

외상성 신경병증성 통증의 각 임상증상에 대한 Gabapentin의 효과

김영기 · 조운우*

대구현대병원 재활의학과 · 영남대학교 의과대학 재활의학교실*

The Effect of Gabapentin for the Clinical Symptoms in the Traumatic Neuropathic Pain

Yeung Ki Kim, Yun Woo Cho*

Department of Rehabilitation Medicine, Hyun Dae Hospital,

**Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Background: Gabapentin is widely used for the relief of neuropathic pain. But, there is no study of gabapentin in relation to traumatic neuropathic pain. The aim of this study is to assess the efficacy and effectiveness of gabapentin for the various clinical symptoms of traumatic neuropathic pain

Materials and Methods: 50 patients with traumatic nerve injury were assigned to receive gabapentin, titrated to 900 mg/day over 9 days, followed by further increases to a maximum of 2400 mg/day. Continuous pain, paroxysmal pain, allodynia and thermal evoked pain were measured in mean daily pain scores, based on the 11-point Likert scale. The primary efficacy parameter was compared from the baseline to the final study week.

Results: Over the 4.5 week study, this pain score decreased by 2.6 points in the continuous pain, 3.6 points in the paroxysmal pain, 3.1 points in the allodynia, and 2.5 points in the thermal evoked pain. The percentage of patients with over 50% improvement in pain scores was 33% in the continuous pain, 67% in the paroxysmal pain, 53% in the allodynia and 36% in the thermal evoked pain. There was no significant correlation between the effect of gabapentin and the time difference of the onset of symptoms and start of medication.

Conclusions: This study shows that gabapentin reduced neuropathic pain in patients with traumatic peripheral nerve injury. Among the various characteristics of neuropathic pain, the reduction of paroxysmal pain and allodynia was greatest.

Key Words: Gabapentin, Neuropathic pain, Traumatic nerve injury

서 론

신경병증성 통증의 발생 빈도는 국내에 보고된 바 없으나 영국의 경우 전 국민의 1% 정도로 알려져 있으며 임상적으로 치료하기 힘든 통증들 중의 한 형태이다.¹⁾ 신경병증성 통증은 말초신경이나 중추신경의 손상 후 발생하는데, 외상·질환·감염 등 여러 가지 원인으로 발생할 수 있다. 여러 만성통증과 유사하게 신경병증성 통증은 환자의 심리적, 기능적, 사회적 측면에 심각한 악영향을 줄 수 있다.²⁾

신경병증성 통증은 대체로 세계보건기구(World Health Organization)에서 권유하는 전통적인 통증치료약물(NSAIDs, opioids)에 잘 반응하지 않는 경향이 있다.¹⁾ 항전간제제(anticonvulsants)인 carbamazepine이 신경병증성 통증의 완화에 도움을 준다는 보고 이래 다양한 2세대(second-generation) 항전간제제의 임상적 효과에 대한 연구가 많았다. 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy)과 포진후신경통(postherpetic neuropathic pain)뿐만 아니라 삼차신경통, 다발성경화증(multiple sclerosis)으로 인한 신경병증성 통증, 암성 통증에 gabapentin이 유의한 통증 완화 효과가 있음이 밝혀졌다.³⁻¹⁶⁾ Serpell 등¹⁷⁾은 반사성 교감신경 이영양증, 포진후신경통, 신경근병증, 외상성 신경손상 등을 포함하는 여러 가지 원인의 말초신경 유래의 신경병증성 통증을 대상으로 gabapentin의 효

과를 관찰하여 유의한 통증 완화 효과를 보고하였다.

그러나, 외상성 신경손상의 경우 질환으로 인한 말초신경 손상과는 신경 손상의 기전이 달라 신경병증성 통증에 대한 접근이 다를 수 있다. 지금까지 외상성 신경손상에서 발생한 신경병증성 통증에 대한 gabapentin의 효과에 대한 연구는 없는 바 이에 저자들은 외상성 신경손상에서 발생한 신경병증성 통증의 각 임상증상에 대한 gabapentin의 효과를 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

