

Barriers to Narcotic Analgesic Treatment

서울 보훈병원

김 봉 석

서 론

전통적으로 암연구는 항암제 개발과 항암요법의 적용을 초점으로 하고 있다. 그럼에도 불구하고 세계적으로 암치유율은 50%를 밑돌며, 성인의 25% 이상이 암으로 사망하고 있다. 우리나라에서는 매년 약 10만명의 새로운 암환자가 발생하고, 이 중 약 5만명이 암으로 사망하고 있다. 암환자의 절반 이상은 암이 치유되지 않고, 고통을 겪으며 사망한다. 특히, 임종에 이르는 마지막 2~3개월은 통증을 포함한 심각한 고통을 겪고 있다. 유럽암학회(European Society of Medical Oncology, ESMO)에서는 최근 고식적 지지요법(Palliative and Supportive Care)에 대한 ESMO 방침을 발간하였는데 여기에는 다음과 같은 문구가 포함되어 있다. “암전문 의(Medical Oncologist)는 통증을 포함한 진행성 암의 흔한 신체적 증상에 대한 평가와 치료에 대해 전문가가 되어야 한다.”

진행성 암환자에서 통증의 치료는 암치료에 있어 중요한 부분이고, 윤리적으로 해결해 주어야 할 책임이 있는 부분이다. 마약성 진통제는 중등도 혹은 중증 암성통증을 조절하는데 주축이 되는 약제이다. 비록 체성통(somatic pain)과 내장통(visceral pain)이 신경병증성 통증(neuropathic pain)보다 마약성 진통제에 더 잘 반응을 보이지만, 신경병증성 통증을 가진 환자라도 적당량의 용량증가로 적절한 통증조절을 유도할 수 있다.

마약성 진통제의 사용에는 약리학, 개개 약제의 약리학적 특성 그리고 투여 원칙에 대한 철저한 이해가 요구된다. 그리고 마약성 진통제의 투여 원칙에는 약제선택, 투여경로, 용량적정 그리고 부작용에 대한 예방과 치료 등이 포함된다.

암성통증 조절의 장애 요인

암성통증은 심각한 의료문제이자 사회적 문제이다. 조절되지 않는 통증은 환자의 삶의 질을 현저히 떨어뜨린다.

1. 의료인의 문제

통증조절에 대한 지식의 부족, 환자 통증에 대한 부적절한 평가, 법적 규제에 대한 우려, 환자 중독에 대한 우려, 마약성 진통제 부작용에 대한 우려 등이 있다.

실제로 환자가 느끼는 통증과 담당의사가 평가하는 통증 사이에는 현저한 차이가 있으며, 환자의 실질적인 통증을 의사들이 과소평가하고 있다는 연구결과가 있다. 의사들이 마약성 진통제 처방을 꺼리는 이유로는 부작용에 대한 우려(80.4%), 내성에 대한 우려(67.4%), 중독에 대한 우려(60.9%), 지식의 부족(42.2)순으로 나타나, 암성통증조절에 관한 지식뿐만 아니라 마약성 진통제에 대한 부정적 태도가 그 원인임을 알 수 있다.

2. 환자의 문제점

환자측면에서는 통증을 다른 사람에게 호소하는 것 기피, 진통제 투약 기피, 중독에 대한 우려, 부작용에 대한 우려 등이 있다.

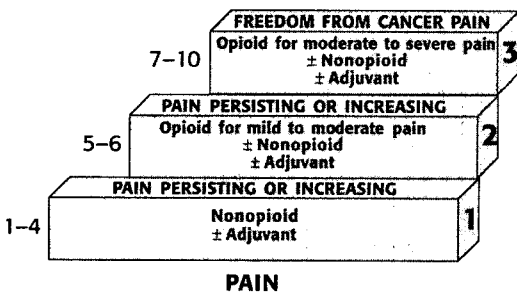
환자측면의 문제들은 사회·문화적 인식에 바탕을 두고 있어, 사회 전체를 대상으로 암성통증조절의 중요성을 교육하고 홍보하는 것이 필요하다.

3. 제도의 문제점

암성통증조절의 중요성에 대한 인식 부족, 보험에서 비용 지불 기피, 마약성 진통제 취급에 대한 지나친 규제 등을 들 수 있다.

