

## 만성 통증을 호소하는 환자의 치료와 접근방법

경북대학교 의학전문대학원 내과학 교실

남 언 정

### 통증이란?

국제 통증 연구협회(International Association for the Study of Pain)에서는 통증을 실제 혹은 가상의 조직손상과 관련된, 불쾌하고 감각적이며 감정적인 경험으로 정의내리고 있다. 통증은 기본적으로 ‘감각’이지만 인지적인 면과 감정적인 면을 상당히 가지고 있으며, 회피 운동반사와 자율신경계 반응의 변화와도 관련되어 있다. 이런 특징들은 통증의 경험과 아주 밀접하게 관련되어 있다.

통증은 급성 통증과 만성 통증으로 구분할 수 있다. 급성 통증은 수 분에서 수 시간 내에 발생하며 원인이 명확하고 강도가 심한 특성을 가지며, 대부분 질환, 염증반응, 또는 조직 손상에 의하여 발생한다. 만성 통증은 수 주에서 수 년간 지속될 수 있으며, 통증의 원인이 명확하지 않는 경우가 많은데, 관절염, 비관절염성 류마티즘, 말초 신경증, 그리고 허부요통과 같은 근골격계 통증이 이에 포함된다. 만성 통증은 전 인구의 약 20%에서 발견되며, 일반적으로 여성에서, 그리고 60세 이상의 고령 인구에서 약 2배정도 더 잘 발생한다고 알려져 있다.

### 통증의 기전

#### 1. 말초 신경계에서의 통증 기전

##### 1) 일차성 구심 통각수용체(Primary afferent nociceptor)

말초 신경은 일차성 구심 감각신경(primary sensory afferent neuron), 운동신경(motor neuron), 그리고 교감신경(sympathetic postganglionic neuron)으로 이루어져 있다(그림 1). 일차성 구심 감각신경은 신경의 직경, 수초형성(myelination), 그리고 신경전도 속도에 따라 Aβ, Aδ, C 신경섬유로 나누어진다. A 신경섬유는 작은 직경의 수초화된 신경이고 C 신경 섬유는 수초화되지

않은 신경으로서, Aδ와 C 신경섬유들은 피부와 내장기관 등에 분포하고 있다. 대부분의 A와 C 신경 섬유는 통증성 감각에 최대한 반응하며, 이를 일차성 구심 통각수용체(primary afferent nociceptor)라고 한다.

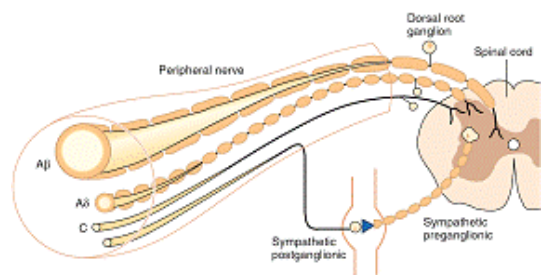


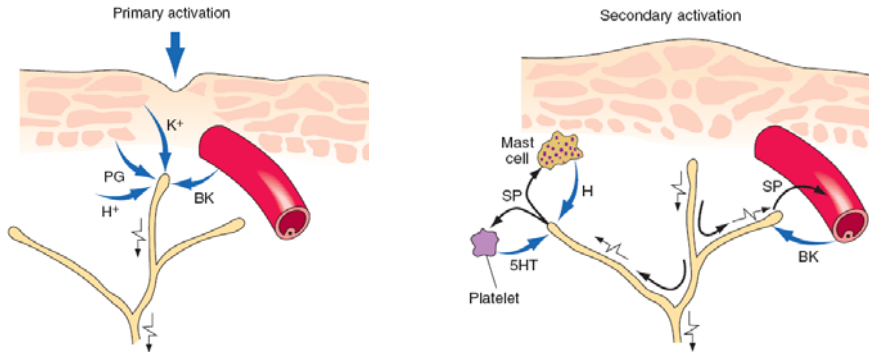
Figure 1. 전형적인 피부 신경의 구조.

#### 2) 말초 신경계 sensitization

염증이 있거나 손상된 조직에 강력한 자극이 반복되거나 지속되면, 일차성 구심 통각수용체의 역치가 감소하게 되어 작은 자극에도 활성화되기 쉽다. 염증성 매개체인 kinin, prostaglandin, 그리고 leukotriene등이 이런 과정에 관여하며, 이를 sensitization이라고 한다. 이런 조직에서는 정상적으로 무해한 자극도 통증을 유발할 수 있는데, 이를 무해자극 통증(allodynia)이라고 한다.

#### 3) 통각수용체에 의한 염증 반응(Nociceptor-induced inflammation)

대부분의 통각수용체는 활성화되면 조직에 있는 신경 말단부에서 polypeptide들을 분비하게 되는데, 가장 대표적인 물질이 substance P이다. Substance P는 강력한 혈관확장제로서, 비만세포를 활성화시켜 탈과립시키며, 백혈구의 화학주화성 역할과 함께 염증성 매개체의 생성과 분비를 촉진시켜 염증반응을 증폭시킨다(그림 2).



**Figure 2.** 일차성 구심 통각수용체의 활성화 기전. 유해한 자극에 의하여 조직이 손상받게 되면 조직의 산성화가 심해지고 prostaglandin, bradykinin 등이 생성·분비됨. 자극에 의해 활성화된 신경말단에서 substance P와 같은 물질이 분비되어 염증반응을 더욱 증폭시킴. PG, prostaglandin; BK, bradykinin; SP, substance P.

## 2. 중추 신경계에서의 통증 기전

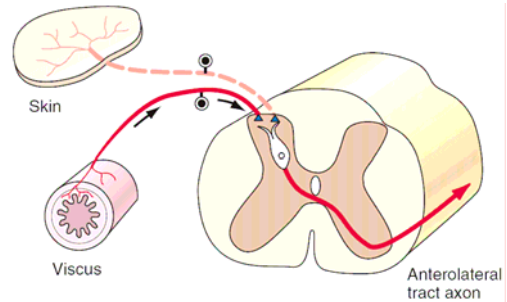
### 1) 척수와 연관통증(referred pain)

일차성 구심 감각신경은 dorsal root를 통하여 척수로 들어가 척수의 회백질부분의 dorsal horn에서 다른 신경들과 시냅스를 형성한다(그림 3). 이때, 여러 감각 신경들이 하나의 척수 통증전달 신경과 시냅스를 형성하는 'convergence 현상'이 나타나는데, 이 과정에서 연관통증이 나타날 수 있다. 즉, 척수 신경은 피부에서 오는 자극에 의하여 가장 활성화되는데, 만약 심부 조직에서 온 자극에 의하여 활성화되면, 그 척수신경이 지배하는 영역의 피부가 아픈 것으로 오인하게 되는 것이다.

