

환지통 환자에서 Ketamine 지속 정주에 의한 치료 경험

— 증례 보고 —

원광대학교 의과대학 ¹마취통증의학교실, ²원광의과학연구소

정용관¹ · 이철¹ · 손용¹ · 송윤강^{1,2} · 김태요^{1,2} · 이승우¹

= Abstract =

The Trial of Continuous Intravenous Infusion of Ketamine in Patients with Phantom Limb Pain

— A case report —

Yong Kwan Cheong, M.D.¹, Cheol Lee, M.D.¹, Yong Son, M.D.¹,
Yoon Kang Song, M.D.^{1,2}, Tai Yo Kim, M.D.^{1,2}, and Seung Woo Lee, M.D.¹

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, ²Institute of Wonkwang Medical Science,
School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Phantom limb pain is a painful sensation from an absent limb. The onset of pain is generally early, with 75% of patients developing pain within the first few days after amputation. The frequency and duration of attacks tend to be reduced with time, although the prevalence and intensity remain constant. We report here a case of a 38-year-old man who exhibited the signs and symptoms of phantom limb pain due to the above-knee amputations of both legs. He was not responded to opioid therapy and a continuous intravenous infusion of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, reduced his severe pain. (Korean J Pain 2006; 19: 233-236)

Key Words: ketamine, opioid, phantom limb pain.

신체 일부를 절단한 후 발생할 수 있는 통증으로 상실된 부위에서 느끼는 통증을 환지통(phantom limb pain)이라고 하고 통증은 없지만 상실된 신체 일부가 여전히 존재하는 것으로 느끼는 이상 감각을 환지감(phantom limb sensation)이라고 하며 절단부에 국한되어 느끼는 통증을 잘린끝 통증(stump pain)이라고 한다.¹⁾ 이 중 환지통은 절단된 후 49-88%에서 발생한다고 보고되어 있고 75%에서 절단된 후 첫 수 일 이내에 일어난다고 한다.²⁾ 통증 발생의 빈도와 기간은 시간이 지나면서 점차 감소하는 경향이 있으나 5-10%에서는 통증이 지속되고 오히려 시간이 지나면서 악화되는 경우도 있다.³⁾

환지통을 치료하는 방법으로 약물치료, 신경차단, 물리치료, 정신요법, 외과적 치료, 신경전기 자극 등이 있는데⁴⁾ 저

자들은 환자 상태로 인해 신경차단을 할 수 없었고, 마약성 진통제에도 반응하지 않았던 환자에서 ketamine 정주에 의해 통증이 완화되었던 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

체중 57 kg, 신장 175 cm인 38세 남자 환자가 양쪽 다리의 괴사에 의한 무릎 위 절단술을 받은 후 1주일 지나 발생한 통증으로 타과에서 치료받던 중 호전이 없어 본원 통증 치료과에 의뢰되었다. 과거력상 10년 전부터 발생한 건선으로 다른 병원 피부과에서 치료 중이었고 5년 전 폐결핵으로 치료 후 완치된 상태였으며 3년 전 만성 신부전으

접수일 : 2006년 6월 9일, 승인일 : 2006년 8월 4일

책임저자 : 정용관, (570-749) 전북 익산시 신용동 344-2번지, 원광대학교 의과대학 마취통증의학교실

Tel: 063-850-1376, Fax: 063-857-5472, E-mail: ykfolder@naver.com

이 논문은 2006년 대한통증학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

이 논문은 2006년도 원광대학교 교내 연구비 지원에 의함.

Received June 9, 2006, Accepted August 4, 2006

Correspondence to: Yong Kwan Cheong, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Wonkwang University, 344-2, Sinyong-dong, Iksan 570-749, Korea. Tel: +82-63-850-1376, Fax: +82-63-857-5472, E-mail: ykfolder@naver.com

This article was poster presented at Korean Pain Society Symposium, May, 2006.

This article was supported by research funds from Wonkwang University, 2006.

로 진단받고 개인병원에서 약물 치료 중이었다. 1년 5개월 전에 창자간막 동맥(mesenteric artery) 혈전증으로 작은창자(small intestine) 절제와 오른쪽 갈록창자 반절제술(hemicolectomy)을 받은 병력이 있고 내원 4개월 전에 왼쪽 요관 돌(ureteral stone)로 체외충격파 쇄석술을 3회 시행 받았으나 호전이 없어 경피적 신장쇄석술(percutaneous nephrolithotripsy)을 시행받은 병력이 있었다.

