

신경병성 통증 치료를 위한 약물요법

고 영 권 · 김 윤 희* | 충남대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실

The pharmacological management of neuropathic pain

Youngkwon Ko, MD · Yoon Hee Kim, MD*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

*Corresponding author: Yoon Hee Kim, E-mail: yhkim0404@cnu.ac.kr

Received April 12, 2012 · Accepted April 26, 2012

Neuropathic pain has recently been defined as “pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system”. Neuropathic pain is a debilitating chronic condition that remains very difficult to treat and challenging to manage. Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, imipramine), selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine), anticonvulsants (gabapentin, pregabalin), and 5% lidocaine patches have demonstrated efficacy in neuropathic pain and are recommended as first-line medications. In patients who fail to respond to these first-line medications alone and/or in combination, opioid analgesics or tramadol can be used as a second-line treatment alone or in combination with one of the first-line medications. Opioid analgesics and tramadol can also be considered for first-line use in selected clinical circumstances. Other pharmacological therapeutic options include selective serotonin reuptake inhibitors, antiepileptic drugs (levetiracetam, lacosamide, lamotrigine, valproic acid), cannabinoids, high concentration capsaicin patch, and botulinum toxin A. Medication selection should be individualized, with side effects taken into consideration as well as potential beneficial or deleterious effects on comorbidities, and whether or not prompt onset of pain relief is necessary.

Keywords: Neuropathic pain; Pharmacologic management; Evidence-based recommendations

서 론

신경병성 통증은 체성감각 신경계(somatosensory nervous system)의 질병이나 손상에 의해 생기는 통증을 말한다[1]. 여기서의 손상은 진단적 검사(영상, 신경 생리, 생검, 검사실 검사)에 의해 발견된 비정상 소견, 혹은 분명한 증거가 있는 손상을 말하며 질병은 체성감각 신경계를 손상을 줄 수 있는 근본적인 원인되는 질병을 말한다. 체성감각 신

경계는 시력, 청력, 후각 같은 외부의 정보를 받아들이는 기관보다는 장기(visceral organ)같은 몸의 상태를 파악할 수 있는 기관을 말한다. 즉 신경병성 통증은 확고한 신경학적 진단적 기준에 만족할 만한 질병이나 분명한 손상이 있는 임상적 서술이다. 그러나 명확하게 진단적 검사로 신경병성 통증을 확인하기에는 불충분하고 시행시마다 다른 결과가 나올 수도 있기 때문에 임상적 증상, 병력 등에 바탕을 둔 임상적 판단이 중요하다. 한국에서의 신경병성 통증의 유병률은

© 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.

Table 1. Classifications of neuropathic pain

Classifications of neuropathic pain	
Location	Peripheral (nerve, plexus, dorsal root ganglion, and root) Central (spinal, brainstem, thalamus, and cortex)
Etiology	Trauma Ischemia or hemorrhage Inflammation Neurotoxic Neurodegenerati on Paraneoplasti c Metabolic Vitamin deficiency Cancer
Symptoms and signs	Pain quality Sensory loss Sensory gain
Mechanisms	Ectopic discharges Loss of inhibition Peripheral sensitization Central sensitization

정확히 알지는 못하지만 유럽에서의 연구에 의하면 7-8% 정도로 적지 않은 수를 차지한다[2].

신경병성 통증의 특징적인 임상 증상은 지속적이거나 갑작스러운 자발통증(spontaneous provoked pain)이다. 통증은 화끈거림, 아픔, 쏘는 듯, 저림 감을 호소한다. 신경 손상에 의한 감각저하, 이상 감각, 불유쾌한 감각도 동반하기도 한다. 스킨거나 닿는 자극에도 통증(allodynia)을 느끼고 같은 침해성 자극에서 더 심한 통증(hyperalgesia)을 호소한다. 손상된 부위에 따른 통증이외의 운동 마비, 근육 경련, 자율신경계의 증상이 동반될 수도 있다.

신경병성 통증의 분류는 손상된 부위에 따라, 원인에 따라, 증상이나 증후에 따라, 통증이 생기는 기전에 따라 나눌 수 있다. 통증의 기전에 따라 분류하고 그에 맞는 접근을 하면 좀 더 정확한 치료가 가능하다. 그러나 현재 신경병성 통증의 정확한 기전은 밝혀져 있지 않고 하나의 기전에 의해 여러 가지 증상이 생길수도 있고 하나의 통증은 여러 기전이 합쳐서 나타날 수도 있기 때문에 기전에 따른 분류는 어렵다. 척수나 뇌의 손상에 의해 생기는 경우는 중추성 통증이라 하고 말초신경, 신경총, 신경근, 후근 신경절(dorsal root ganglion)의 손상이 원인인 경우는 말초성 통증으로 분류

된다(Table 1). 신경병성 통증을 유발할 수 있는 질환으로 당뇨병, 대상포진, 삼차 신경통, 척추관 협착증, 추간판 탈출증, 암성 통증, 뇌경색이나 출혈, 다발성 경화증, 척추 손상, 말초 신경 손상, 복합 부위통증 증후군, 환상지통(phantom limb pain) 등이 있다.

