

말기 담낭암 환자의 통증조절을 위해 MS Contin 투여중 발생한 호흡억제

— 증례 보고 —

가톨릭대학교 의과대학 마취과학고실

이 철 우 · 이 병 호 · 이 용 희

= Abstract =

Respiratory Depression during Oral MS-Contin Administration for Pain Management of Gall Bladder Cancer

Chul Woo Lee, M.D., Byung Ho Lee, M.D. and Yong Hee Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Medical College, Catholic University, Seoul, Korea

MS-Contin is an oral controlled-release preparation of morphine sulfate that has been used widely in the management of advanced cancer pain. It prolongs plasma concentration of morphine with no observable accumulation properties following repeated dosing, thereby promoting uninterrupted sleep and hopefully improving patient's quality of life. The common side effects of MS Contin are nausea, vomiting, drowsiness and constipation. But these symptoms are usually mild and respiratory depression is a rare problem. We experienced respiratory depression during oral administration of MS contin for the pain management of advanced gall bladder cancer of 76 years old male patient with metastasis at liver, intestine and cervical lymph node. After we increased the dosage of MS Contin from 160 mg to 220 mg per day, due to abdominal pain, we observed morphine reaction of MS Contin overdose such as pinpoint pupil, deeply slow respiration below 8/minute, and drowsiness. After intravenous bolus injection of 0.4 mg naloxone followed by continuous administration of 0.2 mg/hr for 4 hours, the patient regained consciousness. The administered route of morphine was changed to intravenous PCA (patient controlled analgesia). There was no aspiration sign as confirmed by chest x-ray. The patient was comfortable and delayed no signs of respiratory depression until now.

Key Words: Advanced cancer, MS contin, Respiratory depression, Naloxone

말기 암환자의 60~80%빈도에서 중등도이상의 암성통증을 유발한다고 한다¹⁾. Hiraga 등에 의하면 일본에서 말기 암환자의 통증의 발생율은 68~72% 가량 된다고 하였고 이중 완전히 통증이 조절된 비율은

1988년에 48.6%로 증가하는 추세라고 보고하였다²⁾.

이들 암성통증의 조절은 아편양제제의 규칙적인 투여가 필수적이며 가장 많이 사용하는 약제는 morphine sulfate이다³⁾. 암성통증의 조절시 고려해야할

사항으로는 약제의 선택, 투여경로, 돌발성 통증조절, 약제 투여시 부작용, 효과적인 혈중농도 유지 및 약제 축적으로 인한 중독증상등이 있다. 환자에게 가장 편리한 약제투여 방법은 경구투여이며 이는 경제적이고 부작용도 적다. 1980년도에 개발된 지속적 분비성 morphine sulfate제제인 MS Contin은 작용시간이 10~14시간으로서 기존 경구용 morphine sulfate보다 더 길어 매 12시간마다 투여할 수 있고 기존의 morphine sulfate만큼 진통작용이 효과적이며 경제적이다. 또한 MS Contin은 계속적인 투여 후에도 축적작용이 없으며 장기간의 혈중 morphine 농도를 유지하여 환자의 암성통증에 의한 수면 장애를 방지하여 생활의 질을 개선시킨다^{4~8)}.

암환자에서 장기간의 MS Contin사용시 부작용이 드물게 발생하나 그중 구역과 구토가 가장 흔한 합병증이며 그외에 변비, 진정작용, 혼돈 및 중독증상등이 일어날 수 있으며 호흡억제증상은 거의 나타나지 않는다고 한다⁹⁾.

