

# 암성통증 약물치료의 최신 경향

손 근 숙 · 김 재 환\* | 고려대학교 의과대학 마취통증의학교실

## Recent trends in pharmacologic treatment of cancer pain

Keun-Sook Sohn, MD · Jae-Hwan Kim, MD\*

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

\*Corresponding author: Jae-Hwan Kim, E-mail: [anejhkim@korea.ac.kr](mailto:anejhkim@korea.ac.kr)

Received June 15, 2012 · Accepted June 28, 2012

Cancer pain is among the most undesirable side effects and complications for cancer patients. Severe cancer pain acts as physical and psychological stress and makes it difficult for patients to perform daily activities. Uncontrolled cancer pain can be emotionally devastating to patients. However, cancer pain can be controlled with pharmacologic treatment. Traditionally, cancer pain was treated according to the WHO three-step analgesic ladder based on the severity of pain. Recently, it has become to administer weak opioids as well as non-opioid analgesics to patients with mild pain. For moderate pain, weak opioids or strong opioids can be used. Non-opioid analgesics and adjuvant analgesics can be used as an adjuvant to opioids for all severities of cancer pain. Effective cancer pain management depends on the proper selection of a drug, dose, and route and depends on treatment of common side effects associated with the medication. The usage of medication should be individualized to each patient. If necessary, we may use other modalities such as radiotherapy, nerve block, and non-pharmacologic interventions for cancer pain control. The goal of treatment of cancer pain is to obtain complete or partial pain relief with tolerable side effects of the medication, and ultimately, to improve the quality of life of cancer patients.

**Keywords:** Neoplasms; Pain; Drug therapy

### 서 론

우리나라 암성통증의 유병률은 약 52-80%이며 그 중 50-60% 이상의 암환자에서 마약중독이나 부작용에 대한 두려움, 통증관리에 대한 지식부족, 부적절한 통증평가, 마약사용에 대한 법적 규제 등의 원인으로 인하여 적절한 통증관리가 이루어지지 않고 있다[1]. 그러나 암환자의 통증관리는 통증감소 차원을 넘어 인간으로서 존엄을 유지할 수 있

게 해주고 일상적인 삶으로 기능을 회복시킬 수 있으므로 암성통증을 이해하고 조절하기 위한 노력이 의료인에게 절실히 요구된다. 실제로 암성통증의 80-90%는 약물요법으로 조절이 가능하다고 한다[2].

약물요법은 암성통증 조절의 핵심으로 암환자 개개인에 게 적합한 진통제의 종류 및 용량과 투여방법을 선택하는 것이다. World Health Organization (WHO)에서 권고한 암성통증 관리지침인 3단계 진통제 사다리에서는 통증의 강

© 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.

도에 따라 1단계 약한 통증에는 비마약성 진통제, 2단계 중간 통증에는 약한 마약성 진통제, 3단계 강한 통증에는 강한 마약성 진통제의 단계별 사용을 권고하였으나[3] 최근에는 마약성 진통제를 모든 단계의 통증에 적극적으로 사용할 수 있는 것을 권고하고 있다[1,4]. 통증을 조절하고 동반증상을 조절하는 것이 암성통증 관리의 중요한 목표이므로 의료인은 암환자가 호소하는 통증을 정확하고 구체적으로 평가하고, 통증조절에 사용되는 비마약성 진통제, 마약성 진통제, 진통 보조제의 효과와 부작용, 사용법 및 병용투여의 원칙과 방법을 숙지하고 있어야 할 것이다.

## 암성통증의 평가

암환자에서의 통증은 혈압, 맥박수, 호흡수, 체온의 4가지 활력증후와 함께 5번째 활력증후로 평가되어 관리되어야 하는데 심한 통증은 응급상황으로 간주되어 신속하게 치료되어야 한다[5]. 암성통증은 개인적인 감수성의 차이가 많고 정신적, 정서적 요소도 많이 관련되어 있어 단순히 일반적인 침해자극성 경로로만 평가할 수 없고, 조직손상의 정도에 비례하지 않을 수도 있기 때문에 그 평가를 다면적으로 실시해야 한다. 암성통증의 원인으로는 암 자체의 조직 침윤, 암의 치료에 따른 증상, 암에 따른 전신 쇠약, 암과 관련 없는 기존 질환 등이 있다[6]. 암성통증의 원인을 판단하고 적절한 치료를 하기 위해서는 자세한 병력청취, 주의 깊은 신체검진과 적절한 진단검사를 실시해야 한다. 암성통증을 치료하는 가장 좋은 방법은 수술이나 방사선요법 등으로 암성통증을 완벽히 제거하는 것이나 불가능할 경우 진통제를 중심으로 한 약물요법을 실시하게 된다.

약물 투여 후 일정한 간격으로 통증을 재평가하는데 정맥, 피하, 근육주사의 경우 약제투여 후 15-30분, 경구약물 투여의 경우 약제투여 후 1시간에 최대 효과가 나타나므로 이때 통증을 평가하고 기록한다[7]. 환자와 가족들에게 통증의 등급을 숫자나 그림으로 표현하고 기록하게 하는 교육을 실시하여 가정에서도 지속적인 관리가 이루어 지도록 한다. 암성통증의 정도는 숫자로 등급을 나누어 평가하는데 점수에 따라 1-3점은 약한 통증, 4-6점은 중간 통증, 7-10점은

강한 통증으로 분류한다[1,4]. 환자의 상태에 따라 약물치료의 목표를 설정하는데 일반적으로 의미 있게 통증을 감소시켜 일상생활에 복귀시켜 삶의 질을 높이는 것을 치료 목표로 삼으나, 기대 여명이 제한적인 경우 최소한의 인간적 존엄성을 유지하기 위한 증상 조절에 초점을 맞출 수도 있다[4,8].

