

진통제 - 연조직 류마티즘

영남대학교 의과대학 내과학교실

이 충 기

서 론

통증(pain)은 의사를 찾는 환자들이 호소하는 가장 흔한 증상이면서, 그 원인과 통증에 대한 반응이 환자마다 다양하기 때문에 치료하기 가장 어려운 증상 중의 하나이기도 하다. 국제통증학회(IASP, International Association for the Study of Pain)에서는 “통증이란 실질적인, 또는 잠재적인 조직손상이나, 이와 연관되어 나타나는 감각적이고 정서적인 불유쾌한 경험이다”라고 정의하고 있다. 즉 통증은 감각적인 면과 정서적인 면을 가지고 있으므로 상당히 주관적인 성격을 띠다고 할 수 있다. 통증의 의미는 신체의 이상을 신속히 알리고 경고하는 중요한 방어기전의 하나인 동시에 통증이 적절히 조절되지 않고 계속 남아있으면 만성통증이란 하나의 질병으로 나타나게 된다.

일반 감각인 촉각, 위치감각, 진동감각들이 비교적 굵은 유수신경섬유에 의해 전달되는데 비해 통증은 아주 가는 A- δ 유수신경섬유와 c 무수신경섬유에 의해 중추신경계에 전달되어 통증을 느끼게 된다. 즉 외부로부터의 통각자극이 침해수용체(nociceptor)를 자극하면, 이 자극은 구심신경을 통해 척수로 들어가 외측 및 복측 척수시상으로, 모대계 및 척수망상 간뇌로를 통해 시상핵을 거쳐 대뇌 피질로 전달되며, 이는 다시 인간의 정서 및 감정으로 표현되게 된다. 한편 중추신경계에는 통각전달을 제어하는 하행성 억제조절기구가 있어 과도한 통각의 전달을 억제하고 있고, 생화학적으로는 통증억제를 나타내는 내인성 opioid 수용체가 많이 존재하여 통각을 조절하도록 되어 있다. 따라서 통각의 치료는 약물이나 수술 그리고 기타 방법으로 통증 전달신경로를 차단하거나, 통증 전달을 억제하는 척수, 뇌의 특정 부분을 자극함으로써 통증을 억제하는데 그 목적이 있다고 하겠다.

여기서는 임상적 관점에서 통증을 분류하고 통증 치료시에 사용되는 약물의 특성에 대해 살펴본 후 근골

격 질환에서 보이는 만성적인 연조직 류마티즘에 대하여 간단히 서술하고자 한다.

통증의 분류

통증을 분류하는 방법은 그 관점에 따라 여러 가지 일 수 있으나, 임상적 관점에서 통증을 나누어 보면 급성 질환이나 손상 시에 생기는 급성 통증과 수 개월 이상 지속하는 만성 통증, 그리고 암성 통증으로 대별될 수 있다.

급성통증은 질병 혹은 외상에 의한 조직손상과 같은 통각자극에 대한 생물학적인 증상이다. 이 통증은 조직의 병리가 지속되는 동안만 지속되는데 일반적으로 스스로 회복되며 통각자극이 감소함에 따라 통증도 감소한다. 그러나 이 통증이 적절히 치료되지 않은 경우에는 만성 통증으로 이환될 수 있다.

만성통증은 지속적이고 비정상적인 과정이다. 이 통증은 지속적인 병리과정과 연관될 수 있고 질환이나 손상으로부터 회복된 후에도 지속될 수 있는데, 만성통증을 질병 그 자체로 접근하는 것이 필요하며, 급성통증과 마찬가지로 내재된 질환에 대한 치료도 중요하다.

암성통증은 급성통증과 만성통증의 요소를 모두 가지고 있는데 지속적으로 재발하는 급성통증으로 말할 수 있다.

근골격계 질환에서 생기는 만성 통증은 염증성 질환, 자가면역성 질환 및 대사성 장애로 인한 만성 관절염의 형태와 기질적 원인이 뚜렷하지 않은 만성 통증 증후군으로 크게 나눌 수 있다.

통증의 약물치료

만성 통증 환자의 치료에는 약물치료, 외과적 치료, 재활의학적 치료, 그리고 정신과적인 치료 등의 종합적 접근이 요구되는 경우가 많다. 통증 치료 중 가장 접근

Table 1. 통증조절을 위해 흔히 사용되는 약물들

아편양 진통제	
작동 약제	: morphine, codeine, methadone, meperidine, propoxyphene, tramadol
작동-길항약제	: nalbuphine, pentazocin
비아편양 진통제	
Acetaminophen	
NSAIDs(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)	: Aspirin, ibuprofen, indomethacin, diclofenac, Nabumetone, meloxicam, celecoxib
보조약품	
항 경련제	: phenytoin, carbamazepine
항 우울제	: amitriptyline, fluoxetine, Nortriptyline
신경이완제	: chlorpromazine, benzodiazepine
스테로이드제(국소주사)	

이 용이하여 쉽게 사용하는 것은 약물치료인데 흔히 사용되는 약물의 종류를 내별하면 첫째 아편양제제, 비아편양제제, 그리고 보조약물로 나눌 수 있다(Table 1). 약물을 사용할 때에는 우선 통증의 종류와 정도에 따라 사용할 약제를 적절히 선택하고, 환자에 상태에 따라 투여 방법을 결정한다. 가능하다면 경구투여가 1선이며, 각 약제의 특성과 부작용을 바로 알고 사용하는 것이 성공적인 약물 치료의 요체라고 하겠다.

1. 아편양제제

뇌나 척수에 존재하는 수용체에 작용하는 아편양제제는 통증의 원인이나 종류에 관계없이 효과를 나타내며 용량에 비례하여 효과를 보이는 특징을 보인다. 그러나 이 계열의 약제들은 호흡억제, 오심 및 구토, 배뇨곤란 등과 같은 부작용이 생길 수 있으므로 주의가 요하며, 정신적 의존성, 즉 중독의 가능성이 없지 않으므로 꼭 필요한 환자에서 적절한 양을 처방하여야 한다. 아편양제제의 종류는 morphine을 비롯하여 여러 가지가 있으나, 여기서는 propoxyphene과 최근에 많이 사용되는 tramadol에 대해서만 간단히 언급하기로 한다.

