암환자에 있어서 통증의 약물요법

Pharmacologic Management of Cancer Pain

허 대 석
서울의대 서울대병원 내과/암센터
서울 종로구 연건동 28
Dae Seog Heo, M.D.
Department of Internal Medicine
Seoul National University College of Medicine & Hospital
E-mail : heo1013@plaza.snu.ac.kr

Abstract

Flexibility is important in managing cancer pain. As patients vary in diagnosis, stage of disease, responses to pain and treatments, and personal likes and dislikes, management of cancer pain must be individualized. Patients, their families, and their health care providers must work together closely to manage a patient's pain effectively. The World Health Organization (WHO) developed a 3-step approach for pain management based on the severity of the pain : ① For mild to moderate pain, the doctor may prescribe a Step 1 pain medication such as aspirin, acetaminophen, or a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). ② When pain lasts or increases, the doctor may change the prescription to a Step 2 or Step 3 pain medication. Most patients with cancer-related pain will need a Step 2 or Step 3 medication. The doctor may skip Step 1 medications if the patient initially has moderate to severe pain. ③ The patient should take doses regularly, "by mouth, by the clock" (at scheduled times), to maintain a constant level of the drug in the body ; this will help prevent recurrence of pain. If the patient is unable to swallow, the drugs are given by other routes (for example, by infusion or injection).

Keywords : Cancer; Pain; Pharmacologic Management; Morphine; Analgesics
핵 심 용 어 : 암; 통증; 약물요법; 모르핀; 진통제

우리나라에서는 매년 11만명의 새로운 암환자가 발생하고, 이 중 6만명은 암으로 사망하고 있다. 암환자의 절반 이상은 암이 치유되지 않고 심한 고통을 겪으면서 사망한다. 특히 임종에 이르는 마지막 2~3개월은 대부분 심각한 고통을 겪고 있다. 암환자의 통증 조절에 관한 지침은 2001년 대한 호스피스-완화의료학회와 대한항암요법연구회에서 작성한 바 있으며, 이에 근거하여 보건복지부와 국립암센터가 최근 ' 암성 통증 관리지침 권고안 '을 발표하였다. 본 약물요법은 이 두 책자의 내용을 근거로 기술하였다.

암성 통증의 치료

암성 통증 조절을 위해 여러가지 치료법을 단계적으로 사용하는 것이 추천된다(그림 1).

암성 통증의 약물요법

1. 사용원칙

1) 약물을 이용한 통증 조절의 가장 중요한 원칙은 환자 개개인에게 적합한 진통제의 종류, 용량 및 투여방법을 선택하는 것이다.

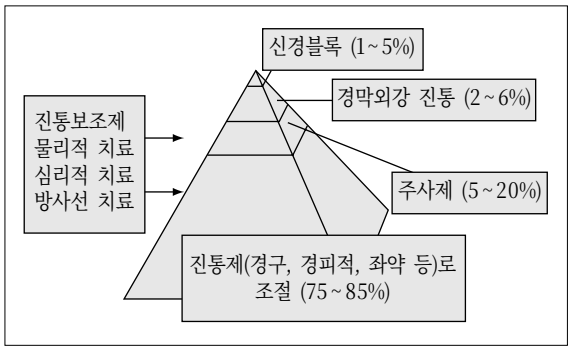

그림 1. 암성 통증 조절의 단계적 접근

2) 환자의 상황이 허락하는 한 먹는 진통제를 우선 투여한다.

3) WHO 3단계 진통제 사다리에 따라 진통제를 선택 또는 추가한다(그림 2).

① 경한 통증에는 비마약성 진통제를 우선 처방하고, 통증이 계속될 때는 약한 마약성 진통제를 추가한다.

② 중등도 통증에는 처음부터 약한 마약성 진통제를 처방하고, 통증이 계속될 때에는 강한 마약성 진통제를 추가한다.

③ 심한 통증에는 처음부터 강한 마약성 진통제를 투여한다.