## 약물요법의 원칙

암성통증 약물요법의 가장 중요한 원칙은 환자 개개인에 게 적합한 진통제를 선택하는 것이다. 최근에는 WHO 진통제 사다리 1단계에서 비마약성 진통제 외에도 약한 마약성 진통제를, 2단계에서 약한 마약성 진통제 외에도 강한 마약성 진통제의 사용이 권고된다[4,9]. 우리나라도 이전과 달리 2012년 보건복지부의 권고안에 따르면 WHO 진통제 사다리를 참조하되, 환자의 상태에 따라서 마약성 진통제는 어느 단계에서나 사용 가능하며, 통증의 종류에 따라 통증 정도와 상관없이 비마약성 진통제나 진통 보조제를 병용할 수 있도록 하고 있다[1].

약물치료는 환자 개개인 마다 적합한 진통제를 가능한 한 경구투여하고, 일정한 시간 간격으로 투여하여 혈중농도를 일정하게 유지하고, 급작스럽게 발생하는 돌발 통증에 대비하여 속효성 진통제를 미리 처방하여 필요할 경우 사용할 수 있도록 한다. 진통제를 투여한 후 통증조절이 잘 되고 있는지 관찰하여 효과를 평가하고, 통증조절이 부족하면 용량을 늘리거나 약제를 변경하고, 진통제를 사용할 때 부작용을 예방하고 최소화하기 위한 약물을 함께 사용한다. 환자와 가족에게 통증교육 및 복약지도를 시행하고, 약물 치료 외에도 스스로 통증을 조절할 수 있는 마사지, 심호흡과 이완요법, 상상요법, 기분전환, 음악치료, 미술치료와 같은 비약물적 방법들을 함께 사용한다.

## 비마약성 진통제

비마약성 진통제는 acetaminophen과 비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

로 구분되는데, 암성통증의 1단계에서 사용되는 진통제이며 모든 단계 진통제의 보조제로도 사용된다. 비마약성 진통제에는 많은 종류가 있지만 진통효과에는 큰 차이가 없고 부작용에서만 차이가 있으므로 각 환자의 상태를 고려하여 부작용이 적은 약제를 선택하도록 한다. 투여경로는 경구투여를 원칙으로 하지만 구역, 구토 등으로 경구 투여가 곤란한 경우 좌약 및 경피적 패치를 사용하고, 주사는 빠른 진통효과를 원할 때 일시적으로 사용한다.

약제를 선택할 때는 이전에 사용했던 비마약성 진통제 중 효과적이면서 부작용이 없었던 약제를 먼저 선택한다. 이전에 사용했던 약제가 없거나 부적절했던 경우, 다른 약제에 비해 비교적 부작용이 적은 ibuprofen을 6시간 간격으로 400 mg씩 사용할 수 있는데 환자의 반응에 따라 최대 하루 3,200 mg까지 사용할 수 있다. 급성 암성통증의 치료와 같이 필요한 경우, ketorolac 15-30 mg을 매 6시간 마다 최대 5일까지 단기간 사용할 수 있다[1,2]. NSAIDs와 비교해서 acetaminophen은 소염 작용 및 혈소판 억제작용이 없으므로[10] 출혈 경향이 있는 경우에는 acetaminophen이나 cyclooxygenase 2 선택 억제제인 celecoxib를 사용한다. 염증을 동반한 통증이나 관절통, 피부 전이 및 뼈 전이 통증이 있는 경우에는 소염작용이 없는 acetaminophen보다는 NSAIDs를 고려한다. Acetaminophen은 간에서 대사되어 활성 대사물질을 만들어 내는데 장기간 사용 시 심각한 간기능장애를 유발할 수 있다[11]. 간기능장애가 있는 경우는 NSAIDs를 사용하고, 신장장애가 있는 경우 acetaminophen과 sulindac의 사용을 고려한다. 천식 및 과민증이 있는 경우에는 NSAIDs를 피하고 acetaminophen이나 celecoxib를 사용한다. 설사가 있을 때는 위장관계 자극이 심한 mefenamic acid의 사용을 피하고, 중추신경계 질환이 악화될 수 있으므로 두통이나 뇌전이가 의심되는 환자에서는 indomethacin의 사용을 피하는 것이 좋다.

사용이 결정된 약제는 진통효과를 확인해가며 최대 투여량까지 증량하는데, NSAIDs는 최대 투여량 이상으로 증량하는 경우 천정효과 때문에 진통작용은 증가하지 않고 부작용만 증가하게 된다. NSAIDs의 진통효과와 안전성은 약물마다 차이가 없기 때문에[12], 최대 투여량에서 통증이 조절

되지 않는다면 다른 NSAIDs로 전환하지 않고 바로 마약성 진통제의 사용을 고려한다. 여러 종류의 NSAIDs를 병용하는 것은 진통효과는 늘지 않고 부작용만 증가시키므로 피한다.

