ⑤ the use of lidocaine patch for intractable trigeminal neuralgia; ⑥ sympathetic blockade for complex regional pain syndrome while patients are stick sympathetically maintained; ⑦ dorsal column stimulation; ⑧ intrathecal therapies including morphine, clonidine, and GABA_B agonists when other less invasive therapies have failed. In this article we reviewed the role of peripheral inflammation for development of neuropathic pain, diagnosis, and new opportunities for treatment of neuropathic pain, especially focused on medical treatments with antiepileptics and antidepressants.

Keywords: Neuropathic pain; Diagnosis; Treatment

핵심용어: 신경병성 통증; 미세아교세포; 통증; 이질통

신경병성 통증(neuropathic pain)은 신경계의 손상이나 기능적 이상으로 발생하는 통증으로 난치성이며 만성적으로 오래 지속되는 특성으로 인하여 이러한 통증으로 고생하는 환자는 삶의 질이 현저히 저하되어 통증 자체 뿐만 아니라 수면장애, 우울증과 같은 정서장애, 사회 적응력 저하로 인한 생산성 저하 등의 사회적 문제까지 야기시

키는 통증 증후군이다.

국제통증연구협회(The International Association for the Study of Pain, IASP)에서는 신경병성 통증을 신경계의 일차적 병변이나 기능이상에 의해 시작되거나 발생한 통증(pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nerve system)으로 정의하였다(1). 신

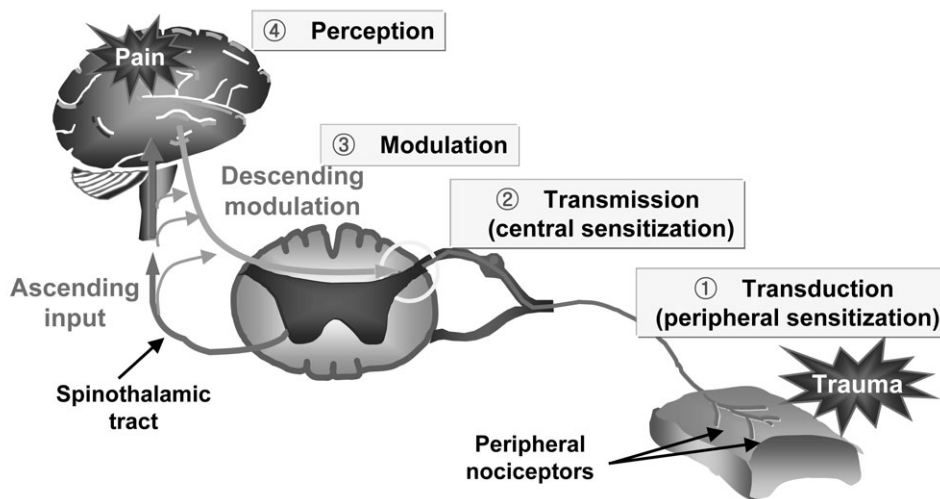


Figure 1. Sensory pathway of pain. (Adapted from Gottschalk A, et al. Am Fam Physician 2001; 63: 1981)

경병성 통증의 주체는 신경세포(neuron)로 생각되어 왔다. 그러나 최근의 연구들은 면역반응이 신경병성 통증의 발생에 중요한 역할을 한다고 밝히고 있다.

이러한 신경병성 통증의 정의와 발생 기전을 이해하여 실제 임상에서 진단하고 치료하는 것은 간단하지 않으나, 조기의 적절한 치료는 신경계가 부적절하게 적응하여 만성화된 통증 증후군으로 나쁜 방향으로 발전하는 것을 예방할 수 있기 때문에, 신경병성 통증을 가능한 쉽게 접근하여 진단하여 일반적인 치료를 조기에 적용하는 것은 임상가로서 매우 중요하다. 특히 치료 자체가 난치성이어서 발생 기전에 근접한 복합 치료와 통증 전문가에 의한 팀(team) 접근이 필요하다.

통증의 전달

일반적으로 통증은 조직의 실제적 손상이나 잠재적 손상에 의한 일차 통각수용체(nociceptive receptor)의 활성화에 의해 유발된다. 통각수용체는 다른 감각수용체와는 달리 따로 존재하는 기관이 아니고 말초신경 중 감각신경의 자유신경종말(free nerve ending) 형태로 표피세포 사이에 존재

하게 된다. 통증을 전달하는 말초신경세포의 세포체는 척수 옆의 배쪽뿌리신경절(dorsal root ganglion)에 위치하고 있으며 기다란 하나의 구심성 돌기와 척수 쪽으로 뻗는 짧은 돌기를 가지고 있는 좀 특이한 세포이다.

