

## Analgesics- Cancer Pain

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 종양혈액내과

### 강 윤 구

암통증은 원인을 규명하여 그 원인을 치료하는 것이 가장 좋은 방법이다. 그러나, 원인 치료가 불가능한 경우에도 통증을 완화시키는 것은 가능하다. 통증을 치료하는 원칙은 환자를 편안하게 하면서 기능을 유지시키는 방향으로 치료하는 것이다. 이를 위해서는 마취과적, 신경외과적, 재활의학과적, 그리고 심리적, 정신적인 치료방법도 동원되어야 하지만, 가장 보편적이고 중요한 치료는 진통제를 적절히 투여하는 것이다. 진통제는 크게 나누어 non-opioid, opioid, 그리고 보조약제로 구분할 수 있다. 먼저 각각의 약제에 대해 논하고, 진통제 치료의 실제적인 방법 및 주의점에 대해 논하고자 한다.

#### Non-opioid 진통제 (Table 1)

Non-opioid 진통제로는 aspirin 및 acetaminophen으로 대표되는 non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID)가 주로 사용되는데, cyclooxygenase에 의한 prostaglandin E<sub>2</sub>의 형성을 방해하여 말초통증수용체의 자극을 차단하여 진통효과를 가져온다. NSAID는 일반적으로 진통효과 이외에도 해열, 소염 및 항혈소판 작용을 갖는데, 특히 염증과 관련된 통증에 장점이 있다. Opioid 진통제에 비해 중추신경계에 미치는 효과가 없어 호흡억제 및 반복투여에 따른 내성 및 의존상태의 발생이 없으며, 통증 이외의 감각에는 영향이 없는 장점이 있다. 그러나, non-opioid의 진통효과는 ceiling

effect가 있어 일정 용량 이상을 투여하면 진통효과와 증가가 없다. 환자에 따라서 특정 NSAID에 더 잘 듣는 경향이 있어, 한 가지 약제에 안 듣는 경우 다른 NSAID로 바꿔볼 필요가 있다. Aspirin은 non-opioid 진통제의 대표가 되는 약제이지만, 위장관 부작용 및 항혈소판 작용 때문에 사용에 제약이 있다. 위장관 부작용은 약제의 직접적인 위점막 자극에 따른 위산의 침투에 의해 점막손상이 일어나고, 위점막 보호작용이 있는 prostaglandin의 합성을 방해하기 때문으로 위궤양을 일으킬 수 있으며, 항혈소판 작용은 NSAID가 혈소판에서 thromboxane A<sub>2</sub>의 합성을 방해하여 야기된다. 위장관 부작용과 더불어 항혈소판작용은 위장관으로부터의 출혈 위험을 증가시킬 수 있어 주의를 요한다. NSAID에 의한 신장독성도 가능하지만 암환자에서는 대개 문제가 되지 않는다. 환자에 따라서는 aspirin이나 NSAID에 과민반응을 나타내는 경우가 있는데, asthma, nasal polyp이나 chronic urticaria가 있는 중년의 환자에서는 주의해야 한다. Choline magnesium trisilicate는 aspirin에 비해 항혈소판 작용이 없는 장점이 있고, ibuprofen은 aspirin보다 위장관 부작용 및 항혈소판 작용이 덜한 장점이 있으며, acetaminophen은 소염작용은 훨씬 약한 반면 위장관 부작용이 덜하고 항혈소판 효과가 없어 안전성이 높은 장점이 있어 많이 사용되고 있다. 그러나, acetaminophen은 과량 투여시 간독성이 문제가 될 수 있으며, 따라서 1일 용량이

Table 1. Nonopioid oral analgesics

Drug	Dose	Characteristics	GI side effect	Antiplatelet effect
Aspirin	650 mg q.i.d.	standard NSAID	+	+
Ibuprofen	400-600 mg q.i.d.		Less	Less
Choline magnesium trisilicate	1000-1500 mg t.i.d.		+	-
Acetaminophen	650 mg q.i.d.	weak antiinflammatory	Less	-

4,000 mg을 넘어서는 안 된다.

ceiling effect가 있다고 알려져 있다.