1) 연구대상

2003년 10월에서 12월까지 대구현대병원 미세수술센터에 내원한 수지부 외상성 신경손상 환자 중 신경병증성 통증을 호소하는 50명의 환자를 대상으로 하였다. 신경병증성 통증의 정의는 IASP (international association for the study of pain)의 분류를 따랐으며 대상자 모두 손상된 신경이 지배하는 수지부에 특징적인 신경병증성 통증을 호소하였다.¹⁸⁾ 신경손상의 증거로는 수술시 육안으로 관찰되거나 전기생리학적 검사에서 신경손상이 확인된 경우로 하였다. 신경손상의 기전으로는 절단-재접합(amputation-replantation)의 경우가 21명, 압쇄손상(crushing injury)이 14명, 단순 열상(simple

laceration)이 15명이었다. 손상된 신경으로는 정중신경이 38명, 척골신경이 2명, 정중신경과 척골신경이 6명, 요골신경이 4명이었다. 손상 부위별로는 수지부가 22명, 수장부가 15명, 전완부가 13명이었다. 통증이 발생한 시점과 gabapentin을 투여한 시기의 기간은 평균 4.2 개월이었다.

2) 연구방법

(1) 투약

Gabapentin 900 mg을 9일간 적정(titration) 하였다. 300 mg의 용량으로 투여를 시작하여 3일 간격으로 300 mg씩 증량하였다. 적정 후 통증의 완화가 투여전보다 50% 이상이지 못한 경우 1800 mg을 1주일간 투여하였고 이후에도 통증완화가 50% 이상이지 못한 경우 2400 mg을 2주일 동안 투여하였다. 통증 감소를 위하여 사용되던 다른 약물들은 gabapentin 투여 1 주 전에 모두 투약을 정지하였고 gabapentin을 투여하는 동안 NSAIDs, steroid제제 등을 포함한 통증에 관여하는 약물은 투여하지 않았다.

Gabapentin을 투여하는 동안 약물에 대한 부작용이 생긴 경우 대상자와의 면담을 통해 통증 완화의 정도와 부작용으로 인한 불편함을 고려하여 대상자로 하여금 약물 투여의 증지를 결정하도록 하였다.

Gabapentin을 투여하는 동안 모든 대상 환자는 관계적인 물리치료를 지속적으로 받도록 하였으나 주사요법은 시행받지 않도록 하였다.

(2) 임상 평가 및 추적 관찰

신경병증성 통증의 특징적인 증상 중 지속성 자발통(spontaneous continuous pain), 발작성 자발통(spontaneous paroxysmal pain), 기계성 유발통(mechanical evoked pain), 열성

유발통(thermal evoked pain)의 변화를 관찰하였다. 통증의 정도는 11-point Likert scale(통증이 없을 때를 0점, 가장 심한 통증을 10점)을 이용하여 초기 적정 기간에는 3일 간격으로 추적 관찰하였고 1800 mg과 2400 mg을 투여한 경우는 1주일 간격으로 추적 관찰하였다.

최대 2400 mg을 2주간 투여하여도 통증의 호전이 없고 점감(tapering)시에도 통증의 변화가 없는 경우를 무반응(no response)으로 정의하였다.

(3) 통계

각 대상자의 약물 투여 전과 약물투여 후의 신경병증성 통증의 변화를 SPSS 통계 프로그램(10.0 version)을 이용하여 paired T-test를 시행하였고, 통증의 각 증상의 호전의 차이에 대하여 ANOVA test와 반복측정에 의한 변량 분석을 시행하여 $p < 0.05$ 에서 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

50명의 대상 환자 중 gabapentin의 투여 후 신경병증성 통증의 호전이 관찰된 경우는 42명(84%)이었고 무반응인 경우가 8명(16%)이었다. 이중 통증의 호전은 있었으나 약물에 대한 부작용으로 지속적인 투여가 어려워 다른 약물로 대체한 경우가 6명이었다. 약물 투여 후 통증의 호전이 있었고 약물에 대한 부작용이 없거나 미미하여 지속적인 약물투여가 가능했던 42명의 환자를 대상으로 신경병증성 통증의 변화를 통계적으로 분석하였다. 신경병증성 통증의 각 증상을 호소한 경우가 지속성 자발통은 38명, 발작성 자발통은 35명, 기계성 유발통은 28명, 그리고 열성 유발통은 15명이었다.