NSAIDs를 장기간 사용하면 다양한 부작용이 나타날 수 있으므로 주의 깊은 관찰이 필요하다. 혈압, blood urea nitrogen/creatinine, complete blood cell count, 대변 잠혈 반응 등을 최소한 3개월 간격으로 관찰하며, 신장 부작용이 의심되거나 위장관 부작용이 있으면, NSAIDs를 중지하거나 cyclooxygenase 2 선택억제제로 전환할 수도 있고, 위점막보호제를 함께 사용하기도 한다. NSAIDs의 소염작용에 의해 발열 등의 감염징후가 가려질 수 있으므로 감염의 가능성이 있는 경우 환자의 상태 변화를 잘 관찰하여야 한다. 비마약성 진통제 사용 환자에서 다른 약물을 사용하면 상호작용이 나타나는데 항응고제, methotrexate, digoxin, lithium, 경구혈당강하제, aminoglycoside 항생제 등을 함께 복용하면 이들 약물의 혈중 농도가 증가할 수 있다.

## 마약성 진통제

### 1. 마약성 진통제의 종류

마약성 진통제는 역가에 따라 약한 마약성 진통제와 강한 마약성 진통제로, 아편 수용체에 대한 친화도에 따라 작용제, 작용-길항제로 분류한다. 마약성 진통제 중 morphine 같은 작용제는 천정효과가 없기 때문에 용량에 비례하는 진통효과를 기대할 수 있다. 작용제를 사용하고 있는 암성통증 환자에게 pentazocine, nalbuphine 같은 작용-길항제를 투여하면 작용제에 대하여 길항제로 작용하여 금단증상을 초래하고 통증을 악화시키므로 사용해서는 안된다[4]. Meperidine은 급성통증에는 쓸 수 있으나 반복 투여하면 독성 대사산물인 normeperidine을 생성하여 중추신경을 자극하여 불쾌감, 초조, 경련 등을 일으키므로 암성통증에는 사용하지 않는다[13]. Table 1은 국내에서 암성통증 치료에 사용되고 있는 마약성 진통제를 나타낸 것이다.

약한 마약성 진통제에는 codeine, dihydrocodeine, tramadol등이 있고, 강한 마약성 진통제에는 morphine, oxycodone, hydromorphone, hydrocodone, fentanyl 등이

**Table 1.** Opioid analgesics for cancer pain

Drugs	Doses	Dosing interval
Codeine	20 mg	4-6 hr
Codeine+ibuprofen+acetaminophen	10+200+250 mg	8 hr
Dihydrocodeine SR	60 mg	12 hr
Tramadol	50 mg	4-6 hr
Tramadol SR	100, 150, 200 mg	12, 24, 24 hr
Tramadol injection	50 mg/mL, 100 mg/2 mL	For injection
Tramadol+acetaminophen	18.75+162.5 mg, 75+650 mg	6, 12 hr
Morphine injection	1 mg/mL, 10 mg/mL, 50 mg/2 mL	For injection
Morphine IR	15 mg	2-3 hr
Morphine SR	10, 30 mg	12 hr
Oxycodone IR	5 mg	12 hr
Oxycodone SR	10, 20, 40, 80 mg	4-6 hr
Oxycodone SR+naloxone	10+5 mg, 20+10 mg	12 hr
Oxycodone+acetaminophen	5+500 mg	6 hr
Fentanyl transdermal	12, 12.5, 25, 50, 100 mcg/hr	72 hr
Fentanyl submucosal	200, 400, 600, 800, 1,200, 1,600 mcg	>15 min
Fentanyl injection	50 mcg/mL, 100 mcg/2 mL	For injection
Hydromorphone IR	2, 4 mg	4-6 hr
Hydromorphone SR	4, 8, 16, 32, 64 mg	24 hr
Hydromorphone injection	1 mg/mL, 2 mg/mL	For injection
Hydrocodone+acetaminophen	5+500 mg, 7.5+500 mg	4-6 hr

SR, slow-release; IR, immediate-release.

있는데 경구용 morphine이 암성통증 환자에서 일차 선택 약으로 사용되고 있다. 마약성 진통제의 투여도 비마약성 진통제와 마찬가지로 경구투여를 기본으로 한다[14]. 모든 마약성 진통제는 서방형과 속효성 제형을 고려한 처방이 필요하다. 속효성 제형은 용량 적정 및 돌발 통증의 조절 목적으로 사용되며, 유지용량에 서방형 제형을 사용한다.

