Nonsurgical Intervention in Cancer Pain

아주대학교 신경통증클리닉

한 경 림

환자의 약 30~50%에서는 통증이 시작되어 암을 진단받게 되며, 암이 진행되는 동안 암과 연관된 통증을 느끼는 환자는 전체 암 환자의 2/3 정도에 달하고 전이되거나 진행된 말기 암 환자의 약 75~95%에서는 생활에 지장을 줄 정도의 중등도나 심한 정도의 통증으로 고생하게 된다. 이에 따라 1996년 WHO에서는 암성 통증치료의 약물 사용에 대한 세 단계를 정하고 임상에 적용한 이후 암환자의 통증 치료에 좋은 결과를 가져왔다고 보고되기는 하나 실제로 임상에서 암환자를 다루는 의료인들의 입장에서는 많은 양의 마약성 진통제를 투여하여도 고통을 격고 있는 환자가 여전히 많고 혹은 마약성 진통제 및 진통 효과를 위하여 투여한 약물에 의한 부작용으로 고민하는 경우는 너무나 흔한 일이다. 또한 아직도 일부에서는 의료진이나 환자 및 가족들이 마약성 진통제에 대한 잘못된 인식으로 적절한 용량의 마약성 진통제의 사용이 잘 이루어지지 않는 경우들도 있다.

이러한 암성 통증의 치료에는 절대적으로 늦지 않은 시기에 강력한 진통제(마약성 진통제)를 충분한 양 사용한다는 것도 중요하며, 보조약물을 적절히 사용하는 것, 더불어 비약물적치료로 신경차단 및 지속적 경막외강 혹은 척수강내 약물 주입, 척추전이암의 경우 경피적 척추체 성형술 등의 중재적 시술들을 통증 발생의 조기에 시술하는 것이 중요하다.

최근 통증 발생 기전에 대한 연구가 발전해 오면서 전에는 통증은 어떤 질병에 따라오는 증상으로 그냥 아프다는 감각으로 인식되어 왔으나 현재는 통증을 발생 기전에 따라서 적어도 세가지로 분류하여 인식하고 있으며, 또한 통증이 만성화가 되는 기전에 대한 연구들도 활발히 진행되면서 통증은 신경계의 기능 이상에서 오는 하나의 질환으로 인식되고 있다. 따라서 통증의 분류와 그 중에 암성 통증이 차지하는 위치 및 통증의 만성화 기전에 입각하여 왜 중재적 시술이 조기에 이루어져야하는가에 대하여 간단히 언급하고 가장 믿을만한 진통제인 마약성 진통제의 진통 효과에 역행하는 내성의 발생 기전에 대하여 기술한다.

통증의 분류 및 기전

통증은 조직손상으로부터 우리 몸을 보호하려는 조기 신호이며 적응의 감각(adaptive sensation)이라 말할 수 있다. 정상적으로 무해한 자극(innocuous stimuli)에 대한 과감작(hypersensitivity)은 조직손상후의 회복에 도움을 줄 수 있다. 이러한 상태에서 일어나는 통증은 침해수용성 통증(nociceptivie pain, Fig. 1A)과 염증성 통증(inflammatory pain, Fig. 1B)이다. 반면에 통증은 신경계의 기능이상을 나타내는 비적응성(maladaptive)에서 올 수 있으며 이런 경우에는 말초와 중추신경계에서의 다양한 분자세포학적 기전을 바탕으로 다양한 형태의 통증을 나타내게되며 이러한 신경계의 이상을 동반하는 통증을 신경병증성통증(neuropathic pain, Fig. 1C)이라 한다.