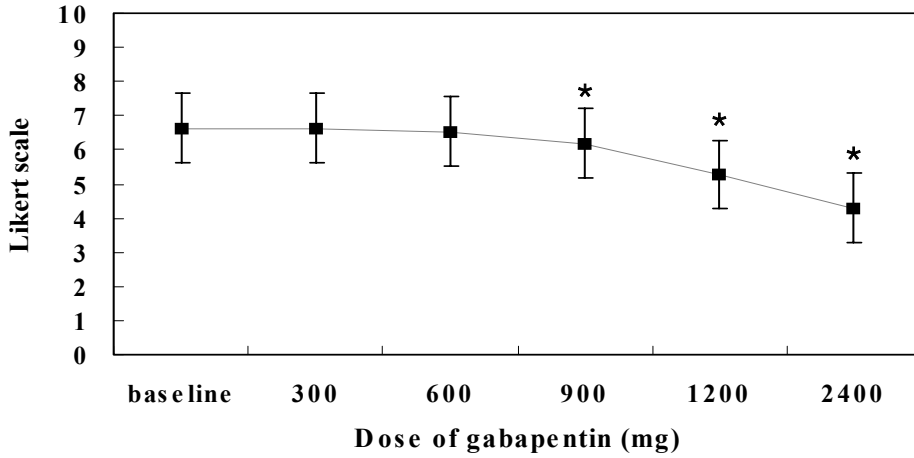


Fig. 1. Change of spontaneous continuous neuropathic pain. The Likert scale decreased significantly from when gabapentin 900mg used, and more decreased significantly as increasing dose of gabapentin. * $p < 0.05$.

1) 신경병증성 통증의 변화

(1) 지속성 자발통

Gabapentin 투여 전 Likert scale이 6.64 (± 1.88)점이었고 gabapentin 900 mg을 투여하고 난 후 6.19(± 2.24)점으로 유의하게 감소하였

다($p < 0.05$). 이후 1800 mg과 2400 mg을 투여하고 난 후 5.26(± 2.39)점, 4.05(± 2.56)점으로 계속 유의하게 감소하였다($p < 0.01$)(Fig. 1). 약물 투여 후 약물 투여 전보다 통증의 완화가 50% 이상인 경우가 33%(13/38)이었다.

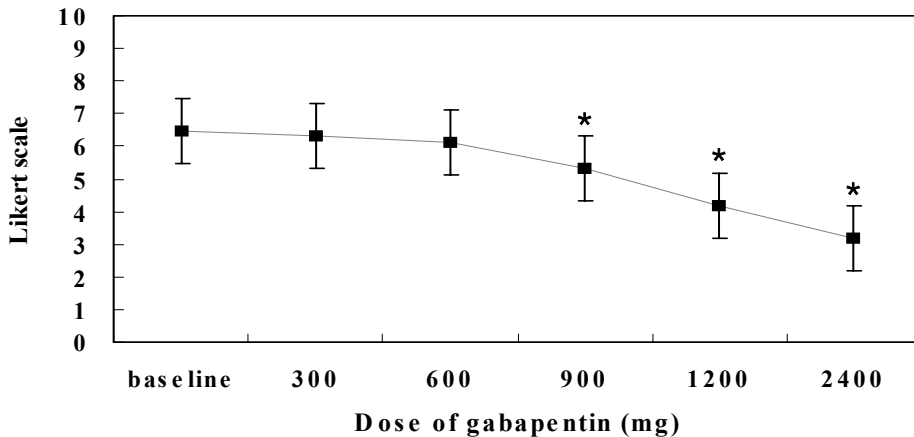


Fig. 2. Change of spontaneous paroxysmal neuropathic pain. The Likert scale decreased significantly from when gabapentin 900mg used, and more decreased significantly as increasing dose of gabapentin. * $p < 0.05$.

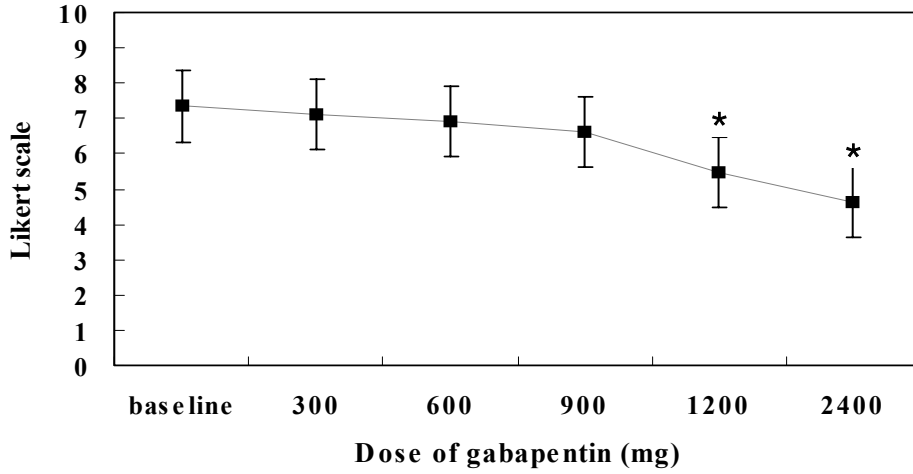


Fig. 3. Change of mechanical evoked neuropathic pain. The Likert scale decreased significantly from when gabapentin 1800mg used, and more decreased as increasing dose of gabapentin. * $p < 0.05$.

