

## 신경병증성 통증 증후군의 관리를 위한 부가적 진통제로서의 Paroxetine

성균관의대 삼성서울병원 통증관리센터

한태형 · 은종신 · 이상민 · 신백효

= Abstract =

### Paroxetine, as an Adjuvant Analgesic for the Management of Neuropathic Pain Syndrome

Tae Hyung Han, M.D., Jong Shin Eun, M.D., Sang Min Lee, M.D.  
and Baek Hyo Shin, M.D.

Pain Management Center, SungKyoanKwan University College of Medicine  
Samsung Medical Center, Seoul, Korea

**Background:** Tricyclic antidepressants (TCA) have been used for various pain syndromes for their analgesic effects. They, however, often have anticholinergic side effects and therefore search for more selective drugs with fewer side effects is justified. Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor devoid of autonomic side effects, was evaluated for its role as an analgesic adjuvant in the management of neuropathic pain.

**Method:** According to individual diagnostic group as diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, central pain syndrome and cancer related plexopathy, 10 patients per each group were equally accumulated. Patients have been stabilized in their analgesic regimen at least four weeks prior to enrollment into study. TCA, if taken, was discontinued for two weeks for wash out period. Baseline four point verbal pain intensity score was obtained and oral administration of paroxetine 20 mg was initiated. At two weeks follow-up visit, pain intensity scores, pain improvement scores judged by family, drug efficacy, tolerability and overall evaluation were assessed. The incidence of side effects were also obtained.

**Result:** After two weeks of treatment, pain intensity scores decreased in 77.5% of patients and no patients experienced aggravation. These findings were objectively reflected in pain improvement scores judged by family members. But, the number of nonresponders was different among groups. In drug efficacy, tolerability and overall evaluation, the proportions of patients who scored as excellent or good were 75%, 80% and 80% respectively. Incidence of side effects was 27.5%, but the side effects spontaneously disappeared after discontinuation of medication.

**Conclusion:** Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, appears to be effective as adjuvant analgesic for the management of various neuropathic pain syndromes.

---

**Key Words:** Analgesics: adjuvant analgesics, paroxetine. Pain: neuropathic pain syndrome.

## 서 론

삼환계의 항우울제들은 우울증뿐만 아니라 각종 원인의 통증들에 대해서도 널리 쓰여왔다. 즉 삼환계 항우울제들은 당뇨병성 신경손상에 의한 신경통,<sup>1)</sup> 대상포진후 신경통,<sup>2)</sup> 중추통증 증후군,<sup>3)</sup> 삼차신경통,<sup>4)</sup> 작열통,<sup>5)</sup> 환지통<sup>6)</sup> 등의 신경병증성 통증과 두통,<sup>7)</sup> 안면통,<sup>8)</sup> 만성요통<sup>9)</sup> 등에서 사용되어 왔다.

통증에 흔히 쓰이는 삼환계 항우울제에는 amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine, doxepin, clomipramine, trimipramine 등<sup>10)</sup>이 있다. 이들 약제의 주된 작용기전은 시냅스에서 norepinephrine과 serotonin의 재흡수를 차단하는 것이지만, muscarinic cholinergic, histamine H1,  $\alpha$ 1-adrenergic, gamma-aminobutyric acid, dopamine 수용체를 차단하는 작용도 동시에 가지고 있다.<sup>11)</sup> 그러나 이렇게 다양한 약리작용이 있는 만큼 부작용도 다양하여 구강건조, 변비, 시각장애, 배뇨장애 등의 항콜린성 부작용이나, 진정작용, 체중 증가 등의 항히스타민성 부작용, 기립성 저혈압, 부정맥 등의 심혈관계 독성 등이 문제로 지적되어 왔다.<sup>12)</sup>

이런 부작용 문제를 해결하기 위해 선택적 serotonin 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitor: 이하 SSRD)가 개발되었는데, 현재 fluoxetine, sertraline, fluvoxamine, paroxetine 등의 약물이 시판되고 있으며, 삼환계 항우울제에서 보이는 항콜린성 등의 부작용이 없으면서도 우울증 및 통증에 유용하게 사용할 수 있는 것으로 밝혀져 왔다.<sup>13)</sup>

Paroxetine은 통증에 대해서는 이미 류마티스성 관절염과 당뇨병성 신경병증에 의한 통증에 대해서 진통효과가 있음이 연구된 바 있다.<sup>14)</sup> 본 연구는 당뇨병성 신경병증에 의한 신경통, 대상포진후 신경통, 중추통증 증후군, 압전이에 의한 상완신경총 혹은 요천골신경총 병증에 의한 통증 등 각종 신경병증성 통증 환자들에서 부가적 진통제로서의 paroxetine의 효과를 평가하고 이들 효과가 질병군에 따라 차이가 있는지를 평가할 목적으로 실시되었다.

