

Non-Operative Management of Musculoskeletal Pain

근골격계 질환에서 통증 조절을 위한 마약성 진통제 및 항우울제

박세진[✉] • 김우섭 • 장태동

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정형외과학교실

Opioids and Antidepressants for Pain Control in Musculoskeletal Disease

Se-Jin Park, M.D.[✉], Woo Sub Kim, M.D., and Taedong Jang, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The progression of aging and the increase in musculoskeletal diseases have led to an increase in invasive treatment methods, including various surgical methods, but conservative treatment should be attempted before surgical treatment in musculoskeletal diseases. Medication for pain control, such as acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroid, opioids, antidepressants, etc., is one of the most popular methods for pain control. If the pain receptors on peripheral organ are stimulated, pain is transmitted to the brain by the ascending pathway, and the brain then secretes endogenous opioids, such as endorphin, by the descending pathway for pain control. Opioids are substances that act on the opioid receptors, and there are three receptors for opioids. The affinity for each receptor varies according to the tissue and the patient's systemic status. Antidepressants work on the synapses in the central nervous system and its main mechanism is regulation of the ascending pathway. This is mainly effective in chronic pain and neuropathic pain, which is similar in effectiveness to opioids. This review focuses on the effectiveness, method of use, and side effects of opioids and antidepressants.

Key words: musculoskeletal system, opioid, antidepressive agent

서론

근골격계 통증은 암으로 인한 만성 통증 이외에 가장 흔한 통증의 원인으로 전 세계적으로 증가하는 추세이며 인구의 약 40% 이상이 평생에 한 번 이상 경험하게 된다.¹⁾ 이러한 근골격계 통증에서 통증을 조절을 위해 아세트아미노펜(acetaminophen), 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs), 스테로이드(steroid), 항우울제(antidepressants), 마약성 진통제(opioids) 등을 사용해 볼 수 있는데 전 세계적으로 마

약성 진통제의 사용 및 필요성은 점진적으로 증가하고 있으며 이에 따른 부작용도 매년 증가하는 추세여서 사용량을 줄이기 위해 꾸준히 노력하고 있다.²⁾ 미국의 질병통제예방센터에서 보고한 바에 따르면 1999년부터 2017년까지 약 70만 명 이상의 사람들이 약물 과다복용으로 사망했으며 2017년 약물 과다복용으로 사망한 환자의 약 68%가 마약성 진통제 과다복용으로 사망한 것으로 알려져 있다. 또한 2017년의 마약성 진통제 과다복용으로 사망한 환자가 1999년에 비하여 6배 이상 증가하였으며 미국에서는 하루에 130명이 마약성 진통제의 과다복용으로 사망하고 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 마약성 진통제를 잘 이해하여 적절히 사용하는 것은 오용 및 남용과 부작용을 줄이기 위해 매우 중요한 사안이라 할 수 있다.

항우울제는 비마약성(non-opioid) 계열의 통증 조절제 중에 하나로서 비스테로이드 항염증제 다음으로 많이 사용되는 약물이다.³⁾ 대상포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증성 통증, 섬유근통

Received May 31, 2019 Revised October 20, 2019 Accepted October 23, 2019

[✉]Correspondence to: Se-Jin Park, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

TEL: +82-2-2001-2415 FAX: +82-2-2001-2176 E-mail: qortn97@naver.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3941-1857>

등 만성통증과 신경병성 통증에 효과적인 것으로 알려져 있다. 특히 신경병성 통증에는 gabapentin, pregabalin과 함께 항우울제를 일차선택 약제로 추천하고 있으며 마약성 진통제에 내성을 보이는 환자의 통증 조절에도 사용할 수 있다.⁴⁾ 또한 최근 연구에서는 관절염과 만성 골반 통증에도 효과가 있는 것으로 나타났다.³⁾

본 종설에서는 이러한 마약성 진통제와 항우울제의 작용 기전 및 적응증과 부작용 등에 대해 확인하여 근골격계 질환에서 통증 조절을 위한 마약성 진통제 및 항우울제 사용에 도움이 되고자 한다.

마약성 진통제 및 항우울제

1. 마약성 진통제

1) 작용기전 및 효과와 종류

마약성 진통제는 침해수용 통증(nociceptive pain) 및 신경병증성 통증(neuropathic pain)에 효과가 있다. 마약성 진통제는 전신에 작용하여 통증 인식, 통증 조절, 보상과 부작용인 구역, 구토, 중독 등에 강하게 영향을 미친다.²⁾ 구역 및 구토, 중독 등의 부작용으로 인해서 마약성 진통제의 사용의 제한이 생기기도 한다.⁵⁾ 하지만 이러한 제한에도 마약성 진통제는 적절하게만 사용되면 효과적이고 안전하게 사용할 수 있다.