한국호스피스·완화의료학회와 대한항암요법연구회 주관으로 암성통증관리 지침이 발간된 이래 즉효성(immediate release) 경구 마약성 진통제의 도입과 용량규제 완화 그리고 피부접착형 마약성 진통제 도입 등 상당한 발전이 있어 왔다.

WHO 삼단계 진통제 사다리



마약성 진통제 사용 원칙

1. 내성 및 의존성

내성(tolerance)이란 약을 반복해서 사용하는 동안 투여초기의 효과를 유지하기 위해 증량이 필요하게 되는 상태를 말한다. 마약성 진통제를 장기간 사용하게 되면 내성과 신체적 의존성(physical dependence)이 올 수 있다. 그러나 내성이나 신체적 의존성을 마약중독(addiction)과 혼동해서는 안되며, 통증이 있는 환자에서 마약중독은 아주 드물다.

마약성 진통제는 천정효과(ceiling effect)가 없기 때문에 통증조절을 위해서 용량의 제한 없이 증량할 수 있으며, 용량의 증량이 마약중독을 의미하지 않는다.

2. 분류(Table 1)

암성통증조절에는 순수 작용제(pure agonist)가 가장 흔히 사용되며, 이들 약제에는 천정효과(ceiling effect)가 없다. 혼합형 작용-길항제는 천정효과가 있고, 순수 작용제와 같이 사용시 길항제로 작용하여 금단증상을 초래하여 통증을 악화시키며,

Table 1. Classification of Opioid Analgesics

Agonist	Partial ago	Agonist/antagonists
Morphine	Buprenorphine	Pentaxocine
Codeine	Dezocine	Butorphanol
Oxycodone		Nalbuphine
Oxymorphon		
Pethedine		
Levorphanol		
Hydromorphone		
Methadone		
Fentanyl		
Sufentanil		
Alfentanil		
Propoxyphene		

Table 2. Equianalgesic doses of Opioid Analgesics

Drug	Dose(mg) equianalgesic to 10 mg IM/ morphine		Half-life (h)	Duration of action(h)
	IM/SC	PO		
Morphine	10	20-30	2~3	3~4
Codein	130	200	2~3	2~4
Oxycodone	15	30	2~3	2~4
Propoxyphene	-	100	2~3	2~4
Hydromorphone	1.5	7.5	2~3	2~4
Methadone	10	20	15~190	4~8
Pethidine	75	300	2~3	2~4
Oxymorphone	1	10	2~3	3~4
Fentanyl	0.1*	-	1~2	1~3
Tramadol	100	120		4~6
Buprenorphine	0.4	0.8	2~3	6~9

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

순수 작용제에 비해 더 심한 용량- 의존성 정신과적 부작용 때문에 암성통증조절에 있어 역할은 미미하다.

3. 용량적정(Dosage titration)

중증 통증의 경우 경구 속효성 몰핀(morphine sulphate)을 10~20 mg으로 시작하여 4시간 간격으로 투여한다. 제제 변경에 따른 용량조절은 동등진통용량표(Table 2)를 사용한다. 새 약제의 초회 용량은 불완전한 교차내성(incomplete crosstolerance)을 고려하여 동등진통용량의 50~75%를 투여하고, 이전 진통제로 통증조절이 불충분하였던 경우에 새 약제의 초회 용량은 동등진통용량의 75~100%를 투여한다. 중증 통증의 경우 정맥용 몰핀을 15~30분 간격으로 반복 투여할 수 있다.

4. 투여경로

경구투여, 피하 지속 주입 또는 정맥 내 투여, 피부접착형, 구강점막흡수형, 직장 내 투여, 척수강내

투여 등이 있다. 투여경로는 간편하고 불편감이 없는 방법을 우선 선택하여야 한다. 경구투여가 간편하기 때문에 가장 많이 사용된다. 주사제는 피하지 속주입이 많이 사용되며, 근육주사는 환자에게 통증을 유발하고 흡수가 불확실하기 때문에 사용하지 않는 것이 좋다.

마약성 진통제의 부작용(Table 3)

성공적인 통증 치료는 투약과 연관된 부작용을 증가하는 진통효과에 있다. 따라서 마약성 진통제의 부작용에 대한 상세한 이해와 그 예방 그리고 발생 시 치료법의 숙지는 암성통증조절에 필수적인 요소이다.