## Opioid 진통제(Table 2)

Opioid의 진통효과는 말초 및 중추신경계의 opiate 수용체에 작용함으로 인해 일어나는데, 수용체를 자극 하느냐 방해하느냐에 따라 opioid를 agonist와 antagonist로 나눌 수 있다. 중추신경계의 opiate 수용체에는  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ 의 3가지가 있는데, morphine, codeine, dihydrocodeine, fentanyl, meperidine 등 임상적으로 사용되는 대부분의 opioid 진통제는 agonist로서  $\mu$  수용체에 선택적으로 작용한다. 그러나, 보통 용량에서는 선택적으로 작용해도 더 높은 용량에서는 다른 수용체에도 작용할 수 있어, 내성을 극복하기 위해 용량을 증가시키는 경우 다른 약리학적인 반응이 나타날 수 있다. 한편, opioid 수용체를 자극하기도 하고 다른 opioid agonist의 작용을 방해하기도 하는 mixed agonist/antagonist로는 pentazocin, butorphanol, nalbuphine이 있는데, 이 약제들은 보통 용량에서도 여러 수용체에 작용하는데, 한 수용체에는 agonist로 작용하고, 다른 수용체에는 antagonist로 작용하게 된다. Opioid 진통제는 non-opioid와는 달리 적어도 pure opioid agonist의 경우에는 ceiling effect가 없다. 따라서, 증량하는 경우 그 효과가 계속 증가되어 의식불명의 단계까지 도달할 수 있다. 이에 비해 mixed agonist antagonist들은

### 1. Morphine

Morphine은 William Osler경이 신의 약이라고 말할 정도로 통증완화에는 효과적인 약이다. Opium으로부터 추출된 alkaloid 중 하나로, 새로운 진통제의 약효를 비교하는 표준 약제로 사용된다. 주사 및 경구 투여가 다 가능한데, 피하 주사의 경우 약 10-15 분 내에 진통효과가 최대에 달하며, 경구로 투여하는 경우 1st pass metabolism에 의해 주사로 투여하는 것에 비해 역가가 2-6 배 떨어지며, 진통효과도 30-60분이 되어야 최대에 이른다. 따라서, 주사를 경구용으로 바꿀 때는 2-3 배의 용량을 투여하며, 경구에서 주사로 바꿀 때에는 경구용량의 1/3을 피하 주사하고 환자의 반응에 따라 1/2 용량까지 증량하는 것이 보편적이다. 최근 편리하고 compliance가 좋은 서방정(MS contin)이 개발되어 고도의 통증조절에 널리 사용되고 있다. 서방정의 경우에는 약 2-3 시간 후 최대효과가 나타나고 12시간 정도 지속되어 8-12 시간마다 투여하면 되고, 우리나라에는 10 mg과 30 mg 두가지 용량만이 사용되고 있다. 서방정은 wax cellulose matrix이기 때문에 나누거나 씹어 먹으면 안 되는 점에 주의하여야 한다. 예상 수명이 수주에 불과한 말기 암환자에서 심한 통증의 조절을 위해 morphine을 지속 정맥 주사할 수 있는데, 대개

Table 2. Opioid analgesics available in Korea

Receptor Action	Drug	Equianalgesic Dose	Half Life	Duration of Action
Agonist	Morphine	10 mg in IM, SC 60 mg in PO( 30 on chronic use)	2 h	4-5 h
	Codeine	200 mg in PO	2-4 h	4-6 h
	Dihydrocodeine	200 mg in PO	4 h	4-5 h
	Meperidine	75 mg in IM, SC	3-4 h	3-5 h
	Fentanyl	0.1 mg in IM	3-4 h	1-2 h
Partial agonist	Buprenorphine	0.4 mg in IM	5 h	4-5 h
	Tramadol	100? mg in IM, PO		
Agonist/antagonist	Pentazocine	30-60 mg in IM 180 mg in PO	4-5 h	4-6 h
	Butorphanol	2 mg in IM	2.5-3.5 h	4-6 h
	Nalbuphine	10 mg in IM	2-3 h	4-6 h

5-10 mg/h의 속도로 시작하여 통증이 조절될 때까지 증량하고, 환자의 의식 및 호흡저하가 문제될 때 감량한다.