신경병성 통증의 치료는 먼저 원인이 되는 질환부터 관리를 하여야 한다. 예를 들면 말초 신경통의 많은 원인이 되는 당뇨병에 의한 신경병성 통증은 고혈당이나 혈당의 변화에 의해서 생기므로 먼저 혈당을 조절하는 것이 중요하다. 많은 환자에서 신경병성 통증은 만성으로 진행하기 때문에 우울증, 불안, 수면 장애 등이 동반되는 경우가 많다[3]. 따라서 이러한 동반증상도 동시에 치료를 하여야만 통증의 완화와 삶의 질을 개선할 수 있다. 근거 중심으로 증상에 맞는 약물을 선택하고 개인마다 약에 대한 효과나 부작용이 다르기 때문에 서서히 저용량부터 증량시켜 적정 용량을 찾아야한다. 이런 과정은 짧게는 수 주, 길게는 수개월이 소요되기 때문에 환자 상태의 정확한 진단과 환자와의 의사간의 신뢰가 중요하다.

환자 개인에 맞는 적절한 치료나 관리의 계획을 세우기 위해서는 통증의 증상이나 증후로 신경병성 양상인지를 판단하고 손상부위, 통증을 가져온 원인 질환, 혹은 사건, 통증에 의한 기능적 장애, 삶의 질, 정신적인 상태들을 파악하여야 한다.

신경병성 통증은 약물 치료의 효과가 기대보다 작고 효과가 있더라도 약물 부작용에 의해서 약물치료를 지속하기 어려운 경우가 많다. 신경병성 통증에 사용하는 약물은 항우울제, 항경련제, 마약성 진통제, 소염 진통제, 국소 도포제 등을 들 수 있다. 대부분의 신경병성 통증 환자는 한 가지 이상의 약물을 복용하고 있지만 아직도 정확한 약물의 선택, 우선 순위 등에 대해서는 명확하지 않은 실정이다. 이에 신경병성 통증에 대한 약물의 종류, 사용 방법, 부작용, 우선순위 등을 문헌 고찰을 통해서 소개하고자 하였다(Table 2).

삼환계 항우울제

삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant)는 오래전부터

Table 2. First-line medications to treat neuropathic pain

Drugs	Dosage	Side Effects	Advantages	Precaution
Nortriptyline, desipramine	25–150 mg	Anticholinergic side effects, sedation, arrhythmia	Well-established efficacy, once daily dosing, inexpensive, helpful for sleep disturbances and depression	Cardiac disease, glaucoma, suicide risk, seizure disorder, concomitant use of tramadol
Duloxetine	30–120 mg	Nausea, rare hepatotoxicity	Effective for depression, anxiety, and neuropathic pain	Hepatic dysfunction, renal insufficiency, alcohol abuse, concomitant use of tramadol
Venlafaxine	37.5–225 mg	GI side effect, increased HR and BP, ECG abnormalities (rare)	Effective for depression, anxiety	Concomitant use of tramadol, cardiac disease, withdrawal syndrome with abrupt discontinuation
Gabapentin	900–3,600 mg	Dizziness, somnolence, headache, diarrhea, confusion, nausea, peripheral edema, weight gain	Improvement of sleep disturbance, no clinically significant drug interactions	Renal insufficiency
Pregabalin	150–600 mg	Somnolence, dizziness, edema, weight gain	Faster, simpler titration compared with gabapentin, improvement of sleep disturbance and anxiety, no clinically significant drug interactions	Renal insufficiency
5% lidocaine patch	Up to 3 patches	Local irritation	Negligible systemic absorption	None
Opioid agonists	Variable	Sedation, constipation, nausea, vomiting, hypogonadism, immunologic changes, possible hyperalgesia	Quick onset, effective for many different types of pain, good efficacy	History of substance abuse, suicide risk, driving impairment during treatment initiation
Tramadol	50-400 mg	Nausea, vomiting, sweating, dizziness, sedation,	Quick onset of pain relief, less abuse potential than strong opioids, helpful for many different types of pain	History of substance abuse, suicide risk, driving impairment during treatment initiation, seizure disorder, concomitant use of SSRI, SSNRI, or TCA

GI, gastrointestinal; HR, heart rate; BP, blood pressure; ECG, electrocardiogram; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SSNRI, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

신경병성 통증을 위해서 쓰여 왔고 지금까지 가장 많은 연구가 진행된 약물로 주로 당뇨병성 신경통과 대상포진 후 신경통과 같은 말초성 신경병성 통증에 일차 약물로 선택된다[4]. 삼환계 항우울제의 진통 효과는 신경의 시냅스에서

노에피네프린(norepinephrine)과 세로토닌(serotonin) 재흡수를 억제하여서 나타난다. 다른 약에 비해 값이 매우 저렴하면서 하루에 한번 복용함으로써 조금 더 편리하고 항우울 효과도 같이 가지고 있어서 우울증 증상을 가진 신경병성 통

