

# 말기 암성통증 환자의 통증제거를 위한 지속적 뇌실내 몰핀 주입

인제대학교 의과대학 상계백병원 마취과

김 철 호

= Abstract =

## Continuous Intraventricular Morphine Infusion for Control of Pain in Terminal Cancer Patients

Chul Ho Kim, M.D.

*Department of Anesthesiology, Inje University, Paik Hospital, Sanggye, Seoul, Korea*

The author experienced of four patients with intractable pain who were treated by continuous intraventricular infusion of morphine through an implanted port system.

One suffered from tongue cancer and the others from bone metastasis or distant metatasis of abdominal cancer which were ineffectively to managed through an epidural route.

Our experience is that this is a safe and effective method of pain management in patients with head and neck cancer. It is useful as well in patients who have intractable pain that cannot be managed through an intrathecal or epidural route.

**Key Words:** Cancer, Intraventricular infusion, Morphine

### 서 론

최근에 Kuhar<sup>1,2)</sup>이 쥐, 원숭이 그리고 인간의 뇌와 척수에 아편수용체(opiate receptor)가 존재한다는 사실을 보고한 이래로 아편수용체와 그로인한 진통기전의 실체를 밝히려는 많은 연구가<sup>3~9)</sup> 행해졌다. 또한 몰핀이 척수의 교양질(substantia gelatinosa)에 직접 작용하여 ascending nociceptive information을 감소시킨다는 실험결과<sup>4,10~14)</sup>가 발표되자 많

은 임상가들은 경막외강이나 뇌척수액내로 소량의 아편양제제를 투여하여 진통효과가 있음을 확인하였다.<sup>12,15~26)</sup>

뇌의 중심회백질(central gray matter)에 소량의 몰핀을 주입해 본 결과 descending spinopetal inhibitory pathway의 활동을 증가시켜 장시간의 진통효과를 보여주는 실험<sup>3,9,27~30)</sup>은 뇌실내로 몰핀을 투여하면 진통효과가 있으리라는 확신을 심어주었다.

1982년 Leavens<sup>22)</sup>이 4명의 암성통증 환자에게 뇌실내로 몰핀을 주입하여 상당한 진통효과를 보고한

이후 암성통증 조절에 성공한 다양한 사례들이 논문을 통해 발표되기에 이르렀다<sup>31,32)</sup>.

저자들은 경막외강내 물핀주입으로 통증조절에 실패한 4예를 뇌실내 물핀주입으로 통증조절에 성공하였기에 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 재료 및 방법

환자를 앙와위 상태에서 머리를 돌린후 후두골에 직경이 1 cm 정도의 구멍을 뚫은 다음 이를 통하여 puncture needle을 측뇌실(lateral ventricle)을 향하여 전진시킨다. puncture needle이 측뇌실에 도달하면 뇌척수액이 흘러나오며 이때 lumbar peritoneal shunt catheter(Spetzler<sup>®</sup>, Heyer-Schulz, Baxter Healthcare Corporation)을 needle 내로 삽입한후 catheter의 반대쪽끝이 쇠골 아래부위에 위치하도록 피하조직내로 tunneling을 하고 관의 끝에 reservoir port(Periplant<sup>®</sup>, B. Braun)를 연결하여 피하조직내로 심어 놓는다. 약물주입은 1회용 주사기로 피부를 뚫고 Port내로 주입하거나 puncture canula(Cytocan<sup>®</sup>, B. Braun)를 port와 연결시킨후 이곳에 자동약물 주입장치(Multi-Day infuser<sup>®</sup>, Baxter)를 연결하여 계속적으로 약물을 주입할 수 있다(Fig. 1).

