

REVIEW ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2019;58(3):182-191
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

만성 비암성 통증 환자의 아편유사제 사용

서울대학교병원 정신건강의학과,¹ 서울대학교 의과대학 정신건강의학교실,²
서울대학교병원 의생명연구원³

윤 동 옥¹ · 강 응 구^{1,2,3}

Prescribing Opioids for Chronic Pain

Dong Uk Yoon, MD¹ and Ung Gu Kang, MD, PhD^{1,2,3}

¹Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry and Behavioral Science, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

³Clinical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Opioids are effective analgesics, but they are often difficult to use properly, due mainly to adverse events, such as constipation, respiratory depression, addiction, tolerance, and opioid induced hyperalgesia. In the past, the problem of opioids around the world was usually caused by drugs traded illegally, so there was no need for medical and social attention in Korea. On the other hand, with the dramatic increase in the therapeutic use of opioids, which commenced more than a decade ago, problems caused by legally prescribed drugs have emerged, and now a more serious opioid crisis is being experienced than in the days of illegal drugs. A growing number of patients are chronically prescribed opioids, and a growing number of health care providers and hospitals suffer from problems related to chronic prescription. Currently, in Korea, it is the time to pay serious attention to achieve the safe and effective use of prescribed opioids. This paper consists of the following parts. 1) A summary of the issues related to chronic pain, opioids, and problems associated with the use of opioids. 2) Some case examples the authors' experienced. 3) Simple guidelines on the use of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain are proposed based on the author's experience and existing literature. These guidelines are by no means comprehensive, and hopefully in the future, related experts will join forces to develop better guidelines.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(3):182-191

KEY WORDS Opioid · Chronic non cancer pain · Opioid-related disorder · Hyperalgesia.

Received March 21, 2019
Revised April 8, 2019
Accepted April 9, 2019

Address for correspondence
Ung Gu Kang, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Seoul National University Hospital,
101 Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 03080, Korea
Tel +82-2-2072-2450
Fax +82-2-765-7431
E-mail kangug@snu.ac.kr

서 론

마약성(麻藥性) 진통제인 아편유사제(opioids)는 오래 전부터 매우 효과적인 진통제로 사용되었다. 그러나 이 약물의 효과만큼 유명한 것은 중독성 약물이라는 낙인(stigma)이다. 환자들뿐만 아니라 의사들을 포함한 의학계에서도 이 약물에 대한 양가감정에서 자유롭지 못하다. 아편유사제를 충분히 사용하지 못함으로써 통증 환자의 권리와 존엄성이 침해되고 있다는 주장¹⁾과 아편유사제 의존이 수많은 사람들을 파멸로 이끌고 있다는 주장이 공존한다.²⁾ 이런 세계적 논란과 달리 우리나라에서는 아편유사제 문제가 의학계에서 거론된 적이 거의 없는데, 이는 '마약성 진통제'에 대한 막연한 두려움이 국민들 사이에 강하게 존재했기 때문이다. 또한 '중독성 마약의 제왕'인 헤로인(heroin)이 유통되지 않는 것도 우리

나라 의사 및 다른 전문가들이 아편유사제 문제에 관심을 갖지 않게 된 이유의 하나라 할 것이다. 실제 우리나라를 포함하는 극동지역은 미국이나 유럽에 비해 아편유사제 사용 자체가 매우 적다.³⁾ 비합법 아편유사제 약물이 유통되지 않는 우리나라에서 존재하던 아편유사제 문제는 약물에 접근성이 높은 의료인들이 관련된 사건이나 상당수의 임상들이 경험해 보았을 '막무가내로 처방을 요구하는 일부 환자'의 문제에 국한되었다.⁴⁾

그런데 이런 상황은 달라지고 있다. 최근 들어 우리나라에서 아편유사제 처방량이 급격히 증가하고 있다.³⁾ 아편유사제를 필요로 하는 만성 통증 환자의 증가, 만성 통증 환자에서 아편유사제 처방물의 상승, 구강 점막제 등 더 쉽게 사용할 수 있는 제형이 도입된 것, 아편유사제가 안전하다는 제약사들의 프로모션 전략 등 다양한 요소들이 이런 변화에 기여했

을 것이다. 그렇게 되면서 아편유사제 사용과 관련된 문제, 특히 처방받은 아편유사제를 장기 사용하면서 발생하는 문제들이 드러나게 되었다. 미국 등 외국에서도, 아편유사제 문제는 길거리 약물인 헤로인에서 벗어나 처방 약물의 불법 유통, 일부 의사의 과잉 처방 등 잠재적으로 훨씬 더 폭발력이 큰 약물 공급처와 관련되어 일어나는 문제들로 확산되고 있다.

이에 우리도 아편유사제의 사용에 대해 점검해 볼 시점이 되었다고 판단하고 이 종설을 기획하게 되었다. 이 논문에서 저자들은 통증, 아편유사제 약물, 중독 등의 문제에 대해 간단히 리뷰하고자 한다.

본 론

통 증

만성 통증은 환자들이 주로 호소하는 증상 중 하나이다. 미국의 경우 전체 인구의 10~20%가 만성 통증을 경험하고 있고, 유럽도 중등도 이상의 만성 통증을 호소하는 성인이 19%에 이른다.⁵⁾ 더욱이 고령화 사회로 접어들면서 만성 통증 환자는 해마다 증가하고 있다.

세계 통증학회(International Association for the Study of Pain)에 따르면 통증은 실제적이거나 잠재적 조직의 손상과 관련된 불쾌한 감각(sensory)과 정서적(emotion) 경험으로 정의된다.⁶⁾ 통증은 정상적인 신경 체계를 가진 사람은 누구나 느끼는 보편적인 감각 반응이지만 통증의 정서적 경험은 매우 개인적이기도 하다. 그러므로 정서적 경험으로서의 통증은 주위 사람들에게서 잘 이해받지 못할 수 있고, 이때 환자들의 괴로움은 더 커진다. 통증은 그 자체로 스트레스일 뿐만 아니라 상당수의 환자들은 이로 인해 불안, 우울 등의 부정적인 감정을 경험하고, 그에 따라 삶의 질은 더 저하된다. 더욱이 통증을 완전히 없애려고 과도하게 집착하면 오히려 관련된 부정적인 감정이 악화되어 통증이 더욱 악화될 수 있다.⁷⁾ 이처럼 정서와 스트레스는 통증 경험과 밀접한 영향을 주고받는다. 더욱이 만성적인 통증을 겪는 환자는 신체적 불편뿐만 아니라 다양한 심리사회적 어려움을 같이 겪으며 이 역시 통증의 악화와 지속에 영향을 미친다.⁸⁾

공포-회피(fear-avoidance) 모델에 의하면 통증은 신체적 위협을 피하게 하고 보호 행동(protective behavior)이나 회피 반응(avoidance reaction)을 일으켜 생존에 도움을 준다.⁷⁾ 예를 들어 뜨거운 주전자에 손을 대면 통증 반응으로 손을 멈추게 되는데, 이로 인해 조직 손상을 막을 뿐 아니라 더 나아가 생명의 위협을 피할 수 있다. 이처럼 진화론적 관점에서 통증은 위협으로부터 우리의 몸을 보호하는 순기능을 갖는다. 그러나 다른 많은 질환에서처럼 진화된 기능은 때로는 생존을

위협하는 역기능을 낳기도 한다. 병적 통증이 되는 것이다.