④ 통증의 종류에 따라 통증 정도와 상관없이 진통 보조제를 병용하여 진통 효과를 증대시키도록 한다.

4) 진통제를 일정한 시간 간격으로 투여하여 혈중 농도를 항상 일정하게 유지하면 암성 통증의 재발을 예방할 수 있다. 통증이 잘 조절되던 중에 급작스럽게 발생하는 돌발성 통증에 대비하여 속효성 진통제를 미리 처방하여 돌발성 통증 발생시 환자가 사용할 수 있도록 한다.

5) 진통제 투여 후 통증 조절이 잘 되고 있는지 자주 관찰하여 효과를 평가하고, 통증 조절이 부족하면 진통제 처방을 변경해야 한다.

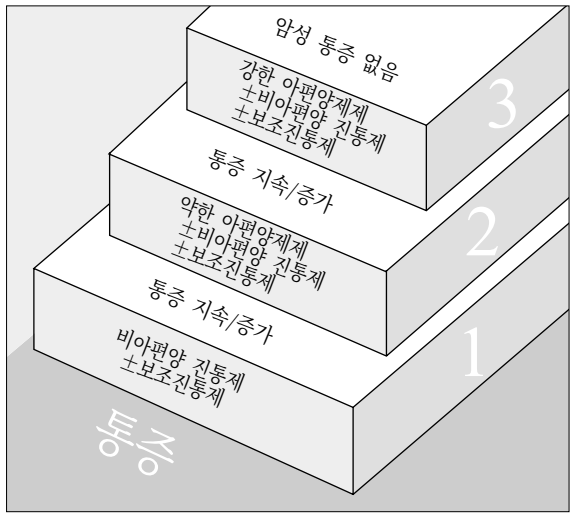

그림 2. WHO 삼단계 진통제 사다리

2. 비마약성 진통제

비마약성 진통제는 크게 acetaminophen과 비스테로이드성 소염제(이하 NSAIDs)로 구분된다. NSAIDs와 비교해서 acetaminophen은 소염 작용 및 혈소판 억제 작용이 없다는 특징이 있다. 비마약성 진통제의 종류는 많지만 진통 효과는 많은 차이가 없고, 부작용만 차이가 있을 뿐이므로 환자의 상태를 고려하여 문제가 될 만한 부작용이 적은 약제를 선택하여야 한다.

대부분의 통증은 경구약으로 조절될 수 있으며, 경구용 진통제는 그림 2와 같은 원칙에 따라 약의 강도를 단계적으로 높인다.

1) 투여 경로의 결정

① 경구 투여를 우선적으로 고려한다. 구역 및 구토가 있어 경구투여가 곤란한 경우에는 좌약 및 경피적 패취를 사용한다.

② 주사는 빠른 진통 효과를 원하거나 긴급히 해열을 필요로 할 때 일시적으로 사용할 수 있다.

2) 부작용 및 환자 상태를 고려하여 사용할 약제를 결

정한다.

① 우선 이전에 사용하였던 비마약성 진통제 중 효과적이면서 부작용이 없었던 것이 있는지 확인한다.

② 이전에 사용하였던 약제가 없거나 부적절한 경우(표 2)에 따라 비마약성 진통제를 선택한다. 특정 비마약성 진통제가 과거력이나 표에서 선택되지 않은 경우에는 여건에 따라 적절한 약제를 선택하거나 ibuprofen 400mg po qid로 시작하여, 반응에 따라 최대 용량까지 증량할 수 있다.

3) 진통 효과를 확인해 가며, 결정된 약제를 최대 투여량까지 증량한다. NSAIDs는 최대 투여량 이상으로 증량하는 경우에 진통 작용은 증가하지 않고 부작용만 증가하므로(천정효과) 최대 투여량으로도 통증이 조절되지 않는 경우에는 다른 계열의 NSAIDs를 시도한다. 이 때도 반응이 없으면 WHO 3단계 진통제 사다리의 다음 단계로 넘어가야 한다.