## 2. Codeine(methylmorphine)

Codeine은 morphine과 마찬가지로 opium으로부터 추출된 alkaloid이다. Codeine 자체는 기침억제효과는 좋으나, opioid 수용체에 대한 affinity가 매우 낮아 진통효과는 좋지 않다. 그러나, 흡수된 codeine 중 약 10%가 demethylate되어 morphine으로 변하게 되고, 이 변환된 morphine이 주로 진통효과를 나타내는 것으로 알려지고 있다. 간에서의 1st pass metabolism이 적어 경구로 투여해도 주사 투여의 60%의 역가를 기대할 수 있어 대부분 경구로 투여된다. 중증도의 통증에 대개 30-60 mg을 4 시간마다 투여하는데, 일회 용량이 90 mg 이상이 되면 불쾌감, 오심 및 변비가 같은 효과의 morphine에 비해 더하므로 morphine으로 바꾸는 것이 좋다. 우리나라에서는 codeine과 이와 유사한 dihydro-codeine의 서방정(현대약품 DHC Continus 서방정)이 중증도의 통증 조절 및 기침억제를 위해 많이 사용되고 있다.

## 3. Meperidine

Meperidine은 morphine과는 구조가 다른 phenyl-piperidine의 반합성 opioid인데, morphine과 마찬가지로  $\mu$  수용체의 agonist이다. Meperidine의 진통효과는 morphine과 유사하지만, morphine 계열의 opioid와는 달리 설사나 기침을 억제하기 위해서 사용되지는 않는다. 과량을 자주 투여하는 경우 tremor, muscle twitch, dilated pupil, hyperreflexia, convulsion 등 중추신경계 자극의 증상이 나타날 수 있는데, 이는 meperidine에 비해 반감기가 15-20 시간으로 매우 긴 체내 대사산물인 normeperidine이 축적되기 때문이다. Meperidine은 신장과 간을 통해 배설되기 때문에 신장 및 간기능에 이상이 있는 경우 이러한 부작용의 위험은 더 높다. 따라서, meperidine은 급성 통증에 단기간 사용하기에는 좋지만, 암통증 환자에서 장기적으로 사용하기에는 부적합한 약제이다.

## 4. Fentanyl

Fentanyl은 meperidine과 화학적으로 유사한 phenyl-piperidine 계열의 합성 opioid인데, morphine에 비해 그 역가가 약 20배로 강력한 진통제이다. Fentanyl은 반감기가 짧지만, 최근 피부를 통해 서서히 방출될 수 있어 한 번 붙이면 3일간 약효가 지속될 수 있는 transdermal patch(Durogesic patch)의 개발로 암통증 치료에 그 유용성이 인정받고 있는 약제로, 경구투여가 불가능한 환자에서 opioid를 지속적으로 투여할 수 있는 장점이 있다. 현재 우리나라에서는 25, 50 ug/h의 제제가 사용되고 있다. 또한, oral transmucosal formulation이 현재 개발 중으로 breakthrough pain에 유용할 것으로 전망된다.

## 5. Pentazocin

Pentazocin은 mixed agonist/antagonist로서 경구투여가 가능한 장점이 있지만, 다른 agonist와 같이 사용하는 경우 agonist의 작용을 차단하여 진통효과를 감소시키고 금단현상을 초래할 수 있으며, 장기적으로 증량하는 경우 심각한 psychotomimetic effect가 나타날 수 있어, 암환자의 통증조절에는 적절하지 않다.

## Opioid와 non-opioid의 조합제제

Opioid와 non-opioid의 조합에 의해 additive effect를 기대할 수 있고 따로 복용하는 것에 비해 편리한 장점이 있으나, 조합비율이 정해져 있어 저용량에서는 문제가 되지 않지만 용량을 증가시켜야 하는 경우 문제가 될 수 있다. 즉, opioid는 용량-효과의 ceiling effect가 없는데 비해 non-opioid는 ceiling effect가 있어, opioid를 증량하기 위해 조합제제를 증량하면 non-opioid의 진통효과는 증가되지 않는데 비해 부작용만 증가될 가능성이 있다. 우리나라에는 현재 ibuprofen (200 mg/T), acetaminophen(250 mg/T)과 codeine(10 mg/T)이 조합된 myprodol이 사용되고 있다.

## Opioid 진통제의 부작용

Opioid 진통제는 용량을 증가시키에 따라 진통효과도 증가하지만 부작용도 증가하게 되고, 따라서 부작용

을 잘 알고 대책을 수립하는 것은 이 약제의 효과적인 사용을 위해 매우 중요하다.  $\mu$  수용체가 분포하고 있는 중추신경계와 위장관에서의 부작용이 가장 흔히 나타나고 중요한 부작용이다.