1) Propoxyphene(Darvon[®])

opioid 수용체에 결합하며, 통증을 감지하는 부위를 억제하고 전반적으로 중추신경계를 억제하여 진통효과를 나타낸다. 경한 통증이나 만성적인 통증에 진통제로 사용될 수 있으나 아스피린이나 codeine 보다 우수하다

는 보고는 없으며 효과면에서 떨어지는 것으로 알려져 있다. 다른 아편양 진통제와 같이 의존성이 생길 수 있으며 역시 호흡을 억제할 수도 있어 의사의 처방에 의해 사용되어야 한다. 저혈압, 진성, 현기증, 흥분, 변비, 구갈 등 morphine과 유사한 부작용을 나타낼 수 있다.

2) Tramadol(Ultram[®], Tridol[®])

1977년 독일에서 사용되기 시작한 후 최근에는 여러 나라에서 널리 사용되고 있는 약으로 그 작용기전은 첫째 중추신경계의 μ opioid 수용체에 작용하여 morphine과 유사한 기전으로 진통효과를 나타낼 수 있고, 둘째 신경말단에서 noradrenaline과 5-hydroxytryptophan (5-HT)의 재흡수를 방해하여 중추 신경계 내의 $\alpha 2$ -adrenoreceptor에 간접적으로 작용하고, 셋째 체내 통증 조절에 관여하는 것으로 알려진 세로토닌계에도 영향을 미친다. Opioid 수용체에 결합하나 그 효과는 morphine의 10-20% 정도이며 호흡 중추를 억제하는 효과는 거의 없으며, 아편양 진통제와 달리 내성이나 의존의 문제는 일으키지 않는 것으로 알려져 있다. 중등도 정도의 심한 통증에 tramadol은 codeine 단독으로 사용한 경우보다는 진통 효과가 우수하였고, codeine과 아스피린 혹은 acetaminophen이 복합된 경우와는 효과가 유사하였다. 그리고, 아스피린이나 codeine 등의 진통제보다 효과가 낮게 나타나지만 그 지속시간에 있어서는 더 우수하였다.

부작용으로는 환자의 30-35%에서 오심을 호소하며 특히 수술 후 사용하였을 때 심하고, 그 외에 구토, 현기

증, 진정, 변비, 발한, 구갈 등의 증상을 나타낼 수 있다. 또한 술이나 수면제와 함께 복용한 경우 진정 효과가 커지고 상용량 이상을 복용하면 경련을 일으키기도 한다. 75세 이상의 노인이나 간기능 장애, 신기능 장애 환자에서는 반감기가 길어지므로 용량을 줄이거나 횟수를 줄여 투여하는 것이 좋다.

2. 비아편양제제

비아편양제제는 아세트아미노펜과 비스테로이드성 항염제가 주종을 이룬다.

1) Acetaminophen(Tylenol[®])

acetaminophen은 중추신경계에서는 프로스타글란딘(prostaglandin)의 합성을 방해하여 해열작용을 가지지만 말초조직에서의 프로스타글란딘 억제효과는 미미하여 항염작용은 없다. 진통작용을 나타내는 기전은 명확하지 않으나 통증의 역치를 높임으로서 진통작용을 나타낸다고 추측하고 있으며, 항염 작용이 통증 경감에 중요한 경우는 그 효과가 떨어진다.

두통, 치통, 외상 후 동통, 수술 후 동통 그리고 근골격계 통증 등 경한 동통에서 중등도 이상의 통증까지의 여러 임상 상황에서 효과적으로 사용되어진다. 특히 짧은 시간내에 진통효과를 볼 수 있고 알려진 부작용이 적어 심한 기저질환이 의심되지 않는 경우 주저 없이 사용될 수 있다. 단지, 만성적인 통증에 지속적으로 사용하면 심각한 기저질환을 놓칠 수 있으므로 통증의 원인을 먼저 아는 것이 중요하다.

성인 용량은 325-650 mg을 하루 3-4회 복용하는 것이 권장되지만 650 mg이 효과가 부족하면 용량을 더 올릴 수 있다. 다만 하루 3 g을 넘어서는 안되고 간기능이 많이 떨어진 환자에서는 용량을 조금 줄이는 것이 좋다. 상용량에서 심각한 부작용이 나타나는 경우는 드물고 비스테로이드성 항염제가 가지는 부작용도 거의 없다. 그러나 간 기능이 저하된 환자에서는 약물 대사율이 많이 떨어질 수 있고, 과량을 복용하면 대사 효소가 고갈되어 부 대사경로의 독성 중간산물로 인해 간에 손상을 받을 수 있어 전격성 간염이나 간괴사가 생길 수 있다.

2) 비스테로이드성 항염제 (이하 NSAIDs)

NSAIDs는 염증으로 인한 증상이나 징후를 감소시키는 약으로서 현재 전세계에서 가장 많이 사용되고 있는 약물이다. 중추신경계를 통해 진통효과를 발휘하는 마약 종류와는 달리 NSAIDs는 말초신경을 통해 효과를 나타내는 것으로 생각되어지고 있다. NSAIDs는 항염효과가 중심되는 작용이기 때문에 일반적으로 관절염에 주로 사용되고 있지만 그 이외에도 진통, 해열, 항프로스타글란딘 효과가 있어 급, 만성 통증이나 해열, 자궁 경련(uterine cramp) 시에 사용하기도 하며, 심지어 소아에서는 PDA 치료에 이용되기도 한다. NSAIDs 계열의 최초의 약물은 salicylic acid와 aspirin으로 19 세기에 합성되었고, 1949년에는 aspirin의 첫 유도체인 phenylbutazone이 개발되었는데, 탁월한 항염 효과가 있다고 증명된 glucocorticoid(1946년)와 구별하기 위하여 처음으로 NSAIDs라는 용어를 쓰게 되었다.