### 2) 통증 전달경로와 통증조절

일차성 구심 감각신경과 시냅스를 형성한 척수신경은 spinothalamic tract를 따라서 시상으로 통증신호를 전달한다. 시상은 우리 몸의 영상을 저장해두는 중요한 기관으로서 뇌와 우리 신체의 각 부위와의 신호를 연결하는 중요한 부위이다. 예를 들면, 팔이나 다리가 절단되었을 때, 시상은 아직 절단된 팔이나 다리의 영상을 저장해 두고 있기 때문에 Phantom pain이 나타날 수 있다. 시상에서 다시 대뇌피질로 신호가 전달되는데, somato-sensory cortex로 전달되어 통증의 위치, 정도, 특성을 파악하게 되며, 전두엽 등으로 전달되어 통증에 대한 감정적인 반응을 유도하게 된다(그림 4A).

비슷한 손상을 입더라도 개체와 개체의 환경에 따라 통증반응은 크게 차이가 난다. 인지된 통증의 강도에 대

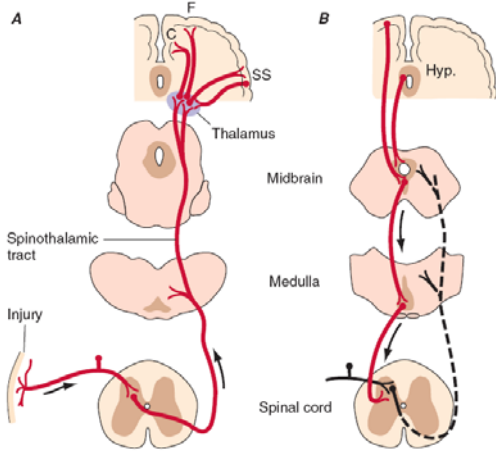


**Figure 3.** 척수와 연관통증.

한 예상과 심리학적인 면들이 통증 전달 경로의 활성도를 조절할 수 있으며 이를 '통증조절'이라고 한다. 그 중 하나가 시상하부-중뇌(midbrain)-연수(medulla)를 연결하는 회로이다(그림 4B). 이런 회로에는 opioid 수용체가 존재하며, opioid 약제를 사용하면 통증이 감소되는 것도 바로 이런 이유 때문이다. 이뿐만 아니라, 이 회로에는 enkephalin과 endorphin과 같은 내부 opioid 펩타이드도 같이 존재하고 있어, 통증을 증폭시키거나 감소시킬 수 있다.

## 통증의 분류

일반적으로, 통증은 통각성(nociceptive), 염증성(inflammatory), 신경병성(neuropathic), 그리고 기능성(functional) 통증으로 나뉘어질 수 있다(그림 5). 통각성 통증은 열, 추위, 물리적·화학적 자극 등의 유해한 자극에 의해서 발생한다. 통각은 유해한 환경에서 생존하

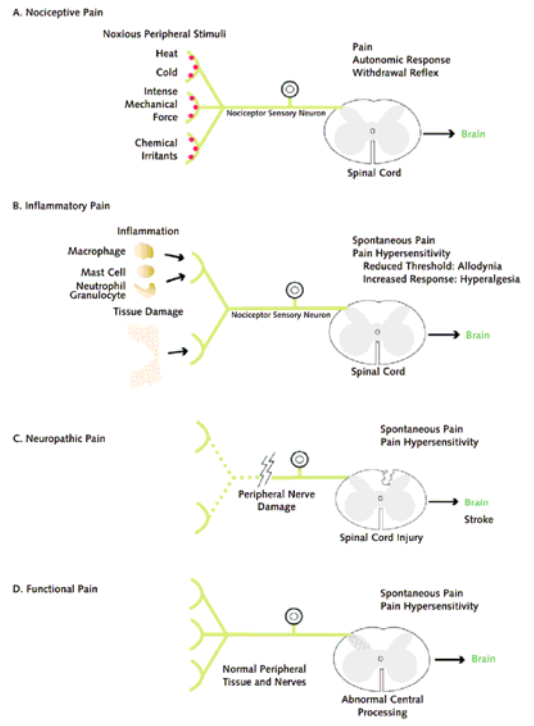


**Figure 4.** 중추 신경계의 통증 전달경로와 통증조절 기전. A, 통각 신호의 전달 체계. B, 통증 조절 네트워크

기 위해 매우 중요한 기전이며, 다른 자극들보다도 훨씬 강력하여 개체에게 즉각적인 주의를 기울여서 적절한 행동을 취하게 한다.

염증성 통증은 감염, 종양, 또는 자가면역학적 기전 등 다양한 원인으로 인하여 조직이 손상될 때 발생하는 통증이다. 조직이 손상되면, 다양한 화학매개체들이 손상된 조직이나 염증성 세포에서 분비되어 사이토카인, 성장인자, kinin, 그리고 각종 이온들이 풍부한 환경이 형성된다. 일부의 염증성 매개체들은 통각수용체를 자극하여 통증을 유발하며 다른 매개체들은 somato-sensory nervous system의 감수성을 증가시켜 통증 경로를 활성화시킨다. 그 결과, 조직 손상이 치유될 때까지 염증부위의 움직임이나 접촉을 줄이게 되어 더 이상의 조직손상을 막고 조직회복에 도움이 되게 한다.

신경병성 통증은 당뇨병성 다발성 신경염, 대상포진 후 신경통, 또는 수근관 증후군(carpal tunnel syndrome) 등의 포착신경병증(entrapment neuropathy)과 같은 말초신경계의 손상이나 뇌졸중이나 척수손상(특히, spinothalamic pathway나 시상) 등의 중추신경계 손상에 의해서 발생될 수 있다. 중추 신경계 손상에 의한 신경병성 통증은 매우 심한 경향을 보이며, 여러 가지 치료에도 효과가 적은 경우가 많다. 신경병성 통증은 작열감(burning), 저림(tingling), 또는 전기자극과 같은 통증으로 느껴지며, 아주 가벼운 접촉에 의해서도 통증이 유발될 수 있다. 환자가 통증을 느끼는 부위에 이상감각



**Figure 5.** 네 가지 종류의 통증.

(paresthesia) 및 불유쾌한 이상감각(dysesthesia)이 동반된다. 그리고, 통증을 유발하지 않는 자극에 통증을 느끼는 무해자극 통증(allodynia)과 통증을 유발하는 자극에 통증을 더욱더 강하게 느끼는 통각과민반응(hyperpathia)도 나타난다.

기능성 통증은 신경계 손상 없이 신경계의 비정상적인 반응이나 기능에 의하여 발생한다. 이런 기능성 통증에는 섬유근육통(fibromyalgia), 과민성 대장 증후군, 긴장성 두통 등이 포함된다. 섬유근육통은 말초 신경계와 중추 신경계의 sensitization이 관여한다고 알려져 있다.

