

## 통증에서 마약성 진통제의 사용

인제대학교 상계백병원 암센터

유 영 진

### Opioid Use in Pain

Young Jin Yuh, MD

Cancer Center, Inje University Sanggye-Paik Hospital, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

Pain is a common but troublesome clinical problem encountered by physicians. Opioid analgesics have been the mainstay of controlling severe pain, especially cancer pain. Though Opioid analgesics are very effective with no ceiling dose, opioids can be associated with various adverse effects. Physicians who prescribe opioid analgesics should have knowledge of managing adverse effects of opioid analgesics. It is also important to select a proper opioid among many commercially available drugs.

(J Pain Auton Disord 2013;2:84-88)

#### KEYWORDS

Opioid, Analgesics, Pain

### 서론

통증은 임상에서 가장 흔히 접하는 문제 중 하나이다. 통증을 치료하기 위해서는 근본적인 원인을 제거하는 것이 가장 좋다는 것이 자명하지만 원인제거가 어렵거나 원인제거에 시간이 걸리는 경우들이 있다. 이런 경우에는 통증 자체를 완화하기 위한 치료가 불가피하다. 통증을 완화하기 위한 치료로 가장 간단한 방법은 진통제를 처방하는 것이다.

진통제는 크게 비마약성 진통제와 마약성 진통제로 나눌 수 있다. 이 글에서는 그 중 마약성 진통제에 대해 알아보고자 한다.

### 본론

#### 1. 마약성 진통제의 장점

경증의 통증에는 비마약성 진통제를 사용하는 것이 원칙이지만 중증도 이상의 통증에서는 마약성 진통제의 사용이 불가피하다. 세계보건기구에서는 암성 통증에 대해 계단식 치료를 하도록 권유하고 있고 중증도 이상의 통증에 대해서는 마약성 진통제를 사용하도록 권유하고 있다.<sup>1</sup>

마약성 진통제는 비마약성 진통제와 달리 천장용량이 없는 제제가 많아 통증이 조절될 때까지 용량의 제한 없이 충분한 양을 사용할 수 있고 통증이 있는 환자에서는 중독이 잘 발생하지 않는다. 더구나 의료진이 걱정하는 치명적 부

Received: July 9, 2013 / Revised: July 30, 2013 / Accepted: July 30, 2013

Address for correspondence: Young Jin Yuh, MD  
Cancer Center, Inje University Sanggye-Paik Hospital, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea  
Tel: +82-2-950-1466, Fax: +82-2-950-8883, E-mail: yjyuh@paik.ac.kr

작용인 호흡억제는 통증이 있는 환자에서는 잘 발생하지 않는다.<sup>2</sup>

한 연구 결과에 의하면 고용량의 마약성 진통제는 말기 암 환자의 생존기간을 전혀 감소시키지 않았으며 오히려 충분한 양의 마약성 진통제를 사용하면 생존기간이 증가하는 것으로 보고하였다.<sup>3</sup> 그러나 국내에서는 안타깝게도 부작용 및 내성에 대한 우려 등으로 충분한 양의 마약성 진통제가 사용되지 못하고 있다.<sup>4,5</sup> 실제로 이론적으로는 암환자의 90% 이상에서 통증이 잘 조절될 수 있으나 2006년에 시행된 국내 호스피스완화의료학회의 조사 결과에 따르면 42%의 환자만이 통증이 조절되고 있다고 한다.

마약성 진통제를 처방하지 않는 이유는 환자가 마약에 대한 편견 때문에 처방을 원하지 않는 문제점과 사회-제도적인 문제점도 있지만 의료진이 처방을 주저하는 것이 가장 큰 문제가 되고 있다. 최근 특히 암성 통증에 대한 마약성 진통제의 보험기준이 많이 완화되어 사회-제도적인 문제가 많이 해결되었다고 생각하며 의료진이 환자의 삶의 질에 보다 관심을 가지고 적극적으로 통증조절을 하려 노력해야 한다고 생각한다.