## 대상 및 방법

연구대상자는 1997년 3월부터 9월의 기간에 통증

관리센터로 의뢰되어 온 신경병증성 통증환자 중에서 선정하였다. 이들 환자 중 신경차단 요법이나 재활의학적인 치료, 항우울제를 제외한 기타 약물요법에서 더 이상의 성과가 없었으며, 통증의 호소가 적어도 한달 이상 균일화한 환자들로서, 모노아민 옥시다제 저해제를 복용하고 있거나 발작 및 지나트립 증 등과 같은 paroxetine투여의 금기증이 없는 환자<sup>15)</sup>들을 진단에 따라 제 1군은 당뇨병성 신경병증에 의한 통증, 제 2군은 대상포진후 신경통, 제 3군은 척수손상이나 뇌일혈후에 생긴 중추통증 증후군, 제 4군은 압 전이에 의한 상완신경총 혹은 요천골신경총 병증에 의한 통증 등의 네 군으로 나누고, 각 군 별로 10명이 될 때까지 의뢰되는 순서에 따라 순차적으로 연구 대상자를 충원하였다.

연구 대상자에게는 연구에 참여하기 전 충분한 설명을 하였고 동의서를 구하였다. 이미 삼환계의 항우울제를 투여 받고 있던 환자들은 씻김 기간(wash-out period)을 위해 2주간 해당 약물의 투약을 중단하고 통증이 일정하게 유지되었다고 생각되었을 때까지 기다렸다. 기타 이미 투여되고 있던 다른 약제들은 용량의 변화 없이 계속하도록 하였다. Paroxetine은 모든 환자에게 20 mg, 1일 1회로 투약하였다. 추적조사는 투약 2주 후에 하였으며, 추적 방문시 남은 약은 꼭 가지고 오도록 하여 복용하지 않은 이유를 확인하였다.

측정된 변수들은 통증강도 점수, 보호자가 판단한 통증개선 점수, 약제의 효능, 내약성 및 전반적인 평가에 대한 환자의 의견, 부작용 등이었다. 통증강도 점수는 McGill-Melzack pain questionnaire<sup>16)</sup>의 일부(present pain intensity: 현재 통증 강도)를 원용하여 0에서 5까지의 6단계 대신에 4단계로 간략화하여 측정하였는데, 환자에게 '현재 환자분이 느끼는 통증의 정도는 어느 정도입니까?'라고 질문하고 1=약함, 2=중간 정도, 3=심함, 4=아주 심함의 4단계로 대답하도록 하였다. 통증강도 점수는 투약전과 후에 각각 측정하였다.

보호자가 판단한 통증개선 점수는 투약 후 환자의 활동성, 수면의 질 등 생활 양식의 변화로부터 판단되는 통증의 개선정도를 1=대단히 개선됨, 2=개선됨, 3=변화 없음, 4=악화의 네 단계로 나누어 보호자가 대답하도록 한 것인데, 통증강도 점수를 통해 표현되는 환자의 주관적인 통증변화 정도가 다

른 사람이 판단한 생활의 질 개선을 통해 객관적으로 반영되는지를 평가해 보기 위한 노력이었다.

약제의 효능, 내약성 및 전반적인 평가에 대한 환자의 의견은 환자에게 각각 '이 약이 통증을 완화시키는데 얼마나 효과가 있다고 생각하십니까?', '이 약은 복용하기에 어떠하다고 생각하십니까?' 그리고 '전반적으로 이 약에 대해 어떻게 평가하십니까?'라고 질문하고, 각 질문에 대해 1=우수, 2=좋음, 3=그저 그렇다, 4=나쁨 등으로 대답하게 하여 측정하였다.

통계검정은 전체 환자에 있어서 투약 전후 통증 강도의 비교는 부호검정을, 각 군 간에 약제의 효능, 내약성, 전반적인 평가에 대한 환자의 의견, 보호자가 판단한 통증개선 점수의 차이는 Mantel-Haenszel chi-square검정을 실시하였으며, PC-SAS 프로그램을 이용하였고, P값이 0.05미만인 경우 유의한 것으로 하였다.

## 결 과

연구대상자의 성 및 연령분포는 Table 1과 같다.