### 만성 통증의 약물치료

만성 통증의 치료에는 약물치료, 침술치료, 국소적 전기적 자극치료, 그리고 수술적 치료 등이 있다. 위약(placebo) 치료도 일부의 환자에서 효과가 있다고 한다. 정신치료, 긴장이완 및 약물병용치료, biofeedback, 그리고 행동치료 등도 만성 통증의 치료로서 이용된다.

약물치료에 사용되는 진통제는 크게 마약성과 비마약성 약제로 구분된다. 현재까지 비암성 통증의 치료는

**Table 1. 만성 통증에서 약물적 치료**

Target	Drug	Proposed action
Inflammation; peripheral sensitization	NSAID	Antiprostaglandin
	Corticosteroids (systemic or local)	Vascular and cellular effects
Neuropathic pain; central sensitization	Tricyclic antidepressants	Effects on monoamine (serotonin and norepinephrine (noradrenaline))-mediated central pathways
	Anticonvulsants	Suppression of paroxysmal discharges
	Local anesthetics (oral)	Non-depolarizing neural blockade
	Neuropeptide antagonists*	Opposition to substance P, calcitonin-gene-related peptide (CGRP), etc.
	NMDA receptor antagonists*	Opposition to EAAs
Pain itself	Acetaminophen (paracetamol)	Central
	Opioid agonists	Activation of $\mu$ receptors (brain), $\delta$ and $\kappa$ receptors (spinal cord); possible peripheral action

비마약성 진통제가 주류를 이루고 있으며, acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), corticosteroid, tramadol과 항우울제, 항경련제 그리고 근이완제와 같은 보조적인 약제들이 있다. 비마약성 진통제는 말초신경과 중추신경 모두에 작용하며, opioid와는 달리 중추신경의 opioid 수용체에 결합하지 않는다. 내약성이나 신체적 의존성은 없는 반면에, 마약성 진통제와 달리 일정 수준 이상으로 용량을 증량해도 진통효과는 더 이상 증가되지 않는 천정효과가 나타난다(표 1).

### 1. Acetaminophen

Acetaminophen은 안전성이 높고 효과적인 진통제로서 해열작용을 가지고 있으나 항염증 작용은 거의 없다. 진통작용은 시상하부에서 prostaglandin synthetase를 억제하여 통증의 역치를 증가시킴으로써 얻어지지만, 말초조직에서는 cyclooxygenase를 통한 prostaglandin synthetase를 효과적으로 억제하지 못하기 때문에 항염증 작용은 미미하다.

성인에 있어 acetaminophen은 통상적으로 4~6시간마다 500~1000 mg을 경구 혹은 직장 내 투여하며 하루 최대 용량은 4 gm이다. 1회 1000 mg 이상 투여하여도 진통효과가 더 이상 증가되지는 않는다. 무릎 골 관절염 통증 모델에서, 최대 용량의 진통효과는 ibuprofen (1200 mg/day)과 유사하다. 진통효과는 투여 후 30~60 분 후에 시작되며 제거 반감기는 2~4시간이다. 급성 통

증에 대해서는 단기간 투여도 효과적이지만 만성 통증에 대해서는 최대용량으로 적어도 일주일이상 투여하여야 효과관정을 제대로 할 수 있다. Acetaminophen은 opioid나 tramadol과 병용투여 되기도 한다.

Acetaminophen은 위장장애가 없으며, prostaglandin 합성에 대한 효과가 미미하기 때문에 신장에 대한 부작용이 경미하다. 심한 간 독성을 나타낼 수 있으나, 만성 간질환이 있는 경우 단기적인 치료용량은 간 독성 위험도가 증가되지는 않는다. Warfarin을 같이 사용하는 경우 약제의 반감기를 연장시키기 때문에 prothrombin time을 주의 깊게 관찰하여야 한다.

### 2. 비스테로이드성 항염증제(NSAID)

#### 1) NSAID의 작용기전

NSAID는 prostaglandin (PG) 합성과정을 차단하는 약제이지만 이 외에도 oxidative phosphorylation이나 lysosomal enzyme 분비에 대한 작용도 있는 것으로 알려져 있다. 세포막의 인지질은 phospholipase A2에 의해 arachidonic acid로 전환되고 이는 다시 cyclooxygenase (COX)에 의해 thromboxane (TX), prostacyclin, PGE2, PGD2, PGF2a 등으로 바뀐다. PG는 종류에 따라 서로 다른 작용을 나타낸다(그림 6).

COX에 두 가지 isoenzyme이 있으며, 이들은 서로 다른 역할을 담당하고 있다. COX-1은 많은 정상적인 조직에서도 발현되어 있으며, 위점막, 혈관내피, 혈소판과

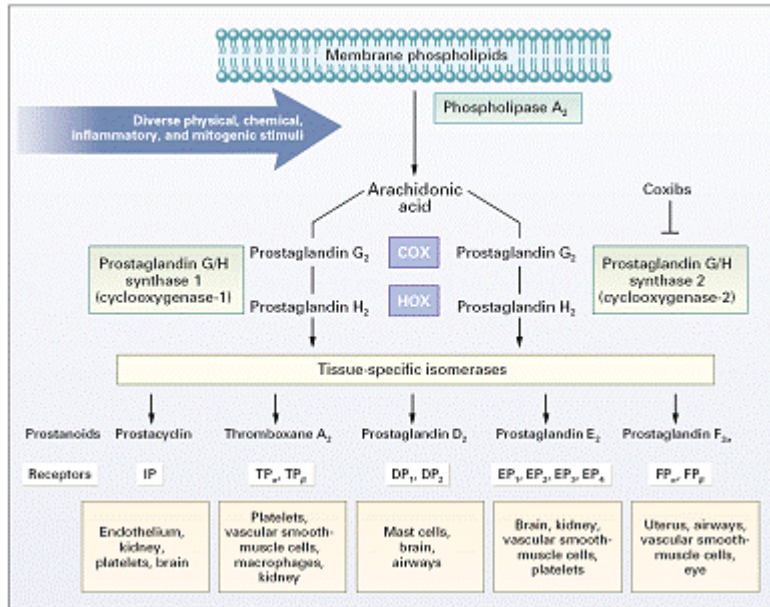


Figure 6. Prostaglandins과 Thromboxane의 생성과 기능.

신장의 항상성 유지 및 세포보호 작용을 하는 prostanoid를 생산한다. 따라서 COX-1을 억제하면 NSAID의 부작용들이 나타난다. COX-2는 염증촉진 PG들을 생산하며 COX-2를 억제함으로써 NSAID의 항염증 작용이 나타나게 된다. 하지만 염증부위에는 COX-2뿐 아니라 COX-1의 발현도 증가되어 있어 COX-1을 단순히 constitutive enzyme으로만 보는 것은 다소 지나친 단순화로 보인다.

