

Review Article

마약성 진통제 사용과 부신기능부전

정지훈 · 최윤선 · 김정은 · 김이연

고려대학교 구로병원 가정의학과

Opioids Use and Adrenal Insufficiency

Ji Hoon Jung, M.D., Youn Seon Choi, M.D., Jung Eun Kim, M.D. and E Yeon Kim, M.D.

Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

The major symptoms of terminally ill cancer patients are fatigue, loss of energy, feeling of helplessness, poor appetite and pain as well as general weakness, which are very similar to symptoms of adrenal insufficiency. Adrenal insufficiency-induced symptoms widely vary from mild symptoms to life-threatening conditions and may be resulted from variable medical causes. For terminally ill cancer patients who are hospitalized for palliative care, opioid agents are prescribed to control moderate to severe pain. The use of acute or chronic opioid agents is believed to negatively affect adrenal gland function. In most studies of opioid effects (preclinical/clinical with animal subjects or and patients suffering non-malignant pain, adrenal insufficiency and hormonal abnormalities were observed as side effects. However, opioid-induced adrenal insufficiency has been rarely reported in studies with patients with malignant cancer pain. Relationship between the type, treatment period, dosage of opioid agents and hormonal abnormalities can be examined by measuring the functional level of the adrenal glands. We hope to improve patient's quality of life by indicating hormone substitution to treat symptoms of adrenal insufficiency.

Key Words: Adrenal insufficiency, Opioid analgesics, Dehydroepiandrosterone, Hydrocortisone

서 론

치료 불가능한 암환자의 약 50% 이상에서는 암으로 인한 전신적 쇠약 이외에 피로와 에너지 상실, 무력감, 식욕부진 및 통증 등이 공통적으로 나타나는 주요 증상으로 알려져 있다(1). 이러한 증상들은 부신기능부전으로 인한 증상들과 매우 유사한 양상을 보인다.

부신기능부전으로 인한 증상들은 저혈당, 탈수, 체중 감소, 지남력 저하, 무력 및 위약감, 피로, 어지러움 및 현기증, 저혈압, 심폐기능 허탈, 근육통, 오심, 구토, 설

사 등과 같이 가벼운 증상부터 생명을 위협하는 증상까지 다양하다. 이러한 증상들은 대체로 천천히, 점진적으로 나타나는 것이 보통이며, 본 질환 자체가 심각한 수준이 아니더라도 질병의 진행, 극심한 피로, 외상, 수술 등 극한 스트레스를 받는 상황이 올 때 증상들은 언제 든지 악화될 수 있다(2).

급성 부신기능부전이 올 수 있는 원인으로는 스테로이드 치료의 갑작스러운 종료, 기존에 만성적인 부신기능부전을 갖고 있는 환자들이 극심한 스트레스 상황에 놓일 때이며, 만성적인 부신기능의 부전의 원인으로는 자가면역성 부신염, 결핵, 후천면역결핍바이러스 감염,

Received June 21, 2014, Revised July 16, 2014, Accepted July 16, 2014

Correspondence to: Youn Seon Choi

Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3275, Fax: +82-2-837-0613, E-mail: younseon@korea.ac.kr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

전이성 암 등이 있겠으며, 그 밖에 전신성 아밀로이드 시스, 진균 감염, 혈색소증, 유육종증에 의해서도 발생 가능하다(3). 이 중 자가면역성 부신염은 제1형 당뇨, 갑상선 기능 저하증, 자가면역성 갑상선 질환(자가면역성 갑상선염, 하시모토 갑상선염 등)에서 주로 보인다(4).

진행성 암을 진단받은 환자의 70%는 만성적인 통증을 호소하는 것으로 알려져 있고 통증의 강도는 중등도 이상이기 때문에, 말기암환자들은 대부분 마약성 진통제로 조절받고 있다(5). 그리고 통증의 정도는 암이 진행할수록 증가하기 때문에 진행성 암을 진단받은 환자들의 약 75%에서 진통제의 증량이 필요하다. 암성 통증을 관리하기 위한 약제로 비스테로이드성 소염진통제, 스테로이드, 항우울제 및 항경련제, 비스포스포네이트, 케타민 등도 쓰이지만 이러한 약제들은 보조요법에 해당하며 암성 통증을 호소하는 환자들에게 있어 통증 조절은 마약성 진통제가 기본이 된다(6).

완화의료 병동에 입원 중인 암환자들 중 약 60~70%는 진행성 암으로 인한 통증으로 마약성 진통제를 사용하고 있는데(7) 여러 연구들에서 마약성 진통제의 장기 사용은 부신기능에 영향을 준다고 알려져 있다. 이에 저자들은 문헌 고찰을 통하여 부신기능의 저하를 일으킬 수 있는 원인과 관련 요인들을 알아보고 특히 마약성 진통제의 장기 사용자인 말기암환자에서의 부신기능 측정의 중요성과 이에 따른 대처방법을 알아보고자 하였다.