마약성 진통제를 원료에 따라 구분할 경우 아편 알칼로이드(모르핀, 코데인), 유사구조 합성마약제(트라마돌, 옥시코돈, 펜타닐 등) 그리고 내인성 마약성 진통제 (엔도르핀, 엔카팔린) 등이 있다.⁶⁾ 마약성 진통제는 아편 유사제 수용체에 결합하는 강도에 따라 나뉜다. 모르핀, 펜타닐 등의 강한 마약성 진통제는 낮은 용량에도 진통 효과를 나타내며 코데인, 트라마돌 등 약한 효과를 나타내는 진통제는 약한 통증에 사용할 수 있다. 이러한 용량에 따른 효과의 차이를 보이는 이유는 우리 몸의 수용체에 결합하는 정도가 다르기 때문이다.⁷⁾ 모르핀, 펜타닐 등 강한 마약성 진통제는 수용체에 강하게 결합한다. 마약성 진통제의 이러한 특성 때문에 약의 종류에 따라서 같은 용량임에도 체내에서 나타내는 효과가 다르다는 점을 유의해야 한다. 일반적으로 마약성 진통제는 모르핀 기준으로 밀리그램(mg) 당 효과를 환산해서 측정한다. 이를 morphine milligram equivalent (MME)라고 하며 각 약제의 효과를 용량과 효과를 환산하여 약을 변경할 경우 용량의 증량 혹은 감량을 정하게 된다(Table 1). 마약성 진통제를 변경할 때는 변경된 약의 밀리그램(mg) 당 효과를 환산하여 계산한 뒤 각 약제의 효과를 비교하여 전보다 효과를 증량할지 혹은 감량할지를 환자와 상의한 후 결정한다. 증량에도 불구하고 효과가 없는 경우, 추가적으로 다른 약물과 병용투여 하는 방법을 고려하는 것이 좋다. 만약 환자가 충분한 마약성 진통제를 장기간 복용하였음에도 통증에 호전이 없이 부작용의 위험성만 계속 높아지

는 경우 마약성 진통제의 중단을 고려해야 하며 다른 약물로 변경하는 것이 좋다.⁸⁾

마약성 진통제는 약효 지속시간에 따라 서방형(long-acting)과 속효성(immediate-release)으로 나뉜다. 이러한 특징이 있는 진통제를 이해하고 서방형 진통제 중간에 속효성 진통제를 사용함으로써 돌발통증 등을 조절할 수 있다.⁸⁾

마약성 진통제가 전신에 작용하는 수용체로는 카파 아편계 수용체(κ -opioid receptor), 뮤 아편계 수용체(μ -opioid receptor) 및 델타 아편계 수용체(δ -opioid receptor)가 있으며 조직의 수용체 분포 및 조직에서 수용체와 결합하는 물질의 친화성과 전신적인 환자 상태에 따른 수용체의 발현 정도에 따라서 마약성 진통제의 증상 조절 효과에 영향을 미친다고 알려져 있다.⁹⁾ 여러 가지 연구를 통해서 중심부 및 변연부 조직에 따른 수용체의 분포가 밝혀지고 있으며 마약성 진통제와의 친화성과 연령에 따른 분포의 변화가 밝혀지고 있다.¹⁰⁾ 근골격계뿐 아니라 마약성 진통제가 작용하는 수용체는 면역반응, 신경내분비 조절, 호흡, 소화기, 심혈관계 등 여러 신체 부위에 존재하며 이는 마약성 진통제의 부작용과 관련이 있다.¹¹⁾ 인체 관절의 활막에는 카파 아편계 수용체, 뮤 아편계 수용체 및 델타 아편계 수용체 세 가지가 모두 존재하고 관절의 연골에는 주로 뮤 아편계 수용체가 존재한다고 알려져 있다.¹⁰⁾ 또한 골관절염 혹은 류마티스 관절염에서 관절에 혹은 전신에 염증이 있을 때 카파 아편계 수용체, 뮤 아편계 수용체 및 델타 아편계 수용체의 분포 및 활성이 변하게 되어 마약성 진통제의 효과에 영향을 미친다(Table 2).¹²⁾

2) 적응증

만성 통증이란 3개월 이상의 통증이 지속되거나 조직의 치유 기

Table 1. Types and Effects of Opioids

Opioid	Conversion factor
Codeine (mg)	0.15
Fentanyl transdermal (μ g/h)	2.4
Hydrocodone (mg)	1
Hydromorphone (mg)	4
Methadone (mg)	
1–20 mg/d	4
21–40 mg/d	8
41–60 mg/d	10
≥61–80 mg/d	12
Morphine (mg)	1
Oxycodone (mg)	1.5
Oxymorphone (mg)	3
Tapentadol (mg)	0.4