4) 여러 종류의 NSAIDs를 병용하는 것은 진통 효과는 늘지 않고 부작용만 증가하므로 피해야 한다.

5) 비마약성 진통제 중 NSAIDs에는 다양한 부작용이 있으므로 사용중에는 부작용에 대하여 주의깊게 관찰하여야 한다.

① 부작용 관찰

혈압, BUN/Cr, CBC, 대변 잠혈 반응 등을 최소한 3개월 간격으로 관찰한다.

② 부작용의 치료

신장 부작용의 경우 BUN이나 Cr이 증가하거나 혈압이 오르기 시작하면 NSAIDs를 중지하여야 한다. 위장관 부작용이 있으면 NSAIDs를 중지하거나 COX-2 선택억제제로 전환을 고려한다.

6) 소염 작용에 의해 발열 등 감염의 징후가 가려질 수 있으므로 감염의 가능성이 있는 경우 환자 상태의 변화를 주시해야 한다.

7) 약물 상호작용을 고려하여야 한다. 항응고제(warfarin), methotrexate, digoxin, lithium, 경구 혈당 강하제, aminoglycoside 항생제 등을 복용하는 환자에서 이러한 약물의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 또한 aldactone과 병용할 경우에는 고칼륨혈증을 유발할 수도 있다.

3. 마약성 진통제

1) 사용원칙

① 마약성 진통제를 장기간 사용하게 되면 내성(tolerance)과 신체적 의존성(physical dependence)이 올 수 있다. 그러나 내성이나 신체적 의존성을 마약중독(addiction)과 혼돈해서는 안되며, 통증이 있는 환자에서 마약중독은 아주 드물다.

② 마약성 진통제는 천정효과(ceiling effect)가 없기 때문에 통증 조절을 위해서 용량의 제한 없이 증량할 수 있으며, 용량의 증량이 마약중독을 의미하지는 않는다.

③ 작동제를 사용하고 있는 환자는 pentazocine, nalbuphine같은 혼합형 작동-길항제를 같이 사용해서는 안된다. 왜냐하면 혼합형 작동-길항제가 길항제로 작용하여 금단증상을 초래하고 통증을 악화시키게 된다.

④ Meperidine(Demerol)은 암성 통증같은 만성 통증에는 사용하지 않는다. 반복적인 사용으로 대사산물에 의한 중추신경계 부작용을 초래하게 된다.

⑤ 경구투여가 간편하기 때문에 가장 많이 사용된다. 주사제는 피하지속주입이 많이 사용되며, 근육주사는 환자에게 통증을 유발하고 흡수가 불확실하기 때문에 사용하지 않는 것이 좋다.

⑥ 마약성 진통제에 의한 부작용은 환자 개인간에 차이가 많기 때문에 항상 자세히 관찰하여야 하며, 피할 수 없는 부작용에 대해서는 예방적으로 치료하여야 한다.

표 1. 동등진통용량표

Drug	Dose equianalgesic to 10 mg IV/SC morphine		IV/SC : PO ratio	Half－life (hr)	Duration of action (hr)
	IV/SC	PO			
Morphine	10	30	3:1	2～3.5	3～6
Codeine	—	200	—	2～3	2～4
Oxycodone	—	30	—	3～4	2～4
Fentanyl *	0.1 *	—	—	1～2	1～3
Tramadol	100	120	1.2:1	—	4～6