### 증 례

#### 증 례 1.(Table 1)

49세 남자 환자로 타병원에서 담낭암으로 진단을 받았으나 수술이 불가능하다고 하여 경구용 진통제를 정기적으로 복용하다가 진통효과가 계속 감소하여 본

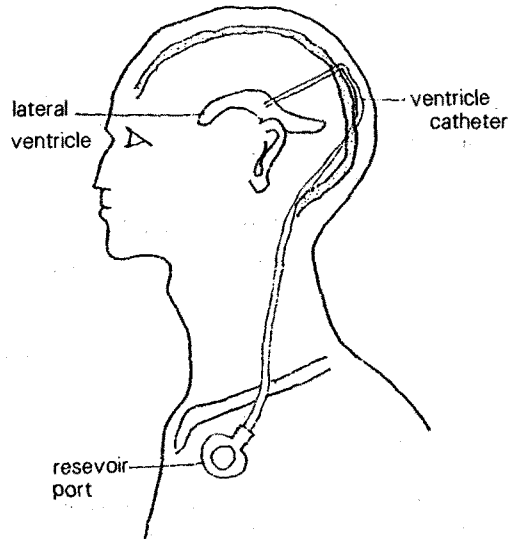


Fig. 1. Diagrammatic representation of implanted morphine reservoir.

Table 1. Summary of Patients Receiving Epidural Infusion of Morphine

Case No.	Age Sex	Etiology of Pain: Site of Cancer	Site of Pain	Epidural Morphine			Reason of Fail
				I/D (mg)	F/D (mg)	F/U	
1	49/M	Gall bladder, neck & Spine metastases	Upper abdomen, Neck, spine	4/14 h	6/3 h	81 d	Bone & neck metastases
2	64/M	Tongue, local invasion	Orofacial, head & neck	2.5/4 h	4/2 h	13 d	Head & neck cancer
3	56/M	Stomach, bone metastasis	Lumbosacral spine	8/d	16/d	32 d	Bone metastasis, pain on injection
4	49/M	Pancreas, bone metastasis	Upper abdomen Lumbar spine	3/14 h	5/6 h	17 d	Bone metastasis, pain on injection

\* I/D; initial dose, F/D; final dose, h; hour, d; day, F/U; follow up

원 통증 클리닉을 방문하였다. 내원 당시 환자는 상복부의 통증을 주로 호소하였으며 우측 목부위도 통증을 호소하였으나 수술이 불가능하다는 말을 듣고 목을 메어 자살을 시도했었던 점으로 미루어 암이 전이되어 나타난 통증으로 생각되지는 않았다.

내원 당시 여러 이학적 검사상 별다른 이상은 없었으며 영양 상태도 양호해 보였고 일반외과 의사와 상의한 결과, 평균여명(life expectancy)이 대략 5개월 정도로 추정되었다.

경막외 카테테르를 8번째 흉추신경 부위에 거치시켜 놓고 Morphine 4 mg를 주입한 결과, 상복부 통증은 우수한 진통 효과를 나타내었으나 우측 목부위 통증은 어느 정도 남아 있었고 진통 지속시간은 14시간 정도로 측정되었다. 다음날 경막외 카테테르에 연결된 pori를 피하 매몰하기 위해 Periplant시술을 시행하고 별다른 합병증이 없어 이틀후에 퇴원하였다.

시술후 30일째 Morphine양이 6 mg/12 h로 증가되었고 목부위 통증이 더 악화되어 일반 진통제의 경구투여를 병행하였다.

시술후 60일째 Morphine양이 8 mg/12 h로 증가되었고 목부위 통증이 더 악화되어 일반 진통제의 경구투여도 별로 효과가 없었고 천골 부위의 통증에는 거의 효과가 없었다.

시술후 81일째 Periplant를 제거하고 뇌실내 Morphine 주입을 위한 시술을 시행하였다. 시술 결과 Morphine 1 mg 주입으로 20 hr 정도의 진통 지속 시간을 보여 주었고 목부위와 천골부위의 통증도 상당히 완화되었으며 가끔 발한과 깊은 진정이 나타났으나 특별한 치료는 요하지 않았으며 시술후 큰 통증없이 지내다가 시술후 30일째 사망하였다.

### 증 례 2.

64세 남자 환자로 타병원에서 설암으로 진단받았으나 이미 수술시기를 놓쳐 버렸다고 하여 경구용 마약성 진통제인 MS contin으로 통증조절을 하여오다 진통효과가 계속 감소하여 본원 통증클리닉을 방문하였다.

내원 당시 환자는 혀와 머리의 통증을 호소하였으며 전신상태는 불량해 보였고 정신적으로 매우 불안한 상태였고 이학적 검사상 특별한 이상은 없었다. 평균여명은 대략 3개월 정도로 추정되었다.