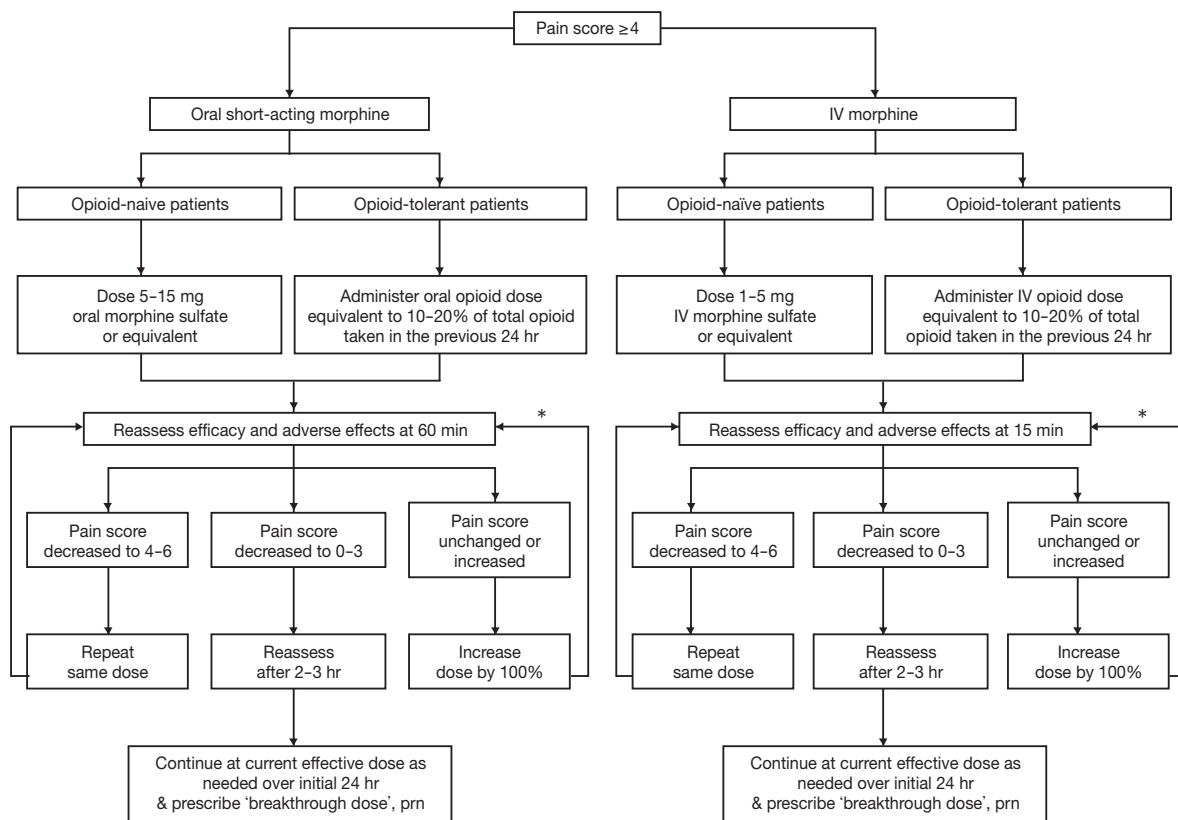
## 2. 마약성 진통제의 용량 조절

약한 통증은 비마약성 진통제나 약한 마약성 진통제로 시작하고, 중간 이상의 통증은 약한 마약성 진통제나 강한 마약성 진통제로 조절을 시작한다. 마약성 진통제를 사용하지 않았거나 소량 혹은 불규칙하게 사용하여 마약성 진통제에 순진한 환자(opioid-naive patient)의 경우는 속효성 경구

용 morphine 5-15 mg을 사용하고 60 분 후에 통증을 재평가하며, 주사용 morphine은 1-5 mg을 사용하고 15분 후에 통증을 재평가 한다. 기존에 경구 용 morphine을 기준으로 하루 60 mg 이상의 마약성 진통제를 사용하던 환자(opioid-tolerant patient)는 사용하고 있던 하루 용량의 10-20%를 경구 혹은 주사 투여한 후 통증을 재평가한다. 이들 환자에서 통증이 0-3점으로 감소하면 2-3시간 후 재평가하고, 4-6점으로 감소하면 같은 용량을 반복 투여하고, 7-10점으로 통증이 변하지 않거나 심해지면 용량을 2배로 늘려 투여한 후 재평가한다. 2-3회의 연속된 치료에도 불구하고 통증점수가 7-10점으로 변화가 없거나 증가되면 신경병증 통증 등 다른 원인에도 주의를 기울이고 필요하다면 진통 보조제의 투약이나 신경차단 등 다른 치료법을 고려하여야 한다[1,4] (Figure 1).

용량 적정이 끝나면 하루 총 용량을 계산한 후 일정시간 간격으로 분할하

여 투여하는데 하루 용량에 맞춘 서방형 morphine제제를 12 시간 간격으로 투여하고, 돌발성 통증에는 하루 용량의 10-20%에 해당되는 속효성 morphine제제를 필요한 경우 사용할 수 있도록 처방한다. 예를 들어 속효성 경구 morphine을 4시간 마다 10-20 mg씩 투여하고 돌발 통증 시 속효성 경구 morphine을 필요한 경우 5-10 mg을 사용했거나, 서방형 경구 morphine을 12시간 간격으로 30-60 mg을 사용하여 경구 morphine의 하루 총 용량이 120 mg으로 결정 된 경우에는 적정 유지 용량으로 12시간 마다 서방형 경구 morphine을 60 mg씩 투여하고 돌발 통증에 대비하여 속효성 morphine을 하루 용량의 10-20%인 15 mg을 필요한 경우 사용할 수 있도록 처방한다[1,2] (Figure 2). 돌발성 통증 치료를 위해 하루 2-3회 이상의 추가 용량이 사용



**Figure 1.** Management of cancer pain with opioid analgesics. IV, intravenous. \* If there is no response after 2-3 cycles, reassess the pain (e.g., neuropathic pain) and consider the use of adjuvant analgesics and pain specialty consultation. From Ministry of Health & Welfare. Cancer pain management guideline. Seoul: Ministry of Health & Welfare; 2012 [1] and National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology: adult cancer pain. Vol. 1. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2012 [4].

