

암성통의 치료

—역학과 약물 치료—

순천향대학교 의과대학 마취과학교실 통증치료실

박 옥

Management of Cancer Pain

—Epidemiology and Pharmacologic Treatment—

Wook Park, M.D.

Pain Clinic, Department of Anesthesiology, Soon Chun Hyung University, College of Medicine, Seoul, Korea

I. 암성통의 관리 개요

암성통의 치료과정은 下記한 두가지로 大別한다.

1) Primary therapy

- (1) 심리적 대책: 환자와 그의 가족을 위한 투병의 지력 및 자세에 대한 의사의 조언
- (2) 적극적인 암성통 완화대책: ① 수술, ② 방사선, ③ 화학, ④ 호르몬, ⑤ 종합적 요법

2) Symptomatic therapy

적극적인 완화대책 시행중 환자의 고통을 우선적으로 해소하기 위한 대중 요법:

- (1) 진통 약물 투여방법은 ① 비스테로이드성 진통제, ② 약한 마약(weak opioids), ③ 보조약물(항우울제, 진정제, 항경련제, 스테로이드등), ④ 부위마취, ⑤ 척추강내 마약주입법 등이 있다.
- (2) 적극적인 대책과 약물투여에 따르는 부작용의 치료와 예방이 함께 이루어져야 한다.

上記한 1)과 2) 두가지를 시행함에도 불구하고 환자의 고통이 계속되는 경우에는 통증의 양상이 diffuse pain인지 localized or monolateral pain인가를 구별한 다음에 下記와 같은 치료대책으로 조정해야 한

다.

a) Diffuse pain에는

① 통증양상과 정도에 따라 약물의 종류와 용량을 재조정한다. 강한 마약(strong opioids), 비스테로이드성 진통제 및 보조약물을 적당량 혼용한다.

② 다른 방법으로는 심부 뇌자극, 뇌하수체 파괴 및 양측 척수전측색절단술을 시행

b) Localized pain에는 pain pathway의 선별적 차단 또는 파괴를 시행하는 것으로

- ① Neurosurgical operation
- ② Neurolytic blocks
- ③ Intraspinal & intraventricular opioids
- ④ TENS, percutaneously implanted spinal cord electrical stimulation(Piscses)

⑤ 마약과 上記法을 혼용하는 종합적 치료가 있다.

이와같이 전술한 두가지 a) 및 b)항의 통증치료를 시행 받고 있는 모든 환자들은 각자의 통증양상과 심리적 특성에 따라 그들의 투병능력을 좀더 도와주기 위해 ① 지속적 심리요법, ② 물리요법, ③ 정형외과적 보조요법, ④ trigger points주사, ⑤ 정신과적 보조요법이 동시에 병행되도록 해야한다. Pain pathway의 선별적 차단이나 파괴에도 통증완화 정도가 불충분하면 진통제와 보조약물의 재조정이 불가피할 뿐 아니라 통증의 양상에 따라 a)의 ①과 ②의 방법을

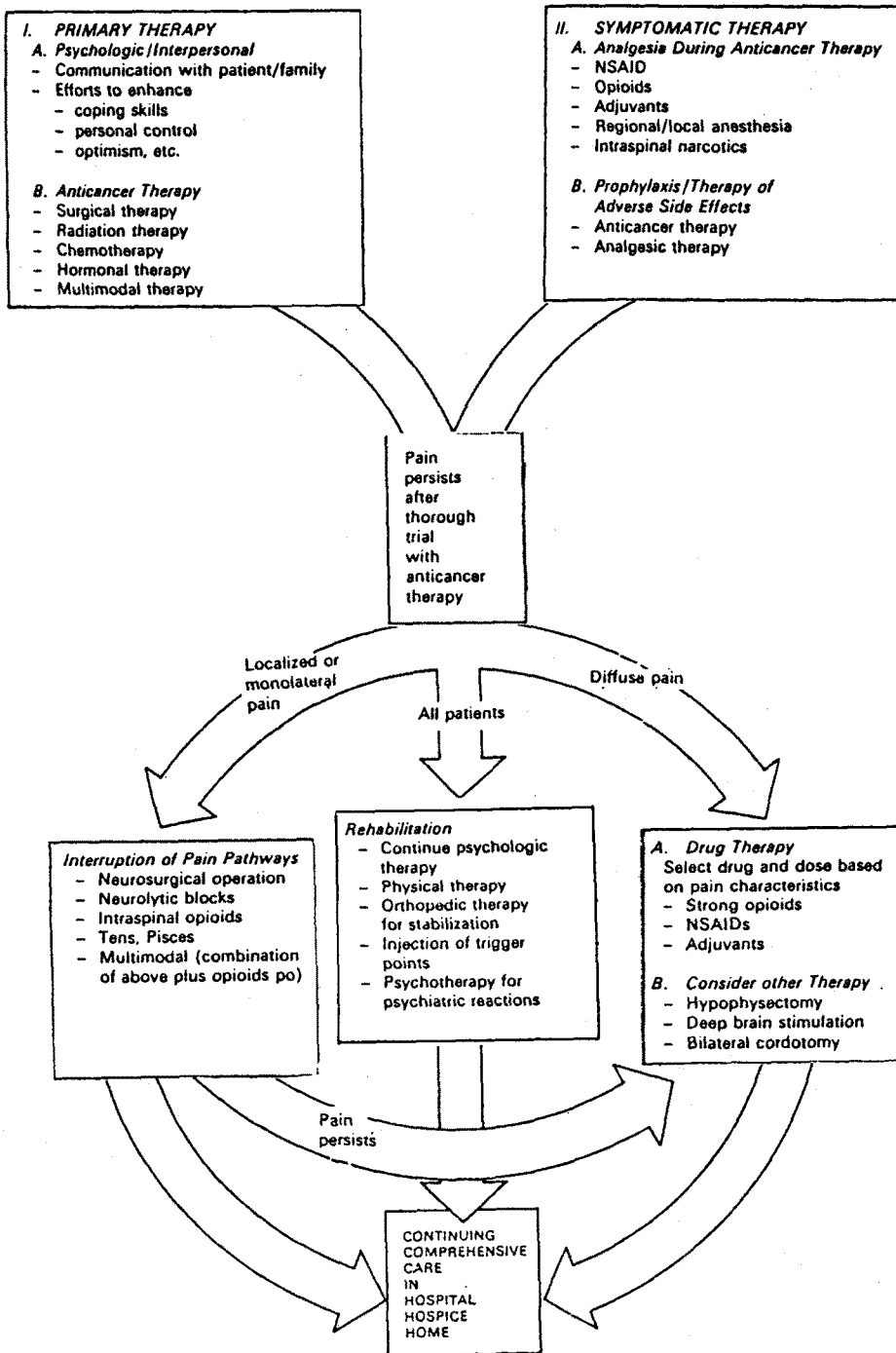


Fig. 1. Sequential therapy strategy for management of patients with cancer related pain. Modified from Ventafridda, V., and De Conno, F.: Comprehensive treatment in cancer pain. In *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 9. Edited by H.L. Fields, R.Dubner, and F.Cervero. New York, Raven Press, 1985, pp. 617-628.

반복 시행할 수도 있다.

전술한 적극적인 암성통 완화 대책중에서 의과적 치료적용이 될 수 없는 상황을 지적하면 ① 여명이 2주 이내, ② 교정 불가능한 응고결손, ③ 감염 또는 폐혈증(신경계까지 침습 가능성으로), ④ 척추차단상태(마약흡수가 일정치 않음), ⑤ 극도의 영양 불량상태(뽀프 또는 자극기 이식 불가), ⑥ 정상 팔약근 기능(노저류 및 항문 팔약근 이완 발생), ⑦ 폐기능이 저하된 쪽에 동측성 통증이 있는 경우(C₁₋₂ cordotomy에 의한 sleep apnea 유발 가능), ⑧ 고혈압(수축기압이 150 mmHg 이상시 Radiofrequency coagulation 시행에 따른 두개내혈종 유발 가능)등이다.

그리고 암성통의 정도에 따른 단계적 투약요령은 WHO analgesic ladder(1986년)(Fig. 6 참조)를 이용하면 도움이 크며, 암의 진행이나 아픈 정도의 변이에 따른 적절한 관리가 용이할 것이다.

더우기 치료마취분야가 암성통 관리쪽에 많은 노력을 기울여 지금보다 더 안전하고 효과적인 제통술을 연구하여 환자들이 혜택을 받을 수 있도록 해야 할 것이다.

여러가지 제통법중에서 여기서 다루고자하는 부분은 일반적인 암성통의 발생빈도와 약물요법에 대한 것이다.

현재 의료체계상으로 암성통 치료는 병원과 재택치료에 의존하고 있으나 앞으로 국내에서도 hospice의 개념을 도입하여 암의 치료만이 아니라 그들의 임종과 가족들의 심적 어려움까지 도울 수 있는 의료형태로 발전되었으면 한다.

암성통 관리시 미리 숙지해야 할 사항은

- 1) 종양의 위치와 종류에 따른 통증 발생을
- 2) 유발 원인에 따른 통증 발생을
- 3) 치료 시작전 암성통의 부적절한 관리 및 포기 상태의 확인
- 4) 타 질환에 비해 암환자의 실제 고통은 매우 극심하고도 복합적(경제적, 사회적, 정신적 요소)이라는 사실의 인식과 더불어 암 환자와 가족 구성원이 의외로 환자의 고통에 대한 평가나 관리면의 이해가 부족함이 있음을 알아야 한다. 통증 치료를 진행해가면서 동시에 이러한 부분을 이해시켜 암성통에 대한 공포로부터 헤어날 수 있도록 도와야 한다.

II. 암성통의 역학

1) Bonica는 1986년도까지 발표된 15개국의 54개 보고서와 미국 National Cancer Institute의 통계를 토대로 암성통의 발생 빈도는 암진행의 전기간을 통틀어 51%이고 말기암의 경우는 74%라고 발표하였다.

이와같은 비율에 따라 같은 해에 전세계적으로 집계된 암환자는 1500만명이며, 말기암 환자는 490만명으로 이중 360만명 즉 74%가 극도의 고통을 당하였고, 1500만-490만=1010만명중 51%인 500만명이 암진행의 과정중에 경도 내지 중등도의 통증을 겪는 것으로 통계상 예상하고 있다(Table 1).

