

## NMDA 수용체의 길항제인 Ketamine를 이용한 신경병증성 통증 치료

충남대학교 의과대학 마취과학교실

안미정 · 김혜자 · 이원형 · 신용섭 · 이정은

= Abstract =

### Neuropathic Pain Management with NMDA Receptor Antagonist (Ketamine) in Pain Clinic

- A case report -

Mi-Jung Ahn, M.D., Hae-Ja Kim, M.D., Won-Hyung Lee, M.D.  
Yong-Sup Shin, M.D. and Jung-Un Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Chungnam National University  
College of Medicine, Taejeon, Korea

The feature of neuropathic pain may occur in the absence of any apparent stimulus and be exaggerated in either amplitude or duration.

Peripheral nerve injury may produce neuropathic pain and opioids have been shown to be relatively unsatisfactory for the treatment of most cases of neuropathic pain.

The NMDA receptor system is involved in transmission and modulation of nociceptive information.

We treated patients with severe pain, hyperaesthesia and allodynia with epidural injection of NMDA receptor antagonist, ketamine (10 mg) and morphine (0.5 mg) or other opioid. The combinations provided effective pain management in 23 patients with neuropathic pain.

**Key Words:** Analgesia; NMDA receptor antagonist; ketamine; neuropathic pain.

신경병증성 통증(neuropathic pain)은 대부분 말초 신경의 부분적인 손상에 의해 유발된다. 이러한 신경병증성 통증은 통증의 정도가 심하여 마약성 진통제만으로는 적절히 치료 할 수 없으며, 초기에 교감신경을 차단하면 증상이 완화된다는 것이 알려져 있을 뿐 치료방법이나 유발기전에 대해 그 동안 정확히 밝혀지지 않았다. 현재까지 알려진 바에 의하면 신경병증성 통증의 유발기전은 척수에 있는 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체가 침해수용 신호 변조에 중요한 역할을 하여 척수후각세포를 민감하

게 만드는 wind-up 현상을 일으키어 통증을 유발한다.

이에 본원 통증치료실에서는 기본적인 약물투여 및 신경차단으로 적절한 치료효과를 보지 못한 신경병증성 통증 환자에서 NMDA 수용체 차단제인 ketamine과 마약성 진통제를 경막외강에 동시에 주입하여 치료한 30명을 대상으로 치료효과를 분석하여 3명의 증례와 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

1997년 1월부터 12월까지 본원 통증치료실 외래에 타과로부터 진료의뢰를 받은 환자 중 교감신경

\*본 논문은 1997년도 충남대학교병원 임상연구비의 보조를 받은 것임.

Table 1. The Effects of Epidural Ketamine on the Neuropathic Pain

	Excellent	Good	Fair	Poor	Side effect (dizziness)
Spine compression Fx (n=11)	8	2	1		3
Spinal stenosis.HNP (n=8)	4	2	1	1	3
RSD(n=2)				2	1
Ca & bone metastasis (n=3)		2	1		
Rectal Ca (postop) (n=3)	1	1		1	1
Postherpetic Neuralgia	1	1			
T <sub>5,6</sub> neuralgia (n=1)	1				1
Total (n=30)	15	8	3	4	9

차단 및 약물 투여로 증상의 호전을 보이지 않는 30명의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 분포는 각각 척추 압박골절 11명, 척추 협착증 8명, 전이성 암성 통증 3명, 직장암 수술 후 통증 3명, 반사성 교감 신경 위축증 2명, 대상포진 후 통증 2명, 늑간신경통 1명이었다.

1) 치료 방법

0.5% lidocaine 혹은 0.125% bupivacaine과 morphine 0.5 mg, ketamine 10 mg을 환자의 증상에 따라 경막외강에 1회 주입한 후 balloon pump를 통하여 0.5% lidocaine 혹은 0.125% bupivacaine과 morphine 0.5 mg, ketamine 10 mg/ 1일을 지속적으로 경막외강에 주입하였다. 또한 필요에 따라서 항우울제 amitriptyline과 항경련제인 vigabatrin(sabril)을 경구 복용하였으며 경피적 신경자극과 레이저 치료도 병행하였다. 환자의 통증은 visual analog scale(VAS)를 통하여 치료 전후에 평가하여 치료효과로 VAS가 0~2 이면 excellent, 3~4는 good, 5~7은 fair, 8 이상은 poor로 각각 등급을 정하여 평가하였다. 치료에 대한 합병증에 대해서도 관찰하였다.

