

만성 신경병성 통증의 약물 치료 : 근거-중심의 약물 치료

부산대학교 치의학전문대학원 구강내과학 교실

조상훈 · 안용우 · 옥수민 · 허준영 · 고명연 · 정성희

신경병성 통증 질환은 신경계의 원발성 병소 혹은 기능이상에 의해 나타나는 통증으로 여러 가지 다양한 병인들에 의해 야기된다. 이러한 신경병성 통증 질환의 치료에는 다양한 계열의 다양한 약물들이 사용된다. 단순한 일화성 경험 혹은 습관적인 약물 선택이 아닌, 보다 효과적인 약물 치료를 위한 접근을 위해 일정 수준 이상의 약물 치료 효과에 대한 임상 연구들의 다중 분석을 바탕으로 약물 상호간의 간접-비교 지수가 개발되었다. 이러한 간접-비교 지수를 통해, 신경병성 통증 질환의 약물 치료 시, 1차 선택 약물 및 2차 선택 약물 등이 제안되었으며, 이러한 지식을 바탕으로 환자의 삶의 질 유지 측면에서, 적절한 약물의 선택이 이루어져야 할 것이다.

주제어: 신경병성 통증, 신경병성 약물

I. 서 론

신경병성 통증은 IASP(International for Study of Pain)에 따르면, “신경계의 원발성 병소 혹은 기능이상에 의해 나타나는 통증”으로 정의된다. 감염, 염증성 손상, 대사 질환, 외상, 독소 및 화학 물질에 의한 손상 등을 포함하는 여러 가지 다양한 병인들에 의해 야기 된다. 신경계에 발생한 병소는 중추 신경계(Central Nervous System, CNS), 말초 신경계(Peripheral Nervous System, PNS) 혹은 둘 다 연관되어 나타날 수 있다. 말초성 신경병성 통증의 예로, 당뇨병성 다발성신경병(Diabetic Polyneuropathy, DPN), 포진후신경통(Post-Herpetic Neuralgia, PHN), HIV-sensory neuropathy 등이 있으며, 중추성 신경병성 통증의 예로, 외상성 척수 손상(Spinal Cord Injury, SCI), Central post-stroke Pain(CSP) 또는 다발성 경화증(Multiple Sclerosis, MS)과 같은 퇴

행성 질환과 관련된 통증 등을 들 수 있다¹⁾²⁾.

신경병성 통증의 정확한 발병률에 관해서는 알려진 바 없으나, 실제 발병률은 예상보다 더 크다고 여겨진다. 국내의 신경병성 통증 발병에 관한 자료의 부족으로 외국에서 진행된 역학조사를 참고하면, 영국에서 이루어진 최근의 역학 연구에서, PHN, 삼차 신경통(Tregeminal Neuralgia, TN), Phantom limb pain, DPN, 이 네 가지 만성 신경병성 통증 질환에 해마다 이환되는 인구 10만 명당 환자 수는 각각 40, 27, 1, 15 명이다³⁾.

신경병성 통증의 그 발병 원인과 상관없이, 이러한 신경병성 통증 환자들은 날카로운 발작성 통증을 동반한 지속적인 작열감성 통증과 같은 유사한 양상의 통증을 호소한다. 임상 검사 시, 통증 부위의 감각 완전 혹은 부분적 소실과 같은 음성 증상(negative symptoms) 및 통각 과민(hyrealgia) 혹은 이질통(allodynia)과 같은 양성 증상(positive symptom)을 동반하는 경우가 많다.

이러한 신경병성 통증의 발생 기전은 어느 하나의 설명이나 가설로 충족될 수 없으며, 여러 가지 다양한 신경계의 변화, 즉 신경계의 해부학적, 생리학적, 유전학적, 신경화학적 변화 등 복잡한 기전의 상호 작용에 의해 발생한다. 따라서, 이러한 만성 신경병성 통증 환자에 대한 약물 치료는 매우 복잡하고, 약물에 대한 치료 반응 역시 때때로 부족한 경우가 많다.