증 환자에게 유용하다. 처음 약제 투여 시 진통 효과는 몇 주 후에 나타나며 항우울 효과보다 느리게 나타난다. 입 마름, 변비, 흐린 시야(blurred vision), 심박수 항진(palpitation), 체위성 저혈압(orthostatic hypotension), 요 저류(urinary retention) 등의 항 콜린성 부작용이 나타날 수 있다. 의식 저하, 다한증, 어지러움(dizziness), 진정(sedation) 등이 나타날 수 있고 특히 노인환자에게서 인식 장애(cognitive disorders), 착란 상태(confusion), 걸음걸이 이상 등을 초래할 수 있기 때문에 주의를 요한다. 부작용으로 인해 amitriptyline은 노인 환자에게서는 추천되지 않는다. 삼환계 항우울제 중 amitriptyline, imipramine, nortriptyline, desipramine 정도가 신경병성 통증에 효과가 있고 조금 더 선택적 삼환계 항우울제인 nortriptyline나 desipramine이 amitriptyline과 imipramine에 비해 부작용이 적다. 심질환이 동반된 환자에게서 삼환계 항우울제를 선택할 때는 항콜린성 작용에 의한 부정맥에 의한 심정지를 초래할 수 있기 때문에 신중하여야 한다. Nortriptyline은 허혈성 심질환을 가지고 있는 우울증 환자에서 빈맥과 증가된 심실 부정맥과 연관되어 있는 것으로 보고되어 있다[4]. 또한 삼환계 항우울제와 선택적 세로토닌 재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)를 비교시 삼환계 항우울제 사용시 심근 경색이 많았고 하루 용량 100 mg 이상을 복용한 환자에게서 갑작스런 심정지가 증가하였다고 보고하였다[5]. 심장에 관한 부작용을 줄이기 위해 약의 용량을 최소한으로 낮게 유지하고 40세 이상의 환자에서 삼환계 약물 투여 시 심전도를 검사가 추천된다. 이때 심전도상 Q-T 간격이 증가되어있으면 투여를 금지하여야한다. 밤에 자기 전 낮은 용량(5-10 mg)을 시작으로 천천히 효과가 나타날 때까지 증량을 하고 하루에 최대 150 mg까지 투여할 수 있다. 평균 하루에 75 mg을 투여한다.

선택적 세로토닌 재흡수 억제제

신경의 시냅스에서 세로토닌의 재흡수를 선택적으로 억제하여 치료 효과를 나타낸다. 삼환계 항우울제보다는 부작용이 적지만 아직까지 신경병성 통증에 대한 효과가 있다는

보고는 적다. 약제 부작용으로 오심, 구토, 설사를 호소할 수 있고 성기능 장애도 올수 있지만 가역적이다. 특히 이 약제는 간에서의 삼환계 항우울제 대사를 방해하여 혈중 농도를 올릴 수 있어서 병용 투여 시 주의하여야 한다. Citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline이 선택적 SSRI 항우울증 약제에 포함된다.

세로토닌과 노에피네프린 재흡수 억제제

세로토닌과 노에피네프린 재흡수 억제제(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)는 신경의 시냅스에서 세로토닌과 노에피네프린의 재흡수를 억제하여 진통 효과를 나타낸다. 이 약제 중 duloxetine과 venlafaxine이 신경병성 통증에 효과가 있다고 보고된다[6]. Duloxetine은 신경병성 통증에 효과뿐만 아니라 항불안과 항우울 효과가 있어 이런 증상을 동시에 가지고 있는 환자에게 투여 시 효과적이다. Duloxetine의 흔한 부작용으로 오심, 졸음, 입 마름, 변비, 식용 감퇴, 설사, 다한증, 어지러움 등이 있고 드물지만 혈압 상승, 간 효소 증가, 혈당증가를 유발할 수 있어 심한 간 기능 저하, 조절되지 않은 고혈압 환자에게 금기이다. 당뇨 환자에게서 약간의 공복 혈당을 증가시킬 수 있지만 심전도의 변화는 일으키지 않는 것으로 되어 있어 당뇨병성 신경병증 통증 환자에게서 비교적 안전하게 쓸 수 있는 약제이다. 그러나 최근 소개된 약제이기 때문에 장기간의 약의 안전성과 효과에 대한 보고는 아직 부족하다.

Venlafaxine은 낮은 용량에서는 세로토닌만 재흡수를 억제하고 높은 용량에서는 세로토닌과 노에피네프린의 재흡수를 억제하므로 고용량에서 진통 작용을 가진다. 약제 부작용으로 duloxetine과 비슷하지만 위장관 장애를 유발할 수 있고 고용량에서 혈압 상승과 임상적으로 중요한 심전도의 변화를 유발할 수 있어서 심질환의 위험성이 있는 환자에게는 신중히 선택되어야 한다[7].

Duloxetine의 적절한 용량은 하루에 60-120 mg이다. 가장 흔한 부작용인 오심을 줄이기 위해 하루에 두 번 30 mg에서 시작하여 일주일에 걸쳐 하루에 60 mg 증량한다. Venlafaxine은 하루에 150-225 mg의 높은 용량에서 효과가 있기

때문에 2주에서 4주에 걸쳐 적절한 약제 용량을 정하고 금단 증상이 나타날 수 있기 때문에 약 중단은 천천히 하여야 한다.

