

[연수강좌]

신경병증성 통증

문 동 언

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 마취통증의학과

신경병증성 통증(neuropathic pain)은 신경의 손상 또는 비정상적인 신경기능으로 야기되는 만성 병적통증(pathologic pain)으로 이는 침해수용성 통증(nociceptive pain)과 구별된다.¹⁻³⁾ 신경병증성 통증은 외부 자극에 생체를 보호하는 기능을 갖으며 가역적이며 통증의 기간이 제한되어 있는 침해수용성 통증과는 다른 병적통증의 한 종류로 자발통(spontaneous pain)과 정상에서 통증을 유발하지 않는 자극(innocuous stimuli)에 통증이 유발되는 이질통(allodynia), 유해 자극에 대해 통증이 증강되는 통각과민(hyperalgesia) 및 이상감각(paresthesia), 불쾌한 이상감각(dysesthesia), 통각과증후군(hyperpathia) 등의 비정상적인 반응을 보인다.^{4,5)}

신경병증성 통증은 침해수용성 통증과 달리 비스테로이드성 소염진통제나 마약성 진통제에도 효과가 적으며 신경블록 치료, 신경외과적 치료나 자극 치료도 효과가 만족스럽지는 못하다. 또한 현재까지 신경인성 통증의 발생은 예방할 수 없으며 적절하고 확실하게 치료할 수 없다. 최근 신경인성 통증의 원인과 기전이 그 증상과 어떤 관계가 있는가를 규명하여 치료하는 연구가 활발히 이루어지고 있다.⁶⁾

원인 및 종류

신경인성 통증의 원인과 기전 그리고 증상과의 상관관계는 매우 복잡한데, 대부분 질병의 통증은 유사한 기전에 의해 발생한다(그림 1). 서로 다른 증상이 하나의 기전에 의해 일어날 수 있으며 두 환자의 같은 증상이 다른 기전에 의해 올 수도 있다. 또한 한 환자의 통증이 여러 기전에 의해 일어날 수 있으며 시간에 따라 그 기전이 변할 수도 있다. 그러므로 신경인성 통증의 원인과 증상의 분포와 성질만으로 통증의 기전을 알아내는 것은 매우 어렵다.^{4,5)}

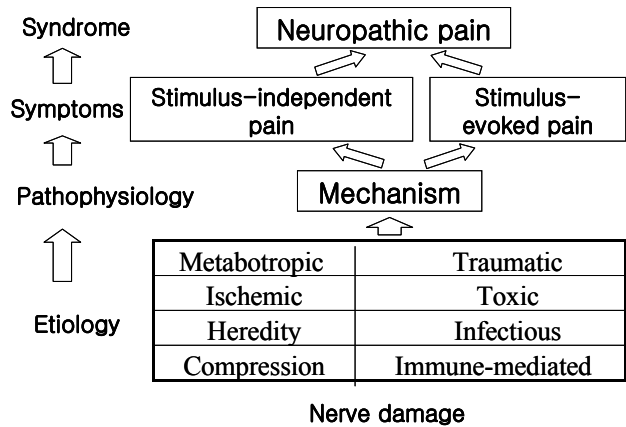


Figure 1. 신경병증성 통증의 원인, 기전 및 증상

신경병증성 통증은 기전, 원인, 부위 등에 따라 분류를 할 수 있는데 원인에 따라 분류하면 아래와 같다.⁵⁾

- 1) 외상: 가장 흔함
 - 복합 부위 통증 증후군 (complex regional pain syndrome, CRPS)
 - CRPS type I: 반사성 교감신경 위축증(reflex sympathetic dystrophy, RSD)
 - CRPS type II: 작열통(causalgia)
 - 수술, 환지통(phantom limb pain), 척수손상 등
- 2) 감염: 대상포진 후 신경통, 에이즈, 나병 등
- 3) 대사성 질환: 당뇨병성 신경병증, 포르피리아, 요독증, 갑상선 기능저하,
- 4) 영양결핍: 알코올 중독, 비타민 결핍
- 5) 면역: 다발성 경화증
- 6) 종양: 암의 침윤, 전이, 치료(수술, 항암제 치료, 방사

선 치료)

- 7) 혈관질환: 뇌졸중(central post-stroke pain, CPSP), 루프스, 류마치스성 관절염
- 8) 압박 및 허혈: 신경포착(capal tunnel syndrome)
- 9) 기타: syringomyelia, multiple sclerosis, ALS 등