교신저자: 정성희
경남 양산시 물금읍 범어리
부산대학교 치의학전문대학원 구강내과학교실
전화: 055-360-5242
Fax: 055-360-5238
E-mail: drcookie@pusan.ac.kr

원고접수일: 2011-02-08
심사완료일: 2011-03-25

1940년대 초반, 프랑스의 신경학자 Bergouignan이 만성 신경병성 통증 질환의 하나인, TN의 치료에 Phenytoin을 최초로 시도한 이후로, 오늘날 까지 많은 계열의 약물들이 만성 신경병성 통증 치료에 사용되었으며, 이에 대한 많은 연구가 진행되었음에도 불구하고, 만성 신경병성 통증 질환에 대한 약물 치료의 효과는 예측하기 어렵고, 환자 개인별 약물의 적량화(titration)가 다양하며, 약물에 의한 진통작용의 발현에 상당한 시간이 소모된다. 게다가, 항우울제 또는 항전간제와 같은 만성 신경병성 통증 치료에 추천되는 약물로 적절하게 치료를 시행하였음에도 불구하고, 이러한 약물 치료에 의한 통증의 만족할만한 감소는 대략 환자들 중 절반 수준에서만 이루어진다⁴⁾.

따라서, 만성 신경병성 통증 질환 치료의 어려움으로 인해, 만성 신경병성 통증 환자들의 많은 수가 정서-사회적 고통(psychosocial consequence)을 겪는다. 이로 인해, 이러한 환자들의 삶의 질(quality of life, QOL)은 매우 훼손될 수밖에 없다.

만성 신경병성 통증의 이러한 특성 및 치과적 외과 수술의 발전에 따른 신경병성 통증 질환의 발생 환경이 증가하였음에도 불구하고, 이러한 신경병성 환자들의 일차적 치료를 담당하는 치과 개원가에서의 상황은 매우 비관적이다.

신경병성 통증 질환에 대한 이해 부족과 더불어, 일화성(anecdotic) 치료 증례를 통한 약물의 개인적 선입관 혹은 경험, 주변인에 대한 단순한 문의만으로 치료 약물을 선택하는 경우가 많다. 또한 전문의를 양성하는 수련 기관이라 하더라도, 선호하는 특정 약물군이 존재하는 경우가 많으며, 따라서, 근거 중심의 약물 선택 보단 습관적인 약물 선택이 이루어 질 수가 있다.

따라서, 저자는, 개인적인 선호도나 편견 및 단순한 경험에 의한 약물의 선택이 아닌, 문헌 고찰을 통하여, 신경병성 통증 치료에 그 치료 효과가 확인된 약물들을 중심으로, 효과적인 약물 치료를 위한 근거-중심의 약물 치료(evidence-based pharmacotherapy)의 접근법을 소개하고자 한다.

II. 본 론

1. 약물 선택에 관한 접근법

특정 질환의 치료를 위한 약물의 선택에 있어서, 두 가지 접근법이 있을 수 있다.

*질환의 발생 기전에 대한 접근법(Fundamental

mechanism-based approach)

*약물에 대한 일정 수준 이상(Randomized controlled trial, RCT)의 임상 연구들에 대한 다중 분석(Multiple analysis) 결과를 바탕으로 한 접근법(Evidence-based approach)

1) 질환의 발생 기전에 대한 접근법

(Fundamental mechanism-based approach)

신경병성 통증은 일반적인 진통제에 대하여 잘 반응하지 않으며, 통증의 발생 기전 등에 대한 신경과학의 발달로 인하여, 신경병성 통증 발생 기전에서 중요한 위치를 차지하는 핵심적인 분자생물학적 표적들(targeting key molecules)이 제시되기 시작하였으며, 이에 따라 발생 기전에 근거한 치료적 접근법들이 제안되었다⁴⁾.

분자생물학적 수준에서, 말초 신경조직의 병소는 신경-화학물질(neuro-chemicals)의 과도한 분비, 이온 채널 수용체의 과활성(upregulation) 및 특정 유전자 발현 등의 여러 가지 다양한 변화를 일으키며, 이로 인해 유해수용기 역치 감소 및 자발적 활성(spontaneous activity), 세포의 표현형의 변화(change of cell phenotype) 그리고 silent receptor의 활성을 일으킨다. 이러한 과흥분성은 중추에 위치하는 NMDA(N-methyl-D-aspartate) receptors의 인산화를 일으켜, 척수의 특정 sodium channel의 과활성 및 특정 유전자 발현(altered gene expression)을 일으킨다. 뿐만 아니라, 신경 손상은 신경-면역세포계의 변화를 일으켜, 면역 세포 및 glia cells에 의한 지속적인 통증 신호의 전달을 야기한다. 말초에서 유래된 신경의 과흥분은 통증 신호에 대한 중추의 억제성 기전의 작용을 감소시켜, 결과적으로 신경병성 통증은 더욱 악화된다.

중추 혹은 말초에서의 신경 전도의 과흥분과 관련된 여러 가지 다양한 수용체들이 발견되었으며, 임상 전 연구 단계에서, 이러한 수용체들이 치료 표적으로 연구되고 있다.

