

신경병증성 통증 환자에서 Gabapentin 사용의 임상경험

- 증례 보고 -

조선대학교 의과대학 마취과학교실 및 ¹응급의학교실

임 경 준 · 정 용 훈 · 조 남 수¹

= Abstract =

Experience with Gabapentin for Neuropathic Pain

- Case report -

Kyung Joon Lim, M.D., Yong Hun Chung, M.D. and Nam Su Cho, M.D.¹

Departments of Anesthesiology, ¹Emergency Medicine
Chosun University College of Medicine, Kwangju, Korea

Gabapentin is an oral antiepileptic agent with an unknown mechanism of action. There have been many proposed uses for gabapentin, including neuropathic pain, reflex sympathetic dystrophy, postherpetic neuralgia, midscapular pain secondary to radiation myelopathy and migraine prophylaxis. This report presents patients who were treated with gabapentin when other pharmacologic interventions failed to relieve neuropathic pain 3 patients with neuropathic pain were included among these cases. All patients were started on 200 mg gabapentin. The maximum dose required for pain relief was between 800 mg and 2400 mg. Gabapentin may be a useful adjunct for treating neuropathic pain with minimum of side effects.

Key Words: Pain: neuropathic pain. Anticonvulsant: gabapentin.

항경련제의 새로운 세대인 gabapentin (neurontin[®])은 1994년이래 미국에서 간질의 치료에 사용되어 왔고, 최근 들어 다른 약으로 치료되지 않는 대상포진후 신경통에 탁월한 효과가 있다는 보고들이 이어지고 있다. Gabapentin의 작용기전은 아직 확실치는 않지만 구조상 통증의 전달과 조절에 관여하는 γ -amino butyric acid (GABA)와 관계가 있다고 알려져 있다. Gabapentin의 약물학적 작용은 L-amino acid transporter와 상호작용을 포함하여 칼슘 통로와 높은 친화력, 나트륨 통로의 억제, monoamine 분비의 변화와

혈중 serotonin의 변화 등이다. 또한 gabapentin은 병리학적으로 변화된 신경원으로부터의 신경전달 물질의 과도한 배출을 감소시키는 것으로 여겨지고 있는데, 본원 통증 치료실에서는 신경병증성 통증 환자에서 gabapentin을 투여하여 만족할만한 치료효과를 경험했기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1.

69세 여자환자로 내원 4개월전 피부과에서 좌측 안와, 코, 그리고 전두부 부위에 통증성의 다발성 수포와 가피와 종창으로 대상포진으로 진단 받아 acy-

책임저자 : 임경준, 광주광역시 동구 서석동 588번지
조선대병원 마취과, 우편번호: 501-717
Tel: 062-220-3223, Fax: 062-223-2333

clovir와 보존적 요법으로 2주 이상 치료하였으나 지속되는 쑤시는 듯한 통증과 수면 장애를 호소하여 통증 치료실로 진료 의뢰되었다.

좌측 안면통, 대상포진후 신경통의 치료를 위해 0.25% bupivacaine 8 ml을 이용하여 성상신경절 차단과 안와하 신경차단을 시행하고, amitriptyline 30 mg을 밤 시간에 투여하면서 gabapentin 1600 mg/day 투여하였다. Gabapentin투여 전 말초혈액도말검사는 백혈구 $7.33 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 11.5 g/dl, 적혈구 $3.90 \times 10^6/\mu\text{L}$, 호중구 60.1%, 림프구 25.9%이었다. Gabapentin 투여 3개월 후 검사한 말초혈액도말검사는 백혈구 $8.11 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 12.9 g/dl, 적혈구 $4.54 \times 10^6/\mu\text{L}$, 호중구 51.0%, 림프구 28.1%이었고, VAS score는 내원 당시 8~9 정도였으나 현재 2~3 정도로 유지되고 있다.

증 례 2.

65세 여자환자로 과거 병력상 복수를 동반한 간경증으로 내과에 입원하여 치료받은 적이 있고 복부 초음파와 전산화단층촬영술 소견상 간경화와 정도의 비등대를 보이며 상부위장관조영술상 위염으로 평소 위가 좋지 않았다.