2) 결과

척추압박골절에 의한 통증환자 중 8명에서 우수한 치료효과가 있었으며(excellent) 2명에서는 만족할 만한 치료 성적을 얻었고(good) 한명에서는 약간의 치료효과가 있었다(fair). 그리고 척추협착증 환자 8명 중 6명에서는 치료효과가 있었으나 2명에서는 척추 수술했던 환자로서 상기 치료에 호전되지 않

았다. 직장암 수술 후 통증환자에서 항문주위에 타는 듯한 작열통을 호소하는 환자 3명 중 2명에서는 치료효과가 있었으며 골 전위된 악성종양 환자 3명 중 2명에서 통증이 완화되었다. 대상포진 후 신경통 환자 2명과 외상 후 발생한 제 5, 6흉추 늑간 신경통 환자 한명에서 우수한 치료효과를 관찰하였다. 총 30명의 치료 환자중 부작용이 발생한 경우는 모두 9명으로 30%에서 일시적인 어지러움증을 호소했으나 특별한 치료 없이 안정에 의해 증상은 완화되었으며 일상생활에 지장을 주지 않았다. 그 이외에 특별한 부작용은 관찰되지 않았다(Table 1).

증례 1.

75세 남자 환자로 2개월전부터 악화된 심한 요통을 주소로 본원 정형외과에서 통증치료실로 의뢰되었다. 과거력상 5년전 우측 대퇴골두 무혈성괴사로 인해 고관절전치환술을 시행하였으며, 3년전 제 2요추의 압박골절의 병력이 있었다. 이학적 검사상 양하지의 운동저하소견을 보였으며, 제 2, 3, 4, 5요추 신경에 해당하는 피부분절에서 감각저하소견을 보이고 있었으며 쓰는듯하고 전기 오는 것 같은 통증과 통각 과민으로 보행을 전혀 못하였다. 근전도 검사상 양하지와 요부척추 주위에 말초신경병증 소견을 보이고 있었으며 CT촬영상 제 3, 4요추에 척추협착증 소견을 보이고 있었다.

치료는 제 2, 3요추간에 경막외 카테터를 삽입하여 morphine 0.5 mg과 0.125% bupivacaine을 지속적으로 주입시키며 항우울제를 경구복용시켰다. 시행 2일째 VAS는 10점에서 5점으로 감소하였다. 1개월

뒤 통증은 VAS 8~9점으로 다시 악화되어 환자를 입원시킨 후 경막외강내 삽입한 카테터를 통해 0.125% bupivacaine, ketamine 10 mg/일, morphine 0.5 mg/일을 지속적으로 주입하였다. 통증호소에 따라 첫째날은 상기 용량을 3차례에 걸쳐서 주입했으며, 2일째부터 6일째까지는 매일 1회씩 주입했고, 7일째부터 21일째까지는 5일동안 3회씩 주입했다. 그 결과 별다른 부작용 없이 VAS는 1~2점으로 상당한 호전을 보였으며 환자는 걸을 수 있게 되어 퇴원하였다.

### 증 례 2.

67세 여자 환자로 3개월동안 지속된 좌측 대퇴부의 이질통을 주소로 내원하였다. 과거력상 3개월전 같은 부위에 대상포진을 앓은 병력이 있었다. 통증의 성질은 화끈거리고 찌릿찌릿하며 쑤시고 쏘는 듯한 양상이었으며 식욕감퇴와 통증으로 인한 불면증을 호소하고 있었다. 검사실 소견상 대상포진 면역글로블린 IgG가 14.8 mg/dl로 정상인 1 mg/dl 이하에 비해 증가되어 있어 임상소견과 함께 대상포진 후 신경통으로 진단되었다. 제 2, 3, 4요추신경 피부분절에 해당하는 부위에 통증을 호소하고 있어 제 3, 4요추간에서 경막외강내로 카테터를 두부쪽으로 거치시킨후 0.25% bupivacaine과 nalbuphine 5 mg/일을 혼합하여 지속적으로 주입시켰다. 또한, 항우울제인 amitriptyline과 항경련제인 sabril 경구 복용시키며, 경피적 전기자극과 레이저 치료를 병행하였다. 시행 3일째 통증이 내원시 VAS 10점에서 7~8점으로 떨어졌으나 양하지의 감각저하를 호소하였다. 이에 ketamine 10 mg/일로 유지시키며 nalbuphine 10 mg/일로 증량시킴과 동시에 bupivacaine 0.125%로 희석시켜 경막외강으로 지속적으로 투여한 결과 1개월 뒤 VAS 2~3점으로 부작용 없이 퇴원할 수 있었다. 퇴원후 3개월 뒤 추적조사 결과 그 이상의 통증 악화는 볼 수 없었다.