통증 발생과 전달의 주역은 신경세포와 신경세포 사이에 존재하는 시냅스와 신경전달물질로 이루어진다. 통각수용체의 흥분은 변환(transduction), 전달(transmission), 변연계에서의 조정(modulation)을 거쳐 대뇌 피질에서 인지(perception)하게 된다(Figure 1). 즉 조직의 손상은 통각수용체에서 염증 반응을 일으키게 되고, 이 염증반응은 통각수용체의 흥분으로 이어진다. 통각수용체의 흥분은 유발전위(action potential)를 생성하면 이 유발전위가 축삭을 통해 전달되어 배쪽뿌리신경절에 있는 신경세포체가 흥분하게 된다. 배쪽뿌리신경절 속의 신경세포는 척수 쪽으로 뻗어 있는 축삭을 통해 유발전위를 전파하는데, 결국에는 척수 배쪽 뿔(dorsal horn) 안에 위치하여 있는 척수쪽 신경종말로 이 유발전위가 전파된다. 신경종말에서는 시냅스 안으로 신경전달물질을 분비하여 이차 신경세포를 흥분시켜 통증신호를 뇌 쪽으로 전달하게 된다. 이 때의 신경전달물질은 글루타메이트(glutamate)가 주된 역할을 할 것으로

Table 1. Classification of neuropathic pain by anatomical location and etiology

Peripheral	Central
Traumatic and surgical nerve injury	Stroke
Plexus avulsion	Multiple sclerosis
Amputation	Spinal cord injury
Trigeminal neuralgia	Syringomyelia
Postherpetic neuralgia	Myelopathies
Compression (e.g. cancer)	Spinal cord compression (e.g. cancer)
Polyradiculitis	
Neuropathies	
Diabetic neuropathy	
HIV-associated neuropathy	
Cancer related neuropathy	
Other polyneuropathy	

생각되고 있다. 척수에서 일차 감각신경세포는 이차 감각신경세포 뿐만 아니라 많은 사이신경세포(interneuron)와 시냅스를 이룬다.

이러한 통증 반응은 조직의 손상을 줄이려는 생리학적 반응으로 급성 통증의 존재는 생체를 보호하려는 정상적인 반응으로 해석된다. 그러나 일부 통증은 말초 통증수용체의 적절한 자극 없이 신경계 내에서 유발되는데, 이것을 신경병성 통증이라고 한다.

신경병성 통증의 발생

정상적으로 말초신경이 손상 받으면 대식세포들이 나타나 염증반응을 일으켜 손상된 축삭과 슈반세포들을 신경집(neurilemma)만 남기고 제거하게 되고 남겨진 신경집을 따라 말초신경이 하루 1~3mm 정도씩 재생되어 손상을 복구하게 된다.

신경은 신경-혈관 장벽에 의해 염증세포와 격리되어 있지만 손상된 슈반세포는 여러 가지 화학솔림인자(chemotactic factor)를 분비하고 이로 인해 대식세포, T-림프구, 비만세포 등이 손상된 말초신경으로 모여들게 된다. 이들 세포들과 심지어 슈반세포까지 관여하여 bradykinins, substance P, 수소이온, 신경성장인자(nerve growth fac-

Table 2. Neuropathic pain: underlying mechanisms. (adopted from Attal N, et al. Acta Neurol Scand 1999;173: 12-24)

Peripheral mechanisms	Central mechanisms
Membrane hyperexcitability	Membrane hyperexcitability
• Ectopic discharges	• Ectopic discharges
Peripheral sensitization	Wind up
	Central sensitization
	Denervation supersensitivity
	Loss of inhibitory controls

tor), prostaglandin, interleukin-1 β , 히스타민, 종양괴사인자(tumor necrosis factor- α) 등이 분비된다.

이 염증반응은 정상적인 경우라면 손상된 신경을 제거하고 성장인자들은 말초신경의 재생을 촉진하지만 한편으로 축삭 이동(axonal transport)을 통해 여러 가지 화학물질(chemokine)이 신경세포체로 전달되어 신경세포체를 흥분시킨다. 또한 이들 염증성 화학물질들은 주변의 통각 수용체를 흥분시켜 조직손상 없이 통증을 유발시키게 된다(4).

그러나 때로는 염증반응이 우리 몸에 해가 되는 방향으로 진행하여 신경병성 통증으로 발전하게 된다. 과거에 염증반응은 신경병성 통증과 별 연관이 없다고 생각되었으나 최근에는 말초신경에서의 염증 반응이 신경병성 통증의 발생에 중요한 역할을 한다는 보고가 있다(2). T-림프구 활성화에 의해 유발되는 Guillain-Barré syndrome 등 말초신경의 일차적인 염증성 탈수초성 신경병증과는 달리 신경 손상 이후에 발생하는 염증반응은 대식세포의 활성화가 중요하다(3).