Aspirin은 COX-2에 비해 COX-1에 대한 억제 작용이 166배 정도 더 강하며 혈소판에 분포하는 COX-1과 비가역적으로 결합하여 TXA2 생산을 차단할 수 있다. 이에 비해 다른 비선택적 NSAID들은 COX-1과 COX-2 억제 정도가 다양하며, 혈소판 COX-1 억제가 가역적일 뿐 아니라 억제력도 투여 후 시간 경과에 따라 50~95% 정도여서 TXA2에 의한 혈소판응집의 차단을 위해 필요한 95% 이상의 생산억제에 부분적으로만 도달하게 된다. 따라서 항응고 목적으로는 NSAID를 사용하지 않는다. 최근에 COX-2가 암발생과 중앙세포로의 악성표현형에 영향 미친다는 것이 규명되어, COX-2 선택적 억제제가 항암치료의 보조제 및 예방약제로서의 가능성에 대해 연구되고 있다.

## 2) 부작용

### (1) 위장관 부작용

PG는 위산 분비를 억제하고 위점막 방어기전을 유지하여 위장관의 cytoprotection을 담당한다. PG 생산을 억제하는 비선택적 NSAID는 전체적으로 위 자극과 소화성 궤양을 악화시킬 수 있다. 소화기 증상은 내시경 검사의 점막 병변과 관련성이 적어서, 미란성 위염이 있는 환자의 40%에서는 증상이 없고, 소화불량을 호소하는 환자의 50%에서 내시경 검사상 정상조건을 보인다. NSAID 가운데 indomethacin이나 sulindac과 같은 광범위한 장간 계순환을 하는 약제는 위장관의 독성이 더 강하다. 내시경 검사로 확인한 결과를 보면 NSAID를 1년간 투여 후 위병변이 31%에서 나타나고 두 가지 이상의 NSAID를 투여했을 때는 50%이상에서 점막 병변이 발생한다. 위장관 궤양, 출혈과 천공 같은 심각한 합병증은 3개월 투여 후 1~2%에서, 1년 투여 후에는 2~5%에서 발생할 것으로 추정된다. 특히 60세 이상의 노인에서는 위험도가 더욱 증가되고 corticosteroid를 병용할 경우에도 상대위험도가 높아진다(표 2). 위장관 합병증의 위험도는 NSAID 종류에 따라 다소 차이가 있어서 aspirin이 가장 높은 반면 nonacetylated salicylate는 비교적 낮고 indomethacin, piroxicam, 그리고 naproxen에 비해

**Table 2. NSAID 관련 위십이장 궤양의 위험인자.**

Established risk factors
Advanced age (linear increase in risk)
History of ulcer
Concomitant use of corticosteroids
Higher doses of NSAIDs, including the use of more than one NSAID
Concomitant administration of anticoagulants
Serious systemic disorder
Possible risk factors
Concomitant infection with <i>Helicobacter pylori</i>
Cigarette smoking
Consumption of alcohol

ibuprofen이 낮은 편에 속한다.

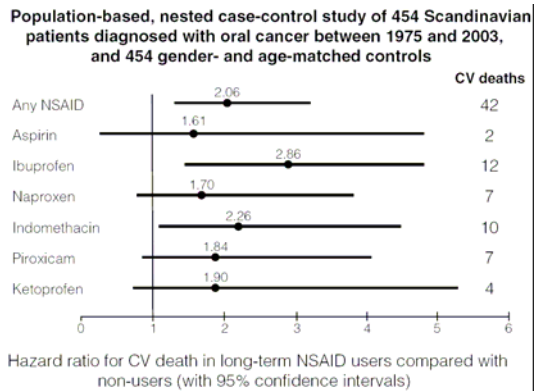
NSAID에 의한 위장관 질환의 치료에는 H2 receptor antagonist와 proton pump inhibitor가 효과적이다. H2 receptor antagonist의 경우, proton pump inhibitor에 비해 치유율이 낮고, 위궤양의 경우에는 초기 궤양의 크기에 따라 치유율이 다르다고 알려져 있다. Sucralfate는 NSAID에 의한 십이지장 궤양에는 효과가 있지만 위궤양에는 효과가 알려져 있지 않았으며, misoprostol은 NSAID에 의한 궤양의 치료에 대해서는 효과가 불분명하다.

NSAID에 의한 위장관 질환의 예방으로는, sucralfate는 예방효과가 없으며, H2-receptor antagonist는 십이지장 궤양 예방에는 유효하지만 위궤양을 예방하지 못하기 때문에 일반적으로 예방목적으로 추천되지 않는다. Proton pump inhibitor가 위·십이지장 궤양 예방효과가 가장 좋은 것으로 알려져 있다. Misoprostol은 위·십이지장 궤양의 예방에 proton pump inhibitor보다는 약하지만 유효한 것으로 밝혀져 있으나 하루 3회 이상 복용해야 한다.

(2) 심혈관 부작용

NSAID의 부작용으로 혈관내 혈전형성이 문제가 된 것은 VIGOR trial에서 대조군에 비해 rofecoxib 투여군에서 심근경색이 더 높다는(0.4% vs 0.1%) 결과에서 비롯되었다. 이후의 연구에서 rofecoxib에 대해서 서로 다른 결과가 나왔지만 제조회사에서 판매중지를 선언하였다. Celecoxib (Celebrex™)는 diclofenc을 대조군으로 한

CLASS 연구에서 심혈관 문제의 빈도가 유의하게 높지 않았다. 그러나, Celecoxib의 암예방 효과에 관한 연구를 진행하던 중, 미국 국립 암연구소에서 후원한 Adnomia Prevention with Celebrex (APC) trial 결과 분석과정에서 주요치명 또는 비치명 혈관 문제의 발병위험이 위약군에 비해 유의하게 높다는 결과가 보고되어 이 연구는 중지되기에 이르렀다. Etoricoxib의 임상시험에서도, 심혈관계 부작용이 naproxen 사용군에는 없었지만 etoricoxibrms에는 2예가 있었다. 혈관 내 혈전형성에 대한 지금까지의 연구결과들은 모두 혈전문제를 연구하기 위해서 계획된 연구들이 아니어서 이 결과들을 바탕으로 결론을 내리기는 힘들다(그림 7). 임상적으로는 심혈관의 혈전형성의 위험이 있는 환자에서 COX-2 선택적 억제제를 사용할 경우 저용량의 aspirin 병용투여를 고려하여야 할 것이다.