Pregabalin과 Gabapentin

Pregabalin과 gabapentin은 중추 신경의 전위 의존성 칼슘 채널(voltage dependent calcium channels)의 alpha-2-delta subunit에 결합을 하여 glutamate, substance P, 노에피네프린의 분비를 억제하여서 진통작용을 일으킨다. 대부분의 신경병성 통증(당뇨병성 통증, 대상포진 후 통증, 신경병성 압성 통증, 복합부위통증 증후군, 척추 손상 후 통증 등)에 일차 또는 이차 선택약으로 쓰이고 있다. 진통 작용과 함께 수면 개선 및 삶의 질을 개선하고 다른 약물과의 상호 작용이 드물어 안전하고 유용하게 쓰인다. 흔한 부작용으로 어지러움, 졸음, 말초성 부종, 체중 증가, 두통, 전신 무력증, 입마름 등이 있다. 약을 천천히 증량 시키면 부작용을 줄일 수 있다. 노인 환자에게는 인지 장애와 보행 장애를 초래할 수 있다. 흡수된 약물은 대사되지 않고 대부분 소변으로 배출되기 때문에 신기능이 저하된 환자에게는 소량으로 시작하여 환자 상태를 주의 깊게 관찰하면서 매우 신중하게 투여해야 한다. 다른 약물과의 상호 작용이 드물지만 두 개의 약물은 용량 의존적으로 어지러움과 진정을 일으킬 수 있기 때문에 낮은 용량으로 시작하여 적정용량을 투여하여야 한다.

Gabapentine의 약동학은 일정하지 않기 때문에 신중한 약물 용량 조절이 필요하다. 처음 투여 시 첫째 날에는 저녁에 300 mg, 둘째 날에는 점심에 300 mg, 저녁에 300 mg, 그 후에 하루에 3번씩 투여하여 하루 용량 1,800 mg까지 증량한다. 부작용과 진통 작용을 고려하여 하루 용량 최대 3,600 mg까지 증량할 수 있다. 보통 진통 효과가 나타나는 하루 용량은 1,800-3,600 mg이기 때문에 적정용량을 투여하기 위해서는 몇 주가 필요하다. 또 적정 용량 투여 후 진통 효과는 2주 후에 시작 되고 최대 진통 효과가 나타나기까지는 약 4주정도 소요되기 때문에 원하는 효과를 보기 위해서는 처음 약 투여 후 2달 이상 걸린다.

Pregabalin은 일정한 약동학을 가지고 있어 하루에 75 mg

씩 두 번 투여하고 600 mg까지 증량할 수 있다. 부작용을 줄이기 위해 자기 전 75 mg부터 투여하는 것이 좋다. Gabapentin과 달리 바로 효과 용량 150 mg부터 투여하기 때문에 진통 효과가 빠르게 나타난다.

다른 항경련제

1. Carbamazepine

Carbamazepine은 삼차 신경통에 오래전부터 일차 선택 약물로 쓰여 왔고 현재에도 삼차 신경통에 추천된다. 전압 작동 나트륨 채널(voltage-gated Na⁺ channels)에 작용하여 세포의 전위막을 안정 시켜서 흥분된 신경 세포의 활성을 감소시키고, 중추 신경에서 가바(gamma-aminobutyric acid, GABA)에 의한 억제 효과를 증진 시킨다. 드물지만 골수 기능 저하에 의한 재생 불량성 빈혈, 백혈구 감소증 등의 혈액 질환과 피부 병변으로 인한 사망이 보고되고 있다. 하루 용량 200 mg에서 시작하여 800 mg까지 효과와 부작용을 고려하면서 천천히 증량 시킨다.

2. Lamotrigine

Lamotrigine은 전압 작동 나트륨 채널에 작용하여 신경 전달 물질 분비를 억제하고 N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA)를 억제하여 진통 효과를 나타낸다. 최근의 연구에 의하면 삼차 신경통 치료에 carbamazepine에 비해 부작용이 적으면서 효과가 더 좋았다고 보고된다[8]. Lamotrigine의 특징적인 부작용은 피부 발진이 생길 수 있다. 약제 용량이 증가함에 따라 부작용이 생길 가능성이 크기 때문에 하루 용량 25 mg으로 시작하여 일주일 간격으로 25 mg씩 서서히 증량한다. 부작용이 없으면 최대 400 mg까지 증량 가능하다.

3. Valproic acid

Valproic acid는 전압 작동 나트륨 채널에 작용하여 흥분된 신경 세포의 활성을 감소시키고 간접적으로 뇌에서의 GABA의 농도를 증가시킨다[9]. 삼차 신경통, 대상포진 후 통증과 당뇨병성 통증과 같은 말초성 신경통에 효과가 있다는 보고가 있지만 그 제한점이 많다. 부작용으로 오심, 졸음,

진정, 어지러움, 간 효소 증가 등이 있다.

4. Levetiracetam

Levetiracetam은 전압 작동 나트륨 채널을 억제하고 GABA에 효능제로 작용하여 여러 기전으로 진통작용을 나타낸다[10]. 흔한 부작용으로 졸음, 조급증, 어지러움, 오심, 후두염 등이 있다. 아직까지 신경병성 통증에 효과가 있다는 것에는 논란이 많다.