통증은 생리적 기전과 기간에 따라 분류할 수 있다. 생리적 기전에 따라 통증은 통각수용 통증(nociceptive pain)과 신경병증 통증(neuropathic pain)으로 나눌 수 있다.⁹⁾ 통각수용 통증은 유해 자극으로 조직에 손상이 가해졌을 때 척수, 시상, 대뇌의 통증 전달 경로를 거쳐 느껴지는 통증을 의미하고, 체성 통증(somatic pain)과 내장 통증(visceral pain)으로 구분된다.⁹⁾ 신경병증 통증은 신경 자체의 손상으로 인해 발생하고, 정상적으로 통증을 유발하지 않는 자극에 의해 유발되는 이질통(allodynia), 유해 자극에 대한 통각과민(hyperalgesia), 이상감각(paresthesia)이 특징적이다.⁹⁾ 대부분의 만성통증은 통각수용 통증과 신경병증 통증의 성질을 동시에 가지는 혼합형이다.⁹⁾

기간에 따라 통증은 급성 통증과 만성 통증으로 나눌 수 있다. 급성 통증은 유해한 자극에 대한 조직 손상 시의 정상적 반응으로 보통 수주 내에 호전되는 자기 한정성(self-limited)의 경과를 보인다. 만성 통증은 손상된 조직의 회복에 충분한 시간이 지난 후에도 3개월 이상 지속되는 통증으로 정의된다.¹⁰⁾ 만성 통증은 단순히 급성 통증의 지속기간이 길어진 모습이 아니다. 그러므로 만성 통증은 실제 혹은 가능성 있는 조직 손상의 병적 측면을 넘어서 이와 연관된 불쾌한 감각 및 정서적 경험이라는 생물-심리-사회적(biopsychosocial) 접근이 필요하다.^{11,12)} 유해 자극에 대한 급성 통증 반응은 개인마다 차이가 있고, 급성 통증 이후 만성 통증으로 변하는 경향 역시 개인마다 다르다.⁷⁾ 만성 통증의 기전은 매우 복잡적이며 치료에 대한 반응도 매우 다양하므로 기전과 병리 생리학을 이해하는 것이 적절한 치료를 위해 필요하다.¹³⁾

개인마다 만성 통증을 느끼는 정서적 경험은 다양하고, 대처 방법 역시 모두 다르다. 통증을 느낄 때 복식 호흡을 하기도 하고, 이완을 위해 마사지를 받기도 한다. 또는 영적인 활동을 하기도 한다. 이러한 비약물적인 방법들도 어느 정도 도움이 될 수 있지만 임상에서는 통증의 원인을 파악하기 위해 자세히 병력을 청취하고 적절한 약물요법을 우선적으로 고려한다. 임상에서는 환자 개개인에 적합한 진통제를 선택하는 것이 중요한데 일반적으로 통증의 정도에 따라 비스테로이드항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drug) 및 아편유사제가 흔히 사용되고 있다.⁹⁾

아편유사제

아편유사제는 흔히 마약성 진통제라는 용어로 자주 사용된다. 우리나라에서 마약이라는 용어는 의학적 용어라기보다는 아편유사제 계통과 코카인을 한데 묶어서 부르는 법적인 용어이다. 그러므로 본 논문에서 마약이라는 용어의 사용

은 적합하지 않아 보인다. 더구나 마약성이라는 용어가 가지는 불필요하고 부정적인 함의 때문에 이후로는 아편유사제라는 용어를 사용하도록 하겠다.

아편유사제는 척수에서 통각의 전도를 차단하고 대뇌 피질에서 통각의 감수성을 저하시킨다. 다양한 아편유사제는 카파(kappa), 뮤(mu) 및 델타(delta) 중 한 가지 이상의 아편유사제 수용체에 작용하여 글루타메이트(glutamate), P 물질(substance P) 등의 통증 관련 신경전달 물질의 시냅스 전(presynaptic) 방출을 억제함으로써 통증 신호전달을 차단해 강력한 진통효과를 낸다.^{10,14)}

아편유사제는 수용체에 대한 활성 작용에 따라 작용제(agonist), 부분 작용제(partial agonists), 길항제(antagonist)로 분류할 수 있다. 순수 아편유사제 작용제인 모르핀(morphine), 히드로모르폰(hydromorphone), 펜타닐(fentanyl) 등은 뮤 수용체에 작용하고, 천장효과(ceiling effect)가 없기 때문에 용량에 비례하는 강한 진통효과를 갖는다.¹⁴⁾ 부분 작용제는 단독으로 사용 시에는 작용제로 작용하지만, 순수 작용제와 함께 사용할 때는 상대적 길항제로 작용하여 진통 작용을 억제할 수도 있다.¹⁵⁾ 특히 부프레노르핀(buprenorphine)은 뮤 수용체의 부분 작용제로, 수용체에 따라 작용제 또는 길항제로 작용하는 독특하고 복잡한 약리학적 특성을 가지고 있다.¹⁶⁾ 부프레노르핀은 진통제뿐만 아니라 아편유사제 중독 치료에 사용되던 순수 작용제인 메타돈(methadone)의 대안적 치료제로 최근 많이 활용되고 있다.¹⁷⁾ 길항제인 날록손(naloxone)은 아편유사제 과다복용으로 인한 호흡부전 시 주로 사용되며, 날트렉손(naltrexone)은 알코올 의존 환자에서 음주량을 줄이려는 목적으로도 사용된다.¹⁸⁾

시판되는 약제 중에는 각 약물의 수용체 특성을 살리기 위해 특성이 다른 두 가지 아편유사제 약물을 혼합한 것도 있다. 병합제제인 부프레노르핀-날록손(buprenorphine-naloxone)은 일상적인 용량에서 뮤, 카파 수용체를 활성화시키고 고농도에서는 뮤 수용체를 억제하므로, 고용량 시 호흡부전의 부작용의 위험이 적고, 급속 투여시의 짜릿한 'high'가 없어서 남용의 위험이 적다.¹⁹⁾ 또한 병합된 날록손은 장기간 아편유사제의 사용 시 발생할 수 있는 문제점인 아편유사제 유발성 통각과민(opioid induced hyperalgesia, 이하 OIH)을 억제하거나 경감시키는 효과를 지닌다.²⁰⁾ 또 다른 병합제제인 옥시코돈-날록손(oxycodone-naloxone)은 경구 아편유사제제의 주된 부작용인 변비를 덜 일으킨다. 임상적으로 사용되는 아편유사제 약제들에 대해 표 1에 간략히 기술되어 있다. 또한 아편유사제를 교체할 때 참고가 되는 등가용량도 함께 표시되어 있다.