연구개시 이전에 이미 투약 받고 있던 약제들에 대해 살펴보면, carbamazepine이 모든 환자에서 투여되었으며, 그 외에 삼환계 항우울제, 마약성 진통제, benzodiazepine제, 비스테로이드성 소염진통제 등이 투여되고 있었다. 삼환계 항우울제로서는 amitriptyline이 가장 많이 처방되고 있었으며 그 외 imipramine과 doxepine 등도 사용되고 있었다(Table 2).

통증 강도 점수는 투약 전에는 '아주 심함' 16명(40%), '심함' 19명(47.5%), '중간 정도' 5명(12.5%), '약함'(0%)의 분포를 보였으나, 2주간의 투약 후에는 '아주 심함' 2명(5%), '심함' 8명(20%), '중간 정도' 19명(47.5%), '약함' 11명(27.5%)의 분포를 보였다. 또한 투약 후 통증강도 점수가 증가된 경우는 한 명도 없었던 반면, 전체 환자의 77.5%에서 통증 강도 점수가 감소하여, paroxetine이 신경 병증성 통증에 있어서 전반적으로 상당한 진통 효과가 있음을 나타내었으며 이는 통계적으로 유의하였다. 그러나 통증강도 점수가 감소하지 않은 환자를 각 군별로 보면 제 1군에서는 전혀 없었으나, 제 2군에서는 2명, 제 3군에서는 3명, 제 4군에서는 4명으로 증가하는

Table 1. Age and Sex Distribution of Subjects

Groups	Diabetic neuropathy (n=10)	Postherpetic neuralgia (n=10)	Central pain syndrome (n=10)	Cancer related plexopathy (n=10)	Total (n=40)
Age*	52.7±15.5	62.7±22.1	56.3±15.0	58.0±15.6	58.4±18.3
Sex(M/F)	8/2	7/3	8/2	6/4	29/11

\*mean±standard deviation

Table 2. Number of Cases Taking other Adjuvant Analgesics

Groups	Diabetic neuropathy (n=10)	Postherpetic neuralgia (n=10)	Central pain syndrome (n=10)	Cancer related plexopathy (n=10)	Total (n=40)
Tricyclic antidepressants*	7	3	4	2	16
Narcotics <sup>†</sup>	2	1	3	7	13
Benzodiazepines <sup>‡</sup>	1	1	2	1	5
Nonsteroidal antiinflammatory agents <sup>§</sup>	0	2	0	2	4
Carbamazepine	10	10	10	10	40
Other miscellaneous agents <sup>  </sup>	1	3	1	0	5

\*Amitriptyline, imipramine, doxepine, <sup>†</sup>Dihydrocodeine, morphine sulfate, fentanyl patch, <sup>‡</sup>Clonazepam, lorazepam, diazepam. <sup>§</sup>Fenoprofen, naproxen. <sup>||</sup>Baclofen, mexiletine, salmon calcitonin

Table 3. Global Comparison of Pain Intensity Score\*

Cases (n=40)	Pain intensity score †		
	Before	After	
Group I	1	3	1
	2	2	1
	3	3	2
	4	4	2
	5	3	2
	6	2	1
	7	3	2
	8	3	1
	9	4	2
	10	4	2
Group II	1	4	2
	2	4	1
	3	4	4
	4	3	1
	5	4	1
	6	3	3
	7	3	2
	8	4	1
	9	4	2
	10	2	1
Group III	1	3	2
	2	3	3
	3	4	2
	4	4	2
	5	3	3
	6	4	2
	7	4	3
	8	3	3
	9	2	1
	10	3	2
Group IV	1	4	4
	2	4	2
	3	3	1
	4	3	2
	5	3	3
	6	4	3
	7	3	2
	8	3	2
	9	3	3
	10	2	2

\*Sign test, P<0.05

† 1=mild, 2=moderate, 3=severe, 4=very severe

경향을 보였다. 군에 따른 무반응자의 증가경향은 Mantel-Haenszel chi-square test에서 통계적 유의하였다(Table 3, 4).

보호자가 판단한 통증 개선 점수는 '대단히 개선' '개선' '변화 없음'이 각각 27.5%, 50.0%, 22.5%의 분포를 보였으며, '악화'는 한 명도 없었다. 이를 '대단히 개선+개선'과 '변화 없음+악화'로 나누어 분석하였을 때, 제 1군에서 제 4군으로 갈수록 '변화 없음+악화'(즉 개선되지 않은 환자 수)는 증가하였으며 이는 통계적으로 유의하였다(Table 5).