### 1. 진정작용

Opioid를 사용 후 일어나는 졸리움은 opioid가 reticular formation 및 대뇌피질에 있는 opiate 수용체를 자극하여 일어나는데, 대부분 문제가 되지 않으나 불편을 느끼는 경우 일회 용량을 줄이고 투여 회수를 늘리거나 반감기가 더 짧은 약제를 선택하여 해결될 수 있다. 또한, amphetamine, methylphenidate, caffeine 등과 같은 중추신경계 자극제를 같이 사용하면 진정작용을 줄일 수 있고, 진정작용을 악화시킬 수 있는 다른 약제, 즉 cimetidine, barbiturate 및 다른 anxiolytic 약제를 끊는 것도 중요하다.

### 2. 호흡억제

호흡억제는 가장 심각한 부작용으로, opioid를 단기간에 과량 투여한 경우 가장 잘 나타나며, 장기간 사용한 경우에는 이 부작용에 대해서도 내성이 생겨 잘 나타나지 않는다. 분당 호흡수가 11회 이하로 되면 일단 opioid의 투여를 중지하고, 호흡수가 8회 이하로 더 감소하면 opioid antagonist인 naloxone(0.4 mg/ml)을 사용하여 opioid의 작용을 차단하여야 한다. 주의할 것은 장기간 opioid를 사용하고 있는 환자에서는 naloxone의 투여로 금단현상이 나타날 수 있으며, 일부환자에서는 naloxone의 투여로 과다한 침 분비와 기관지 경련이 일어나 aspiration의 위험이 있으며, meperidine을 오래 사용한 환자의 경우에는 naloxone의 투여로 경련, 발작이 유발되는 경우도 있다. 따라서, naloxone을 사용하는 경우에는 이러한 점에 유의하여 용량을 titration하면서 투여하고, aspiration과 경련 발작에 대처할 수 있는 주의가 필요하다.

### 3. 오심 및 구토

오심 및 구토는 opioid가 medullary chemoreceptor trigger zone을 자극하여 일어난다. 처음 투여시에 증상이 나타나도 반복적으로 투여하면 내성이 생겨 괜찮아

질 수도 있는데, 증상이 계속되면 다른 opioid로 바꾸거나 metoclopramide와 같은 항구토제를 같이 투여하는 것이 좋다.

### 4. 변비

Opioid가 위장관 및 척수에 작용하여 장내분비 및 장관운동이 감소하여 변비가 일어난다. 변비에 대한 내성도 일어나지만 비교적 천천히 일어나는 것으로 알려져 있다. 따라서, opioid를 사용하는 경우에는 MgO와 같은 대변완화제를 같이 투여하는 것이 좋다.

### 5. 경련 발작

경련 발작은 보통 용량에서는 문제가 되지 않지만 고용량을 사용하는 경우 모든 opioid에서 나타날 수 있다. 특히 meperidine의 경우 위험이 높는데, meperidine의 대사산물인 normeperidine과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이런 hyperirritability가 발생하면 meperidine을 끊고, 발작이 일어나는 경우 diazepam을 정맥 투여하고, meperidine을 morphine으로 바꾸는 것이 좋다.

### 보조약제(adjuvant drugs)

원래 개발된 목적은 진통이 아니지만, 진통제의 진통효과를 증가시키거나 부작용을 치료하기 위해서 사용되는 약제를 보조약제라고 한다. 그러나, 이 약제들은 신경병증적 통증(neuropathic pain), 골통증(bone pain) 등 진통제가 효과가 낮은 특정 통증에서는 진통을 위한 치료제로서도 효과가 있다고 보고되고 있다.

종양이 직접 신경을 침윤하거나, 수술, 항암화학요법, virus 감염 등에 의해 신경에 손상이 온 경우 감각의 이상(dysesthesia)과 함께 통증이 나타난다. 이러한 신경병증적 통증에는 nonopioid 및 opioid 진통제 모두 효과가 좋지 않다. Amitriptyline과 같은 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant)는 이러한 신경병증적 통증에 1차적으로 사용되는 약제인데, 이 약제들의 진통효과는 serotonin activity를 증가시켜 일어나는데, 항우울효과와는 상관없고 항우울효과를 나타내는 용량보다 훨씬 낮은 용량에서 가능하다. Amitriptyline(50-150 mg/d)의 경우 10-25 mg의 낮은 용량으로 시작해서 충분한 진통효과를 얻을 때까지 수주간에 걸쳐 증량한다.