Table 2. Type, Specificity, and Distribution of Opioid Receptor

Receptor type	Receptor distribution (musculoskeletal system)	Specificity
μ -opioid receptor	Synovium, articular cartilage	The main receptor on which opioid work. The action of morphine and narcotic analgesics used clinically in moderate, severe, acute and chronic pain is the major agonist of mu receptors.
δ -opioid receptor	Synovium	The expression of δ -opioid receptor in the synovium of knee joints from patients with RA and OA was demonstrated. The density of δ -opioid receptor immunoreactive nerve fibers was significantly greater in RA and OA synovium than on normal synovium.
κ -opioid receptor	Synovium	κ -opioid receptor were detected in normal human fibroblast-like synoviocytes. Although there is still limited information on the occurrence and distribution of κ -opioid receptor in musculoskeletal tissues, pharmacological evidence on the presence and activation of peripheral κ -opioid receptor located in arthritic joint tissues comes from preclinical studies. than on normal synovium.

RA, rheumatoid arthritis; OA, osteoarthritis.

간이 지났음에도 지속되는 통증을 의미한다. 이러한 조절되지 않는 만성 통증에서 마약성 진통제를 사용해 볼 수 있다. 하지만 만성 통증에서 치료의 시작은 대증적 요법이나 비마약성 진통제를 우선적으로 사용해야 하며 이러한 치료에도 통증이 지속되고 마약성 진통제의 부작용보다는 통증 조절로 인한 효과가 더 좋을 것으로 생각되는 환자에서 사용할 수 있다. 또한 중등도 이상(시각통증등급 5 이상)의 급만성 통증을 호소하는 환자에게 사용할 수 있으며 만성 신경병증 통증보다는 근골격계의 통증에서 더 효과적이다.¹³⁾ 그 이유는 근골격계에 마약성 진통제가 작용하는 수용체가 더 많이 분포하고 있기 때문이다.¹⁴⁾ 통증에 따라 약한 마약성 진통제부터 시작하나 시각통증등급 7 이상의 급만성 통증에서는 시작부터 강한 마약성 진통제를 사용할 수도 있다.¹⁴⁾ 통증이 심한 경우 마약성 진통제 이외에 비마약성 진통제나 항우울제, 항간전제 등과 같은 보조 약물을 복합 처방하면 마약성 진통제의 용량과 의존도를 줄일 수 있다.¹⁴⁾

중등도 이상의 급만성 통증을 호소하는 환자에서는 진통제 투약 시 발생할 수 있는 부작용 및 남용과 오용 가능성에 대해서 충분한 교육을 필요로 한다. 하지만 이러한 부정적인 측면보다는 약으로 인한 유용한 측면이 더 많은 것을 환자에게 강조해야 하며 환자가 평소애 변비, 구역, 폐 질환, 인지장애 등이 있는 경우에는 약의 부작용이 생길 가능성이 높으므로 충분한 교육 및 설명 후에 투여하는 것이 바람직하다.^{14,15)} 또한 마약성 진통제는 내성(tolerance), 중독성(addiction), 신체적 의존성이 생김을 설명해야 하며 의료진이 주기적으로 환자의 이러한 문제에 대해 파악해야 한다.¹⁶⁾ 미국의 질병통제예방센터에 의하면 미국에서는 미국 인구의 17.4%의 환자가 1개 이상의 마약성 진통제를 처방받고 있으며 12세 이상의 마약성 진통제 사용 환자에서 매년 부작용을 경험하는 환자의 수가 1천만 명 이상이라고 알려져 있다. 미국 질병통제예방센터는 매년 마약성 진통제와 관련하여 지침

(Centers for Disease Control and Prevention [CDC] guideline)을 배포하고 이러한 지침을 매년 갱신하여 마약성 진통제의 오용과 남용을 막기위해 노력하고 있다.

3) 사용 방법

마약성 치료제 처방을 처음 시작하는 환자에서는 환자와 치료 목표를 정하고 통증 조절이 되면 마약성 치료제를 감량 혹은 중단하는 것에 대하여 설명해야 한다. 마약성 진통제의 처방을 시작하기 전에 비마약성 진통제 및 통증 조절을 위한 비약물성(non-pharmacologic) 치료를 충분히 한 뒤에도 통증 조절에 실패한 환자들에서 마약성 진통제 처방을 고려한다.¹⁷⁾ 마약성 진통제를 시작할 때는 서방형 진통제보다는 속효성 진통제를 사용하고 저용량의 마약성 진통제부터 사용한다.