Epidural catheter를 4번째 흉추신경 부위에 거치시켜 놓고 Morphine 2.5 mg을 주입한 결과 두통은 많이 감소하였으나 설통은 별로 감소하지 않았고 진통 지속시간도 4시간 정도로 측정되어서 Periplant시술이 적합하지 않다고 하였으나 보호자와 환자가 강력히 원하여 Periplant시술을 시행하였다.

시술후 10일째 Morphine 4 mg/2 hr로 진통 지속시간도 상당히 감소하였고 두통에 대한 효과도 감소하여 시술후 13일째 뇌실내 Morphine 주입을 위한 시술을 시행하였다. 시술 결과 Morphine 0.75 mg/day로 두통은 완전히 사라졌고 설통도 현저히 감소하였으며 시술후 94일되는 날까지 약을 가져갔으나 그 이후로 소식이 끊겼다.

### 증 례 3.

56세 남자환자로 타병원에서 위암으로 진단받았으나 수술은 불가능하다고 하여 통증조절만 하다가 시간이 지남에 따라 통증조절이 안되어 본원 통증 클리닉을 방문하였다. 내원당시 환자는 lumbosacral area에 통증을 호소하였으며 전신상태는 양호해 보였으나 정신적으로 매우 불안한 상태였고 이학적 검사상 특별한 이상은 없었다. 평균여명은 대략 5개월로 추정되었다.

Epidural catheter를 두번째 요추신경 부위에 거치하고 morphine 5 mg을 주입한 결과 요추부위는 12시간 정도의 진통효과가 있었고 천추부위의 통증은 50%정도의 진통효과가 있어 periplant시술을 시행하였다.

시술후 28일째 morphine 16 mg/day로 용량을 늘렸으나 진통효과는 거의 없어서 시술후 32일째 뇌실내 morphine주입을 위한 시술을 시행하였다. 시술후 morphine 1.5 mg/day와 비마약성 진통제의 경구투여를 병용하여 통증의 현저한 감소가 있었고 시술후 54일 현재 morphine 6 mg/day와 비마약성 진통제의 경구투여를 병용하여 만족할 만한 진통효과를 보이고 있다.

### 증 례 4.

49세 남자환자로 타병원에서 췌장암으로 진단받았으나 수술이 불가능하다고 하여 통증조절만 하다가 시간이 지남에 따라 통증조절이 안되어 본원 통증클리닉

Table 2. Results of Continuous Intraventricular Morphine

Case No.	I/D (mg)	Course (days)	F/D (mg)	Analgesia Quality	Side Effects	S or D
1	1/20 h	30	2/20 h	Good to moderate (A)	Diaphoresis, deep sedation	D
2	0.75/d	95?	1/d	Excellent	None	?
3	1.5/d	54	6/d	Good to moderate (A)	None	S
4	2/d	36	6/d	Good to moderate (A)	Disorientation	S

\* I/D; initial dose, F/D; final dose, A; require other analgesics, S or D; survival or death

을 방문하였다.

내원 당시 환자는 상복부 통증과 요통을 호소하였으며 전신상태는 불량해보였고 이학적 검사상 별다른 이상은 없었다. 평균연령은 3개월 정도로 추정되었다.

Epidural catheter를 8번째 흉추신경 부위에 거치하고 morphine 3 mg을 주입한 결과 14시간 정도의 진통효과가 있어 Periplant시술을 시행하였다.

시술후 13일째 morphine 주입시 상당한 통증을 느꼈으며 상복부통증은 없었으나 요통은 계속되어 시술후 17일째 뇌실내 morphine 주입을 위한 시술을 시행하였다. 시술후 morphine 2 mg/day로 요통이 상당히 감소하였고 시술후 39일 현재 morphine 6 mg/day로 별다른 통증없이 지내고 있다.

### 결 과

표 2에서 보는 바와 같이 뇌실내 morphine 주입법에 의한 진통효과는 지속적 경막의 morphine 주입시보다 소량의 morphine으로 1예에서 우수, 3예에서 양호한 진통효과가 있었다. 부작용으로는 발한 및 깊은 진정이 1예에서, 지남력장애가 1예에서 나타났다.