**Figure 7.** NSAID의 심혈관계 위험성에 대한 연구들.

(3) 신 부작용

PGI2와 PGE2는 신혈류와 수분 배출을 증가시키고 NaCl 배설을 촉진시킨다. 건강한 상태에서는 PGE2나 PGI2가 거의 역할을 하지 않는다. 그러나, 국소적인 순환장애로 인해 angiotensin II 나 catecholamine이 증가되는 상황에서는 중요한 역할을 담당하며, 이런 상황에서 NSAID를 투여하면 신혈류와 사구체 여과율이 갑자기 감소되어 이차적으로 수분 저류, 부종과 혈청 크레아티닌 증가가 발생할 수 있다. 수분 저류는 NSAID를 사용하는 거의 모든 환자에서 발생하지만 부종이 발견되는 경우는 5% 이하이다. 당뇨병이나 중등도 신부전이 있거나 β-blocker, ACE inhibitor등을 복용하는 환자에

서는 고칼륨증이 발생할 수 있다. 이런 문제는 대개 NSAID를 중지하면 완전히 회복되지만 고 위험군의 환자에 있어 NSAID 투여 시에는 주의가 필요하다. COX-1과 함께 COX-2도 신혈관이나 수질의 간질세포에 존재하며 신기능 유지에 중요한 역할을 한다. 따라서 COX-2 선택적 억제제를 투여하더라도 부종, 고혈압의 발생 및 고혈압이 악화되는 정도는 비선택적 NSAID와 차이가 없다.

#### (4) 간 부작용

거의 모든 NSAID가 간독성을 나타낼 수 있으나 보통 증상이 없고 약제를 중지하거나 감량하면 간 효소 수치가 정상화된다. 따라서 고령이거나 신기능이 나빠거나 고용량을 투여하는 경우 혹은 루프스의 경우와 같은 고 위험군에서는 정기적인 간기능 검사가 필요하다.

#### (5) 기타 부작용

기관지 천식 환자, 특히 내인성 기관지 천식의 경우 aspirin이나 NSAID 투여시 심한 천식 발작을 일으킬 수 있어 피하는 것이 바람직하다. 피부 발진은 다양한 형태로 나타날 수 있으며 드물지만 혈액학적 부작용과 중추 신경계의 부작용이 나타날 수 있다.

### 3. Tramadol

Tramadol은 중추 신경계에 작용하는 진통제이다. Opioid 수용체에 약한 결합력을 갖고 있으며, 이외에도 serotonin 분비를 유도하고 norepinephrine과 serotonin의 재흡수를 차단하는 특성을 갖고 있다. 항염증제로 분류되어 있지는 않지만, 일부 모델에서 염증상태에서의 통증을 완화시키며 염증 발생을 억제하고 PGE2의 농도를 낮출 수 있어 약한 염증억제효과를 갖고 있는 것으로 생각된다. 미국 식약청에서 tramadol을 중등도-중증 통증의 치료에 대해 인정하고 있으며 요통, 골관절염, 섬유근육통과 말초 신경증과 같은 통증을 동반한 류마티스 질환에서 일차약제로 사용될 수 있고, NSAID에 반응하지 않거나 부작용이 있는 경우에도 투여할 수 있다.

Tramadol은 보통 하루 200~300 mg을 4회 분복할 수 있으며 하루 400 mg까지 증량할 수 있다. 서방정의 경우에는 하루 2회 투여가 가능하다. 경구투여 후 빠른 속도로 거의 모두 흡수되어 2시간 이내에 혈중 최대농도에 도달하며 간에서 활성 대사물로 바뀐 다음 배출된다.

Tramadol은 opioid임에도 불구하고 정신·신체 의존성이 낮아 유익한 남용이 없다.

부작용으로 오심, 구토, 변비나 졸음, 현훈, 두통이 비교적 흔히 발생한다. 투여속도를 줄이면 이런 부작용의 빈도가 감소된다. 초기용량은 하루 25 mg으로 투여하고 매 3일마다 증량해서 목표용량에 도달하면 된다. 장기간 tramadol을 투여하는 환자에서 경련이 일어날 수 있는데, 간질환자나 뇌손상을 받은 환자와 같이 경련의 위험성이 있는 경우와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI), 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants: TCA), 그리고 opioid와 병용투여 시 경련의 위험성이 약간 증가된다. 신부전이 있는 환자에서는 투여간격을 12시간으로 늘려야 하고 일일 최대 투여량도 200 mg이다. Tramadol은 일차적으로 간 대사를 통해 배설되므로 간부전이 있는 경우에는 50 mg을 12시간 간격으로 투여할 수 있다.

### 4. 통증 보조치료제(Adjunctive Agents)

직접적인 진통효과를 갖고 있지 않지만 통증의 억제를 증가시킴으로써 진통제의 작용을 상승시키는 약제들로서, 항우울제, 항경련제, 근이완제, 수면제 그리고 진정제가 여기에 속한다. 이들은 경구투여뿐 아니라 척추강 내 주사제로도 이용되고 있다.

#### 1) 항우울제

만성 통증을 가진 많은 환자들이 우울증세를 갖고 있다. 통증 자체가 스트레스를 일으키며 스트레스는 통증을 증가시키고 지속시키며, 통증에 대한 내성을 감소시킨다. 불안과 우울은 자율신경계나 골격계 활성성을 촉발시키기도 한다. 따라서 이런 감정에 대한 약물치료가 통증반응을 억제하는데 도움이 될 수 있다. 항우울제의 진통작용의 시작은 항우울 효과가 나타나기 전에 시작되며, 우울증 치료용량보다 낮은 용량에서 진통효과가 있을 뿐 아니라 항우울증 효과가 없는 경우도 통증이 완화된다는 점들은 항우울제의 직접적인 진통작용을 시사하는 점이다.

항우울제에 속하는 약제로 삼환계 항우울제, 단가 아민 산화억제제(monoamine oxidase inhibitor), 그리고 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 있다. 그 가운데 삼환계 항우울제는 통증치료의 보조약제로 가장 널리 사용되고 있다. 삼환계 항우울제에 속하는 약제들로는

amitriptyline, imipramine, clomipramine, doxepin과 trimipramine 등이 있다. 삼환계 항우울제의 항우울증 작용과 진통 작용은 모두 중추 신경의 신경전달물질 가운데 특히 catecholamine에 의한 기전에 작용하는 것으로 생각되고 있다. 시냅스 내의 단가 아민을 증가시킴으로써 시상, 뇌간, 그리고 척수의 통각을 억제한다. 장기 투여 시 중추 및 말초의 단가 아민 수용체를 조절하고 중추와 척수의 단가 아민 신경전달물질의 활동성을 조절한다. 삼환계 항우울제는 가격이 싸고 진통작용이 가장 확실하지만, 입이 마르거나 변비가 악화될 수 있고, 중추 신경계 효과로 균형이나 걸음걸이에 이상이 나타날 수 있다.