2) 암성통 발생에 대한 두 가지의 주요한 특징은 첫째, 암성통 발생 빈도는 병세의 진전에 따라 초기보다 말기에 높아지며 둘째, 종양의 종류 또는 위치와 통증 발현 빈도 사이에 연관성이 있다는 점이다. 즉 골암과 췌장암의 통증 발현 빈도는 lymphoma나 백혈병의 경우보다 훨씬 높다(Table 2).

3) 통계상의 문제점으로 급성과 만성 암통을 정확히

Table 1. Estimates of Prevalence of Cancer Pain in United States & Worldwide: 1986 Estimates*

Stage of Cancer	United States	Worldwide
Very advanced/terminal (VA/T)		
Total patients	478,000	4,900,000
Percent with pain	74	74
Subtotal with pain (VA/T)	354,000	3,626,000
Intermediate (IS)		
Cancer prevalence	1,991,000	15,062,000
Less VA/T patients	478,000	4,900,000
Remaining patients	1,513,000	10,162,000
Percent with pain	51	51
Subtotal with pain (IS)	772,000	5,183,000
Grand total with pain	1,126,000	8,809,000

*Rounded to nearest thousand.

Bonica JJ. The management of pain. 2nd ed, Philadelphia: Lea & Efbiger. 1990; 403

Table 2. Types of Cancer Most Often Associated with Pain

Type	Patients with pain(%)
Bone	85
Oral cavity	80
Genitourinary(male)	75
Genitourinary(female)	78
Breast	52
Lung	45
Gastrointestinal	40
Lymphoma	20
Leukemia	5

Warfield CA. Manual of pain management. 1st ed, Philadelphia: JB Lippincott. 1991; 145

구별한다는 것이 거의 불가능한 상태이며 일시적이고 세부적인 급성 압통까지 추가하게 되면 통증 발현 빈도는 매우 높아질 것이다. 또한 암환자의 경우 한가지 이상의 통증을 갖고 있는 경우를 간과해서는 안된다. 대체로 진행성 암환자중에 통증을 호소하는 81%가 두가지 이상의 서로 다른 통증을 호소하며 이들중 34%는 3가지 이상의 서로 다른 통증이 있다는 점에 주의를 기울여야 한다. 연령별 압성통 발생빈도 사이에 통계적 연관성을 규명하는 것은 매우 어려우며 이런면은 소아의 경우 통증 표현이 불확실하며 그 기준이 미흡하다는 점과 관련되어 있다.

4) 고령층과 압성통 발현 빈도 사이의 상호관계에 대한 연구가 많은 편인데 고령층은 통증 발현 빈도에 비해 진통제 사용 빈도가 낮다는 보고가 있으며 그 이유는 고령층은 저하된 통각인지 및 자극에 대한 느린 반응 상태인 감각신경계의 변화로 빈번히 통증 호소를 하지 않는 경우가 있을 수 있으며, 진통제 투여 빈도가 낮아질수 있는 이유는 약물의 흡수, 대사 그리고 배설 과정의 변화에 기인하는 것이다. 그러므로 젊은 층의 투여량을 고령층에 사용하면 부작용이 증가된다는 사실에 주의를 기울여야 한다.

비록 학자들 사이에 암성 환자의 pain intensity에 대한 평가법을 개발해 놓지는 못했으나 삶의 질과 기능면에서 아픔의 문제가 큰 영향을 미치고 있다는 사실만큼은 확인하고 있는 바이다. 압성통의 정도는 대개 mild내지는 moderate 상태이지만 종양의 종류

Table 3. Pain Syndromes in Patients with Cancer

Pain Caused by Cancer(70 percent)	
Bone metastasis	
Compression or infiltration of nervous structures	
Infiltration or occlusion of blood vessels	
Obstruction of a hollow viscus	
Obstruction of the ductal system of a solid viscus	
Distension of an encapsulated viscus	
Increased intracranial pressure	
Soft tissue infiltration	
Lymphedema	
Myopathy	
Muscle spasm	
Infiltration or ulceration of mucous membranes	
Pain Caused by Anticancer therapy(15 percent)	
Surgery	
Chemotherapy	
Radiotherapy	
Coincidental Pain(15 percent)	
Related to cancer or its therapy	
Unrelated to cancer or its therapy	

Warfield CA. Principles and practice of pain management. 1st ed, New York: McGRAW-HILL. 1993; 236

에 따라 전반적인 통증의 정도가 다르게 나타남에도 불구하고 억지로 일률적인 통증의 등급을 매기고 있다는 점도 알아야 한다. 그리고 암의 진행 정도에 따라 통증의 등급이 증가하는 것은 실제 환자의 모습에서 잘 나타나고 있는 것이다. 따라서 앞으로 이러한 문제를 확인할 수 있는 추가 조사가 필요하다.

원발성 종양의 위치에 관계없이 전이성 bone pain은 단일성질의 가장 흔한 통증으로 침습 정도에 따라 아픔 역시 증가한다. 주로 원발성 폐암과 유방암 환자는 67~80%에서 골전이성통을 발생시키고 있으므로 암의 전이와 통증 발생간의 상호관계는 암환자에 있어서 통증 정도의 평가와 통증 치료에 중요한 부분이 되는 것이다.

유발 원인별로 통증 발생 빈도를 분류한다 (Table 3).

1) 암환자의 2/3이상은 종양의 직접적인 침습으로 통증이 유발된다. 압성통은 골 또는 신경계에 침투하

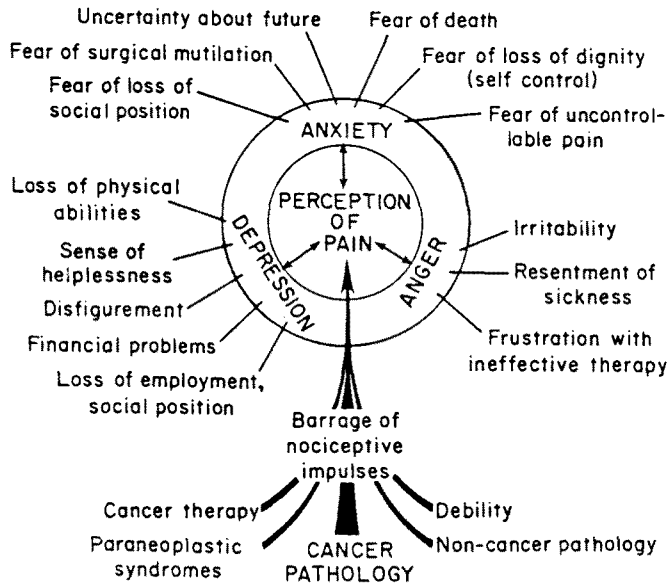


Fig. 2. Psychologic dimension of pain experienced by patients with advanced cancer. A nociceptive input may be a result of the cancer itself, perineoplastic disease, cancer therapy, debility caused by the cancer or by noncancer pathology, or a combination of these, to produce pain perception that provokes anxiety, depression, and anger. These are presented for visualization purposes as three independent components of the patient's experience, but it should be recognized that these three reactions mutually support and feed one another, as well as enhance pain perception. The relationship among the three dimensions is defined as the rational imaginative process(R-I-P). Modified from Chapman, C.R.: Psychologic and behavioral aspects of cancer pain. In *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 2. Edited by J. Bonica and V.Ventafridda. New York, Raven Press, 1979, pp. 45-56.

는 경우가 가장 흔한 원인이지만 역시 연조직이나 혈관의 막힘과 변형 또는 내장 장기의 폐쇄등의 직접 침습으로도 나타날 수 있다.

2) 항암요법(수술, 화학 요법, 방사선 요법 등을 포함)으로 통증이 발생하는 경우는 암환자의 25%이상이라는 보고도 있다²⁾.

3) 종양과는 연관이 없는 경우와 종양을 치유시키려는 행위로 인한 통증 발생은 10% 미만이다²⁾.

암성통은 체인성면과 심리적면 둘중 어느 쪽이 더 우세한가를 나누기도 한다. 비록 이러한 면에 대해서 잘 알려진 바는 없지만 일반적으로 체성 지각의 변화를 더욱 중요시 하고 있는 상태이다. 그렇다고 암성통을 호소하는 환자의 저변에 작용하는 심리적 영향을 무시하게 되면 임상적으로 통증 양상을 구분하는데 어려운 상황에 직면할 수도 있다(Fig. 2). 기질적통증(Organic pain)은 한가지 이상의 통증 발생 기전에

기인할 수 있다. 아픔이란 통각 수용 상태 즉 말초신경섬유가 유해한 자극에 대하여 감각된 상태로서 통각 유발자극은 체성(골절이), 내장성(장폐쇄) 그리고 염증성(화학적 매개물질)일 수가 있으며, 통각 수용기를 감각하거나 활성화시키는 것이 주된 기전이다. 기질적통증(organic pain)은 신경전달로의 손상에 의한 신경성통(neuropathic pain)으로 나타날 수 있으며 이것은 탈지각성통(deafferentation pain), 종양에 의한 신경 침습(brachial neuropathy due to Pancoast's tumor) 또는 외과적 신경손상(phantom limb pain)등으로 나타난다. 탈지각성통은 opioid로 통증 완화가 어려우며 cordotomy에도 저항하는 경우가 있다.

암과 직접 관계 없는 통증으로

① 근근막성 통증(Myofascial pain)은 신경 손상,

병리학적 골절, 연조직 염증 등으로 발생하며 치료 방법으로는 ㉠ spray, casting, ㉡ stretching technique, ㉢ trigger point injection, ㉣ physiotherapy 등이 있다.

② Herpes zoster는 hematological malignancy에 호발하고 post-herpetic neuralgia는 모든 치료에 잘 반응하지 않는 경우가 있다.

③ Osteoporosis

현재 암성통 관리와 임상적 효능에 대하여

암성통 치료에 대한 WHO의 추천 방식이나 그의 좋은 제통 방법이 있음에도 불구하고 실제 그 이용빈도가 낮아서 환자가 고통을 해소 받을 권리와 죽어가는 인간의 존엄성 유지에 차질이 생기고 있는 상태이다. 그리고 암성통의 부적절한 치료 행위가 빈번하다는 임상 보고도 있다.