본 론

수술 후 통증이나 그 밖의 기타 여러 질환으로 인한 만성 통증 때문에 마약성 진통제로 통증 조절을 받고 있는 환자들을 대상으로 시행된 여러 연구들 그리고 동물실험 등에서 마약성 진통제와 부신기능부전과의 관계를 볼 수 있다(Table 1).

1. 동물실험

수컷 쥐를 대상으로 진행된 실험에서 복막을 통한 모르핀 투여로 인한 부신피질자극호르몬 수치의 감소를 볼 수 있었다. 실험군은 하루에 100 g당 0.5 mg 또는 2 mg의 모르핀을 7일 동안 복막을 통해 투여 받았고, 대조군은 식염수를 투여 받았다. 7일 후 채취한 혈액 속의 부신피질자극호르몬의 수치를 비교한 결과 100 g당 0.5 mg 투여 받은 군은 대조군과 부신피질자극호르몬의 수치의 큰 차이를 보이지 않았으나 2 mg을 투여 받은 군

은 부신피질자극호르몬의 수치가 약 300 pg/mL로 대조군 약 480 pg/mL에 비해 의미 있게 감소한 결과를 보여주었다(8).

2. 비암성 통증

지속적인 중증 통증으로 경막 외 카테터 삽입을 통해 모르핀 투여를 받았던 일반 환자를 대상으로 시행된 연구(9)에서 모르핀의 사용이 성선호르몬과 코티솔 분비 기능을 떨어뜨린다는 결론을 보였다. 대상군은 전체 15일 동안 하루 총 0.9 mg 모르핀을 경막 외 카테터를 통해 투여받았으며 0, 1, 2, 15, 16일 혈액채취를 통해 성선호르몬, 코티솔 등의 변화를 살펴보았다. 남녀 성별 관계없이 대상군 모두에서 테스토스테론, 코티솔 레벨이 점점 낮아지는 결과를 보였는데, 테스토스테론은 여성의 경우 기준치 0.41 ng/mL에서 약물 투여 15일째에 0.17 ng/mL로 감소하였으며, 남성의 경우 기준치 4.13 ng/mL에서 1.45 ng/mL로 감소하였다. 코티솔 수치는 여성의 경우 기준치 155.1 ng/mL에서 49.2 ng/mL, 남성의 경우 142.7 ng/mL에서 10 ng/mL로 감소하였다(9).

만성적인 통증 호소로 마약성 진통제를 복용하고 있는 비암환자들을 대상으로 시행된 연구에서도 모르핀 제제 복용에 따른 부신기능의 변화를 보여주었다. 대상 환자들은 평균 나이 약 50세였고 암이 아닌 기타 질환으로 만성통증을 호소하는 남녀 환자군이었으며 통증 조절을 위해 경구용 모르핀을 복용하고 있었고, 용량은 기저 모르핀 등가 용량(Morphine Equivalent Daily Dose, MEDD)으로 계산하였을 때 남자는 평균 약 159.6 mg/day, 여자는 약 133.2 mg/day이었다. 결과는 코티솔의 값은 대조군에 비해 큰 차이를 보이지 않았으나, DHEAS (Dehydroepiandrosterone)의 값은 남성에게서 대조군 3.91 μ mol/L에 비해 마약성 진통제 사용군은 3.52 μ mol/L, 여성에게서는 대조군 2.71 μ mol/L, 마약성 진통제 사용군 1.56 μ mol/L로 낮게 측정되었다(10).

만성적인 비암성 통증으로 평균 26개월 동안 경막 외 모르핀(평균 용량 4.8 mg)으로 조절받고 있던 남녀환자들을 대상으로 시행된 연구에서는 혈액검사상에서 측정된 코티솔 수치는 경막 외 모르핀으로 치료받고 있던 군과 대조군 사이에 의미 있는 차이를 보이지는 않았지만, 소변 코티솔에서 모르핀을 사용한 군은 대조군 평균 50.7 μ g/day에 비해 평균 36.0 μ g/day로 유의미하게 낮은 결과를 보였다(11).

또한 2005년 Oltmanns 등(12)에 의한 증례 보고에서 만성적인 허리통증으로 2년 동안 경피적 펜타닐 제제

Table 1. Recent Studies of Adrenal Insufficiency Associated with Opioid Therapy : Animal and Human (for Non-Malignant Pain).