침해수용성 통증은 강력한 아픈 자극에 의하여 특수화된 고강도의 감각수용기구(Aä, C-섬유)의 활

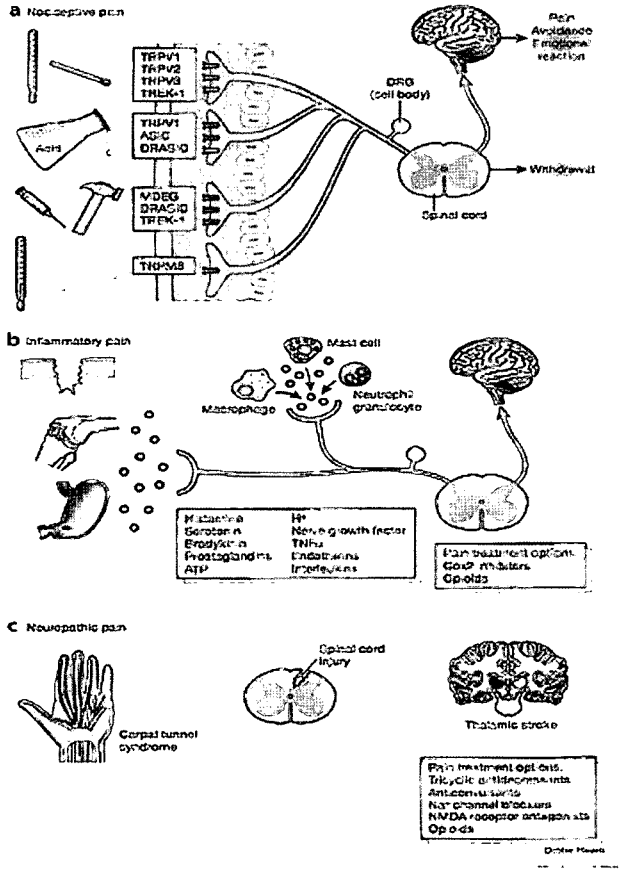
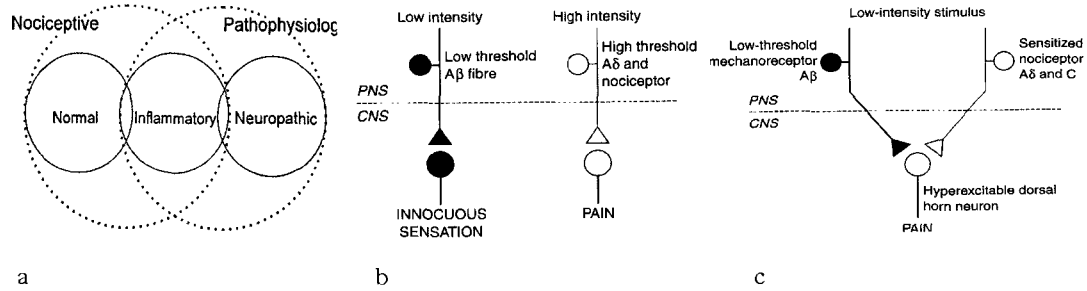


Fig. 1. Nociceptive, inflammatory and neuropathic pain. (a) Noxious stimuli are transduced into electrical activity at the peripheral terminals of unmyelinated C-fiber and thinly myelinated Aäfiber nociceptors by specific receptors or ion channels sensitive to heat, mechanical stimuli, protons and cold. This activity is conducted to the spinal cord and, after transmission in central pathways, to the cortex, where the sensation of pain is experienced. (b) Damaged tissue, inflammatory and tumor cells release chemical mediators creating an inflammatory soup that activates or modifies the stimulus response properties of nociceptor afferents. This, in turn, sets up changes in the responsiveness of neuronsin the CNS. (c) Neuropathic pain arises from lesions to or dysfunction of the nervous system. Conditions affecting the peripheral nervous system, as in carpal tunnel syndrome, the spinal cord after traumatic injuries or the brain after stroke, can all cause neuropathic pain, which is characterized by combination of neurological deficits and pain.

성화에 의하여 느끼게 되는 통증이다. 이러한 고강도 감각수용기구는 저강도의 무해한 자극에는 반응하지 않는다. 일반적으로 많은 임상의사들은 침해수용성통증에 잘 훈련되어 있다. 자극 강도와 비례한 통증을 보이기 때문에 통증이 주관적인 성격을 띤다하더라도 객관적으로 환자의 통증 상태를 이해하는 것이 어렵지 않고, 통증의 발현에 걸맞는 원인을 규명할 수 있으며, 통증은 그러한 원인을 알아내는데 하나의 증상으로서 중요한 역할을 하고 있다고 생각한다. 비암성 통증의 경우에는 통증은 질병에 동반되는 증상에 불과하고 이러한 통증에 대한 적절한 진통을 하는 것은 질환의 진행 정도의 파악을 저해할 수도 있으며, 어차피 원인질환이 해결되면 그러한 통증은 사라질 것이므로 조금만 참



a b c

Fig. 2. a. The relationship between different types of pain. Physiologic pain (nociceptive pain including inflammatory pain) b. In normal condition, activity in low-threshold mechanoreceptors signals touch sensation. C. pathologic pain (inflammatory and neuropathic pain), in which input from low-threshold mechanoreceptors gains access to the pain transmitting system.

