

# 암환자의 마약성 진통제에 대한 신체적 의존을 경피적 Buprenorphine 패치를 통해 성공적으로 치료한 증례보고

고세일, 김정훈\*, 이경원\*, 강정훈\*

경상대학교 의과대학 창원경상대학교병원 혈액종양내과, \*경상대학교 의과대학 내과학교실

## Successful Treatment with Transdermal Buprenorphine Patch in Opioid-Dependent Cancer Patients: Case Series

Se-Il Go, M.D., Jung Hoon Kim, M.D.\*, Gyeong-Won Lee, M.D., Ph.D.\*  
and Jung Hun Kang, M.D., Ph.D.\*

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, Changwon, \*Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Opioid aberrant behavior is an emerging problem as strong opioid is increasingly used to alleviate cancer pain in patients with cancer. Although the treatment of opioid addiction and physical dependence for non-cancer pain is well known, few studies have been conducted with cancer patients, particularly in the Korean population. Presented here are ten cases of cancer patients who were physically dependent on strong opioid and successfully treated with a partial mu-opioid receptor agonist, buprenorphine. This is the first report showing the efficacy of transdermal buprenorphine as a treatment for physical dependence on opioid medication in cancer patients.

**Key Words:** Opioid analgesics, Cancer pain, Opioid-related disorders, Buprenorphine

Received June 1, 2018  
Revised October 26, 2018  
Accepted October 30, 2018

**Correspondence to**  
Jung Hun Kang

Division of Hematology-Oncology,  
Department of Internal Medicine,  
Gyeongsang National University  
School of Medicine, 79 Gangnam-ro,  
Jinju 52727, Korea  
Tel: +82-55-750-8063  
Fax: +82-55-758-9122  
E-mail: newatp@naver.com

### 서론

암성 통증은 암과 관련된 가장 흔한 증상들 중 하나로서, 전체 암환자 중 50% 이상이 암성 통증을 경험하는 것으로 보고되었다(1). 조절되지 않는 암성 통증은 그 자체로 암환자의 고통을 증가시킬 뿐만 아니라 삶의 질 감소, 사회적 상호작용 억제, 항암치료에 대한 순응도 저하, 불량한 예후로 이어진다(2,3). 이에 따라 강한 마약성 진통제를 경도의 암성 통증부터 선제적으로 적용하는 방법이 최근 권장되고 있다(4).

암성 통증의 치료 강조에 따른 마약성 진통제 사용이 증가하면서 이에 따른 반작용으로 마약성 진통제 관련 이상행동(opioid

aberrant behavior)의 문제가 대두되었다. 암환자에서 마약성 진통제 중독 유병률은 최대 7.7%까지 보고된 바 있다(5). 마약성 진통제 관련 이상행동 중 실제 임상에서 중요하게 다루어지는 개념은 정신적 의존인 중독(addiction)과 신체적 의존(physical dependence)이다. 전자는 약제에 대한 갈망, 강박적인 약제 사용, 해로움에도 불구하고 지속적으로 약제를 사용하는 행위에 의해 특징지어지며, 후자는 갑작스런 약제 감량 및 중단 혹은 해당 약제에 대한 길항제 투여 후 금단후증군(abstinence syndrome)이 발현되는 것으로 정의할 수 있다(6). 해당 마약성 진통제의 감량, 중단 및 심리사회적 지지 요법의 병행은 중독 치료의 근간을 이룬다. 그러나 마약성 진통제의 갑작스런 중단은 마약성 진통제

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 by Korean Society for Hospice and Palliative Care

에 대한 강한 갈망과 금단증상을 유발함으로써, 마약성 진통제의 지속적인 사용을 야기할 수 있다. 따라서 금단증상 및 신체적 의존을 조절하기 위해 methadone, buprenorphine과 같은 약제 사용이 권고되고 있다(7).

국내 암환자를 대상으로 한 마약성 진통제 관련 이상행동에 대한 연구는 부족한 상황이다. 본 연구에서는 경피적 buprenorphine 패치를 통해 암환자의 마약성 진통제에 대한 신체적 의존을 조절했던 증례들을 보고하고자 한다(IRB No.-GNUH 2018-05-015).