본 증례는 말기 담낭암 환자로 복부의 심한 통증을 조절하기 위해 MS Contin을 경구투여하던중 호흡억제증상이 발생하여 치료를 요하였던 바 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

76세된 남자환자는 1995년 10월에 본원 내과에서 담낭암으로 진단받은 후 치료를 받지 않고 지내던 중 11월 27일 오후에 광범위한 복부통증을 호소하여 급성 췌장염과 광범위 전이성 담낭암의 진단하에 본원 외과에 입원하였다. 혈액검사소견은 헤모그로빈 10.1 g/dl, 헤마토크리트 30%로 경도의 빈혈증상을 보였고 백혈구 수는 $7.5 \times 10^9/L$ 로 증가되어 있었다. Total protein과 albumin치는 각각 5.2 g/dl, 3.1 g/dl로 감소되었고, SGOT와 SGPT치는 각각 188 IU/L, 201 IU/L, alkaline phosphatase치는 692 IU/L로 증가된 것 이외에 다른 검사소견은 정상범위이었다. 흉부 X-선 소견상에 폐렴이 관찰되었고 동맥혈가스분석검사 소견은 산소분압 61.1 mmHg, 산소포화도 91.9%로 감소된 것 이외에는 정상범위이었다. 이학적 검사상 경부종괴가 발견되어 절제술 및 조직검사를 실시한 결과 중등도로 분화된 점액성 전이암의 소견을

보여 보존적 방법으로도만 치료하기로 결정하고 통증조절을 시작하였다. 약제는 meperidine(염산 페치딘, 대원) 200~300 mg, MS Contin(엠에스콘틴10서방정, 현대), nalbuphine HCl(누바인, 제일)과 diazepam(바륨, 한국 로슈)등을 투여하였으나 통증이 조절되지 않고 부작용으로 구역과 구토가 계속되어 통증조절을 위해 본 통증치료실로 문의하였다.

환자는 확산된 복부통증으로 움직이지 못할 정도의 심한 통증을 보이고 있었다. 따라서 환자자가통증조절장치를 이용하여 환자에게 morphine HCl(모르핀, 극동)를 정주하였으며 그후 MS Contin경구투약으로 거동할 수 있을 정도로 통증이 조절되었고 구역이나 구토등의 부작용도 거의 나타나지 않았다. MS Contin경구투여량을 10일 동안 하루 90 mg에서 160 mg까지 증량시켰으며 acetaminophen(타이레놀, 한국안센) 600 mg을 1일 3회 경구투여한 결과 다른 진통제나 NSAID의 정주는 거의 하지않는 상태로 움직일 수 있었으며 심한 통증의 행동이나 자세는 볼 수 없었다. 그러나 통증치료 12일째 통증이 심하다고 하여 MS Contin을 220 mg으로 증가시켰다. 그후 통증치료 13일째에 분당호흡횟수가 10회로 감소하였다고 보고 받은 후 10분에 분당호흡횟수가 7~8회까지 감소하였다. 환자의 동공은 침공대축동을 보였고, 정신상태는 진정과 기면상태로서 흔들어 깨워도 눈을 뜨지 못할 정도로 반응이 없었다. Morphine과용량에 의한 부작용으로 생각하여 즉시 naloxone HCl(염산 나록손, 삼진) 0.4 mg을 정주한 후 시간당 0.2 mg을 4시간 동안 지속적으로 정주한 후 환자는 호흡이 분당 12회로 회복되었으며 대화가 가능하며 일어나 식사할 수 있을 정도로 의식이 회복되었다. 그후 통증치료 14일까지 계속 환자의 호흡횟수는 분당 12회 이상으로 유지되었고 흉부 X-선소견상 흡인성 폐렴소견은 보이지 않았다. 또한 환자의 통증조절을 위해 PCA(patient controlled analgesia)를 사용하여 morphine을 정주하므로써 특별한 부작용과 다른 진통제의 투여없이 통증조절을 적절히 유지할 수 있었다.

고 찰

암환자는 미국에서 매년 약 7백만명이 발생하고 있으며 이들중 5백만명이 사망하고, 생존하는 1400백만

의 암환자중에 4백만명이 암으로 인한 통증으로 고통받고 있다고 한다¹⁰⁾. 한국에서는 가장 흔한 사망원인이 감염에서 암으로 바뀌고 있으며 암과 관련된 사망중 가장 많은 것은 위암이고 간암과 폐암으로 인한 사망률이 증가하고 있다고 한다¹¹⁾. 암성통증의 경우 가장 주된 문제점은 아편양제제의 부적절한 투여 용량으로 환자가 계속적인 통증상태로 고통받는 경우가 흔하다는 것이다⁹⁾. 캐나다의 건강복지부의 보고에 의하면 25% 정도의 암환자가 부적당한 통증치료를 받고 있다고 하며¹²⁾, 한국에서도 특별히 연구 발표된 보고는 없으나 상당수의 암환자가 통증으로 고통받고 있을 것으로 생각된다.