Table 4. Nonnarcotics Commonly Used Orally for Mild to Moderate Pain

Drug	Equianalgesic dose(mg)	Oral dose range(mg)	Duration of analgesia (hours)	Plama half-life(hours)	Pediatric dose (mg/kg/dose)	Comments
Nonnarcotics						
Aspirin	650	650 QID	4~6	3~5	10	Standard of comparison for nonnarcotics; often used in combination with narcotic type analgesics; papillary necrosis and interstitial nephritis with chronic use; avoid during pregnancy, in hemostatic disorders and in combination with steroids.
Acetaminophen	650	650 QID	4~6	1~4	10	Like aspirin (but no anti-inflammatory or anti-platelet effects)
Ibuprofen (Motrin)	-	200~400 QID	4~6	2		Higher analgesic potential than aspirin
Fenoprofen (Nalfon)	-	200~400 QID	4~6	3		Like ibuprofen
Diflunisal	-	500~1000 BID	8~12	8~12		Longer duration of action than ibuprofen; higher analgesic potential than aspirin
Naproxen (Naproxyn)	-	250~500 QID	8~12	14		Like diflunisal
Choline magnesium salicylate (Trilisate)	-	500~750 BID, TID	8~12	9~17		Anti-inflammatory potency similar to aspirin; few antiplatelet or GI effects

*Adapted from Payne R: Pain. In Wittes RE, et: Manual of oncologic therapeutics, Philadelphia, 1987, JB Lippincott.

말기암의 경우에 완전 제통이란 있을 수 없는 것이므로 진통제 사용에 의한 임상적 효능이라는 것은 극도로 아픔 상황으로부터 상대적 또는 비교적인 아픔으로의 감소라고 생각하는 것이 마땅할 것이다.

극도의 통증으로부터 가벼운(mild) 통증으로 완화되면서 인체 기능도 함께 다소 개선되는 것이 환자와 의사사이에는 적당한 통증 조절상태라고 간주될 수도 있겠으나 오로지 통증의 발생 빈도를 표현해야하는 통계처리에서는 이와 같은 상태를 적절히 표현하기가 매우 어렵다는 점을 생각하지 않을 수 없다.

이런 관점에서 볼때 하나는 진통제의 약리 작용에 대한 지식 부족과 적절한 사용법의 미숙달, 다른 하나는 마약성 진통제의 탐닉성(심리적 의존성)에 관한 부적절한 인식 태도라 하겠다. 즉 이제까지 통증과 그 관련면에 대한 적절한 의학 교육이 너무나 부족하였고 세계적으로 마약류 사용빈도에 대한 경직된 행정 처리 역시 문제점이라 하겠다.

그리고 병원마다 실제 이용할 만한 마약과 보조 진통제의 종류를 모두 갖추어 놓도록 노력해야 할 것이다.

III. 암성통의 약물 요법

각 약물의 약리 작용, 통증의 정도 그리고 통증 증후군의 평가를 기본으로 하여 약물 선택이 되는데 약물의 종류는 I) Non-narcotics II) Narcotics III) Adjuvant analgesics 세가지로 대별하였다.

1) 비 마약성 및 비 스테로이드성 진통제 (NSAIDs) (Table 4)

(1) 경증에서 중등도까지의 암성통에 이용되는데 특히, 초기의 골전이성 또는 근골격성 염증의 경우에 사용된다(Table 5).

(2) 종류는 Short half lives: aspirin, fenoprofen, ibuprofen. long half lives: diflunisal, naproxen

(3) 약리작용으로는 진통, 해열, 항응고성 및 항염증성 효과가 있다.

(4) 진통효과면에서 ceiling effect가 나타난다. 즉 aspirin의 경우에 하루에 1g이상 사용해도 통증 완화에 있어서 peak effect의 상승은 없다. 그러나 진

Table 5. Recommended Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Pain from Bone Metastasis

Choline magnesium trisalicylate(Trilisate)	1500 mg orally every 8 to 12 h
Ibuprofen(Mortin, Advil)	800 mg orally every 6 to 8 h
Naproxen(Naprosyn)	500 mg orally every 8 to 12 h
Diflunisal(Dolobid)	500 mg orally every 8 to 12 h
Flurbiprofen(Ansaid)	100 mg orally every 8 to 12 h
Indomethacin(Indocin)	50 mg orally every 6 to 8 h

Warfield CA. Principles and practice of pain management. 1st ed, New York: McGRAW-HILL. 1993; 244

통 지속 시간의 연장에는 다소 도움이 된다.

(5) 마약성 진통제와는 달리

① 내성, 금단 및 탐닉(상습) 현상은 나타나지 않는다.

② 작용 기전은 prostaglandin synthetase(cyclooxygenase) 효소 활동 억제와 arachidonic acid에서 PG합성 억제 작용이 있다. PGE₂는 말초 신경의 통각 수용기를 감작하여 통증을 유발 시킨다.

(6) 비 마약성 진통제는 마약성 진통제 사용시에 병용하면 진통에 상승 효과를 나타냄.

(7) Bleeding time의 연장은 platelet cyclooxygenase의 억제와 thromboxane A₂ 생성을 감소시키므로 나타난다. 따라서 gastric irritation 현상을 자주 볼 수 있다.

(8) Acetaminophen은 항염 및 항응고 작용이 없는 것이 장점이다. 그러나 하루 15g이상 쓰면 hepatotoxicity가 발생된다(Table 6).

Choline magnesium trisalicylate는 aspirin보다 항응고 작용과 G-I 부작용이 거의 없다고 한다. indomethacin역시 전이성 골암성통 조절에 효과가 있다.

그러나 oncology 부서에서 NSAIDs 사용시 제한되는 이유로 먼저 진통제의 해열 작용이 소아에서 감염이 있을 때 발열의 원인이 가려워져 찾을 수가 없고 혈소판 기능에 영향을 주어서 thrombocytopenia와 응고 결손에 의한 출혈의 위험이 증가되기 때문이다.

Table 6. Comparison of Aspirin and Acetaminophen in Clinical Use

	Aspirin	Acetaminophen
Action	Analgesic	Equipotent to aspirin
	Antipyretic	Equipotent to aspirin
	Anti-inflammatory	Less potent than aspirin
	Antiplatelet	None
Usual dose	650 mg	650 mg
Maximum daily dose	Approximately 3 g for analgesic	3 g
	Up to 10 g for anti-inflammatory	Not active
Time action	90-min peak	120 min
	4~6 h duration	4~6 h
Adverse effects	Hypersensitivity	No
	GI upset	No
	Hemostasis	No
	No liver dysfunction	Liver dysfunction
	Associated with Reye syndrome	No

Warfield CA. Principles and practice of pain management. 1st ed, New York: McGRAW-JILL. 1993; 355

Table 7. Guidelines for Optimum Narcotics Analgesia

Administer of timed rather than a demand basis
Give adequate doses, using sedation and respiratory rate as end points
Use a long-acting narcotic agonist with which you are familiar
Increase the dose as tolerance develops
Combine narcotics with a phenothiazine and antidepressant for maximum potentiation and antiemesis; provide prophylactic stool softeners and laxatives to all patients
Potential drug dependency should not be a primary consideration in the cancer patient

Warfield CA. Manual of pain management. 1st ed, Philadelphia: JB Lippincott. 1991; 147

2) 마약성 진통제(Table 8, 9)

중등도와 극도의 암성통에 사용한다. 환자나 의사가 마약류의 약리 작용 속지가 부족하거나, 마약류의 내성, 금단 현상(의존적 체질화) 및 탐닉성(심리적 의존성)에 대한 잘못된 인식으로 암성통 관리가 난관에 부딪히기도 한다. 그러므로 마약류의 약리 작용, 적응증, 부작용 그리고 주의점을 확실히 알고 있으면 암성통 환자관리시 부작용을 최소화하면서 적절한 통증 완화가 이루어 질 수 있게 된다. 그리고 투여되는 마약의 적정량을 측정하는 가장 중요한 임상 증상은 마약의 부작용인 진정 작용과 호흡수 억제의 정도이며 이것을 key point로 해야한다(Table 7).

(1) 암성통 관리시 마약류 투약지침: 암성통 관리시 합리적인 마약 사용 방법

① 적절한 진통제 용량이란 각각의 약물과 환자에 따라 너무나 차이가 많다는 사실을 알아야 한다. 즉 각자에게 적합한 용량을 알아내야 한다.

a) mild to moderate pain

codeine 30~60 mg p.o. q 4hrs

oxycodone(percocet) 5~10 mg p.o. q4hrs

b) moderate to severe pain

대표적인 초기 투여량으로

morphine 5~15 mg SC or IM

morphine 30~60 mg p.o. q3 to 4hrs

② 타 마약성 진통제로 바꾸어 투여하기 전에 반드시

Table 8. Narcotics Commonly Used Orally for Mild to Moderate Pain

Drug	Equianalgesic dose(mg)	Oral dose range(mg)	Duration of analgesia (hours)	Plasma half-life(hours)	Pediatric dose (mg/kg/dose)	Comments
Narcotics						
Codeine	32~65	32~65 q4 h	4~6	3	0.5~1	"Weak" morphine; often used in combination with nonnarcotic analgesics; biotransformed, in part, to morphine; nausea and sedation common with dose escalation
Oxycodone	5	5~10 q3 h	3~5	—	0.08	Short-acting; also formulated in combination with nonnarcotic analgesics(Percodan, Percocet), which limits dose escalation
Meperidine	50	50~100 q3 h	3~5	3~4	0.75	Short-acting; biotransformed to normeperidine, a toxic metabolite; normeperidine($t_{1/2} = 12 \sim 16$ h) accumulates with repetitive dosing causing CNS excitation; not for patients with impaired renal function or receiving monoamine oxidase inhibitors
Propoxyphene HCl(Darvon)	65~130	65~130 q4 h	4~6	12	—	"Weak" narcotic; often used in combination with nonnarcotic analgesics; long half-life biotransformed to potentially toxic metabolite(norpropoxyphene); propoxyphene and metabolites accumulate with repetitive dosing; overdose complicated by convulsion
Propoxyphene napsylate (Darvon-N)						
Pentazocine (Talwin)	50	50~100 q4 h	4~6	2~3	0.75	In combination with nonnarcotics; in combination with naloxone to discourage parenteral abuse; may cause psychotomimetic effects; mixed agonist-antagonist and therefore, may precipitate withdrawal in narcotic-dependent patients

*Adapted from Payne R: Pain. In Wittes RE, ed: *Manual of oncologic therapeutics*, Philadelphia, 1987, JB Lippincott.