Source	Year	Baseline characteristics	Opioid			Results/Conclusion
			Type	Duration	Dosage [MEDD]	
el Daly (8)	1996	Rat	Morphine IP	7 days	2.4 mg/100 g daily	[ACTH] Control group = 480 pg/ml, Opioid group = 300 pg/mL Results indicate that morphine change HPA activity by acting on specific receptors in the hypothalamus
Aloisi et al. (9)	2009	{Observational study with drugs} - N=19 (hospitalized) - Male 4, Female 15	Morphine (epidural catheter)	15 days	10.8 mg/day	[Cortisol] Women : 49.2 ng/mL (baseline 155.1 ng/mL) Men : 10 ng/mL (baseline 142.7 ng/mL) These findings clearly show that morphine administration immediately affects gonadal hormones and cortisol
Rhodin et al. (10)	2010	{Case-control study} - N=59 - Male 23, Female 36 - Opioid group 39, Control group 20	Morphine PO	More than 1 year	Men: 159.6 mg/day Women: 133.2 mg/day	[DHEAS] Men : Control group 3.91 μ mol/L, Opioid group 3.52 μ mol/L Women : Control group 2.71 μ mol/L, Opioid group 1.56 μ mol/L Long-term treatment of chronic pain with strong opioids causes side effects that can be attributed to hormonal abnormalities
Policola et al. (13)	2014	{Case report} 18-year-old man with non-malignant pain	Morphine PO Tramadol PO	2 days	32 mg/day	[Cortisol] 15 nmol/L (normal range 180~620 nmol/L) Morphine therapy had caused profound suppression of his HPA and pituitary-gonadal axes
Abs et al. (11)	2000	{Case-control study} - N=93 - Male 40, Female 53 - Opioid group 73, Control group 20	Morphine (epidural catheter)	Mean 26 months	57.6 mg/day	[Urinary cortisol] Control group : mean 50.7 μ g/day, Opioid group : mean 36.0 μ g/day Of all patients receiving intrathecal opioids, the large majority of men and all women developed about 15% developed central hypocorticism
Müssig et al. (14)	2007	{Case report} 32-year-old woman with chronic pain syndrome	Hydromorphone PO	4 months	103.2 mg/day	[ACTH] 1.8 pmol/L (normal range 2.0~11.0) [Serum cortisol] 18 nmol/L (normal range 130~630) [24-h urinary free cortisol excretion] 18 nmol/24 h (normal range 33.6~252) Opioids play an important role in the inhibitory control of the HPA and the HPG axes. This is the first report of secondary adrenal failure and secondary amenorrhoea following hydromorphone treatment
Oltmanns et al. (12)	2005	{Case report} 64-year-old man with non-malignant pain	Fentanyl TD	2 years	145.2 mg/day	[After reduction fentanyl, 200 mcg to 100 mcg] Cortisol about 5 times increased, ACTH about 10 times increased Opiate medication may inhibit -in a life threatening way- the organism's ability to respond to physical, emotional or metabolic stressors

Table 1. Continued.

Source	Year	Baseline characteristics	Opioid			Results/Conclusion
			Type	Duration	Dosage [MEDD]	
Aloisi et al. (9)	2009	{Observational study with drugs} - N=40 - Male 12, Female 28	Transdermal buprenorphine	6 months	25.4 mg/day	{Cortisol} No difference {Free testosterone} Men : 5.09 pg/ml (baseline 12.02 pg/mL) Women : 0.92 pg/ml (baseline 1.26 pg/mL) The blood cortisol and androgen hormone deficiency was not present
Daniell (15)	2006	{Case-control study} - N=152 - Age 35~78 - Male 67, Female 85 - Opioid group (male 34, female 32), Control group (male 33, female 53)	Oxycodone PO Morphine PO Methadone PO Fentanyl TD	1 month ~7 years	at least 80 mg/day	{DHEAS below median value, %} Control group : 8%, Opioid group : 67% {DHEAS below lower limit (15 μ g/dL) of normal range, %} Control group : 1%, Opioid group : 29% DHEAS levels were lower in opioid consumers than in control subjects in a dose-related pattern
Daniell (16)	2008	{Case-control study} - N=73 - Only female 73 - (Ages 30~50) Opioid group 21, Control group 16 - (Ages 51~75) Opioid group 10, Control group 26	Methadone PO Oxycodone PO Morphine PO Fentanyl TD	Mean 2 years	at least 12 mg/day	{DHEAS, 30~50 years old} Control group : mean 113.3 μ g/dL, Opioid group : mean 51.2 μ g/dL {DHEAS, 51~75 years old} Control group : mean 66.5 μ g/dL, Opioid group : mean 33.9 μ g/dL Our observation document hypogonadotropic hypogonadism plus decreased adrenal androgen production in most women consuming sustained-action oral or transdermal opioids
Merza et al. (18)	2003	{Case-control study} - N=37 - Male 12, Female 25 - Opioid group 22, Control group 15		Mean 31 months	31.2 mg/day	{Cortisol level (30 minutes) after CRH test} Control group : 815 nmol/L, Opioid group : 731 nmol/L Oral opioid treatment was not associated with abnormal pituitary function
Daniell (17)	2008	{Case-control study} - N=44 - Opioid-naive group - Long-term opioid use group		1 day		{Cortisol, opioid-naive group} Control group : 36.1 μ g/dL, Opioid group : 21.3 μ g/dL {Cortisol, Long-term opioid use group} : no difference Data suggest that the pattern of lower cortisol levels following parenteral opioid administration in opioid-naive patients may not be present in patients with a recent history of long-term opioid use

ACTH: adrenocorticotrophic hormone, CRH: corticotropin-releasing hormone, DHEAS: Dehydroepiandrosterone, HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal, HPG: hypothalamic-pituitary-gonadal, IP: intraperitoneal, MEDD: morphine-equivalent daily dose by Edmonton Zone Palliative Care Program, PO: per oral, TD: transdermal.