* Empirically, transdermal fentanyl 100 μg/h = 2～4 ㎎/h intravenous morphine

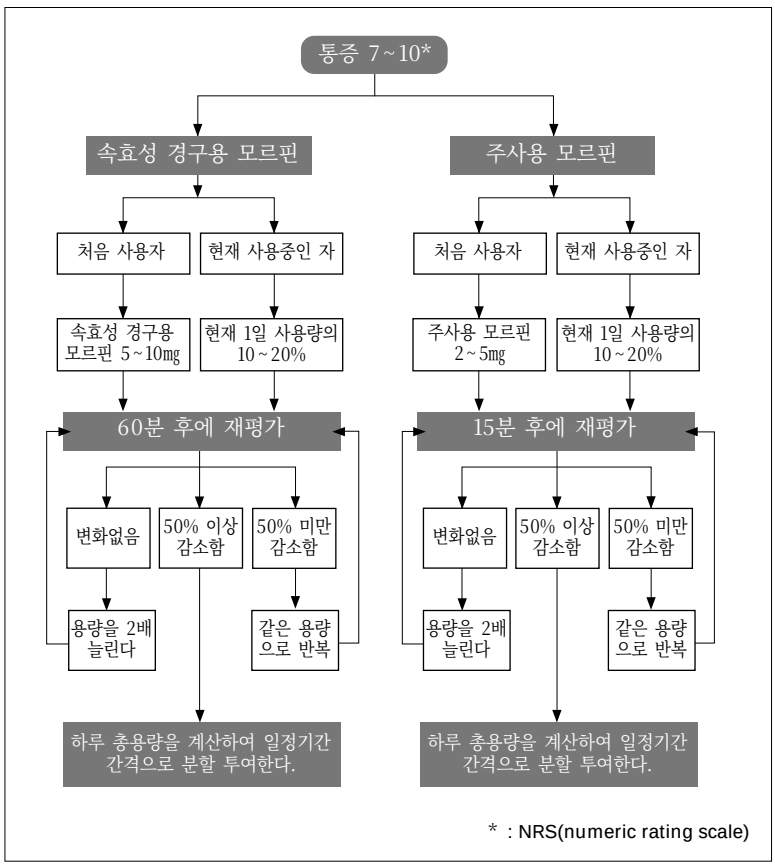

그림 3. 심한 통증의 조절예

② 새 약제의 초회 용량은 불완전한 교차내성(incomplete cross tolerance)을 고려하여 동등진통용량의 50～75%를 투여한다.

③ 전에 사용하던 진통제로 통증 조절이 불충분하였던 경우에는 새 약제의 초회 용량은 동등진통용량의 75～100%를 투여한다(그림 3).

④ 돌발성 통증(breakthrough pain)에 대비하여 새로 결정된 약제는 1일 약제의 10～15%를 필요한 경우(prn)에 복용할 수 있도록 처방한다(그림 4).

3) 부 작 용

① 변 비

모르핀이 장관의 연동운동을 억제하고 항문 괄약근의 긴장을 증가시켜 변비를 초래한다.

2) 투여방법 및 제제 변경에 따른 투여량의 조절

① 동등진통용량표(equianalgesic dose table)를 사용한다(표 1).

예방적으로 완하제를 사용한다(자극성 완하제 : castor oil, sennoids, bisacodyl, dulcolax, 침투압성 완하제 : lactulose, magnesium sulfate).

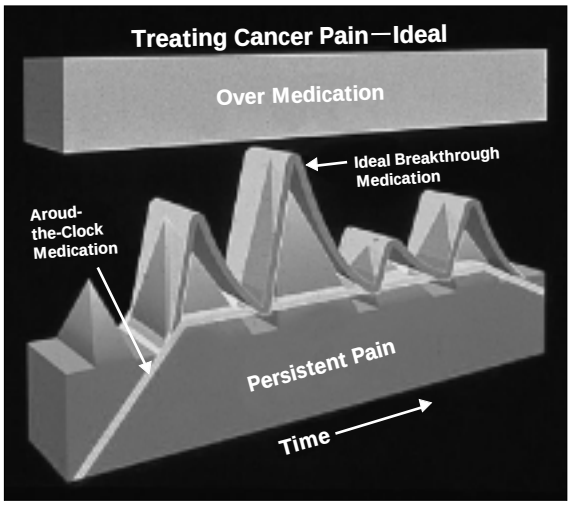

그림 4. 지속형 진통제(long—acting analgesics)를 통한 around—the—clock medication과 속효성(immediate—release) 진통제를 이용한 돌발성 통증의 조절

② 진정/졸림(Sedation/Somnolence)

치료시작 초기나 증량시에 나타난다. 내성이 빠른 시일 내에 생긴다. 증세가 심한 경우에는 진통제를 바꾸거나 각성 효과를 기대해서 methylphenidate(5~10mg, 하루 2~3회, 경구), dextro—amphetamine(2.5~7.5mg, 하루 2회, 경구), caffeine 등을 투여할 수 있다.