으면 원인질환의 치유와 함께 통증도 없어질 거라고 믿고 통증의 경감에 큰 관심을 쏟지 않는 경우도 많다.

암성 통증인 경우에는 MRI, CT, bone scan, X-ray에서 보이는 암에 의한 조직의 손상이나 침윤, 전이가 클 수록 환자의 통증을 이해하기 쉬운 경우들이다. 실제로 암성 통증환자에서 진행된 위암환자의 경우 paraortaic LN 전이에 의한 복부 통증이나 전체 복막까지 침범된 carcinomatosis 환자의 복부와 등부위로의 통증, 혹은 췌장암의 크기가 커서 복강신경총을 압박하고 있는 경우, 유방암이나 전립선 암의 골전이에 따른 통증 등이 이러한 침해수용성 통증에 주로 속한다고 할 수 있다.

암성 통증 중에 신경병증성통증은 주로 두경부 종양환자에서는 흔하며, 경부신경총이 있는 곳의 목부위의 임파선으로 전이된 말기 갑상선암환자의 전이된 부위와 후두부의 발작적인 통증이나 뇌기저부 종양에 의한 제 5, 7, 9, 10 뇌신경의 기시부에서의 압박에 의한 얼굴 하악부의 통증, 재발된 폐암 환자에서 흉추 교감신경 및 제8경신경 및 상부 흉추 척수 신경으로의 암세포의 침윤에서 오는 어깨부위, 상지의 내측 및 네번째와 다섯번째 손가락 쪽으로 오는 통증이나 유방암이나 폐암수술 후에 오는 신경통(postthoracotomy syndrome), 후복막부 장기의 종양(신장암, 후복막부위를 침범한 육아종 등) 이 psoas muscle의 막으로 지나는 요천추 신경총에 침윤되거나 압박하여 발생하는 하지 대퇴부 및 요부의 통증, 골반부의 골전이에 의한 천추신경 침범에 의한 주로 하지 후방부의 통증 및 골반부 장기의 암의 전이가 주로 외장골동맥 주위의 임파선쪽으로 되었을 때 그 동맥과 나란히 가는 대퇴신경에 대한 영향으로 발생하는 대퇴부 앞쪽의 통증 등의 경우가 주로 신경병증성 통증이 성격이 많은 암성 통증이다.

다양한 암성 통증을 통증의 기전에 의한 분류에 입각하여 이해하기 쉽게 나열하였다. 그러나 모든 종류의 암성 통증은 한가지 종류의 통증의 성질을 가지는 것은 아니고 또한 암이 진행하면서 통증의 성격도 변하게 된다.

통증 전달 신경계의 감작(Sensitization)과 중추신경계의 비가역적 변화(CNS reorganization)에 따른 통증의 고정 및 진통제에 대한 불응: Neural Plasticity

이러한 종류의 통증들은 결국은 침해수용체와 통증 전달 신경계의 자극의 전달에 의한 말초와 중추신경계에서의 정보 전달과정에서 인식되는 것이다.

통증이 발생하여 시간이 지나면서 이러한 통증 전달 신경체계는 변화(Neuroplasticity)를 일으키고, 통증의 감각이 뇌에 계속 전달되는 것 만(현재의 통증이 적절히 경감되지 않는 상태)으로도 궁극적으로 중추신경계에서는 비가역적인 변화를 일으키게 된다. 이러한 통증에 의한 중추신경계의 비가역적인 변화가 왜 우리가 통증을 조기에 적극적으로 치료해야하는지에 대한 해답을 주는 것이다.

침해수용성 통증을 매개하는 침해수용기(nociceptor)의 기능은 조직의 손상, 감염, 신경계의 손상 등에 반응하여 변형을 가져오는데 침해수용기의 역치, 활성도(excitability)와 전도의 성상의 변화를 일으켜서 통증에 대한 감각과민과 자발통을 일으킨다. 이러한 변화가 말초 구심성 신경의 끝에서 일어나는 것을 말초 감작(peripheral sensitization)이라고 하며 이러한 감작이 일어난 후에는 정상에서는 통증으로 느껴지지 않는 저강도의 기계적 자극(low-intensity mechanical stimuli)에도 통증을 느끼게 되어 손상된 주위로 1차 감각과민(primary hyperalgesia)을 보인다. 이러한 현상은 수술이나 일종의 손상(trauma)후에 흔히 볼 수 있는 현상이다(Fig. 3).