통증의 종류에 따른 아편유사제의 사용

급성 통증

아편유사제는 매우 강력하고 효과적인 진통제다.²¹⁾ 외상, 감염, 화상, 수술 후의 급성 통증의 조절을 위해 아편유사제를 흔히 사용한다.^{22,23)} 표준적 사용은 경구 투여이나 급성 통증 조절을 위해서는 충분한 양의 아편유사제를 정맥주사, 근육주사 또는 피하주사로 투여하여 빠른 효과를 얻을 수 있다. 특히, 간헐적인 급성 돌발통의 경우에는 환자가 조절하는 지속 주입(patient controlled analgesia) 방법을 사용하기도 한다.²²⁾

급성 통증의 아편유사제 치료 시 고려해야 할 것은 다음과 같다.

- 1) 아편유사제 사용의 적응증이 되는가
- 2) 어떤 제형을 어떤 경로로 사용할 것인가
- 3) 환자의 신체적 상태나 다른 약물의 사용 등 아편유사제의 위험성을 증가시키는 요인은 없는가

급성 통증의 조절을 위한 McQuay의 역통증 사다리(Reverse Pain Ladder)에 따르면, 아편유사제는 1주일 이내의 짧은 기간 동안 충분히 쓰고 이후로는 줄이거나 끊어야 한다.^{24,25)} 이렇게 사용하면 부작용이 생기더라도 즉각 대응할 수 있다. 단기간(2주 이내)로 사용하고 통증의 원인이 제거되는 즉시 중단한다면, 감량 없이 바로 중단할 수도 있다. 내성 등의 부작용이 발생할 가능성이 적고, 약물 오남용의 위험도 별로 없다.

만성 통증

만성 통증을 일으키는 대표적인 질환은 뼈에 전이된 암이다. 암의 진행으로 인한 조직 손상이 통증을 일으키므로 암 병변에 대한 다른 치료가 없는 한 통증도 만성적으로 진행된다. 이런 통증은 다른 진통제에 반응이 부족한 경우가 많아 아편유사제를 흔히 사용하게 된다. 세계 보건 기구(World Health Organization) 만성 통증 관리지침인 진통제 사다리(Pain Ladder)에 따르면 1단계의 약한 통증에는 비아편유사제 계열의 진통제, 2단계 중간 통증에는 약한 아편유사제, 3단계 강한 통증에는 강한 아편유사제의 단계별 사용이 권고된다.²⁶⁾

만성 통증에 대해 아편유사제 사용을 고려할 때 중요한 요소는 치료 기간이다. 환자 상태에 따라 약물 치료의 목표를 설정하는데, 일반적으로 통증을 감소시킴으로써 일상생활에 복귀시켜 삶의 질을 높이는 것을 치료 목표로 삼으나, 기대 여명이 제한적인 경우 최소한의 인간적 존엄성을 유지하기 위한 증상 조절에 초점을 맞출 수도 있다.^{27,28)} 치명적인 호흡부전 등의 부작용이 발생하지 않는 한 약물을 충분히 환자 요구대로 투여하는 것인데, 이런 투여법은 남용이나 의존의 위

Table 1. Clinically available opioid drugs and their typical dosage (conversion table)

Classification	Clinical dose	Equianalgesic doses (mg)	
		Parenteral	Oral
Strong agonist			
Morphine	PO (standard) : 15–30 mg/q 4–6 hr, PO (long-acting) : 10–30 mg/q 8–12 hr, IM : 5–20 mg/q 4 hr, IV : 2–10 mg/q 4 hr	10	30
Methadone (not available in Korea)	Pain management : 2.5 mg/q 8–12 hr Detoxification : 20–30 mg/once daily		
Meperidine	PO, IM, slowly IV : 50–150 mg/q 4 hr (max. 200 mg/dose, 600 mg/d), PCA : 15–35 mg/hr	100	300
Hydromorphone	PO (standard) : 2–4 mg/q 4–6 hr, SQ, IM : 1–2 mg/q 2–3 hr, IV : 0.2–1 mg/q 2–3 hr, PO (long-acting) : 4 mg/q 24 hr	1.5	7.5
Oxycodone	PO (standard) : 5 mg/q 4–6 hr, PO (long-acting) : 10 mg/q 12 hr 25–50% increment for 1–2 days, q 12 hr	10	20
Fentanyl	Patch : initially 25 mcg/h (for 3 days) 12.5 to 25 mcg/hr increment), Transmucosal lozenge : 200 mcg Sublingual tablet : 100–800 mcg (maximum dose : 4 episodes per day; 800 mcg per dose at least 2 hours interval) Buccal tablet : 100 mcg (maximum dose : 4 episodes per day ; at intervals of at least 4 hours) IM, IV : 50–100 mcg IM pre-op 30 to 60 min. 50–100 mcg IM post-op, in case pain, tachypnea or delirium	0.1	12.5 mcg/hr (patch)
Mild to moderate agonist			
Codeine	PO : 20 mg/q 6–8 hr (max. 240 mg/d)	100	200
Mixed agonist-antagonist			
Buprenorphine	IM, IV (over 2 min) : 0.2–0.3 mg q 6–8 hr, Patch 5 mcg/hr (should not be applied to the same site for 3–4 weeks) Sublingual (for the maintenance therapy for opioid use disorder)	0.3	0.4 sublingual
Nalbuphine	IM, IV : 10 mg/q 3–6 hr (max. 20 mg/dose, 160 mg/d)		
Pentazocine (not available in Korea)	PO : 50 mg/q 3–4 hr (max. 360 mg/d) IM, IV : 15 mg/q 3–4 hr (max. 360 mg/d)		
Antagonist			
Naloxone	Opioid overdose: 0.4–2 mg IV (or IM, SQ), Nasal spray (not available in Korea) Repeat for 2–3 min if little response, reconsider diagnosis if no response to total dose 10 mg		
Naltrexone	Alcohol dependence PO : 50 mg/d Opioid dependence use after detoxification PO : 25 mg, add 25 mg if no withdrawal symptoms 50 mg/d thereafter		
Combination			
Oxycodone/naloxone hcl	PO : 10/5 mg/q 12 hr (max : 80/40 mg) 5 mg/2.5 mg–40 mg/20 mg		
Buprenorphine/naloxone	Sublingual : day 1. 2/0.5 mg or 4/1 mg (q 2 hr) day 2. 16/4 mg		

험이 있지만 환자가 최소한의 고통을 느끼면서 존엄성 있는 죽음을 맞이하는 것은 고통을 참으며 삶을 마치는 것보다 더 가치있을 것이다. 물론 너무 자유로운 사용으로 심한 내성이나 통각과민 등의 부작용이 단기간에 발생하여 아편유사제를 더 이상 사용하는 것이 의미 없게 된다면 통증을 조절할 다음 단계의 전략을 상실하게 될 수도 있다. 그러므로 기대 여명 등을 고려하여 적절한 수준에서 증량하는 것이 필요하다.