말초신경의 손상은 척수에도 변화를 일으킨다. 축삭을 통해 신경세포체로 운반된 여러 화학물질은 배쪽뿌리신경절에서도 염증반응을 나타내게 되고 신경세포체는 다시 여러 가지 염증물질을 생성하여 척수 내로 분비한다. 손상된 말초신경은 신경이 시냅스 하는 뒷뿌리 쪽으로 글루타메이트, calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P 등을 분비하는데, 이 물질들은 척수에서 염증반응을 유발시킨다. 또한 주위의 억제성 사이신경세포에 손상을 주는 신경전달물질이나 신경펩타이드를 분비한다. 이들 화학물질들은 척수의 미세교아세포(microglia)와 성상교세포(astrocyte)의 증식을 유발하여 척수신경세포의 비가역적 손상과 시냅스의 변화 혹은 새로운 시냅스를 형성한다. 이것이 말

Table 3. Description of chronic pain syndrome

Sign/symptom	Description
Spontaneous symptoms	
Dysesthesias	Distortion of any sense, especially of the sense of touch. An unpleasant abnormal sensation produced by normal stimuli.
Paresthesias	An altered sensation often described as burning, tingling, or pin pricks. Not a pain.
Stimulus-evoked symptoms	
Allodynia	A condition in which pain arises from a stimulus that would not normally be experienced as painful.
Hyperalgesia	A greater-than-normal sensitivity to pain that may result from a painful stimulus or a lowered pain threshold.

Table 4. Stepwise pharmacologic management of neuropathic pain (NP). (adopted from RH Dworkin, et al. Pain 2007; 132: 237-251)

<p>Step 1</p> <p>Assess pain and establish the diagnosis of NP; if uncertain about the diagnosis, refer to a pain specialist or neurologist</p> <p>Establish and treat the cause of NP; if uncertain about availability of treatments addressing NP etiology, refer to appropriate specialist</p> <p>Identify relevant comorbidities (e.g., cardiac, renal, or hepatic disease, depression, gait instability) that might be relieved or exacerbated by NP treatment, or that might require dosage adjustment or additional monitoring of therapy</p> <p>Explain the diagnosis and treatment plan to the patient, and establish realistic expectations</p>
<p>Step 2</p> <p>Initiate therapy of the disease causing NP, if applicable</p> <p>Initiate symptom treatment with one or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A secondary amine TCA (nortriptyline, desipramine) or an SSNRI (duloxetine, venlafaxine) • A calcium channel α_2-d ligand, either gabapentin or pregabalin • For patients with localized peripheral NP: topical lidocaine used alone or in combination with one of the other first-line therapies • For patients with acute neuropathic pain, neuropathic cancer pain, or episodic exacerbations of severe pain, and when prompt pain relief during titration of a first-line medication to an efficacious dosage is required, opioid analgesics or tramadol may be used alone or in combination with one of the first-line therapies <p>Evaluate patient for non-pharmacologic treatments, and initiate if appropriate</p>
<p>Step 3</p> <p>Reassess pain and health-related quality of life frequently</p> <p>If substantial pain relief (e.g., average pain reduced to 6/10) and tolerable side effects, continue treatment</p> <p>If partial pain relief (e.g., average pain remains 4/10) after an adequate trial (see Table 3), add one of the other first-line medications</p> <p>If no or inadequate pain relief (e.g., < 30% reduction) at target dosage after an adequate trial (see Table 3), switch to an alternative first-line medication</p>
<p>Step 4</p> <p>If trials of first-line medications alone and in combination fail, consider second- and third-line medications or referral to a pain specialist or multidisciplinary pain center</p>

TCA: tricyclic antidepressant, SSNRI: selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor

초염증과 신경손상 이후에 발생하는 축삭 이질통의 원인, 즉 중추 민감화의 원인이라는 보고가 있다(3). 감각을 전달하는 손상 받은 $A\beta$ 섬유질의 싹 돋음(axonal sprouting)과 잘못된 시냅스 형성에 의한 기계적 이질통(allodynia)이 대표적인 예이다.

결국 염증성 통증은 조직의 손상이 회복되면 사라지지만

신경병성 통증은 일단 발생하게 되면 통증전달 신경세포체의 염증반응으로 인한 지속적 흥분, 척수뿔 혹은 그 이상에서의 사이신경세포, 교세포와 그 세포들 사이의 시냅스의 구조적 변화 등으로 만성 통증으로 발전하게 된다. 신경병성 통증의 해부학적 발생 부위와 발생 기전에 대해서는 Table 1과 Table 2에 요약하였다.