200 μ g를 사용해온 노인 남성에게서 시행한 부신피질 자극호르몬 유리호르몬 검사에서 혈액 중의 부신피질 자극호르몬과 코티솔 레벨의 감소 및 반응 저하를 볼 수 있었다. 환자는 허리 통증 이외에 신체적 검사상 축

동, 혈압저하 등의 소견을 보이고 있었다. 2년 동안 사용하던 경피적 펜타닐 제제를 200 μ g에서 100 μ g로 감량하였고, 후에 시행한 혈액 검사상에서 코티솔 수치는 약 5배 증가, 부신피질자극호르몬은 약 10배 증가한 결

과를 보였으며, 부신피질자극호르몬 분비촉진 호르몬 자극 검사(corticotropin releasing hormone test, CRH test)에서도 펜타닐 제제 감량 후 ACTH (Adrenocorticotropic) 상승 폭이 더 컸다. 이러한 결과를 통해 만성적인 펜타닐의 사용이 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능을 억제하는 것을 추측할 수 있다(12).

또 다른 증례보고에서는 심각한 다리 통증을 호소하는 18세 남자 환자에게 수술 후 통증 조절을 위해 3 mg 모르핀을 정주하였고, 60 mg의 경구용 모르핀과 100 mg의 경구용 트라마돌을 복용하도록 하였고 다음 날도 통증 조절을 위해 50 mg의 경구용 모르핀과 100 mg의 경구용 트라마돌을 복용하도록 한 후 부신기능을 측정하였다. 3일째 되는 날 혈액 검사에서 혈중 코티솔과 테스토스테론을 측정한 결과 코티솔은 15 nmol/L (참고치: 180~620)로 테스토스테론은 0.4 nmol/L (참고치: 8.4~28.7) 미만으로 감소하는 결과를 볼 수 있었다. 저자는 위와 같은 결과가 모르핀의 사용이 시상하부-뇌하수체-부신 축과 시상하부-뇌하수체-성선 축의 기능의 억압함으로 인해 나타났을 것이라고 결론지었다(13).

특이병력 없는 환자들에게서 시행된 연구들에서도 마약성 진통제 중 하이드로몰폰의 사용이 부신기능의 저하를 보인다는 결과들도 있다. 혈액종양학적인 검사 및 생화학적인 검사에서 특이 이상소견이 없었던 만성 통증증후군(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, revised, DSM-III-R)을 진단받은 환자에게 4달 동안 하이드로몰폰 32 mg 경구 하루 2회 투여하였고, 4달 후 시행한 혈액검사에서 부신피질자극호르몬은 1.8 pmol/L (참고치 2.0~11.0), 코티솔 18 nmol/L (참고치 130~630)로 감소하였으며 소변을 통해 측정된 코티솔 수치는 18 nmol/24 h (참고치 33.6~252)로 감소해 있었다. 마약성 진통제 치료를 중단한 이후 코티솔 및 부신피질자극호르몬의 수치는 정상 수준을 회복하였다(14).

수술 후 통증, 환상통, 지속적인 두통 등 비암성 통증으로 최소 한달 이상 마약성 진통제를 복용하고 있던 남녀환자들을 대상으로 시행된 연구에서도 마약성 진통제로 인한 DHEAS로 측정되는 부신 안드로겐 생산이 약물 의존적으로 감소하였음을 보여주었다. 대상군은 경구용 옥시코돈, 경구용 모르핀, 경구용 메타돈, 경피적 펜타닐 제제를 사용하였고, 기간은 1달부터 7년 사이였으며 용량은 메타돈 기준으로 최소 20 mg 이상이었다. 마약성 진통제 사용군과 대조군 모두 혈액검사를 통해 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(Dehydroe-

piandrosterone Sulfate, DHEAS)를 측정하였고 중간 참고치 기준 밑으로 마약성 진통제 사용군은 67%, 대조군은 8% 정도 분포하였으며, 참고치의 최저값 기준(15 μ g/dL)으로 마약성 진통제 사용군은 29%, 대조군은 1% 최저값 아래에 분포하고 있었다(15).