## 증례

2014년 11월부터 2018년 5월 사이에 경상대학교병원에서 암성 통증을 조절하기 위해 처방된 마약성 진통제에 대한 신체적 의존을 진단 받고 buprenorphine 패치를 처방 받은 10명의 암환자들을 대상으로 조사하였다(Table 1). 환자들의 중앙 연령은 58세였고(범위: 50~72세) 10명 중 7명이 남성이었다. 10명 중 7명이 수술, 동시항암화학방사선요법과 같은 근치적 목적의 국소 치료를, 나머지 3명은 항암화학요법을 시행 받은 후 추적 관찰 중이었다. 이들 중 폐암환자 1명을 제외하고는 잔존암의 증거가 보이지 않는 상태였다. 음주력 및 흡연력은 각각 8명에서 나타났고 모든 환자에서 적어도 둘 중 하나 이상의 이력을 가지고 있었다. 마약 및 향정신성의약품의 사용력이 보고되었거나 정신과적 질환을 진단 받은 환자는 없었다.

신체적 의존을 유발한 마약성 진통제를 성분 별로 나열할 때 fentanyl(5명), oxycodone(3명), morphine 및 tramadol(각 1명) 순으로 빈도가 높았으며, 지속성 제제로 인한 경우가 7명, 속효성 제제로 인한 경우가 3명의 환자에서 보고되었다. Buprenorphine 패치 적용 직전에 투여 되었던 원인 마약성 진통제의 중앙 morphine equivalent daily dose (MEDD)는 50 mg/day(범위: 10~90 mg/day)였으며, 중앙 투여 기간은 5.9개월(범위: 3.1~75.1개월)이었다. 의료진 혹은 환자 자의에 의해 원인 마약성 진통제를 감량(1, 2, 4, 10번 증례) 혹은 중단하였을 때(3, 5, 6, 7, 8, 9번 증례) 최소 한 가지 이상의 금단증상이 발현된 이력이 있었다. 금단증상으로는 무력감, 발한, 압과 관련 없는 전신통 혹은 근육통이 각각 6례씩 관찰되었고, 그 외 불안(3례), 오한(2례), 불면(2례), 설사(1례) 등이 보고되었다. 2명의 환자에서(8, 10번 증례) 마약성 진통제에 대한 갈망, 강박적 사용을 보여 정신적 의존을 동반하고 있는 것으로 판단되었다. 10번 증례의 경우 정신건강의학과 자문을 통해 중등도의 단극성 주요우울장애가 동반되었음이 확인되어 duloxetine이 처방 되었으며, DSM-V 기준으로 중증의 opioid use disorder로 진단되었다. 8번 증례의 경우

별도의 정신건강의학과 협진은 시행되지 않았다.

의료진은 상기 환자들에게 원인 마약성 진통제를 중단하게 하고, 신체적 의존에 대한 병식, 치료가 필요한 이유, 치료를 통해 이를 극복할 수 있음을 강조하여 상담하였다. 또한 마약성 진통제의 감량 및 중단만으로는 신체적 의존의 치료가 어렵다고 판단하여 buprenorphine 패치를 처방하였고 이후 금단증상이 발현될 경우 환자 별 증상에 따라 비스테로이드성 소염진통제, 아세트아미노펜, 항우울제 등의 보조 약제로 조절하게 하였다. 금단증상의 빈도 및 강도가 감소함에 따라 buprenorphine 패치 용량을 점차적으로 감량하여 중단하였다. Buprenorphine 패치의 중앙 시작 용량은 10 ug/hour(범위: 5~20 ug/hour)였으며, 중앙 부착 기간은 1.1개월(범위: 0.4~3.4개월)이었다. Buprenorphine 패치와 관련된 부작용은 보고되지 않았으며, 이후 10명의 환자 모두 의존성을 보인 마약성 진통제를 성공적으로 중단한 채로 경과 관찰할 수 있었다.