Amitriptyline을 사용 후 진정, 항콜린작용, 저혈압 등 부작용이 심한 경우 nortriptyline이나 paroxetine(20-40 mg/d)과 같은 serotonin selective uptake inhibitor를 사용할 수 있다. 항경련제(anticonvulsant)도 신경병증적 통증에 효과가 있는데, carbamazepine(100-200 mg tid)이 가장 많이 사용되었으나, 골수기능을 억제, 특히 백혈구감소를 초래할 수 있기 때문에 암환자에서 이 약제의 사용은 제한적이다. 만성적인 신경병증적 통증의 경우 국소적으로 lidocaine과 같은 마취제를 주입한 후 mexiletine(50-200 mg tid)과 같은 경구마취제를 복용하는 방법이 효과가 있다고 알려져 있는데, 그 유용성은 아직 확립되어 있지는 않다. 유방암이나 전립선암 환자에서는 통증치료에 steroid가 효과가 있다고 보고되고 있는데, 특히 epidural cord compression이나 brachial 또는 lumbosacral plexus compression에 의한 신경병증적 통증에 dexamethasone이 많이 사용되고 있다. 이외에 항우울제나 항경련제에 듣지 않는 신경병증적 통증에 clonazepam과 같은 benzodiazepine을 사용해 볼 수 있다. 그러나, 이 약제들은 졸리움이나 인식기능에 장애를 일으킬 수 있어 그 사용에 주의를 요한다.

### 진통제 치료의 실제 및 고려사항

1. 진통제 치료에 있어 가장 중요한 것은 적절한 진통제를 선택하여 충분한 용량을 규칙적으로 투여하는 것이다. 특히, 규칙적으로 투여하여 통증이 다시 나타나는 것을 예방하는 것이 중요한데, 실제 환자가 통증을 호소할 때마다 투여하는 것에 비해 환자의 고통도 적을 뿐 아니라 필요한 진통제의 양도 적고 부작용도 적은 장점이 있다.

2. WHO 3단계 가이드라인(Fig. 1) - 세계보건기구(WHO)가 개발한 암통증 치료 프로그램으로 국제적으로 광범위한 호응을 받고 있다. 이 방법은 진통제 중 nonopioid와 opioid를 통증의 강도에 따라, 그리고 보조약제를 통증의 병리기전에 따라 조합하는 것인데, 처음 통증의 정도에 따라 시작단계를 결정한다.

**1단계:** 경도에서 중등도의 통증을 가진 환자를 위한 것으로, non-opioid 진통제를 병리기전에 따라 단독 또는 보조약제와 조합하여 투여한다. 예를 들어 골전이에

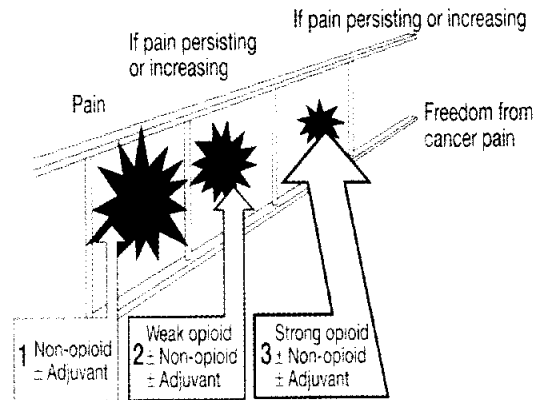


Figure 1. Three-step analgesic ladder proposed by WHO for relief of cancer pain.

의한 경도의 통증의 경우 acetaminophen과 같은 non-opioid 진통제를 사용하는 것으로 충분할 수 있다. 또한, 말초신경증에 의한 경도의 통증의 경우에는 nonopioid 진통제와 amitriptyline과 같은 tricyclic antidepressant를 같이 사용한다.

**2단계:** nonopioid 진통제에 실패한 중등도의 통증을 가진 환자를 위한 것으로 nonopioid에 약한 opioid 진통제인 codeine, oxycodone, propoxyphene, buprenorphine, 또는 tramadol을 조합하며, 병리기전에 따라 보조약제를 추가할 수 있다.

**3단계:** 2단계에서 실패하였거나 처음부터 고도의 통증을 가진 환자를 위한 것으로 morphine, fentanyl과 같은 강한 opioid 진통제가 추가되며, opioid 진통제를 절감하기 위하여 nonopioid 진통제를 조합하며, 병리기전에 따라 보조약제를 추가한다.