Table 9. Narcotic-type Analgesics Commonly Used for Severe Pain

Drrg	Equianalgesic IM dose*(mg)	IM/PO potency ratio	Starting oral dose range (mg)	Pediatric dose ranges, IMPO (mg/kg/dose)	Plasma half-life (hours)	Comments
Morphine-like agonists						
Morphine	10	6	30~60	0.1~0.2 0.5~1.2	2~3	Standard of comparison for narcotic-type analgesics; lower doses for aged patients with impaired ventilation; bronchial asthma; increased intracranial pressure; liver failure
Hydromorphone (Dilaudid)	1.5	5	4~8	0.015~0.3 0.04~0.08	2~3	Slightly shorter-acting than morphine; high potency IM dosage form for tolerant patients
Methadone (Dolophine)	10	2	5~20	0.1~0.2 0.2~0.4	24~36	Good oral potency; long plasma half-life; may accumulate with repetitive dosing causing excessive sedation (on days 2~5)
Levorphanol (Levo-Dromoran)	2	2	2~4		12~16	May accumulate on days 2~3; delirium and hallucinations may occur
Oxymorphone (Numorphan)	1	—	—		—	Not available orally; like IM morphine
Heroin	5	6~10	—		0.5	Slightly shorter-acting than morphine; biotransformed to active metabolites(e.g., morphine); not available in U.S.
Meperidine (Demerol)	75	4	—		3~4	Slightly shorter-acting than morphine; used orally for less severe pain; toxic metabolite, normeperidine, accumulates with repetitive dosing causing CNS excitation; not for patients with impaired renal function or receiving MAOIs

For these equianalgesic IM doses, the time of peak analgesi as in nontolerant patients ranges from 1/2 to 1 hour and the duration from 4 to 6 hours. The peak analgesic effect is delayed and the duration prolonged after oral administration.

*These doses are recommended starting IM doses from which the optimal dose for each patient is determined by titration and the maximal dose limited by adverse effects. Equianalgesic doses are based on single-dose studies in which an IM dose of each drug listed was compared with morphine to establish relative potency.

†See Schlechter NE: Pain and pain control in children, *Curr prob Pediatr* 15: 1-67, 1985.

Adapted from payne R: Pain. In Wittes RE, ed: *Manual of oncologic therapeutics*, Philadelphia, 1987, JB Lippincott.

Table 9. Continued

Drrg	Equianalgesic IM dose*(mg)	IM/PO potency ratio	Starting oral dose range (mg)	Pediatic dose ranges ¹ IM PO (mg/kg/dose)	Plasma half-life (hours)	Comments
Mixed agonists-antagonists						
Pentazocine (Talwin)	60	3	50~100		2~3	Used orally for less severe pain; may cause psychotomimetic effects; may precipitate withdrawal in narcotic-dependent patients; not for myocardial infarction
Nalbuphine (Nubain)	10	-	-		5	Not available orally; like IM Pentazocine but not scheduled; incidence of psychotomimetic effects lower with pentazocine
Butorphanol (Stadol)	2	-	-		2~4	Not available orally; like nalbuphine
Partial agonists						
Buprenorphine (Temgesic)	0.4	-	-		-	Not available orally; sublingual preparation not yet in U.S.; less abuse liability than morphine; dose not produce psychotomimetic effects; may precipitate withdrawal in narcotic-dependent patients

시 이미 사용되었던 약물의 적합한 용량을 확실하게 알아두어야 한다. (각 약물을 증량할 때 부작용 발생을 줄이고, 서로 다른 마약사이의 analgesic potency를 비교하기 위하여)

③ 약물 투여 경로는 환자의 요구에 따라 바꾸어야 하는데 가능하다면 언제나 경구투여를 택하는 것이 좋다. 경구 투여쪽이 주사하는 것보다 내성 발현이 느리다. 그의 투여 경로는 설하, 지속적 피하, 정맥 주입, 지주막하와 경막외강내 그리고 뇌실내 주입이다.

(2) 정해진 시간에 규칙적으로 투여할 것(not 'prn'): 아픔이 계속되면 진통제 역시 지속적으로 필요하게 된다. 따라서 반감기가 긴 약물의 경우는 체내 축적에 의한 과도한 용량을 미리 정량하여 반드시 적절한 용량을 확인하고나서 투여해야 한다. 하루 동안의 필요량이 정해지면 최소의 부작용으로 정해진 시간

에 투여하는 것이다(Fig. 3, 4).

(3) 부작용을 확인하고 적절한 보조 치료: 마약성 진통제 사용시에 가장 큰 부작용은 진정, 변비, 구역, 구토 및 호흡 억제 현상이다. 마약에 의한 진정작용을 방지하려면 일회 투여량을 줄이고 투여 빈도를 늘리는 것이 바람직하다. 즉 혈중 최고 농도가 뇌에 작용하는 것을 예방하게 되면 진정작용이 완화되며 마약을 간헐적으로 근주나 정주하여도 역시 진정작용이 감소된다. 그러나 통증 완화는 잘 되는데 반해 진정작용이 수반될 때 dextroamphetamine(5~15 mg/day, po)를 추가하면 의식이 명료해지게 된다.

마약성 진통제 투여시에 변비는 모든 환자들이 겪을 수 있는데 stool softeners나 laxatives를 꼭 써야한다. laxatives로는 dioctyl sodium sulfosuccinate(Colace) 100~300 mg/day 또는 좌약을 쓰

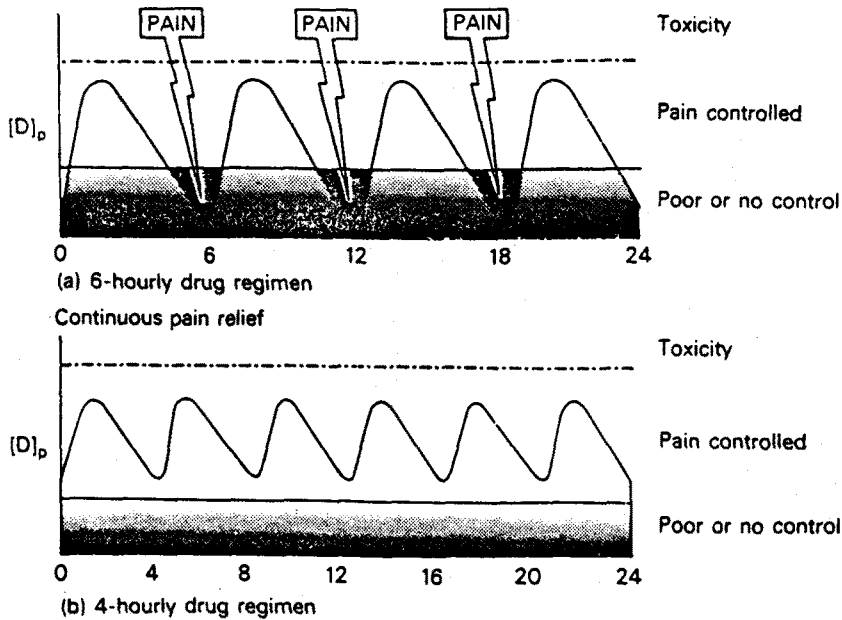


Fig. 3. Diagram to illustrate the results of as-required and overspaced regular medication (a) compared with regular 4 h morphine sulfate (b). $[D]_p$ =plasma concentration of drug.(Reproduced with permission from Twycross RG, Lack SA. *Symptom Control in Far Advanced Cancer*. London: Pitman Publishing Ltd; 1983: 100.)

Analgesia Cycle

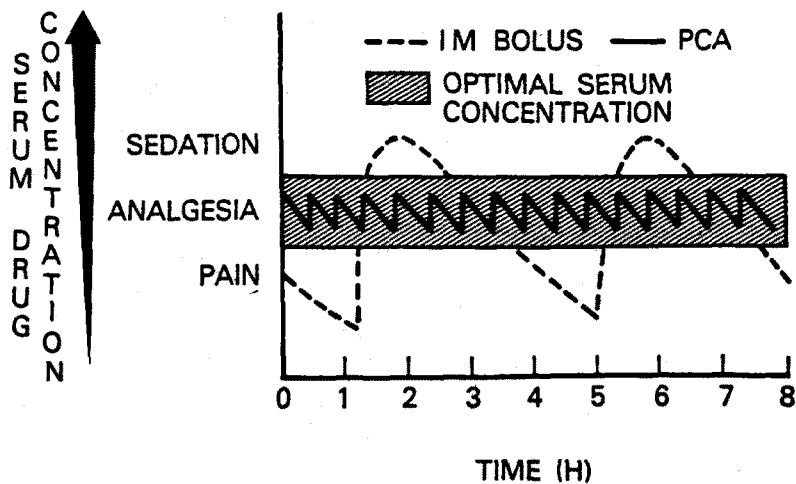


Fig. 4. Illustration of the finer control of circulating level of analgesic that is possible with patient-controlled analgesic (PCA) therapy than even with timed intramuscular (IM) administration. Warfield CA. *Principles and practice of pain management*. 1st ed, New York: McGRAW-HILL. 1993: 351.