선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 직접적인 진통효과에 대한 연구결과가 미미하지만 심각한 부작용이 적고 항우울 효과가 더 낫다는 장점을 갖고 있다. 따라서 통증치료에 있어서는 삼환계 항우울제가 더 많이 사용되고 있으며, 동반된 우울증 치료를 위해서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 주로 사용된다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제에 속하는 약제로는 fluoxetine, fluvoxamine, sertraline과 paroxetine 등이 있다. 부작용으로 구강건조, 현훈, 불면증, 불안, 진전 등이 있으며 심차단이나 기억소실 같은 부작용은 드물다.

## 2) 항경련제

Carbamazepine, phenytoin, valproate와 같은 일부 항경련제가 경험적으로 통증치료에 이용되어 왔는데 제한된 연구결과만 발표되어 있다. Carbamazepine은 삼차신경통의 치료에 이용되어 왔으며 심한 경우에는 baclofen이나 clonazepam과 함께 사용되었지만, 조혈계의 부작용이 장기간 투여의 장애물이다. 말초신경증의 경우 gabapentin이 흔히 사용되는데 특히 발작적 통증(paroxysmal pain)을 감소시키는데 효과적이다. 신경병성 통증, 대상포진 후 신경통, 그리고 편두통에 효과적이라고 보고되어 있으나 당뇨병성 말초신경증 이외에는 증거가 불충분하다.

## 3) 근이완제

통증에 대한 반응으로 운동신경의 활성도가 증가되면 근육경축이 일어나고 이는 통증을 더욱 증가시킬 수 있다. 이렇게 형성된 악순환은 교감신경의 활성을 증가시키고 말초통각신경의 감수성을 향진시킨다. 또한 수술

후 지속적인 통증과 운동제한은 근육대사 장애나 근위축과 관련이 있다. 근이완제는 근육의 긴장도를 완화시켜 근육경축에 의한 통증을 경감시킨다. Orphenadine이나 methocarbamol, cyclobenzaprine, carisoprodol 등이 여기에 속하며 cyclobenzaprin은 흔히 사용하는 근이완제로 섬유근육통의 통증완화에도 효과적이다.

## 4) 기타 약제

Caffeine은 aspirin, acetaminophen 그리고 ibuprofen의 진통작용을 강화시킬 수 있으며 dextroamphetamine을 morphine과 같이 사용하면 진통작용을 뚜렷하게 증가시키면서 morphine의 진정작용을 줄인다.

## 5. Opioids

Morphine, codeine, oxycodone, hydrocodone, meperidine, methadone, fentanyl 등의 약제가 이에 속한다. 이들은 opioid 수용체에 결합할 수 있기 때문에 opioid로 불린다. Opioid는 주로 암성 통증의 치료에 주로 사용되어 왔으나 최근에는 신경병성 통증과 같은 만성 비암성통증의 치료에 대한 사용이 증가되고 있다. NSAID나 acetaminophen에 반응하지 않는 골 관절염의 치료에도 acetaminophen과 codeine 합성제제 혹은 oxycodone의 사용이 효과적이라고 보고 되었다.

만성 비암성 통증에 대한 opioid 사용은 여러 가지 부작용을 일으킬 수 있다. 진정작용, 호흡억제, 오심, 구토, 가려움, 변비 등이 흔한 부작용이며, 변비 증상 이외에는 대부분 내성이 빨리 생긴다. Opioid 사용 시 가장 걱정되는 점은 역시 중독이다. 암성 통증 치료 시에는 opioid 사용에 대한 중독은 드물다고 보고되어 있으며, 만성 비암성 통증의 치료 시에도 opioid 중독도 드물 것으로 추정되지만 실제 발생률은 알려져 있지 않다.

Opioid를 사용하는 경우 치료가 시작되기 전에 치료의 목표를 명확히 설정하는 것이 필요하다. 단기적 목표를 통증완화로 두고 장기적으로는 기능회복과 가능하면 직장복귀까지 고려해서 opioid를 투여하는 것이 바람직할 것이다.

## 만성 근골격계 통증

만성 근골격계 통증은 노인인구가 증가함에 따라 중요한 사회적·경제적 부담으로 대두되고 있다. 만성 근골격계 통증의 빈도는 75세 이상의 노령인구에서 25-34

세의 인구에 비하여 4배정도 증가되어 있고 관절염은 10배 정도 증가되어 있으며, 전체적으로 볼 때 관절통과 요통이 가장 흔한 원인이다. 만성 근골격계 통증이 증가함에 따라서 NSAID의 사용량이 점차 증가하고 있으며, 이에 따라서 NSAID에 의한 부작용의 빈도도 증가하고 있다.

**1. 골 관절염의 치료**

가능하다면, 비약물성 치료방법은 반드시 병행해야 한다. 체중조절, 물리치료, 통증부위에 ice pack이나 hot pack 사용과 함께, glucosamine이나 chondroitin sulphate 와 같은 연골 영양보조제의 사용도 고려해 볼 수 있다.

2000년에 발표된 미국 류마티스 학회의 치료지침에 의하면, 골 관절염의 1차 치료제로서 paracetamol (acetaminophen)을 추천하고 있으며, 이에 반응이 적을 경우에는 COX-2 선택적 억제제나 다른 NSAID를 사용 하되, 최소량으로 단기간 사용할 것을 권하고 있다(그림 8). 위장관계 부작용의 위험성이 있지만 비선택적 소염 진통제를 사용해야만 할 경우에는, proton pump inhibitor 나 misoprostol을 반드시 병용하도록 한다. 심혈관계 부작용들도 보고되어 있으므로, 소염진통제를 사용할 때에는 환자가 가지고 있는 위험인자를 반드시 고려해야 한다. Tramadol이 COX-2 선택적 억제제나 NSAID를 사용할 수 없는 경우에 대체약물로 사용될 수 있다.

2002년 미국 통증 학회와 2003년 유럽 류마티스 학회 에서 발표한 골 관절염 치료지침에서도 paracetamol을 골 관절염의 1차 약제로 선정하였으며, 국소적인 NSAID나 capsaicin 치료도 효과적이면서 안전하다고 발표하였다.

2005년, 미국 식약청과 유럽 식약청에서는 COX-2 선택적 소염진통제 계통의 약제들이 심혈관계 부작용을 일으킬 수 있다고 발표하였다. 그러므로, 최근의 권고안은 모든 COX-2 선택적 억제제는 허혈성 심질환, 뇌졸 중, 그리고 말초 혈관 질환 환자에서는 사용하지 말아야 하고, 고혈압이 있거나 울혈성 심질환이 있는 환자에서는 COX-2 선택적 억제제와 다른 NSAID 사용시 주의 를 기울이도록 권고하고 있다.