Table 5. Commonly used drugs for the treatments of neuropathic pain

Medication	Index	Benefit	Maximum dose	Duration for initial observation	Major side effect	Precautions
Secondary TCA	+	Depression, insomnia	150 mg/d	6~8 wk	Sedation, dry mouth, blurred vision, weight gain, urinary retention	Cardiac disease, glaucoma
Duloxetine	++	Depression	60 mg bid	4 wk	Nausea	Hepatic dysfunction, renal insufficiency
Gabapentin	++	Sleep disturbance, little drug interaction		3~8 wk	Sedation, dizziness, peripheral edema	Renal insufficiency
Pregabalin	++	Sleep disturbance, anxiety, little drug interaction	600 mg/d	4 wk	Sedation, dizziness, peripheral edema	Renal insufficiency
Topical lidocaine	++	No systemic side effect	3 patches/d	3 wk	Local erythema, rash	None
Oxycodone	+	Rapid onset	180 mg/d	4~6 wk	Nausea, vomiting, constipation, dizziness, drowsiness	History of substance abuse, driving in initiation
Tramadol	+	Rapid onset	400 mg/d	4 wk	Nausea, vomiting, constipation, dizziness, drowsiness, seizure	History of substance abuse, seizure disorders, with TCA or SNRI

신경병성 통증의 진단

신경계의 손상이 있고 그 이후 통증이 발생했다면 신경병성 통증을 의심할 수 있다. 모든 신경계 질환의 진단은 두 개의 질문에서 시작된다. 첫째는 어디에 병변이 있는가 이며 (where is the lesion?) 두 번째는 병변의 종류가 무엇인가 (what is the type of lesion?)이다(5). 이 원리는 신경병성 통증의 진단에도 적용할 수 있다. 먼저 자세한 문진을 하여 통증의 분포가 말초신경계나 중추신경계의 국소해부학적(topographic) 구획과 합당하여야 한다. 둘째는 말초나 중추신경계의 체성 감각성 신경계 병변이 통증의 발생과 시간적으로 연관이 있어야 한다.

문진을 통하여 신경병성 통증이 의심되면 신경학적 신체 검사 및 기타 검사실 검사를 시행하게 된다(Table 3). 신경학적 신체검사를 통해 손상된 신경이 지배하는 부위에 감각이상 등 음성 징후와 함께 이질통이나 통증과민(hyperalgesia) 등의 양성 징후를 증명하고 3상 골주사 검사(3 phase-bone scan), 적외선체열촬영검사, 근전도검사, 영상학적 검사 등을 포함하여 각종 검사를 통해 통증을 유발할 만한 신경

계의 손상을 찾으면 신경병성 통증을 진단할 수 있다.

신경병성 통증 치료의 일반적 원칙

신경병성 통증의 치료 원칙은 신경병성 통증의 발병 기전을 고려하면서 가능한 조기에 적극적으로 치료하여야 하며, 부작용을 환자가 견딜만 하다면 통증이 조절될 때까지 용량을 계속 증량하여 약물 효과가 없다고 중도 포기하지 말아야 하며 단일 약제에 효과가 없다면 복합요법을 고려하고 심리적인 지지와 안정이 절대적으로 필요하다는 점을 고려하여야 한다.

신경병성 통증의 치료에 적용되는 치료 체계, 흔히 처방되는 약물의 종류와 용량, 용법, 부작용 및 만성 통증과 연관되어 발생하는 comorbidity를 잘 이해하고 숙지하는 것은 환자의 치료에 매우 중요하다(Figure 2~4)(Table 4, 5).

현재까지 신경병성 통증에 대한 치료는 주로 말초신경이나 중추 신경에서 이온통로 활성도 조절(gabapentin, pregabalin, lidocaine 등)이나 내인성 억제 기전의 보강(TCA, duloxetine, 아편계 약물) 등에 국한되어 있다. 많