Table 10. Constipation Management

- Start All Patients on:
 - Docusate sodium 50 mg plus senna 187 mg (Senokot-S two tablets orally at bedtime range, one tablet at bedtime to four tablets three times a day)
- If No Bowel Movement in Any 48-h Period:
 - Bisacodyl 10 to 15 mg at bedtime range, 5 mg at bedtime to 15 mg three times a day
 - If causes cramping, increase daily Senokot-S dose
- If No Bowel Movement in Any 72-h Period:
 - Nonimpacted Magnesium citrate 8 or orally
 - Lactulose 45 to 60 ml orally
 - Bisacodyl suppository 10 mg rectally
 - Fleet phosphosoda enema rectally
 - Impacted Disimpact
 - Enemas until clear
 - Increase baily Senokot-S and bisacodyl doses

Table 11. Nausea Control

- Relieve Constipation
- Provide Prescription for As-Needed Use of:
 - Prochlorperazine 5 mg orally every 4 h (range, 5 mg every 6 h to 20 mg every 4 h)
- If Too Sedating or Ineffective:
 - Haldoperidol 0.5 mg orally every 8 h (range, 0.5 mg every 12 h to 1.0 mg every 4 h)
- If Sedation is Desired in an Agitated Patient:
 - Chlorpromazine 10 mg orally every 4 h (range, 10 mg every 6 h to 25 mg every 4 h)
- If Gastric Outlet Obstruction Is a Problem, Switch to or Add:
 - Metoclopramide 10 mg orally every 6 h (range, 10 mg every 8 h to 20 mg every 6 h)

Warfield CA. Principles and practice of pain management. 1st ed, New York: McGRAW-HILL. 1993; 244

면 대장 운동이 활발해지게 된다(Table 10).

구역과 구토는 hydroxyzine 또는 phenothiazine으로 조절이 되며 경우에 따라 다른 마약류로 바꾸면 증상이 줄어들기도 한다(Table 11).

내성은 구역, 구토 현상과 마찬가지로 발생될 수 있다. 호흡억제 현상에 대한 치료는 다음 장에서 기술한다.

(4) 진통 효과를 증강시키는 약물의 혼합법과 다른 방법:

- ① Non-opioid ± adjuvant
- ② Weak opioid + non-opioid ± adjuvant
- ③ Strong opioid ± adjuvant
- ④ 약물외의 방법: ① Intraspinal opioid, ② Nerve block, ③ TENS or PISCES, ④ Neurolysis, ⑤ Deep brain stimulation, ⑥ Neurosurgery

(5) 내성, 의존성 체질화(금단증상) 및 탐닉성(심리적 의존성)간의 구별:

① 내성은 초회 마약 용량의 진통 효과를 유지하는데 시간이 갈수록 더 많은 량이 필요하게 되는 현상으로 1~2주 지나면 대부분의 경우 나타난다. 암성통 치료시 내성 발생 정도는 논란의 대상이다. 내성은 일

반적으로 의존성 체질화의 정도와 관련이 있는 것으로 알고 있다.

그러나 탐닉성(심리적 의존성: 마약을 투여받은 후 느끼는 행복감의 유지에 매달리는 현상)과는 매우 다른 것이다.

내성 발현의 초기 증상은 효과적인 진통 지속 기간의 단축이다. 그렇지만 이와같은 단축 현상은 암의 확산 정도에 따라 증량이 필요해지는 수도 있음을 알아야 한다. 따라서 내성 발현을 느리게 하면서 효과적인 제통 목적을 이루기 위해

- a) 마약+비마약 진통제를 혼합해 쓰거나
- b) 동일계의 마약은 상호간에 교차 내성이 부분적으로 발현되므로 투여중인 마약의 초회량의 반과 타마약의 초회량의 반을 각각 혼합해 쓰면 내성 발생 속도를 느리게 할 수 있다. 혼합시 agonist만을 선택해야 한다.
- c) 비경구보다 경구용으로 마약을 사용하는 것이 더 적당하다. 내성 발생 정도는 마약의 용량, 투여 회수 그리고 투여경로에 따라 좌우되는 수가 있는데 정주와 척수내 주입시 매우 빠른 증량 현상이 나타난다.
- ② 의존성 체질화 현상(금단 증상)은 일반적으로 2

주 이상 마약을 사용하는 동안에 갑자기 투여를 중단하거나 마약 길항제를 투여할 때 발생된다. 특징은 불안, 신경과민, 과민성 증가, 오한, 열감, 타액 분비, 누액, 비루, 발한, 모발 융기, 구역, 구토, 복통, 불편, 다발성 및 간헐성 근경련이 나타나는데 이러한 금단 증상의 발생시기는 마약의 체내 반감기와 일치한다.

반감기가 짧은 약물인 morphine 혹은 hydromorphone은 6~12시간이 지나면 금단 증상이 나타나고 최고조에 달하는 것은 24~72시간이다. 반감기가 긴 methadone과 levorphanol은 중단후 여러 날이 지나 천천히 금단 증상이 발생된다. 만성적으로 마약을 사용한 경우 이미 사용해왔던 양의 25%를 유지량으로 주면 금단 증상을 겪지않고 감량 및 중단이 가능하게 된다. Cordotomy후 또는 항암제 투여중 통증 조절을 하려고 사용했던 마약을 중단하려할때 이 방법을 사용하게 된다.

만성적 마약 사용군에게는 마약의 호흡억제 작용에 대해 의외로 잘 견딜 수 있으며 비교적 반감기가 짧은 마약을 과다용량으로 투여받은 환자가 현저한 호흡억제에 빠져 있을때 신체 자극만으로도 충분히 회복될 수 있으며 깨어있으면 호흡억제에 빠지지않는다. 만성적인 마약 사용 환자가 무의식이나 호흡억제 상태에 빠져서 길항제가 필요하다면 naloxone 0.4 mg+N/S 10 ml를 2분마다 0.5 cc씩 분할 정주해야만 한다. 길항제를 적정량의 속도로 주입해야 금단증상, 발작 그리고 극도의 통증을 유발시키지 않는다. 무의식 상태 환자의 경우 길항제 투여전 미리 기관내 삽관을 하여 pulmonary aspiration을 예방해야 한다. Meperidine을 만성적으로 투여받은 경우에는 발작을 유발시키기 때문에 길항제 주사는 금기이다.

③ 탐닉성(심리적 의존성, addiction)

마약 사용의 순수한 진통 효과 기대와는 전혀 다른 작용(기분)을 느끼기위해 계속 투약을 갈망 내지는 요구하는 현상이다. 심리적 의존성이 있는 환자들의 대부분이 금단 증상(육체적 의존성)을 갖고있다할지라도 만성 암성통 환자들의 경우 금단 증상이 있다고 심리적 의존성이 반드시 있는 것은 아니라는 사실도 알고 있어야한다. 실제 보고에 의하면 iatrogenic addiction의 위험은 극히 낮으며 제한적 삶을 영위하는 암성통 환자의 경우 마약의 탐닉성은 큰 문제가 되지 않는 것이다. 탐닉성 발생의 주요인은 한가지 마약만을

사용함으로 유발되는 것은 아니며 오히려 의료, 사회, 경제 및 정서적 요인이 더 큰 유발인자인 것으로 이해되고 있다.

<마약성 진통제 사용시 morphine을 우선 선택하는 이유>

모든 마약류의 진통제는 제통 효과도 비슷하고 그 종류에 따라 부작용의 양상과 빈도도 비슷하게 나타난다. 그러나 세밀히 관찰하면 각 마약의 제통 효과와 독성의 정도에는 서로 다른점이 있음을 알고 있어야 한다.

(1) 상이한 진통 작용시간

Methadone(18~24 hrs)과 levorphanol(24~36 hrs)은 morphine(2~3 hrs)에 비해 elimination half life가 더 길다. Opioid에 잘 적응하는 환자들은 morphine보다 methadone과 levorphanol의 진통 작용 시간이 더 길다. 이들 두 가지 약물의 진통 작용 시간은 혈장내반감기보다 짧기때문에 제통 상태를 일정하게 유지하려면 methadone과 levorphanol은 매 4~6시간마다 투여해야한다.

(2) Morphine의 부작용인 구역은 타마약류에서도 발생되지만 morphine 사용시 훨씬 과민하게 나타날 수도 있다.

(3) Morphine류의 마약 체제간에는 부분적 교차내성(incomplete cross tolerance)이 있으므로 이런 장점을 이용하여 동일진통효과 용량의 타마약류로 바꾸어 처방해보는 방법도 있다.

(4) 좀 더 적합한 사용량과 투여 경로를 선택한다.

① High potency preparation: Hydromorphone-HP(10 mg/ml)의 경우는 적은 용적의 강력한 진통제이므로 쇠약한 환자에게는 반복 피하주사 혹은 근주가 더 바람직하다.

② Rectal suppositories: 피하주사 혹은 근주가 불가피한 경우나 진정, 착란, 위장폐쇄때문에 경구 투여가 불가능한 경우 hydromorphone(4 mg), numorphane(5 mg), morphine(5, 10, 20 mg)을 좌약으로 쓸 수 있다.

③ Sustained-release morphine preparations: 경구용으로 M-S contin과 Roxinol-SR은 morphine 30 mg으로 8~12시간 작용한다. 서방형은 초기 마약성 진통제로 택하지 말아야 하는데 그 이유

는 부작용이 없는(특히 진정의 정도) 적절한 통증 완화상태를 파악하기가 어렵기 때문이다. 서방형은 통증 때문에 불편증에 시달리는 환자에게 사용하는 것이 좋다. 서방형 투여를 시작하려면 먼저 이미 사용했던 비서방형 마약의 24시간 용량을 계산한 다음에 그 량의 1/3에서 1/2만을 8시간 내지는 12시간 간격으로 투여해야 한다. 이렇게 해서 통증완화가 적절치 않으면 마약 용량을 재조정하되 투여간격은 8시간 내지 12시간을 지켜야 한다.

(5) Morphine과는 달리 진통 발현시간이 빠른 마약을 선택해야 할 경우에는 이론적으로 lipophilic drugs인 methadone, meperidine 혹은 fentanyl 이 방사선 촬영이나 수술전 처치제로 사용될 수 있다. 이들은 뇌에 도달하는 시간이 매우 빠르기 때문이다.

(6) 여러가지 마약류중 사용 경험이 많은 쪽의 마약을 선택하여 투여한다.

<마약의 새로운 투여 경로>

경구, 피하, 정맥내 투여가 불가능하면 다른 경로로 투여해야하는데 최소의 부작용, 빠른 진통, 장시간 진통, 손쉬운 간호 및 순탄한 통증 관리면을 강조하고 있으므로 마약의 피하 주사 및 정주법에 대한 지침과 척수강내 주입법에 관한 10년간 경험이 보고되었다. 비록 주입법의 안정성, 마약의 정확한 약리 작용이 파악되어 있지만 在宅 치료시에는 상당한 주의가 필요하며 이와같은 방법은 암성통 치료시에 처음부터 이용할 것이 아니라 환자의 선택에도 각별한 주의가 따른다.

