

약물 부하 시험에 의한 만성 통증의 평가

日本 群馬大學校 醫學部 痲醉蘇生學教室

石埼 惠二

Evaluation of Chronic Pain Based on Drug Tolerance Test

Ishizaki Keiji, MD. PhD.

Department of Anesthesiology and Reanimatology, Gunma University School of Medicine, Gunma, Japan

서 론

통증의 치료는 느리나마 조금씩 진보되고 있다. 구미에서는 통증 센터로서 다학파적(multidisciplinary)인 치료를 하고 있다. 이러한 센터에서 마취과 의사의 관여도는 10% 정도라고 일컬어지고 있다. 극동 지역 특히, 일본과 한국에서는 마취과 의사가 Pain Clinic을 운영하여 통증을 치료를 하고 있다. Pain Clinic에서는 주로 신경 차단 요법이 행해지고 있지만, 이러한 치료가 받아들여진 배경에는 침(acupuncture)이라고 하는 전통적인 통증 치료법이 오랫동안 행해져왔기 때문이라고 생각된다. 침을 꽂는다는 즉 통증을 동반한 치료 방법은 구미에서는 좋아하지 않지만, 극동에서는 쉽게 받아들여져서 Pain Clinic이 발전하였다. 그러나 마취과 의사를 중심으로 하는 신경 차단요법을 이용한 통증 치료법에도 한계가 있다. Sympathetically Independent Pain(SIP)이라는 개념은 신경 차단만으로는 대처할 수 없는 통증이 있다는 것을 나타낸다. 저자는 Pain Clinic에서 환자의 통증을 충분히 치료할 수 없다는 현실에 직면하여, 이러한 난제를 해결하기 위해 약물 부하 시험에 의한 통증의 평가를 행해 왔다. 차제에 이런 약물 부하 시험에 의한 만성통증의 평가와 치료에 대해, 저자의 경험을 소개하고자 한다.

방 법

약효가 단시간 지속성인 phentolamine, thiopental, lidocaine test는 외래에서도 시행 가능하다. 검사 종료 후에 충분히 안정 시간을 취할 수 있다면 ketamine test도 가능하다. Morphine test 대신에 ketorolac을 이용하여 효과를 확인한다면 그것도 외래에서 실시 가능하다. 시험에 사용하는 약제는 정맥내로 투여해야 하므로 수액(200~500 ml)과 데푸론침으로 정맥로를 확보한다. Fig. 1 방법처럼 생리식염수를 2회 투여하여 약제에 의한 위약 효과를 평가한다. 약제의 투여 시간은 10초로 한다. 약제 투여 간격은 5분으로 하고, 1분 후와 5분 후에 Visual Analog Scale (VAS)를 기록한다. 효과 판정은 50% 이상 효과가 있을 때 양성으로 판정한다. 75% 이상 감소하면 강한 양성, 25~50% 이상 감소하면 의양성, 25% 이하를 음성으로 판정한다. 위약 효과가 있는 경우는 위약 효과를 제외하고 판정하고 있다.

검사의 의의와 실제

1) Phentolamine test (alpha 1 blocker)

교감신경 유지성 통증(sympathetically maintained pain, SMP)에서는 교감신경의 원심성 임펄스나 카테콜라민이 지각신경상에 발현한 이소성 alpha 수용체를 흥분시켜서 통증을 증강시킨다. 이 방법으로 SMP와

SIP의 감별이 가능하다. Raja¹⁾의 보고에 따라 반드시 정맥로를 확보하고, 총량 35 mg까지 투여한다. 동양 여성에게는 과량인 경우가 있으므로, VAS가 이미 저하되어 있는 경우에는 무리하게 진행할 필요는 없다. 동시에 피부 온도를 모니터 하면 교감신경 차단에 의해 어느 정도 효과가 있을지 알 수 있다. 이 방법의 장점은 교감신경 차단에 효과가 있을지 없을지 예측할 수 있으므로 쓸데가 없는 신경차단의 시행을 방지할 수 있다. 또한 교감신경 차단 후에는 신경 차단이 성공했는지, 불충분하지를 판정할 수 있다. 또한 검사로서 통증이 어느 정도 감소될 지를 예측할 수 있으므로, 차단 전에 차단효과를 환자에게 설명할 수 있다. 성상신경절 차단은 차단침의 끝이 깊어지면 체성신경 차단이 될 수 있으므로, 교감신경 차단만으로도 효과를 아는데는 phenolamine 검사가 더 우수하다. 같은 이유로 요부 경막외차단에 의해 요부 교감신경절 차단의 효과를 추정하는 것보다는 이 방법이 우수하다.