처음 환자에게 마약성 진통제 처방을 시작할 때는 처방일수를 30일 이상 넘기지 말아야 하며 30일 이내에 환자의 복용 순응도 및 약물의 복용으로 인한 통증 조절 효과와 부작용을 확인해서 약물의 증량 혹은 중단에 대한 결정을 주의 깊게 평가해야 한다. 만약 환자와 진통제의 증량을 결정하는 경우 30일 이내의 재방문 및 효과와 부작용에 대한 평가가 필요하다. 약제 용량 증량 시 발생 가능한 호흡 곤란, 수면장애 등의 부작용에 대한 충분한 설명이 필요하며 이러한 부작용보다 증량으로 얻을 수 있는 통증 조절 효과가 더 큼을 설명해야 한다. 충분히 마약성 진통제를 증량하였음에도 통증 조절에 효과가 없거나 장기간의 마약성 진통제 처방으로 내성이 생기거나 환자가 가지고 있는 기저 질환으로 인해서 마약성 진통제의 부작용이 발생 가능성이 증가한 환자에서는 마약성 진통제의 중단을 고려하는 것이 좋으며 마약성 진통제의 중단은 2-4주 간격으로 10%의 용량 감소를 통해서 서서히 감량한 후 중단한다. 환자가 복용하는 양이 50 MME/day 이상인 경우는 다시 한번 환자의 복용 효과와 부작용 간의 효용성에 대

해서 고민하고 처방을 하는 것이 중요하며 가능하면 90 MME/day 이상의 용량 처방은 피하는 것이 좋다.

만성 통증의 환자의 경우 평상시의 통증을 넘어서 일시적으로 악화된 돌발성 통증을 호소할 수 있다. 이러한 통증에는 속효성 제제로 통증을 조절해야 하는데 하루 용량의 10%~20%에 해당 되는 용량을 투여하고 돌발성 통증이 3번 이상 발생할 경우, 지속형 제제를 증량하는 것이 좋다.¹⁸⁾

환자가 심하게 쇠약하거나 경구복용이 어려운 경우, 소화관의 흡수가 불안정한 경우에는 주사로 투여할 수 있다. 일반적으로 주사투여는 경구투여의 약 3배 정도의 효과를 얻는다고 알려져 있으나 환자의 상태에 따라 그 효과가 다양하게 나타날 수 있다. 또한 경구투여보다 발현시간이 빠르고 안정된 효과를 얻을 수 있다는 장점도 있다. 이를 감안하여 기존에 경구투여에서 주사투여로 바꾸는 경우라면 기존 용량의 1/3로 시작하고 필요시 용량을 조절하도록 한다. 근육주사의 경우는 환자에게 통증을 유발하고 흡수여부가 불확실하기 때문에 사용하지 않는 것이 일반적이다. 피부 패치의 경우, 혈중 농도의 상승에 비교적 오랜 시간이 걸려 빠른 용량 조절에는 나쁘지만 작용이 서서히 나타나 마약성 진통제 사용을 잘 견디지 못하는 경우에 효과적이다. 최대용량은 300 µg/hour로 그 이상의 용량이 필요한 경우에는 경구나 주사투여로 바꾸는 것이 좋다.

마약성 진통제 사용을 시작하는 환자 혹은 용량을 증량한 환자는 1~4주 이내에 다시 방문하여 효과와 부작용을 확인하는 것이 좋으며 3개월 뒤에 약을 지속할지 여부를 결정한다. 또한 매년 환자의 소변을 통하여 마약성 진통제의 체내 용량을 확인하여 처방한 용량만큼의 마약성 진통제를 복용하고 있는지 불법 혹은 다른 병원에서 마약성 진통제를 추가 복용하고 있는지 여부를 확인한다.

4) 부작용

마약성 진통제는 부작용이 흔하기 때문에 환자가 통증 조절로 인한 복용 용량 감소가 아닌 부작용으로 인한 복용 용량 감소를 경험하지 않게 해결해 주고 예방하는 것이 중요하다.¹⁹⁾ 마약성 진통제의 절대적 금기증은 호흡기 질환의 조절이 안되어 마약성 진통제로 인한 호흡의 저하가 발생할 가능성이 있는 환자, 급성 정신과적 질환이 있는 환자, 자살 위험성이 큰 환자, 과거 마약성 진통제의 오용 혹은 남용 과거력이 있는 환자, 마약성 진통제의 심각한 부작용의 발생 가능성이 높을 것으로 예상되는 환자이다. 이러한 금기증 외에도 환자가 benzodiazepine을 복용하는 경우나 신질환 혹은 간질환이 있거나 폐쇄성 수면 무호흡증이 있는 경우에는 마약성 진통제의 사용을 다시 한번 고려해야 한다. 마약성 진통제의 흔한 부작용으로 변비, 오심, 구토, 진정 및 졸음이 있으며 이런 부작용은 과반수 이상의 환자가 경험할 정도의 흔한 부작용이다. 흔하지 않은 부작용으로 요정체, 피부발진, 섬망, 경련,