암성통증의 조절은 약제투여방법과 신경과피법등이 있으며 약제투여방법으로는 경구, 피하주사, 설하, 근육, 정주, 경피, 직장내, 비강내, 경막외강, 지주막하 및 뇌실내등 여러경로를 통해 아편양제제, NSAID 그외 여러가지 보조약제를 환자에게 투여하여 통증조절을 할 수 있다¹³⁾. 그중 morphine의 경구투여는 중증의 암성통증치료에 기본이 되어왔고, 통증조절의 목적은 통증이 발생할 때 단순히 치료하는 것이 아니라 통증을 예견하고 예방하는 것으로, 즉 이전에 투여한 약제의 효과가 사라지기 전에 경구 morphine을 투여하는 것이다⁵⁾. 중등도나 중증의 암성통증시에 선택약제로 세계보건기구와 미국의사협회에서 권장하는 아편양제제는 morphine의 경구투여이며 임상에서 가장 많이 사용하는 약제는 강한 아편양제제인 morphine sulfate이며 경구투여할 경우 작용시간이 긴 지속적 분비제제인 MS Contin이 이용되고 있다. MS Contin은 wax matrix delivery system을 이용한 hydroxyaldyl cellulose matrix로서 morphine의 지속적 분비를 가능하게 한다. 4시간마다 투여해야하는 경구용 morphine sulfate 용액에 비해 장기간의 혈중농도를 유지하여 작용시간이 연장되므로 수면을 방해하지 않고 매 12시간마다 복용하여도 진통효과는 비슷하거나 더 크다고 하며 부작용도 더 적다고 한다. 두 약제의 morphine 경구투여시 1일 용량은 비슷하다고 보고되었으나 반면 MS Contin 사용시 진통효과가 증가되지 않으면서도 morphine의 사용량은 증가했다는 보고도 있다^{2, 4-8)}. Kim등에 의하면 진행된 암환자 50명에게 통증치료를 위해 매 12시간 마다 MS Contin을 경구투여한 결과 41명의

(82%)환자에서 통증이 잘 조절되었다고 하였으며 이중 3명은 부작용이 발생하였고 6명은 부분적으로 반응하였다고 보고했다¹¹⁾. Kaiko등은 268명의 중등도에서 중증의 암환자들중 93%의 환자가 매 12시간 마다 MS Contin투여로 만족할만한 충분한 진통효과를 달성했다고 보고 했으며¹⁴⁾ MS Contin경구투여시에 나타날 수 있는 부작용은 위에서 말한 바와 같이 주로 구역과 구토 및 변비이며 그의 기면, 혼돈, 식욕감퇴, 피로감, 현기증, 뇨저류, 약제에 대한 내성과 중독증상등이 있으나 대부분 조절이 가능하지만 드물게는 morphine용량을 감소시키거나 중단하는 경우도 있다. Warfield에 의하면 MS Contin사용량이 평균보다 많은 환자들에서도 더 적은 양을 사용한 환자에서와 같이 부작용의 빈도가 낮다고 하며¹⁵⁾, 호흡억제 현상은 극히 드문 것으로 보고되고 있다^{9, 11, 12, 15-17)}.

Bigler 등에 의하면 83세된 여자환자가 만성쇄장염 진단하에 심한 복부통증을 호소하여 통증클리닉에서 경구용 지속적 분비성 morphine sulfate 30 mg을 1일 3회 투약한 후 24시간내에 청색증, 호흡완만과 혼미 상태가 되어 naloxone을 투여한 후 의식과 호흡이 회복되었다고 한다¹⁸⁾.