## 2. 마약성 진통제 처방의 원칙

모든 치료 전에 진단 과정이 필요하듯이 통증에 대해 약물을 투여하기 전에 통증에 대한 평가가 필요하다. 통증이 생기는 원인에 대한 감별이 필요하고 통증의 양을 객관적으로 평가하는 통증강도에 대한 진단과정이 필요하다. 통증강도를 측정하는 방법은 0-10까지의 숫자로 측정하는 숫자 통증등급(numeric rating scale)이 자주 사용되지만 특히 숫자를 잘 모르는 어린이 등을 위해서는 얼굴통증등급(faces

pain rating scale)이 사용되기도 한다.<sup>6</sup>

통증강도가 1 이상이면 통증이 있는 것으로 진단을 하며 1-3의 통증은 경증 통증, 4-6의 통증은 중간통증, 7 이상은 중증통증으로 진단을 한다.<sup>7</sup> 그 중 세계보건기구의 권유에 의하면, 4 이상의 중간통증 이상의 통증에 대해서는 마약성 진통제를 사용할 필요가 있다.

중간통증 이상의 통증을 호소하는 환자에게는 마약성 진통제의 용량을 빨리 적정화하는 것이 필요하며, 이를 위해서는 각 환자에게 필요한 마약성 진통제의 용량을 알아야 한다. 먼저 5-15 mg의 모르핀 용량에 해당하는 속효성 마약을 투여한다. 약물 투여 1시간 후에 통증을 재사정하고 통증이 0-3으로 감소하면 이 치료를 지속하고, 통증이 4-7로 다소 감소하면 동일 용량을 추가하며, 통증이 감소하지 않으면 마약성 진통제의 용량을 50-100% 증량하여 투여한다 (Fig. 1). 24시간 이후에도 통증강도가 7 이상인 중증 통증 환자에서는 1. 통증을 재사정하고 2. 보조진통제를 추가하거나, 3. 마약성 진통제의 종류를 바꾸어 보고, 4. 관혈적 치료 방법을 고려한다. 24시간 이후에 통증강도가 4-6인 환자는 1. 현재의 치료를 유지하거나, 2. 진통제의 용량을 증가시키거나, 3. 보조진통제를 추가하거나, 4. 관혈적 치료방법을 고려한다. 24시간 이후에 통증강도가 0-3인 환자는 1. 현재의 치료를 유지하거나, 2. 진통제의 감량을 고려하거나, 3. 보조진통제의 추가를 고려한다. 통증이 안정된 환자에서는 마약성 진통제를 지속형으로 바꾸어 투약한다.<sup>7</sup>

마약성 진통제를 투여할 때는 필요시 투약하는 것보다는 시간에 맞추어 투약하는 것이 필요하다. 마약성 진통제를 필요시 투약을 기준으로 투약하게 되면 약제의 농도가 과용량과 저용량을 반복하게 되어 필요한 마약성 진통제의 용량도 감소하지 않으며, 통증조절도 잘 이루어지지 않는다. 시간에 맞추어 투약을 하여도 통증이 완전히 소실되지 않는 돌발통증을 호소하는 환자들이 있는데, 이럴 때는 필요시 투약이 불가피하다. 돌발통증은 환자의 움직임이나 기타 사건과 연관된 통증, 약제의 혈중농도가 감소될 때 나타나는 약제 재투여 시간 직전 통증, 조절되지 않는 지속적인 통증 등이 포함된다. 지속적으로 존재하는 배경통증(background pain)은 서방형 마약성 진통제로 조절하고, 돌발통증에 대해서는 속효성 마약성 진통제로 조절하는 것이 마약성 진통제를 사용하는 통증조절의 기본 원칙이다(Fig. 2).

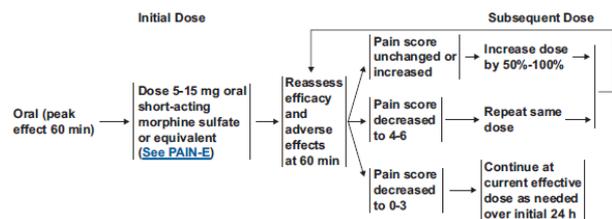


Figure 1. Initiating short-acting opioids for the patients with moderate to severe pain. NCCN guideline version 2. 2013. Adult cancer pan.