## 고찰

약제에 대한 중독을 포함한 의존성은 약제의 작용 시간이 빠를수록, 약제에 대한 노출 빈도가 많아질수록 위험성이 높아진다(8). 최근 국내에서 이러한 조건을 만족시키는 속효성 펜타닐 제형들이 발매되면서 국내 의료진 사이에 마약성 진통제 관련 이상행동에 대한 우려가 대두되었다(9). 마약성 진통제에 신체적 의존성을 보이는 암환자들은 해당 약제의 점진적인 감량, 적절한 심리사회적 지지 요법, 의료진과 환자 간 원활한 의사소통을 통해 일차적으로 관리 받아야 한다. 본 증례 보고는 이러한 방법만으로는 치료가 어려웠던 신체적 의존을 가진 암환자에서 buprenorphine 패치를 통해 마약성 진통제를 중단할 수 있는지를 알기 위해 기술되었다. 신체적 의존은 비교적 짧은 기간 동안 마약성 진통제를 사용한 경우에서도 발현되는데(5), buprenorphine 패치는 마약성 진통제 사용 기간에 관계 없이 신체적 의존을 치료하는데 있어서 효과적이었다. 마약성 진통제에 의존성을 보이는 환자에 대한 buprenorphine 치료의 효과는 이미 입증되어 있지만(10), 암환자에 대한 보고는 극히 드물다(11). 특히 본 사례들처럼 패치 제형으로 치료를 한 경우는 저자들의 연구가 처음이다.

정신적 의존과 신체적 의존은 약제에 대한 중독에 기여하는 주된 요인이나, 병태생리학적 기전은 서로 다르다. 정신적 의존은 피질변연계(corticolimbic system) 도파민 경로가 주로 관여하는 것으로 알려져 있다. 반복적인 약제에 대한 노출은 복측피개영역(ventral tegmental area)으로부터 전전두엽피질(prefrontal cortex), 선조체(striatum), 편도체(amygdala)로의 도파민 분비를 촉

Table 1. Summary of Patients.

Case	Sex	Age	Cancer type	Stage	Treatment history	Risk factor	Offending opioid			Abstinence symptoms	Psychologic dependence	Transdermal buprenorphine			
							Type	Route	MEDD, mg/d			Duration of use, month	Duration, month	Dose, ug/h	Adjunctive therapy
1	F	58	Rectum	I	Surgery, adjuvant CRT/CTX	Alcohol, smoking	Oxycodone, ER	PO	80	3.4	Anxiety, asthenia	No	0.69	10	No
2	M	72	Rectum	II	Surgery, adjuvant CTx	Smoking	Morphine, ER	PO	90	5.8	Chill, anxiety	No	0.95	20	No
3	M	63	Rectum	III	Surgery, adjuvant CRT/CTX	Alcohol, smoking	Oxycodone, IR	PO	10	3.1	Insomnia	No	1.84	10	AAP
4	M	52	H&N	II	Surgery, adjuvant CRT	Smoking	Fentanyl, ER	TD	74	24.5	Sweating, general aches	No	1.05	5	No
5	M	59	H&N	IV	Definitive CRT	Alcohol	Fentanyl, ER	TD	74	4.6	Sweating, asthenia	No	0.62	20	NSAID, AAP
6	M	56	H&N	III	Definitive CRT, surgery	Alcohol, smoking	Fentanyl, ER	TD	24	18.6	Sweating, myalgia, asthenia	No	1.35	10	NSAID
7	M	58	Lung	III	Definitive CRT	Alcohol, smoking	Tramadol, ER	PO	20	6	Sweating, myalgia, chill	No	0.43	10	NSAID, AAP
8	F	72	Bladder	IV	CTX	Alcohol	Fentanyl, IR	SL	26	18.2	Sweating, asthenia, diarrhea, general aches	Yes	1.41	10	NSAID
9	F	53	Stomach	IV	CTX	Alcohol, smoking	Oxycodone, IR	PO	10	4.9	Sweating, general aches, asthenia	No	1.15	10	No
10	M	50	Pancreas	II	CTX	Alcohol, smoking	Fentanyl, ER	TD	74	75.1	General aches, insomnia, asthenia, anxiety	Yes	3.42	20	Antidepressant

MEDD: morphine equivalent daily dose, F: female, M: male, H&N: head and neck, CRT: chemoradiotherapy, CTx: chemotherapy, ER: extended-release, IR: immediate-release, PO: per os, TD: transdermal, SL: sublingual, AAP: acetaminophen, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug.