Table 2. The classification of NSAIDs by half-life

NSAIDs	Short(<6 hours)	NSAIDs	Long(>12 hours)
	Half-life(hours)		Half-life(hours)
Aspirin	0.25	Acetofenac	15.0
Diclofenac	1.1	Carprofen	12.0
Etodolac	6.0	Diflunisal	13.0
Fenoprofen	2.5	Sulindac	14.0
Flufenamic acid	1.4	Nabumetone	26.0
Flurbiprofen	3.8	Naproxen	14.0
Ibuprofen	2.1	Tenoxicam	60.0
Indomethacin	4.6	Phenylbutazone	68.0
Ketoprofen	1.8	Piroxicam	57.0
Mefenamic acid	2.0	Salicylate	2.0-15.0
Tolmitin	1.0	Meloxicam	20
Tiaprofenic acid	3.0	Celecoxib	11.2

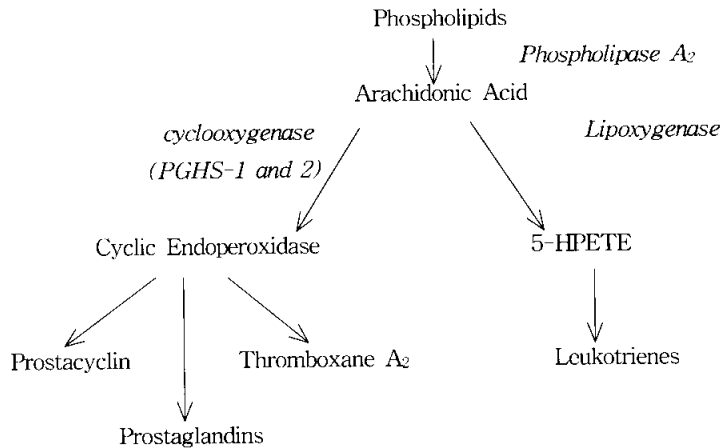


Figure 1. Pathways depicting the synthesis of prostaglandins and leukotrienes, derived from membrane phospholipids. PGHS-1 and 2 = prostaglandin H synthase-1 and -2.

1965년 indomethacin이 사용된 이후, 수많은 NSAIDs가 개발되어 사용중이며 우리 나라에서도 다양한 상품명으로 백 여가지 이상이 시판되고 있다. 최근에는 프로스타글란딘을 합성하는데 관여하는 효소인 cyclooxygenase(이하 COX)에는 2개의 이성체가 있다는 것이 밝혀졌고, 이에 따라 선택적 COX-2 길항제가 개발되어 사용중이다.

(1) NSAIDs의 분류

NSAIDs는 화학적 구조에 따라 크게 2가지, 세분하여 6·8가지로 분류하며, 또한 약물의 반감기에 따라 장기작용(long acting)과 단기작용(short acting) NSAIDs로 분류하기도 한다. 실제 임상에서 처방할 때에는 화학적 분류가 뚜렷한 의미를 가지지 못하는데, 같은 군에 속하는 약물간에도 효과나 부작용에서 현격한 차이가 있을 수 있으며, 나아가 특정 질환에서 특정 군의 약물들이 더 효과적이라는 증거가 없기 때문이다. 따라서 실제 임상에서는 약물의 반감기를 기준으로 NSAIDs를 분류하기도 한다(Table 2). 약물의 반감기에 따라 투여 횟수가 달라지는데 단기작용 약물은 하루에 세 번 내지 네 번, 장기작용 약물은 하루에 한 번 내지 두 번 처방하게 된다. 최근에는 COX비(COX-2/COX-1 ratio)에 따라 분류하기도 하는데 선택성과 효과, 부작용 등을 어느 정도 비교, 예측할 수 있다는 장점이 있다.

(2) NSAIDs의 작용 기전

NSAIDs의 주요 작용 기전은 arachidonic acid 대사에서 COX를 억제하여 프로스타글란딘의 합성을 억제하는 것이다(Figure 1). 프로스타글란딘은 국소적으로 염증을 유발하는 효과가 있어 홍반, 부종, 발열, 백혈구에 대한 화학주성, 혈관 투과성의 증가를 매개한다. 한편 프로스타글란딘은 여러 생리적인 역할로 수행하는데, 예를 들어 위 점막에서의 점액분비를 촉진하고 산분비를 억제하며, 위 식도 괄약근의 긴장을 유지시키며, 신 혈관에 작용하여 신 혈류량을 유지하고 자궁의 수축도 촉진시킨다. 따라서 NSAIDs는 프로스타글란딘을 억제하기 때문에 항염효과가 있는 동시에 생리적인 기능도 함께 억제되므로 위 장관 부작용 및 신독성 등의 부작용을 발생시키는 원인이 되기도 한다.

1990년대 초에 O'Banion, Sirois 등이 COX 효소에는 2가지 이성체(COX-1, COX-2)가 있음을 발견하였고, 이어 COX-1과 COX-2의 작용기전이 밝혀짐에 따라 NSAIDs의 항염효과는 주로 COX-2의 억제에 기인하며 부작용은 COX-1의 억제로 인해 발생하리라 추정하고 있다(Figure 2). 그러나 NSAIDs의 COX에 대한 억제 정도가 반드시 항염효과와 비례하지는 않는데 이는 프로스타글란딘 이외에도 유리산소, NO 등과 같은 다른 물질에 의해서도 염증이 매개되기 때문이다. 한편 NSAIDs는 프로스타글란딘 합성 억제라는 기전 이외에도 여러 가지 방법으로 염증을 억제하는데, 중요한 것