Sodium(Na) channel receptors는 비교적 오랫동안, 말초성 신경병성 통증 발생기전에서 핵심적인 역할을 담당하고 있는 것으로 알려져 왔다. Carbamazepine 또는 Mexilentine과 같은 Na blocker들은 이미 특정 신경병성 통증 질환(예, TN 치료에서의 Carbamazepine)에서 그 효과가 입증되었으며, 널리 사용되고 있다.

통증 신호의 전도 과정에서 또 다른 중요한 위치를

차지하고 있는 수용체는 calcium(Ca) channel receptor이다. Calcium(Ca) channel receptor의 $\alpha_2\sigma$ subunit에 작용하여 이 수용체를 길항하는 Gabapentin과 Pregabalin 역시 여러 가지 다양한 신경병성 통증 질환에서 그 효과가 입증되어 널리 사용되고 있다.

그 역할에 있어, 많은 관심을 받고 있는 또 다른 이온 수용체는 Potassium (K) channel receptors이다. Potassium (K) channel receptors은 신경 세포의 흥분에 대한 억제성 작용을 하는 이온 채널 수용체로써, Selective potassium (K) channel opener로 작용하는 Retigabine과 같은 약물이 개발되어 이미 임상에서 사용되고 있다⁵⁾.

다른 모든 약물 치료를 위한 효과적인 표적 중에서, NMDA receptors는 생리적인 상황뿐만 아니라, 병적인 상황에서 통증 신호 전도 및 발달에 핵심적인 역할을 담당한다. 이러한 NMDA receptors의 구조적 복잡성으로 인해, 많은 수의 조절성 소단위체 (regulating subunit) 및 부착 부위(binding sites)가 존재하므로, 그 만큼 많은 수의 약물 치료의 표적들을 제공하여 줄 수 있다²⁾. Ketamine은 noncompetitive antagonist으로 작용하며, 지난 15년 동안 신경병성 통증 치료에 사용되었다. 그러나, 임상적으로 그 치료 효과는 만족스럽지 못하며, 또한 심각한 부작용으로 인해 그 효용성은 아직까지 매우 적다^{6,7)}. Memantine 및 Dextromethophan 또한 NMDA receptor-antagonist로 작용하며, 아직까지 그 임상적 효용성은 크다고 할 수 없다. 다만, Dextromethophan의 경우, 이 약물의 대사 억제제로 작용하는 Quinidine과 병용투여 시, 그 약물 효과에서 관해 현재 연구 중이며, 앞으로의 그 결과가 기대되고 있다⁸⁾.

이러한 이온 채널의 변화와 더불어서, 통증 신호 전도에 대한 중추성 억제 기전의 감소(disinhibition of central inhibition) 또한 신경병성 통증의 발생에 관여한다. 이러한 중추성 억제 기전으로 세로토닌 (serotonin, 5-HT), 노르에피네프린(norepinephrine, NE)과 같은 amine계열의 신경전달물질이 관여하는 Bulbospinal pathway와 GABA(Gamma-aminoburic acid)이 신경전달물질로 작용하는 GABAergic pathway가 알려져 있다⁹⁾. 이러한 신경병성 통증에 대한 항우울제의 작용은 Bulbospinal pathway와 관련이 있으며, GABAergic pathway에 작용하는 Valproate 또는 Baclofen과 같은 GABA agonists 등이 신경병성 통증의 치료에 이용되고 있다.

마지막으로, 신경병성 통증 발생 기전에 대한 glia cell의 역할에 대한 많은 관심이 모아지고 있다. Glia cell 뿐만 아니라, Schwann cells, satellite cells, spinal microglia, astrocyte와 같은 non-neuronal cells 또한 신경병성 통증의 발생에 관여한다¹⁰⁾. 따라서, 신경세포-비 신경세포 상호간의 신호전달 경로의 존재는 약물 치료의 새로운 표적을 제공하여 줄 수 있다¹¹⁾.

그러나, 신경병성 통증의 발생 기전 등에 대한 지식의 많은 발전에도 불구하고, 현재까지 신경병성 통증 치료에 관한 임상적 발전은 아직까지 만족스럽지 못하다. 임상전단계의 과학적 발견에 비해, 이를 임상에서 적용한 결과가 아직까지 만족스럽지 못한 이유는 신경병성 통증의 발생에 관여하는 기전의 다양성 및 복잡성 그리고, 특정 가설을 평가하기 위한 생체 실험의 어려움에서 기인한다¹²⁾. 그러나, 이러한 발생 기전에 대한 과학적 진보는 신경병성 통증의 치료에 많은 기여를 담당할 것이라 기대된다.