통각과민, 호흡억제가 있다.²⁰⁾ 특히 변비는 대부분의 마약성 진통제에 나타나는 것으로 알려져 있어서 환자에게 하제를 병용해서 복용하게 한다. 만성 통증을 동반한 고령 환자에서 한 번 발생한 변비는 저절로 해결되지 않기 때문에 수분과 섬유질을 많이 섭취시키고 완화제를 사용한다. 구역, 구토, 진정, 졸림은 비교적 흔한 부작용이지만 수일에서 수 주간 투여하는 경우 마약성 진통제에 대한 내성으로 사라지는 경우가 많다. 하지만 이러한 증상이 발생하는 복용 초기 혹은 복용량의 용량을 증가시켰을 경우에는 운전이나 세밀한 작업에 주의를 경각시켜야 하며 각성제 투여는 추천되지 않는다. 드문 부작용으로 호흡억제, 부정맥, 혈압 저하를 포함하는 심각한 부작용이 발생할 수 있는데 이럴 경우 날록손, 날트렉손 등의 아편 유사제 길항제를 투여한다.²⁰⁾

5) 고령에서의 마약성 진통제 사용

마약성 진통제는 통증 조절에 매우 효과적이거나 부작용 또한 심각하게 고려해야 할 항목 중에 하나다. 고령으로 갈수록 마약성 진통제의 효과는 감소하는 반면에 부작용은 증가하는 추세로 변하면서 고령에서의 마약성 진통제 사용의 효과에 대해서 여러 연구가 진행되고 있다.⁶⁾ 만성 근골격계 통증이 있는 65세 이상의 고령군에서는 비교군에 비하여 3배 이상의 부작용의 위험성이 나타났으며 부작용으로 인해 약을 중단할 위험성이 4배 이상 높아진다.⁶⁾ 반면에 통증의 감소 정도는 비교군에 비하여 아주 적은 것으로 밝혀져 만성 근골격계 통증을 가지고 있는 고령 환자에서는 젊은 환자들에 비하여 통증 감소 효과는 감소하고 부작용은 크게 증가한다. 이러한 이유로 고령의 근골격계 통증에서 마약성 진통제 사용은 저용량부터 시작하는 것이 좋으며 다른 통증 조절 약제로 가능하면 조절하는 것을 추천하고 있다.

2. 항우울제

1) 작용기전 및 효과와 종류

항우울제는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCAs), 사환계 항우울제(tetracyclic), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 노르에피네프린 및 도파민 재흡수 억제제(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, NDRI) 등으로 나뉘어진다. 이 약물들의 통증 조절제로 주된 작용기전은 중추신경계의 시냅스 노르에피네프린(norepinephrine)을 증가시켜 통증 억제 시스템을 조절하는 것이다.^{3,21)} 시스템 상향조절이 주된 기전으로 노르에피네프린의 수용체를 차단하여 시냅스 내의 노르에피네프린 농도를 증가시키고 증가된 노르에피네프린은 α2-아드레날린 수용체를 차단하여 통증 경로를 차단하게 된다.²¹⁾ 삼환계 항우울제와 노르에피네프린 및 도파민 재흡수 억제제 계열이 효과적인 것으로 알려져 있다. 삼환계 항우울제 중

에서는 대표적으로 amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine, doxepin 등이 통증 조절제로 사용되며^{3,21)} 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 중에서는 milnacipran, duloxetine, venlafaxine 등이 사용된다. 일반적인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 세로토닌만을 선택적으로 재흡수를 억제하기 때문에 삼환계 항우울제나 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제와는 다르게 시냅스 노르에피네프린을 증가시키지 못하기 때문에 통증 조절제로 사용하기 어렵다. 하지만 플루옥세틴의 경우, 감마 아미노낙산(γ -aminobutyric acid, GABA) 수용체에 작용하며 프로스타글란딘 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)를 감소시키기 때문에 항침해효과(anti-nociceptive effect)가 있는 것으로 나타나서 통증 조절제로 사용이 가능하다.^{3,22,23)} 항우울제가 통증에 대한 효과를 나타내기 위해서는 약 2-4주간의 시간이 필요할 수 있기 때문에 주로 만성 통증에 더 효과적인 것으로 알려져 있으며 급성 및 아급성 통증에 대한 효과는 수면을 향상시키고 근육을 이완시켜주는 효과를 제외하고는 불분명한 것으로 알려져 있다.³⁾ 아울러 항우울제는 기분 안정제 효과를 보여 통증과 동반되는 우울, 불안 및 불면 증상을 치료하며²⁴⁾ 통증 점수를 낮게 기록하게 되는 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.^{3,25)}