건선은 전신에 발생하였는데 내원 3개월 전부터 악화되어 치료에 잘 반응하지 않는 양상을 보였다. 수술 2일 전 양쪽 다리의 통증으로 다른 병원을 경유하여 내원하였으며 만성 신부전증과 동반된 급성 신부전, 폐혈증과 혈압감소 소견을 보였다. 전신마취 하에 수술은 폐쇄동맥 경화증에 의해 괴사된 양쪽 다리의 무릎 위 절단을 하였으며 수술 후 환자의 전신 상태는 조금씩 호전되었으나 수술 1주일이 지난 시점부터 양쪽 수술 부위에서 심한 칼로 찌르는 듯한 통증을 호소하고 없어진 다리 부위가 있는 것 같은 느낌이 있다고 하였다.

본과로 의뢰되기 전 환자는 meperidine 25 mg을 정맥 내로 간헐적으로 투여 받고 있었고 morphine 50 mg을 24시간 동안 지속 점적하고 있었으나 시각상사척도(visual analogue scale, VAS)는 10이었다. 1주일간 마약성 진통제에 반응이 없어 본과로 의뢰되었을 때 환자는 작은창자 증후군(short bowel syndrome)에 의한 영양 결핍이 있어 계속 급식하면서 완전 비경구적 영양법에 의해 영양 공급을 하고 있었으며 전신에 심한 건선과 염증소견으로 신경차단이나 경구 약물 투여 등을 할 수가 없어 ketamine에 의한 정맥 내 지속 주입 요법을 하기로 하였다. 1주일에 5일간 하루에 ketamine 57 mg을 생리식염수 50 ml와 혼합하여 midazolam 3 mg을 정맥 주사한 후 주입 펌프로 1시간씩 지속정주하기로 하였으나 첫 날은 효과가 전혀 없었으며 둘째 날 환자는 정주 후 의식에서 깨어나면서 심하게 불안한 증상과 함께 공포감을 호소하였고 치료를 중단하고 싶다고 하여 5일간 중단 후 다시 1주일에 3일씩 시행하기로 하고 재개하였다. Midazolam 3 mg을 미리 정주하였으나 3번째 ketamine 요법 후에도 2번째 보다는 훨씬 감소하였으나 약간의 불안한 증세를 호소하였지만 크게 불편하지는 않다고 하여 계속 치료를 진행하였으며 3번째 치료 후 VAS는 8로 감소하고 5번째에 VAS 5, 8번째에 VAS 3, 9번째 시행한 후 VAS는 1로 감소하였고 10번째 시행 후 VAS는 계속 1이었으며 더 이상 ketamine 요법은 시행하지 않았다. VAS 5로 감소하면서 meperidine은 투여하지 않았고 VAS 3이 된 후 morphine 사용량을 하루에 20 mg으로 감량한 후 VAS 1에 morphine을 하루 10 mg으로 줄였고 3일간 유지한 후 마약성 진통제는 더 이상 투여하지 않았다.

치료 후 약 5개월이 지난 현재 환자는 하루에 2-3번 정도 VAS 1의 통증이 오고 있지만 큰 불편을 느끼고 있지 않으며 환지감(phantom limb sensation) 역시 보이지 않고 전신

상태도 호전되어 재활의학과에서 재활훈련을 받고 있다.

고 찰

환지통이 발생하는 기전으로 제안되는 가설로 크게 4가지가 있는데 말초요인, 중추요인, 척수분절요인, 심리적 요인이 있다.⁴⁾ 말초요인이란 말초신경 손상 후 수용체의 민감화가 일어나는 것으로 수용체의 자발적 활성이 일어나 유해자극에 대한 문턱값(threshold)이 감소하고 문턱위 자극(suprathreshold stimulation)에 대한 반응이 증가하는 것을 말하며 중추요인이란 중추 민감화가 일어나는 것인데 뒤뿔 신경세포(dorsal horn neuron)의 자발적 활성 증가, 구심성 자극에 대한 반응 증가, 반복된 자극 후에 일어나는 후방전(after discharge), 말초 감수영역(receptive field) 확장 등의 특성이 있다.⁵⁾ 척수분절요인은 척수분절 뒤뿔 구심화의 변화에 의해 일어나는 것인데 신경 절단은 뒤뿔 신경세포에 대한 높은 문턱값 입력의 소실을 가져오고 반면 낮은 문턱값의 구심성 자극에 의해 새로운 신경의 연결이 일어난다는 것이며 마지막으로 생리적으로 이해할 수 없는 상황에서 통증이 발생하기도 하고 스트레스와 정서적인 요소가 통증을 악화시키기 때문에 심리적인 요인을 환지통의 원인으로 이야기하기도 한다.⁴⁾