만성 비암성 통증(Chronic non-cancer pain) 및 암 생존자의 만성 통증

1990년대부터 미국은 오락적 목적으로 사용되는 불법 아편유사제뿐 아니라 의료적 목적으로 의사들이 처방한 아편유사제의 급격한 사용 증가로 인한 중독, 오남용 등 심각한 부작용이 발생하는 아편유사제 위기(opioid crisis or epidemic)를 겪고 있다.²⁾ 이는 만성적인 아편유사제 처방이 증가한 것과 관계된다. 아편유사제가 장기간 처방되면서 불법적인 경로를 통해 약물을 주고받는 행위(drug diversion)도 나타났다. 이런 위기에는 다국적 제약회사들의 판매 전략, 임상의를

의 순수한 치료 동기, 환자들의 무지와 오해 등 여러 요소들이 관여되어 있다. 우리나라는 남용을 방지하기 위해 의약품안전서비스(Drug Utilization Review) 시스템이 갖추어져 있어서 다른 병원에서 중복 처방받는 것이 드러나므로, 과잉 처방과 관련된 문제에 대한 대처를 하고 있다. 그러나 일부 환자는 타인 명의로 약물을 처방받아 중복 투여를 하기도 하므로, 국가적 감시 체계를 갖추고 있어도 환자들의 오남용을 모두 막을 수는 없다. 그러므로 처음 아편유사제를 사용할 때부터, 의사와 환자가 중독의 심각성에 대해 정확히 인식하는 것이 중요하다.

최근 20년간 두통, 요통 등 만성적인 비암성 통증에 대한 아편유사제의 사용이 증가하고 있다.^{29,30} 2015년 아편 유사제 소비 자료에 따르면, 미국이 1위로 1인당 모르핀 환산 678 mg 이었고, 경제개발협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, 이하 OECD) 평균은 258 mg 이었다. 우리나라는 55 mg으로 OECD 35개 국가 중 30위였다. 하지만 이 수치는 2005년에 비해 5~6배 증가한 것으로 최근 몇 년간 우리나라의 아편유사제 처방도 급격히 증가하고 있다는 점에 주의해야 한다.³¹

만성적이고 심한 통증을 호소하는 대표적인 비암성 질환은 복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome, 이하 CRPS)이다. 교통사고나 산업재해 등 외상 후에 통증이 지속되는 경우로, 통증의 의학적 문제 이외에 사고에 대한 보상문제, 자동차보험이나 산재보험에서 진료비를 지원하는 문제 등이 복잡하게 관여되어 있다. 그러므로 이들은 통증에 대한 과도한 호소 이외에도, 진단서 등의 법적 서류를 자신의 요구사항대로 주장하는 등 통증 이외의 곤란한 문제를 가지고 올 수도 있다. 환자들의 이런 특성은 치료에 대한 반응 및 치료계획 자체에 영향을 미칠 수도 있으므로 주의해야 한다.

또한 최근 들어 표적치료제 유지요법 등 암 환자의 치료기법이 발달하면서 암은 만성 질환의 범주로 바뀌고 있고 기대 여명이 많이 늘어난 암 생존자들의 아편유사제 사용도 증가하고 있다. 이런 맥락에서 암 환자의 통증 관리도 이제는 고식적 진통 치료가 아닌, 비암성 만성 통증의 치료와 비슷한 맥락을 가지게 되었다. 그러므로 암 환자의 통증 치료 가이드라인도 변화해야 할 것이다.

아편유사제는 급성 통증 치료에 유용하지만 내성, 금단, 중독, 통각과민 등의 부작용으로 인해 만성 비암성 통증의 장기적 치료 효과에 대해서는 논란이 있다.^{21,31,32} 내성 때문에 증량해 가면서 장기간 사용하면 여러 가지 문제들을 일으킬 수 있다.^{29,33} 내성을 극복하기 위해 증량한 초기에 느끼는 통증 소실로 인한 편안함 및 돌발통에 대해 필요 시 처방된 약물에 의한 high를 경험하면서 중독과 관련된 건강치 못한 환자의

약물추구 행동이 나타나서 의사들을 어렵게 만들 수 있다. 환자들의 약물 요구를 따르다 보면 내성은 더 강해지고 아편유사제 유발성 통각과민이 발생하여 새로운 통증도 나타나므로, 약물은 계속 증량되지만 진통효과는 얻기 어려운 “밑 빠진 독에 물 붓기”의 악순환이 일어날 수 있다. 환자의 증량 요구가 통증 때문인지 금단증상 때문인지 high를 추구하기 위한 것인지를 구분하기는 어렵다. 그러므로 만성 통증의 아편유사제 장기 치료는 매우 어렵다. 급성 통증이나 암성 통증과 비교해 만성 비암성 통증에서 아편유사제 사용은 치료 목표가 다르기 때문에 많은 점을 고려해야 한다. 상당수의 환자에서 아편유사제 증량은 통증 조절을 위한 궁극적 해결책이 아니다. 최근의 메타분석 보고에서도 만성적 비암성 통증에서 아편유사제 사용은 실질적으로 거의 효과 없다고 하였다.³⁴

아편유사제의 주요 부작용

통증 조절을 위해 아편유사제를 사용할 때 통증 조절뿐만 아니라 환자 삶의 질과 관련된 문제도 고려해야 한다. 삶의 질은 부작용과 관계되는 측면이 많다. 아편유사제는 다양한 부작용을 갖는데, 여기서는 임상에서 흔히 문제가 되는 중요한 부작용만 선별하여 기술한다.

변 비

변비는 아편유사제 사용의 가장 흔한 부작용이다. 아편유사제는 장관의 연동운동을 억제하고 항문 괄약근의 긴장을 증가시켜 변비를 초래하며 한번 발생한 변비는 저절로 해결되기 어렵다.¹⁰ 그러므로 예방적으로 대변 완하제, 장운동 자극제를 투여할 수 있다.^{15,35} 특히 고령 환자는 기본적으로 변비 완하제를 처음부터 함께 투여하는 것이 좋다.¹⁰ 변비의 부작용을 줄이기 위해 병합 제제(옥시코돈-날록손 등)를 사용하는 방법도 있다.