약제의 효능, 내약성 및 전반적인 평가에 대한 환자의 의견에서는 각기 75.5%, 85%, 80%의 환자가 '우수하다' 혹은 '좋다'로 평가하였다. 이들 항목에 대한 환자의 의견에서 '나쁨'이라고 평가한 환자는 각 한 명도 없었다. 약제의 효능 및 전반적인 평가에 대한 환자의 의견을 '우수하다+좋다'와 '그저 그렇다+나쁨'으로 나누어 분석하였을 때, 제 1군에서 제 4군으로 갈수록 '그저 그렇다+나쁨'이라고 한 환자의 수는 증가하였으며 이는 통계적으로 유의하였다(Table 6~8).

부작용을 경험한 환자는 전체 환자의 27.5%였고, 두통, 어지러움증, 오심, 구토, 변비, 전조 구강, 배뇨 장애 등이 있었으나, 이런 부작용들은 투약 중단 후 모두 24 시간 내지 48시간 이내에 자발적으로 소실되었다(Table 9).

### 고 찰

통증과 삼환계 항우울제들의 진통효과의 기전은 주로 신경전달물질 이론으로 설명된다. Sternbach등<sup>13)</sup>은 만성통증이 뇌신경전달 물질의 균형의 변화와 연관이 있다고 추측하였다. 즉, 통증의 억제는 순환하는 뇌의 serotonin과 dopamine대 noradrenaline의 적절한 비율에 의존하며 만성통증은 serotonin을 뇌 특히 dorsal raphe nucleus에서 결핍시킨다고 하였다. 이러한 결핍은 만성 통증에 있어서 마약성 제제들이 별 효과가 없으며, 만성적이 됨에 따라 통증이 점차 증가하는 현상, 우울증과의 연관성, 항우울제들이 진통 효과가 있는 이유 등등을 설명할 수 있다고 하였다. Wang등<sup>14)</sup>은 실험실 동물을 대상으로 한 연구에서 뉴런의 시냅스에서 serotonin의 장기간 유지는 통증에 대한 역치를 증가시킨다고 하였으며, Taiwo등<sup>17)</sup>과

**Table 4.** Comparison of Number of Patients with/without Improvement among Different Groups\*

Pain intensity score	Groups				Total(%)
	Diabetic neuropathy	Postherpetic neuralgia	Central pain syndrome	Cancer related plexopathy	
With Improvement <sup>†</sup>	10	8	7	6	31(77.5)
Without Improvement <sup>†</sup>	0	2	3	4	9(22.5)

\*Mantel-Haenszel chi-square, P=0.03, <sup>†</sup> decreased pain intensity score, <sup>‡</sup> increased or unchanged pain intensity score

**Table 5.** Comparison of Pain Improvement<sup>†</sup> among Different groups\*

Pain improvement	Groups				Total (%)
	Diabetic neuropathy (n=10)	Postherpetic neuralgia (n=10)	Central pain syndrome (n=10)	Cancer related plexopathy (n=10)	
Remarkably improved	3	6	1	1	11(27.5)
Improved	7	2	6	5	20(50.0)
Not changed	0	2	3	4	9(22.5)

\*Mantel-Haenszel chi-square test, remarkably improved + improved vs. not changed, P=0.03

<sup>†</sup> Judged by family member

**Table 6.** Comparison of Efficacy Evaluation among Different Groups\*

Efficacy	Groups				Total (%)
	Diabetic neuropathy (n=10)	Postherpetic neuralgia (n=10)	Central pain syndrome (n=10)	Cancer related plexopathy (n=10)	
Excellent	2	4	1	2	9(22.5)
Good	8	4	6	3	21(52.5)
Poor	0	2	3	5	10(25.0)

\*Mantel-Haenszel chi-square test, excellent + good vs. poor, P=0.01

**Table 7.** Comparison of Tolerability among Different Groups

Tolerability	Groups				Total (%)
	Diabetic neuropathy (n=10)	Postherpetic neuralgia (n=10)	Central pain syndrome (n=10)	Cancer related plexopathy (n=10)	
Excellent	2	4	2	2	10(25.0)
Good	7	4	7	6	24(60.0)
Poor	1	2	1	2	6(15.0)

\*Mantel-Haenszel chi-square test, excellent + good vs. poor, P=0.69

**Table 8.** Comparison of Overall Evaluation among Different Groups

Overall evaluation	Groups				Total (%)
	Diabetic neuropathy (n=10)	Postherpetic neuralgia (n=10)	Central pain syndrome (n=10)	Cancer related plexopathy (n=10)	
Excellent	2	4	2	2	10(25.0)
Good	8	5	5	4	22(55.0)
Poor	0	1	3	4	8(20.0)