만성적인 비암성 통증으로 경구용 또는 경피적 마약성 진통제(메타돈, 옥시코돈, 모르핀, 펜타닐)를 평균 2년 동안 사용하던 30세에서 75세 사이의 여성들을 대상으로 시행된 연구에서도 마약성 진통제로 인한 부신기능의 부전을 볼 수 있었다. 호르몬 분석은 테스토스테론, 자유 테스토스테론, 에스트라디올, DHEAS를 포함하였고, 결과는 30세에서 50세까지의 환자군에서 대조군의 DHEAS 수치가 평균 113.3 μ g/dL, 마약성 진통제 사용군은 51.2 μ g/dL로 측정되었고 51세에서 75세까지의 환자군에서 대조군의 DHEAS 수치는 66.5 μ g/dL, 마약성 진통제 사용군은 33.9 μ g/dL로 마약성 진통제를 사용한 군에서 낮은 값을 보였다(16).

다발성 골절 치료 및 주요 수술 후 통증 관리 등으로 중환자실에 입원해 있는 환자들을 대상으로 시행한 연구에서는 짧은 기간 동안(1일 이내) 마약성 진통제 사용에 따른 코티솔 수치의 변화를 살펴보았다. 환자군은 기존에 마약성 진통제를 사용했던 군과 한번도 사용하지 않은 군으로 나누었으며 각각 군은 짧은 기간(1일 이내) 마약성 진통제를 사용하지 않은 군(대조군)과 비교하였다. 결과는 기존에 마약성 진통제를 사용했던 군은 대조군과 코티솔 수치에 있어서 의미있는 차이를 보이지 않았지만, 한번도 마약성 진통제를 사용하지 않았던 군은 대조군에 비해 코티솔 수치의 의미있는 감소를 보이고 있었다. 마약성 진통제를 사용하던 군은 대조군에 비해 코티솔 수치가 36.1 μ g/dL (대조군) 대 21.3 μ g/dL (opioid 사용군)로 대조군에 비해 낮은 값을 보였다(17).

대부분의 마약성 진통제의 사용이 부신기능부전과 연관이 있지만 경피적 부프레노르핀으로 통증조절을 받던 환자군에게서는 부신기능의 부전을 보이지 않았다는 연구 결과도 있다. 만성통증을 호소하던 남녀 환자 40명에게 약 6개월 동안 경피적 부프레노르핀 35 μ g/h으로 통증 조절 요법 후 시행한 혈액학적 검사에서는 코티솔 수치의 감소를 보이지 않았고 유리형 테스토스테론 수치가 여성의 경우 기준치 1.26 pg/mL에서 6개월 후 0.92 pg/mL으로 남성의 경우 기준치 12.02 pg/mL에서 5.09 pg/mL으로 감소하였으나 의미있는 감소 수준은 아니었다(9).

총 37명의 만성통증을 호소하는 환자들을 대상으로

시행된 연구에서도 경구용 마약성 진통제의 사용과 비정상적인 호르몬 수치와 관련이 없다고 결론지었다. 환자군 중 22명은 마약성 진통제로 통증조절을 받고 있었고(평균 31개월), 15명은 비마약성 진통제로 조절을 받고 있었다. 마약성 진통제로 조절을 받고 있던 군은 MEDD 기준으로 31.2 mg/day이었다. 부신피질자극호르몬 검사를 시행하였으며 30분 후 채취한 코티솔 수치에서 두 군 모두 코티솔의 수치가 상승하였으나 마약성 진통제를 사용한 군은 731 nmol/L, 비마약성 진통제를 사용한 군은 815 nmol/L로 마약성 진통제를 사용한 군에서 더 낮은 값을 보였으나 의미있는 수준은 아니었고 그 밖에 성장호르몬과 갑상선 호르몬, 프로락틴 등도 의미있는 차이를 보여주지 못하였다(18).

3. 암성 통증

암환자들을 대상으로 진행된 몇몇 연구들에서도 마약성 진통제의 사용과 부신기능부전의 관계를 볼 수 있다(Table 2). 암환자들은 일반 환자에 비해 통증 외에 오심, 구토, 식욕감소, 기립성 저혈압 등 비특이적인 증상을 일반 병동 환자들에 비해 자주 호소하며, 진행성 암으로 인한 전신적 쇠약 상태이기 때문에 부신기능부전

과 기타 다른 질환의 진행 및 변화 여부를 감별하기가 쉽지 않다. 말기암환자에게 있어서 일차적인 부신기능부전은 부신의 절제 혹은 림프종 등의 부신전이로 인한 결과로 나타나는 경우가 많으며, 특히 폐암, 유방암, 대장암, 신장암 등에서 흔한 샘종암을 진단받은 환자의 약 22%에서 부신전이가 있으며, 원발암의 원격전이가 있는 환자의 약 1/3에서 부신기능부전이 발견되었고, 비인두암에 대해 방사선 치료를 받은 환자의 약 21%에서 부신기능감소가 있는 것으로 나타났다. 또한 스테로이드 생산 종양 제거술을 받은 환자나 림프종을 진단받은 환자가 항암치료를 받은 경우에도 급성 부신기능부전이 발생할 수 있다고 알려져 있다(19).