내원 4개월 전에 아랫배에서 등 쪽으로 수포가 발생하여 피부과에서 대상포진으로 치료 후, 계속되는 통증으로 흉부 경막의 신경 차단을 시행하여 통증을 조절하고 있었으나 카테터 입구부위에 발적과 약간의 종창이 있어 염증이 의심되어 카테터를 제거하였다. 이때 당시 간 기능은 total protein 6.2 g/dl, albumin 3.6 g/dl, SGOT 23 U/L, SGPT 21 U/L, alk-phosphatase 53 U/L, BUN 8 mg/dl, creatinine 0.6 mg/dl이었고, 말초혈액도말검사는 백혈구 $4.26 \times 10^3/\mu\text{L}$, 적혈구 $4.34 \times 10^6/\mu\text{L}$, 혈색소 12.8 g/dl, 호중구 36.8%, 림프구 47.3%이었다. 환자의 치료를 위해 병소 부위에 국소마취제를 주사하였으며, amitriptyline 5 mg을 밤에 투여하면서 carbamazepine 200 mg을 투여하였다. 다음날 환자는 매우 심한 통증을 호소하여 입원 치료하기로 결정하였다. Carbamazepine을 200 mg, 300 mg, 400 mg으로 서서히 증량하여 투여하기 시작하였다. 이때 환자가 심한 어지러움으로 움직이기 힘들다고 하였으며 잠만 온다고 하였다. 이때 검사한 말초혈액도말검사상 백혈구는 $3.01 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 감소하였고, 호중구는 33.7%이었다. 일단 carbamazepine

의 부작용이 의심되어 투여를 중단하고 gabapentin으로 약을 바꿔 투여하기로 결정하고 처음에는 gabapentin 200 mg을 밤에만 투여하였으며 amitriptyline 5 mg은 계속 투여하였고, 간헐적으로 tramadol (tridol[®])을 투여하였다. Gabapentin 투여 3일 후에 검사한 말초혈액도말검사상 백혈구 $3.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었다. 4일 후 검사한 말초혈액도말검사는 백혈구 $4.31 \times 10^3/\mu\text{L}$, 호중구 37.6%이었다. 6일 후 검사한 말초혈액도말검사는 백혈구 $4.67 \times 10^3/\mu\text{L}$, 호중구 47.4%이어서 gabapentin의 용량을 증량하여 하루 400 mg으로 올렸고 환자도 약간의 통증은 있었지만 견딜만하다고 하여 외래로 추적관찰하기로 하였다. 퇴원 1주일 후에 환자는 특별한 이상소견 없이 약간의 통증만 호소하여 gabapentin을 600 mg으로 증량하였다. 퇴원 1달 후에 검사한 말초혈액도말검사는 백혈구 $4.54 \times 10^3/\mu\text{L}$, 호중구 32.1%이었고 간기능검사는 total protein 7.9 g/dl, albumin 4.0 g/dl, SGOT 32 U/L, SGPT 20 U/L, alk-phosphatase 77 U/L로 처음과 별 차이가 없었다. Gabapentin의 용량을 증량하여 하루 800 mg으로 증량하여 유지하고 있으며 환자는 가끔 약간의 통증이 있지만 만족할 만한 수준이며 퇴원 4개월 후에 검사한 말초혈액도말검사는 백혈구 $4.55 \times 10^3/\mu\text{L}$, 호중구 31.7%이었으며 간기능검사는 처음과 별 차이가 없었다. VAS Score는 내원 당시 8~9 정도였으나, gabapentin으로 치료후 3~4 정도로 유지되었고, 추적 검사한 복부 초음파 소견상 기존의 간경화에는 큰 변화가 없는 것으로 보였다.

증 례 3.

과거력상 별다른 이상이 없는 67세 여자환자로 좌측 상악 대구치 발치 후부터 상악과 하악의 잇몸 부위에 통증이 발생하였다. 통증은 세수할 때도 발생하고, 식사에는 지장이 없으나 음식 맛을 전혀 못본다고 하여 carbamazepine 600 mg, amitriptyline 10 mg, baclofen 20 mg 등을 투여하였으나 별 호전이 없어 본원 통증 치료실에 의뢰되었다. 본원 통증 치료실에서는 carbamazepine 600 mg, amitriptyline 10 mg과 baclofen 20 mg의 투여를 계속하면서 성상신경절 차단을 지속적으로 시행하였다. 그러나 환자는 만족할 만한 제통이 이루어지지 않아 amitriptyline의 용량을 50 mg까지 증가 시켜 투여하면서 성상 신경절 차단을 병행하였다. 이때 환자의 VAS Score는 8

정도였다. 이에 저자들은 carbamazepine 대신에 gabapentin을 투여해 보기로 하였다. Gabapentin은 3일 간격으로 200 mg씩 증량하였으며 현재 하루 2400 mg을 투여하고 있으며 amitriptyline 50 mg, baclofen 20 mg을 투여하면서 정상 신경절 차단을 병행하고 있다. 현재 VAS Score는 2~3정도로 유지되고 있다.