3. Opioid 진통제는 대부분의 암통증에 강력한 진통효과를 나타내지만, 통증의 원인에 따라서는 non-opioid 진통제보다 못한 경우도 있다. 즉, 신경병증적 통증에 대해서는 opioid가 잘 듣지 않으며, 이런 경우에는 opioid를 사용하지 않는 것이 좋다. 한편, 골전이에 의한 통증에는 opioid보다 non-opioid가 더 낫다는 주장이 있으나, metaanalysis의 결과에 의하면 nonopioid가 opioid보다 더 낫지 않다.

4. 처음 환자에게 opioid 진통제를 투여하는 경우 다음과 같은 방법을 사용하는 것이 좋다. 즉, morphine의

경우 심한 부작용 없이 일회 투여로 4시간 동안 통증이 없는 용량이 적정 용량이 된다. 따라서, 처음 morphine을 투여하는 경우 5-10 mg의 소량부터 피하 주사로 투여하여 4시간 동안 통증이 없는 일회 용량이 결정되면 이를 토대로 하루에 필요한 용량을 계산하고 이 용량에 3을 곱한 경구용량으로 환산하여 그 용량의 MS contin을 하루 2-3회로 나누어 투여하는 방법을 사용하면 된다. 그러나, 이후에도 breakthrough 또는 incident 통증이 발생할 수 있고 이 때마다 rescue dose를 투여해야 하는데, 대개는 주사 일회 용량의 반 정도의 morphine을 2시간 이상의 간격으로 피하 주사하거나, 일회 MS contin 용량의 1/3의 속효성 morphine제제를 4시간 이상의 간격으로 경구투여하는 것이 좋다. 그러나, 우리나라에는 속효성 경구용 morphine제제가 없고 입원해 있지 않은 환자에서는 morphine을 피하 주사할 수도 없어 적절한 rescue가 쉽지 않은 실정이다. MS contin을 하루 4번 이상 투여해야 하거나, 3번 이상 rescue가 필요한 경우에는 MS contin의 용량을 증가시켜야 한다. 정맥이나 피하로 지속 주입하는 경우에는 하루에 필요한 양을 계산하여 지속 주입되도록 하고, breakthrough pain이 있을 때마다 rescue dose가 bolus로 투여되도록 하는 patient-controlled analgesic pump를 사용하면 된다.

5. 한가지 opioid에 듣지 않는 경우에도 투여 경로를 바꾸거나 다른 종류의 opioid로 바꾸면 듣는 경우가 많다. 환자에게 고통 없이 약제의 종류와 투여경로를 바꾸려면 약제마다 투여경로에 따라 같은 정도의 진통효과를 얻는데 필요한 용량을 알아서 바꾼 약제에서도 진통효과가 계속되도록 해야 한다. 예를 들어 MS contin에서 fentanyl transdermal patch로 바꾸는 경우, 표3과 같이 morphine과 fentanyl의 equianalgesic dose

를 알아서 이에 맞게 용량을 결정하여야 한다. 또 한가지 주의할 점은 patch를 붙인 후 fentanyl이 진통효과를 가져 올 때까지 12-24 시간 동안은 morphine이 계속 투여되어야 하며, patch를 떼 후에도 약 16-24 시간 동안은 fentanyl이 계속 흡수되는 점을 고려하여야 한다.

6. Opioid 진통제를 사용하여 통증이 잘 조절되다가 시간이 지남에 따라 같은 용량 및 간격으로 진통의 시간이 짧아지는 경우가 있다. 이런 경우 대부분은 병이 진행하여 진통제의 요구량이 증가하기 때문이지만, 또 다른 원인으로 opioid 진통제에 내성(tolerance)이 발생하는 것을 들 수 있다. 내성의 발생은 환자마다 다른데, 환자에 따라서는 opioid를 시작하고 며칠만에 이러한 내성이 발생하기도 하고, 환자에 따라서는 수개월간 꽤 많은 경우도 있다. 내성이 발생하면 통증조절을 위한 opioid의 투여빈도와 양이 증가하게 된다. Opioid의 진통효과는 용량의 logarithmic으로 증가하기 때문에 같은 진통효과를 얻기 위해서는 용량을 두 배로 증가시켜야 하는 경우도 있다. Opioid 진통제 간에 교차내성은 완전치는 않으므로, 한가지 opioid에 내성이 발생하면 다른 opioid로 바꿔 equianalgesic dose의 반부터 시작하여 볼 수 있다. 또한, 다른 진통제나 진통의 방법을 병행하는 것도 한 방법이다.