미만성 거대 B림프종을 진단받고 면역항암치료를 받았던 64세 남성에게서 마약성 진통제 요법 후에 부신기능부전이 나타난 증례보고도 있다. 환자는 면역항암치료 후 다발성 통증으로 인해 경피적 펜타닐 75 µg/h으로 통증 치료를 시작하였고, 당시 이른 아침 코티솔은 563 nmol/L였다. 약 6개월 후 환자는 미만성 출혈, 지속적인 저혈압, 피로, 성욕감퇴 등의 증상으로 입원하게 되었고, 입원 후 시행한 코티솔 수치는 156 nmol/L, 자유테스토스테론 수치는 15 pmol/L (참고치 31~142 pmol/L)

Table 2. Recent Studies of Adrenal Insufficiency or Gonadal Insufficiency Associated with Opioid Therapy : Human (for Malignant Pain).

Source	Year	Baseline characteristics	Opioid			Results/Conclusion
			Type	Duration	Dosage [MEDD]	
Schimke (20)	2009	{Case report} 64-year-old man with diffuse large B cell lymphoma	Fentanyl TD	6 months	54.4 mg/day	{Cortisol} Before opioid use : 563 nmol/L, 6 months later opioid use : 156 nmol/L Opiates should be added to the list of differential diagnoses to be considered with secondary adrenal insufficiency
Rajagopal et al. (21)	2004	{Case-control study} - N=40 - Only male 40 - Opioid group 20, Control group 20		1 year	at least 200 mg/day	{Testosterone median value} Control group : 399.5 nmol/L, Opioid group : 145 nmol/L {FSH median value} Control group : 5.3 IU/L, Opioid group : 2.85 IU/L {LH median value} Control group : 4.2 IU/L, Opioid group : 1.8 IU/L Survivors of cancer who chronically consumed opioids experienced symptomatic hypogonadism with depression, fatigue, sexual dysfunction

FSH: follicle stimulating hormone, LH: Luteinizing Hormone, MEDD: morphine-equivalent daily dose by Edmonton Zone Palliative Care Program, TD: transdermal.

로 감소되어 있었다. 경피적 펜타닐 요법을 중단하고 경구용 모르핀으로 진통제를 바꾸었고, 코티솔 보충 치료도 함께 진행하여 환자는 성욕 감퇴, 성기능 저하 등의 저코티솔혈증으로 인한 증상들이 사라지고 코티솔 수치도 447 nmol/L로 회복되었다. 그러나 외래 진료를 통한 경과 관찰을 하던 중 심각한 변비로 인해 다시 경구용 모르핀 제제를 경피적 펜타닐 제제로 바꾸었으며, 코티솔 보충요법은 지속하지 않았다. 4개월 뒤 환자의 코티솔 수치는 35 nmol/L로 감소되어 있었고 펜타닐 요법을 다시 중단 후 코티솔 보충요법을 시행한 결과 4개월 뒤 350 nmol/L로 코티솔 수치가 회복되었다(20).

암 진단을 받은 후 각종 치료(수술, 항암 치료, 방사선 치료, 호르몬치료 등)를 받고 지속적인 신경병증성 통증을 호소하는 생존 환자들을 대상으로 시행한 연구에서는 부신기능부전에 관한 언급은 없었지만 성신기능부전에 따른 성호르몬의 부족 현상이 나타날 수 있음을 밝히고 있다. 대상 환자군은 각각 폐암, 육종, 두경부암, 소화기계암, 림프종 등을 진단받았으며, 지속적인 통증으로 1년 이상 MEDD 기준 200 mg 이상의 마약성 진통제를 사용해왔고 마약성 진통제의 종류는 환자 개개인마다 다양한 종류였다. 분석 결과 암 진단을 받은 후 신경병증성 통증을 호소하고 있으나 마약성 진통제를 사용하지 않았던 대조군에 비해 테스토스테론 수치는 평균 399.5 nmol/L에서 145 nmol/L로 감소하였으며, 여포자극호르몬(Follicle Stimulating Hormone, FSH)은 5.3 IU/L에서 2.85 IU/L로, 황체형성호르몬(Luteinizing Hormone, LH)은 4.2 IU/L에서 1.8 IU/L로 감소하였고, 대조군에 비해 심한 우울감과 피로, 성기능 저하 증상을 보이고 있었다(21).

그러나 전신전이를 동반한 말기암환자, 특히 완화의료를 받고 있는 환자들을 대상으로 시행된 마약성 진통제와 부신기능과의 관계에 대한 연구는 현재 시행된 바가 없다.