진시키며, 이는 보상에 대한 학습 행동을 강화시킨다(12). 마약성 진통제는 일반적인 자극에 비해 훨씬 많은 양의 도파민이 더욱 긴 기간 동안 분비되게 하며, 반복적으로 투여 되더라도 도파민 분비에 대한 내성이 발현하지 않는다(12). 따라서 마약성 진통제에 대한 정신적 의존은 도파민 경로에 관련된 약제를 사용하여 치료하는 것을 고려할 수 있다(13). 반면 신체적 의존은 노르아드레날린 계통의 항진과 관련 있는 것으로 알려져 있다. 마약성 진통제 투여는 청반(locus coeruleus)에 위치한 신경세포 내에서의 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 생성을 억제하며 결과적으로 노르아드레날린의 분비를 감소시킨다. 마약성 진통제가 만성적으로 투여될 경우 이러한 노르아드레날린 분비 억제 효과에 내성이 발현하여 청반에 위치한 신경세포의 활성도가 항진된다. 이 때 마약성 진통제 투여가 갑작스럽게 중단되어 노르아드레날린 분비 억제가 이루어지지 않는다면, 항진된 신경세포는 많은 양의 노르아드레날린을 분비하게 되어 결국 금단증상이 나타나게 된다(14,15).

마약성 진통제를 더 이상 사용할 필요가 없을 때, 마약성 진통제의 점진적 감량은 해당 약제에 대한 신체적 의존을 예방하고 극복하기 위한 일반적인 원칙이다. 그러나 점진적인 감량 도중 발현되는 금단증상으로 인해 마약성 진통제를 재사용하는 경우가 발생할 수 있다(7,16). 무-아편양 수용체 작용제의 사용은 이러한 금단증상을 단계적으로 경험하며 완화시킴으로써 원인 마약성 진통제의 원활한 중단을 가능하게 한다(17). Buprenorphine은 부분 무-아편양 수용체 작용제로써 완전 작용제인 methadone에 비해 유도기에서 금단증상이 더 자주 발현될 수 있고 유지율도 다소 낮으나, 치료 중단 후 금단증상은 덜 발생하며 천정 효과의 존재로 인해 과량 투여로 인한 독성이 상대적으로 적어 외래 중심의 치료가 가능하다는 점이 장점이다(18).

Buprenorphine의 광범위한 간 초회통과 효과 및 낮은 생체이용률로 인해, 미국, 유럽에서는 주로 설하정 형태의 buprenorphine이 마약성 제제에 의한 신체적 의존을 치료하기 위해 연구 및 사용되어 왔다(19). 2~4 mg/day 용량으로 시작하고 2~4 mg씩 증량하여 이후 8~16 mg/day 용량으로 유지하는 경우가 일반적이다(최대 24 mg/day)(7,20-22). 치료 기간은 개인에 따라 다양하나 buprenorphine 설하정으로 치료 받은 740명의 마약성 제제 의존 환자를 대상으로 한 최근 4상 연구에서 6개월 동안 buprenorphine 투여를 유지하게 하였고 시험대상자의 46%만이 계획된 치료를 완료할 수 있었다(23). Buprenorphine 패취(ug/hour)와 설하정(mg/day)의 변환비를 20:1로 간주할 때(24), 본 증례 보고에서 사용된 buprenorphine 패취의 중앙 시작 용량 10 ug/hour는 buprenorphine 설하정 0.5 mg/day에 해당한다. 또한 본 증례 보고에서 buprenorphine 패취를 통한 마약성 진통

제에 대한 신체적 의존 치료 기간은 중앙값 1.1개월, 최대 3.4개월에 지나지 않았으며 모든 환자에서 원인 마약성 진통제를 중단할 수 있었다. 이는 buprenorphine 패취를 통해 마약성 진통제에 대한 신체적 의존을 짧은 기간 동안 효율적이고 안전하게 치료할 수 있음을 제시한다. 현재 국내에서 buprenorphine 패취는 비암성 통증의 치료로써만 사용이 허가되었지만, 곧 암성 통증으로도 적응증이 확대될 예정이다(25).