5. Lacosamide

Lacosamide 새로운 항경련제로 전압 작동 나트륨 채널을 억제하여 효과를 나타낸다. 최근에 당뇨병성 신경통에 효과가 있다고 보고되고 있다[11].

Tramadol

말초성 신경병성 통증에 효과가 있고[4] 약한 μ -receptor에 효능제로 작용하고 신경 시냅스에서 세로토닌과 노에피네프린의 재흡수를 억제하여 진통작용을 일으킨다. 강한 마약성 진통제와 같이 빠르게 진통 작용을 갖지만 최대 효능은 떨어지고 약물 남용에 대한 위험은 있지만 다른 마약성 진통제에 비해 가능성은 적다.

흔한 부작용은 오심, 구토, 어지러움, 진정, 체위성 저혈압, 변비 등 이다. 약물을 천천히 증량 시 이런 부작용을 줄일 수 있다. 노인 환자에게서 인지 장애와 보행 장애를 일으킬 수 있고 발작의 역치를 낮출 수 있기 때문에 간질에 대한 과거력이나 치료를 받는 환자는 주의를 요한다. Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SSNRI)나 SSRI와 상호 작용을 일으켜서 세로토닌 증후군을 유발할 수 있어 병용 투여 시 세심한 주의를 요한다.

신경병성 통증에 대해서 일차 선택약으로 되어 있지만 일차 선택약이 효과가 적거나 빠른 진통작용을 위해서 투여할 경우 일차 선택약으로도 추천 된다. 하루 용량을 50 mg을 한 번 또는 두 번에 나누어 투여하고 최대 하루 400 mg까지 투여할 수 있다. 신질환이나 간질환이 있을 때는 최대로 낮은 용량으로 유지한다.

마약성 진통제

여러 종류의 마약성 진통제가 대상포진 후 통증, 당뇨병성 통증 등 여러 신경병성 통증에 효과가 있다고 보고된다 [4,12,13]. 그러나 항우울제나 항경련제에 비해 오심, 구토, 변비, 진정, 호흡 저하 등의 부작용이 더 심하고 신경병성 통증에 장기간 투여시 안정성과 효과가 증명된 연구가 아직 적다. 또 장기간 투여 시 성선기능 저하증(hypogonadism), 면역력 저하의 가능성과 오히려 통증이 더 증가하는 통각 과민증이 실험적으로 또는 임상적으로 보고되어 있다. 마약성 진통제로 인한 내성, 정신적 중독, 육체적 의존성, 남용 등에 의한 문제가 되고 있다. 이를 피하기 위해 마약성 진통제를 투여 전 알코올 중독, 약물 복용 기왕력, 정신적 문제, 가족력을 파악하고 약물 복용 시 오용과 남용에 대한 세심한 관찰이 필요하겠다. 그래서 신경병성 통증에 대해 효과는 있음에도 불구하고 이차 약물로 선택된다. 그러나 적절한 일차약물의 용량을 정하는 시기 동안 통증, 돌발성 심한 통증, 급성 신경병성 통증, 신경병성 통증을 동반한 암성 통증인 경우 효과적인 진통과 빠른 효과로 인해 일차 선택 약제로 고려된다.

신경병성 통증 진통을 위해서는 침해성 통증에 비해 많은 용량이 필요하고 항우울제나 항경련제와 달리 수면 장애, 우울증, 삶의 질 향상에는 영향이 없다고 보고된다[14,15]. 오심, 구토, 진정, 호흡 억제와 같은 부작용은 낮은 농도부터 천천히 증량하고 시간이 지나면 내성이 생겨서 줄일 수 있다 그러나 마약성 진통제로 생기는 변비는 내성이 생기지 않으므로 변비약 투여와 같은 예방이 중요하다.

오래 지속되는 마약성 진통제(서방형 oxycodon, 펜타닐 패치)로 정해진 시간에 따라 투여하는 것이 선호된다. 돌발성 통증에는 속효성 진통제를 사용할 수 있다. 가능한 가장 적은 용량으로 사용하고 효과가 없을 때는 천천히 줄여 다른 약제로 대체하여야 한다.

리도카인 첩포제

5% 리도카인 첩포제(topical lidocaine)는 이질통을 가지고 있는 대상포진 후 신경통이나 다른 말초성 신경통에 효

과가 있고 부작용도 적은 것으로 보고된다[12,16]. 국소부위 만 작용하고 전신적으로 흡수되지 않기 때문에 부작용이 적지만 주로 말초성 신경통이 작은 부위에 국한되어 있을 때 효과가 있다. 최대 하루 사용량인 12시간 동안 3개를 붙였을 때 리도카인의 혈중 농도는 약간만 증가 되지만 class I 항부정맥 약제를 복용하고 있는 환자나 심한 간 기능 부전이 있을 때 신중히 투여해야 한다.