마약성 진통제에 의한 부작용은 환자 개인간에 차이가 많기 때문에 항상 면밀히 관찰하여야 하며, 피할 수 없는 부작용에 대해서는 예방적 치료가 이루어져야 한다.

Table 3. Common Opioid-Induced Adverse Effects

Gastrointestinal	Nausea
	Vomiting
	Constipation
Autonomic	Xerostomia
	Urinary retention
	Postural hypotension
CNS	Drowsiness
	Cognitive impairment
	Hallucinations
	Delirium
	Respiratory depression
	Myoclonus
	Seizure disorder
Cutaneous	Hyperalgesia
	Itch
	Sweating

1. 마약성 진통제 부작용 예측인자

약제 관련: 순수 작동제 사이에서는 어느 것이 어느 것보다 더 부작용이 적다는 근거는 없다. 그러나 pethidine (meperidine)은 반복적 사용은 대사 산물에 의한 중추신경계 부작용을 초래하므로 암성 통증 같은 만성통증에는 사용하지 않는다. 최근 연구에 의하면 피부접착형 fentanyl은 경구 몰핀보다 변비의 발생이 적다.

투여경로 관련: 경구 몰핀과 비교하여 직장내 투여나 피하투여가 구역과 구토가 적게 나타난다.

환자 관련: 유전학적 다양성이 몰핀에 대한 민감성에 영향을 줄 수 있다. 노화는 분명히 약동학적 변화에 관련이 있다. 만성 암성통증 조절에 있어 노인에서 더 적은 양의 몰핀이 요구된다. 신장기능 저하는 몰핀의 활성 대사산물인 morphine-6-glucuronide 청소율의 감소를 야기한다.

2. 감별진단

상당히 많은 기타 약제가 마약성 진통제의 부작용

용과 비슷한 증상을 나타낼 수 있다(Table 3). 따라서 마약성 진통제의 부작용은 치료받는 환자에서 생길 수 있는 동반 질환에 의한 증상이나 약물 상호작용에 의한 증상으로부터 감별이 필요하다.

3. 부작용 치료에 접근법

마약성 진통제 부작용을 치료하는 데 4가지의 서로 다른 접근법이 있다. 첫째, 투여량을 감량, 둘째, 부작용을 줄일 수 있는 약제 투여, 셋째, 다른 마약성 진통제로 교환, 넷째, 투여경로 변경이 그것이다.

통증조절 실패 없이 진통제 용량감소를 할 수 없으며, (1) 비마약성 진통제 추가, (2) 진통보조제 추가, (3) 통증 원인을 직접 제거하는 방법(방사선요법, 화학요법, 수술 등), (4) 지역마취 또는 신경과 과범 등이 사용될 수 있다.

4. 부작용에 대한 초기 대응

구역/구토: 몰핀 투여 초기와 증량 시 나타날 수 있다. 내성이 생기기 쉽고 1~2주 지나면 없어질 수 있다. 심한 경우 약제를 바꾸거나, 항구토제를 사용한다.

변비: 몰핀이 연동운동을 억제하고 괄약근의 긴장을 증가시킨다. 예방적 완화제를 사용한다. 수분과 섬유질 섭취를 권장한다.

진정/졸림: 투여 초기와 증량 시 나타난다. 3~5일이면 내성이 생긴다. 수일 안에 호전되므로 미리 가능성을 설명한다. 증세가 심한 경우 진통제를 바꾸거나, 각성 효과를 기대할 수 있는 약물 또는 카페인 음료를 투여할 수 있다.

혼돈/섬망: 정도의 인지 장애는 투여초기에 흔히 나타난다. 수일에서 2주까지 지속될 수 있지만 이럴 경우 전해질 장애, 뇌전이, 감염 등의 다른 원인을 배제해야 한다. 신경이완제로 저용량 haloperidol을 사용할 수 있다.