한 관절에만 증상이 있을 경우에는 관절강 내 스테로이드 주입을 실시할 수 있으며, 여러 관절에 증상이 동반되어 있는 경우에는 그림 9와 같이 치료를 실시한다.

**2. 요통**

현대인의 약 2/3에서 요통을 앓고 있다고 알려져 있

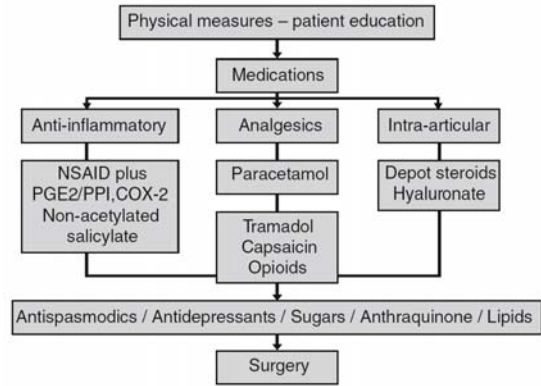


Figure 8. 미국 류마티스 학회에서 제시한 골 관절염의 치료 지침.

다. 요통은 척추를 구성하는 다양한 요소들, 예를 들면 인대, 척추후 관절(facet joint), 척추 주위 근육과 근막, 척수 신경 등에 의해서 발생할 수 있다.

요통의 가장 흔한 원인은 척추 주위의 근육이나 인대의 손상과 추간판과 척추후 관절의 퇴행성 변화로 추정 된다. 이외에 흔한 원인으로 척추협착증(spinal stenosis)와 추간판 탈출증 등이 있으며, 악성 종양이나 감염, 그리고 내장기관의 이상으로 인한 요통은 드물다. 요통의 자연 경과는 좋은 편이어서, 1주일 이내에 30~60%의 환자에서, 6주 이내에 60~90%의 환자가, 그리고 12주가 되면 95%의 환자에서 증상이 호전된다고 한다. 그러나 악화 와 호전을 반복하는 경향이 있으며, 약 40%의 환자는 6 개월 이내에 재발한다.

요통 환자를 진료할 때 통증을 유발할 수 있는 전신적인 질환이 있는지, 통증을 증폭시키거나 장기화시킬 수 있는 사회적 또는 정신적인 스트레스가 있는지, 그리고, 수술이 필요할 만한 신경학적 손상이 있는지 여부를 확인하는 것이 중요하다. 요통의 감별진단에 필요한 증상들은 표 3과 같다.

중등도 이상의 통증을 호소하는 요통 환자의 치료에도 약물적 치료와 심리치료를 포함한 비약물적 치료가 모두 사용된다(그림 10). 척추후 관절 내 스테로이드 주 사요법도 보조치료로 사용될 수 있다.

**3. 섬유근육통**

섬유근육통은 3개월 이상 지속되는 전신적 통증과 함께 11군데 이상의 압통점(tender point)이 동반되는 만

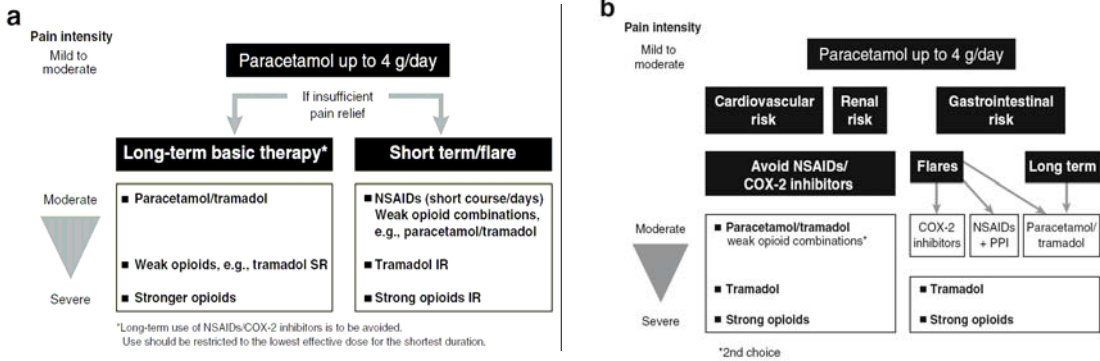


Figure 9. 중등도 이상의 통증을 호소하는 골 관절염 환자의 치료. (a) 위험인자가 없는 경우. (b) 위험인자가 있는 경우.

성 통증 증후군이다. 섬유근육통의 원인은 아직 밝혀져 있지 않지만, 말초 신경계 및 중추 신경계 민감화, 조직 내 substance P의 증가와 근육세포의 DNA 분해 등의 피부와 근육조직의 변화, hypothalamic-pituitary-adrenal axis의 변화, 그리고 심리적 요인과 관련되어 있는 것으로 밝혀져 있다. 섬유근육통 환자의 심리적 요인들은 신체 증상화, 심리적인 고통, 신체 증상에 대한 과도한 관심 등이 있다.

섬유근육통에 동반되는 전신적 통증은 신체의 좌우와 허리를 중심으로 상하 모두에 통증이 있는 것을 의미하며, 반드시 척추부위의 통증이 동반되어야 한다. 목, 엉덩이, 어깨 등에 조조강직 증상(morning stiffness)이 동반되고, 불안감, 경미한 육체적 활동, 과로 등에 의하여 전신적 통증이 악화된다. 70~80%의 환자가 경미한 육체적 활동 후에도 심한 피로감을 느끼며, 수면장애가 동반되어 잠을 들기가 힘들고 자주 깨며 기상 시에도 개운하지 않다고 호소한다. 레이노양 증상이 동반될 수 있으며, 이외에도 우울증, 과민성 대장 증후군, 과민성 방광 증후군, 편두통, 긴장성 두통 등이 동반될 수 있다.

진단은 3개월 이상 지속되는 전신 통증이 있으면서 18 군데의 압통점 가운데 11 군데 이상에서 압통이 관찰될 때 가능하다(그림 11). 섬유근육통은 다양한 임상증상을 나타내기 때문에 갑상선 기능저하증과 다른 류마티스 질환과 감별해야 하며, 류마티스 질환에서도 섬유근육통이 동반될 수 있기 때문에, 동반된 다른 질환의 유무도 확인해야 한다.

섬유근육통의 치료에는 약물치료, 운동치료, 그리고 인지행동치료가 주로 사용되고 있다. 약물치료에는 삼

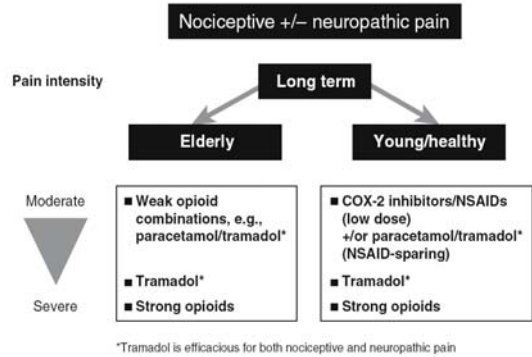


Figure 10. 중등도 이상의 요통을 호소하는 환자의 치료.