새로운 약제

최근의 무작위 대조군 연구에 의해 항우울제, 항경련제, 마약성 진통제, 국소 마취제 이외에도 신경병성 통증의 치료에 고농도의 캡사이신 첩포제(high concentration capsaicin patch), 보툴리눔 독소 A(botulinum toxin A), cannabinoids 등의 약제가 소개 되고 있다. 미래에 이런 약제가 신경병성 통증 치료에 기여할 것으로 예상된다.

1. 고농도의 캡사이신 첩포제

캡사이신은 transient receptor potential vanilloid receptor (TRPV1)의 효능제이고 침해성 신경의 TRPV1 ligand-gated channels을 활성화시켜 신경세포의 전위막을 탈분극을 유도하여 중추로 통증을 전달한다[17]. 며칠 동안 계속적으로 자극되면 결국에 TRPV1을 지닌 감각신경은 탈감각되어서 진통 효과를 나타낸다. 현재 사용되고 있는 저 농도의 캡사이신 첩포제는 대상포진 후 통증에 중등도의 효과가 있으나 진통효과를 보기 위해 며칠을 붙여야 하고 그 동안 첩포 부위의 화끈거림으로 많이 불편할 수 있다.

최근 고농도의 캡사이신 첩포제가 대상포진 후 신경통과 후천성 면역 결핍 증후군에 의한 신경통 환자에서 효과적인 진통작용, 안전성, 적은 부작용이 보고된다[18,19]. 고농도의 캡사이신 첩포제는 일시적으로 증가된 통증과 피부 병변(홍반)이 동반된다. 한번 적용으로 2-3개월 효과가 있어서 말초성 신경병성 통증에 좋은 치료 약물로 기대 되지만 아직까지 장기간의 효과에 대한 보고가 없고 지속적인 첩포로 상피 신경의 손상에 의한 안전성 문제(열 감각 상실)가 해결되어야 한다.

2. 보툴리눔 독소 A

통증을 전달하는 신경 전달물질(substance P, calcitonin gene-related peptide, excitatory amino acids, noradrenaline)의 분비와 신경성 염증(neurogenic inflammation)을 억제하여 진통작용을 나타낸다[20,21]. 기계적 이질통을 가진 대상포진 후 통증, 수술 후 신경병성 통증 환자를 대상으로 보툴리눔 독소를 피내 주사를 시행 후 통증과 이질통 감소를 보고 하였다[22]. 당뇨병성 신경통 환자에게 통증 감소와 수면장애 개선을 보고하였다[23]. 그러나 최근에 위약 투여 비교 시 같은 효과를 보였다는 보고도 증가하고 있어서 좀 더 많은 연구가 필요하다.

3. Cannabinoids

Cannabinoid 수용체와 그 내생적 리간드(endogenous ligand)가 만성 통증에 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀짐에 따라 신경병성 통증의 치료제로 소개되고 있다. 다발성 경화증과 동반된 통증과 치료에 반응하지 않은 말초성 신경병성 통증에 효과가 있다고 보고되어 있다[14]. 부작용으로 어지러움, 입마름, 진정, 피로, 위장관 장애 등이 있다. 정신 상태를 악화 시킬수 있어서 정신적 장애가 있는 환자에게는 추천되지 않는다. 아직까지 장시간 사용 시 내성과 의존성에 대해서는 연구가 좀 더 필요하다.

기타 약제

리도카인의 경구 복용제인 mexiletine은 당뇨병성 통증이나 다른 신경병성 통증에 효과가 있다는 보고가 있지만 용량에서만 효과가 나타나기 때문에 다른 부작용이 생길 수 있어 사용이 제한된다. NMDA 수용체의 길항제인 dextromethorphan과 memantine이 있으나 아직 논란이 있다.

신경병성 통증의 진단 및 관리

신경병성 통증의 치료에는 우선 적절한 진단과 환자의 상태를 평가하는 것이 중요하다. 신경병성 통증의 원인이 되는 기저 질환, 손상 부위 등을 먼저 파악하여야 하며 이는 치

료의 첫 단계이다. 그러나 신경병성 통증의 진단은 아직 명확하지 않으며 진단 기준은 포괄적이고 다른 형태의 통증과 복합되어 있는 경우가 많아 어렵다. 대부분의 신경병성 통증은 만성이기 때문에 우울증, 불안, 수면장애 등 통증을 증가시킬 수 있는 상태와 동반 되어 있어 동시에 평가하는 것이 중요하다. 환자의 통증의 강도, 양상, 일상생활이나 직업에 미치는 영향을 평가하고 심장 질환 등 기저 질환을 검사하여야 한다. 대부분의 신경병성 통증에 사용되는 약물의 진통 효과가 나타나는 시간은 수주에서 수개월 걸리고 통증의 치료도 장시간이 요구된다. 따라서 신경병성 통증의 원인, 치료 계획, 치료 과정에 대한 교육 및 설명을 환자에게 상세히 하여야 하고 약물의 효과, 약물의 내성, 치료 목표에 관한 설명 및 환자의 이해와 의사와 환자간의 신뢰가 성공적인 치료에 중요한 요인이 된다.

처음 약제 투여 시 예상 되는 진통 효과와 그 부작용을 고려하여야 하고 효과가 없거나 부작용 발현 시 대체할 치료에 관한 계획도 수립해야 한다. 수면 환경 개선, 물리치료, 재활 치료, 중재적 치료 등의 비 약물 치료 방법도 약물 치료와 함께 고려하여야 한다.