③ 구역/구토(Nausea/Vomiting)

모르핀 투여시작 초기 또는 증량시에 나타난다. 내성이 생기기 쉽고, 통상 1~2주 정도 지나면 없어질 수 있다. 심한 경우에는 약제를 바꾸거나 항구토제를 사용한다(metoclopramide, prochlorperazine, chlorpromazine, haloperidol, scopolamine).

④ 호흡억제

경구용 투여로 호흡이 억제되는 경우는 드물고, 정맥주사를 급속하게 하는 경우에 올 수 있다. 통증 자체가 호흡억제를 길항하고 있기 때문에 통증이 있을 경우에는 오는 경우가 드물고, 통증이 소실되면서 호흡억제가 오면 의심할 수 있다. 모르핀을 중지하고 기도를 확보한 후 저산소혈증이 의심되면 산소를 흡입시킨다. Naloxone는 0.02 mg을 정맥주사하고, 효과가 불충분하면 2~3분 간격으로 반복 투여할 수 있다(경우에 따라서는 0.8 mg을 250 ml 5% DW에 혼합하여 지속 주입할 수 있다). 의식이 회복된 후에 금단현상이 올 수 있다.

⑤ 배뇨장애

모르핀을 경막 외 투여할 때 잘 온다. 전립선 비대증 환자에서 빈도가 높다. 다른 마약성 진통제로 바꾼다.

⑥ 기타 부작용

입안건조, 입마름, 발한, 가려움증, 어지러움, 현기증, 간대성 근경련(myoclonus), 불쾌감(dysphoria), 도취감(euphoria), 수면장애(sleep disturbances), 성기능 장애(sexual dysfunction)

4) 마약성 진통제 약물 소개 (표 2)

4. 암성 통증의 진통보조제

- 마약성 진통제의 효과를 증강시키기 위해 사용한다.
- 특정한 종류의 통증에 대한 진통제로서 사용한다.
- 통증과 연관된 증상을 완화시키기 위해 사용한다.
- 마약성 진통제의 부작용을 치료하기 위해 사용한다.
- WHO 3단계 진통제 사다리의 어느 단계에서도 사용가능하다.

1) 신경병증성 통증의 진통보조제

① 항우울제(Antidepressants)

- Amitriptyline : 상용시작용량(10~25 mg), 최대용량(150 mg)
- Imipramine : 상용시작용량(25~75 mg), 최대용량(300 mg)

표 2. 마약성 진통제 약물

약품명	투여간격	제 형
Codeine phosphate	4~6시간	인산코데인정(20 mg`/`tab), 마이프로돌캅셀(codeine 10 mg + paracetamol 250 mg + ibuprofen 200 mg), 씨.아이.에이캅셀(acetaminophen 250 mg + ibuprofen 200 mg + codeine phosphate 10 mg)
Dihydrocodeine	4~6시간	디.에이치.씨 콘티너스 서방정, 12시간 지속형, 60 mg`/`tab
Tramadol	4~6시간	트리돌캅셀(50 mg`/`cap), 트리돌주(50 mg`/`1ml, 100 mg`/`2 ml), 지트람엑스엘서방정 (150 mg`/`tab, 200 mg`/`tab, 1일 1회 복용)
Morphine	2~3시간	염산모르핀주(10 mg`/`ml), 황산모르핀정(15 mg`/`tab) 엠에스콘틴서방정 (10 mg, 30 mg`/`tab)
Oxycodone	2~4시간	옥시콘틴서방정(10 mg, 20 mg, 30 mg`/`tab), 옥시코돈(5 mg`/`tab)
Fentanyl 패취	72시간	듀로제식(25 μg`/`h, 50 μg`/`h)

각 성분별로 지속형 및 속효성 제형이 있음을 이해하고, 지속형 진통제(long-acting analgesics)를 통한 around-the-clock medication과 속효성(immediate-release) 진통제를 이용한 돌발성 통증의 조절이 중요하다.