마약성 진통제 중독 치료의 또 하나의 중요한 방법은 심리사회적 지지 요법이다. 미국중독의학협회(American Society of Addiction Medicine, ASAM) 가이드라인에 따르면 심리사회적 지지 요법은 적어도 심리사회적 평가, 지지적 상담, 가족 지지, 지역 사회와의 연결 등을 포함한다. 이는 숙련된 인지행동치료 전문가와의 협업을 통해 이루어져야 하며, methadone 및 buprenorphine과 같은 무-아편양 수용체 작용제 치료를 받는 환자에서 병행될 것이 추천되고 있다(7). 본 연구에서 조사된 환자들은 주로 중양내과 의료진에 의한 지지적 상담을 위주로 심리사회적 지지 요법이 병행되었다. 향후 연구에서는 정신중양학 의료진과의 협업을 통한 좀 더 체계적인 심리사회적 지지 요법이 계획되어야 할 것이며, 어떤 심리사회적 지지 요법이 구체적으로 어떤 이점을 가지는지에 대한 분석이 필요할 것이다.

본 연구의 제한점은 적은 수의 단일군을 대상으로 한 후향적 보고라는 점이다. 따라서 마약성 진통제에 대한 신체적 의존의 발생률, 관련 증상, 위험 인자, 원인 약제의 종류 및 용량 등에 대한 통계적 분석이 가능하지 않았다. 본 연구의 결과들을 확인하기 위해, 잔존암의 증거가 보이지 않는 경우, 음주력 및 흡연력이 있는 경우, 무력감, 발한, 전신통 및 근육통과 같은 증상을 호소하는 경우 등의 인자들을 감안하여 설계된 전향적 연구 진행이 필요하리라 생각된다. 다른 하나는 의존이나 중독으로 오인되기 쉬운 가성중독(pseudoaddiction)을 완전히 배제하기 어려웠다는 점이다. 통증은 주관적인 증상이므로 가성중독과 의존 및 중독에 대한 구분은 환자에 대한 병력 청취가 추가 되어 판단해야 하기 때문에 본 후향적 연구에서의 평가는 한계가 있다. 향후 연구에서는 가성중독에 대한 명확한 기준을 제시하여 시험대상자를 선정해야 할 것이다. 또한 정신중양학 전문의를 통한 자문이 없었으며, 마약성 진통제 의존에 대한 일반적인 치료 원칙을 모두 따르지 못한 상태에서 buprenorphine 패취가 적용되었다는 점도 본 연구의 추가적인 제한점이다.

결론적으로 마약성 진통제에 신체적 의존성을 보이는 암환자들에서 일반적인 치료가 효과적이지 않을 경우 경피적 buprenorphine 패취를 보조적인 치료로 고려할 수 있다. 하지만 사례 보고이기 때문에 향후 다기관, 전향적인 연구가 필요하다.

## 요약

암환자에서 암성 통증을 완화시키기 위한 강한 마약성 진통제의 사용이 늘어남에 따라, 마약성 진통제 관련 이상행동이 새로운 문제로 대두되고 있다. 비암성 환자에서의 마약성 진통제에 대한 중독 및 신체적 의존의 치료는 잘 알려져 있으나, 암환자, 특히 국내의 암환자에서는 이와 관련한 연구가 부족한 실정이다. 본 저자들은 강한 마약성 진통제에 대해 신체적 의존을 보여 부분 뮤-아편양 수용체 작용

제인 buprenorphine으로 성공적으로 치료 받았던 열 명의 암환자들을 보고하고자 한다. 이는 암환자의 마약성 진통제에 대한 신체적 의존을 경피적 buprenorphine 패취로 치료할 수 있음을 보여준 첫 번째 보고이다.