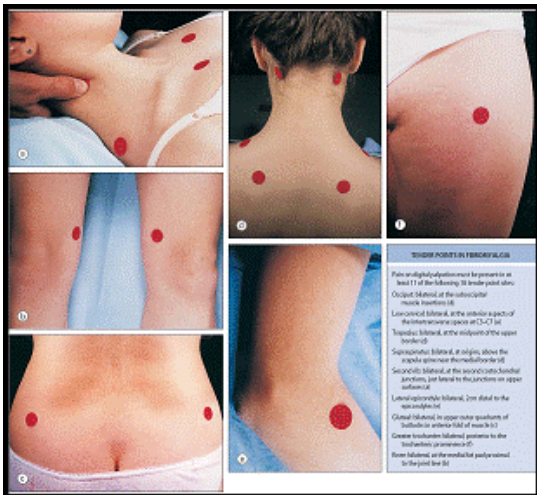
환계 항우울제가 가장 먼저 사용된다. 섬유근육통 환자에서 세로토닌과 세로토닌의 전구물질인 트립토판의 혈중 농도가 감소되어 있고, 뇌척수액에서 세로토닌의 대사물질이 감소되어 있다는 연구가 발표된 후, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제도 치료에 사용되고 있다. 삼환계 항우울제와 세로토닌 선택적 재흡수 억제제를 병용하면 더욱 효과적이다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 효과적이지 않은 경우에는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제로 교체할 수도 있다. 두근거림, 기립성 저혈압 등의 자율신경 기능장애가 동반된 경우에는 저용량의 베타차단제를 사용한다. 섬유근육통 치료로 스테로이드와 마약성 진통제를 사용해서는 안 된다.

운동치료로는 걷기, 수영운동, 수영 등과 같은 유산소 운동을 실시한다. 하루 5분 정도로 시작하여 하루 20~30분씩 주 2~3회의 빈도로 서서히 운동량을 증가시킨

**Table 3. 요통의 감별진단**

Condition (prevalence*)	Signs and symptoms
<b>Mechanical low back pain(97%)</b>	
Lumbar strain or sprain(≥70%)	Diffuse pain in lumbar muscles;some radiation to buttocks
Degenerative disk or facet process(10%)	Localized lumbar pain: similar findings to lumbar strain
Herniated disk (4%)	Leg pain often worse than back pain;pain radiating below knee
Osteoporotic compression fracture(4%)	Spine tenderness; often history of trauma
Spinal stenosis(3%)	Pain better when spine is flexed or when seated, aggravated by waling downhill more than uphill; symptoms often bilateral
Spondylolisthesis(2%)	Pain with activity, usually better with rest; usually detected with imaging; controversial as cause of significant pain
<b>Nonmechanical spinal conditions(1%)</b>	
Neoplasia(7%)	Spine tenderness; weight loss
Inflammatory arthritis(0.3%)	Morning stiffness, improves with exercise
Infection(0.01%)	Spine tenderness; constitutional symptoms
<b>Nonspinal/visceral disease(2%)</b>	
Pelvic organs-prostatitis, pelvic inflammatory disease, endometriosis	Lower abdominal symptoms common
Renal organs-nephrolithiasis, pyelonephritis	Usually involves abdominal symptoms; abnormal urinalysis
Aortic aneurysm	Epigastric pain;pulsatile abdominal mass
Gastrointestinal system-pancreatitis, cholecystitis, peptic ulcer	Epigastric pain;nausea, vomiting
Shingles	Unilateral, dermatomal pain;distinctive rash

\*-Estimated percentage of patients with this condition among all adult patients with low back pain in primary care.



**Figure 11.** 섬유근육통 환자의 18군데 압통 부위.

다. 인지행동치료는 조작 조건화와 관찰 학습을 통해 행동을 바꾸게 하는 치료법으로서, 운동요법과 병행하면

효과가 더 커진다.

### 결론

사회가 고령화되면서 근골격계의 만성 통증을 앓고 있는 환자들도 늘어나고 있다. 만성 통증을 일으키는 기전들에 대한 연구들이 활발하게 진행되면서, 통증 기전에 대한 이해도가 높아지고 새로운 약제들이 개발되고 있다. 만성 통증을 치료할 때에는, 약제에 의한 효과와 부작용을 모두 고려하여 적절한 약제를 선택하여야 하며, 통증의 신체적인 증상뿐만 아니라 심리적인 측면도 반드시 함께 고려하고, 약물치료와 함께 비약물적 치료인 운동요법, 인지치료 등도 병행하는 것이 효과적일 것이다.

### REFERENCES

- 1) Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 2002; 5 Suppl: 1062-1067.
- 2) Woolf CJ. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Manage-

- ment. *Ann Intern Med* 2004;140:441-451.
- 3.) Shamon M, Hochberg MC. *The role of acetaminophen in the management of patients with osteoarthritis. Am J Med* 2001; 110 Suppl 3A: S46-S49.
  - 4.) Walter MF, Jacob RF, Day CA, Dahlborg R, Weng Y, Mason RP. *Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. Atherosclerosis* 2004; 177:235-243.
  - 5) FitzGerald GA, Patrono C. *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med* 2001; 345:433-442.
  - 6) Howard PA, Delafontaine P. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol* 2004;43:519-525.
  - 7) Buccellati C, Sala A, Ballerio R, Bianchib M. *Tramadol anti-inflammatory activity is not related to a direct inhibitory action on prostaglandin endoperoxide synthases. Eur J Pain* 2000;4:413-415.
  - 8) Fifield J, Tennen H, Reisine S, McQuillan J. *Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 1998; 41:1851-1857.
  - 9) Lynch ME. *Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. J Psychiatry Neurosci* 2001; 26:30-36.
  - 10) Edwards JG, Anderson I. *Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. Drugs* 1999; 57:507-533.
  - 11) Rose MA, Kam PC. *Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Anaesthesia* 2002; 57:451-462.
  - 12) Schnitzer TJ. *Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. Clin Rheumatol* 2006; 25(Suppl 1): S22S29
  - 13) Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum* 2000;43: 1905-1915.
  - 14) Deyo RA, Weinstein JN. *Low back pain. N Engl J Med.* 2001; 344: 363-370. Kinkade S. *Evaluation and treatment of acute low back pain. Am Fam Physician.* 2007 ;75: 1181-1188.
  - 15) Goldenberg DL. *Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:499-511.