(2) 발작성 자발통

Gabapentin 투여 전 Likert scale이 6.46 (± 2.15)점이었고 gabapentin 900 mg을 투여하

고 난 후 5.33(± 2.92)점으로 유의하게 감소하였다($p < 0.01$). 이후 1800 mg과 2400 mg을 투여하고 난 후 4.18(± 2.72)점, 2.82(± 2.45)점으로 계

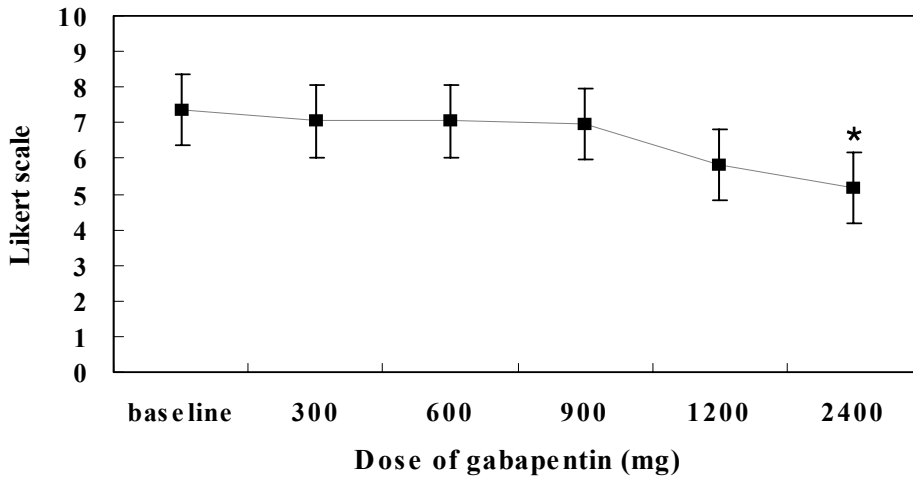


Fig. 4. Change of thermal evoked neuropathic pain. The Likert scale decreased as increasing dose of gabapentin not significantly, and decrease significantly only when gabapentin 2400mg used. * $p < 0.05$.

속 유의하게 감소하였다($p < 0.01$)(Fig. 2). 약물 투여 후 약물 투여 전보다 통증의 완화가 50% 이상인 경우가 67%(23/35)이었다.

(3) 기계성 유발통

Gabapentin 투여 전 Likert scale이 7.35 (± 2.09)점이었고 gabapentin 1800 mg을 투여하고 난 후 5.49(± 2.75)점으로 유의하게 감소하였다($p < 0.01$). 이후 2400 mg을 투여하고 난 후 4.23(± 2.88)점으로 유의하게 감소하였다($p < 0.01$)(Fig. 3). 약물 투여 후 약물 투여 전보다 통증의 완화가 50% 이상인 경우가 53%(15/28)이었다.

(4) 열성 유발통

Gabapentin 투여 전 Likert scale이 7.36 (± 2.43)점이었고 gabapentin 2400 mg을 투여하고 난 후 5.16(± 2.97)점으로 유의하게 감소하였다($p < 0.01$). 2400 mg을 투여하고 10일 후 Likert scale은 4.88(± 2.93)점으로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 4). 약물 투여 후 약물 투여 전보다 통증의 완화가 50% 이상인 경우가 36%(5/15)이었다.

(5) 신경병증성 통증의 각 증상간의 변화의 차이

Gabapentin 투여 후 각 증상의 차이에는 발작성 자발통이 열성 유발통에 비해 유의하게 호전되었다($p < 0.05$).

2) 약물에 대한 부작용

Gabapentin 투약 시 부작용이 나타난 경우는 졸림이 25명, 어지러움증이 9명, 체중 증가가 5명, 배뇨 장애가 4명, 성기능 장애가 3명, 피부 발진이 1명이었다. 이 중 부작용으로 인해 투약을 중지한 경우가 어지러움증 6명, 졸림이 3명이었다.