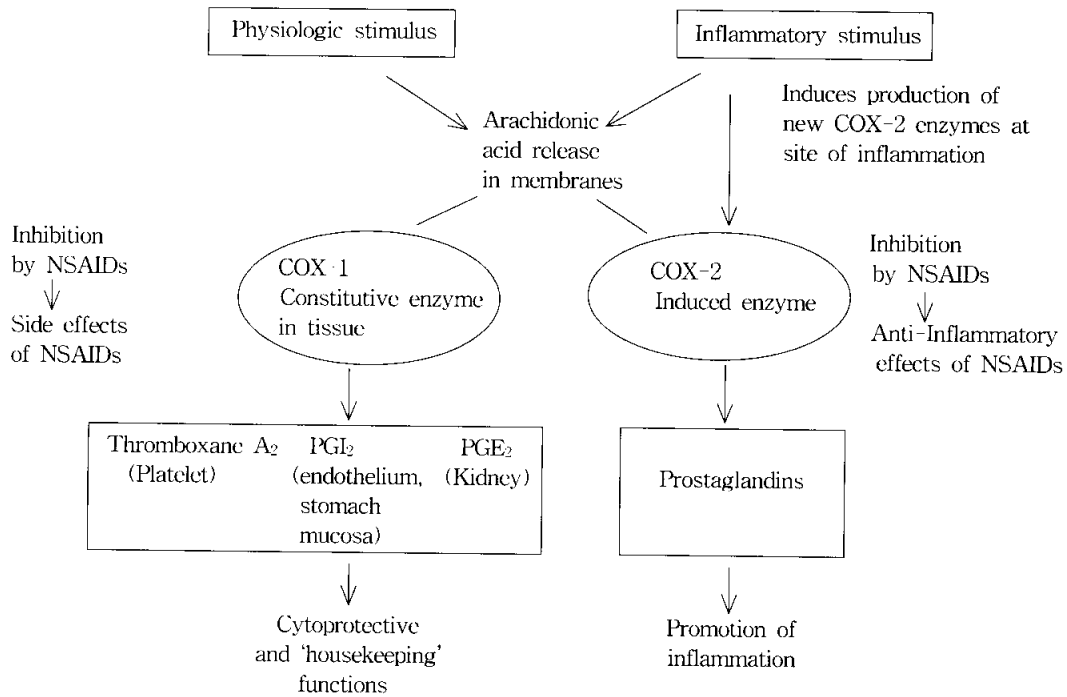


Figure 2. The different pathway and function of COX-1 and COX-2.

으로는 uncoupled oxidative phosphorylation, 내인성 항염 펩타이드를 혈청 단백질로부터 대치, lysosomal enzyme 억제, kinins의 생산이나 활동성 길항 등을 들 수 있다.

각각의 NSAIDs는 기본적으로 그 작용기전이 비슷하기 때문에 비슷한 효과와 유사한 부작용을 가진다. 통증의 원인에 따라, 어떤 NSAIDs는 다른 약제에 비해 더 나은 효과를 가진다는 보고가 있으나 근거가 불확실하며, 같은 NSAIDs라도 개인적인 반응의 차이가 훨씬 더 월등하다. 한편 장기간의 약제사용이 필요한 류마티스 질환에서는 약제로 인한 부작용의 가능성이 높기 때문에 부작용 정도가 약제 선택에 더 중요한 요인이 되기도 한다. 따라서 NSAIDs를 사용할 때는 의사의 개인적인 경험을 토대로 처방하되, 지금까지의 여러 연구를 통해 알려진 개개 약물에 대한 부작용의 역학적 결과를 고려하여 부작용을 최소화하도록 노력하는 것이 중요하다.

(3) NSAIDs의 부작용

NSAIDs의 독작용은 매우 다양하다(Table 3). 통상

적으로 NSAIDs는 비교적 위험성이 적다고 믿고 있어 매우 광범위하고 손쉽게 사용하는 경향이 있으나 실제로는 독작용이 상당하다. NSAIDs를 사용할 때 가장 문제가 되는 부작용은 위장관 부작용으로, 소화불량의 가벼운 증상으로부터 위 미란, 소화성 궤양, 출혈, 천공까지 다양하다.

외국 통계에 의하면 NSAIDs를 사용한 사람의 25%에서 상부 위장관 증상을 보였고, 위장관 천공의 위험성은 3~4배, 위장관 부작용으로 인한 입원이나 사망의 위험성은 5배, 설사 등의 하부 위장관 증상도 10~15%에서 나타났다고 보고되고 있다. NSAIDs로 인한 위장관 부작용을 줄이기 위해서 필요한 사항들로는 첫째, NSAIDs의 사용을 줄이는 것이며, 둘째, 반드시 사용해야 하는 경우에는 가능한 최소한의 용량을 사용하여야 하고, 셋째, 위장관 부작용이 발생할 위험이 높은 환자군(Table 4)을 미리 발견하는 것이 중요하다. 그리고 고위험군에 속한 환자에서 약물을 처방할 때에는 부작용을 예방할 수 있는 치료를 병행하는 것이 바람직하다.

NSAIDs로 인한 위장관 독성은 프로스타글란딘 생

Table 3. Adverse reactions to NSAIDs

Organ system	Reaction	Incidence
Gastrointestinal	Indigestion Erosions Peptic ulcer Small and Large bowel ulceration	Common(>20%)
Hepatic	Hepatocellular Cholestasis	Rare(<5%)
Renal	Transient rise in serum creatinine Acute renal failure Interstitial nephritis	
Hamatological	Hyperkalemia Thrombocytopenia Neutropenia Aplasia Hematologic anemia	Rare
Cutaneous	Photosensitivity Erythema multiforme Toxic epidermal necrosis	Uncommon
Respiratory	Bronchospasm	Rare
Central nervous system	Headache Dizziness Personality change Aseptic meningitis	Uncommon

성 억제제가 중요한 요인이므로 프로스타글란딘 유도체인 misoprostol을 예방 목적으로 같이 투여하면 위, 십이지장 궤양의 발생을 감소시킬 수 있다. 최근에 선택적인 COX-2 억제제가 개발됨으로서 NSAIDs의 위장관 부작용을 상당부분 줄여 NSAIDs을 사용하는데 부담이 한결 적어지리라고 기대된다.

NSAIDs로 인해 간독성이 발생하는 경우는 흔치 않으며, 일시적으로 경한 정도의 간기능 수치 상승을 보이는데 대부분 투약을 계속하여도 정상화된다. 간손상은 NSAIDs 사용 후 비교적 초기에 잘 생기므로 투여 시작 4~8주에 간효소 검사를 실시하고 이후 3~6개월마다 추적하는데 간효소 수치가 3배 이상 증가하면 투약을 중단한다.

정상적인 신장기능을 가진 환자에서는 신 혈류량을 유지하는데 프로스타글란딘이 중요하지 않으나 기존의 신장질환이 있거나 체액량이 감소된 환자, 간질환이 있는 경우, 그리고 이뇨제를 사용 중인 환자에서는 신장 부작용의 위험도가 높아진다.