### 증 례 3.

56세 남자 환자로 1년전 간암 진단 하에 입원 치료받은 환자로 2개월전부터 오른쪽 대퇴부와 하지 쪽으로 뻣기고 터질듯한 통증과 찌릿찌릿 한 통증이 발생하여 응급실을 통해 입원하였다. 검사 상 암 전위는 없고 요추 4, 5번과 미추 1번의 척추협착증

의 진단 하에 본 통증치료실로 의뢰되었다. 통증치료실에 의뢰되기 전 1달동안 본원 정형외과·재활 의학과에서 보존적인 치료, 물리치료, 경막외강내 steroid주입 등을 실시하였으나 통증이 완화되지 않았다. 근전도 검사 상 오른쪽하지에 말초신경병증 소견을 보였으며 통증호소에 따라 제 4, 5번 요추간에서 경막외강 내로 카테터를 위쪽으로 거치시킨 뒤 triamcinolone 80 mg과 국소마취제를 투여한 후 0.125% bupivacaine과 nalbuphine 10 mg, ketamine 10 mg/일을 지속적으로 투여하였다. 뻣기고 터질것 같던 통증은 감소되어 VAS가 10에서 5로 감소되었으나 아직 만족할 만한 수준에 이르지 못하여 midazolam 3 mg, clonidine 150 µg/일을 추가하여 함께 투여하였다. 통증은 차츰 소실되어 ketamine을 제외한 다른 진통제를 점차 끊고 입원 20일만에 VAS 0~1로 통증은 거의 소실되어 퇴원하였다.

## 고 찰

신경병성 통증은 조직 손상이나 어떠한 침해성 자극이 없이 신경계의 이상으로 발생하며 그 원인으로서는 말초신경손상과 중추신경 손상에 의하여 초래될 수 있다. IASP(International Association for the Study of Pain)에 의하면 신경병성 통증은 신경계에 일차적 병변이 있거나 기능장애에 의해 초래된 통증을 말하고 있으며 말초 신경성 통증의 원인은 여러 가지가 있으나 척추증 같은 기계적 자극에 의한 radiculopathy가 가장 흔하다. 그 외에 다발성 신경병증, 포착성 신경병증, 대상포진후의 신경손상 등에 의해 유발되며 중추신경 손상은 뇌졸중, 다발성 경화증, 뇌 및 척수의 외상 등에 의해 초래된다. 이러한 통증은 역치상 자극에 대해 반응이 증폭되고 통증 지속정도도 증가되며 불쾌한 감각으로 화끈거리거나 전기적인 감각을 나타내며 또한 발작적으로 짧은 시간동안의 찌르거나 쏘는 듯한 통증이 있으며 특징적으로 이질통(allodynia)을 나타낸다.<sup>1)</sup>

신경병증성 통증의 유발기전<sup>2)</sup>이 현재까지 알려진 바에 의하면 몇 가지로 나눌 수 있는데 첫째는 통각수용체의 민감화이다. 염증 등에 의한 급성적인 조직 손상시에는 histamine이나 bradykinine 등 통각 유발 물질이 유리되어 감각 수용체를 민감하게 하지만 말초신경 손상 후 나타나는 신경병증성 통증

은 말초의 통각 수용체가 민감해져서 나타난다는 증거는 아직 밝혀지지 않은 상태이다. 둘째로 신경 증으로부터 비정상적인 임펄스 발사이다. 신경 손상 후 5~7일 후 손상된 섬유가 재생하는 과정에서 신경종을 형성하게 되는데 이중 일부 신경 섬유는 비정상적인 임펄스를 발사해 감각 이상을 일으키게 된다고 한다. 손상 후 2주째에는 자발적인 임펄스 발사하는 무수신경 섬유에 의해 통증을 유발하게되며 수 주일내에 임펄스를 생성하는 A섬유 등 짧은 신경 섬유는 저린 감각을 유발시킨다. 그러나 신경종을 제거해도 통증이 지속되는 것으로 보아 후근 신경절로부터 비정상적인 임펄스 발사가 신경병증성 통증을 유발시키는 기전에 관여하는 것으로 볼 수 있는데 척수 후근을 자른 후 1일에는 기계적 이질통이 남아있는 것으로 보아 척수 후각세포의 민감화가 동반됨을 추측할 수 있게 되었다. 이러한 추측을 뒷받침할 수 있는 실험들이 여럿 나오게 되었는데 1959년에 처음으로 중추신경계에서 흥분성 아미노산(excitatory amino acid)을 증명하고 이 수용체는 침해수용 전달(nociceptive transmission)에 관여하고 특히 NMDA 수용체에 작용한다고 보고하였다.<sup>3,4)</sup>