7. Opioid를 장기간 투여하다가 갑자기 끊으면 통증이 악화됨과 더불어 agitation, tremor, insomnia, fear, marked autonomic nervous system hyperirritability 등의 금단증상이 나타날 수 있다. 이는 opioid에 대해 신체적 의존(physical dependence)이 발생한 때문인데, opioid를 끊는 경우 천천히 tapering하면 이런 증상들을 예방할 수 있다. 끊은 다음에 금단증상이 나타날 때까지의 시간은 각 약제의 반감기와 관련이 있는데,

Table 3. Dose of fentanyl equianalgesic to morphine

Morphine		Fentanyl	
MS contin	SC or IV infusion	Infusion	Patch
30-40 mg bid	20-40 mg in 24h	600 $\mu$ g in 24h	25 $\mu$ g/h = 600 $\mu$ g/24h
60-80 mg bid	40-80 mg in 24h	1200 $\mu$ g in 24h	50 $\mu$ g/h = 1200 $\mu$ g/24h
300 mg bid	200-300 mg in 24h	6000 $\mu$ g in 24h	5X 50 $\mu$ g/h = 6000 $\mu$ g/24h

morphine의 경우 약을 끊은 뒤 약 6-12시간 내에 일어나고, 이전 용량의 25% 정도를 다시 투여하면 이런 증상을 억제할 수 있다.

8. Opioid의 overdose는 환자가 의도적으로, 즉 자살 목적으로 과량을 복용한 경우 또는 의도하지 않은 상태, 즉 의사가 권한 용량을 복용한 상태에서 일어날 수 있다. 양 쪽 모두 naloxone을 사용하여 치료할 수 있다. 실제 자살 목적의 opioid 과량복용은 잘 일어나지 않고 있으며, 실제보다 과장되게 걱정되고 있다. 이전까지 안정되게 opioid 용량을 유지하고 있는 환자에서 overdose가 일어나는 것은 약 자체만이 원인이 아닐 경우가 많다. 즉, 환자의 암이 진행되어 일어나는 metabolic encephalopathy때문일 가능성이 더 많다. 이런 경우 opioid의 용량을 감량하고 환자의 metabolic status를 살펴보면 감별에 도움이 된다.

## 결 론

현재의 의학으로 암 자체는 효과적으로 치료되지 않더라도 암통증은 대부분 효과적으로 치료가 가능하다. 그러나, 실제 opioid 진통제에 대한 그릇된 지식과 관념으로 아직도 많은 수의 환자가 적절한 통증치료를 받지 못하고 있다. 따라서 암환자를 돌보는 내과의사는 적어도 암통증을 효과적으로 치료할 수 있는 방법을 숙지하여야 한다. 이를 위해서는 암통증의 원인을 정확히 진단하는 것과 아울러 가장 중요한 치료방법인 진

통제를 적절히 활용할 수 있어야 하겠다. 우리나라에서 현재 사용 가능한 진통제는 많지만 그 중에서 실제 non-opioid로 acetaminophen, 약한 opioid로 codeine, 그리고 강한 opioid로 MS contin과 최근 개발된 fentanyl transdermal patch, 그리고 amitriptyline과 같은 보조약제가 치료에 근간이 되며, 이에 대한 정확한 지식을 가지고 WHO의 가이드라인에 따라 치료하면 대부분의 암통증을 치료할 수 있다고 하겠다.

## REFERENCES

- 1) 이경식, 김훈교, 김귀언, 이상철, 김종현. 특집II: 암환자의 통증조절. 대한의사협회지 .38(7):839-874, 1995
- 2) Foley KM. *Management of cancer pain*. In: DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. p2807-2841, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997
- 3) Casciato DA. *Symptom care*. In: Casciato DA, Lowitz BB, eds. *Manual of clinical oncology*. 3rd ed. p76-83, Boston, Little, Brown and company, 1995
- 4) Reisine T, Pasternak G. *Opioid analgesics and antagonists*. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gooman Gilman A, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. p521-555, New York, McGraw-Hill, 1996
- 5) Levy MII. *Pharmacologic management of cancer pain*. *Semin Oncol* 21(6):718-739, 1994