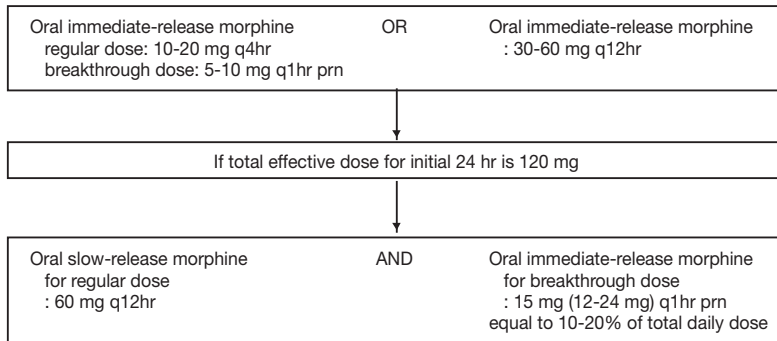
된다면 유지 용량을 올려주는 것이 좋다. 요구되는 마약성 진통제의 용량은 개인마다 다르므로 각 개인에 맞춘 용량을 사용해야 한다. 암성통증 환자의 85%에서 경구 투여 시 필요한 morphine의 하루 총 용량이 30-180 mg이지만 약 1%의 환자에서는 하루 용량이 1,000 mg을 넘길 수 있다[6].

Morphine을 사용한 후에는 일반적으로 24시간 후 환자를 평가하는데, 환자의 의식에 변화가 없고 통증이 경감되면 morphine에 잘 반응하는 상태이므로 이를 유지하고, 의식은 명료하나 통증이 지속되면 morphine의 용량을 증가하거나 비마약성 진통제나 진통 보조제를 추가한다. 만약 졸음이 있으면서 통증이 경감하면 부분 반응 상태로 졸음이 심할 경우 morphine 용량 과다 여부를 확인하여 용량을 30-50%

를 감소하고, 졸음이 있으면서 통증이 지속되면 morphine 저항성 상태로 마약성 진통제의 종류나 투여방법을 변경하거나 비마약성 진통제나 진통 보조제를 추가한다[1].

마약성 진통제는 수용체의 친화도에 따라 작용특성이 다르게 나타나므로 여러 가지 약제를 혼합하여 사용하는 것은 바람직하지 못하다. 따라서 한가지 마약성 진통제에 대하여 부작용이 나타나거나 진통효과가 감소하면 다른 종류의 약제로 교체하는 것이 중요하다. 교체용량은 동등진통용량표를 이용하여 결정하는데[15] (Table 2) 새 약제의 초회 용량은 불완전한 교차내성을 고려하여 동등진통용량의 50-75%로 하며, 전에 사용하던 진통제로 통증 조절이 불충분하였던 경우에는 새 약제의 초회 용량을 동등진통용량의 75-100%로 한다. 둘





**Figure 2.** Example of titration of total daily dose of morphine. From Ministry of Health & Welfare. Cancer pain management guideline. Seoul: Ministry of Health & Welfare; 2012 [1].

**Table 2.** Equianalgesic dose of opioids

Drugs	Dose equianalgesic to 10 mg IV morphine (mg)	
	Oral dose	IV/SC dose
Morphine	30	10
Codeine	200	-
Oxycodone	20	-
Tramadol	120	100
Hydromorphone	7.5	1.5
Hydrocodone	15-30	-

IV, intravenous; SC, subcutaneous.

발 통증에 대비해서는 새로 결정된 약제의 하루 총 용량의 10-20%를 필요한 경우 복용할 수 있도록 처방한다[1,2].

Morphine의 주사투여는 경구나 좌약 사용이 불가능하거나 심하게 쇠약한 경우, 소화관의 morphine 흡수가 불안정한 경우 사용한다. 주사투여를 하는 경우 경구 용량의 3배 정도의 효과를 얻으나 상대적인 효능은 환자마다 다양하게 나타날 수 있다. 경구투여에서 주사제로 바꾸는 경우라면 동등진통용량을 경구 용량의 1/3로 정하여 투여를 시작하고 필요 시 용량을 조절한다[16]. 주사투여는 경구에 비해 효과 발현시간이 빠르고 정맥 또는 피하주사로 안정된 효과를 얻을 수 있으나 근육주사는 환자에게 통증을 유발하고 흡수가 불확실하기 때문에 사용하지 않는 것이 좋다.

피부로 투여되는 fentanyl 패치는 72시간 동안 fentanyl이 공급되도록 되어있는데 혈중 농도의 상승에는 오랜 시간

이 걸려 빠른 용량 조절에는 나쁘지만 작용이 서서히 나타나고 서서히 없어지는 장점이 있다. Fentanyl패치는 환자의 전신상태가 쇠약하거나 잘 먹지 못할 경우, 마약성 진통제 사용을 잘 견뎌내지 못할 때 사용한다. 최대용량은 300 mcg/hr이며 그 이상의 용량을 투여해야 할 때에는 경구나 피하투여방법이 추천된다. 25 mcg/hr의 fentanyl 패치는 60 mg의 경구용 morphine과 효력이 같으며 fentanyl 정맥 주사 용량과 fentanyl 패치 용량은 동등하게

계산한다[2,17]. 피하로 투여하는 fentanyl패치를 제외하고는 마약성 진통제의 최대 추천용량은 없다.

약물요법이 듣지 않을 때는 경막외나 척수강내 신경 차단술을 이용하는데 이는 암성통증 치료의 제4단계로도 불린다[18]. 경막외 투여용량은 피하나 정맥주사 용량의 1/10 정도이며, 척수강내 투여용량은 경막외 투여용량의 1/10 정도이다[2,6]. 암성통증 환자 중 약 2-6% 정도에서 척수강내 주사가 필요하게 된다. 암의 치료가 잘 되었거나 신경 차단술로 통증이 감소하면 마약성 진통제의 투여량을 감소하는데 처음 2일간은 하루 용량의 반을 주고 다음엔 2일마다 25%씩 줄여가서 하루 용량이 30 mg이 될 때까지 줄여가고 30 mg으로 2일간 투여한 뒤에는 중단하여도 된다[2,6].