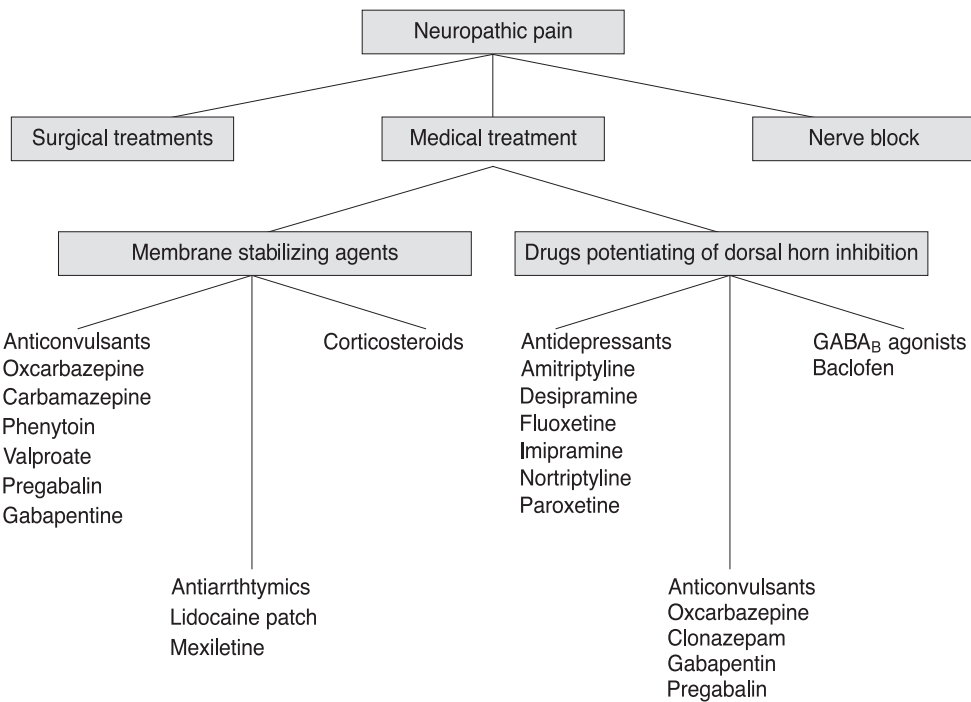


Figure 2. Algorithms of treatments of neuropathic pain.

은 약들이 신경병성 통증에 효과가 있다고 알려져 왔지만 (6, 7) 효과가 그리 만족스럽지 못하다. 실제적으로 신경병성 통증에 효과 있다는 약물에 관한 논문을 보아도 50% 이상의 통증 감소를 보이는 경우는 전체 환자의 30% 정도이다(8).

그 이유는 여러 가지가 있겠으나 그동안 사용하였던 신경병성통증의 정의가 너무 광범위한 것이 하나의 이유이다. 따라서 IASP Special interest Group on Neuropathic Pain에서는 신경병성 통증의 새로운 정의를 “체성감각성 신경계의 직접적인 병변이나 병에 의해 생기는 통증”으로 바꿀 것을 제안하였다(5). 이 새로운 정의를 사용할 경우 신경의 기능이상(dysfunction)이라는 애매한 표현 대신 병(disease)의 개념을 적용함으로써 복합부분통증 증후군(complex regional pain syndrome)이나 섬유근육통(fibromyalgia)등과 같은 통증이 제외되며 “신경계” 대신 “체성감각성 신경계” 라는 표현을 사용함으로써 운동신경계 마비로 인한 통증이나 근골격계 질환으로 인한 통증 등

이 제외할 수 있어 향후 신경병성 통증의 연구의 범위가 좁혀질 것으로 기대된다(5, 9).

신경병성 통증의 약물 치료

1. Carbamazepine

Carbamazepine은 삼환계 항우울제와 연계된 iminostilbene derivative이다. 통증 억제 효과는 중추성 및 말초성 기전을 통하여 이루어진다. 이 약물이 ion conductance를 차단하는 효과는 아마도 frequency dependent 하다고 여겨진다. 정상 신경전도에는 영향을 미치지 않으면서 통증과 연관된 A δ 혹은 C fiber의 자발적 활성화를 억제하는 것 같다. 삼차신경통에서의 효과가 1962년에 처음 보고된 이후(10) 현재까지 신경병성 통증에서 carbamazepine의 효과에 대한 12개의 임상시험이 진행되어 삼차신경통과 당뇨병성 신경병증에서는 효과가 있으나 대상포진후신경통, 중추성 통증, 매독성 통증에서는 효과가 입증되지 못하였다.

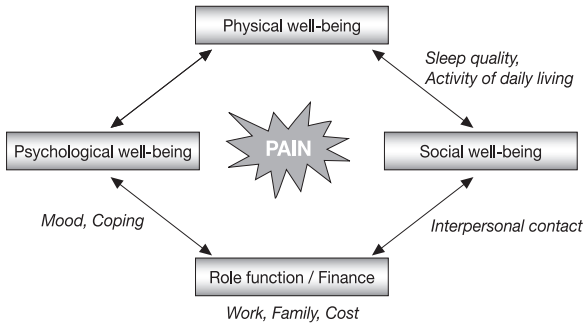


Figure 3. Comorbidity of neuropathic pain.

이 중 3개의 보고가 삼차신경통 환자에서 이중맹검 교차 시험으로 carbamazepine이 위약보다 통증 억제효과가 월등함을 입증하였다. 첫 번째 보고에서 치료 3일 후에 80%의 환자(16/20)가 dilantin 병용 투여와 관계 없이 만족할 만한 통증 억제 효과를(11), 두 번째 보고에서 73%(27/37)의 환자가 치료 14일 이후에 excellent 혹은 good response를(12), 세 번째 보고에서 70명의 환자에서 58%의 통증 감소 효과와 68%의 통증 빈도의 감소가 있다고 하였다(13).