1) 설하 투여

장폐색으로 경구 투여시 흡수 불가능한 환자에게 buprenorphine(Temgesic)이 설하용으로 이용된다.

2) 지속 주입법이 필요한 경우

반복 주사 행위를 하지않는 장점만이 아니라 정해진 주사 시간이 변동될 수가 없고 간호 업무가 줄며 adverse pain behavior도 나타나지 않으며 최고혈장 약물농도를 일정하게 유지시킬 수 있다.

a) 지속 정주법은 매 3시간마다 즉 하루 8회 이상의 근주를 필요로하는 경우, 단회 근주후 금방 아픈다는 환자, 진정이 심하게 나타나는 경우 그리고 신속한

제통을 위하여 진통제의 적정량을 빠르게 알아내려고 할 때이다. 지속 정주시 지침으로 환자의 선택, 초회 투여량과 유지량의 선택 및 안전성을 고려해야 한다.

b) 지속 피하 주입법은 지속 정주쪽을 요구하는 것을 미리 방지하거나 원외에서 장기간 마약 사용이 되는 경우이다.

적용 대상은 지속 정주시와 비슷하며 소아와 쇠약자로서 피하 및 근육 멍치가 없어서 반복 근주시 통증을 호소하는 경우 장기간 마약 투여에 사용된다. 보고에 의하면 경구 투여보다 지속 피하 주입은 구역, 구토 및 변비 발생 빈도가 낮다고 한다. 24시간 plasma morphine level은 지속 피하주와 지속 정주간에 서로 비슷하며 어떤 종류의 마약일지라도 피하와 정맥 양쪽으로 주입이 가능하지만 short half life drug인 morphine과 hydromorphone을 쓰면 가장 효과적인데 그 이유는 적정 진통제량의 측정이 쉽고 long half life drug에 비해 체내 축적이 훨씬 적다는 이점이 있다. Meperidine의 지속 주입은 반드시 피해야 하며 normeperidine의 체내 축적으로 진전 다발성 근연축 및 대발작이 유발되기 때문이다. 지속 피하주입법은 Portable infusion pump에 27 gauge butterfly needle을 쓰면 된다.

c) Patient controlled analgesia(PCA, 진통 자가 조절)

의사가 마약의 용량, 주입 비율 및 최고 주입 빈도를 미리 program시킨 drug delivery device를 이용한다. 환자가 진통제 용량을 좀더 필요로 할때 단추를 누르면 이미 정해진 용량, 용적 및 농도가 일정한 시간 간격내에서만 추가주입될 수 있도록 되어있는 것이다. 이것은 지속 피하, 정주 및 경막외강내 주입도 가능하다. 슬후 제통에 많이 이용되고 있으며 환자 스스로 용량 조절을 하게되므로 최소의 부작용, 과량 투여 예방, 효과적인 혈중 농도 유지가 가능하다. 종양이 골 및 신경계로 전이되어 갑자기 통증이 확산내지는 확대되는 경우, 진통제량을 환자 스스로 조절할 수 있다는 이점도 있다.

d) 경막외강 또는 지주막하 지속 주입

Reservoir device에 간헐적으로 주입하는 경우와 reservoir를 매입하고 pump를 달아 지속 주입하는 경우가 있다(Fig. 5). Spinal opioid의 진통 지속 시간은 18시간 이상이며 지속 피하나 정주시 투여량보

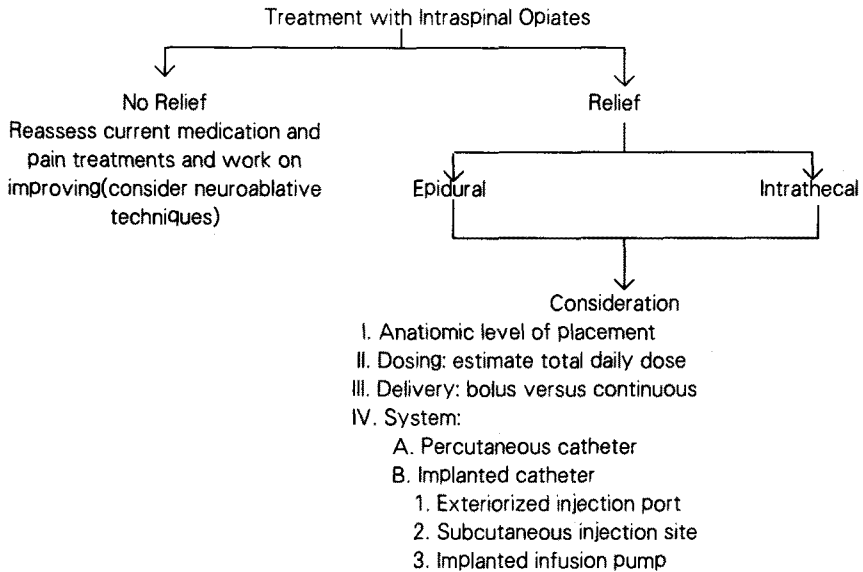


Fig. 5. Patient selection for permanent intraspinal opioids. Warfield CA. Principles and practice of pain management. 1st ed, New York: McGRAW-HILL. 1993; 371.

다 매우 적은 양으로(하루에 2~5 mg) 제동이 가능하다.

적용 대상은 아직도 규명중이며 마약의 전신 투여로 불완전한 진통 효과가 나타나고 투여량에 제한을 받는 부작용이 있을 때 적용된다. 또한 체성 및 내장성 고통에 매우 효과적이다. 이 방법으로 morphine을 투여하면 약물의 혈장내 증가 및 뇌척수액의 두측 순환으로 인해 구역 및 구토(17~34%), 소양증(11~24%), 뇨 저류(22~50%) 및 호흡 억제 현상(0.05~5.5%)이 나타날 수도 있다(Table 12).

이 방법의 시행전에 경막외강이나 지주막하강에 종양 전이 유무를 확인해 두는 것이 좋다. 전신적으로 투여된 마약과 교차내성이 있으며 척수내 morphine 단독 주입시 내성 발현 속도가 매우 빨라서 장기적 이용에 큰 장애 요인이 되고있다. 그러나 미량의 morphine(1~2 mg/day), 국소 마취제(척수 분절성 교감 신경 차단 농도), 항우울제 및 NSAIDs를 혼합 투여하거나, morphine대신 clonidine등을 주기적으로 단기간 이용하면 내성 발현 속도를 지연시킬 수 있다는 보고도 있다.

e) 뇌실내 주입

전이성 말기암에 의한 전신통, 두부 및 경부통 조절

Table 12. Incidence of Respiratory Depression Related to Delivery Technique

Drug	No. of Patients	Incidence of Respiratory Depression (percent)	Reference
Epidural morphine	>6000	0.3%	Gustafsson et al. ⁵³
	2000	0.05%	Brownridge ¹⁸
	1085	0.9%	Stenseth et al. ¹²²
	> 500	0.2%	Muller et al. ⁸⁶
	50	0	Zenz et al. ¹⁵⁴
	90	5.5%	Gustafsson et al. ⁵³

*The only prospective study of the ones cited. Warfield CA. Principles and practice of pain management. 1st ed, New York: McGRAW-HILL. 1993; 367

에 이용된다. 이런 경우 환자의 81%가 척내실내에 morphine 0.5내지 1.0 mg을 주입하면 22시간 완전 제동이 된다는 보고도 있다. 진통 발현 시간은 평균 15분 이내이고 부작용은 주입환자의 30%에서 나타나는데 구역, 구토, 소양감, 뇨저류, 진정 및 호흡 억제 현상이 있다. 비록 전신 투여에 비해 국소량의 mor-

Table 13. Adjuvant Analgesic Drugs Useful in Cancer Pain Management

Drug	Usual dose and route	Indications for use	Comment
Amitriptyline (Elavil, others)	10~125 mg PO/day 2~5 mg/kg/day*	Deafferentation pain	Start at 10 mg HS for elderly (25 mg HS for others) and slowly escalate to 125 mg as tolerated over 1~2 weeks <i>Side effects:</i> sedation, dry mouth, urinary retention (especially in elderly males)
Fluphenazine (Prolixin, others)	1~3 mg PO/day .02~.05 mg/kg/dose* to 1 mg/8 hr	Deafferentation pain	Usually used in combination with amitriptyline (50~100 mg) or imipramine (50~100 mg) <i>Side effects:</i> sedation, orthostatic hypotension, extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia
Methotrimeprazine (Levoprome)	10~15 mg IM; then 10~20 mg IM q6~8h	Opioid tolerant patients; to avoid severe opioid induced constipation or respiratory depression	Not available orally. Give 10~15 mg IM test dose. Analgesic effects are independent of opioid effects. 15 mg IM equipotent to 15 mg IM morphine <i>Side effects:</i> orthostatic hypotension, sedation, extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia
Haloperidol (Haldol)	0.5~1.0 mg PO BID or TID .05~.075 mg/kg/day*	Coanalgesic (with opioids) in acutely agitated or psychotic patients	May potentiate morphine analgesia and allow reduction in dose. Antipsychotic dose is higher (10 mg BID or TID) <i>Side effects:</i> sedation, hypotension, extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia
Dexamethasone (Decadron)	4~8 mg PO QID	Refractory bone and deafferentation pain. Epidural spinal cord compression (ESCC)	May have specific oncolytic effects. Dose and route vary depending on clinical situation (may give up to 100 mg IV bolus for acute ESCC). Usually give over 1~2 weeks. May give equivalent in Prednisone <i>Side effects (with acute use):</i> weight gain, GI hemorrhaging, myopathy, psychosis (rare). Avoid concomitant NSAID use

Table 13. Continued

Drug	Usual dose and route	Indications for use	Comment
Carbamazepine (Tegretol)	200 mg/day(start) 800~1200 mg/day	Deafferentation pain (especially with lancinating or shooting qualities)	Should check blood counts at regular intervals. <i>Side effects:</i> nausea, dizziness, ataxia
Hydroxyzine (Vistaril, others)	25~50 mg PO/IM q6h 0.2~0.5 mg/kg/day*	Coanalgesic in anxious, nauseated patient	Synergistic analgesic effect with narcotics. <i>Side effects:</i> drowsiness

*Pediatric Dose Ranges. See Schlechter NE: Pain and pain control in children, *Curr Prob Pediatr* 15: 1-67, 1985.