고 찰

Gabapentin은 1994년 미국에서 개발되어 기존의 항경련제와 함께 간질의 빈도를 줄임으로써 효과적으로 간질의 치료에 사용되어왔고,^{1,2)} 최근에는 난치성 신경병증성 통증, 복합부위 통증 증후군 환자에서 다른 진통제의 사용을 줄이거나 중단시킬 수 있고 질환과 동반된 통증의 경감에 탁월한 효과가 있다는 보고가 이어지고 있다.^{3,4)} 또한 gabapentin은 특발성 통증과 측각 이질통을 경감시켜준다. Gabapentin은 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있는 GABA 유사 약물이지만 약역동학적 기전은 valproic acid, phenobarbital, benzodiazepine, vigabatrin과 같은 GABA 접합부와 관련 있는 약물들과는 다르다.

Gabapentin의 결합부위는 잘 알려져 있지는 않지만, benzodiazepine, glutamate, glycine, GABA_A, GABA_B, 그리고 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 접합부와 결합하지 않고, 대뇌의 신피질과 해마의 바깥층에 결합하지만 그 수용체와 그것의 생화학적기능은 아직까지 알려져 있지 않다.⁵⁾ Gabapentin은 경구로 흡수되고 2~3시간 후에 혈중 최고 농도에 이르게 된다. Gabapentin은 간에 의해 대사 되지 않고, 간 산화효소를 감소시키지 않는다. 간대사가 없고 단백질결합이 결여되기 때문에 gabapentin은 다른 약과 거의 상호작용이 없다. Gabapentin은 혈장 단백질과는 결합하지 않고 단지 신 배설로만 배출된다.

말초 또는 중추신경계에서 말초 침해 수용체의 자극이나 손상 없이 비염증성 기능장애의 결과로 정의되는 신경병증성 통증은 전체 인구의 약 1%가 경험하고, 이중 약 50% 이상의 환자가 65세 이상이다. 만성 신경병증성 통증환자에서 통증의 기전은 척수의 신경원성 칼슘통로가 중요한 역할을 하며, 이것은 gabapentin에 의해 조절이 가능하다. Gabapentin의 작용기전이 확실함에도 불구하고 만성 신경병증성 통증의 쥐 모델에서 효과가 있다는 보고가 있다.^{6,7)}

Rosner는 78세 안면 신경병증성 여자환자에서 doxepin 300 mg/day, oxycodone 20 mg/day, clonazepam 1.5 mg/day로 치료도중 gabapentin을 200 mg/day 추가하여 치료하였고, gabapentin은 한달 동안 500 mg/day로 증량했다. 6주간 gabapentin 치료를 시행한 후 oxycodone 치료를 중단할 수 있었고 6개월 동안 gabapentin, clonazepam, doxepin으로 치료하여 효과적이고, 부작용이 거의 없었다고 한다.³⁾ 대상포진성 발진 후 가피 생성후 3개월 이내에 침범된 부위에 통증이 있는 것을 대상포진후 신경통으로 정의하며, 대상포진에 감염된 환자의 10~15% 정도에서 대상포진후 신경통으로 발전된다.⁸⁾ 대상포진후 신경통은 단순한 진통제로 치료가 힘들고, 일반적으로 다양한 삼환계 항우울제(amitriptyline, desipramine, clomipramine)의 단독투여^{9,10)}나 carbamazepine이나 opioid와 같은 다른 약물과 복합요법으로 치료하지만¹¹⁾ 불행히도 임상적으로 대상포진후 신경통 환자에서 삼환계 항우울제를 사용하여 치료한 결과 약 50%만이 부작용 없이 통증의 경감을 경험했을 뿐이다.¹²⁾ 삼환계 항우울제의 치료로 인해 부정맥, 기립성 저혈압, 진정, 구내 건조, 변비, 착란, 요 저류 등과 같은 심각한 부작용이 있고, 작용시간이 길기 때문에 60세 이상의 심혈관계질환을 가진 많은 환자에서는 사용이 제한된다. 그러나 gabapentin은 다른 항경련제에 비해 더 좋은 진통효과를 갖고, 부작용이 훨씬 더 적어서 고령의 환자에서도 비교적 안전하게 사용될 수 있다. 평균 연령이 73세이고, 용량이 3600 mg/day에 이르지 않는다면 위험한 합병증은 발생하지 않는다는 보고가 있다.¹³⁾ Segal은 77세 난치성 대상포진후 신경통 여자환자에서 정맥내 morphine, fentanyl, desipramine, mexiletine, topical capsaicin, 경막외 bupivacaine 등으로 치료하여도 통증의 호전이 없고, 요 저류와 저나트륨증 등의 부작용을 동반하여 입원후 경험적으로 gabapentin 300 mg을 하루 세차례 경구투여로 치료를 시작했다. 치료 시작 3일만에 통증의 정도가 유의하게 감소하고, 5일째는 통증의 정도가 완화되었고, 한달 후에도 통증의 정도가 유지되었다고 하였다.¹³⁾ Gabapentin의 대상포진후 신경통에 대한 작용기전은 잘 모르지만 대상포진후 신경통은 NMDA의 중계에 의한 척수신경의 후근의 excito-toxic injury때문이며 gabapentin의 효과는 아마 NMDA 수용체와 상호관계를 통해 나타난다고 한다.¹³⁾