4. 부신기능의 측정

지속적인 마약성 진통제의 사용은 최소 한달 이상만 지속되어도 부신기능에 악영향을 줄 수 있는데(21), 이는 성 호르몬, 성장 호르몬, 코티솔, 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 감소 등으로 나타난다(11). 이 중 코티솔이 감소되는 기전은 마약성 진통제가 코르티코트로핀에 대한 코티솔의 반응을 떨어뜨림으로써 나타난다(22). 부신에서 분비되는 주요 안드로젠은 디하이드로에피안드로스테론(DHEA), 디하이드로에피안

드로스테론 설페이트, 안드로스텐다이온 등이 있는데, 이 중 DHEAS는 상대적으로 약한 안드로젠이지만 디하이드로에피안드로스테론, 안드로스텐다이온보다 혈액 속에 많이 분포하여 있기 때문에 부신기능을 측정하기에 좋은 표지자라고 할 수 있다(23).

DHEAS는 DHEA의 대사산물로서, DHEA의 설페이트 에스터 형태이다. 혈액 속에 대부분의 DHEA는 DHEAS 형태로 존재하고 있으며, DHEA와 코티솔이 이른 아침에 최고 농도를 보이는 반면, DHEAS의 농도는 일중 변동이 거의 없어 부신기능의 표지로 사용될 수 있다(24). DHEAS와 코티솔은 모두 부신기능 측정에 이용될 수 있지만, DHEAS가 코티솔 레벨보다 부신기능부전을 예견하는데 좀 더 민감한 것으로 알려져 있다(15). 또한 DHEAS는 연령이 높아짐에 따라 점차 감소하는 경향이 있으며 남성에게서, 흡연자에게서 상대적으로 높은 값을 가진다. Dilantin 또는 carbamazepine과 같은 약물 그리고 비강흡입용 혹은 전신적 스테로이드 제제의 사용하는 경우, collagen-vascular disease를 앓고 있는 경우에 낮은 값을 보이는 것으로 알려져 있다(15).

그리고 부신기능의 저하는 혈당 조절 능력을 떨어뜨려 저혈당증에 쉽게 빠질 수 있어 어지러움, 구역, 구토 등의 증상을 일으킬 수 있으며, 미네랄로코르티코이드의 분비 저하가 일어나 탈수, 저혈량증, 저혈압, 기립성 저혈압 등이 나타날 수 있고, 전해질 검사 상 저나트륨혈증, 고칼륨혈증도 보일 수 있다(25). 따라서 의심되는 환자들에게 DHEAS, 코티솔뿐만 아니라 혈당, 혈압 및 전해질의 측정이 부신기능부전 여부를 판단하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

부신기능부전은 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있고, 부신기능부전으로 인해 나타날 수 있는 증상은 비특이적 증상이 대부분이다. 말기암환자에게 있어 부신기능의 부전이 의심되는 상황이 왔을 때 이를 감별하기는 쉽지 않기 때문에 말기암환자들이 부신기능부전의 의심되는 위험 요소가 있을 경우 혈액 검사를 통해 부신기능을 측정해 볼 필요성이 있다(Table 3).

완화의료병동에 입원해 있는 말기암환자들은 타병동에 입원해 있는 환자들에 비해 검사의 횟수 및 종류가 적은 편이어서 부신기능 및 부신기능부전을 확인할 수 있는 방법에 제한점이 있다. 따라서 저자들은 문헌 고찰 및 경험 사례를 통해 간단하고 명확한 부신기능부전을 측정할 수 있는 지표로서 DHEAS 및 이른 아침 채취한 코티솔 수치를 측정함으로써 부신기능의 측정방법을 간소화 하였다.

Table 3. The Medical Conditions Related to Adrenal Insufficiency or Adrenal Deficiency.

- Using of chronic opioid therapy in cancer pain
- Symptoms and signs in patients with suspected adrenal insufficiency
 - General weakness
 - Fatigue
 - Lack of energy or stamina
 - Anorexia
 - Nausea/Vomiting
 - Myalgia or joint pain
 - Dizziness
 - Depression
 - Delirium
 - Hyponatremia
 - Hyperkalemia
 - Hypotension
- Adrenal gland metastasis from primary cancer
- Adrenalectomy state

결 론

말기암환자는 대부분 만성적인 통증을 마약성 진통제로 조절받고 있으며, 기존의 연구 결과를 참고하였을 때 대부분의 마약성 진통제가 부신기능을 저하시키기 때문에 이와 관련하여 마약성 진통제를 사용하고 있는 말기암환자들의 부신기능 측정이 중요하며, 향후 마약성 진통제의 용량이나 사용 기간뿐만 아니라 마약성 진통제의 종류에 따른 부신기능과의 연관성에 대한 연구도 필요하다고 생각한다. 또한 DHEAS 및 cortisol로 측정된 부신기능 저하가 관찰된 환자군에게 있어 향후 호르몬 보충 요법도 예후 및 삶의 질 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 예상된다.