Adapted from Payne R: Pain in Wittes RE, ed, *Manual of oncologic therapeutics*, Philadelphia, 1987, JB Lippincott.

phine)으로 확실한 제통이 된다고는 하지만, 장점에 대한 더 많은 연구가 있어야 하는 방법이다. 특히 반복 주입시 내성 발생률이 미확인 상태다.

<만성 암성통 조절시 매우 부담스러운 마약에 대해>

가) Pentazocin-경구용(agonist-antagonist narcotic analgesic)이며 morphine like agonist를 주사하면 금단 증상이 유발된다. 통증이 심해져 용량이 증가될수록 의식 혼탁 및 환각 작용을 일으킨다. 그러므로 장기간 제통을 요하는 암성통 환자에게 본제는 추천될 수가 없다.

나) Meperidine

합성제약으로 3~4시간 작용하고 경구용은 300 mg 이 morphine 10 mg 근주의 진통 효과와 비슷하다. Normeperidine은 대사물로서 체내 축적이되면 중추 신경계를 흥분시키고 불안, 떨림, 근경련, 및 전신 발작을 유발시킬 수 있다. 특히, 신기능 장애자에게는 이런 현상이 호발한다. 이와같은 부작용은 naloxone으로 길항되지 않으며 만성 투여군에게 naloxone 사용은 발작을 유도하게 된다. 따라서 장기간 사용하지 않아야 할 진통제다.

3) Adjuvant Analgesics (Table 13)

이것은 마약 또는 비마약성 진통제와 함께 쓰면 신경성 통증 증후군에 매우 유익하다.

(1) 할 경련성 진통제(phenytoin, carbamazepine):

암의 진행 및 확산 그리고 항암요법중에 병발되는 삼차신경통, 대상포진후 신경통, 설인신경통, 위상후 신경통, 술후 늑간신경통에 효과가 있으며 Carbamazepine은 발작성 및 전기 충격성의 찌릿한 통증에 하루 400~800 mg 사용하며 말초성 신경통에도 효과적이다. 그러나 육신거리고, 쭈시고 타는듯한 통증에는 별 효과가 없다.

(2) Phenthiazine(methotrimeprazine, fluphenazine=Prolixin): methotrimeprazine(Levoprome 20 mg/cc)를 정주하면

- ① Non-opioid기전에 의한 제통효과가 있으며
- ② 마약에 내성이 생긴 환자의 치료에 쓰이며
- ③ 마약에 의한 변비나 호흡억제 증상을 없애려는데 이용된다.

그러나 진정 작용과 기립성 저혈압이 부작용이다. fluphenazine은 항우울제와 병용해야 더욱 좋은 효과가 있다. 일반적으로 phenthiazines은 마약에 의한 구토 증세를 호전시켜 주지만 마약의 진정 작용을 더 악화시킬 수가 있으므로 항상 병용하지는 않는다.

(3) 할 우울제(amitriptyline, imipramine, doxepine) (Table 14): 직접적인 진통 효과는 중추신경계의 신경연접부에서 serotonin과 norepinephrine의 재흡수를 억제하여 나타난다. amitriptyline이 가장 효과적인 진통 작용을 나타내고는 있지만 강력한 anticholinergic effect때문에 환자가 견딜수 없는 단점도 있다(예: 구강 건조, 뇨 저류, 섬망증 혹은 망상증). 삼환계 약물의 부작용 역시 기립성 저혈압 및

Table 14. Guidelines for the Use of Antidepressants in Pain Management

Drug	Effect on Serotonin	Anticholinergic Properties	Sedative Properties	Daily Dose	Comments
Amitriptyline	+++	+	+++	25~200 mg	10 mg at bedtime sometimes useful if patient unable to tolerate hangover
Nortriptyline	+	++	++	50~200 mg	
Imipramine	++	++	++	50~200 mg	
Desipramine	0	++	+	50~200 mg	
Doxepin	0	+	+	10~150 mg	
Trazodone	+++	0	+++	150~400 mg	Priapism has been reported in men

0=absent; +=mild; ++=moderate; +++=marked.

Warfield CA. Principles and practice of pain management. 1st ed, New York: McGRAW-HILL. 1993; 356

Table 15. Steroid Therapy for Cancer Pain

Dose	Dexamethasone*	Pain
Low	2 to 4 mg orally bid-tid	Soft tissue infiltration
Moderate	4 to 8 mg orally bid-tid	Nerve compression Visceral distension
High	4 to 12 mg orally tid-qid	Increase intracranial pressure

*Alternative Steroid Agents: Methylprednisone (Medrol) 8 mg=Prednisone 10 mg=Dexamethasone(Decadron. Hexadrol) 2 mg

Warfield CA. Principles and practice of pain management. 1st ed, New York: McGRAW-HILL. 1993; 245

진정 현상이 있어서 사용상 제한을 받는 경우도 있다.

Amitriptyline은 낮은 용량(하루 25~150 mg) 투여시 항우울 작용보다는 진통 작용이 더 우수하다. 그리고 취침시 복용하면 불면증도 해소하는 이점이 있다. 말기 암성통에 병발되는 대상포진후통, vincristine이나 cisplatin으로 유발된 신경 병변 및 개흉술이나 개복술후의 incisional pain은 말초신경 손상에 기인하는 것이므로 본제를 병용하면 진통 작용이 더 효과적일 수 있다.

(4) Dextroamphetamine: 마약의 과도한 진정 효과를 줄이거나, 술후 마약의 진통 작용을 보조할때 병용하는 것이다.

(5) Steroids: 급성 및 만성 암성통 관리에 특이

및 비특이성 효과를 발휘하는데 즉 lymphoma에는 oncolytics으로 작용할 수도 있고 종양과 신경조직의 부종을 줄이므로 신경이나 척수의 압박을 풀어 진통 효과를 나타낸다. 본제의 응급처치 대상은 악성 척수 압박의 가능성이 높을때 dexamethasone을 하루에 16~96 mg씩 투여한다. 그리고 상완 및 요천골 신경총에 악성 종양통이 있을때 다량의 마약 투여에도 진통작용이 비효과적이면 steroid를 1~2주간 이용할 수 있다. 임종이 가까운 환자에게 steroid를 주면 통증 완화작용만이 아니라 일시적인 행복감, 식욕 증진 효과가 있는데 이런 경우 본제의 만성 부작용은 별 문제가 되지 않는다.

장기 투여의 부작용으로는 체중 증가, Cushing 증후군, 근위근육병변 그리고 드물게는 정신병이 나타나며, 특히 비스테로이드성 진통제와 병용투여하면 위장관 출혈의 위험이 높아지게 된다. 투여를 갑자기 중단하면 종양 진행에 의한 통증 발생과는 관계없이 이미 있었던 통증을 더욱 악화시켜 버릴 수도 있다. 즉 pseudorheumatoid syndrome이 나타난다.

(6) 항 히스타민제: Hydroxyzine은 진통, 진도 작용과 더불어 항히스타민 효과까지 있다. 6시간마다 25~50 mg을 경구, 근주하거나 PRN으로도 사용된다. 마약과 병용하면 보조진통 효과가 있고 진정작용이 좀 더 증가하게되며 환자가 불안해하거나 구역 현상이 있을때 이용된다.

(7) 피해야 할 약제:

① Benzodiazepine은 급성 불안증과 근경련에는

효과가 있으나 직접적인 진통 작용은 하지 않는다. 그리고 급성통에는 당연히 불안증이 동반되므로 본 제제가 사용될 수 있으나 만성통 치료시에는 이것을 사용하지 않아야 될 뿐만 아니라 통증 원인 규명과 적합한 진통제 선택에 중점을 두어야 한다.

② **진정 및 수면제(예: barbiturate)**; 이것은 약물 자체에 진통 효과가 없으므로 통증관리에는 사용하지 말아야 되며 처방시에는 상당한 주의를 요한다.

③ **대마초(Cannabinoids, δ -9 tetrahydrocannabinol)**; 이것은 진통 작용은 있지만 dysphoria(불쾌감), 졸림, 저혈압, 서맥의 발생 빈도가 높아서 만성통 관리에는 부적합하다. 그러나 항암 요법시에 유발되는 구역, 구토에 효과가 있다.

④ **Cocaine**; 국소마취제로서 마약진통제와 병용하였을 때 효과가 없는 것으로 알려져 있다.

<만성통 치료시 약물 요법에 대한 잘못된 인식>

가) Placebo response

만성통 환자들에게 이런 반응을 자주 볼 수가 있는데 생리식염수 근주로 positive analgesic effect가 나타난다고 한다. 따라서 통증 발생 기전과 통증의 정도를 파악하는 정보로 이용될 수는 없다. 실제 임상에서 체성통을 갖고 있음에도 불구하고 placebo를 투여하면 일시적 제통효과가 있음을 자주 경험하기 때문이다. 정말로 아픈지와 정신적(피병)인 것인지를 구별하려고 placebo response에 의존하게 되면 큰 오류를 범하게 됨으로 이러한 속임수는 만성통 관리시에는 절대로 이용하지 말아야 한다.

나) 소아의 통증

급성과 만성 두가지 모두가 있지만 적절치 못한 언어 표현력 및 아픔의 원인과 결과의 중요성에 대한 인식이 불가능함으로 증상 파악에 애로가 많다. 아이들은 아픔을 있는 그대로 표현하게 되면 그 다음에 그보다 더 아픈 진료행위가 있지 않을까하는 공포심을 갖고 있다. 이런 경우 통증이 있는 유일한 단서라면 비정상적 보행, 사지운동 불능 및 계속 울어대는 것들이다. 따라서 급성통에는 심박수와 혈압의 변화 그리고 급성 및 만성통에는 활동성의 변화 정도에 따르는 것이 소아의 통증 판별에 가장 큰 도움이 된다. 말을 배우기 전의 소아에 대한 통증 평가는 매우 어려우며 이 시기에는 수술을 받았을 때와 마찬가지로 마약성 진통제를

투여 해야 한다. 아이들은 대체로 경구나 반복 주사제를 싫어하고 있으므로 정주증이 더 적합하다. 간헐적 주사로서는 마약성 진통제의 제통 효과가 충분치 않으면, 휴대용 주사 pump와 연결된 지속 정주나 피하 주사가 훨씬 효과적일 때가 많다.