2) 약물에 대한 일정 수준 이상(Randomized controlled trial, RCT)의 임상 연구들에 대한 다중 분석(Multiple analysis) 결과를 바탕으로 한 접근법(Evidence-based approach)

특정 병인군에 감수성이 있는 특정 약물의 사용만으로 만족할 만한 치료 효과를 기대할 수 있는 감염성 질환과 달리 신경병성 통증 질환의 치료에는 다양한 계열의 다양한 약물들이 사용된다. 따라서, 실제 신경병성 통증 환자 치료 시, 어느 계열의 어떠한 약물을 우선적으로 선택하여야 하는가? 란 의문은 중요한 고민거리가 될 수 있다. 불행하게도 이러한 고민을 단번에 해결하여 줄 수 있는, 약물들의 절대적 치료 효능을 제시하여 줄 수 있는 약물 계열 간 혹은 약물들 간의 직접-비교(head to head comparison) 임상 실험의 수는 매우 적다. 따라서, 약물의 효능을 파악할 수 있는 간접적인 비교 방법이 고안되었다.

일정 수준 이상의, 약물의 임상 실험 자료를 수집하여, 이러한 자료들에 대한 체계적인 다중 분석을 통하여 약물들 간의 상대적 효능을 평가할 수 있는 간접 비교 지수가 고안되었다. 이렇게 고안된 간접-비교 지수가 NNT(Number Needed to Treat)이다.[13] NNT는 특정 약물에 의한 만족스러운 효과(일반적으로 통증의 50% 경감이 기준)가 발생한 한명의 환자를 얻기 위해 약물 치료에 필요한 환자수로 정의된다. 다시 말해, 위약 효과를 제외한 약물에 의한 치료 확

률의 역수이다. 따라서, 치료 확률이 100%인 이상적인 약물의 NNT는 1이며, NNT가 클수록 약물의 치료 효과는 떨어진다. 이와 유사하게 약물에 의한 부작용을 간접적으로 평가할 수 있는, 약물의 부작용으로 인해 약물 사용을 중지한 한 환자를 얻기 위해 필요한 환자수로 정의되는 NNH(Number Needed to Harm) 역시 고안되었으며, NNH의 값이 클수록 부작용이 적은 안전한 약물로 평가될 수 있다. 일반적으로 이러한 NNT 및 NNH는 신뢰구간 95%로 측정된다.

약물의 치료 효과를 평가하기 위한 거의 대부분의 임상 연구들은 포진후신경통(PHN), 당뇨병성 다발성 신경병증(DPN) 환자에서 시행되었다. 이 두 가지 통증 질환은 임상에서 흔히 접할 수 있는 신경병성 통증 환자들이며, 또한 다른 신경병성 통증과 달리 최종 진단이 비교적 용이하며, 이러한 통증 질환에 이환된 환자의 전신 건강 또한 대체로 양호한 편이다. 또한 다른 신경병성 통증 질환들과 유사한 임상적 증상들을 보이므로, 이러한 신경병성 통증 질환들 상호간에 유사한 발생기전이 존재한다는 가정 하에 이 두 가지 질환에서 얻어진 약물의 간접적인 치료 효과를 다른 신경병성 통증 질환에 적용한다. 물론 HIV-associated polyneuropathy와 같이 DPN 및 PHN 환자군에서 효능이 입증된 약물들에 대해 잘 반응하지 않는 신경병성 통증 질환이 존재하는 것은 사실이나, 대체로 대부분의 말초성 신경병성 통증 질환은 이 두 가지 질환에서 효능이 입증된 약물들에 대하여 유사한 반응을 보인다. 앞으로 여러 가지 다양한 신경병성 통증 발생기전의 임상적 발현 및 약물에 대한 치료 반응을 구분할 수 있는 보완적인 연구가 필요할 것으로 사료된다¹²⁾.

신경병성 통증 치료에 사용되는 약물의 NNT에 관한 연구는 이미 Finnerup 및 동료들¹⁴⁾, N. Attal 및 동료들¹⁵⁾ 그리고 Robert H. Dworkin 및 동료들¹⁶⁾ 등에 의해 유럽 및 북미 지역에서 시행되었다. 연구 방법과 분석 방법의 유사성으로 인해 이들의 연구들은 매우 유사한 결과를 보이며, 이러한 연구 결과를 바탕으로 Finnerup 및 동료들은 신병병성 통증 환자 치료를 위한 치료 흐름도를 제시하였으며, N. Attal 및 동료들 그리고 Robert H. Dworkin 및 동료들은 신경병성 통증 환자 치료 시, 1차적으로 고려되는 약물들, 2차적으로 선택되는 약물들 등을 제시하였다.