### 고 찰

1982년 Leavens등<sup>22)</sup>이 암환자의 통증조절을 위한 뇌실내 물핀주입을 처음 보고하였다. 4명의 환자에게 Ommaya reservoir을 통하여 오랜기간 물핀을 주입한 결과 매우 우수한 진통작용을 보였으며(80~100%) 호흡억제도 1~7 mg 정도의 물핀투여로는 발견할

수 없었다고 하였다.

1983년 Lobato등<sup>31)</sup>이 17명의 암성통증 환자에게 Ommaya reservoir을 통하여 뇌실내로 물핀을 주입하여 우수한 진통효과를 얻었으며 더불어 지각장애나 신체변화 그리고 약물주입을 중단할 만한 합병증을 발견할 수 없었다고 보고하였다.

1987년 Brazenor는 Thalamic infarct 후에 발생한 만성통증 환자에게 Implanted pump를 통한 지속적인 물핀주입 방법을 최초로 적용하여 60% 정도의 통증 감소효과를 보고하였다<sup>33)</sup>.

1990년 Gary등<sup>32)</sup>이 뇌실내 물핀주입 방법은 Head and neck cancer 환자의 통증관리에 안전하고 효과적인 방법이며 또한 요추천자가 금기인 환자나 지주막하강에 문제가 있어 척수강내로 물핀주입이 불가능한 환자에게도 유용하게 사용할 수 있다고 하였다.

뇌실내 물핀 주입으로 인한 진통작용은 아편수용체 (opioid receptor)에 물핀이 결합함으로써 시작된다. 아편수용체는 대뇌피질에는 저농도로 존재하며 corpus callosum 근처의 대뇌반구 깊숙한 amygdala, caudate, putamen, medial thalamus, habenular nuclei등에 고농도로 존재한다. Hypothalamus에는 저농도로 존재하며 midbrain의 interpeduncular nucleus, locus ceruleus에는 고농도로 periaqueductal gray에는 중농도로 존재한다. Pons와 medulla에서는 vagal system, spinal trigeminal nucleus, nucleus raphe magnus를 포함하는 제 4뇌실의 기저부에 고농도로 존재한다. 척수내에서는 교양질(substantia gelatinosa)의 lamina I, II에 고농도로 존재한다. 아편수용체에 물핀이 결합한 후 어떤 기전으로 진통효과가 나타나는지 확실히 밝혀

지지는 않았지만 대개 두가지로 요약될 수 있다. 첫째 supraspinal site의 descending inhibitory system을 활성화시킨다는 이론과 둘째 spinal site의 교양질에서 ascending nociceptive information을 감소시킨다는 이론인데 Tseng등의 연구<sup>34)</sup>에서 뇌실내로 주입된 몰핀은 지주막하강내로 주입된 naloxan으로 진통효과의 감소가 없었다하여 첫째 이론을 뒷받침하였고 Lobato등의 연구에서<sup>31,35)</sup> cervical spine sarcoma 환자에게 cisterna magna를 통하여 몰핀을 주입하였으나 지주막하강이 완전히 막혀있는 상태였기 때문에 진통효과가 없었다고 하여 둘째 이론을 뒷받침하였다.

뇌실내 몰핀주입의 적응증(indication)은 아직 임상경험이 풍부하지 못하여 확실하게 정립되지 않은 상태이다. Leavens등<sup>22)</sup>은 병의 진행상태와 통증의 위치가 기존의 치료방법으로는 통증조절이 어려운 모든 경우에 적용할 수 있다고 하였으며 Lobato등<sup>31)</sup>은 구강안면 및 경부의 진행된 암환자의 통증조절에 시행할 수 있는 안전한 방법이라고 하였으며 Gary등<sup>32)</sup>은 두경부 암환자의 통증조절에 안전하고 효과적인 방법이며 더불어 요추천자가 금기이거나 지주막하강으로 접근하기가 불가능한 환자에게도 유용하다고 하였다.