염증반응은 손상된 세포와 거대세포, 림프세포, 비만세포와 같은 염증세포로부터 세포내 물질을 유리시킬뿐 아니라 침해수용성 자극은 신경원성 염증반응을 일으켜 구심성 침해수용성 섬유의 말초 종말에서 substance P. neurokinin A, calcitonin gene related peptide (CGRP) 등을 유리시킨다. 이런 단백질의 유리는 감각신경섬유와 교감신경섬유의 흥분성을 변화시키고, 혈관 확장과 혈장 단백질의 유출(extravasation)을 가져오며 염증세포에서의 화학적 매개체를 유리시킨다. 이러한 염증매개체들의 상호작용이 일어나고 이들은 고강도 침해수용기를 감작(말초감작)시키게 된다(Fig. 3).

이러한 말초 감작이 일어난 후 암성 통증과 같이

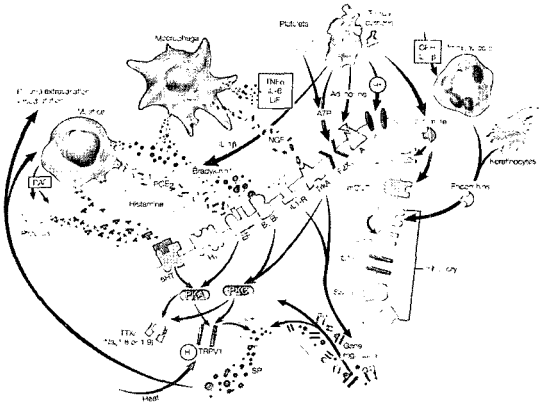


Fig. 3. Injury, inflammation and tissue damage results in the local release of numerous chemicals that mediate or facilitate the inflammatory process and sensitized the peripheral afferent neuron (peripheral sensitization).

통증의 원인의 지속, 부적절한 통증 조절이 되는 경우에는 척수 및 뇌 신경계의 통증에 반응하는 수용체 및 분자의 발현에 대한 신경 세포 내의 phenotype 변화가 일어나면서 통증 전달 신경계는 영구적인 재형성(reorganization)이 이루어진다.

마약성 진통제의 내성은 통각 과민(hyperalgesia)은 신경계에서의 동일한 세포내 기전에 의하여 발생한다.

마약성 진통제의 내성은 암성 통증 치료에 있어 커다란 제한점이며 또한 비약물적 치료의 필요성을 설명하는 부분이기도 하다. 마약성 진통제의 내성의 발생에 작용하는 중요한 수용체는 척수의 NMDA 수용체로 추정되며, μ-opioid 수용체는 NMDA 수용체를 활성화시키고 이러한 상호작용은 그 이후에 연달아 일어나는 second messenger 반응을 유도한다. 이는 손상 후에 오는 통각 과민에서의 기전과 동일하다.