이외에도 NSAIDs는 해열, 혈소판 응집기능을 억제하는데 NSAIDs를 복용중인 환자를 수술할 경우, 출혈성 합병증의 가능성을 줄이기 위하여 수술 전에 복용

을 중단하여야 하는데, 반감기가 긴 장기작용 NSAIDs는 7-10일 전에, 단기작용 NSAIDs는 2-3일 전에 중단하여야 한다. 그리고 천식이 있는 일부 환자, 특히 혈관운동성 비염, 천식, 비강 폴립을 동시에 가진 환자에서 aspirin이나 NSAIDs는 급성 천식 발작을 촉발할 수도 있다. 이런 과민성 반응을 보이는 환자들은 다른 NSAIDs에 같이 과민반응을 보일 수 있으므로 피하여야 하는데 이런 경우 acetaminophen이나 nonacetylated salicylate의 사용이 추천되나 위험성이 전혀 없는 것은 아니다.

NSAIDs 사용 시에 보통 5-10 mmHg 정도의 혈압 상승을 초래하는데 특히 고혈압이 있던 환자에서 혈압 상승효과가 잘 나타나기 때문에 기존의 혈압강하제로 잘 조절되고 있던 환자도 수시로 혈압을 측정하여 추적하는 것이 필요하다. NSAIDs 사용으로 인해 혈압 조절에 문제가 있을 때는 우선적으로 칼슘 차단제의 사용을 고려할 수 있다.

(4) 약물 상호 반응

NSAIDs는 광범위하게 처방되기 때문에 동시에 사용하는 타 약제와의 약물 상호작용을 반드시 고려하는

Table 4. Risk factors for NSAIDs-induced gastroduodenal ulcer diseases

Elderly people(>60 years old)
History of peptic ulcer disease, with or without NSAIDs
Higher dosage of NSAIDs
Previous use of antacids, H ₂ -blocker, or omeprazole for GI symptoms, with or without NSAIDs
History of abdominal pain of unclear etiology, with or without NSAIDs
Extent of inflammatory disease for which NSAIDs are prescribed
Concomitant corticosteroid use

것이 필요한데 이것 역시 개인마다 차이가 있다. 대부분의 NSAIDs는 혈장 단백질과 견고하게 결합하기 때문에 타 약제와 혈장 단백질의 결합에 장애를 초래할 수 있으므로 병용하는 약제들의 활성도나 독성을 증가시킬 수 있고, 또 다른 약제의 대사나 배설에 영향을 주어 약물의 효과에 영향을 줄 수 있다. 따라서 여러 가지 약제와 같이 NSAID를 사용하는 경우에는 주의 깊게 환자를 관찰하는 것이 필요하다.

(5) NSAIDs의 실제적인 사용 시 고려사항

현재 시중에 시판되고 있는 NSAIDs의 수는 매우 많아서 실제로 처방할 때 어떤 약제를 선택할 것인가 하는 문제는 간단하지 않으며 또 정답도 없는 실정이다. 그러기에 NSAIDs를 처방할 때 의사의 경험이나 선호도에 의해 선택되는 경우가 많은데 반드시 다음과 같은 사항을 고려함이 필요하다.

첫째로, 효능을 고려한다. 현재 특정 NSAIDs가 다른 약에 비해 효과가 월등하다고 입증되어 있는 바는 없으며 각각의 약제에 따라 개인차가 매우 큰 것으로 알려져 있다. 따라서 투약 후에 환자의 반응을 관찰하여 효과 여부를 판정하는 것이 필요하다. 여러 연구를 종합하면 여러 가지 NSAIDs를 병합하여 사용하는 것은 효과 면에서는 도움이 되지 않고 오히려 독성을 가중시키는 결과를 보이므로 한가지 NSAIDs를 사용하는 것을 원칙으로 하고 있으며 필요에 따라 acetaminophen은 추가할 수 있다.

둘째로, 부작용을 고려해야 한다. NSAIDs는 공통적으로 가지는 부작용 이외에도 각각의 약제가 가지는 특이한 부작용이 알려져 있는데 예를 들면 indomethacin은 두통, meclofenamic acid는 설사, phenylbutazone은 무과립구증을 보일 수 있는 것 등이다. 나

이가 많은 노인에서의 NSAIDs 사용은 특별한 주의를 요하며 신장기능의 저하가 의심되는 경우에는 sulindac이나 nonacetylated salicylate가 추천된다.

셋째, 약물의 투여 간격을 고려한다. 약제의 투여 횟수는 약물의 반감기에 따라 결정되는데 오랫동안 복용해야 하는 환자나, 자주 복용하기 곤란한 환자들은 대체로 하루에 한 번 내지 두 번 투약하는 것이 순용도가 높다. 그러나 환자에 따라서는 오히려 자주 투여하는 것이 통증을 감소시키는데 더 효과적일 수 있으므로 반드시 적은 투여 횟수보다는 통증을 잘 조절할 수 있는 간격으로 투여하는 것이 순용도가 가장 높다.

넷째, 비용을 고려한다. 아스피린이 가장 저렴하고 약제에 따라 가격에 차이가 많으며 특히 최근에 개발된 약들은 대체로 고가인데 가격이 비싸다고 모든 환자에 가장 적절한 약이라고는 할 수는 없다.

결론적으로 NSAIDs는 그 효능이 대체로 비슷하지만 개인마다 많은 차이를 보이므로 약제의 부작용, 환자의 질병 상태, 나이, 병용하고 있는 약물, 가격 등을 고려하여 각각의 환자에게 가장 적절한 약을 선택하되 가장 편리하게 복용할 수 있도록 도와주는 것이 중요하다고 하겠다.

3. 보조 약물

통증치료를 위한 보조적인 약물로는 항우울제, 항경련제, 신경이완제, 근육이완제 등이 사용되고 어떤 경우에는 스테로이드가 쓰이기도 한다. 스테로이드는 경구로 처방되기도 하지만 많은 경우에서 국소 주사요법으로 사용되는데 주로 건초염, 척추협착증, 급성 신경성 통증, 대상포진 후 신경통에 사용된다.