2) 적응증

앞서 언급한 바와 같이 항우울제는 만성 통증에 효과적이다. 대상포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증성 통증, 섬유근통 등 신경병성 통증에 효과적인 것으로 알려져 있으며 마약성 진통제에 의존, 내성 또는 부작용을 보이는 환자의 통증 조절에도 사용할 수 있다.²⁶⁾ 최근 연구에서는 관절염, 만성 골반 통증 및 수술 후 통증과 같은 침해수용 통증에도 효과가 있는 것으로 나타나 사용이 증가하고 있다. 일반적으로 삼환계 항우울제가 노르에피네프린 및 도파민 재흡수 억제제보다 시냅스 노르에피네프린을 더 효과적으로 증가시키기 때문에 통증조절에 더 효과적인 것으로 알려져 있다.²¹⁾ 플루옥세틴은 장기 복용 시 나타날 수 있는 부작용이 적으며 안정성이 증명되어 있어 마약성 진통제 부작용을 나타내는 환자군에 효과적인 것으로 알려져 있다.²²⁾

3) 사용방법

통증 조절을 위해 사용하는 항우울제의 용량은 기존의 우울증 치료제로 사용되던 용량보다 저용량을 사용해도 충분하기 때문에 기존의 항우울제의 과다복용으로 인한 항콜린성 부작용이나, 심전도 변화(QT 간격의 연장)와 같은 심혈관 질환 부작용이 발생할 가능성이 낮다.²⁵⁾ 삼환계 항우울제 용법은 10-50 mg을 취침 시 복용하는 방법으로 사용하며 amitriptyline과 doxepine의 경우 75 mg까지 사용이 가능하다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 이미 복용 중인 환자군에서 통증 조절을 위해 삼환계 항우울제를 추가할 수 있다.³⁾ 삼환계 항우울제가 선택적 세로토닌 재

흡수 억제제보다 통증 조절에 효과적이고 안정효과가 적기 때문에 기존에 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용 중인 환자군에서 통증 조절을 위해 삼환계 항우울제를 추가한다. 이 경우, 두 약물의 상호작용으로 인하여 삼환계 항우울제 단독 사용군에서보다 약 20%-30%이상 삼환계 항우울제 수치가 상승할 수 있으며 플루옥세틴의 경우는 2배까지 상승시킬 수 있다.^{3,22)} 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제는 1일 2회로 milnacipran은 25-50 mg, duloxetine은 30 mg까지 사용해 볼 수 있다(Table 3).³⁾ 항콜린성 부작용 및 심혈관 질환 부작용이 낮기 때문에 삼환계 항우울제를 사용하지 못하는 환자에서 주로 사용할 수 있다. 신경병성 통증 환자에서 gabapentin과 같은 항경련제 또는 마약성 진통제와 병합 투여 시 보다 진통 효과가 좋았으며 저용량으로도 효과가 좋았다는 연구 결과가 있다. 따라서 일차 선택 약제의 효과가 경미하거나 없는 경우, 해당 약제의 증량을 시도해 볼 수 있으며 더 이상 용량 증가가 어려울 경우, 추가적으로 다른 약물과 병용 투여하는 방법을 고려하는 것이 좋다.

4) 부작용

삼환계 및 사환계 항우울제의 주된 부작용은 항콜린성 작용으로 인한 것으로 체위성 저혈압, 변비, 입마름, 전립선 비대 환자에서의 뇨저류, 안압 상승(녹내장) 등이 있다. 이외에도 졸음으로 인한 낙상이나 세로토닌 증후군으로 인한 심전도의 이상을 들 수 있다.^{3,21)} 또한 류마티스 환자에서는 Sicca 증후군의 위험을 크게 증가시킨다. 체위성 저혈압은 특히 노인이나 심혈관계 부작용이 있는 환자에서 주의가 필요하며 식사 시 염분제한을 두지 않도록 주의가 필요하다. 구갈의 경우 무설탕 껌이나 사탕을 먹도록 교육하면 효과적이다. 배뇨 저하에 대해서는 bethanechol을 함께

Table 3. Types and Dose of Antidepressants

Antidepressants	Dose
TCAs	
Amitriptyline	10-75 mg at bedtime
Nortriptyline	10-50 mg at bedtime
Imipramine	10-50 mg at bedtime
Desipramine	10-50 mg at bedtime
Doxepin	10-75 mg at bedtime
SNRI	
Milnacipran	25-50 mg twice a day
Duloxetine	Maximum 30 mg twice a day
SSRI	
Fluoxetine	5 mg/Kg/d

TCAs, tricyclic antidepressants; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