Table 4. Comorbidity that may Mimic Opioid-Induced Adverse Effects

Cause	Adverse effects
CNS	
Cerebral metastases	Drowsiness, Cognitive impairment Nausea, Vomiting
Leptomeningeal metastases	Drowsiness, Cognitive impairment Nausea, Vomiting
CVA	
Extradural hemorrhage	Drowsiness, Cognitive impairment
Metabolic	
Dehydration	Drowsiness, Cognitive impairment
Hypercalcemia	Drowsiness, Cognitive impairment Nausea, Vomiting
Hyponatremia	Drowsiness, Cognitive impairment
Renal failure	Drowsiness, Cognitive impairment Nausea, Vomiting
Liver failure	Drowsiness, Cognitive impairment Nausea, Vomiting
Hypoxemia	Drowsiness, Cognitive impairment
Sepsis/infection	Drowsiness, Cognitive impairment Nausea, Vomiting
Mechanical	
Bowel obstruction	Nausea, vomiting
Iatrogenic	
Tricyclic	Drowsiness, Cognitive impairment Constipation
Benzodiazepine	Drowsiness, Cognitive impairment
Antibiotics	Nausea, Vomiting
Vinca alkaloids	Constipation
Flutamide	Constipation
Steroids	Agitated Delirium
NSAIDs	Nausea, Drowsiness
Chemotherapy	Drowsiness, Cognitive impairment Nausea, Vomiting
Radiotherapy	Drowsiness, Nausea, Vomiting

호흡억제: 경구 투여로 호흡억제 발생은 드물고, 정맥주사를 급속하게 하는 경우 혈중 농도가 급격히 상승하는 경우에 나타난다. 현수의 호흡중추에 대한 직접 작용에 의한 것으로 이산화탄소에 대한 반응성이 떨어지고 호흡수가 감소되거나 환기량이 감소한다. 통증 자체가 호흡억제를 길항하고 있기 때문에 통증이 있는 경우에는 드물고, 통증이 소실되면서 나타나면 의심할 수 있다. 몰핀 투여를 중

지하고 기도를 확보하고 산소를 흡입시키고 길항제인 naloxone을 투여한다. 이때 의식이 회복된 수 급단 현상이 올 수 있다.

현기증: 투여초기 고령자에서 잘 나타난다. 전정기관의 장애로 발생하며 이명이 동반될 수 있다. 반복 투여 시 수일 내 증상이 소실된다.

가려움증: 투여초기 histamine 유리작용으로 발생한다. 필요하다면 항히타민제를 사용한다.

배뇨장애: 경막외 투여 시 잘 발생한다. 전립선 비대증 환자에서 빈도가 높으며, 발생하면 다른 약제로 대체한다.

발한: 투여초기에 나타나며, 땀냄에 대한 콜린성 작용이나 histamine 유리작용에 의한 피하 혈관 확장이 원인으로 생각된다.

입안건조: 외부비선의 분비억제로 나타난다. 얼음조각이 있는 물을 마시거나 비타민 C 등 신맛이 있는 것을 복용한다. 인공타액을 사용할 수 있다.

간대성 근경련(myoclonus): 모든 마약성 진통제에 의해 발생할 수 있다. 용량을 감량할 수 없다면 다른 약제로 교환을 고려해야 한다. Benzodiazepine 계 약물(특히 clonazepam, midazolam)을 투여할 수 있다.

결 론

마약성 진통제는 만성 암성통증 치료에 있어 필수적인 요소이다. 또한 암성통증의 조절은 암전문 의에 있어 핵심적인 임상적 의무이기도 하다. 의사를 포함한 의료진의 통증에 대한 깊은 이해와 약제에 대한 정확한 지식, 말기암 환자의 삶의 질에 대한

사회적 인식 그리고 다양한 마약성 진통제의 사용과 취급에 대한 제도적 개선 등으로 효율적인 암성 통증조절의 체계가 이루어져 결국 암의 진행으로 인한 통증으로 고통 받는 환자와 그 가족의 삶의 질 향상을 이룰 수 있도록 노력해야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47
- 2) Central Cancer Registry Center in Korea. Ministry of health and welfare, republic of Korea. Annual report of the central cancer registry in Korea (2002. 1~2002. 12). 2003
- 3) Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. N Engl J Med 2003;348:1279-81
- 4) 암성통증관리 지침. 한국호스피스 완화의료학회, 대한항암화학요법연구회. 2002
- 5) Cherny NI. Opioids and the management of cancer pain. Eur J cancer(suppl) 2005;3:61-75
- 6) Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. J Clin Oncol 1998;12:107-13