호흡 억제(Respiratory depression)

아편유사제와 관련된 가장 치명적인 부작용은 과량 복용 시 호흡이 억제되어 사망할 수 있다는 점이다. 아편유사제는 뇌의 호흡 중추에 직접 작용, 이산화탄소에 대한 반응성을 저하시켜 환기 통제에 영향을 준다.¹⁵ 특히 뇌간의 뮤 수용체는 호흡 억제와 주로 연관되어 있다.² 호흡 억제는 진통 용량에서부터 일어날 수 있으므로 주의해야 한다.^{15,36} 수면 무호흡증이나 만성 폐쇄성 폐질환 등 폐기능이 저하된 환자에서 호흡 부전의 위험도가 높으므로 초기 용량 설정에 신중해야 한다.¹⁰ 특히 초기 용량이 과다할 때, 너무 빨리 증량할 때, 호흡을 억제할 수 있는 기타 약제(벤조디아제핀 등), 알코올, 항우울제와 동시 처방 시 호흡 부전의 가능성이 높아진다.^{10,37}

아편유사제 과다용량으로 인한 호흡 부전 시 길항제인 날록손을 사용하면 수분 이내에 호흡이 돌아올 수 있다. 하지만 부분 작용제로 인한 호흡 부전은 날록손으로도 완전히 되돌아오지 않는다.¹⁴⁾ 호흡 부전 방지를 위한 날록손의 예방적 사용에 대해서는 논란이 있다. 미국 질병통제센터(Centers for Disease Control and Prevention, 이하 CDC)의 만성 통증을 위한 아편유사제 처방 가이드라인에 따르면 아편유사제 과다 복용이나 물질 남용의 기왕력, 고용량(모르핀 환산 하루 50 mg 이상), 벤조디아제핀과 병용시 날록손을 함께 사용하도록 권고하고 있다.²⁴⁾ 하지만 처음부터 날록손을 병용하는 것이 아편유사제 과다 복용을 예방한다는 증거가 부족하다는 의견도 있다.³⁸⁾

중독[아편유사제 사용 장애(Opioid use disorder)]

아편유사제는 긍정적 정서 반응(euphoria)을 느끼게 한다.²⁾ 무 아편유사제 수용체는 우리의 뇌에서 통증 조절과 연관된 부위인 수도주변회백질(periaqueductal gray), 시상(thalamus), 대상피질(cingulate cortex), 뇌섬엽(insula)뿐만 아니라, 정서 반응과 연관된 편도체(amygdala), 뇌 보상회로[복측 피개영역(ventral tegmental area, 이하 VTA) 및 중격핵(nucleus accumbens)]에도 밀집되어 있기 때문이다.²⁾ 불쾌한 정서를 해소하는 특성 때문에 아편유사제는 우울증 치료에 보조적 약물로 시도되기도 한다.^{39,40)} 하지만 아편유사제의 심리적-신체적 의존의 위험이 높은 사람들에게 이런 목적으로 사용하는 것은 주의해야 한다.³⁹⁾

아편유사제 중독은 보상회로[더 정확하게는 현저성 회로(salience network)]와 관련되어 있다. 아편유사제는 VTA에서 가바(GABA)의 방출을 억제하는데¹⁴⁾ 이는 중격핵에서의 도파민(dopamine) 방출을 증가시킨다. 중격핵의 도파민은 자극의 현저성을 증가시켜 그 자극을 추구하게 한다.¹⁴⁾ 만성 통증으로 아편유사제를 복용한 후 진통효과와 동시에 긍정 정서를 반복해서 경험하면, 약물-진통-긍정 정서 사이에 연관 학습이 일어난다.²⁾ 이런 약물 복용의 경험이 반복되다 보면, 특정 상황에서 약물에 대한 갈망감(craving)이 나타나 통증과 관계 없이 약물을 찾게 되고, 아편유사제를 쟁취하기 위한 부적절한 행동, 아편유사제 사용 장애로 이어진다.

물론 아편유사제 사용하는 사람의 대부분에서 중독이 일어나는 것은 아니다. 하지만 내성, 신체적 의존, 금단과는 달리, 중독은 예측할 수 없다. 또한 중독은 천천히 생기지만 일단 생기면 벗어나기 어렵다. 중독이 발생하면서 생기는 취약성은 거의 영구적이다.²⁾ 약물을 완전히 중단하고 긴 시간이 지나더라도 다시 약물 추구행위가 나타나게 된다. 이때 원래 중독된 약물과 비슷한 다른 약물을 추구하기도 한다. 헤로인이

보편화된 나라에서는 처방된 아편유사제에 중독되어 헤로인으로 이행되는 경우도 많다.²⁾ 이는 헤로인이 더 싸고, 쉽게 구할 수 있기 때문인데, 꼭 헤로인이 아니더라도 다른 아편유사제 또는 다른 중독성 물질이나 행동으로 교차 중독(cross-addiction)이 일어날 가능성을 배제할 수 없다.

그러므로 아편유사제를 처음 처방할 때 중독의 예방 측면에서도 매우 주의해야 한다. 중독은 학습에 의해 일어나는 것이므로 중독을 예방하기 위해서는 학습을 최소화시키는 방법으로 약물을 사용하여야 한다. 같은 약물이라도 정맥주사는 경구제보다 중독 유발 가능성이 높다. 이는 투여된 약물이 즉시 뇌를 통과하면서 현저성 회로를 자극하기 때문이다. 투여와 효과 간의 시간 간격이 짧기 때문에 학습이 강력하게 일어난다. 더구나 정맥주사로 한꺼번에(bolus) 투여된 아편유사제는 high를 일으킨다. 헤로인 사용자는 메사돈 경구요법 만으로도 금단증상을 겪지 않지만, 그래도 위험한 헤로인을 계속 찾는 이유는 헤로인이 정맥 투여되는 약물이기 때문이다. 또한 속효성(short-acting) 약물을 통증이 심할 때만 사용하는 필요시 처방법은 약물 사용과 진통 효과 간의 학습을 강력하게 한다. 따라서 아편유사제 유지요법 시의 기본적인 원칙은 지속성(long-acting) 제형을 사용하여 약물 투여와 진통 효과 간의 시간적 관계에 대한 학습이 잘 일어나지 않도록 하는 것이다.