투약해 주면 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이때 콜린성 과다에 의한 복통, 오심, 설사와 같은 증상이 생기지 않도록 주의가 필요하다. 졸음 및 집중력 저하의 경우 노인에서 낙상을 유발할 수 있으며 생각이 몽롱하고 흐릿해지는 증상이 동반된 경우, 인지기능이 감소한 것일 수 있어 주의가 필요하다.^{3,21)} Amitriptyline과 imipramine이 nortriptyline과 desipramine보다 항콜린성 효과가 강하기 때문에 이러한 부작용을 나타낼 가능성이 높다. 삼환계 항우울제는 QT 간격의 연장을 유발하는 심혈관 질환 위험성을 갖고 있다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 심혈관 질환 위험성은 없는 것으로 알려져 있으며²⁷⁾ 노르에피네프린 및 도파민 재흡수 억제제는 고용량을 사용하지 않는 이상 이러한 부작용을 보이지 않는 것으로 보고되고 있다.²⁸⁾ 반면 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 노르에피네프린 및 도파민 재흡수 억제제는 수면을 유발하기 때문에 임상적으로는 삼환계 항우울제를 선호하고 있다. 그러므로 삼환계 항우울제를 처방할 경우, 부정맥과 같은 심혈관 질환 기왕력을 주의 깊게 확인해야 하며 이러한 환자에서는 사용하지 않도록 해야 할 것이다.²⁹⁾ 또한 methadone, fentanyl, oxycodone, buprenorphine 또한 QT 간격의 연장을 유발할 수 있으므로 이들 약제와 함께 사용할 시 주의가 필요하다. 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제의 흔한 부작용은 오심으로 약 30% 환자에서 나타나며 이는 약물 복용을 중단하게 되는 주된 요인이 된다.³⁾ 삼환계 항우울제보다 통증조절 효과는 낮지만 항콜린성 부작용 및 심혈관 질환 부작용이 낮기 때문에 삼환계 항우울제를 사용하지 못하는 환자에서 주로 사용할 수 있다.²⁸⁾ Duloxetine은 통증 조절제로 식품의약품(Food and Drug Administration)의 승인을 받았지만 venlafaxine은 아직 승인을 받지 못하였다.¹⁹⁾ 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 다른 항우울제와 달리 매우 약한 H1, α_1 , dopamine2, muscarinic 수용체 차단효과를 가지므로 부작용과 안정성 면에서는 우수하다. 알려진 부작용으로는 불안의 증가, 성기능 장애, 식욕 저하, 소화기계 장애 등이 있으며 단가아민 산화효소 억제제와 같이 투여할 경우, 세로토닌 증후군이 나타날 수 있으므로 주의가 필요하다.

결론

근골격계의 만성 통증은 환자의 정신적·신체적 피해를 유발하기 때문에 환자의 연령이나 활동 정도에 상관없이 환자의 일상에서 통증을 조절하는 것은 매우 중요하다. 이러한 근골격계 질환의 통증 조절 및 증상 완화에 있어 마약성 진통제와 항우울제의 효과는 분명 의심할 여지가 없으나 약물의 부작용 또한 간과할 수 없으므로 임상적인 사용에 있어 신중함이 필요하며 약물의 작용 기전과 임상적 사용 지침, 부작용 등에 대한 지식은 반드시 숙지해야 한다.

앞으로 추가적인 연구를 통해서 각각의 중추 신경, 말초 신경

및 조직에 대한 마약성 진통제와 항우울제 수용체에 선택적으로 작용하는 물질의 연구가 반드시 필요할 것으로 보이며 이러한 연구를 통해 수용체 특이 친화성을 가진 새로운 약물의 발견을 통하여 통증 조절 효과는 높이고 부작용은 낮추는 노력이 필요할 것이다. 이와 함께 사용 가능한 약제를 이용한 통증 조절에 있어 명확한 임상 지침이 확립되어 통증 조절 효과를 높이고 부작용의 빈도를 줄여 환자의 삶의 질을 높이는 노력이 지속되어야 할 것이다. 특히 고령의 환자들에 대한 추가적인 연구 및 임상지침 확립은 선행되어야 할 것으로 판단된다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

ORCID

Se-Jin Park, <https://orcid.org/0000-0002-3941-1857>

Woo Sub Kim, <https://orcid.org/0000-0002-3011-3343>

Taedong Jang, <https://orcid.org/0000-0001-8349-4162>

REFERENCES

1. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2028-37.
2. Podichetty VK, Mazanec DJ, Biscup RS. Chronic non-malignant musculoskeletal pain in older adults: clinical issues and opioid intervention. *Postgrad Med J.* 2003;79:627-33.
3. Tauben D. Nonopioid medications for pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015;26:219-48.
4. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113-23,e67-88.
5. Kieffer BL. Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides. *Cell Mol Neurobiol.* 1995;15:615-35.
6. Megale RZ, Deveza LA, Blyth FM, et al. Efficacy and safety of oral and transdermal opioid analgesics for musculoskeletal pain in older adults: a systematic review of randomized, placebo-controlled trials. *J Pain.* 2018;19:475.e1-475.e24.
7. Pasternak GW. Opioids and their receptors: are we there yet? *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt B:198-203.
8. Carnide N, Hogg-Johnson S, Côté P, et al. Early prescription