### 3. 마약성 진통제의 대사 및 중독

마약성 진통제는 간에서 대사되고 90-95%가 신장으로 배출된다. 탈수나 신부전에 의해 신장 청소율이 영향을 받는다면 투여 간격을 늘리거나 투여량을 약 50% 줄여 활성 약물의 과도한 축적을 피한다. 소변양이 매우 적거나 없다면 지속적으로 사용하는 마약성 진통제를 중단하고 필요할 때만 사용하도록 한다. 마약성 진통제의 대사는 광범위한 간 전이에 영향을 받지 않지만 심한 간부전이나 간염이 있는 경우 투여량을 줄이고 투여간격을 늘린다.

마약성 진통제를 사용할 경우 중독이 될 수 있다는 일반적인 생각은 암성통증 조절을 어렵게 만든다. 마약성 진통

제를 장기간 사용하면 내성과 신체 의존성이 나타날 수 있으나 이를 마약중독과 혼동해서는 안 된다. 암성통증 환자에게서 마약중독은 아주 드물고, 대부분의 경우 중독보다 부족한 치료가 문제가 된다[1]. 내성은 시간이 지남에 따라 점차 약물의 효과가 감소하는 것으로 마약성 진통제 사용 시 부작용에 대한 내성은 흔하게 관찰되며 바람직한 일이기도 하다. 마약성 진통제 사용량이 증가할 때는 약물의 내성보다는 질병의 진행을 의심해야 한다. 신체적 의존이란 갑자기 마약성 진통제를 중단할 경우 빈맥, 저혈압, 구역, 구토, 설사, 통증, 환시 등과 같은 금단증상이 생기는 것으로 중독과는 다르다. 금단증상이 나타나면 일시적으로 마약성 진통제의 사용을 늘리거나 clonidine 또는 소량의 benzodiazepine으로 치료할 수 있다.

#### 4. 마약성 진통제의 부작용

마약성 진통제의 사용은 환자마다 다른 여러 가지 부작용을 유발할 수 있는데 이에 적절히 대처하지 못하면 치료의 효과가 떨어지게 된다[19]. 마약성 진통제는 장관의 연동운동을 억제하고 항문 괄약근의 긴장을 증가시켜 변비를 초래하는데 이 변비에는 내성이 생기지 않으므로 예방적인 대변완화제를 투여한다[20]. 자극성 완화제에는 castor oil, senosides, bisacodyl, dulcolax 등이 있고 삼투압성 완화제에는 lactulose, magnesium sulfate가 있다.

치료 시작 초기나 증량 시에 진정이나 졸림이 나타날 수 있는데 빠른 시일 내에 내성이 생겨 곧 적응된다[21]. 그러나 증세가 심한 경우에는 진통제를 바꾸거나 각성효과를 기대해서 methylphenidate, dextroamphetamine, caffeine 등을 투여한다. 마약성 진통제 투여 시작 초기 또는 증량 시에 나타나는 구역, 구토는 내성이 생기기 쉽고, 통상 1-2주 정도 지나면 없어질 수 있는데 심한 경우에는 약제를 바꾸거나 항구토제인 metoclopramide, chlorpromazine, haloperidol, scopolamine 등을 사용한다. 때로 진통용량에서 피하혈관이 확장되고 일부 히스타민 분비로 피부 가려움증이 생기는데 히스타민 수용체 길항제나 소량의 naloxone으로 치료할 수 있다.

장기간 마약성 진통제를 사용한 경우에는 내성이 생겨 호

흡억제가 잘 나타나지 않고 암성통증 자체가 호흡 억제를 길항하고 있기 때문에 호흡 억제가 나타나는 경우가 드물지만 통증이 갑자기 없어지거나 급속하게 마약성 진통제를 정맥 주사하는 경우 호흡 억제가 나타날 수 있다[19]. 호흡 억제가 발생하면 마약성 진통제의 사용을 중지하고 기도를 확보한 후 산소를 흡입시킨다. Naloxone 1앰플(0.4 mg)을 생리 식염수 10 mL에 희석하여 1 mL (0.04 mg)씩 증상이 호전될 때까지 30-60초마다 반복 투여한다. 일반적으로 마약성 진통제의 반감기가 naloxone 보다 길기 때문에 이 과정을 반복할 준비를 하며 경우에 따라서는 naloxone 0.8 mg을 5% distilled water 250 mL에 혼합하여 지속 주입할 수도 있다. 호흡억제를 완전히 반전시키면 금단 증상과 함께 통증이 다시 나타나므로 naloxone을 소량씩 투여하여 호흡억제만 반전시키고 진통작용은 유지되도록 하는 것이 중요하다[2,6].

이외에도 입 마름 증상이 흔히 나타나며 발한, 어지러움, 간대성 근경련, 불쾌감, 도취감, 수면장애, 성기능장애 등이 드물게 발생할 수 있다. 마약성 진통제의 사용으로 발생하는 부작용은 환자가 견딜 수 있도록 조절하는 것이 원칙이나 견딜 수 없는 심한 부작용이 나타나면 약제를 변경하거나 신경차단이나 방사선치료 등 다른 진통방법을 고려하여야 한다.