- (1) 1차적으로 고려되는 약물들
- 위에서 기술한 연구 결과들에 의하면 만성 신경병

성 치료 시, 1차적으로 고려되는 약물들은 Tricyclic antidepressants(TCAs), Duloxetine, Venlafaxine, Gabapentin, Pregabalin, 5% lidocaine patch이다.

Tricyclic antidepressants(TCAs), selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors(SSNRIs or SNRIs)

TCA 그룹의 약물들은 특히, PHN, DPN의 치료에 유용하나, 대략 신경병성 통증 환자들 중 40-60%정도만 TCAs에 반응한다. TCA 그룹의 약물들은 대체로 가격이 저렴하며, 하루 한 번 처방이 가능하다. 신경병성 통증 질환 치료 시, TCAs 초기 용량은 취침 전 10-25 mg 으로 시작하여, 매 3-7일 마다 10-25 mg 증량하여 최대 150 mg까지 사용할 수 있다. 약물에 의한 효과를 평가하기 환자가 허용할 수 있는 최대 용량을 6-8주 정도 유지하는 것이 필요하다¹⁷⁾. TCAs에 의한 진통 효과가 발현되기 위해 몇 주 정도의 시간이 필요할 수 있다.

구강 및 안구 건조감, 뇨 저류, 과도한 진정, 기립성 저혈압, 변비, 시각 혼탁과 같은 항콜린성 부작용들이 흔히 호발 한다. 초기에 저용량으로 시작하여, 소량으로 증량하여 약물 적응을 시도하면 이러한 부작용을 최소화 할 수 있다. TCAs 처방 시, 이들 약물에 의한 심각한 심독성(cardiotoxicity) 고려해야 된다. TCAs 사용으로 인한 빈맥, 심근 경색 및 심정지에 의한 돌연사 등이 보고되었으며, 이에 따라 The Neuropathic Pain Special Interest Group(NeuPSIG)은 40세 이상 환자에서, 약물 치료 전 심전도 측정을 권유하며, 심혈관계 질환의 기왕력이 있거나, 40세 이상 비만의 흡연력이 있는 남성과 같은 심정지에 의한 돌연사 가능성이 높은 위험군에게 처방을 피하여야 한다¹⁸⁾. 약물의 고용량 복용은 치명적인 결과를 일으킬 수 있으므로, 자살 위험성이 높은 환자에서 처방을 피하여야 한다. 마지막으로, 고령의 환자에서 인지 능력을 악화시켜, 낙상을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다.

TCAs 그룹 전체의 신경병성 통증 치료에 관한 NNT는 3.6이며, Amitriptyline(<150 mg)은 3.1, Desipramine은 2.6, Imipramine은 2.2 였으며, NNH는 28이다.

Duloxetine는 painful DPN 치료에 FDA 승인을 받았으며, 초기 용량은 20-30 mg/d로 시작하여 매주 20-30 mg 증량하여 최대 60 mg/d 처방한다. Duloxetine은 TCAs와 다르게, 일주일내에 효과적인

치료용량으로 빠르게 증량할 수 있으며, 항콜린성 부작용과 같은 전형적인 TCAs의 부작용을 보이지 않는다. 그러나, 구토감과 같은 부작용이 흔히 나타날 수 있다. 이러한 구토감은 시간의 경과에 따라 감소한다. 또 다른 부작용으로 간독성 및 혈압 및 심박동의 증가가 보고 되었으나, 임상적으로 유의한 수준은 아니다. Duloxetine의 NNT는 6이며, NNH는 17이다.

Venlafaxine의 초기 용량은 37.5 mg/d로 시작하여 매주 37.5-70 mg 증량하여 최대 225 mg/d 처방한다. Venlafaxine의 치료 효과를 평가하기 위해, 4-6주간 최소 150 mg/d 처방하여야 한다. Duloxetine처럼 약물의 빠른 증량이 가능하므로, 2-3주내에 효과적인 치료용량까지 증량할 수 있다. 위장관계 부작용이 가장 흔히 보고된다. 혈압 및 심박동의 증가도 보고되었다. Venlafaxine의 NNT는 3.1이며, NNH는 16이다.