Rosner등은 다른 약으로 충분히 통증조절이 되지 않는 38세부터 82세까지 난치성 신경병증성 통증 환자에게 gabapentin을 보조적으로 300~2000 mg/day의 범위에서 추가했는데 모든 환자에서 통증의 경감에 아주 만족했고, 몇몇 환자에서는 약을 중단하거나, 용량을 줄일 수 있었다고 하였다.³⁾

반사성 교감신경성 위축증은 심한 작열통과 혈관운동성 장애, 부종, 경직 등의 증상을 야기하는 중후군으로 Mellick은 난치성 반사성 교감신경성 위축증 환자에서 900~2400 mg/day의 용량의 gabapentin으로 8명의 환자에서 탁월한 효과가 있었으며 일반적으로 단지 한 두개의 gabapentin을 복용함으로써 유의한 증상의 개선이 있었다고 하였다.¹⁴⁾ Mellick등도 역시 다섯 명의 교감신경성 위축증 환자에서 gabapentin으로 성공적인 치료 경험을 발표하였는데, 하루 900~1200 mg의 용량으로 이전의 치료방법으로 호전되지 않던 통증에 탁월한 효과가 있었다고 한다.¹⁵⁾

본 증례 2의 환자에서 gabapentin 사용시 간기능검사상에서 큰 변화를 보이지 않았으며 초음파 추적검사상 간경변의 정도도 큰 변화를 보이지 않았다. Carbamazepine 투여를 중단한 이유는 환자가 심한 어지러움을 호소했으며 이때 검사한 말초혈액도말검사상에서 백혈구수치가 정상보다 감소되어 나타났기 때문이다. 또한 증례 2의 환자에서 gabapentin 사용 후 기존에 알려진 carbamazepine과 같은 약제에 비해서 말초혈액도말검사상 백혈구나 호중구의 변화가 심하지 않았다. 증례 3의 환자에서 gabapentin은 간대사가 없고 단백결합이 결여되기 때문에 다른 약물과 상호작용이 없어 다른 약물과 같이 투여하여도 부작용이 없이 결과가 좋았다. 본 증례에서 사용된 gabapentin의 용량은 800 mg에서 2400 mg 사이로 이 용량에서 환자들은 증상의 완화가 있었다. 이처럼 gabapentin 사용시 모든 환자에서 동일한 용량이 아닌 경우에도 효과를 볼 수 있을 것으로 여겨진다. 또한 보다 객관적인 결과를 얻기 위해서 gabapentin에 대한 비교 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Goass KL, Sorkin EM: Gabapentin: a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 409-47.

2) US Gabapentin Study Group: Gabapentin as add on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43(11): 2292-8.

3) Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A: Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996; 12: 56-8.

4) Rosenberg JM, Jarrell C, Ristic H, Werner RA, de Rosayro AM: The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 1997; 13: 251-5.

5) Hill DR, Suman-Chauhan N, Woodruff GN: Localization of [3H]gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur J Pharmacol* 1993; 244: 303-9.

6) Singh L, Field MJ, Ferris P, Hunter JC, Oles RJ, Williams RG, et al: The antiepileptic agent gabapentin (Neurontin) possesses anxiolytic-like and antinociceptive actions that are reversed by D-serine. *Psychopharmacology* 1996; 127: 1-9.

7) Xiao W-Hm, Bennett GJ: Gabapentin has an antinociceptive effect mediated via a spinal site of action in a model of painful peripheral neuropathy. *Pain* 1996; 2: 267-73.

8) Kost RG, Straus SE: Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335: 32-42.

9) Bowsher D: Postherpetic neuralgia and its treatment: a retrospective survey of 191 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 290-9.

10) Watson CPN, Evans RJ: A comparative trial of amitriptyline and zimeclidine in post-herpetic neuralgia: a randomized, double blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29-36.

11) Gerson GR, Jones RB, Luscombe DK: Studies on the concomitant use of carbamazepine and clomipramine for the relief of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med J* 1977; 53(suppl 4): 104-9.

12) Kingery WS: A critical review of controlled clinical trials of peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73: 123-39.

13) Segal AZ, Rordorf G: Gabapentin as a novel treatment for postherpetic neuralgia. *Neurology* 1996; 46: 1175-6.

14) Mellick LB, Mellick GA: Successful treatment of reflex sympathetic dystrophy with gabapentin. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 96.

15) Mellick GA, Mellick LB, Mellick LB: Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 265-6.