Table 5. The American College of Rheumatology in 1990 diagnostic criteria for fibromyalgia

The combination of
1. Chronic widespread pain(at least 3 months), defined as bilateral(right & left side of the body), above and below the waist, and axial(cervical, anterior chest, thoracic spine or low back)
2. At least 11 of 18 specified tender points.
* Sensitivity of 88.4% and a specificity of 81.1%.
* Fibromyalgia may complicate systemic arthritis, rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases & does not excludes the diagnosis.
* The criteria of at least 11 of 18 tender points is not essential in individual diagnosis.
* Patients with less than 11 tender points can be diagnosed with fibromyalgia provided other symptoms and signs are present.

연조직 류마티즘

근골격계 통증을 호소하는 환자의 많은 경우는 관절이 병인이 아니라 점액낭, 근막, 건 부착부 등 관절 주위 조직의 염증이 원인이며 또한 근육이 통증의 원인인 경우도 종종 볼 수 있다.

연조직 류마티즘에는 근육통과 전신증상을 함께 가지는 섬유근통증후군(fibromyalgia syndrome), 근육의 통증이 주된 근막통 증후군(myofascial pain syndrome) 등이 있으며 그 외에도 국소적 통증을 나타내는 점액낭염(bursitis), 건초염(tendinitis), 관절낭염(capsulitis) 등도 넓은 의미로 포함될 수 있다. 연조직 류마티즘은 드물지 않은 질환임에도 불구하고 다른 관절질환으로 오인되거나 간과되는 경우가 많은데 진단에는 정확한 병력과 면밀한 이학적 검사가 중요하고 실험실 검사나 방사선 사진은 크게 도움이 되지 못한다.

연조직 류마티즘은 질환 자체로 합병증이 생기거나 신체의 구조적 변형이나 장애가 오지는 않으나 만성적인 통증으로 환자들은 일상생활에 큰 장애를 받는다. 여기서는 섬유근통증후군과 근막통증후군에 대해서만 간단히 언급하고자 한다.

1. 섬유근통증후군(Fibromyalgia syndrome)

섬유근통 증후군은 전신에 걸친 근육통과 피로감, 수면 장애, 감각 이상과 경직감을 호소하는 원인이 확실하지 않은 질환으로 다발성 특이 압통점(multiple specific tender points)을 가지는 것이 특징이다. 일반 인구에서 유병률은 1-3% 정도이고, 근골격계 증상을 호소하는 류마티스 크리닉 환자의 14-20%를 차지할

정도로 비교적 흔한 질병으로 80-90%의 환자가 여자이며, 호발연령은 20에서 50대 사이이다.

1) 원인

섬유근통 증후군의 원인은 아직 잘 알려져있지 않으며 하나의 원인에 의해 발생하는 것 같지는 않다. 섬유근통부위에서는 일정한 해부학적, 생화학적, 면역학적 변화가 발견되지 않으며, 특정부위에 압력에 의한 통증의 역치(threshold)가 감소되어 있으나 그 외 다른 국소적인 말초병변이나 통증조절 장애는 아직 밝혀져 있지 않다.

섬유근통을 유발시키거나 또는 연관이 있다고 제시되는 몇가지 가설은 다음과 같다.

첫째 근육의 손상이다. 이 가설은 근육에 특이 압통점(tender points)이 있고, 압통 근육의 산소 분압이 감소되어 있으며, 운동이나 노동 후 통증이 증가하고, 이 압통점에 약물을 주사하면 통증이 경감된다는 사실에 기인한다. 그러나 전기 생리학적 검사 및 조직 검사에서 특이한 이상 소견은 밝혀지지 않아 현재까지 근육의 기능적 이상이 통증에 기여할 것으로 생각되고 있다. Bennett 등은 감수성 인자를 가진 경우 어떤 유발성 인자에 의해 말초 외상수용체(nociceptor)가 활성화되고, 중추신경 및 교감신경계로 신경전도가 촉진되어 근육이 무력화되고 통증에 예민해진다고 하였다. 그리고, 이에 의해 근 조절능이 상실되어 이런 근육이 미세 손상을 잘 입는다는 것이다.

둘째는 수면장애 및 신경 내분비 장애이다. 섬유근통 환자들은 대개 얇은 잠을 자고 잠에서 자주 깨며 아침에 일어나서 개운하지 않는 등 수면 곤란을 호소하는데 이는 'alpha-delta sleep', 즉 제 4기(non-REM)

delta수면 중 잦은 alpha파의 삽입이 있는 수면뇌파 이상과 관련이 있는 것으로 여겨졌다. 그러나 이런 수면파의 이상은 다른 만성질환에서도 나타날 수 있어 특이한 소견은 아니다. 근래에는 신경 호르몬과 섬유근통과의 관계도 연구되고 있는데 serotonin은 깊은 수면과 말초와 중추 신경계에서 통증의 인지와 조절에 중요한데 섬유근통 환자들에서는 serotonin이 결핍되어 있다고 한다. 삼환계 항우울제(TCA; tricyclic antidepressant)가 효과가 있는 기전도 serotonin의 분비를 자극하기 때문인 것으로 생각된다. substance P도 환자의 뇌척수액에서 농도가 높는데 이 역시 통증 과민에 영향을 주는 것으로 보인다.

셋째 정신적인 원인에 기인한다는 가설이다. 많은 섬유근통 환자들이 우울증, 불안, 인지 장애와 스트레스를 받을 때 증상이 심해진다고 호소한다. 실제로 정상인보다 정신과적 질환의 빈도가 높아 우울증의 경우 25%에 이르는데 정신적인 문제가 통증의 원인인지 육체적인 통증으로 인한 이차적 장애인지는 불분명하다. 그러나 강박성경증이나 신체화 장애 등의 정신과적 질환을 가지는 않으며 통증과 피로감이 심리적 증상과 일치하지는 않는다.

2) 임상 증상과 진단

섬유근통 증후군의 주요 증상은 전신적인 만성 통증 및 다발성 압통점과 심한 피로와 강직, 수면장애, 불안, 우울 등의 심리적 증상, 그리고 섬유근통과 동반되어 나타나는 증상인 과민성 대장증후군 및 과민성 방광, 두통, 어지럼증, 사지 냉증, 감각이상 등 매우 다양하다.