Calcium Channel Alpha-2-delta Ligands

Gabapentin은 PHN의 치료에 FDA 승인을 이미 받았으며, painful polyneuropathy, PHN, central neuropathic pain의 치료에 1차 선택 약물로 추천되고 있다. 취침 전 100-300 mg 혹은 100-300 mg t.i.d/d로 시작한 후, 3-7일마다 100-300 mg 증량하여 최대 3600 mg/d까지 처방한다. 일반적인 유효 용량은 1800-3600 mg이며, 유효 용량에 도달할 때까지 몇 주 정도 소요될 수 있다. 약물의 증량은 서서히 이루어져야 하므로, 적절한 임상 연구를 위해 최소 2개월 이상 처방하여야 한다. Gabapentin은 간에서 대사되지 않고, 대사효소를 야기하지 않으므로, 최소한의 약물간 상호작용을 가진다. 진정, 부종, 현기증 및 체중 증가와 같은 부작용이 흔히 보고 되며, 임상적 상황에서, 느린 약물 증량 및 이로 인한 약물 효력 발현 지연과 같은 단점이 있다. Gabapentin의 NNT는 4.3, NNH는 26.1이다.

Pregabalin은 PHN 및 DPN의 치료에 FDA 승인을 받았으며, Gabapentin과 유사한 약물학적 기전을 가진다. 50 mg t.i.d/d 또는 75 mg b.i.d/d로 시작한 후, 3-7일마다 150 mg 증량하여 최대 600 mg/d 처방한다. 그러나, 300 mg 이상의 용량에서 용량 증가에 따른 부가적인 치료 효과를 나타내지 않으므로, 신경병성 치료에 일반적으로 300 mg/d까지 처방한다. Pregabalin은 Gabapentin에 비하여 빠른 약물의 증량이 가능하므로 약물 효력의 발현이 빠르다. 부가적으로 항불안 효과를 가지고 있어, 불면증 및 불안장애가

동반된 환자의 치료에 특히 유리하다. Gabapentin과 유사한 부작용이 보고된다. 일부 환자들에서 약물 복용 후, 도취감(euphoria)이 보고되어, 미국에서 Schedule V Controlled Substance classification 분류된다. Pregabalin의 NNT는 5.0(600 mg/d), 7.5(300 mg/d)이며, NNH는 8.8(600 mg/d), 16(300 mg/d)이다.

Topical Lidocaine

Topical lidocaine은 PHN의 치료에 FDA 승인을 받았으며, 임상적으로 패취제 및 젤 형태로 사용된다. 이질통(allodynia)을 동반한 PHN 및 기타 원인의 말초성 신경병성 통증 치료에 효과적으로 사용된다. 패취제의 적용이 어려운 구강 점막 부위는 젤 형태의 lidocaine의 사용이 용이하며, 가격 또한 패취제에 비해 저렴하다. 하루 최대 3개의 패취제의 사용이 가능하며, 12시간 유지한다. 국소 적용으로 인해 약물에 의한 전신적 부작용을 최소화할 수 있으며, 유효 용량을 위한 약물의 적정이 필요 없다. 그러나, 전신적인 흡수를 최소화할 수 있다 하더라도, 간 기능장애 환자 혹은 Mexiletine과 같은 class I 항부정맥 약물을 복용하는 환자에선 주위가 필요하다.

(2) 2차적으로 고려되는 약물

만성 신경병성 통증 질환의 치료 시, 2차적으로 선택되는 약물은 Opioids와 Tramadol이다. 환자가 1차적으로 선택되는 약물 치료에 만족스러운 효과를 보이지 않을 경우, 이러한 약물들이 사용되거나, 1차 선택 약물과 병용 투여될 수 있다. 또한 적절한 유효 용량을 얻기 위한 1차 선택 약물의 적정 기간 동안, 신속한 통증의 경감이 필요한 경우 그리고 심각한 통증의 갑작스런 발현, 급성 신경병성 통증 및 신경병성 압성 통증 질환의 치료에 1차 선택 약물로 선택될 수 있다.