신경병성 통증에 대한 일차 약물 선택 시 다음과 같은 사항이 고려되어야 한다. 1) 약물 투여 시 그 환자에게 특별히 우려될 수 있는 부작용이나 부작용을 증가시킬 수 있는 기저 질환 유무, 2) 다른 약물을 복용하고 있거나 우울증, 불안 등의 다른 증상으로 약물 투여가 필요한 경우 일차 선택 약물과의 상호작용, 3) 장기간의 치료기간에 따른 경제적 여건, 4) 약물 남용의 위험성, 5) 고의적 또는 실수에 의한 약물 과다 복용 가능성이다.

신경병성 통증에서의 약제 반응은 개인마다 다르기 때문에 진통작용을 높이고 부작용을 줄이기 위해 세심한 관찰을 하면서 천천히 단계적으로 약제의 용량을 증가시켜야 한다. 약물의 효과가 없거나 부작용이 심해서 더 이상 복용하기 힘들면 다른 약으로 천천히 감량 교체 하여야 한다. 약물이 진통작용은 있으나 기대치보다 효과가 없을 때는 약물 기전이 다른 이차선택약물을 병용 투여를 고려한다. 약물 투여로 기대한 진통 효과를 보이면 통증 감소 정도, 약물 부작용, 통증에 의한 일상생활이나 직업에 미치는 영향, 환자의 정신과

적 문제, 수면의 질, 환자의 삶의 질이나 전반적으로 향상된 점 등을 계속적으로 관찰을 하여야겠다.

일차 선택약과 이차 선택약

International Association for the Study of Pain과 European Federation of the Neurological Society에서는 삼환계 항우울제, gabapentine, pregabalin, SNRI 항우울제를 신경병성 통증의 일차 선택약제로 추천하고 있다 [14,24]. 리도카인 첩포제는 부작용에 비해 효과가 커서 말초성 신경병증 통증에 일차 선택약으로 추천된다. 이차 선택약제로 마약성 진통제와 tramadol이 추천되고 통증이 심하거나 통증이 악화 되었을 때 우선 고려할 수 있다.

대상포진 후 신경병성 통증의 일차 선택약제로 amitriptyline이나 pregabalin이 선택된다. 일차 선택약 amitriptyline이 효과가 적을 때는 pregabalin으로 대체되거나 병용 투여 할 수 있다. 반대로 일차 선택약 pregabalin이 효과가 적을 때는 삼환계 항우울제로 대체되거나 병용 투여할 수 있다. 이에도 반응이 적을 때는 tramadol이 대체 투여하거나 병용 투여 될 수 있다.

당뇨성 신경병성 통증에는 심장, 신질환 등의 기저 질환으로 duloxetine이 일차 선택약으로 추천 되고 사용되기 어려운 경우에는 삼환계 항우울증 약으로 대체할 수 있다. 일차 선택약인 duloxetine이 효과가 적을 때는 pregabalin이나 삼환계 항우울제로 대체 되거나 pregabalin과 병용 투여할 수 있다. 일차 선택약이 삼환계 항우울증 약이었던면 pregabalin으로 대체 되거나 병용 투여할 수 있다.

병합 치료

한 가지의 약물로 통증의 완화가 적을 때나 그 약의 부작용으로 더 이상 용량 증가가 힘들 때 다른 약물의 병합 투여를 고려할 수 있다. 두 가지 이상의 약물을 병합 투여 시 부가 효과나 상승 효과가 있거나 추가된 약물이 다른 약제 부작용을 예방할 수 있으면 적은 용량으로 진통작용을 높이고 반대로 부작용을 줄일 수 있다[25].

대상포진 후 통증 환자와 당뇨병성 신경병성 통증 환자에서 gabapentine과 nortryptiline을 병합 투여시 한 가지 약물을 투여 시 보다 진통 효과가 좋았다는 임상결과가 보고 되어있다[26]. 또한 Hanna 등은[27] 당뇨병성 통증 환자를 대상으로 gabapentine, oxycodone을 병합 투여하였더니 gabapentin만 투여한 것 보다 두 가지 약물을 동시에 투여한 환자에서 진통, 수면 개선효과가 더 좋았으며 마약성 진통제에 의한 부작용이 gabapentin에 의해 더 악화 되지 않았다고 보고 하였다. 신경병성 통증을 가진 암 환자에게 낮은 용량의 gabapentine과 imopramine투여가 부작용도 적으면서 진통 효과가 좋았다고 보고한 연구 결과도 있다[28]. Baron 등[29]은 말초성 신경병증에서 pregabalin과 5% lidocaine 철폐제를 동시투여 시 한 가지 약물로 통증 조절이 어려울 때 안전하게 좋은 진통 효과를 얻었다고 보고하였다.