\*Mantel-Haenszel chi-square test, excellent + good vs. poor, P=0.02

**Table 9.** Distribution of Adverse Effects in Each Group

Adverse effects	Groups				Total (n=40)
	Diabetic neuropathy (n=10)	Postherpetic neuralgia (n=10)	Central pain syndrome (n=10)	Cancer related plexopathy (n=10)	
Headache	0	0	0	1	1
Dizziness	1	2	0	0	3
Nausea/Anorexia	1/0	0/0	2/0	0/1	3/1
Constipation	1	0	0	0	1
Dry Mouth	0	0	1	0	1
Urinary Retention	0	1	0	0	1
Total	3	3	3	2	11

Bromm등<sup>18)</sup>은 동물이나 인체를 대상으로 한 연구에서 상기한 효능을 가진 약제들이 아편양 제제에 대한 민감성을 증가시킨다고 하였다. 통증과 삼환계 항우울제의 진통효과의 기전이 이러하다면 삼환계 항우울제뿐만 아니라 선택적으로 serotonin의 재흡수를 차단하는 것으로 알려진 paroxetine도 이러한 이론적 근거에 의해 진통효과가 있음을 기대해 볼 수 있겠다.

본 연구에서는 통증에 대한 평가를 여러 가지 항목으로 측정하였다. 환자에게는 투약전후의 통증강도점수, 약제의 효능, 전반적인 평가에 대해 평가하도록 하였고, 보호자에 대해서도 통증의 개선정도를 평가하도록 하였다. 이것은 약물에 대한 반응의 평가를 좀더 정확하게 하기 위한 방법이었다. 실제로 Table 4에서 통증강도점수에서 변화가 없었던 환자들은 제 1군에서 4군까지 각각 0명, 2명, 3명, 4명이

있는데, 이들은 약제의 효능이나 전반적 평가에서 '그저 그렇다'에 해당하는 환자 및 보호자들이 보고한 통증개선 점수에서 '변화 없음'에 해당되었던 환자와 그 수와 분포가 일치하는 경향을 보였다. 특히 보호자가 판단한 통증개선 점수는 판단에 있어서 투약 후 환자의 활동성, 수면의 질 등 생활패턴의 변화를 고려하도록 함으로써 통증강도점수를 통해 표현되는 환자의 주관적인 통증변화 정도가 다른 사람이 관찰한 생활의 질 개선을 통해 객관적으로 반영되는지가 평가되었다고 생각된다.

본 연구에서 투약 전에는 87.5%의 환자들이 통증강도 점수가 '아주 심함' 또는 '심함'이었었는데, 투약 후에는 25%만이 '아주 심함' 또는 '심함'을 보였으며, 통증강도 점수가 증가된 경우는 한 명도 없었던 반면, 전체 환자의 77.5%에서 통증 강도점수가 감소하였다. 또한 보호자가 판단한 통증개선 점수, 약제

의 효능, 내약성 및 전반적인 평가에 대한 환자의 의견에서도 좋은 평가를 받았다. 이는 paroxetine이 전반적으로 신경병증성 통증에 효과가 있음을 보여 주는 것이라 하겠다.

본 연구에서는 대상환자들은 네 군으로 나누었는데 이들은 모두 신경병증성 통증이지만 각기 다른 임상적 특성을 가진다. 즉 당뇨병성 신경병증에 의한 통증은 허혈성 변화, 압박, 면역학적 및 생화학적 기전에 의해 손상된 신경에서 비정상적인 임펄스의 재생이나 기계적 수용체의 흥분성을 변화시켜 생긴다고 추측되고 있으며<sup>19,20</sup> 임상적으로는 날카롭게 쏘는 듯하거나 작열감 등을 호소하게 된다. 대상포진 후 신경통은 통증인지의 판문조절에 기인한다고 생각되고 있다.<sup>21</sup> 급성 대상포진에 의한 감염은 큰 무수신경 섬유를 손상시키며 다시 작은 신경섬유로 재생하는 과정에서 통증의 조절기능을 상실하게 된다. 결과적으로 작은 신경섬유는 부분별한 신경섬유의 임펄스를 방전하게 되어 켜어짜거나 바늘로 콕콕 찌름, 압박감 혹은 찢는 듯한 통증을 특징적으로 나타내게 된다. 중추통증 증후군은 주로 척수, 뇌간 및 뇌에서 통증과 온열감을 전달하는 척수시상로에 병변이 생길 때 발생하며 자발통이나 감각이상 등을 호소하게 된다. 척수외상에 의한 경우가 가장 흔하며 신체의 많은 부분을 차지하는 특징이 있다.<sup>22</sup> 압전이에 의한 상완신경총 혹은 요천골신경총 병증에 의한 통증증후군은 종양 조직의 침습이나 압박 혹은 항암 치료 자체 때문일 수 있다.<sup>23,24</sup> 따라서 주로 하지나 상지로 방사되는 저리거나 누르는 듯한 압박감을 수반한 통증을 호소하게 된다. 본 연구에서는 각기 다른 통증 증후군의 상기한 임상적 특성에 따라 paroxetine의 효과가 달리 나타나는지를 확인하고자 하였다.