- Nortriptyline : 상용시작용량(30~75 mg), 최대용량(150 mg)
- Paroxetine : 상용시작용량(20 mg), 최대용량(50 mg)

② 항경련제(Anticonvulsants)

- Gabapentin : 상용시작용량(300 mg QD 1일, 300 mg BID 1일, 300 mg TID 2~3일), 최대용량(3,600 mg)
- Diphenylhydantoin : 상용용량(5~6 mg/kg), 최대용량(600 mg)
- Carbamazepine : 상용용량(200~400 mg), 최대용량(1,200 mg)

③ 스테로이드(Corticosteroids)

- Dexamethasone : 상용용량(16~24 mg/day)
- Prednisolone : 상용용량(40~100 mg/day)

④ 벤조다이아제핀계(Benzodiazepines)

- Diazepam : 상용용량(4~40 mg/day)
- Lorazepam : 상용시작용량(1~4 mg/day), 최대용량(20 mg/day)
- Midazolam : 상용용량(5 mg〔100~150 μg/kg〕 마약성 진통제와 병용시 2~3 mg), 최대용량(10 mg〔500 μg/kg〕)

⑤ 페노사이아진계(Phenothiazines)

- Chlorpromazine : 상용용량(30~100 mg/day), 최대용량(1,000 mg/day)
- Haloperidol : 상용시작용량(경구제제 1~6 mg/day), 증량(0.05~0.15 mg/kg씩 매주 증량), 상용용량(0.05~0.15 mg/kg/day〔2~8 mg/day〕), 최대용량(100 mg/day)

2) 골성 통증의 진통보조제

① 비스포스포네이트계(Bisphosphonates)

- Pamidronate : 상용용량(1회 90 mg씩 4주마다 정주, 1일 300~600 mg 경구 투여), 최대용량(경구 1,200 mg/day)
- Etidronate : 상용시작용량(5~10 mg/kg/day으로 시작), 상용용량(10~20 mg/kg/day), 최대용량(경구 1,200 mg/day)

② 칼시토닌(Calcitonin)

3) 기 타

① Hydroxyzine

- 항히스타민제제의 효과가 필요한 경우 사용
- 효 과 : 진통, 항구토, 경한 진정 및 항불안효과, 통증이 있으면서 불안해 하는 환자에게 유용

② Hyoscine N－Butyl Bromide(Buscopan)

- 장운동 항진에 의한 복통
- 담도계, 요로, 여성 생식기계의 경련성 통증
- 기타 평활근 경련에 의한 통증
- 장폐색시 위액 분비를 줄여 구토를 감소시킴.

요 약

우리나라에서 대부분의 암환자들이 적절한 진통 조절을 받지 못하고 있다. 집에서 임종하는 환자들은 마약성 진통제를 구하지 못하고 있으며, 병원에서 임종하는 환자는 속효성 경구용 마약진통제가 널리 보급되어 있지 않아 불필요하게 주사제가 많이 사용되고 있다. 암성 통증은 만성 통증으로 다른 종류의 통증과 차이가 있다. 대부분의 환자에서 마약성 진통제가 필요하며, 특히 신경병성 통증인 경우 전문적인 진료가 필요하다.

참 고 문 헌

1. WHO. Cancer pain relief. 2nd ed, 1996
2. 한국호스피스－완화의료학회. 대한 항암요법연구회 : 암성통증관리지침. 군자출판사, 2001
3. 보건복지부. 암성 통증관리지침 권고안, 2004
4. Pain (PDQ). http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/supportive-care/pain