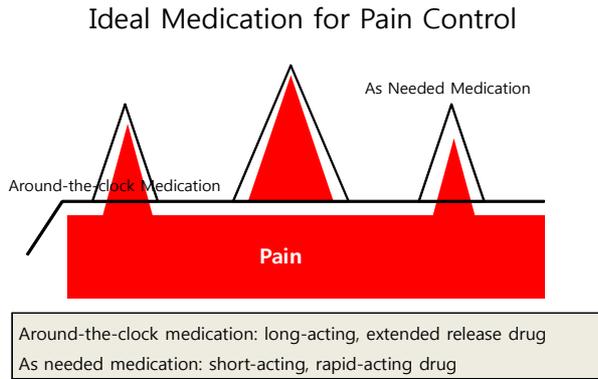


Figure 2. Ideal model of opioid administration.

### 3. 마약성 진통제의 부작용 관리<sup>7-10</sup>

마약성 진통제는 몇 가지 부작용들이 알려져 있다.

변비는 가장 흔한 부작용이며, 내성이 생기지 않는 부작용이다. 따라서 마약성 진통제를 처방할 때는 예방적 변비 완화제를 처음부터 함께 처방하는 것이 권유된다. 어떤 완화제가 가장 효과가 있는지는 잘 연구된 바가 없다. 마그네슘제, lactulose, bisacodyl과 같은 약제가 예방적 목적의 완화제로 자주 사용된다. 변비가 심한 환자에서는 장관 막힘 여부에 대한 검사가 필요하다. 마약성 진통제로 인하여 심한 변비가 생긴 환자에서는 완화제를 추가하는 것이 도움이 될 수 있고 마약성 진통제를 다른 약제로 바꾸는 것도 고려할 수 있다. 마약성 진통제가 변비를 일으킨 것이 분명하면, 마약성 진통제의 용량을 줄이거나 naloxone과 같은 길항제를 투여할 수 있다. 마약성 진통제의 길항제를 투여하면 통증 강도가 증가할 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다.

오심도 흔히 나타나는 부작용이다. 오심이 있으면 마약성 진통제의 부작용 외에 심한 변비, 중추신경계질환 등을 감별하여야 한다. 마약성 진통제와 관련된 오심이 나타나도, 증상이 심각하지 않다면 다른 치료 없이 경과를 관찰하는 것도 방법이 될 수 있다. 마약성 진통제는 효과에 대한 내성보다 오심 등 부작용에 대한 내성이 빨리 생기기 때문이다. 오심을 줄이기 위해 함께 투여할 수 있는 약제로는 prochlorperazine과 같은 bezodiazepine 계열, metoclopramide와 같은 도파민길항제, ondansetron과 같은 세로토닌길항제, 스테로이드 호르몬제 등이 있다.

피부 가려움증은 10-50%에서 발생한다. 가려움증에는 diphen-

hydramine과 같은 항히스타민제를 함께 처방할 수 있다. 가려움증이 심각하여 치료할 수 없으면 마약성 진통제를 다른 약제로 바꾸어 보거나 naloxone 투여를 고려한다.

마약성 진통제의 가장 심각한 부작용은 호흡억제이다. 그러나 호흡억제는 마약성 진통제를 동일용량으로 장기간 사용하던 환자에서는 잘 발생하지 않는다. 또 통증이 지속되는 환자에서도 통증이 중추신경계를 자극하기 때문에 호흡억제가 잘 발생하지 않는다. 분당 11회 이하로 호흡수가 감소한 환자에서는 마약성 진통제를 끊고 관찰하는 것이 권유되며, 분당 8회 이하로 심각하게 호흡수가 감소한 환자에는 naloxone 투여가 필요하다.

진정 부작용으로 졸음증이 심할 때는 카페인제제나 methylphenidate와 같은 약제를 사용할 수 있다. 섬망이 발생할 수도 있는데, haloperidol, olazepine, risperidone과 같은 약제가 도움이 되며 심각한 경우 마약성 진통제의 변경이 필요하다.