Wells등¹⁹⁾은 37세된 기관지암을 가진 여자환자에서 지속적 분비성 morphine 120 mg을 매 6시간 마다 투약해도 완화되지 않는 통증과 처치하기 힘든 구토와 기면으로 인해 척수절단술을 시행한 결과 완전한 통증조절을 이룰 수 있었다. 그러나 16시간 후 환자는 청색증과 혼미상태가 유발되어 naloxone투여로 즉시 각성되었으나 과호흡과 급성 금단증상이 유발되었다. 또 75세 직장암환자 증례에서는 지속적 분비성 morphine 30 mg을 1일 3회 투약하였으나 통증완화가 없었으며 기면이 유발되어 척수절단술을 시행 후 3시간 30분에 호흡횟수가 감소하다가 호흡이 정지되어 기관내삽관과 보조호흡을 시키며 naloxone을 정주하여 더 이상의 호흡억제의 합병증없이 회복되었다고 보고했다. 이들의 호흡억제는 morphine의 혈중농도가 증가되어 일어난 것으로 사료되며 특히 통증이 계속될 경우에는 이같은 높은 혈중농도에서도 호흡억제가 일어나지 않으나 수술로 인해 통증이 감소하거나 소실될 경우에는 호흡억제가 일어날 수 있고 이는 naloxone 정주로 회복될 수 있다.

Brahams²⁰⁾에 의하면 거대 난소낭종을 가진 69세

의 여자환자가 자궁질식적출술과 양측난소적출술을 시행한 후 통증완화를 위해 실험적으로 지속적 분비성 morphine을 수술 후에 60 mg씩 수술 당일 3회 경구투약 받고 다음날 아침까지 모두 4차례 240 mg을 투약 받은 후 의식은 명료했으나 뇨저류의 증상을 호소하여 카테터로 800 ml의 소변을 배뇨하였다. 그후 침공대축동과 심한 무의식 그리고 호흡곤란증세를 보였으며 점점 더 혼수상태로 진행되어 naloxone을 정주한 결과 의식을 회복하고 대화가 가능할 정도가 되었다.

본 환자는 복부에 산재성 전이된 말기 담낭암으로 인한 통증조절을 위해 지속적 분비성 morphine을 1일 220 mg 경구투여 받았고, 그후 2일째되는 날 환자는 분당호흡횟수가 7~8회의 호흡억제를 일으켰으나 naloxone투여로 즉시 회복된 것으로 보아 혈중 morphine의 농도가 높아서 일어났을 것으로 생각되며 또한 76세의 고령인 점과 위장관의 폐쇄에 따른 약제흡수의 지연 그리고 계속적인 통증호소로 인한 morphine의 과용량 경구투여, 장기간의 투약으로 작용시간이 긴 morphine의 대사산물의 축적과 위장관의 혈류량이 일시적으로 증가하여 저류된 morphine이 일시에 과량이 혈중으로 흡수된 것이 원인인 것으로 생각된다. 또한 theophylline patch등과 같은 지속적 분비제제들의 단점인 활동성 약제의 분비가 불완전하여 생체이용율이 감소할 수 있는 점과 신속히 분비되어 약제가 혈중독성농도까지 증가될 수 있는 점도 고려되어야 할 것이다¹⁵⁾.

중등도 이상의 암성통증을 조절하기 위해서 심한 구역과 구토, 장관의 폐쇄, 흡수장애, 점막염, 다량의 경구 아편양제제의 투여에도 불구하고 통증조절이 적절하지 못한 경우에는 경구투여보다는 비경구 투여법을 고려하는 것이 좋다고 하며¹³⁾ 본 환자의 경우에도 호흡억제에서 회복 후 PCA(patient controlled analgesia)를 이용하여 정맥로를 통한 morphine투여로 전환시켰으며 이후 암에 의한 환자상태가 점점 악화됨에도 불구하고 별다른 부작용없이 통증이 조절되고 있다.