말초 C-fiber가 반복적으로 자극되면 척수에 있는 후각신경에서 방전이 증가됨을 알게되어 척수 후각세포를 민감하게 만드는 것을 알게되었다. 이 현상을 1966년 Mendell<sup>5)</sup>은 처음으로 wind-up이라고 명명하였고 이 현상은 NMDA 수용체 차단제의 투여로 감소되는 것을 알게되었다.<sup>6)</sup> 더불어 NMDA 수용체계가 이 침해수용 정보의 전달과 변조에 관여하고 있다고 Cahusac<sup>7,8)</sup>에 의해 제시되었으며 동물 실험을 통해 흥분성 아미노산은 통각과민을 일으킬 수 있으며 반면 이는 NMDA 수용체 차단제인 5-AP나 여러 마약진통제에 의해 이 작용을 감소시킬 수 있다고 보고하였으며<sup>9)</sup> 유해성 자극 후 쥐의 배척수(dorsal spinal cord)의 ECF내에 흥분성 아미노산 농도가 증가됨을 microdialysis technique을 사용하여 증명하게 되었다.<sup>10)</sup> 즉 C-fiber 자극 동안 굴근반사 운동신경 세포(flexor reflex motor neuron)의 extracellular recording에서 NMDA 수용체계는 중추감작(central sensitization)을 일으키고 유지하며 NMDA 수용체 차단제인 3-(2-carboxypiperazine-4-yl)propyl-1-phosphoric acid(CPP)는 중추감작 발생을 방지할 뿐 아니라 발생을 없앨 수도 있다고 보고하였다.<sup>8)</sup> 최근 연

구에 의하면 NMDA 차단제와 아편양 제제의 혼합 사용으로 신경이나 조직손상에 의한 통증에 유효한 진통 효과가 있다고 생각 하고 있으며 이러한 혼합 사용은 척수신경의 과민반응에 잇점을 제공할 수 있다고 하였다.<sup>11)</sup> 이후 여러 실험을 거쳐 낮은 빈도로 계속되는 C 신경섬유의 임펄스는 척수 후각세포를 민감하게 만드는 wind-up 현상을 일으키며 wind-up 현상을 일으키는 기본적인 기전에는 NMDA 수용체의 glutamate 수용체가 관여한다는 것을 알게 되었다.

그러므로 신경손상 후에 발생하는 자발적인 임펄스도 이와 같은 현상을 일으켜 신경병증성 통증을 유발시키는 것으로 추측하게 되었다. 이 후 여러 사람들은 수술 후 통증치료에서 경막외강 내에 비경쟁적인 NMDA receptor 차단제인 ketamine을 투여하여 통증을 치료하는데 사용하게 되었다.

아직까지 신경병증성 통증을 치료하기 위해서 마약성 진통제, 비마약성 진통제 및 교감신경 차단 등으로 치료하고 있으나 상대적으로 만족스럽지 못한 치료효과를 보이고 있으며 그 외 항우울제, 항경련제와 아드레날린성 약제, 콜린성 약제, 국소마취제들을 투여해도 만족할 만한 효과를 얻을 수가 없었다.<sup>11~13)</sup> 그러나 신경병증성 통증의 기전이 알려진 후부터 NMDA 수용체 차단제가 임상에 사용되기 시작하였다. 이렇게 병적인 통증을 유발시키는 새로운 수용체계의 증명은 임상에서 중요하고 흥미로운 사실로 받아들여지며 임상에서 새로운 이론으로 받아들여지면서 통증치료에 적용되었다.