### 4. 마약성 진통제의 선택

마약성 진통제는 마약수용체에 대한 작용에 따라 분류할 수 있다(Table 1).<sup>7</sup> 그 중 부분작용제나 작용제/길항제는 모두 작용제보다 부작용이 많고 마약성 진통제의 효과를 부분적으로 길항할 수 있어 순수작용제를 사용하는 것이 원칙이다. 실제로 tramadol과 hydrocodone, codeine을 비교한 한 연구에 의하면 tramadol은 다른 약제에 비해 효과는 비슷하였으나 부작용이 더 많았다.<sup>11</sup>

모르핀은 마약성 진통제의 원형이다. 모르핀은 대사가 되어, morphine-6-gulcoronide가 되면 효과가 증가하며 신장으로 배설된다. 신기능이 감소한 환자에서는 모르핀의 혈중 농도가 증가하며 부작용도 증가할 수 있다. 사용 가능한 제제로는 속효성 제제인 에스몰핀과 지속형제제인 MS-contin 이 있고 주사제제가 있다.

Codeine과 dihydrocodeine은 전형적인 약한 마약성 진통제로 세계보건기구 암성 통증 치료지침 2단계 치료의 중추 약제이다. 이 두 가지 약제는 모두 유사한 효과와 부작용을 나타내며 주사제제는 없고 경구용 제제만 상용화되어 있다. Codeine은 시토크롬2D6에 의해 대사되어 활성화되어 효과가 나타난다. 따라서 시토크롬2D6 결핍 환자에서는 codeine의 효과가 감소하거나 나타나지 않을 수 있다. 다른 마약성

**Table 1.** Classification of opioid analgesics by opioid receptors

| Agonist                  | Partial agonist | Agonist/antagonist | Antagonist |
|--------------------------|-----------------|--------------------|------------|
| Morphine                 | Tramadol        | Pentazocin         | Naloxone   |
| Codeine                  |                 | Nalbuphine         |            |
| Dihydrocodeine           |                 |                    |            |
| Fentanyl                 |                 |                    |            |
| Meperidine               |                 |                    |            |
| Oxycodone                |                 |                    |            |
| Hydromorphone            |                 |                    |            |
| Methadone <sup>a</sup>   |                 |                    |            |
| Oxymorphone <sup>a</sup> |                 |                    |            |

<sup>a</sup>Not available in Korea.

진통제와 달리 codeine은 천장용량이 있다. 하루 360 mg 이상의 용량은 권유되지 않으며 모르핀과 같은 다른 제제로 변경 투여하여야 한다.

펜타닐은 패치, 주사, 구강점막흡수형의 세 가지 형태로 국내에서 처방할 수 있다. 펜타닐 패치는 3일간 지속되는 형태로 제품화되어 있다. 펜타닐 패치의 흡수는 피부에 닿는 면적과 비례한다. 펜타닐은 장시간 혈중농도를 유지할 수 있어 혈중농도가 안정적이라는 점, 3일간 효과가 지속되므로 순응도가 높다는 점, 연하장애가 있는 환자도 쉽게 사용할 수 있다는 점, 장에서 흡수되지 않으므로 변비 부작용이 적다는 점이 장점이다. 그러나 피부에 과민반응을 일으킬 수 있고, 용량 변경에 시간이 소요되므로 요구량을 모르는 환자에서 초기 투여 약제로는 적절하지 않다는 점이 단점이다. 펜타닐 패치를 붙이고 12-24시간이 경과해야 혈중농도가 증가하므로 그 때까지는 부착 12시간까지는 다른 약제를 계속 유지하여야 한다. 반대로 패치를 제거하고 17시간 후에 혈중농도가 감소하므로 패치 제거 17시간까지는 다른 약제를 투여하지 않아야 한다. 패치 부착부위는 아가슴이 추천되며 더운 찜질을 하면 피부 혈관이 확장되어 펜타닐의 과다흡수로 인한 부작용이 나타날 수 있으므로 주의하여야 한다. 펜타닐구강점막흡수형도 제품으로 출시되어 있다. 효과가 빠르게 나타나기 때문에 돌발통증에 좋은 약제이며 구강점막에서 흡수되므로 연하곤란이 있는 환자도 사용할 수 있다. 그러나 다른 약제와의 변환 비율에 대한 분명한 자료가 없기 때문에 심한 통증이 있는 환자에서 초기 치료제로 사용하기는 곤란하다.