Opioids

약물 효능 평가를 위한 임상 연구들에서, 마약성 진통제들은 TCAs와 유사한 임상적 효과를 보이지만, 다음과 같은 이유로 2차 선택 약물로 취급된다. 첫째, 약물 효능 평가를 위한 직접-비교 연구에서, TCAs 및 Gabapentin에 비해 마약성 진통제 사용 시, 더욱 더 빈번한 부작용이 보고되었으며, 이러한 부작용은

장기간 사용에도 지속되었다¹⁹⁾²⁰⁾. 둘째, 마약성 진통제의 장기간 사용에 대한 안정성이 조직적으로 연구되지 않았으며²¹⁾, 장기간 사용 시, 면역계의 변화 및 Hypogonadism이 관찰되었다²²⁾²³⁾. 셋째, 실험적 연구에서, 마약성 진통제의 치료는 통각과민과 관련이 있었다²⁴⁾. 약물에 대한 내성과 마찬가지로, 마약성 진통제에 의해 야기된 통각과민은 여러 가지 다양한 급성 및 만성 통증 환자 치료 시, Risk-benefit ratio를 변화시킬 수 있다. 물론 만성 신경병성 통증 환자에서의 마약성 진통제에 의해 야기된 통각과민에 대한 연구는 없다. 그러나, 앞으로 이러한 현상의 임상적 중요성을 평가하고, 마약성 진통제에 대한 약물 내성 및 통증 상황의 갑작스런 악화 등과 마약성 진통제에 의해 야기된 통각과민을 체계적으로 구분할 수 있는 연구가 필요하다. 마지막으로 마약성 진통제의 남용 가능성이 있다. 연구에 따르면²⁵⁾, 마약성 진통제의 남용 비율은 5-50%에 이른다. 비록 만성 신경병성 통증 환자에서 마약성 진통제의 남용 위험성에 대하여 알려진 바 없으나, 마약성 진통제의 치료 전 이러한 상황을 무시할 수 없다.

마약성 진통의 적절한 유효 용량은 이전의 마약성 약물의 노출 여부에 따라, 환자마다 다양하다. 일반적으로 10-15 mg morphine 또는 이와 동일한 진통 용량을 4시간 마다 투여한다. 1-2주 후, 총 하루용량을 Transdermal fentanyl, extended release oxycodone, extended release morphine과 같은 작용기간이 긴 약물로 교체한다. 다른 약물군 들에 비해서, 마약성 진통제는 전형적으로 약물의 효력 발현이 빠르다. 따라서, 다른 1차 선택 약물의 적정 기간 또는 갑작스런 통증의 악화 등과 같은 상황에서 단기간 사용될 수 있다. 가장 흔한 부작용은 진정, 변비 및 구토감 등이 있다. 드물게 Hypogonadism, 면역계의 변화, 통각과민 등이 보고되었다. 마약성 진통제의 NNT는 morphine 2.5, Oxycodone 2.6이며, NNH는 16.7이다.

Tramadol

Tramadol은 weak Mu opioid receptor agonist로 작용하며, 5-HT과 NE 재흡수 억제 작용을 가진다. 50-100 mg/d로 시작하여 최대 400 mg/d까지 증량한다. 다른 강력한 마약성 진통제와 마찬가지로, 약물의 효력 발현이 빠르다. 가장 흔한 부작용으로 진정, 구토감, 변비, 기립성 저혈압 그리고 간질 역치의 감소 등이 있다. 다른 Serotonergic drugs(SSRI, SNRI)와

동반 사용 시, Serotonin syndrome이 발생할 수 있으므로 주의가 필요하다. Tramadol의 NNT는 3.8이며, NNH는 7.7이다.

(3) 기타 약물

1차 선택 약물 및 2차 선택 약물에 대해 신경병성 통증 질환의 개선이 관찰되지 않는 경우, 다른 약물들의 사용이 고려된다. 이러한 약물들에는 Carbamazepine, Lamotrigene, Oxcarbazepine, Topiramate 및 Valproic acid와 같은 항전간제, SSRIs(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)와 같은 항우울제, Mexiletine과 같은 항부정맥 약물, Dextromethorphan, Memantine과 같은 NMDA receptor antagonists, Topical capsaicin 등이 있다.

III. 결 론

위에서 기술된 바와 같이, 신경병성 통증 질환의 보다 효과적인 약물 치료를 위한 접근법에 대하여 살펴 보았다. 신경병성 통증 질환에 대한 약물치료로 통증의 부분적 경감을 기대할 수 있는 비율은 환자군중 40-60%로 아직까지 많은 한계가 존재한다. 약물에 대한 반응 또한 환자마다 개인차가 다양하며, 적절한 약물의 선택 및 적절한 유효 용량의 적정까지 많은 시간과 노력이 필요하다. 따라서, 만성 신경병성 통증 질환에 대한 약물 치료 전, 환자에 대한 충분한 교육과 협조를 구하는 과정이 필수적이다.

물론 만성 신경병성 통증 질환의 치료에서, 약물 치료는 환자의 증상을 개선하기 위한 한 부분에 지나지 않는다. 약물 치료와 더불어 비-약물적 치료법 등이 고려될 때 소기의 성과를 이룰 수 있다.