Seltzer<sup>14)</sup>와 그 동료들은 쥐 모델에서 좌골신경과 saphenous nerve를 절단한 후 척수 강내로 NMDA 수용체 차단제인 MK-801과 5-AP를 투여하여 autotomy를 현저하게 억제시키는 것을 알았다. Woolf와 Tompson<sup>8)</sup>도 역시 경쟁적, 비 경쟁적 차단제가 손상 후 유발된 통증인 감각 과민성(hypersensitivity)을 없애고 중추감작의 유발을 방지시킬 수 있다는 것을 확인하였다. Nagasaka<sup>15)</sup>은 고양이와 쥐의 척수를 절단한 후 ketamine을 투여하여 wide dynamic range neurone에 억제반응을 시키을 보았고 흥분성을 감소시키는 것을 관찰하였다. 그러나 ketamine의 치료는 아직 논란이 되고있다.

본 통증치료실에서도 이러한 정보를 통해 일반 진통제, 마약성 진통제 및 신경차단 등의 방법으로

치료가 되지 않던 신경병증성의 제어할 수 없는 통증을 호소하는 환자에게 ketamine을 경막외강 내로 투여하여 이 환자들의 통증을 감소시킬 수 있으리라는 기대 하에 저자들이 보고한 방법을 통해 본 통증치료실을 통해서 환자 중 신경병증성 통증으로 진단된 환자에게 치료를 하여 비교적 의의있는 효과를 얻을 수 있었다. 특히, 척추압박 골절에 의한 신경병증성 통증이나 척추협착증에 의한 물리적 신경자극에 의한 통증을 ketamine과 소량의 마약성 진통제를 경막외강내에 지속적으로 투여하여 좋은 효과를 얻었다. 특히 소량의 마약 진통제를 ketamine과 함께 혼합 사용 한것이 진통효과에 더욱 상승작용을 나타냄으로써 치료효과가 더 있었을 것으로 사료되었으며 효과가 없었던 환자들에 있어서 하루 투여횟수와 용량에 따라 치료효과가 달라지는지에 대해 더 관찰해야 하겠다고 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Yih HC, Chih SW, Shung TH, Walter DW: Epidural coadministration of ketamine and morphine attenuates the neuropathic pain: a case report. *The Pain Clinic* 1995; 8: 263-7.
- 2) Na HS, Sung BK: Pathophysiology of the neuropathic pain: the role of signals from dorsal root ganglion in neuropathic pain. *통증* 1996; 6: 17-8.
- 3) Curtis DR, Phillis JW, Watkins JC: Chemical excitation of spinal neurones. *Nature* 1959; 183: 611-2.
- 4) Aanonsen LM, Lei S, Wilcox GL, Excitatory amino-acid receptors and nociceptive neuro-transmission in rat spinal cord. *Pain* 1990; 41: 309-21.
- 5) Mendell LM: Physiological properties of unmyelinated fiber protection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1996; 16: 316-32.
- 6) Dickenson AH, and Sullivan AF: Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235-8.

- 7) Cahusac PM, Evans RH, Hill RG, Rodriguez RE, and Smith DA: The behavioural effects of an N-methylaspartate receptor antagonist following application to the lumbar spinal cord of conscious rat. *Neuropharmacology* 1984; 23: 719-24.
- 8) Woolf CJ, and Thompson SW: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; Implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
- 9) Aanonsex LM, Wilcox GL. Nociceptive action of excitatory Aminoacids in the mouse; Effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 9-19.
- 10) Arner S, and Meyerson BA: Lack of analgesic effect of opicids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988; 33: 11-23.
- 11) Patrick D, Wall, Ronald Melzack: Textbook of Pain. In: Chapman V, Dickenson AH: The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Research* 1992; 573: 321-3
- 12) Schmauss C, and Yaksh T: In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 228: 1-12.
- 13) Dennis SG, and Melzack R: Pain modulation by 5-hydroxytryptaminergic agents, and morphine as measured by three pain tests. *Exp Neurol* 1980; 69: 260-70.
- 14) Seltzer Z, Cohn S, Gingburg R, Beilin B: Modulation of neuropathic pain behavior in rats by spinal disinhibition and NMDA receptor blockade of injury discharge. *Pain* 1991; 45: 69-75.
- 15) Nagasaka H, Nagasaka I, Sato I, Matsumoto N, Matsumoto I, Hori T: The effects of ketamine on the excitation and inhibition of dorsal horn WDR neuronal activity induced by bradykinin injection into the femoral artery in cats after spinal cord transection. *Anesthesiology* 1993; 78: 722-32.