환지통의 발생은 절단 직후가 85%, 1주일 후에 72%, 6개월 후에 65%, 1년 후에 61%, 2년 후에는 59%에서 통증을 호소한다고 보고되었다.^{1,6)} 하지만 환지통은 성별이나 절단의 정도, 절단 위치, 성인의 경우 나이는 영향을 미치지 않는다.^{3,7,8)} 또한 소아와 선천적으로 절단된 경우는 발생빈도가 낮다는 연구 결과도 있다.⁹⁾

환지통의 증상은 보통 간헐적으로 생기지만 일부에서는 지속적으로 통증이 일어나기도 하는데 그 통증의 성질은 환자마다 다양하게 표현되어 찌르는 듯한, 찌는 듯한, 타는 듯한, 전격적인, 저리는 듯한, 박동성 등의 말로 이야기를 한다.^{3,7,9,10)}

환지통의 치료 방법은 약물치료, 신경차단, 물리치료, 정신요법, 외과적 치료, 신경전기 자극 등이 있는데 어떤 방법도 확실히 효과가 있는 것은 아직 없으며 모두 시도해 볼 수 있는 방법이다.⁴⁾ 약물치료에는 항경련제, 항우울제, 마약성 진통제, 비마약성 진통제, calcitonin, β -차단제, 진정제, 수면제, N-methyl D-aspartate (NMDA) 수용체 대항제 등이 이용되고 있다.^{1,4)} 이 중 마약성 진통제는 환지통 치료에 일시적인 진통 효과는 있을 수 있으나 계속 증량을 해야 되고 내성이 발생할 수 있는 문제가 있어 주의가 필요하다.⁴⁾

본 환자와 같은 환지통을 포함한 많은 신경병증 통증에 NMDA 수용체 대항제인 ketamine을 이용하고 있는데 신경병증 통증은 말초신경의 손상이 자발적 이소성 방전을 일으켜 척수 뒤뿔 신경세포의 흥분성을 변화시키고 중심성

과흥분 상태를 유발하게 된다.¹¹⁾ 여기에 glutamate나 aspartate 같은 흥분성 아미노산이 관여하고 있으며 이런 물질들이 NMDA 수용체에 작용하여 세포 내 칼슘을 증가시켜 장기적으로 세포 변화를 일으킨다는 이론이다.¹²⁾ Ketamine은 비경쟁적 NMDA 수용체 대항제로서 말초의 유해한 구심성 자극을 없애고 척수 뒤뿔에서 wind-up을 차단하며 통각과민을 억제하는 역할을 하여 말초와 증추에서의 과민 상태를 예방하고 치료하는 역할을 하게 된다.¹³⁾ Nikolajsen 등은³⁾ 11명의 환지통 환자에게 ketamine을 지속정주한 후 환지통과 잘린끝 통증이 감소함을 보고하였는데 잘린끝 부위의 반복적인 기계적 자극에 대한 통증 감소와 기계적 압력에 대한 통증의 문턱값은 증가하였으나 잘린끝 부위에서 열에 의한 민감도와 시간가중(temporal summation)은 변하지 않는다고 하였다. Dertwinkel 등도¹⁴⁾ 마취 유도 시부터 수술 시작 후 72시간까지 지속적으로 ketamine을 정주한 결과 정주하지 않은 대조군과 환지통의 발생률에는 차이가 없었으나 심한 통증의 빈도와 강도는 ketamine 군에서 의미 있게 더 낮았다고 보고하였다. 하지만 Hayes 등은²⁾ Dertwinkel 등과 같은 방법으로 연구한 결과 ketamine의 용량을 약간 다르게 하기는 했지만 두 군에서 이질통증과 morphine의 사용량이 같았고 환지통과 잘린끝 통증의 빈도 역시 통계적으로 의의는 없다고 하였다. 즉 ketamine 치료 역시 환지통의 치료에 모든 환자에서 같은 반응을 보이지는 않는다는 것을 보여 준다.