지금까지 당뇨병성 신경병증성 통증치료를 위해 시도된 방법들에는 aldose reductase inhibitors,<sup>25</sup> 경구 mexiletine의 투여,<sup>26</sup> lidocaine의 정주,<sup>27</sup> 삼환계 항우울제의 투여 등이 있었다. 이중 가장 일치된 효과를 보였던 치료법은 삼환계 항우울제였다. 당뇨병성 신경병증에 paroxetine 또는 다른 SSRI를 시도한 연구들로는 Sindrup등<sup>10</sup>과 Max등<sup>28</sup>의 연구가 있다. Sindrup등<sup>10</sup>은 당뇨병성 신경병증에 paroxetine이 imipramine과 동등한 진통 효과를 나타낸 반면 자율신경계 부작용의 빈도나 약물 투여중지시 생기는 금단증상의

발생이 더 적었다고 하였다. 반면에 Max등<sup>28</sup>은 당뇨병성 신경병증에 desipramine과 amitriptyline, 그리고 SSRI인 fluoxetine을 비교한 연구에서 주로 norepinephrine의 재흡수를 차단하는 desipramine이 norepinephrine과 serotonin의 재흡수를 동시에 차단하는 amitriptyline과 유사한 정도로 진통 효과를 나타내며, serotonin의 재흡수만을 차단하는 fluoxetine의 진통 효과는 placebo군과 동일하게 나타났다고 하였다. 따라서 당뇨병성 신경병증에 의한 통증은 norepinephrine의 결핍에 의해 발생하고 삼환계 항우울제의 진통 효과는 주로 norepinephrine의 재흡수를 차단함으로써 발생하는 것이라고 추측할 수 있다고 하였다. 그러나 paroxetine을 이용한 본 연구에서는 오히려 Sindrup등<sup>10</sup>의 결과와 유사하게 나타나서, 모든 환자에서 통증강도 점수의 감소를 보였고, 약제의 효능 및 전반적인 평가에서도 모든 환자에서 우수 또는 좋음을 보였으며, 보호자가 판단한 통증개선 점수도 모든 환자에서 향상을 보였다.

대상포진 후 신경통에 대해서 알려진 치료로서는 항우울제나 항경련제 혹은 페노티아진계 약물 등<sup>29</sup>이 있다. 항우울제에 대한 연구에서 Watson등<sup>2</sup>은 24명의 환자를 대상으로 amitriptyline 25~137.5 mg(평균 75 mg)을 3주간 투여하여 16명에서 개선된 진통 효과를 보았으며, Kishore-Kumar등<sup>30</sup>은 26명의 환자를 대상으로 desipramine을 평균 167 mg을 6주간 투여하여 15명에서 뚜렷한 효과를 보았다고 하였다. 본 연구에서는 대상포진 후 신경통 환자의 80%에서 통증강도 점수의 감소를 보였고, 약제의 효능 및 전반적인 평가에서도 각각 80%의 환자에서 '우수' 또는 ' 좋음'을 보였으며, 보호자가 판단한 통증개선점수 역시 80%의 환자에서 향상을 보였다.

중추 통증증후군에 대해서 알려진 치료로서는 barbiturate, 항우울제, diphenylhydantoin이나 carbamazepine, 혹은 clonazepam과 같은 항경련제 등이 있고,<sup>31</sup> 이외에도 Awerbuch등<sup>32</sup>은 mexiletine과 같은 경구용 항부정맥 제제를 이용해 보기도 하였다. 항우울제에 대한 연구를 살펴보면 Davidoff등<sup>33</sup>은 18명의 외상성 척수병증 환자를 대상으로 trazodone(일일 150 mg)을 투여하였으나 위약보다 나은 진통 효과를 발견할 수 없었다고 하였다. 그러나 Leijon등<sup>34</sup>은 15명의 중추 뇌졸중 후 통증 환자들에 amitriptyline(일일 75 mg)을 4주간 투여하여 통증 개선 효과를 볼 수 있었다고

하였다. 본 연구에서는 중추통증 환자의 70%에서 통증강도 점수의 감소를 보였고, 약제의 효능 및 전반적인 평가에서도 각각 70%의 환자에서 '우수하다' 또는 '좋다'를 보였으며, 보호자가 판단한 통증개선 점수 역시 70%의 환자에서 향상을 보였다.