증례 1:

50세 여성. 오른손 골절후 위관절이 생겨 재수술을 시행했다. 수술후 오른손에 화상성 통증이 있어 통증치료실로 소개되었다. Fig. 1과 같이 phenolamine test를 하여, 완전치는 않지만 통증이 없어지는 것을 확인하였다. 흉부교감신경절 차단을 시행하여, 예상한 정도의 통증 감소를 얻었다.

2) Thiopental test

1930년대 정신과의사에 의해 마취 인터뷰로서 정신분열증의 진단에 이용되었다²⁾. 소량의 barbiturate는 침해자극을 촉진한다는 보고와 억제한다는 보고가 있다. 척수후각에서는 개재뉴런에 GABA수용체가 있어 통증의 전달을 억제한다³⁾. 그러나 소량의 barbiturate가 척수에 작용한다고는 생각하기 어렵고, 오히려 대뇌의 GABAA 수용체에 작용하여 억제계를 억제시키므로서 슬직하게 대답하도록 하는 것이라고 생각하는 것이 타당하다.

방법은 50 mg씩 투여하여 총량 250mg을 투여한다. 검사중에 잠들어 버리는 경우도 있으므로 그런 경우는 양을 감소시킨다. 장기간의 통증으로, 현재의 통증을 크게 부풀려서 표현하지 않는가도 검사가 가능하다. 피병의 감별에도 사용한다. Barbital은

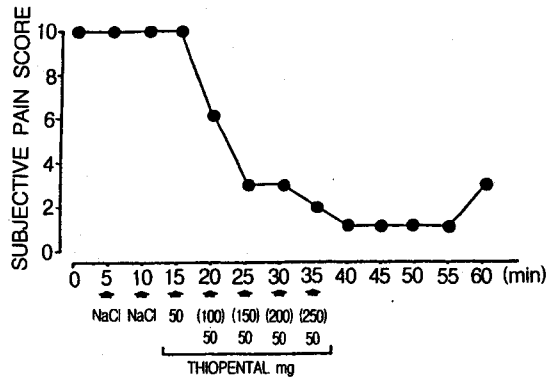


Fig. 1. Thiopental test.

사지의 절단후 생기는 환지통에 유효성이 높다. 척수전기 자극법의 적응이 되는지 조사하는 데에도 유효하다는 보고도 있어⁴⁾, 총량 200 mg 정도로부터 통증이 감소하는 경우는 척수레벨에서의 작용도 고려할 필요가 있다.

증례 2:

59세 남성. 발의 통증으로 정형외과로부터 neuroma 적출수술을 받았다. 수술에도 불구하고 통증은 변화하지 않아 pain clinic으로 의뢰되었다. Thiopental test에 양성반응을 보였으나, 다른 검사는 모두 음성이었다. 피병이라고 진단으로, 일상생활을 관찰하였다니 간호원실 앞에서 보행근란이 심해지는 것이 판명되었다. 조사 결과, 환자는 생활보호비를 받고 있었으며, 수당 지급의 중지를 시 직원으로부터 타진 중에 있었다.

3) Morphine test

말초성 통증의 유무를 판정한다. 모르핀의 작용부위는 연수 망양체로부터 시상에 이르는 spinothalamic tract, 척수 후각과 하행성 억제계에 작용한다. 척수 후각에서는 substantia gelatinosa층에 있는 opioid 수용체에 결합하여, glutamate 등의 신경 전달 물질의 유리를 억제하여 통각의 전달을 차단한다. 하행성 억제계에서는 중뇌수도 주위회백질의 opioid수용체에 작용하여 하행성 noradrenalin계를 흥분시킨다. 또한 대봉선핵에 작용한 모르핀은 하행성 serotonin를 부활시킨다.