섬유근통의 진단은 환자가 호소하는 증상과 압통점이라는 신체검사가 주된 진단 단단이 되며, 진단에 특이한 검사결과는 없다. 1990년 미국 류마티스 학회에서는 전신적인 만성 통증을 호소하는 환자에서 18개의 압통점(Figure 3) 중 11개 이상에서 압통을 느끼는 경우로 진단기준(Table 5)을 제시하였다. 그러나, 압통점 이외에 다른 부위에서도 통증을 느끼기도 하며 전형적인 증상을 가지지만 압통점이 11개미만인 경우도 있어 이 진단기준이 절대적인 것은 아니다. 한편 섬유근통을 진단할 때에는 이와 유사한 증상을 가지는 질환과의 감별진단이 중요하며, 또 섬유근통과 잘 동반되어 나타나는 질환에 대한 고려가 반드시 필요하다.

3) 치료

섬유근통의 치료를 위해서는 환자 교육이 무엇보다도 중요하고, 약물요법과 함께 규칙적인 수면, 적당한 운동, 스트레스 회피 등의 생활치료가 도움이 된다.

(1) 약물요법

비스테로이드성 항염제는 많이 사용되나 위약 보다 효과가 월등하지는 않으며, 중추신경계 약물과 병용하면 상승효과를 보인다. 단순 진통제는 그 효과가 제한적이며 스테로이드나 아편양제제는 금기이다. 삼환계 항우울제(TCA; tricyclic antidepressant) ; amitriptyline(Elavil[®])과 cyclo-benzaprine(Flexeril[®])는 제 4기 수면은 늘리고 중추신경계내에서 serotonin의 분비를 촉진하여 중추성 진통을 유도하며 통증에 대한 역치를 높이는 것으로 알려져 있으며 그 치료효과가 증명되어 있다. 대개 밤에 투여하게 되며, 수면 상태의 호전과 통증과 피로의 경감, 전반적인 환자 상태의 호전을 볼 수 있으나 장기적으로 사용하면 효과가 떨어진다.

삼환계 항우울제의 효과가 감소하거나 부작용이 문제가 되면 다른 계통의 중추신경계 약물의 사용을 고려하는데 benzodiazepines은 수면에 도움을 주어 전반적인 통증을 감소시킨다. 이외에도 근육이완제, serotonin 재흡수 억제제, somatostatin 유도제, 말초 혈관 확장제 등이 시도되고 있다.

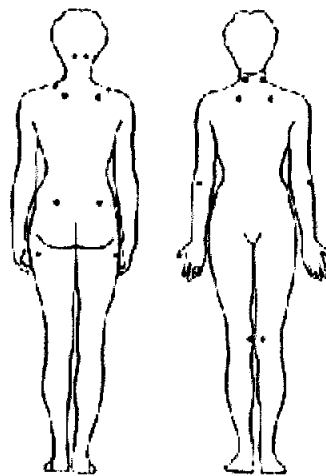


Figure 3. The location of 18 tender points.

(2) 비 약물요법

운동은 근육 혈류량을 증가시키고 내인성 opioid를 유도하여 중추성 진통을 일으킨다. 심혈관계 적합훈련은 최소 30분씩 1주일에 3회 이상 목표 맥박수까지 유산소 운동을 하는 것으로 시행 후 통증 역치의 증가와 전반적 환자 평가의 호전을 보일 수 있다. 처음 운동을 과하게 하게 되면, 통증의 악화를 초래하므로 운동량을 점진적으로 늘려야 한다. 1% lidocaine과 스테로이드나 보툴리눔 독소를 압통점에 주사하거나 dry needling을 이용하면 압통점의 통증완화 효과를 볼 수 있으며 근육이완제나 물리치료와 병행하면 효과가 낫다.

4) 예후

섬유근통증후군은 치명적이지거나 폐질을 일으키는 병은 아니다. 대부분의 환자는 만성경과를 취하며 완전하거나 영구적인 관해가 오는 경우는 드물다. 그러나 적절한 치료에 의해 피로감이나 통증이 감소될 수 있으며, 자신의 병을 이해하고 증상을 조절하는 방법을 배움으로서 불편하지만 잘 대처해 나갈 수 있다. 선진국의 경우에는 이 병으로 인한 노동상실과 이에 따른 장애보상이 사회적 문제가 되고 있다. 따라서 중요한 것은 환자에게 이 병은 치명적이지 않다는 점을 잘 설명

하고, 적절한 약물 및 생활치료를 통해 삶의 질을 높이는 데 최선을 다하여야 할 것이다.

2. 근막통증후군(Myofascial pain syndrome)

근막통증후군은 근육의 국소부위가 단단히 뭉쳐서 팽팽한 띠를 형성하고 그 안에 누르면 심한 통증을 유발하는 통증 유발점(trigger point)을 가지며, 그 주위에 방사통(referred pain)이 느껴진다. 또한 유발점을 포함하는 근육의 팽팽한 띠는 촉진하거나 주사바늘을 넣을 때 일시적으로 수축하는 현상(local twitch response)이 있는데 임상적으로 유발점을 진단하는데 도움이 된다. 근막통증후군은 긴장성 두통, 요통, 턱관절 증후군, cervical strain disorders 등 국소통증후군을 잘 동반하기 때문에 임상에서 가장 흔한 통증의 원인 중 하나이다.

통증 유발점은 주로 axial muscle에 분포하며 몸의 상부, 특히 배부에 많고 한사람의 환자에 한개 이상이 있는 경우도 많다. 방사통 부위는 특정 근육이나 신경을 따라 분포하지는 않고 유발점을 중심으로 그 주위에서 느껴지는데 유발점을 누르면 통증이 심해진다.