초회 주사량의 선택은 만성통과 슬후통의 정도, 연령, 체중 및 마약을 투여받은 과거력을 참조해야 하는데 12세 이상에는 morphine 10 mg, 7~12세에는 성인 초회 주사량의 1/2, 2~6세 사이에는 1/4~1/5, 2세 이하에는 초회 주사량은 일반적으로 0.1~0.2 mg/kg/IV, 0.5~1.2 mg/kg/po이다. 성인의 경우와 같이 초회 투여량에 세심한 주의를 하고 최소의 부작용으로 적절한 진통이 되도록 용량 조절을 한다. 사춘기 전과 사춘기의 아이들이 마약 탐닉성의 위험이 더 높다는 증거는 없으나, 장기 투여시 내성은 성인과 동일한 정도로 발생되어 말기암의 소아에서 마약의 증량이 필요하게 된다.

다) 고통층에 대한 대응

용량 조절을 하면 고통환자에게도 진통제가 안전하게 투여될 수 있다. 규정량의 항우울제가 고통층에 투여되는 경우 젊은층에 비해 혈중 농도가 더 높게 나타나고, morphine근주는 배설 작용의 지연으로 고통층에서 더 긴 시간의 진통효과를 보인다.

중추 신경계에 질병 또는 전이가 있는 경우 연령에 관계없이 마약류에 대해 매우 과민하므로 환자의 반응에 따라 용량 조절에 세심한 주의를 기울여야 한다.

라) 헤로인과 만성통

헤로인(2-acetylmorphine)은 morphine과는 다르게 복잡한 약력학적 단점이 있어서 예상 진통 효과가 일정치 않다. 이것은 체내에서 6-monoacetylmorphine이 morphine으로 전환되는 과정에서 일어나는 현상으로 보고있다. 경구와 정주로 이용되고 morphine보다 쉽게 용해되며 고농도 용액으로 만들기 쉬우나 지금은 장점이 되지 않으며 오히려 더 강력한 진통효과가 있는 hydromorphone(Dilaudid-HP 10 mg/ml)쪽을 택하는 경향이 있다.

IV. 진통제에 의한 만성통 관리의 요약

급성 및 만성적 만성통 완화를 위한 약물요법의 단계별 치료계획(Fig. 6) (WHO analgesic ladder,

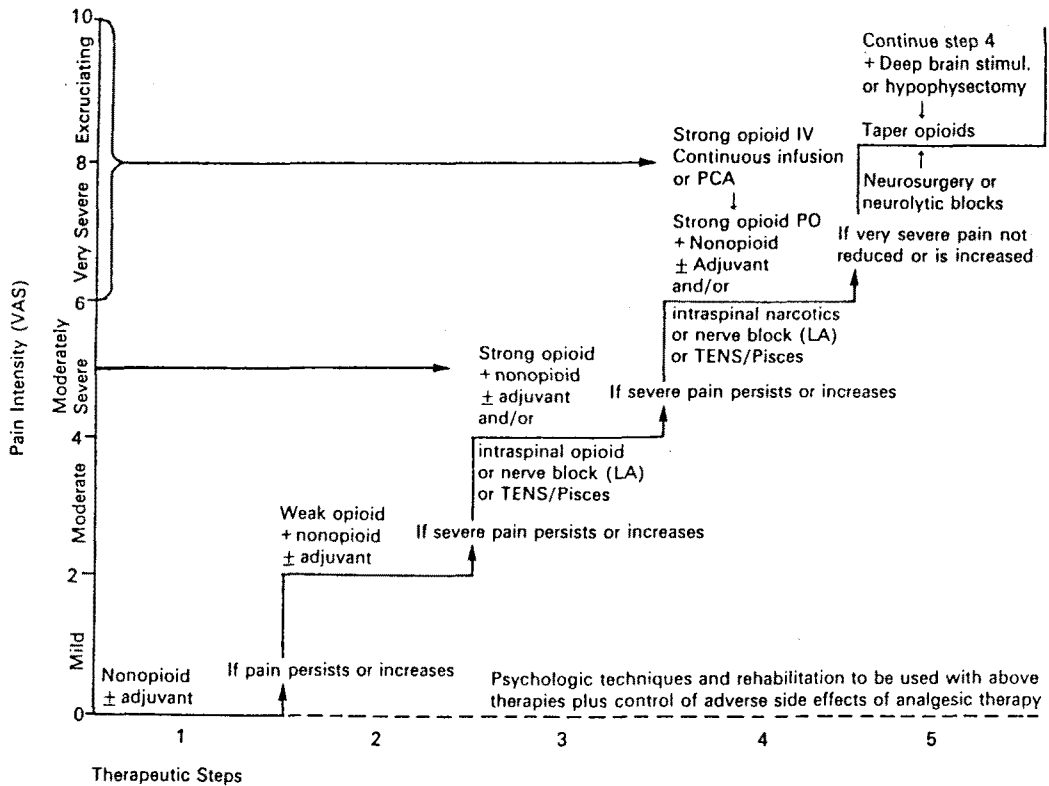


Fig. 6. A modification of the WHO analgesic ladder, which includes various other therapies that be combined with pharmacologic therapy to provide more effective relief. Arrows suggest that if patient has severe, very severe, or excruciating pain at onset, it may be advisable to omit the first two steps and proceed to the third or fourth step, depending on the intensity and site of the pain and the availability of skilled physicians to carry out the more complicated procedures. The techniques in steps three, four, and five below the line are used for localized or unilateral pain. Step five is used if very severe pain persists or increases. If the neurosurgical or neurolytic block therapy is effective the potent opioid should be tapered to prevent withdrawal symptoms. TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation; Pisces, percutaneously inserted spinal cord electrical stimulation; LA, local anesthetics; and PCA, patient-controlled analgesia. Modified from Bonica, J.J., and Benedetti, C.: Management of cancer pain. In Comprehensive Textbook of Oncology. Edited by A.R. Moossa, M.D. Robson, and S.C. Schimpff. Baltimore, M.D. Williams & Wikins, 1986, pp. 443-447.

1986)을 참조하는 것이 많은 도움이 된다.

1) 처음에는 비마약성 진통제를 매 4~6시간 간격으로 투여하되 Aspirin 650 mg과 같은 진통 효과가 있는 것으로 선택해야 한다. 비마약성 진통제는 내성과 의존성 체질이 나타나지 않는다.

Choline magnesium sulfate와 acetaminophen을 제외한 모든 aspirin like drugs은 위장관에 독성과 항혈소판 작용이 있으므로 수술 및 혈소판감소 환자들에게는 제한되어야 한다. 비마약성 진통제(as-

pirin)의 ceiling effect는 대개 1 g/day에서 나타나며 최대 진통 효과는 더 이상 증가하지 않으며 오로지 진통 지속 시간의 연장 효과만 약간 있을 뿐이다.

2) 상기보다 더 높은 진통 효과를 얻으려면 oxycodone 또는 codeine같은 약한 narcotic agonist를 쓰는데 일반적인 초회용량은 표를 참조하고 이 두 가지 약제는 ceiling effect가 없다. 그러나 증량과 함께 부작용으로 구역과 의식 혼미가 나타나므로 증량에 한계가 있게 된다.

3) 더욱 더 높은 진통 효과를 얻기 위하여 훨씬 강력한 마약 진통제인 methadone, levorphanol, morphine, hydromorphone중에 한가지를 적절한 초회량으로 계산한다음 사용한다.

Morphine과 hydromorphone은 진통 지속 시간이 3~4시간으로 짧으며, levorphanol(반감기 2~3일)과 methadone(반감기 5~6일)은 반복 투여하는 동안 체내 축적되어 5~6일 후면 계속 동일한 혈중 농도가 유지된다.

통증 완화 정도, 진정효과 및 호흡수 변동에 따라 용량을 조절해야 한다.

4) 주의점으로 혈중내 반감기가 짧은약(morphine, hydromorphone)에서 긴약(levorphanol, methadone)으로 바꿀때 반감기가 긴 약은 투약 첫 3~5일 지나면서 점진적으로 축적된다는 점에 유의해야 한다. 반대의 경우 반감기가 긴 약에서 짧은 약으로 바꿀때 긴 약의 투여 중단 12시간전부터 증량이 된 morphine을 쥐야한다. 이는 진통 효과의 유지만이 아니라 금단증상을 예방하려는 목적이다.

5) 보조 약물은 마약성 진통제의 증강 효과 및 부작용의 상쇄에 있으며 신경성 통증의 특징인 전기가 스치듯 찌릿한 통증이라면 amitriptyline과 carbamazepine을 병용하는 것이 가장 이상적인 투약 지침이 된다.

6) 환자에 따라 각자의 차이점을 확인하고 최대 진통 효과를 유지할 수 있는 적절한 용량을 계량해야 한

다. 통증 완화 정도가 알맞을 때는 의사에게 금방 알려주면 재빨리 용량조절을 하게된다는 점을 환자에게 인지시켜야 한다. 그리고 장기간 사용으로 탐닉성 발생에 대한 공포심이 잘못 인식되어 있다면 적정선이하 용량에서 환자 스스로 견디어 낼 수 있도록 알려주어야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Bonica JJ. *The management of pain*. 2nd ed, Philadelphia: Lea & Febigr. 1990; 403.
- 2) Raj PP. *Practical management of pain*. 2nd ed, St. Louis: Mosby Year Book. 1992.
- 3) Warfield CA. *Manual of pain management*. 1st ed, Philadelphia: JB Lippincott. 1991; 145.
- 4) Warfield CA. *Principles and practice of pain management*. 1st ed, New York: McGRAW-HILL. 1993; 236.
- 5) Bonica JJ, Ventafridda V. *Advances in pain research and therapy*. vol. 2. New York: Raven Press. 1979; 45-56.
- 6) Wittes RE. *Manual of oncologic therapeutics*. Philadelphia: JB Lippincott. 1987.
- 7) Twycross RG, Lack SA. *Symptom control in far advanced cancer*. London: Pitman Publishing Ltd. 1983; 110.
- 8) Moossa AR, Robson MC, Schimpff SC. *Comprehensive textbook of oncology*. Baltimore: Williams and Wilkins. 1986; 443-477.