진행된 암에 의한 신경병증성 통증에는 흔히 많은 양의 마약성 진통제가 처방되지만 약 25%의 환자에서 통증은 부적절하게 관리되고 있어<sup>35)</sup> 부가적인 진통제의 투여가 가장 많이 요구되는 군이라고 하겠다. Magni등<sup>36)</sup>은 연구 대상이 된 암성 통증환자의 43%에서 항우울제를 투여 받고 있으며 이중 약 98%에서 '써 불만' 혹은 '좋은 효과'가 있다고 하였다. 본 연구에서는 암성통증 환자의 60%에서 통증강도 점수의 감소를 보였고, 약제의 효능 및 전반적인 평가에서도 각각 50%, 60%의 환자에서 '우수하다' 또는 '좋다'를 보였으며, 보호자가 판단한 통증개선 점수는 60%의 환자에서 향상을 보였다.

본 연구에서 통증강도 점수의 변화, 약제의 효능 및 전반적인 평가, 보호자가 판단한 통증개선 점수 등은 각 군간에 차이가 있었다. 즉 통증강도 점수가 감소하지 않은 환자는 제 1군에서 4군으로 갈수록 증가하였으며, 보호자가 판단한 통증개선 점수는 제 1군에서 제 4군으로 갈수록 개선된 환자의 수는 감소하였다. 약제의 효능 및 전반적인 평가에 대한 환자의 의견에서도 제 1군에서 4군으로 갈수록 '그저 그렇다+나쁨'이라고 한 환자의 수는 증가하였다. 이런 군에 따른 반응의 차이는 당뇨병성 신경병증과 같이 통증의 양상에 있어서 다른 군에 비해 통증 부위가 말초로 국한되어 있으며 그 원인이 양성인 경우에 가장 효과가 좋고 대상포진후 신경통과 같이 극심한 통증, 중추신경성 통증과 같이 통증 호소가 신체의 많은 부위를 차지하는 경우, 암성통증과 같은 악성 통증일수록 효과가 떨어진다는 추론을 가능하게 한다.

환자들이 경험한 부작용은 약리 작용이나 기존의 사용경험 등을 고려할 때 예측되는 것들로서, 두통, 어지러움증, 오심, 구토, 변비, 건조구강, 배뇨장애 등이 있었다. 부작용을 경험한 사람은 전체 환자의 27.5%이었으나 심각하지는 않았으며 투약 중단후 모두 자발적으로 소실되었다.

본 연구에서의 제한점으로는 다른 약제 또는 위약을 투여하는 대조군을 두지 않았으며 결과변수의

측정이 맹검화되지 않음으로써 비뚤림(bias)이 생겼을 수 있다는 점을 들 수 있다. 이런 문제를 극복하기 위하여 다른 치료에도 불구하고 통증이 일정한 환자들로서, 자연경과나 다른 이유에 의한 통증의 경감이 거의 불가능한 환자들만을 대상으로 하여, 투약 전후의 통증상태를 비교하였으나, 모든 환자에게 실험약을 투여한다는 사실이 알려져 있었으므로 이에 의한 효과판정의 비뚤림은 극복할 수 없었던 문제로 남았다.

또한 약물의 효과를 판정하기 위한 설문지가 타당도와 신뢰도의 검증을 거친 공인된 것이 아니었다는 점도 제한점으로 들 수 있겠다. 그러나 국내에서 통증의 측정에 이용할 수 있는 검증된 측정도구가 아직 없는 상황에서는 어쩔 수 없는 일이었고, 따라서 본 연구에서는 통증에 대한 평가를 여러 가지 항목으로 측정하여 이런 문제를 극복하고자 하였다.

이상의 결과와 논의에서 저자들은 부가적 진통제로서 paroxetine을 신경 병증성 통증 환자들에게 투여하였을 때 진통 효과를 보였으며, 통증에 성격에 따라 반응에 차이가 있음을 발견하였다. 그러나 향후 통증의 성격에 따른 반응의 차이에 대한 진전된 연구 및 부작용에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Max MB, Culnane M, Schager CS: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96.
- 2) Watson PW, Evans RJ, Reed K: Amitriptyline versus placebo in post-herpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671-3.
- 3) Koppel BS: Amitriptyline in the treatment of thalamic pain. *South Med J* 1986; 79: 759-812.
- 4) Sharav Y, Singer E, Schmidt E: Analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain* 1987; 31: 199-209.
- 5) Devor M: Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. *J Auton Nerv Syst* 1983; 15: 269-94.
- 6) Urban BJ, France RD, Steinberger EK: Long term use of narcotic/antidepressant medication in the management of phantom limb pain. *Pain* 1986; 24: 191-6.