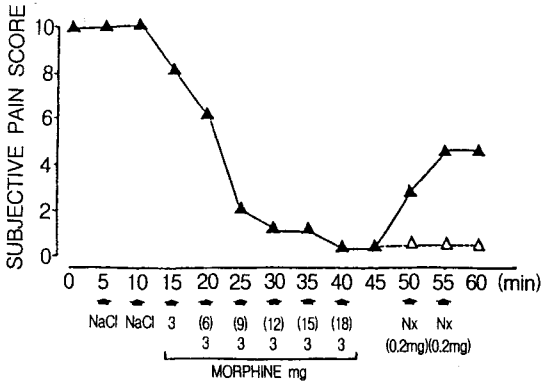


Fig. 2. Morphine test.

그러므로 모르핀은 침해수용체성 통증을 호소하는 경우에는 효과를 보이지만, 침해 자극이 없는데도 통증을 일으키는 이질통(allodynia)이나 하행성 억제계가 망가진 통증에는 효과를 보이지 않는다. 대상포진후 신경통에서는 test가 음성을 보이는 경우가 많다⁴⁾. 검사 방법은 모르핀 3 mg씩 합계 18 mg을 투여한다. 그후 naloxone을 투여하여 통증을 재현시킨다⁵⁾. Fig. 2와 같이 통증이 재현되는 것이 모르핀 테스트의 장점이다. 모르핀은 mu 수용체에 작용하여 다행감을 나타내므로, NSAID계의 주사약으로 바꾸어 갈 예정이다.

증례 3:

남성. 형무소에 수감되기 전에 3년전에 절단한 다리의 통증을 호소하여 pain clinic을 방문하였다. 궤병을 의심하여 thiopental test를 하였으나 음성이었다. 그 외의 검사에서도 모르핀 검사에서만 약간 양성이었다고 나머지는 모두 음성이었다. 경막외 전기 자극 전극을 삽입하고 전기 자극을 시행했으나 효과가 없었다. Buprenorphine좌약을 사용하여 통증이 조금 감소한 상태로 퇴원하였다.

4) Ketamine test

Ketamine은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체의 길항작용을 갖는 약제이다. 일차 구심성 지각 섬유가 침해 자극을 받으면 척수 후각에서 흥분성 아미노산인 glutamate, aspartate가 유리되어 NMDA수용체에 결합하여 통증이 전달된다. 장기간 지각 신경이

입력을 받으면 central sensitization이 척수후각에서 일어나, wind-up 현상이 생긴다. Central sensitization 이 장기간 존재하면 비침해성 자극에도 통증을 느끼는 allodynia가 된다. Ketamine test는 5 mg씩 모두 15 mg투여하여 통증의 감소를 본다⁴⁾. 잠들어 버리거나 구역 구토를 호소하는 경우가 있다.

증례 4:

39세 여성. 12년전 뇌하수체 종양으로 적출 수술을 받았으나, 7년전 재발하여 2회째 수술을 받았다. 수술후 반쪽의 시야 결손과 눈속 깊숙한 부위의 통증을 호소하였다. 통증은 서서히 증강되어 일상생활이 불가능할 정도가 되어 pain clinic에 소개되었다. 경신경차단, 성상신경절 차단에는 반응이 없었다. Ketamine test를 했더니 통증이 절반 정도 감소하였다. 그후 하루에 ketamine 120 mg을 경구 투여하여 최저한의 일상생활이 가능한 정도가 되었다.