발생기전

신경병증성 통증의 발생기전은 외상, 허혈, 축삭 위축, 탈수초, 신경대사 및 영양장애 등에 의한 말초 혹은 중추통증 전달 신경의 병태 생리학적 변화에 의한 것이다. 그 기전을 밝히기 하여 최근 동물모델에서 광범위하게 연구되고 있는데 말초적 및 중추적 기전이 복합하여 작용을 하고 있다.⁵⁾ 말초적 기전으로는 최근 많은 연구가 되고있는 일차성 구심섬유(primary afferent neuron)와 후근 신경절(dorsal root ganglion)에서 나트륨 통로 유전자의 표현의 변화에 의한 나트륨 통로의 비정상적인 변화로 후근 신경절의 전기생리학적 변화를 초래하므로 부적절한 통증 반응을 유발할 수 있다. 어떤 경우에는 교감신경계와 일차 구심신경사이의 신경연접(cross-excitation)이 관련되어있다. 말초신경 손상은 중추신경계의 변화를 초래하는데 동물실험에서 분절(segmental)로나 하행성 억제기전의 감소 혹은 소실에 의한 항억제 기전에 의하여 자발통과 이질통 등이 생길 수 있다. 일차구심섬유의 척수후각의 종말부에 구조의 변화, A-섬유가 척수후각의 lamina II에 싹자람(sprouting), 그리고 중추감작을 들 수 있는데 중추감작의 세포학적 기전은 NMDA 수용체가 관여한 것으로 밝혀져 있다. 이들의 많은 기전들 때문에 신경병증성 통증의 증상은 매우 다양한데, 한 가지의 기전이 여러 증상을 초래하기도 하고 다른 두 환자의 같은 증상이 다른 기전에 의하기도 한다.⁴⁾

진 단

진단 방법으로는 환자의 병력, 이학적 검사, 실험실 검사, 및 전기생리학적 검사를 시행할 수 있다. 과거력상 다친 적이 있는지, 감염, 당뇨병 등의 대사성 질환, 수술 여부, 약물이나 알코올 중독 여부, 영양결핍, 뇌졸중이나 척수질환 등이 있는지를 상세히 문진한다. 또한 맥길 통증설문이나 시각 통증등급 등을 통하여 통증의 종류, 강도, 위치 등을 확실하게 알고 일상생활에 장애를 주는지 등을 문진하여 치료효과에 판정에 도움을 준다. 그리고 감각신경계의 검사, 자율신경계의 검사, 혈액검사, 근전도 및 신경전도검사 등을 시행하여

예후 판정에 이용하며 필요하다면 약물부하검사를 시행한다. 그러나 진단에 가장 중요한 요소는 병력과 임상증상 이다.⁷⁾

치 료

치료는 크게 약물치료와 비약물 치료로 나누는데 병태 생리학적 기전에 따른 약물치료가 가장 중요하며 이곳에서는 약물치료에 대해 주로 언급하겠다. 비 약물치료로는 교감신경 차단, 심리치료, 물리치료, 자극요법, 수술요법 등이 있다. 앞으로 통증치료의 새로운 목표는 통증의 인지와 연관된 신경 전달물질의 유리를 방해하는 신경원에 특이한 칼슘통로 차단제의 개발, 나트륨 통로를 더욱더 선택적으로 억제하는 경구용 국소 마취제의 개발, 경구용 NMDA 수용체 길항제 등이 개발되어야 한다. 그리고 더욱 기대되는 치료는 이론적으로 가능한 DNA치료 등으로 신경병증성 통증에서 유전자 표현을 약화시키는 치료법 등이 기대된다. 또한 교감신경 차단 등도 약물치료와 함께 병행하여 연구도 더욱 활발히 이루어져야겠다.