당뇨병성 통증성 신경병증에서 세 개의 무작위 이중맹검 연구가 있었는데 두 가지는 위약 대조군을(14, 15), 한 가지는 nortriptyline을 대조군으로 이용하였다(16). 위약대조군 실험에서 carbamazepine이 통증 억제 효과가 월등함이 입증되었고 carbamazepine과 nortriptyline 대조군 실험에서는 실험 초기에 비해서 양군 모두 유의한 통증 감소 효과가 있었으나 양 군간에 유의한 차이는 없었으며 부작용은 nortriptyline에서 더 빈번함이 입증되었다.

뇌졸중 후 중추성 통증을 다룬 연구에서 carbamazepine은 14명 중 5명이 통증 감소를 나타내었으나 대조군과 유의한 차이가 없었다(17).

결론적으로 carbamazepine의 삼차신경통에서의 통증 감소효과는 NNT (a number needed to treat) 측면에서 볼 때 그 수치가 2.6 (2.2~3.3), 당뇨병성 통증성 신경병증에서는 3.3 (2~9.4) 정도로 알려져 있다. 약물의 하루 용량은 300~1,000mg으로 통상 나누어 복용한다. 부작용으로 7%까지 약물 투여를 중단하나 70% 정도의 많은 환자들이 견딜 수 정도의 부작용을 호소한다. 졸리거나 어지럽거나 보

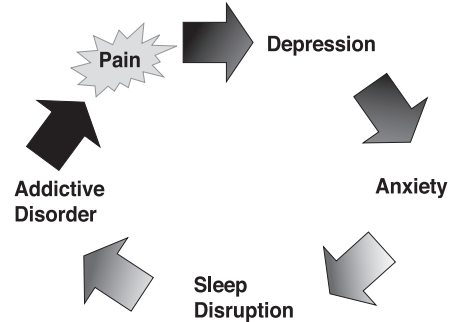


Figure 4. Comorbidity of neuropathic pain.

행장애 등이 가장 흔한 부작용이다. 무과립증과 같은 혈액학적 부작용이 보고되어 있으므로 투여 초기에는 가능한 이러한 부작용을 혈액검사를 시행하여 주기적으로 추적하여야 한다.

2. Phenytoin

Phenytoin에 관한 세 가지 무작위 연구가 있었는데 두 가지는 당뇨병성 신경병증을(18, 19), 한 가지는 다양한 신경병증을 다루었다(20). 당뇨병에 대한 연구는 서로 상반되는 결과를 보여 한 연구에서는 통증 경감 효과가 있었으나 다른 연구는 효과가 없다고 하였다. 20명의 다양한 신경병증 통증 환자에서 phenytoin을 정맥주사하여 교차시험한 결과는 통증의 acute flare up을 차단하는 데 효과가 있다고 하였다. 그러나 현재 시점에서 다른 항경련제가 phenytoin보다 부작용이 덜하기 때문에 이 약물의 사용은 제한적이다.

3. Gabapentin/Pregabalin

처음에 GABA 유도체로 개발되었으나 이 약물은 직접적인 GABAergic action은 없으며 또한 GABA uptake나 대사에도 영향을 미치지 않는다. 통증 억제 효과는 아마도 $\alpha_2-\delta$ calcium channel에 대한 약리작용으로 이루어 진다고 한다(21).

신경병성 통증에 대하여 두 가지의 대규모 임상 연구가 진행되었다. 하나는 당뇨병성 통증성 신경병증에 대한 연구이고(22), 다른 하나는 대상포진후신경통에 대한 것이다(23). 당뇨병성 통증성 신경병증은 환자군 84명과 위약대조군 81명 합계 165명에서 연구를 시행하여 위약대조군에

비해 환자군에서 평균통증점수(mean daily pain score)에서 유의하게 향상됨을 보고하였다. 통증 경감 효과는 치료 2주째에 관찰되며 용량은 1,800mg 사용이 권장되나 연구 기간(8주) 동안 통증 감소 효과가 유지된다고 하였다. 대상 포진후신경통은 113명의 환자군이 116명의 위약대조군에 비하여 유의한 통증 감소를 보였다. 이 두 가지 연구에서는 만성 통증에서 흔히 수반되는 수면, 정서, 삶의 질에 대한 측면을 같이 다루었다.