중독을 예방하기 위한 일반적 원칙은 최소 유효 용량을 지속성 제제로 투여하는 것이지만 사용 초기에는 속효성 약물이 더 안전할 수 있다. 미국 CDC 가이드라인은 가장 낮은 유효 용량을 선택하고, 최초 처방 시에는 속효성 제형을 사용을 권고한다.²⁴⁾ 초기에 속효성 제형이 권장되는 이유는 용량 적정(titration) 시 지속성 약물을 사용하면 과량 투여될 가능성이 높아서 오히려 중독 가능성을 높일 수도 있기 때문이다. 경구 약물을 최초 처방할 때 지속성 제제를 사용하면 과다 투여할 가능성이 속효성 제형보다 두 배라는 연구도 있다.⁴¹⁾

내성 및 금단

장기적인 아편유사제 사용에 중추신경계가 적응한 결과로 내성이 발생한다. 내성은 같은 용량 약물의 효과가 줄어들거나 같은 효과를 위해 사용해야 하는 약물의 용량이 늘어나는 상태로 정의된다.⁴²⁾ 내성은 항상성(homeostasis)의 설정점(set point)이 바뀌는 ‘항상변이(allostasis)’ 현상으로 이해된다. 내성이 생기면 중추신경계는 그 수준의 약물이 존재하는 상태에서 과거 약물을 사용하지 않았던 상태인 것처럼 작동한다. 따라서 처음 원했던 효과를 얻기 위해서는 이 상태에서부터 추가적인 약물 투여가 필요하게 된다. 추가적인 약물은 다시 효과를 나타내지만 증가된 용량에서 또다시 다시 내성이 생

기면 더 높은 용량으로의 증량이 필요하게 되고 결국은 파국적 상태로 가게 된다.⁴³⁾

아편유사제는 내성을 잘 일으키는 대표적인 약물이다. 아편유사제의 내성은 강력해서 내성이 발생하면 진통효과를 얻기 위해 초기 용량의 수십 배가 필요한 경우도 있다. 따라서 내성을 감안하면 아편유사제 용량의 한계치는 실질적으로 무의미하다. 내성은 아편유사제의 모든 효과에 대해 생기는 것은 아니다. 주로 뮤 수용체와 관련된 효과에 내성이 생긴다. 진통효과에 대해 가장 크게 잘 생기고 호흡억제효과에 대해서도 어느 정도 생기나, 변비에 대해서는 잘 생기지 않는다. 따라서 내성이 생겨서 고용량의 아편유사제를 사용하는 경우에는 변비가 가장 심각한 부작용이 되기도 한다. 내성의 발생은 약물별로 다르고 개인 차이가 있지만 모르핀의 경우 2주를 지속적으로 사용하면 내성이 발생하기 시작한다. 내성 발생을 최소화하기 위해서는, 고용량으로 시작해서는 안 된다. 또한 내성이 발생했다고 바로 증량해서도 안 된다.

내성과 관계 있는 현상은 금단(withdrawal)이다. 금단은 내성, 항상변이가 생긴 중추신경계가 약물이 없는 상태가 되었을 때 일어나는 반응이다. 안정적으로 유지되던 아편유사제를 중단하면 중추신경계는 항상성이 교란된 것처럼 반응하게 되어 불쾌한 금단증상이 일어난다. 아편유사제 금단증상은 하품, 안절부절못함, 콧물 등의 관찰 가능한 증상, 고혈압, 동공확대 등의 생리학적 증상, 그리고 불쾌한 감정 등 주관적 증상들로 구성된다.⁴⁴⁾ 금단증상의 기간은 아편유사제의 제형과 연관되는데 속효성 아편유사제의 경우 7~10일, 지속성의 경우 14일 또는 그 이상 금단증상이 지속되기도 한다.⁴⁵⁾

아편유사제 금단증상은 매우 불쾌하지만 알코올 등 중추신경계 억제제 금단증상과는 달리 치명적이지는 않다. 그러나 금단증상은 약물을 강력하게 요구하는 동기가 되며, 금단증상이 아편유사제 재투여로 사라지는 경험은 중독을 일으키는 강력한 학습이 된다. 따라서 아편유사제를 중단하거나 감량하는 경우 환자가 금단을 겪지 않도록 해주는 것이 중요하다. 2주 이상 아편유사제를 사용하다가 중단하는 경우 금단증상에 대비해야 한다.

금단증상을 예방하기 위한 원칙은, 속효성 제제를 사용하

였다면 동일 용량의 지속성 제제로 바꾼 뒤 서서히 감량하는 것이다. 아직까지 만성 비암성 통증 치료 중 아편유사제 감량에 관한 명확한 지침은 없다. 다만 미국 메이요 클리닉(Mayo Clinic)에 따르면 처음 5~7일 동안은 초기 용량(감량 시작 전 용량)의 10%씩 매일 감량하고, 초기 용량의 30%에 도달하면, 거기서 10%씩 매주 감량하는 것이 권장된다.⁴⁶⁾ 아편유사제 금단증상의 상당 부분은 교감신경계 과활성에 기인하므로 클로니딘(clonidine) 등 교감신경계 억제제 투여가 도움이 될 수도 있다.⁴⁷⁾

아편유사제 유발성 통각과민(OIH)

아편유사제는 통증을 줄이는 약물이지만, 이로 인해 역설적으로 통증에 민감화 시키거나 기존의 통증을 악화시킬 수 있다.^{48,49)} 지속적으로 아편유사제를 사용하던 중 새로운 통증이 생기거나 원래의 통증에 대한 진통 효과가 없어지는 경우, 임상에서는 그 원인이 조직 손상의 진행인지 내성이나 OIH가 발생해서인지 아니면 이들 요소가 복합적으로 결합되었기 때문인지 파악하기 쉽지 않다.⁴⁹⁾ 하지만 OIH는 내성과 유사한 특성을 일부 가지고 있음에도 불구하고 대처 방법이 다르므로 구분되어야 한다(표 2).⁵⁰⁾ OIH가 내성의 발달과 연관이 있다는 의견도 있지만⁵¹⁾ 내성과 연관이 없다는 결과들이 더 많이 있다.^{52,53)} 개념적으로 내성은 진통 경로의 반응성이 떨어지는 탈민감화(desensitization)를 반영하고, OIH는 통각 경로의 민감화(sensitization)를 반영하는 현상이다. 즉 내성은 진통 효능의 상실인 반면, OIH는 통증 반응성의 증가로 볼 수 있다.^{48,47)} 임상적으로 가장 두드러진 차이점은, OIH의 경우 아편유사제 용량이 증가함에 따라 통증이 일어나는 범위가 널리 퍼지고 악화된다는 것이다.⁵¹⁾