또한 마약성 진통제의 내성은 이러한 기전뿐만 이나라 마약성 진통제와 반응하는 수용체의 반응성

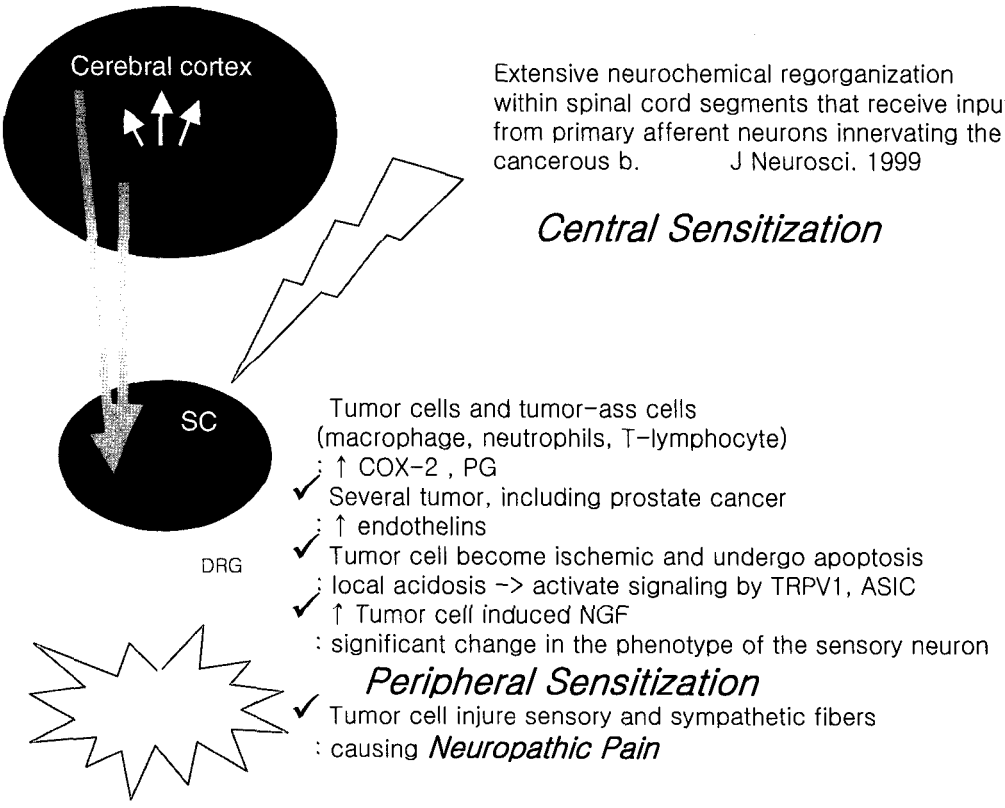


Fig. 4. Central and peripheral sensitization.

의 감소도 원인이 된다. 그러나 이러한 반응은 개인차가 크며 따라서 암성 통증 환자에서 마약성 진통제의 요구량은 매우 다양하고 시간이 경과함에 따른 이러한 진통제의 진통 효과도 차이가 크다.

암성 통증 환자에게 적용되는 비약물적 치료

환자가 통증을 느끼는 부위, 통증이 지속적인지 발작적인지 여부, 통증의 양상이 체성신경성인지 내장신경성인지에 대한 통증의 다각적 언어 표현을 이용한 분석, 영상학적 검사에서의 종양의 주위 조직으로의 침윤 부위, 전이 부위 등의 해부학적으로 신경조직과의 상관성을 파악한 후 치료를 한다. 경우에 따라서는 암성 통증의 정확한 원인 및 기전을 파악하기 어려울 때도 있으며 이러한 경우는 진단적 의미의 신경 차단 요법을 시행하여 역으로 통증 발생의 주요 해부학적 구조와 기전을 유추하고 성공적인 통증 치료를 하는 경우도 있다.

※신경차단요법

prevertebral sympathetic plexus block : celiac plexus block, inferior mesenteric plexus block, superior hypogastric plexus block

Paravertebral sympathetic plexus block : stellate ganglion block, thoracic sympathetic block ganglion, lumbar sympathetic block, ganglion impar block