21명의 당뇨병성 통증성 신경병증에서 gabapentin (900~1,800mg/d)과 amitriptyline (25~75mg/d)을 무작위 이중맹검 교차실험한 보고에서는 별 차이가 없었다(24). 두 가지 약물 모두 비슷한 정도의 부작용을 나타내었는데, amitriptyline이 체중 증가에서 더 많은 성향을 보였다.

결론적으로 gabapentin은 당뇨병성 통증성 신경병증에서는 NNT 3.8 (2.4~8.7)과 대상포진후신경통은 NNT 3.2 (2.4~5.0)으로 통증과 수반되는 여러 증상을 완화시키는 효과가 있다. 용량은 900~3,600mg을 삼회 분복하는 것이 권장되나 통상 1,800mg 이상 사용하여야 통증 경감 효과가 있다. 이 약물은 부작용이 거의 없어서 전반적으로 대조군 만큼 환자들이 잘 견딘다. 졸리거나 어지럼증이 가장 흔한 부작용이다. Gabapentin 차세대 유도체인 pregabalin 300내지 600mg을 173명의 대상포진후신경통 환자에게 무작위 투여한 연구에 의하면 pregabalin이 통증과 수면, 전체적인 생활 측면에서 유의한 효과가 있었으며 부작용도 경미 내지 중등도였다고 한다(25).

4. Lamotrigine

이 약물은 새로운 항경련제의 하나로 voltage dependent sodium channel을 차단하며 glutamate의 유리를 차단하는 효과가 있다. 다른 약물에 효과가 없는 삼차신경통 환자에서 lamotrigine이 대조군에 비하여 composite efficacy index 측면에서 우월하였다는 보고가 있다(26). HIV-associated painful neuropathy에서는 대조군에 비하여 14주 경과 후 투여 시작시점에 비하여 통증 경감 효과가 있었다는 보고가 있다(27). 뇌졸중 후 중추성 통증에서 lamotrigine을 무작위 교차 투여한 결과 44%의 환자가

200mg/d 투여에 통증 경감 효과를 보였다는 보고가 있다(28). 그러나 이러한 긍정적인 보고와 달리 100여명의 다양한 신경병성 통증 환자에서 lamotrigine을 200mg까지 무작위 이중맹검 교차 투여한 결과 대조군에 비하여 별 효과가 없음이 보고되었다(29).

결론적으로 lamotrigine을 50~400mg/d로 다른 약제에 반응하지 않는 삼차신경통 환자에 투여하면 NNT 2.1 (1.3~6.1)로 효과가 있다고 있으며 HIV-associated painful neuropathy나 뇌졸중 후 중추성 통증에도 효과가 있는 듯하다. 그러나 어지럼증, 실조, 변비, 오심, 졸림, 복시 등의 부작용이 실제 임상에서의 단점이다.

5. Topiramate

Topiramate는 voltage gated sodium channel 차단, GABAergic inhibition의 강화, AMPA/kainite glutamate receptor 차단, voltage calcium channel 차단, carbonic anhydrase를 억제하여 NMDA receptor에서 magnesium dependent 억제를 증강시키는 작용으로 통증 억제 효과가 나타낸다고 한다(30).

이 약물은 진정작용, 체중 감소, 신 결석, 어지럼증, 실조, 정신운동의 둔화, 인지능력 저하 등의 부작용을 보인다.

6. 항우울제

Fluoxetine은 반감기가 길기 때문에 노인에서 사용에 주의하여야 하고 Paroxetine은 진정작용과 항콜린 효과가 있어서 주의하여야 하며 타 약물의 대사를 저하시키므로 약물 상호작용을 고려하여야 한다. Sertraline은 약물 상호작용이 적은 편이다. 모든 SSRI는 식욕 저하를 유발하므로 노인 환자에서 적당한 항우울제라 할 수 없겠다.

TCA는 여러 가지 부작용이 있어서 노인 환자에서 사용하기 부담스러운 약물이다. 예를 들면 anticholinergic (amitriptyline, imipramine), antihistaminergic (doxepine), antidopaminergic (amoxapine) 등의 부작용이 있으나 nortriptyline, desipramine 등의 새로운 2가 아민 TCA의 경우에는 심장독성 및 항콜린성 부작용이 현저히 적으므로 노인에서 유용하게 사용될 수 있다. Trazodone은 항우울제

이나 sedation effect가 강해 오히려 만성 불면증에 많이 사용되고 있고 항콜린성 부작용이나 심장 독성은 적어 우울증과 불면증이 동반되어 있는 경우에 유용하다.

7. 기 타

위에서 언급했듯이 말초 신경의 염증 반응이 신경병성 통증의 중요한 병태기전으로 밝혀지고 있고 교세포가 중요한 역할을 함으로써 fluorocitrate, propentofylline, minocycline 등 교세포의 대사를 억제하는 약물이나 terflunonamide 같이 사이토카인을 억제하는 약물들이 동물실험에서 효과를 보이고 있다(3).