단계적 약물 치료

처음 신경병성 통증을 위해 약제 투여 시 다음과 같이 4단계를 통한 단계적인 투여가 추천되고 있다. 1단계는 신경병성 통증의 진단과 통증을 파악하고 정확치 않으면 신경과나 전문가에게 의뢰를 한다. 신경병성 통증을 일으키는 기저질환을 진단, 치료하고 심장 질환, 신질환, 간질환, 우울증, 보행 장애 등을 파악한다. 환자에게 진단 결과와 치료 계획을 설명하고 실질적인 기대 목표를 상의한다. 2단계는 가능하다면 통증을 일으키는 질환을 치료한다. 통증 조절을 위해 항우울제 중 우선 선택적인 삼환계 항우울제인 nortriptyline이나 desipramine 또는 SSRI인 duloxetine이나 venlafaxine을 고려한다. 항경련제는 gabapentin이나 pregabalin을 투여한다. 국소 부위의 신경병성통증환자는 lidocaine 철폐제를 단독 투여하거나 병용 투여한다. 급성 통증, 암성 통증, 돌발성 통증, 약물의 적정 용량을 정하는 동안은 마약성 진통제나 tramadol을 단독 투여하거나 병용 투여 한다. 3단계는 통증과 건강과 연관된 삶의 질을 재평가한다. 통증 숫자 등급(neumerical rating scale) 3점 이하로 통증이 잘 조절되고 부작용이 적다면 계속적으로 유지한다. 그러나 통증 숫자 등급이 4점 이상으로 기대치보다 낮으면 일차선택 약제

중 하나를 선택 하여 병용 투여하고 진통 효과가 없거나 통증 감소 정도가 30% 이하인 경우에는 일차 선택 약 중 다른 약으로 교체 투여한다. 4단계는 일차 선택 약의 투여가 실패하고 병용 투여도 실패한 경우 2차 선택약제와 약물 투여 이외의 치료 방법도 고려하여야 한다[12].

결론

신경병성 통증의 치료약제는 항경련제(gabapentin, pregabalin), 삼환계 항우울제, SNRI 항우울제, 리도카인 철폐제가 추천되고 있다. 신경병성 통증의 치료는 상당히 오래 걸리기 때문에 진단과정이 무엇보다 중요하다. 과거력, 임상증상 등에 관한 상세한 기록은 치료과정에서 약제의 효과를 파악하는데 많은 참고가 된다. 만성 신경병성 통증은 우울증, 수면 장애, 불안, 기능적 장애 등을 동반하는 경우가 많으며 이 증상들이 해결 되어야만 만족할 만한 통증조절을 기대할 수 있다.

핵심용어: 신경병성 통증; 약물치료; 근거 중심 치료

REFERENCES

1. 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.
2. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-387.
3. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-1920.
4. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:287-291.
5. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:234-241.
6. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for phar-

- macological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573-581.
7. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.
 8. Shaikh S, Yaacob HB, Abd Rahman RB. Lamotrigine for trigeminal neuralgia: efficacy and safety in comparison with carbamazepine. *J Chin Med Assoc* 2011;74:243-249.
 9. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Int* 2000;37:103-110.
 10. Finnerup NB, Grydehoj J, Bing J, Johannessen IL, Biering-Sorensen F, Sindrup SH, Jensen TS. Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Spinal Cord* 2009;47:861-867.
 11. Wymer JP, Simpson J, Sen D, Bongardt S; Lacosamide SP742 Study Group. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clin J Pain* 2009;25:376-385.
 12. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251.
 13. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109:289-296.
 14. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-1123, e67-e88.
 15. Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Bergamasco B, Maggi G. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain* 1998;74:205-211.
 16. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
 17. Wong GY, Gavva NR. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: recent advances and setbacks. *Brain Res Rev* 2009;60:267-277.
 18. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr, Rauck R, Tobias J; NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7:1106-1112.
 19. Simpson DM, Brown S, Tobias J; NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305-2313.
 20. Sim WS. Application of botulinum toxin in pain management. *Korean J Pain* 2011;24:1-6.
 21. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;26:785-793.
 22. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008;64:274-283.
 23. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473-1478.
 24. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice AS, Schmader KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(3 Suppl):S3-S14.
 25. Jo HR, Chae YK, Kim YH, Chai HS, Lee WK, Choi SS, Min JH, Choi IG, Choi YS. Remifentanyl-induced pronociceptive effect and its prevention with pregabalin. *Korean J Anesthesiol* 2011;60:198-204.
 26. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-1261.
 27. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-813.
 28. Arai YC, Matsubara T, Shimo K, Suetomi K, Nishihara M, Ushida T, Kobayashi K, Suzuki C, Kinoshita A, Kondo M, Matsubara S, Hayashi R, Tohyama Y, Nishida K, Arakawa M. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine. *J Anesth* 2010;24:407-410.
 29. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1677-1687.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 신경병성 통증조절을 위한 기본적인 약물요법에 대해 잘 정리하여 소개하고 있으며 현재 사용하고 있는 다양한 약제들에 대한 상세한 소개뿐만 아니라 신경병성 통증 환자의 진단과 관리를 위한 기본 지침도 함께 제시하고 있다. 즉 임상에서 약물을 처방하고자 하는 경우, 기저 질환별로 선택할 수 있는 일차약제와 이차약제에 대하여 기술하고 있어서 실제 임상 의에게 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]