몰핀에 대한 내성(tolerance)은 경구투여나 정맥투여의 경우는 대부분 매우 심하게 증가되어 더이상의 몰핀투여가 불가능해지는 경우가 대부분이지만 뇌실내 몰핀주입 방법은 워낙 소량을 사용하기 때문에 내성이 생겨도 큰 문제는 없으며 또한 뇌에는 아편수용체가 고농도로 존재하여 아편수용체의 일부분만이 작동되기 때문에(low-level receptor activation) 내성발생은 상대적으로 감소된다<sup>23)</sup>. 그러나 뇌실내 몰핀주입을 시작하기 이전에 다량의 몰핀을 사용한 경우 내성의 발생이 빠르며 또한 내성의 강도도 심한 것으로 보고되어 있다<sup>31)</sup>.

몰핀 주입용량은 환자마다 차이가 있겠지만 이전에 몰핀을 투여한 적이 없는 환자는 처음용량을 0.5 mg 이상은 사용하지 않는 것이 바람직하며 특히 노인환자의 경우는 0.25 mg 전후로 사용할 것을 추천한다<sup>32)</sup>. 뇌실내 몰핀을 주입하기 전에 지주막하강내로 몰핀의 실험용량을 주입하여 진통효과와 진통 지속 시간을 예측하기도 하지만 별로 신빙성이 없는 것으로 사료된다. 간혹 몰핀주입을 안해도 진통효과가 지속되는 경

우도 있으며 길게는 환자가 사망할 때까지 진통효과가 지속되는 경우도 보고되어 있으나 그 기전은 확실히 밝혀지지 않았으나 유방암의 경우 뇌실내로 투여된 몰핀이 시상하부(hypothalamus)의 기능이나 뇌하수체 호르몬(pituitary hormone)에 광범위한 영향을 주는 것이 아닌가 추측한다<sup>31)</sup>.

뇌실내 몰핀주입에 의한 합병증은 기존의 몰핀에 의한 합병증인 소양감, 뇨저류, 구역, 구토, 불쾌감, 발한, 호흡억제 등과 시간과 공간에 대한 지남력, 상실(disorientation of space and time)등인데 몰핀주입을 중단할 만큼 심하지 않으며 대개 수일후에 없어지는 것으로 보고되어 있다<sup>22,31,32)</sup>.

## 결 론

뇌실내 몰핀주입 방법은 기존의 경막외강내 몰핀주입이나 척수강내 몰핀주입 방법으로 통증조절이 불가능했던 환자들에게 대체해 줄 수 있는 유용한 방법으로 사료되며 나아가 모든 종류의 암환자의 통증조절에 선택될 수 있는 안전하고 효과적인 방법이라 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 1973; 24: 447-450.
- 2) Pert CB, Kuhar MJ, Snyder SH. Opiate receptor: autoradiographic localization in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3729-3733.
- 3) Gebhart GF: Opiate and opioid peptide effects on brain stem neurons. relevance to nociception and antinociceptive mechanisms. *Pain* 1982; 12: 93-140.
- 4) Kerr FWL. Neuroanatomical substrates of nociception in the spinal cord. *Pain* 1975; 1: 325-326.
- 5) Kosterlitz HW. Opiate peptides and pain-an update, in Bonica JJ, Lindblom O, Iggo A(eds): *Proceeding of the Third World Congress on Pain. Advances in Pain Research and Therapy, Vol 5. New York: Raven Press* 1983; 199-208.
- 6) Pasternak GW, Childers SR, Snyder SH. Opiate analgesia: evidence for mediation by a subpopulation of opiate receptors. *Science* 1980; 208: 514-

516.