1) 기전에 따른 약물치료

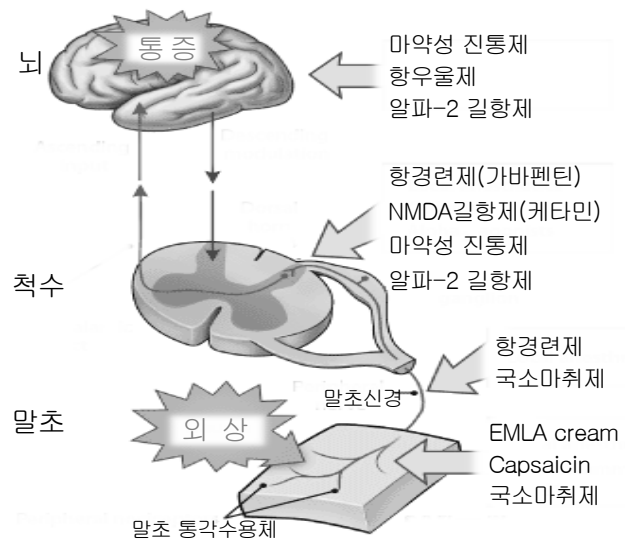


Figure 2. 기전에 따른 약제의 선택

약물치료는 통증의 기전과 통증의 양상에 따라 다른 치료 방법이 복합적으로 시도되어야 한다. 치료의 핵심은 현재까지 주로 사용되어온 신경병증성 통증 질환의 종류에 초점을 맞추는 것이 아니라 임상증상과 증후에 기초를 두고 그 기전

에 초점을 맞추어야 한다(그림 2).^{8,9)} 예를 들면 말초감작에 의한 정적인 통각과민(static hyperalgesia)에는 EMLA, capsaicin, 국소마취제 등의 국소도포제가 효과적이며, 나트륨 통로의 비정상적인 활성화에 의한 Tinel 징후, 지속적인 화끈거리는 통증, 갑자기 생기는 발작적 통증, 이상감각에는 나트륨 통로 차단 작용이 있는 carbamazepine, 국소마취제, amitriptyline 등을 사용한다. 이들 통증은 비정상적으로 나트륨통로가 활성화하여 생긴 것이므로 나트륨 통로 차단제를 투여하여 이소성 흥분(ectopic discharge)을 감소시켜야 한다. 중추감작에 의한 지속적인 화끈거리는 통증에는 나트륨 통로 차단제나 피부도포제를 사용하며, 항억제(disinhibition) 기전에 의한 이질통(allodynia)이나 자발통(spontaneous pain)에는 통증의 억제기전에 관여하는 약물 세로토닌 효능제, 알파-2 효능제, 마약성 진통제 등을 사용할 수 있겠다. 그러나 아직 신경병증성통증의 정확한 기전을 알 수 없으므로 실제 임상에서는 적용이 쉽다.

2) 흔히 사용되는 약제

신경병증성 통증에 흔히 사용되는 약제로는 삼환계 항우울제, gabapentin 등의 항경련제, tramadol, 항부정맥제, baclofen 등이 있다.⁹⁾ 항우울제는 지속적인 화끈거리는 통증에 비교적 효과적이며 항경련제는 자르는 것 같은 발작적 통증에 더욱 효과적이다.

(1) 항우울제

만성통증과 연관된 우울, 불안, 불면에 가장 흔히 사용되는 보조약제로, 작용기전은 중추 신경계의 신경 연결부에서 세로토닌과 노아드레날린의 재흡수를 억제하여 진통작용을 나타낸다. 최근 연구에 의하면 다른 수용체에도 관여하여 혈중 morphine 농도를 증가시킨다는 보고도 있으며 alpha-1 수용체를 직접 차단하므로 고감신경 의존성 통증 환자에 효과가 있으며 NMDA 수용체를 차단한다. 지속적인 화끈거리는 통증에 효과가 좋으며, 뻣치는 통증에는 항경련제를 포함한 다른 제제에 효과가 없으면 이 제제를 투여하는 것이 좋으며 이질통 등에도 효과가 입증되었다.

대표적인 삼환계 항우울제 중 삼차 아민화합물로는 amitriptyline, doxepin이 있으며 이차 아민화합물로 nortriptyline이 시판되고 있다. Amitriptyline은 신경병증성 통증 환자에서 가장 오래 사용되어오던 약제로 항우울제 중 일차로 선택된다.¹⁰⁾ 작용기전은 세로토닌과 노아드레날린 효능제, 나트륨