따라서 많은 연구에도 불구하고 MS Contin의 투여량과 농도측정에 관한 가장 효과적인 방법들에 관해서 아직도 많은 의문점들이 있다. 그러므로 적당한 약제의 선택, 투여경로, 적당한 용량, 개인적인 약제의

광범위한 사용용량의 차이, 돌발적 통증의 조절, 정확한 통증평가 그리고 부작용의 발생 및 그에 대한 조기 발견⁸⁾과 적절한 처치¹³⁾에 대해 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Cleeland CS. *The impact of pain on the patient with cancer.* *Cancer* 1984; 54: 2635-41.
- 2) Hiraga K, Mizuguchi T, Takeda F. *The incidence of cancer pain and improvement of pain management in Japan.* *Postgrad Med J* 1991; 67 (Suppl.2): S14-S25.
- 3) Foley KM. *The treatment of cancer pain.* *N Engl J Med* 1985; 313: 84-95.
- 4) Arkininstall WW, Houghnour BR, White JA, Stewart JH. *Control of severe pain with sustained-released morphine tablets vs oral morphine solution.* *Can Med Assoc J* 1989; 140: 653-61.
- 5) Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH. *Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients.* *Cancer* 1989; 63: 2275-83.
- 6) Hanks GW. *Controlled-release morphine (MST Contin) in advanced cancer: The european experience.* *Cancer* 1989; 63: 2378-82.
- 7) Goughnour BR, Arkininstall WW. *Potential cost-avoidance with oral extended-release morphine sulfate tablets versus morphine sulfate solution.* *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 101-4.
- 8) Brescia FJ, Walsh Sr. M, Savarese JJ, Kaiko RF. *A study of controlled-release oral morphine (MS Contin) in an advanced cancer hospital.* *J Pain and Symptom Management* 1987; 2: 193-8.
- 9) Warfield CA. *Guidelines for the use of MS contin tablets in the management of cancer pain.* *Postgrad Med J* 1991; 67(suppl. 2): S9-S13.
- 10) Stjernsward J. *WHO cancer pain relief program.* *Cancer Survey* 1988; 7: 197-202.
- 11) Kim BS, Chung HC. *Experience with a controlled-release oral morphine for cancer pain management.* *Postgrad Med J* 1991; 67(Suppl.2): S82-S86.
- 12) Goughnour BR, Arkininstall WW, Stewart JH. *Analgesic response to single and multiple doses*

- of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer* 1989; 63(Suppl): 2294-7.
- 13) Swanson G, Smith J, Bulich R, New P, Shiffman R. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: A report of 117 patients. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7: 1903-8.
- 14) Kaiko RF, Grandy RP, Oshlack B, PAV J, Horodniak J, Thomas G, et al. The United States experience with oral controlled-release morphine (MS-Contin Tablets). *Cancer* 1989; 63 (Suppl): 2348-54.
- 15) Warfield CA. Evaluation of dosing guidelines for the use of oral controlled-release morphine (MS-Contin Tablets). *Cancer* 1989; 63(Suppl): 2360-4.
- 16) Tsuneto S, Hayashi A, Miyazaki M, Kashiwagi T. A clinical survey of controlled-release morphine sulfate for cancer pain relief in a Japanese hospice. *Postgrad Med J* 1991; 67(Suppl.2): S79-S81.
- 17) Mignault GG, Latreille J, Viguie F, Richer P, Lemire F, Harsanyi Z, et al. Control of cancer-related pain with MS-contin: A comparison between 12-hourly and 8-hourly administration. *J Pain and Symptom Management* 1995; 10: 416-22.
- 18) Bigler D, Eriksen J, Christensen CB. Prolonged respiratory depression by slow release morphine. *Lancet* 1984; 1: 1477.
- 19) Wells CJ, Lipton S, Lahuerta J. Respiratory depression after percutaneous antero-lateral cordotomy in patients on slow-release morphine. *Lancet* 1984; 1: 739-42.
- 20) Brahams D. Death of patient participating in trial of oral morphine for relief of postoperative pain. *Lancet* 1984; 1: 1083-4.