아직까지 OIH는 임상 연구자들 사이에 완벽히 정의가 되지 않았고, 인간을 대상으로 한 연구가 부족한 상황이지만 동물 실험을 통한 몇몇 연구가 있다.⁴⁸⁾ 동물 실험에서는 이미 1970년대에 아편유사제가 역설적으로 통증 민감도를 증가시킬 수 있고, 기존의 통증을 악화시킬 수 있다고 증명되었다.⁵⁴⁾ 이후의 동물 연구에서도 다양한 아편유사제에서 용량, 투여 경로 등에 따라 통각과민이 발생함이 증명되었다.⁴⁸⁾ OIH는

Table 2. Distinguishing between opioid tolerance and OIH

Condition	Tolerance	OIH
Definition	Decreased analgesic effect with the same dose or the same analgesic effect with increasing dose	A new emergence of diffuse pain due to the pain sensitization
Clinical features	Original pain reappears (same area, same characteristic)	Newly emerging pain, independent of the original pain Pain response to non-noxious stimuli (allodynia)
What to do	Upward dose titration Opioid rotation	Opioid cessation Opioid rotation Adjuvant pharmacotherapies

OIH : Opioid induced hyperalgesia

조직학적으로 미세아교세포(microglia) 및 일차 구심성 신경 섬유(primary afferent neuron)와 관계되며⁵⁵⁾ 분자적으로는 말초와 중추신경의 수용기 시스템에서 신경 가소성 변화가 일어나 통증을 매개하는 신경전달물질들(글루타메이트, P 물질)의 재흡수가 억제되거나 방출이 증가되는 것과 관계된다.⁵⁶⁻⁵⁹⁾

OIH는 통각과민(hyperalgesia) 자체 또는 이질통(allodynia)으로 나타난다.^{55,60)} 통각과민은 유해한 자극(noxious stimuli)에 대해 통증 반응이 과장되는 것을 말하며, 이질통은 정상적으로 통증을 일으키지 않는 무해한 자극(innocuous stimuli)에 통증을 느끼는 것으로, 통각과민과 동반될 수 있다.⁴⁹⁾ 이질통은 피부를 스치는 가벼운 자극을 쓰라린 통증으로 느끼는 식으로 나타난다. 한 연구에 따르면 만성 통증으로 아편유사제를 처방받는 환자 197명 중 28%가 약물의 증량에 반응이 없고 병력이나 질병의 경과로 설명되지 않는 미만성(diffuse) 통증을 호소한다고 했다.⁶¹⁾

만약 기존의 통증을 일으키는 병리가 악화되거나 아편유사제에 내성이 생긴 경우라면, 약물 용량을 증가시켜야 통증이 감소될 것이다. 하지만 OIH라면 아편유사제 용량 증가와 비례하여 악화될 수 있다. 이때 아편유사제를 교체/전환(rotation/switching)하면 통각 과민을 없앨 수 있다는 보고도 있다. 또한 아편유사제 용량을 줄이고, 아편유사제가 아닌 다른 진통제[NMDA 길항제인 케타민(ketamine) 등]와 보조적 약물을 투여할 수 있다.⁴⁹⁾

결론

두통, 요통, CRPS 등 만성 비암성 통증치료를 위한 아편유사제 처방은 지속적으로 증가하고 있다. 아편유사제는 효과가 뛰어난 진통제임에는 분명하지만 호흡부전, 중독, OIH 등의 다루기 어려운 부작용이 있을 수 있으므로 주의해야 한다. 하지만 실제 임상에서 환자의 통증 경감과 부작용의 위험 사이에서 적절히 균형을 잡는 일은 어려운 일이다. 만성적으로 아편유사제를 사용할 때 환자와 의사 사이의 암묵적 합의로 인해 적절한 치료가 방해받는 경우마저 있는데, 이런 합의는 왜곡된 환자-의사 관계에서 기인한다. 환자는 임상 의에 의존하고 더 많은 처방을 받기 위해 과장된 노력을 한다. 임상 의도 환자의 요구를 거절할 경우 환자에게 시달리거나 협박받을 두려움, 진료가 방해받을 우려 등 때문에 부담을 느낀다. 이 상황을 당장 편하게 해결하기 위해 임상 의는 환자의 요구와 타협하는 것이다. 이런 관계를 깨고 의학적 판단에 입각한 제대로 된 진료를 하는 것은 매우 어려운 일이다. 이런 사태에 대한 가장 좋은 대책은 최초의 아편유사제 처방 시 시간과 노력을 들여 결정을 신중하게 하며, 향후 문제들을 사전에 예

방하는 것이다. 환자에게 아편유사제의 장단점을 잘 알려야 할 뿐만 아니라 의료인 자신들도 아편유사제의 안전한 사용 지침, 오남용을 포함한 부작용의 위험, 이에 대한 대처법 등을 숙지하여야 한다. 우리나라는 헤로인의 사용이 거의 없었기 때문에 아편유사제 문제에 대해 의료인, 심지어 정신과의 사들도 관심이 부족한 현실이다. 하지만 만성 통증 환자들의 상당수는 수면 장애, 우울증, 불안 장애 등의 정신과적 동반 질환을 가지고 있고 만성 통증과 정신질환의 공존률도 높은 편이다.⁶²⁾ 만성 통증 치료에 항우울제, 항경련제 등 항정신성 약물들의 유용성이 높고, 통증과 연관된 부정적인 감정이 호전되면 만성적인 통증도 줄어들 수 있으므로 통증이라는 문제 자체에 대해서도 정신의학적인 관심이 필요하다.⁶³⁾ 최근의 통증에 대한 접근은 다학제적 접근을 요구하므로 마취통증 의학과, 재활의학과, 외과, 종양내과, 신경과 등의 통증을 직접적으로 다루는 의사들뿐만 아니라 정신과 의사들도 만성 통증에 대한 관심을 가져야 할 것이다. 본 종설이 다방면의 전문가들이 모여 아편유사제의 효과적이고 안전한 지침을 하루 빨리 제정하여 보다 더 안전하고 효과적으로 양날의 검을 사용할 수 있도록 하는 계기가 되었으면 하는 것이 저자들의 바람이다.

중심 단어 : 아편유사제 · 만성비암성통증 · 아편유사제 관련 장애 · 통각과민.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK. Chronic pain in Canada--prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manag* 2002;7:179-184.
- 2) Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain--misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med* 2016;374:1253-1263.
- 3) Cho YS, Lee JY, Kim HS, Kwon KH. Trends in the consumption of opioid analgesics in a tertiary care hospital from 2000 to 2012. *Yakhak Hoeji* 2014;58:268-276.
- 4) Kim CJ. A nurse at Seoul National University Hospital tricked her into taking drugs for patients. *The Hankook Ilbo* [update 2018 Apr 6; cited 2019 Dec 12]. Available from: <https://www.hankookilbo.com/News/Read/201804060448359697>.
- 5) Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
- 6) Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press;1994.
- 7) Vlaeyen JW, Crombez G, Linton SJ. The fear-avoidance model of pain. *Pain* 2016;157:1588-1589.
- 8) Merskey H. History and definition of pain. In: Rashiq S, Schopflocher D, Taenzer P, Jonsson E, editors. *Chronic pain: a health policy perspective*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell;2008. p.19-28.
- 9) Yoon DM. Analgesic therapy according to disease specific pathophysiology.