- opioid use for musculoskeletal disorders and work outcomes: a systematic review of the literature. *Clin J Pain*. 2017;33:647-58.
9. Stein C, Hassan AH, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet*. 1993;342:321-4.
 10. Stein C, Pflüger M, Yassouridis A, et al. No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J Clin Invest*. 1996;98:793-9.
 11. Takeba Y, Suzuki N, Kaneko A, Asai T, Sakane T. Endorphin and enkephalin ameliorate excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:2176-83.
 12. Spetea M. Opioid receptors and their ligands in the musculoskeletal system and relevance for pain control. *Curr Pharm Des*. 2013;19:7382-90.
 13. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al.; American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009;10:113-30.
 14. Edlund MJ, Steffick D, Hudson T, Harris KM, Sullivan M. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain*. 2007;129:355-62.
 15. Fleming MF, Balousek SL, Klessig CL, Mundt MP, Brown DD. Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *J Pain*. 2007;8:573-82.
 16. Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:46.
 17. Kastelic N, Farless H, Pericak A. Guidelines for the chronic use of opioid analgesics [Internet]. Eules (TX): The Federation of State Medical Boards; 2017 Apr [updated 2017 Aug 10; cited 2019 Jan 15]. Available from: <http://sciencepolicy.duke.edu/content/guidelines-chronic-use-opioid-analgesics-model-policy>.
 18. Hwang IC, Shim JY. Opioids use for chronic noncancer pain. *J Korean Med Assoc*. 2013;56:711-7.
 19. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006;174:1589-94.
 20. Lee YW. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain. *Haenyang Med Rev*. 2011;31:70-5.
 21. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18:E2483.
 22. Barakat A, Hamdy MM, Elbadr MM. Uses of fluoxetine in nociceptive pain management: a literature overview. *Eur J Pharmacol*. 2018;829:12-25.
 23. Onuțu AH. Duloxetine, an antidepressant with analgesic properties - a preliminary analysis. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2015;22:123-8.
 24. Beal BR, Wallace MS. An overview of pharmacologic management of chronic pain. *Med Clin North Am*. 2016;100:65-79.
 25. Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:616-25.
 26. Shah S, Kapoor S, Durkin B. Analgesic management of acute pain in the opioid-tolerant patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:398-402.
 27. Açikalin A, Satar S, Avc A, Topal M, Kuvandk G, Sebe A. QTc intervals in drug poisoning patients with tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Ther*. 2010;17:30-3.
 28. Jasiak NM, Bostwick JR. Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *Ann Pharmacother*. 2014;48:1620-8.
 29. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:e441-9.

근골격계 통증의 비수술적 치료

근골격계 질환에서 통증 조절을 위한 마약성 진통제 및 항우울제

박세진[✉] • 김우섭 • 장태동

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정형외과학교실

고령화의 진행 및 근골격계 질환의 증가로 인해 여러 가지 수술적 치료 방법을 포함한 침습적인 치료 방법이 증가되고 있으나 수술적 치료 시행 전 보존적 치료는 충분히 시행되어야 한다. 보존적 치료 중에서 통증 조절을 위한 약물 치료는 오래 전부터 보존적 치료의 가장 대표적인 치료 방법으로 사용되어 왔고 여전히 가장 흔히 사용되는 방법이다. 통증 조절을 위한 약물로는 아세트아미노펜(acetaminophen), 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs), 스테로이드(steroid), 마약성 진통제(opioid), 항우울제(antidepressants) 등이 있으며 저자는 마약성 진통제 및 항우울제에 대해서 살펴보고자 한다. 통증으로 인해 말초 부위에 있는 통각 수용체에 자극이 전달되면 통증은 중추 신경계로 전달되는 상향성 경로(ascending pathway)를 거쳐 대뇌에 전달되고 대뇌는 통증을 조절하기 위해 하향성 조절 경로(descending pathway)를 통해 엔도르핀(endorphin)과 같은 내인성 마약성 진통제를 분비하게 된다. 마약성 진통제라는 것은 마약성 진통제 수용체(receptor)에 작용하는 물질을 통틀어서 일컫는 말로 마약성 진통제는 세 가지의 수용체가 존재하며 조직이나 환자의 전신 상태에 따라서 각각의 수용체에 대한 친화성이 달라진다. 이와는 달리 항우울제는 중추신경계의 시냅스에 작용하여 통증을 조절하는 상향성 경로를 조절하는 것이 주된 기전으로 만성통증과 신경병성 통증에 효과적이며 이는 마약성 진통제 계열과 효과가 유사한 것으로 알려져 있다. 본 종설에서는 이러한 마약성 진통제와 항우울제의 효과적인 사용 방법, 사용 시 유의점 및 부작용 등에 대해 다루고자 한다.

색인단어: 근골격계, 마약성 진통제, 항우울제

접수일 2019년 5월 31일 수정일 2019년 10월 20일 게재확정일 2019년 10월 23일

[✉]책임저자 박세진

03181, 서울시 종로구 새문안로 29, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정형외과학교실

TEL 02-2001-2415, FAX 02-2001-2176, E-mail qortn97@naver.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3941-1857>