Meperidine (Demerol)은 장기간 사용하기에 적절하지 않은 약제이므로 만성통증에는 사용하지 않는다. 장기간 사용하면 meperidine의 대사물인 normeperidine이 축적되는데, 발작, 진전 등과 같은 중추신경계 독성을 일으킬 수 있다.

Oxycodone은 주사제제, 속효성 제제, 서방형 제제, naloxone과의 혼합제제가 제품으로 나와 있다. 특히 최근에 출시된 oxycodone과 naloxone의 혼합제제(Targin)는 마약성 진통제의 가장 흔한 부작용인 변비를 줄인 약제이다. 이 약제는 경구로 투여하면 장에서 흡수되며 이 과정에서 naloxone이 장내 마약성 진통제의 수용체에 반응하여 oxycodone의 변비 부작용을 줄여준다. Naloxone은 간에서 빠르게 대사되어 더 이상 효과를 나타내지 않으며, oxycodone은 중추신경계에 작용하여 진통효과를 나타낸다. 변비 부작용을 개선한 점은 이 약제의 장점이지만, naloxone이 효과를 줄일 가능성이 있으며 특히 고용량 투여 시 효과 및 안정성에 대한 연구가 부족하다.

Hydromorphone은 주사제제, 속효성 제제, 서방형 제제가 출시되어 있다. Hydromorphone 서방형 제제(Jurnista)는 최근에 출시된 약제로 장내에서 삼투압에 의해 서서히 약제 성분이 유출되게 만들어져 있다. 용량에 관계없이 30시간 정도 혈중농도가 유지된다. 이 약제는 하루 한 번 복용하여 순응도가 높아진다는 점, 약제-재투여 시간-직진통증이 줄어든다는 점, 소용량 제제가 출시되어 있다는 점이 장점이지만 효과뿐 아니라 부작용도 오랜 시간 지속될 수 있어 신기능 장애가 있는 환자에서는 특히 주의하여야 한다.<sup>7,9,10,12</sup>

마약성 진통제간 용량-효과에 따른 변환표(Table 2)를 참고하여 동일 효과를 나타내는 용량의 다른 마약성 진통제

**Table 2.** Conversion rate of opioid analgesics

|               | Parenteral | Per oral | Patch     |
|---------------|------------|----------|-----------|
| Morphine      | 10 mg      | 30 mg    | -         |
| Codeine       | -          | 200 mg   | -         |
| Fentanyl      | 0.1 mg     | -        | 12 mcg/hr |
| Meperidine    | 75 mg      | -        | -         |
| Oxycodone     | -          | 15-20 mg | -         |
| Hydromorphone | 1.5 mg     | 7.5 mg   | -         |

로 변환할 수 있다.<sup>7,13</sup>

### 결론

통증, 특히 중증도 이상의 심한 통증치료에 마약성 진통제는 좋은 선택이다. 마약성 진통제는 비마약성 진통제보다 천장용량이 없어 효과가 충분히 나타날 때까지 고용량 투여가 가능하다. 부작용이 있으나 대부분의 부작용은 치료가 가능하다. 다양한 마약성 진통제들이 제품으로 출시되어 있는데, 환자의 상태에 따라 적절한 선택을 하면 최소의 부작용으로 최대의 효과를 얻을 수 있다.

### REFERENCES

- Ventafriidda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7: 93-96.

- Borgbjerg FM, Nielsen K, Franks J. Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers. *Pain* 1996;64:123-128.
- Bercovitch M, Adunsky A. Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service: should we be afraid of it? *Cancer* 2004;101:1473-1477.
- Yun YH, Kim CH. Residents knowledge and attitude towards cancer pain management. *J Korean Acad Fam Med* 1997;18:591-600.
- Kim MH, Park H, Park EC, Park K. Attitude and knowledge of physicians about cancer pain management: young doctors of South Korea in their early career. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:783-791.
- Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001;93:173-183.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline. Available from: URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#supportive](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive)
- Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med* 2011;25:442-453.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13: e58-68.
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii139-154.
- Rodríguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007;10:56-60.
- KIMS. Available from: URL: <http://www.kimsonline.co.kr/>
- Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25:504-515.