- ology. *J Korean Med Assoc* 2011;54:739-746.
- 10) Lee YW. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain. *Hanyang Med Rev* 2011;31:70-75.
 - 11) Merskey H. The definition of pain. *Eur Psychiatry* 1991;6:153-159.
 - 12) Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull* 2007;133:581-624.
 - 13) Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:95-106.
 - 14) D'Costa RAFJ, Hanna M. Opioids, their receptors, and pharmacology. In: Hanna M, Zyllicz Z, editors. *Cancer pain*. London: Springer;2013. p.109-119.
 - 15) Park SS. Cancer pain management-opioids. *J Korean Med Assoc* 2010;53:250-257.
 - 16) Lutfy K, Cowan A. Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology. *Curr Neuropharmacol* 2004;2:395-402.
 - 17) Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992;267:2750-2755.
 - 18) O'Brien CP, Volpicelli LA, Volpicelli JR. Naltrexone in the treatment of alcoholism: a clinical review. *Alcohol* 1996;13:35-39.
 - 19) Chang HM, Chen LY. Management of chronic pain and opioid dependence with buprenorphine/naloxone. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:454.
 - 20) Chen KY, Chen L, Mao J. Buprenorphine-naloxone therapy in pain management. *Anesthesiology* 2014;120:1262-1274.
 - 21) Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-1594.
 - 22) Huxtable CA, Roberts LJ, Somogyi AA, MacIntyre PE. Acute pain management in opioid-tolerant patients: a growing challenge. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:804-823.
 - 23) Esfahlan AJ, Lotfi M, Zamanzadeh V, Babapour J. Burn pain and patients' responses. *Burns* 2010;36:1129-1133.
 - 24) Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA* 2016;315:1624-1645.
 - 25) McQuay H. Relief of chronic non-malignant pain. In: Morris PJ, Wood WC, editors. *Oxford textbook of surgery*. 2nd ed. NY: Oxford University Press;2000. p.3521-3532.
 - 26) Sohn KS, Kim JH. Recent trends in pharmacologic treatment of cancer pain. *J Korean Med Assoc* 2012;55:666-675.
 - 27) NCCN, Inc. [homepage on the Internet]. Adult cancer pain. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; c2012 [cited 2019 dec 11]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
 - 28) Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011;377:2236-2247.
 - 29) Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006605.
 - 30) Eriksen J, Sjøgren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain* 2006;125:172-179.
 - 31) Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-1873.
 - 32) Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:276-286.
 - 33) Manchikanti L, Ailani H, Koyyalagunta D, Datta S, Singh V, Eriator I, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011;14:91-121.
 - 34) Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:2448-2460.
 - 35) Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, Leyendecker P, Hopp M, Bosse B, et al. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag* 2009;5:145-151.
 - 36) Lötsch J, Dudziak R, Freynhagen R, Marschner J, Geisslinger G. Fatal respiratory depression after multiple intravenous morphine injections. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1051-1060.
 - 37) Calcatera S, Glanz J, Binswanger IA. National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose deaths: 1999-2009. *Drug Alcohol Depend* 2013;131:263-270.
 - 38) Ladapo JA, Laroche MR, Chen A, Villalon MM, Vassar S, Huang DY, et al. Physician prescribing of opioids to patients at increased risk of overdose from benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018;75:623-630.
 - 39) Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:49-57.
 - 40) Nyhuis PW, Specka M, Gastpar M. Does the antidepressive response to opiate treatment describe a subtype of depression? *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(Suppl 4):S309.
 - 41) Miller M, Barber CW, Leatherman S, Fonda J, Hermos JA, Cho K, et al. Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy. *JAMA Intern Med* 2015;175:608-615.
 - 42) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: APA Publishing;2013.
 - 43) Park SY, Kang UG. What is addiction (I): pathophysiology and therapeutic implications. *J Korean Acad Addict Psychiatry* 2014;18:3-16.
 - 44) Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs* 2003;35:253-259.
 - 45) Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348:1786-1795.
 - 46) Berna C, Kulich RJ, Rathmell JP. Tapering long-term opioid therapy in chronic noncancer pain: evidence and recommendations for everyday practice. *Mayo Clin Proc* 2015;90:828-842.
 - 47) Gowing L, Farrell MF, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD002024.
 - 48) Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-587.
 - 49) Sørensen J, Sjøgren P. Opioid-induced hyperalgesia. In: Hanna M, Zyllicz Z, editors. *Cancer pain*. London: Springer-Verlag;2013. p.131-142.
 - 50) Arout CA, Edens E, Petrakis IL, Sofuoglu M. Targeting opioid-induced hyperalgesia in clinical treatment: neurobiological considerations. *CNS Drugs* 2015;29:465-486.
 - 51) Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):S105-S120.
 - 52) Juni A, Klein G, Kest B. Morphine hyperalgesia in mice is unrelated to opioid activity, analgesia, or tolerance: evidence for multiple diverse hyperalgesic systems. *Brain Res* 2006;1070:35-44.
 - 53) Suzan E, Eisenberg E, Treister R, Haddad M, Pud D. A negative correlation between hyperalgesia and analgesia in patients with chronic radicular pain: is hydromorphone therapy a double-edged sword? *Pain Physician* 2013;16:65-76.
 - 54) Kayan S, Woods LA, Mitchell CL. Morphine-induced hyperalgesia in rats tested on the hot plate. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;177:509-513.
 - 55) Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S2-S15.
 - 56) Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Malan TP Jr, Porreca F. Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descend-

- ing facilitation and spinal dynorphin. *Pain* 2001;92:5-9.
- 57) Vanderah TW, Suenaga NM, Ossipov MH, Malan TP Jr, Lai J, Porreca F. Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2001;21:279-286.
- 58) Li X, Clark JD. Hyperalgesia during opioid abstinence: mediation by glutamate and substance p. *Anesth Analg* 2002;95:979-984.
- 59) Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26:696-705.
- 60) Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002;100:213-217.
- 61) Ackerman WE 3rd. Paroxysmal opioid-induced pain and hyperalgesia. *J Ky Med Assoc* 2006;104:419-423.
- 62) Meyer-Rosberg K, Burckhardt CS, Huizar K, Kvarnström A, Nordfors LO, Kristofferson A. A comparison of the SF-36 and Nottingham Health Profile in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2001;5:391-403.
- 63) Lee KK. Psychopharmacological treatment for chronic pain. *Korean J Psychopharmacol* 2008;19:77-84.