결 론

신경병성 통증에서 치료 약물의 선택은 통증 경감 효과뿐만 아니라 안정성, 내용성(tolerability)을 고려하여야 한다. 또한 약물의 비용과 같은 경제적 측면도 중요하다. 그리고 신경병성 통증 환자에게 통증 경감이 서서히 지연성으로 나타나는 점과 약물을 꾸준히 잘 복용하여야 만족할만한 효과를 기대한다는 측면도 교육하여야 하며 통증과 연관되어 발생하는 comorbidity에 대한 치료도 병행하여야 만족스러운 치료 효과를 기대할 수 있다.

신경병성 통증의 약물 치료에 있어 항우울제의 사용과 함께 gabapentin, pregabalin, carbamazepine, lamotrigine, topiramate 등과 같은 새로운 항경련제의 사용이 점차 증가하고 있다. 이러한 약물의 작용 기전과 mechanism based classification에 근거한 신경병성 통증의 치료로 더 많은 통증 환자들이 통증으로부터 해방되기를 기대해 본다.

참고문헌

- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994.
- Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: Immune cells and molecules. *Anesth Analg* 2007; 105: 838-847.
- Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neuron, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1361-1368.
- Malin SA, Molliver DC, Hoerber BC, Cornuet BC, Fyre R, Albers KM, Davis BM. Glial cell line-derived neurotrophic factor family members sensitize nociceptors in vitro and produce thermal hyperalgesia in vivo. *J Neurosci* 2006; 26: 8588-8599.
- 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.
- Irving GA. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology* 2005; 64(S3): S21-S27.
- SY Cho, BO Choi. Pharmacological treatments of pain. *Headache* 2008; 9: 13-20.
- Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Therapeutic outcome in neuropathic pain: relationship to evidence of nerve system lesion. *Eur J Neurol* 2004; 11: 545-553.
- Lewis RA, Said G. Tackling neuropathic pain. Different perspectives of clinicians and investigator. *Neurology* 2008; 70: 1582-1583.
- Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatments with a new anti-convulsant drug. *Lancet* 1962; 1: 839-840.
- Rockliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1966; 15: 129-136.
- Nicol C. A four year double blind randomized study of Tegretol in facial pain. *Headache* 1969; 9: 54-57.
- Campell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Linical trial carbamazepine in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg Neurol Psychiatry* 1966; 29: 265-267.
- Wilton T. Tegretol in the treatment diabetic neuropathy. *S Afr Med J* 1974; 27: 869-872.
- Rull JA, Quibrera R, González-Millán H, Lozano Castañeda O. symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine: double blind cross over study. *Daibetologica* 1969; 5: 215-220.
- Gómez-Pérez FJ, Chozá R, Ríos JM, Reza A, Huerta E, Aguilar CA, Rull JA. Nortriptyline-flu-phenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996; 27: 525-529.
- Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain-a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36.
- Chadda VS, Mathur M. double blind study of the effects of dilantin on diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 1978; 26: 403-406.
- Saudek D, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 196-199.
- McCleane GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double blind, placebo controlled, cross over study. *Anesth Analg* 1999; 89: 985-988.

21. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, Dooley DJ, Boden P, Singh L. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233-249.
22. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.
23. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
24. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sa-haqian GA. Randomized double blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-1937.
25. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283.
26. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine in refractory trigeminal neuralgia: results from a double blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-230.
27. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 2115-2119.
28. Vestergaard K, Anderson G, Gottrup H. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-190.
29. McClean G. 200mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Pain* 1999; 83: 105-107.
30. Rosenfeld WE. Topiramate: A review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clint Ther* 1997; 19: 1294-1308.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 최근 문제가 되고 있는 만성 통증의 대표적인 질환인 신경병성 통증의 발병기전, 진단, 치료에 대해서 기술하고 있다. 통증 개념의 변화는 과거에는 질병 위주 개념(disease based concept)에서 현재는 메카니즘 위주 개념(mechanism based concept)으로 바뀌었다. 또한 필자가 밝힌 대로 신경병성 통증 환자의 진단과 치료에는 다학제적인 접근(multidisciplinary approach)이 필요하다. 따라서 여기에서 기술된 다양한 약물요법과 더불어서 신경 치료(체성 신경과 교감신경치료), 물리치료 및 심리치료를 병행하는 것은 환자에게 많은 도움이 될 것으로 생각된다. 무엇보다 중요한 것은 적절한 조기 치료로 통증을 조절하여, 평생 지속되는 난치성 만성 질환인 신경병성 통증으로 이행되는 것을 예방하는 것이라 할 수 있다.

[정리: 편집위원회]