Spinal nerve root block (Dorsal root ganglion block) : from C2 to S4

Peripheral nerve block:femoral nerve block,

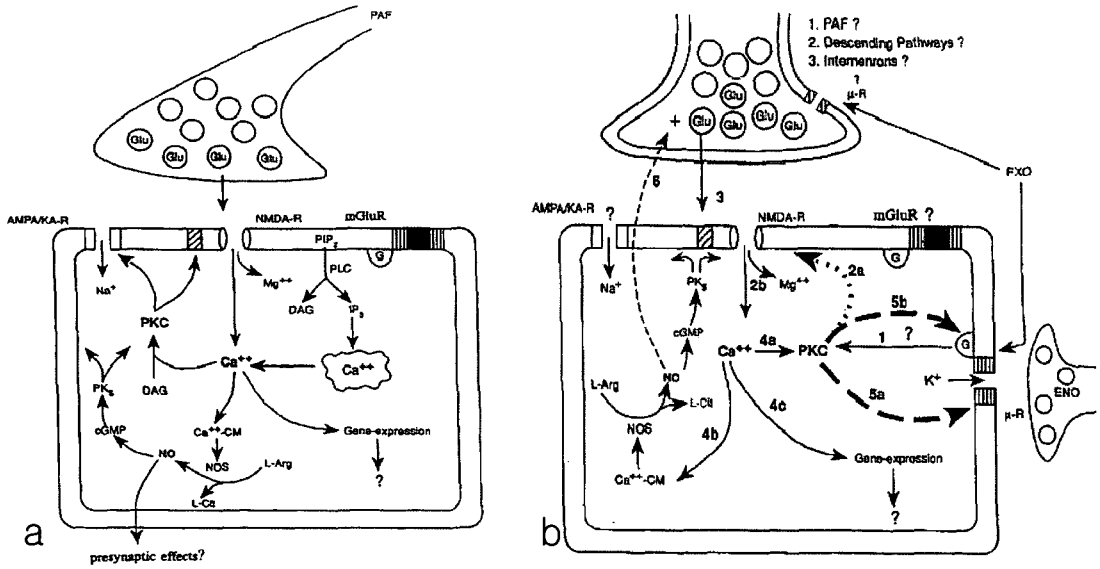


Fig. 5. a. A spinal cord model of injury-induced hyperalgesia. b. A spinal cord model of morphine tolerance. Pain 1995;62:259-74

lumbosacral plexus block (psoas compartment block), brachial plexus block

Epidural block and continuous infusion

Intraspinal infusion

※ Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for pain due to bone metastasis

결 론

국제통증학회(ISAP: International Association for the Study of Pain)의 정의에 의하면 "통증은 실질적 또는 잠재적인 조직손상이나 이러한 손상에 관련하여 표현되는 감각적이고 정서적인 불유쾌한 경험이다"라고 되어 있다. 이렇듯 통증은 감각적인 면과 정서적인 면을 가지고 있으며 상당히 주관적인 성격을 띤다. 더군다나 암성 통증의 경우 환자들이 당하는 주관적인 고통은 곧 생명을 다하게 된다는 전제하에 오는 것이기에 더욱 힘들 것으로 생각된다. 또한 이러한 정서적인 상태가 통증을 악화시키기도 한다(통증의 상척수부위에서의 억제기전의 약화). 거꾸로 통증 조절이 성공적으로 되었을 때 환자들의 정신적인 불안감이 현저히 감소하기도 한다.

대체적으로 침해수용성 통증은 마약성 진통제에 잘 반응하는 편이나 위에서 설명 한 것 처럼 마약성 진통제 사용에서 흔히 격게 되는 내성 및 부작용은 사용의 제한을 주며 불충분한 통증 조절 효과를 가져온다. 마약성 진통제의 내성 발생 기전이 통각과민의 발생 기전과 신경계 내에서 같은 수용체에 의한다는 것은 다량의 마약성 진통제를 투여한 후에도 진통 효과를 얻지 못하는 원인이 된다. 또한 신경병증성통증의 경우는 대체적으로 마약성 진통제에 의한 진통 효과가 분명하지 않으며, 더 빠른 속도로 통증의 만성화에 따른 말초 및 중추신경계의 변화를 일으키는 원인이 되기도 한다. 따라서 신경차단요법은 현재까지의 암성 통증 치료의 기본으로 알려진 WHO의 3단계 약물 치료에 선행되는 것이 바람직하며(step 1에서와 같이 비스테로

이드성 소염진통제 정도로 통증 조절을 시작할 때), 혹은 마약성 진통제의 초기 용량 후에 증량이 필요한 상태(step 2, 3의 조기) 에서와 같이 가능하면 통증 발생의 조기(말초 및 중추 신경계 감작이 영구화 되기 전 상태)에 병용하는 것이 성공적인 암성 통증 조절에 있어 중요하다.

참 고 문 헌

1) Bonica JJ. The management of Pain 3rd ed. p3-152
2) Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, Salak-Johnson JL, Luger NM, Sabino MC, et al. Murine models of inlammatory neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. Neuoscience 2000;98:585-98
3) Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolenrace: a current view of their possible interactions. Pain 1995;259-74
4) Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD. Cellular mechanisms of neuropahtic pain, morphine tolerance, and their interactions. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:7731-6
5) Meuse T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain 2001;9:247-57
6) Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nature Neuroscience supplement 2002;5:1062-7
7) Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis. Anesthesiology 2001;95:241-9