저자들은 마취 용량인 1 mg/kg을 사용하였으나 다른 보고들에서는 마취 용량 이하의 용량에서도 진통효과가 나타났으며 피하 투여에 의해 지속 주입을 한 경우는 0.04 mg/kg/hr의 용량이 보고된 가장 적은 용량이지만 환자들에 따라 다양하게 용량 조절을 할 수 있는 것으로 되어 있다.^{2,15,16)} Eide 등은¹⁵⁾ 대상 포진 후 신경통 환자 5명에게 지속적으로 여러 용량의 ketamine을 피하투여(0.05, 0.075, 0.10, 0.15 mg/kg/hr)한 결과 1주일 후 59~100%에서 이질통증의 감소를 보였다고 보고하였다. 본 증례에서는 정맥 내 투여를 하였는데 일정한 혈중 농도를 유지하여 다른 투여 방법보다 더 좋은 통증 억제 효과를 나타낼 수 있는 장점이 있으며 피하 투여의 경우는 지속적으로 주입 시 휴대가 간편하다는 장점은 있으나 내성이 발생할 수 있고 주사 부위의 염증이 쉽게 생길 수 있어 주의를 요한다.¹⁷⁾

또한 ketamine은 본 환자의 경우와 같이 치료 도중 부작용의 발생이 있을 수 있는데 70%의 환자에서 설망, 걱정 등 정신병 유사 증세가 발생한다는 보고도 있어 치료를 중단하는 경우도 있다.¹⁸⁾ 하지만 ketamine의 부작용은 대부분의 경우에 임상적으로 문제가 되지 않으며 일시 정주 후에 주로 나타나고 지속 정주 후에는 감소되거나 사라지므로¹⁹⁾ 환자에게 더 적극적으로 진정을 시킨 후 시도한다면 부작용 빈도를 줄이면서 편안하게 치료에 순응할 수 있으리라 생각된다. 본 환자에서는 두 번째 투여한 후 불안, 공포감을 호소하였으나 midazolam을 추가 투여하거나 투여 용량을

줄이지는 않고 환자가 크게 불편해하지 않아 세 번째부터는 투여 간격을 늘리는 방법을 선택했다.

결론적으로 환지통 환자에 대한 많은 치료법 중 다른 치료법을 시도하지 못하고 마약성 진통제 투여 도중 ketamine 지속 정주 요법에 의해 치료가 된 예로 모든 환자에서 본 증례와 같은 효과를 나타내기는 어렵지만 외래에서 쉽게 활용할 수 있는 치료법이므로 환지통 환자의 치료에 많이 이용할 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Nikolajsen L, Jensen TS: Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 107-16.
2. Hayes C, Brown A, Burstal R: Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: A randomized, controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 330-8.
3. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, Christensen JH, Jensen TS: The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997; 72: 393-405.
4. Loeser JD: Pain after amputation: Phantom limb and stump pain. In: *Bonica's management of pain*. 3rd ed. Edited by Loeser JD: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2001, pp 412-23.
5. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS: The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996; 67: 69-77.
6. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P: Immediate and longterm phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation pain. *Pain* 1985; 21: 267-78.
7. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Elzinga A, Schans CP: Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000; 87: 33-41.
8. Montoya P, Larbig W, Grulke N, Flor H, Taub E, Birbaumer N: The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. *Pain* 1997; 72: 87-93.
9. Wilkins KL, McGrath PJ, Finley GA, Katz J: Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees. *Pain* 1998; 78: 7-12.
10. Wartan SW, Hamann W, Wedley JR, McColl I: Phantom pain and sensation among British veteran amputees. *Br J Anaesth* 1997; 78: 652-9.
11. Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
12. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS: NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995; 64: 283-91.
13. Warnecke T, Stubhaug A, Jorum E: Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1997; 72: 99-106.
14. Dertwinkel R, Heinrichs C, Senne I, Tegenthoff M, Weiss T, Malin JP, et al: Prevention of severe phantom limb pain by perioperative administration of ketamine-an observational study. *Acute Pain* 2002; 4: 9-13.

15. Eide PK, Stubhaug A, Oye I, Breivik H: Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995; 61: 221-8.
 16. Stannard CF, Porter GE: Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 1993; 54: 227-30.
 17. Yang HS, Lee KH, Lee C, Kim WT: Successful pain management for the postherpetic neuralgia of ophthalmic nerve by continuous subcutaneous infusion of ketamine. *Korean J Anesthesiol* 1997; 33: 774-7.
 18. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS: NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995; 64: 283-91.
 19. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB: Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996; 76: 829-34.
-