약물의 효능에 관한 간접-비교 지수(NNT)가 치료 약물의 선택에 절대적인 근거가 될 수 없다. 신경병성 통증 질환과 동반한 환자의 전신 질환, 치료 약물에 대한 접근성 및 경제적 고려사항, 선택된 약물에 의해 야기될 수 있는 부작용 등 환자가 가진 통증 상태에 대한 단순한 평가가 아닌 환자의 삶의 질 측면에서, 약물을 복용하는 환자에 대한 전반적 평가 후, 적절한 치료 약물의 선택이 이루어져야 한다.

참 고 문 헌

1. Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. Curr. Opin. Neurol. 20, 531-535 (2007)
2. Butera JA. Miniperspectives: recent approaches in

- treatment of neuropathic pain. *J. Med. Chem.* 50, 2543-2546 (2007)
3. Hall GC, Caroll D, Parry D, McQuay H. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: The UK primary care perspective. *Pain* 122, 156-162 (2006)
 4. Rowbotham MC. Mechanisms of neuropathic pain and their implications for the design of clinical trials. *Neurology* 65, S66-S73 (2005)
 5. Roza C, Lopez-Garcia JA. Retigabine, the specific KCNQ channel opener, blocks ectopic discharges in axotomized sensory fibres. *Pain* (2008) (Epub ahead of point).
 6. Kiefer Rt, Rohr P, Ploppa A et al. A pilot open-label study of the efficacy of subanesthetic isomeric S+-ketamine in refractory CRPS patients. *Pain Med.* 9, 44-54 (2008)
 7. Cvrcek P. Side effects of ketamine in long-term treatment of neuropathic pain. *Pain Med.* 9, 253-257 (2008)
 8. AVANIR Pharmaceuticals. Improved patient-centered outcomes with dextromethorphan/quinidine vs placebo in a Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial investigating painful diabetic peripheral neuropathy. Presented at: 2nd International Congress On Neuropathic Pain. Berlin, Germany, 7-10 June 2007.
 9. Finnerup NB, Shindrup SH, Jensen TS. Chronic neuropathic pain: mechanism, drug targets and measurement. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 21, 129-136 (2007)
 10. Ji RR, Kawaski Y, Zhuang ZY, Wen YR, Decosterd I. Possible role of spinal strocytes in maintaining chronic pain sensitization: review of current evidence with focus on FGF/JNK pathway. *Neuron Glia Biol.* 2, 259-269 (2006)
 11. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nature Neurosci.* 10, 1361-1368 (2007)
 12. Finnerup NB, Jensen TS. Mechanism of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain a critical analysis. *Nature Clin. Pract. Neurol.* 2, 107-115 (2006)
 13. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4.
 14. Finnerup NB et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 118, 289-305 (2005)
 15. N. Attal et al. EFENS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European J. Neurology* 13:1153-1169 (2006)
 16. Robert H. Dworkin et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 132, 237-251 (2007)
 17. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122(10, Suppl):S22-S32
 18. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*; 132(2): 237-251 (2007)
 19. Khoromi S. Cui L. Nackers L. Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130: 65-75
 20. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Travison TG, Sabeen S, et al. Opioid versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo controlled trial. *Neurology* 2002; 59:1015-21
 21. Eisenberg E, McNichol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043-52
 22. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained action oral opioids. *J Pain* 2002;3:377-84
 23. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther* 2004;11:354-65
 24. Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J pain* 2006;7:43-8
 25. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR. et al. Opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;37: 116-27

ABSTRACT

**Pharmacotherapy in Neuropathic Pains
: Evidence-Based Approach**

Sang-Hoon Cho, D.D.S.,M.S.D, **Yong-Woo Ahn**, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D., **Soo-Min Ok**, D.D.S.,M.S.D.,
Joon-Young Huh, D.D.S.,M.S.D., **Myung-Yun Ko**, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.,
Sung-Hee Jeong, D.M.D.,M.S.D.,Ph.D.

Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Pusan National University

Neuropathic pain is defined by “pain is initiated or caused by primary lesion or dysfunction in the nervous system” and several etiologic conditions can induce the neuropathic pains. Various groups of drugs are used to treat the neuropathic pains. Not depending on anecdotal case or habitual choice, to obtain the more effective pharmacotherapy, relative-comparison index is suggested through multiple analyses of clinical trials. Depending on relative-comparison index, first-line medications and second-line medications for neuropathic pain are recommended. To support the Quality of life in patients, selection of medication is made on such recommendations.

Key words: Neuropathic pain, drugs