원인이나 병인은 아직 명확하지 않으나 유발점은 근

Table 6. Trigger points and related symptoms in myofascial pain syndrome

trigger point	referred pain site or symptom
suboccipital	occipital pain
trapezius	pain in the lateral side of the head and the same side arm
scalene	similar to cervical disc pain
sternocleidomastoid	post spinal tapping pain, dizziness
infraspinatus	pain in the same side arm
pectoralis	angina like chest pain
rectus femoris	knee pain
piriformis	similar to lumbar disc herniation pain
soleus	pain in the achilles tendon

Table 7. Differential diagnosis of fibromyalgia and myofascial pain syndrome

Features	Fibromyalgia	Myofascial pain
Pain	Diffuse	Local
Fatigue	Common	Uncommon
AM stiffness	Common	Uncommon
Tender points	Diffuse	Local
Treatment	Exercise Sleep medication	Local measures
Prognosis	Tends to be chronic	Resolves with treatment but may recur

육의 갑작스러운 손상이나 섬유근통증후군과 같은 만성적인 피로, 반복적인 근육 사용, 장기간 움직임이 없는 경우, 정신적 스트레스, 긴장 등의 원인 때문에 생긴다고 생각되며 유발점이 있는 근육은 전반적인 위약감은 있으나 위축은 없다. 환자가 방사통을 호소하면서 유발점이 있을 때 이 병을 진단할 수 있는데 환자가 어떤 특정부위에 통증을 호소하면 그 주위에 유발점을 촉진하면 된다. 유발점을 손가락 끝으로 촉진하면 환자는 깜짝 놀라면서 통증을 호소하는데 이를 'jump sign'이라 하고, 재빨리 유발점을 누르면 국소의 근육연축을 관찰 할 수도 있다(Table 6).

근막통증증후군의 원인 및 병리기전이 섬유근통과 유사하고 증상도 국소화된 섬유근통의 형태로 나타나 두 질환의 구분이 모호해지기도 한다. 그러나, 근막통증증후군에서 나타나는 유발점은 압통점과 달리 방사통을 동반하고 순간적인 수축현상이 나타나며 압통점에서 보이는 병리적 변화를 대개 보이지 않는다. 또한 근막통증증후군은 진신적 증상이 거의 없으며 국소적인 치료로 많은 호전을 보이는 것이 섬유근통과 구분되는 점이다(Table 7).

근막통증증후군의 치료는 stretch와 spray, 유발점 부위의 국소주사, stretch 운동, 그리고 약물치료 등이 있다. stretch와 spray는 유발점이 있는 근육 부위를 최대한 이완시킨 자세에서 근육을 stretch시킨 다음 Fluori-methane이나 ethyl chloride 등의 약한 마취제를 spray하는 방법으로 근육의 운동범위를 유지시켜주고 통증을 완화시키는 방법이다. 이 방법을 시행 후 10-20분 정도 스팀 타월로 열을 가해주면 효과를 높일 수 있고 통증이 없어질 때까지 매일 반복할 수 있다. 급성으로 생긴 경우는 주사하는 방법보다는 진통제를 먹거나 stretch 등으로 효과를 볼 수 있고, 만성적으로 통증이 지속되면 국소주사 요법을 사용할 수 있다. 방법은 dry needling, 0.5-1% 정도의 procaine이나 lidocaine, 또는 saline을 0.1-0.5cc 정도 주사할 수 있다. dry needling은 주사할 때나 주사 후 통증이 있어 procaine이나 lidocaine을 사용하는 것이 선호되고 근육의 염증이 아니므로 스테로이드가 추천되지는 않는다.

유발점을 정확히 찾아 그 부위에 주사하면 local twitch response를 보이거나 환자가 통증을 호소한다. 하나의 근육밴드에 여러 개의 유발점이 있으므로 빠뜨리지 않고 주사하고, 유발점 주위를 주사하면 오히려

통증이 악화되므로 정확한 부위에 주사하는 것이 중요하다.

이 밖에도 stretch 운동이 근육의 운동범위를 유지하고 근육 긴장도를 낮추는데 도움이 되고 비스테로이드성 항염제 등의 진통제가 특히 급성인 경우 통증을 줄일 수 있다. 그 외 마사지나 전기자극 등이 이용된다.

결 론

만성통증 환자에서의 약물 사용은 환자의 통증의 형태에 따라 다르며, 환자의 반응에 따라 조절해야 한다. 진통만을 위한 약물사용은 여러 가지 면에서 환자의 문제를 악화시킬 수 있으며, 심리적으로 통증습관이 심해져서 치료를 오히려 어렵게 만들 수 있고, 진통이 효과적으로 이루어져도 통증의 원인이 지속적으로 악화되어 갈 수 있기 때문이다. 항염제는 급성 또는 만성적인 염증의 치료를 위해 사용하며 근육이완제는 신경반사나 그로 인한 근육의 경련을 완화시키는데 도움을 준다. 항우울제의 사용은 신경안정, 수면효과, 우울의 해소 등에 목적이 있으며 항불안제는 불안과 긴장을 제거할 목적으로 사용된다.

통증은 증상이지 진단이 아니다. 따라서 적절한 치료를 위해서는 반드시 통증을 일으키는 원인에 대한 조사가 선행되어야 할 것이며, 그 원인적인 치료를 통해 궁극적인 통증의 완전한 해소를 얻을 수 있다는 점을 강조하고 싶다.

REFERENCES

- 1) Abramson SB, Weissmann G. *The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs.* *Arthritis Rheum* 32:1-9, 1989
- 2) Brooks PM, Day RO. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs-Differences and similarities.* *N Engl J Med* 324:1716-1725, 1991
- 3) Eggers KA, Power I. *Tramadol(editorial).* *Br J Anesth* 74: 247-249, 1995
- 4) Hollander D. *Gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs: Prophylactic and therapeutic strategies.* *Am J Med* 96:274-281, 1994
- 5) Huskisson EC. *How to choose a non-steroidal anti-inflammatory drug.* *Rheum Dis Clin North Am* 10:313-323, 1984

- 6) Jan KW. *Drug therapy. acetaminophen. New Engl J Med*, 295(23); 1297-1300, 1976
- 7) Kelly WN et al. *Textbook of rheumatology*, 5th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 707-740, 1997
- 8) Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. 1st, London. Mosby, 1996
- 9) Koopman WJ. *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. 13th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 611-654, 1997
- 10) Miller RR, Greenblatt DJ. *Analgesics, in drug effects in hospitalized patients. Experiences of the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1966-1975*. New York, John Wiley and Sons, p. 134-135, 1976
- 11) Russell R. Miller, Alfred Feingold, James paxinos. *Propoxyphene hydrochloride. A critical review. JAMA* 213: 996-1006, 1970
- 12) Sheon RP, Moskowitz RW, Goldgerg VM. *Soft tissue rheumatic pain*. 3rd, p. 273, Baltimore USA, Williams & Wilkins, 1996