- 7) Goodman WK, Charney DS: Therapeutic applications and mechanisms of action of monoamine oxidase inhibitor and heterocyclic antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 6-22.
- 8) Lassen BJ, Squires RF, Christensen J: Neurochemical and pharmacological studies on a new 5-HT uptake inhibitor FG 4963 with potent antidepressant properties. *Psychopharmacologia* 1975; 42: 21-6.
- 9) Ahlberg B, Palm O, Honore P, Le Fevre SR: Fenoxetine in the treatment of patients with depressive illness: a randomized comparison with amitriptyline. *Nord Psykiar Tidsskr* 1982; 36: 329-33.
- 10) Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-44.
- 11) Feinmann C: Pain relief by antidepressants: possible mode of action. *Pain* 1985; 23: 1-8.
- 12) Lee R, Spencer PSJ: Antidepressants and pain: a review of pharmacological data supporting the use of certain tricyclics in chronic pain. *J Int Med Res* 1977; 5: 146-56.
- 13) Sternbach R: The need for an animal model of chronic pain. *Pain* 1976; 2: 2-4.
- 14) Wang JK: Antinociceptive effect of intrathecally administered serotonin. *Anesthesiology* 1977; 17: 269-71.
- 15) Hardman JG, Limbird SE: Goodman and Gilman's The Pharmacologic basis of therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill. 1996, pp 432-46.
- 16) Melzack R: The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99.
- 17) Taiwo YO, Fabian A, Pazoles CJ: Potentiation of morphine antinociception by monoamine reuptake inhibitors in the rat spinal cord. *Pain* 1985; 21: 329-37.
- 18) Bromm B, Meier W, Scharein E: Imipramine reduces experimental pain. *Pain* 1986; 25: 245-57.
- 19) Devor M: Nerve pathophysiology and mechanism of pain in causalgia. *J Auton Nerv Syst* 1983; 15: 371-84.
- 20) Akoev GN: Catecholamines, acetylcholine and excitability of mechanoreceptors. *Prog Neurobiol* 1980; 7: 269-94.
- 21) Mayne GE, Brown M, Arnold P: Pain of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Raj P, ed: Practical management of pain. Chicago: Year Book. 1986, pp 345-61.
- 22) Tasker RR: Pain resulting from central nervous system pathology. In Bonica JJ, editor: Pain. New York, Raven Press, 1980.
- 23) Foley KM: Pharmacological approaches to cancer pain management. *Adv Pain Res Ther* 1985; 9: 629-53.
- 24) Levy MH: Pain management in advanced cancer. *Semin Oncol* 1985; 12: 394-410.
- 25) Fagius J, Jameson S: Effects of aldose reductase inhibitor treatment in diabetic polyneuropathy: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1981; 44: 991-1001.
- 26) Dejgaard A, Petersen P, Kastrup J: Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 1: 9-11.
- 27) Kastrup J, Petersen P, Dejgaard A, Angelo HR, Hilsted J: Intravenous lidocaine infusion: a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Pain* 1987; 28: 69-75.
- 28) Max MB, Sue AL, Joanne M, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R: Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *NEJM* 1992; 326: 1250-56.
- 29) Fromm GH: How does amitriptyline alleviate neuralgic pain? *Neurology* 1989; 39(suppl 1): 327.
- 30) Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B: Desipramine relieves post-herpetic neuralgia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1990; 47: 305-12.
- 31) DeJong RH: Central pain mechanism. *JAMA* 1978; 239: 2784.
- 32) Awerbuch GI, Sandyk R: Mexiletine for thalamic pain syndrome. *Int J Neurosci* 1990; 55: 129.
- 33) Davidoff G, Guarracini M, Ross E, Sliwa J, Yarkony G: Trazodone hydrochloride in the treatment of dysesthetic pain in traumatic myelopathy: a randomized double-blind placebo controlled study. *Pain* 1987; 29: 151-61.
- 34) Leijon G, Boivie J: Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36.
- 35) Twycross RG: Incidence of pain. *Clin Oncol* 1984; 3: 5-15.
- 36) Magni G, Arsie D, Leo DD: Antidepressants in the treatment of cancer pain. A survey in Italy. *Pain* 1987; 29: 347-53.