**중심단어:** 마약성 진통제, 암성 통증, 마약성 진통제 관련 이상행동, 경피적 buprenorphine 패취

## REFERENCES

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.
2. Te Bovelde N, Vermooij-Dassen M, Burger N, Ijsseldijk M, Vissers K, Engels Y. Pain and its interference with daily activities in medical oncology outpatients. *Pain Physician* 2013;16:379-89.
3. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
4. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii139-54.
5. Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain* 2007;11:490-518.
6. Angheliescu DL, Ehrentraut JH, Faughnan LG. Opioid misuse and abuse: risk assessment and management in patients with cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1023-31.
7. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. *J Addict Med* 2015;9:358-67.
8. Allain F, Minogianis EA, Roberts DC, Samaha AN. How fast and how often: The pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;56:166-79.
9. Go S-I, Kang JH, editors. Safety issue in opioid use. 2018 KCSG Cancer Care Symposium; 2018 Feb 24; Seoul, Republic of Korea. Seoul: Korean Cancer Study Group; 2018.
10. Apelt SM, Scherbaum N, Golz J, Backmund M, Soyka M. Safety, effectiveness and tolerance of buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence: results from a nationwide non-interventional study in routine care. *Pharmacopsychiatry* 2013;46:94-107.
11. Park EM, Suzuki J. Treatment of opioid dependence and cancer pain with sublingual buprenorphine: a case report. *Am J Addict* 2012;21:283-4.
12. Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:166-80.
13. Go SI, Song HN, Lee SJ, Bruera E, Kang JH. Craving behavior from opioid addiction controlled with olanzapine in an advanced cancer patient: a case report. *J Palliat Med* 2018;21:1367-70.
14. Rehni AK, Jaggi AS, Singh N. Opioid withdrawal syndrome: emerging concepts and novel therapeutic targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12:112-25.
15. Kim JH, Song H, Lee G-W, Kang JH. Opioid withdrawal symptoms after conversion to oral oxycodone/naloxone in advanced cancer patients receiving strong opioids. *Korean J Hosp Palliat Care* 2017;20:131-5.
16. Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, York C, Heinz AJ. A review of opioid dependence treatment: pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin Psychol Rev* 2010;30:155-66.
17. Kircher S, Zacny J, Apfelbaum SM, Passik S, Kirsch K, Burbage M, et al. Understanding and treating opioid addiction in a patient with cancer pain. *J Pain* 2011;12:1025-31.
18. Bonhomme J, Shim RS, Gooden R, Tyus D, Rust G. Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options. *J Natl Med Assoc* 2012;104:342-50.
19. Soyka M. Treatment of opioid dependence with buprenorphine: current update. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:299-308.
20. Gunderson EW, Levin FR, Rombone MM, Vosburg SK, Kleber HD. Improving temporal efficiency of outpatient buprenorphine induction. *Am J Addict* 2011;20:397-404.
21. Saxon AJ, Ling W, Hillhouse M, Thomas C, Hasson A, Ang A, et al. Buprenorphine/Naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: a randomized trial. *Drug Alcohol Depend* 2013;128:71-6.
22. Liebschutz JM, Crooks D, Herman D, Anderson B, Tsui J, Meshesha LZ, et al. Buprenorphine treatment for hospitalized, opioid-dependent

- patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1369–76.
23. Hser YI, Saxon AJ, Huang D, Hasson A, Thomas C, Hillhouse M, et al. Treatment retention among patients randomized to buprenorphine/naloxone compared to methadone in a multi-site trial. *Addiction* 2014;109:79–87.
  24. Symons J, Myles PS, Mehra R, Ball CM. *Perioperative medicine for the junior clinician*. 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
  25. HIRA [Internet]. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service; c2000–2018 [cited 2018 May 18]. Available from: <http://www.hira.or.kr>.