#### 진통 보조제

신경병증 통증이나 뼈 통증은 마약성 진통제 치료에는 효과가 없으나 항우울제, 항경련제 등과 같은 진통 보조제에 효과가 있다[22]. Table 3은 각 진통 보조제의 종류와 사용량을 나타낸 것으로 진통제 사다리의 어느 단계에서나 사용이 가능하다. 항우울제는 주로 취침 전에 투여하며, 기분을 좋게 하고, 마약성 진통제의 효과를 상승시키며, 화끈거리는 지속성 신경병증 통증에 효과적으로 우울증이 있는 수면장애에 유용한데 항콜린성 부작용과 부경맥의 발생에 주의한다[23]. 우울증이 있는 지속성 신경병증 통증에는 삼환계 항우울제인 amitriptyline, imipramine, nortriptyline을 1차 투여약으로 사용한다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제인 paroxetine, 세로토닌과 노에피네프린 재흡수 억제제인

**Table 3.** Adjuvant analgesics for cancer pain

Drugs	Starting dose (mg/day)	Maximal dose (mg/day)
<b>Antidepressants</b>		
Amitriptyline	10-25	100
Imipramine	25-75	300
Nortriptyline	30-75	150
Paroxetine	20	50
Venlafaxine	37.5	225
Duloxetine	30	60
<b>Anticonvulsants</b>		
Gabapentin	100 tid	3,600
Carbamazepine	100 bid	1,200
Pregabalin	75 bid	600
Lamotrigine	25 qd	400
Topiramate	25 bid	200-400
<b>Corticosteroids</b>		
Dexamethasone	4-100	
Prednisolone	40-100	
<b>Benzodiazepines</b>		
Diazepam	4-40	
Midazolam	5	10
Lorazepam	1-4	20
<b>Phenothiazines</b>		
Chlorpromazine	30-100	1,000
Haloperidol	1-1.5	10-20
<b>Bisphosphonates</b>		
Pamidronate	300-600	1,200
Etidronate	5-20 mg/kg	1,200
Zoledronic acid	4 mg IV	
Calcitonin	5-10 IU/kg SC, IM	
Hydroxyzine	75-150	
Buscopan	10-20 tid or qid	
Ketamine	0.1-0.2 mg/kg IV 0.5 mg/kg SC	

qd, once a day; bid, two times a day; tid, three times a day; qid, four times a day; IV, intravenous; SC, subcutaneous; IM, intramuscular.

venlafaxine, duloxetine 등은 삼환계 항우울제에 비해 부작용이 비교적 적다[8]. 2차 투여약으로는 gabapentin,

carbamazepine, 스테로이드 등을 사용한다.

항경련제는 말초신경장애에 따른 발작적 급성통증, 암에 의한 신경손상에 의한 신경병증 통증에 효과적이다[24]. 우울증상이 없는 신경병증 통증에는 gabapentin, pregabalin을 1차 투여약으로 먼저 사용하며 2차 투여약으로 항우울제를 사용하는데 1, 2차 투여약의 효과가 없을 경우 carbamazepine, lamotrigine, topiramate 등 다른 항경련제의 사용을 고려한다[8].

빠전이 등으로 발생하는 뼈통증의 경우 NSAIDs, 방사선 치료, 스테로이드, bisphosphonate, calcitonin 등을 사용한다. 스테로이드는 급성 및 만성 암성통증에 사용되며 일부 악성종양의 치료제로서 종양 및 신경 주위의 부종을 감소시키므로 전이성 뼈통증에 효과적이고 식욕증진 효과와 더불어 행복감, 편안함을 제공한다. 캔디다증, 근육쇠약, 고혈당증, 체중증가, 위장관장애, 급성신경증의 부작용을 유발할 수 있으며 위장관장애를 예방하기 위해 제산제와 병용한다. 최소의 효과량을 투여하고 중단 시에는 서서히 감량한다[25].

Benzodiazepine계 약물은 급성불안증, 통증과 관련된 근육경련에 사용하며 진통효과는 없으며 호흡억제의 부작용이 있다. Phenothiazine계 약물은 진정제로서 진통효과는 없으나 마약성 진통제 사용에 의한 구역 및 구토 증상을 완화하는데 사용되는데 졸음, 기립성 저혈압, 추체외로 증상 등의 부작용을 유발할 수 있다.

Bisphosphonate 계 약물은 골 흡수를 방해하여 빠전이에 의한 통증을 조절하며, 골절을 예방하고, 빠전이에 따른 고칼슘혈증을 조절하는데 스테로이드나 NSAIDs 만큼 효과적인 진통 보조제이다[8,26]. Pamidronate는 권태감, 저마그네슘혈증, 구역, 설사 등의 부작용을 유발할 수 있으며 신기능 이상이 있는 환자에서 주의를 요하고, etidronate는 발열, 경련 등의 부작용을 유발할 수 있으며 칼슘이나 비타민 D 섭취가 제한된 환자에서 주의를 요한다. Calcitonin 은 bisphosphonate 계 약물과 유사한 작용을 하는데 고칼슘혈증과 빠전이에 의한 통증을 조절하고, 골절을 예방하며 만성신경병증 통증에도 효과가 있다. Calcitonin 은 안면홍조, 구역, 구토, 설사를 유발할 수 있으며 사용 전 skin test가 필요하다[1,2].