고 찰

말초신경 손상 후 발생하는 신경병증성 통증의 발생 기전 및 통증의 증추의 위치는 아직 정확하게 알려져 있지 않으며, 현재도 이에 관한 연구가 진행되고 있다. Woolf 등¹⁹⁾은 말초신경 손상 후 손상된 신경말단 부위에 염증반응이 일어나고 이러한 염증반응의 일련으로 serotonin, substance P, histamine 등 여러 가지 화학적 매개체(chemical mediator)들이 분비되며 분비된 매개체들이 통증과 관련된 수용체를 감작하는 이른바 말초 감작화(peripheral sensitization)이론을 주장하였다. 화학적 매개체뿐만 아니라 신경 손상 후 재생 과정에 관여하는 신경성장인자들이 주위 인접한 정상 축삭을 감작하여 신경병증성 통증을 유발하는 것으로 알려져 있고, 말초신경 손상 후 통증을 유발하는 증추가 말초에서 척수를 포함한 중추신경계로 이동하며 척수에서의 기능적, 구조적 변화로 인해 통증의 양상이 변할 수 있는 것도 알려진 바이다.^{19, 20)}

신경병증성 통증의 임상적인 증상은 크게 지속성 자발통, 발작성 자발통, 기계성 유발통, 열성 유발통, 그리고 통각과민(hyperalgesia) 등으로 나눌 수 있으며, 신경병증성 통증에 관한 연구들은 대부분 이러한 임상적인 증상의 변화들을 추적 관찰하는 것으로 이루어져 있다. 본 연구에서는 대상 환자들이 가장 흔히 호소하는 지속성 자발통, 발작성 자발통, 기계성 유발통, 그리고 열성 유발통을 추적 관찰하였다.

Gabapentin은 앞서 언급한 것과 같이 항전간제로 개발되었으나 최근에 들어서는 말초신경 유래의 통증을 포함한 다양한 원인의 신경

병증성 통증에 사용되어지고 있고, 특히 당뇨병성신경병증과 포진후신경통에는 이미 그 효과가 다양한 임상 실험을 통하여 입증되었다. 뿐만 아니라 반사성 교감신경 이영양증, 포진후신경통, 신경근병증, 외상성 신경손상 등을 포함하는 여러 가지 원인의 신경병증성 통증에도 긍정적인 효과가 있음이 보고 되었다.³⁻¹⁷⁾ 본 연구에서는 말초신경의 외상성 손상으로 인한 신경병증성 통증만을 대상으로 gabapentin의 효과를 관찰했다.

전반적인 신경병증성 통증의 gabapentin의 효과에 대해 당뇨병성 신경병증의 경우 gabapentin 투약 후 호전된 Likert scale의 차이가 2.1점이나 2.6점 정도, 포진후신경통의 경우 2.1점이나 2.2점 정도 감소하는 것으로 보고하고 있다.^{3, 5-7, 10)} 말초신경의 외상성 손상으로 인한 신경병증성 통증에 대한 본 연구에서는 신경병증성 통증의 각 임상적인 증상에 따라 다르나 2.5점에서 3.6점 정도 감소하는 것으로 관찰되어 당뇨병성 신경병증과 포진후신경통에 대한 gabapentin의 효과와 비슷한 것으로 관찰되었다. 반사성 교감신경 이영양증, 포진후신경통, 신경근병증, 외상성 신경손상 등을 포함하는 여러 가지 원인의 신경병증성 통증을 대상으로 한 연구의 경우 1.5점 정도 감소하는 것으로 보고하였는데 이는 연구 대상자들의 통증 유발 원인이 너무나 다양하였기 때문이라고 여겨진다.

신경병증성 통증의 각 임상적인 증상에 따른 gabapentin의 효과에 대한 연구는 많지 않으나 Serpell 등¹⁷⁾이 반사성 교감신경 이영양증, 포진후신경통, 신경근병증, 외상성 신경손상 등을 포함하는 여러 가지 원인의 신경병증성 통증을 대상으로 한 연구에 의하면 지속성