요 약

치료 불가능한 암환자들은 전신적 쇠약 이외에 피로와 에너지 상실, 무력감, 식욕부진 및 통증 등이 주요 증상으로 알려져 있으며, 이러한 증상들은 부신기능부전으로 인한 증상들과 매우 유사한 양상을 보인다. 부신기능부전으로 인한 증상들은 가벼운 증상부터 생명을 위협하는 증상까지 다양하게 나타날 수 있으며, 이러한 부신기능부전은 다양한 원인에 의해 나타난다. 완화의료병동에 입원 중인 말기암환자들 중 중등도 이상의 통증을 호소하는 환자들은 마약성 진통제를 사용하여 통증 조절을 받고 있는데, 이러한 마약성 진통제의 사용은 부신기능에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 동물 및 비암성 통증을 호소하는 환자 대상으로 여러

연구들이 시행되었으며 대부분의 연구에서 마약성 진통제로 인해 부신기능의 저하가 나타났음을 보여주었다. 그러나 아직 암환자를 대상으로 한 마약성 진통제로 인한 부신기능의 저하에 대한 연구 결과는 드물다. 마약성 진통제로 통증 조절을 받고 있는 완화의료병동에 입원한 말기암환자들의 부신기능을 측정함으로써 마약성 진통제의 종류, 사용기간 및 용량과 부신기능의 관계를 파악하고 이에 따른 대증치료 및 호르몬 보충요법은 환자들의 예후 및 삶의 질 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

중심단어: 부신기능부전, 마약성 진통제, 디하이드로에피안드로스테론, 하이드로코티손

REFERENCES

1. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34:94-104.
2. Addison Disease; adrenal gland disorders [Internet]. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp.; c2007. [cited 2014 Jun 14]. Available from: http://www.merckmanuals.com/home/hormonal_and_metabolic_disorders/adrenal_gland_disorders/addison_disease.html.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia, PA:Saunders/Elsevier;2007. Table 20-7.
4. Pediatric adrenal insufficiency (Addison Disease) [Internet]. New York, NY: Medscape; 2007. [cited 2014 Jun 20]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/919077>.
5. Pain control in palliative care [Internet]. Welwyn Garden City: EMIS Professional Pub.; 2012. [cited 2014 Jun 20]. Available from: <http://www.patient.co.uk/doctor/pain-control-in-palliative-care>.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, NHS Quality Improvement Scotland. Control of pain in adults with cancer : a national clinical guideline. SIGN guideline, Series Number 106. Edinburgh:Scottish Intercollegiate Guidelines Network;2008.
7. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions (Great Britain). Opioids in palliative care : safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Clinical guideline (National Institute for Clinical Excellence (Great Britain), Series Number 140. Cardiff:National Collaborating Centre for Cancer;2012.
8. el Daly ES. Influence of acute and chronic morphine or stadol on the secretion of adrenocorticotrophin and its hypothalamic releasing hormone in the rat. *Life Sci* 1996;59:1881-90.
9. Aloisi AM, Aurilio C, Bachiocco V, Biasi G, Fiorenzani P, Pace

- MC, et al. Endocrine consequences of opioid therapy. *Psycho-neuroendocrinology* 2009;34 Suppl 1:S162-8.
10. Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010;26:374-80.
 11. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2215-22.
 12. Oltmanns KM, Fehm HL, Peters A. Chronic fentanyl application induces adrenocortical insufficiency. *J Intern Med* 2005;257:478-80.
 13. Policola C, Stokes V, Karavitaki N, Grossman A. Adrenal insufficiency in acute oral opiate therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014;2014:130071.
 14. Müssig K, Knaus-Dittmann D, Schmidt H, Mörike K, Häring HU. Secondary adrenal failure and secondary amenorrhoea following hydromorphone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:604-5.
 15. Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain* 2006;7:901-7.
 16. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008;9:28-36.
 17. Daniell HW. Opioid contribution to decreased cortisol levels in critical care patients. *Arch Surg* 2008;143:1147-8.
 18. Merza Z, Edwards N, Walters SJ, Newell-Price J, Ross RJ. Patients with chronic pain and abnormal pituitary function require investigation. *Lancet* 2003;361:2203-4.
 19. Ihde JK, Turnbull AD, Bajorunas DR. Adrenal insufficiency in the cancer patient: implications for the surgeon. *Br J Surg* 1990;77:1335-7.
 20. Schimke KE, Greminger P, Brändle M. Secondary adrenal insufficiency due to opiate therapy - another differential diagnosis worth consideration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:649-51.
 21. Rajagopal A1, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004;100:851-8.
 22. Lee C, Ludwig S, Duerksen DR. Low-serum cortisol associated with opioid use: case report and review of the literature. *Endocrinologist* 2002;12:5-8.
 23. Colameco S, Coren JS. Opioid-induced endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc* 2009;109:20-5.
 24. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), serum [Internet]. Rochester, MN: Mayo Medical Laboratories; 2012. [cited 2014 Jul 20]. Available from: http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/setup.php?unit_code=8493&format=pdf.
 25. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93.