Hydroxyzine은 항히스타민의 효과가 필요한 경우에 사



용하는데 진통, 항구토, 경한 진정 및 항불안 효과, 통증이 있으면서 불안해하는 환자에게 유용하며 졸음, 두통, 피로, 입 마름 등의 부작용을 유발할 수 있다. Hyoscine N-butyl bromide (buscopan)는 장운동 항진에 의한 복통, 담도계, 요로, 여성 생식기계의 경련성 통증, 기타 평활근 경련에 의한 통증에 효과적이고 장폐색 시 위액분비를 줄여 구토를 감소시킨다. 세균성설사, 울혈성심부전, 부정맥, 폐양성대장염, 갑상선기능항진증, 전립선비대증 환자 등에 사용 시 이들 질환에 의한 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의가 필요하다. Ketamine은 morphine으로 조절되지 않는 만성신경병증 통증에 사용한다[27]. 이상한 꿈, 환각, 섬망, 혈압상승, 맥박 증가, 안구진탕, 구역, 구토 등의 부작용이 발생할 수 있고 침과다분비로 scopolamine의 사용이 필요할 수도 있다.

## 결 론

암성통증에 대한 적절한 평가와 약물치료는 암 환자의 치료에 있어 매우 중요한 부분이다. 암성통증이 적절하게 조절되지 않으면, 환자의 활동범위가 감소하고, 식욕부진, 수면장애로 이어지게 된다. 암성통증이 장기간 조절되지 않는 경우 우울증상이 수반되고 신체적, 정신적 황폐화가 초래될 수 있으며 암환자가 치료를 거부하고 자살을 기도하기도 하고 가족과 사회로의 복귀도 어려워진다. 이전과 달리 최근에는 약한 암성통증 단계에서도 적극적으로 마약성 진통제와 진통보조제 등을 사용하여 통증을 관리할 것을 권고하고 있다. 따라서 의료인들은 암성통증에 관련된 지식과 통증조절 약제에 대한 충분한 지식을 가지고, 환자가 호소하는 통증을 정확히 평가하여 환자 개개인의 상태에 적용할 수 있는 약제를 선택하여 부작용을 최소화하면서 통증을 충분히 조절하여 암 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 하여야 할 것이다.

**핵심용어:** 암; 통증; 약물치료

## REFERENCES

1. Ministry of Health & Welfare. Cancer pain management guideline. 5th ed. Seoul: Ministry of Health & Welfare; 2012.
2. Park JM. Cancer pain. In: Korean Society of Anesthesiologists. Anesthesiology & pain medicine. 2nd ed. Seoul: Ryo Moon Gak; 2010. p. 379-398.
3. Azevedo Sao Leao Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? Support Care Cancer 2006;14:1086-1093.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology: adult cancer pain. Vol. 1. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
5. American Pain Society Quality of Care Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. JAMA 1995;274:1874-1880.
6. Yoon DM. Cancer pain. In: Korean Pain Society. Pain medicine. 3rd ed. Seoul: Koonja; 2007. p. 425-442.
7. Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. Palliat Med 2003;17:248-256.
8. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. Lancet 2011;377:2236-2247.
9. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011;22 Suppl 6:vi69-vi77.
10. Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. J Clin Oncol 2004;22:3389-3394.
11. Israel FJ, Parker G, Charles M, Raymond L. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Pain Symptom Manage 2010;39:548-554.
12. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD005180.
13. Bruera E, Kim HN. Cancer pain. JAMA 2003;290:2476-2479.
14. Stevens RA, Ghazi SM. Routes of opioid analgesic therapy in the management of cancer pain. Cancer Control 2000;7:132-141.
15. Ripamonti C, Bandieri E. Pain therapy. Crit Rev Oncol Hematol 2009;70:145-159.
16. Foley KM. The treatment of pain in the patient with cancer. CA Cancer J Clin 1986;36:194-215.
17. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, Primavera LH, Payne R, Manfredi PL. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. Cancer 2001;92:3056-3061.
18. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following

- WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247-257.
19. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, Lau J, Carr D; American Pain Society. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4:231-256.
  20. Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, Leyendecker P, Hopp M, Bosse B, Spohr I, Reimer K. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag* 2009;5: 145-151.
  21. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med* 2011;25:431-441.
  22. Tassinari D, Drudi F, Carloni F, Possenti C, Santelmo C, Castellani C. Neuropathic pain in oncology. Novel evidence for clinical practice. *Recenti Prog Med* 2011;102:220-227.
  23. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81: 1372-1373.
  24. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD001133.
  25. Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A, Fulfaro F, Mangione S. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2007;24:13-19.
  26. Vasudev NS, Brown JE. Medical management of metastatic bone disease. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4:189-194.
  27. Slatkin NE, Rhiner M. Ketamine in the treatment of refractory cancer pain: case report, rationale, and methodology. *J Support Oncol* 2003;1:287-293.



### Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 암성통증 환자의 약물치료에 대하여 일목요연하게 설명하고 있으며 특히 마약성 진통제를 포함한 약물사용의 최신 지견에 대해서 잘 기술하고 있다. 임상에서 만나기 쉬운 암성통증 환자의 통증은 저자들이 밝히고 있듯이 단순한 침해수용성 통증이 아닌 정신적, 정서적 요소가 포함되고 감수성 등의 차이가 있으므로 다면적 평가가 필요하고 이에 따른 통증관리의 접근법이 필요하다. 이러한 전반적인 사항들을 고려하여야 할 임상 의사들에게 있어서 진실보한 약물치료의 사용법을 숙지하는 것은 필수 불가결한 사항이다. 뿐만 아니라 임상 의사들은 암성통증 환자와 더 깊은 교감을 나누기 위해 노력을 하여야 할 것이며 통증관리에 관한 지식의 증가는 이에 도움을 줄 것이다.

[정리: 편집위원회]