- 7) Snyder SH, Childers SR. *Opiate receptors and opioid peptides. Annu Rev Neurosci* 1979; 2: 35-64.
- 8) Uhl GR, Goodman RR, Kuhar MJ, et al. *Immunohistochemical mapping of enkephalin containing cell bodies, fibers and nerve terminals in the brain stem of the rat. Brain Res* 1979; 166: 75-94.
- 9) Yaksh TL, Rudy TA. *Narcotic analgesics: CNS site and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques. Pain* 1978; 4: 299-359.
- 10) Besson JM, Le Bars D. *Effect of intravenous administration of morphine and related compounds on the activity of dorsal horn neurons in the spinal cord, in Bonica JJ, Liebenskind JC, Albe-Fessard DG(eds): Proceedings of the Second World Congress on Pain. Advances in Pain Research and Therapy, Vol 3. New York: Raven Press 1979; 441-448.*
- 11) Duggan AW, Hall JG, Headley PM. *Suppression of transmission of nociceptive impulses by morphine: selective effect of morphine administered in region of the substantia gelatinosa. Br J Pharmacol* 1977; 61: 65-76.
- 12) Kitahata LM, Collins JG. *Spinal action of narcotic analgesics. Anesthesiology* 1981; 714-715(Letter)
- 13) Le Bars D, Guilbaud G, Jurna I, et al. *Differential effect of morphine on responses of dorsal horn lamina V type cells elicited by A and C fibre stimulation in the spinal cat. Brain Res* 1976; 115: 518-524.
- 14) Wang JK. *Analgesic effect of intrathecally administration of morphine. Regional Anesth* 1977; 2: 3-8.
- 15) Behar M, Magora F, Olshwang D, et al. *Epidural morphine in treatment of pain. Lancet* 1979; 1: 527-528.
- 16) Chauvin M, Samii K, Schermann JM, et al. *Plasma concentration of morphine after i.m, extradural and intrathecal administration. Br J Anaesth* 1981; 53: 911-913.
- 17) Coomb DW, Saunders RL, Graylor MS. *Continuous epidural analgesia via implanted morphine reservoir. Lancet* 1981; 2: 425-426(Letter).
- 18) Cousins MJ, Mather LE, Glynn CJ, et al. *Selective spinal analgesia. Lancet* 1979; 2: 1141-1142(Letter).
- 19) Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, et al. *Spinal narcotics and respiratory depression. Lancet* 1979; 2: 356-357(Letter).
- 20) Greenberg HS, Taren J, Ensminger WD, et al. *Benefit from and tolerance to continuous intrathecal infusion of morphine for intractable cancer pain. J Neurosurg* 1982; 57: 360-364.
- 21) Gustafsson LL, Ackerman S, Adamson H, et al. *Disposition of morphine in cerebrospinal fluid after epidural administration. Lancet* 1982; 1: 796(Letter).
- 22) Leavens ME, Hills CJ Jr, Ceck DA, et al. *Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. J Neurosurg* 1982; 241-245.
- 23) Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. *Continuous low dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. Mayo Clin Proc* 1981; 56: 516-520.
- 24) Poletti LE, Cohen AM, Todd DP. *Cancer pain relieved by long-term epidural morphine with permanent indwelling systems for self administration. J Neurosurg* 1981; 55: 581-584.
- 25) Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. *Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
- 26) Weddel SJ, Riffer RR. *Serum levels following epidural administration of morphine and correlation with relief of postsurgical pain. Anesthesiology* 1981; 54: 210-214.
- 27) Duggan AW, Griersmith BT, North RA. *Morphine and supraspinal inhibition of spinal neurons: evidence that morphine decreases tonic descending inhibition in the anesthetized cat. Br J Pharmacol* 1980; 69: 461-466.
- 28) Field HL, Anderson SD. *Evidence that raphe-spinal neurons mediate opiate and midbrain stimulation-produced analgesia. Pain* 1978; 5: 333-349.
- 29) field HL, Basbaum AI. *Brain stem control of spinal transmission neurons. Annu Rev Physiol* 1978; 40: 217-248.
- 30) Gent JP, Wolstencroft JH. *Actions of morphine, enkephaline and endorphine on single neurons in the brain stem, including the raphe and periaqueductal gray, of the cat, in Kosteritz HW(ed): Opiates and endogenous opioid peptides. Amsterdam 1976; 217-224.*
- 31) Lobato RD, Madrid JL, Jatela LV, et al. *Intraventricular morphine for control of pain in termi-*

- nal cancer patients. J Neurosurg* 1983; 59: 627-633.
- 32) Gary C, Robert L. *Long-term intraventricular infusion of morphine for intractable pain in cancer of the head and neck. Neurosurgery* 1990; 26: 404-408.
- 33) Brazenor GA. *Longterm intrathecal administration of morphine: a comparison of bolus injection via reservoir with continuous infusion by implanted pump. Neurosurgery* 1987; 21: 489-491.