화끈거리는 동통(spontaneous burning pain)과 통각과민이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 대상 환자군이 다르며 대조군이 포함되지 않은 본 연구와 직접적인 비교는 힘들지만 본 연구에서는 모든 통증이 투약 전에 비해 유의하게 감소하였고, 특히 발작성 자발통과 기계성 유발통이 지속성 자발통과 열성 유발통보다 더 많이 감소하는 경향을 보였고, 투약한 용량이 2400 mg으로 증가되고 시간이 흐르면서 투약 전뿐만 아니라 유의한 통증의 감소를 보인 용량에서보다 더욱 유의하게 감소하였다. 통계적으로 유의한 차이는 발작성 자발통과 열성 유발통의 차이였다. 또한 투약 전과 비교하여 50% 이상의 통증 감소를 보인 대상자들도 발작성 자발통과 기계성 유발통에서 각각 67%, 53%로 지속성 자발통과 열성 유발통에서의 33%, 36%보다 많았다. 특히 열성 유발통에 있어서 유의한 통증의 감소를 보인 용량은 2400 mg으로 다른 종류의 통증보다 고용량에서 의미 있는 감소를 보였다. 이는 외상성 말초신경 손상으로 인한 신경병증 통증에 있어 gabapentin을 투여할 때 모든 증상이 유의하게 감소하나 발작성 자발통과 기계성 유발통이 지속성 자발통과 열성 유발통보다 더욱 많이 감소하며 특히 열성 유발통은 고용량에서 의미 있는 감소를 보임을 알 수 있다. 그러나 본 연구는 대조군이 없다는 단점이 있으므로 향후 대조군과 비교한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Gabapentin의 잘 알려진 약리적 부작용으로는 어지러움, 졸림, 위장관 장애, 운동 장애, 말초 부종 등이 있으며 대부분은 내성적(tolerable)이라고 알려져 있다.³⁻¹⁷⁾ 본 연구에서는 졸림이 가장 많이 관찰되었고 이전의 연구에서 잘 보

고 되지 않았던 체중 증가, 배뇨 장애, 성기능 장애 등이 관찰되었다. 이는 이전의 연구들이 대부분 서양인을 대상으로 하였으며 동양인을 대상으로 한 연구에서도 최대 용량이 1200 mg 이란 점을 비추어 볼 때 동양인을 대상으로 신경병증성 통증에 있어 유의한 통증감소를 위한 용량 처방 시 이전의 보고와는 다른 여러 약리적 부작용이 나타날 수 있음을 시사하는 소견으로 향후 동양인을 대상으로 비교적 고용량의 gabapentin 처방 시 나타날 수 있는 약리적 부작용에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

외상성 신경손상으로 인한 신경병증성 통증을 호소하는 환자에게 gabapentin을 투여하였을 때 신경병증성 통증의 각 증상 모두 유의하게 감소하였다. 신경병증성 통증의 각 증상 중 발작성 자발통이 열성 유발통보다 더욱 유의하게 감소하였다.

감사의 글

신경병증성 통증환자들의 통증을 줄이기 위한 여러 약물치료의 예를 보여주신 영남대학병원 재활의학과 안상호 교수님과 수술적 치료를 담당하신 대구현대병원 김주성 원장님께 감사의 글을 드립니다.

참 고 문 헌

1. Karlsten R, Gordh T. How do drugs relieve neurogenic pain? *Drugs Aging* 1997 Nov; 11(5):398-412.

2. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998 Jul;280(2):141-51.
3. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995 Oct; 311(7012):1047-52.
4. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999 Dec;83(3):389-400.
5. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: randomized controlled trial. *JAMA* 1998 Dec;280(21):1831-6.
6. Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain* 1996 Apr;119: 347-54.
7. Rice AS, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in post herpetic neuralgia: a randomized double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001 Nov;94(2):215-24.
8. Wetzel CH, Connelly JF. Use of Gabapentin in pain management. *Ann Pharmacother* 1997 Sep;31(19):1082-3.
9. Sist T, Filadora V, Miner M, Lema M. Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: report of two cases. *Neurology* 1997 May; 48(5):1467.
10. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999 Jun;17(6):441-5.
11. Carrazana EJ, Schachter SC. Alternative uses of lamotrigine and gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 1998 Apr;

- 50(4):1192.
12. Houtchens MK, Richert JR, Sami A, Rose JW. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Multi Scler* 1997 Aug; 3(4):250-3.
 13. Khan OA. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998 Aug;51(2):611-4.
 14. Melick GA, Mellick LB. Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Arch Phys Med Rehabil* 1997 Jan;78(1):98-105.
 15. Melick GA, Mellicy LB, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995 May;10(4):265-6.
 16. Samkoff LM, Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS. Amelioration of refractory dysesthetic limb pain in multiple sclerosis by gabapentin. *Neurology* 1997 Jul;49(1):304-5.
 17. Serpell MG, Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002 Oct;99(3):557-66.
 18. Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP press; 1994.
 19. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993 Aug;77(2):1-18.
 20. Siddall PJ, Cousins MJ. Spinal pain mechanisms. *Spine* 1997 Jan;22(1):98-104.
-