5) Lidocaine test

Lidocaine의 전신 투여가 신경병증성 통증(neuropathic pain)에 유효하다고 보고되어 있다. 제통기전은 lidocaine이 신경 전도에 영향이 없는 용량에서 척수 후각의 wide dynamic range(WDR)의 과잉 흥분을 억제한다고 생각되고 있다. 동물실험에서 좌골신경을 절찰하면 allodynia가 생기지만 lidocaine 3 mg/kg의 투여로 후근척수 신경절 세포보다 WDR 신경이 보다 강하고 보다 긴시간 억제된다. 또한 손상된 A-delta섬유와 C-섬유는 이소성의 자발 방전을 발생시키지만 이 이소성 방전을 lidocaine은 저혈중농도 2.3 µg/ml에서 억제 가능하다⁶⁾. Lidocaine test 는 20 mg씩 합계 100 mg투여한다.

증례 5:

54세 여성. 4년전 둔부의 대상포진을 앓고, 그후 대상포진후 신경통이 되었다. 앉으면 통증이 발생하고 이질통이 있다. Ketamine test에서는 약한 자발통에는 유효했지만, 이질통에는 효과가 없었다. Lidocaine test로 VAS가 6에서 3으로 감소하였다. 그래서 mexiletine 150 mg을 복용하여 통증은 반감하였다.

검사 결과와 치료

이러한 검사 결과를 참고로 하여 치료 방침을 결정한다. Phentolamine test 양성이면 교감신경절 차단이나 교감신경 차단약을 투여한다. Thiopental test 양성이면 barbiturate계, major trnaquilizer, benzodiazepine 계 약물을 사용한다. 뇌척수 전극 삽입술도 고려해 본다. Morphine test 양성이면 지각 신경 차단을 행한다. 약물로는 opioid의 투여나 NSAID를 투여한다. Ketamine test에 양성이면 dextromethorphan이나 ketamine의 경구 투여를 한다. Dextromethorphan은 종래 진해제로 안전하게 널리 사용하던 약물이지만, 최근 NMDA 수용체 길항약의 성질이 있음이 밝혀져서, 신경병증성 통증에의 사용이 기대된다. Lidocaine test 양성이면 mexiletine을 경구 투여한다.

금후의 전망

최근 somtosensory evoked potential(SEP)을 이용하여 통증의 평가를 한다는 보고가 있다⁷⁾. SEP로 측정되는 N150-P250은 통증을 나타내고, 이 부분은 ketamine의 소량 투여로 억제된다. 저자도 추시중에 있지만, 이 보고는 전기 생리학적 검사와 약물 부하 시험을 조합하여 시행하므로써, 통증의 객관적 평가가 이루어질 가능성을 나타낸다. 장래 SEP를 측정하면서, 약물 부하 시험을 해서, 정확한 치료방침을 결정하는 시대가 올는지도 모르겠다.

저자가 pain clinic에서 행하고 있는 각종 부하 시험에 대해 소개하였다. 이러한 연구는 지금도 진행

중이며 완성된 것은 아니다. 이후 한국과 일본에서 이러한 경험이 축척되었으면 하고 기대하고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Raja SN, Treede RD, David KD Campbell JN: Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: Diagnostic test for sympathetic maintain pain. *Anesthesiology* 1991; 74: 691-8.
- 2) Lindeman E, Rindel M, Greenblatt M: Psychological and physiological effects of intravenous sodium amytal medication. *Am J Psychiatry* 1932; 11: 1083-91.
- 3) Cleland CL, Lim FY, Gebhart GF: Pentobarbital prevents the development of C-fiber induced hyperalgesia in the rat. *Pain* 1994; 57: 31-43.
- 4) Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H: Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58: 347-54.
- 5) Yamamoto T, Katayama Y, Tsubokawa T, Hirayama T, Maejima S: Ketamine test for the central deafferentation pain patients: Comparison with the morphine/thiamylal test and the stimulation therapy. *Pain Research* 1994; 9: 109-14.
- 6) Tanelien DL, Maclver MB: Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and c fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology* 1991; 74: 934-6.
- 7) Kochs E, Sharein E, Moellenberg O, Bromm B, Esch JS: Analgesic efficacy of low-dose ketamine; somatosensory-evoked responses in relation to subjective pain rating. *Anesthesiology* 1996; 85: 304-14.