통로 억제제, NMDA 길항제, alpha-2 작동제 작용이다. 신경병증성통증 환자에 약물치료는 장기간 사용하므로 치료 효과만큼 각 약제의 부작용이 중요하다. Amitriptyline의 부작용은 항히스타민 작용에 의한 진정, 어지럼, 체중증가, 도파민 차단에 의한 진전, 강직, 항콜린 작용에 의한 구갈, 뇨저류, 변비, 빈맥, 시력 불선명 등이 있으며, alpha-1 차단에 의한 기립성 저혈압 등이 올 수 있으므로 노인이나 전신상태가 나쁜 환자에서는 골절의 위험이 있다. 위험한 합병증으로는 급성 녹내장, 요저류, 심부정맥이 있으며, 최근에 심근경색 기왕력, 심부전, 허혈성 심질환, 심 전도장애, 협우성 녹내장, 전립선 비대, 조절 안되는 경련, QRS >100 ms, QTc 연장 환자에서는 이 제제가 금기이다. 일반적으로 amitriptyline의 초회 용량으로 10mg을 취침 1-2 시간 전에 투여하며 환자상태를 보며 증량하는데 유지량은 25-100mg 정도로 한다.^{1,7,9)} 일반적으로 진통효과는 25mg 이상에서 나오나 용량을 75-100mg을 투여하였는데도 진통 효과가 없거나 심한 부작용이 있으면 감량 하여야 하며 약물 투여를 중단할 때에는 금단증상이 있으므로 서서히 감량하여야 한다. 초회 투여 후진통 효과는 항우울 효과(투여 후 2-3주)와 달리 3-7일 후 빨리 나온다.

새로 개발된 제 2세대 항우울제인 fluoxetine, sertraline, paroxetine 등은 우울증을 동반하는 신경병증성 통증 환자를 제외하고는 통증완화에 효과가 없으나 trazodone, venlafaxine, mirtazapine은 통증 완화에 효과가 있다. 그러므로 amitriptyline을 일차로 선택하고 심한 진정, 심혈관계의 부작용, 항콜린성 부작용이 있거나 노인과 쇠약한 환자는 nortriptyline을 일차로 사용하거나 개발된 약제를 투여해 볼 필요가 있다.⁹⁾

(2) 항경련제

항경련제는 자발적으로 일어나는 이소성 흥분을 감소시켜 진통작용을 나타내는데, 자르는 것 같은 통증과 발작적으로 일어나는 통증에 첫 번째로 투여 되어야 하며, 지속적으로 화끈거리는 통증에 항우울제 등으로 치료가 되지 않으면 사용될 수도 있다. 항경련제로는 carbamazepine, phenytoin, valproate, clonazepam 등 1세대 항경련제가 있으며, 최근 개발된 2세대 항경련제인 gabapentin, lamotrigine, topiramate, zonisamide 등이 국내에서 신경병증성 통증에 사용되고 있다.^{11,12)} 이들 항경련제는 통증의 치료 외 신경병증성 통증 환자에서 보이는 정서장애와 운동장애에도 보조적 효과가 있다.

① Gabapentin

Gabapentin(Neurontin[®])은 1977년 합성되었으며 1980년 임상에 처음 시도된 이래 1994년부터 미국에서 간질 치료를 위한 항경련제로 소개되었으며 동물실험이나 임상 연구에서 여러 종류의 신경병증성 통증에 효과가 인정되고 있으며 현재 신경병증성 통증의 일차 선택 약으로 추천되고 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 통증완화와 경련치료 외 불면증, 불안장애, 우울증 및 편두통의 예방약으로 추천되고 있다.

(1) 화학적 구조

중추신경계에서의 통증의 조절과 전달에 관여하는 중요한 억제 전달자(transmitter) 인 GABA(gamma amino-butyric acid)에 사이클로 헥실기를 추가하여 구조적으로 GABA와 유사하나 작용기전은 GABA 수용체에 작용하지 않고 다른 부위에 작용하는 것으로 보인다.

(2) 작용 기전

아직 정확한 기전은 밝혀져 있지 않으나 GABA에 사이클로 헥실기를 추가하여 뇌혈관 장벽을 통과하여 뇌에서 GABA 농도가 됨이 증명되었으나 GABA 수용체에 직접 결합하지 않는다. 항 이질통 효과는 아마 이 증가된 GABA의 기전일 가능성이 있다. 또한 alpha 2- subunit 칼슘 통로에 결합하여 신경원에 칼슘 유입을 감소시키는 것이 증명되었다. 그 외에도 나트륨 통로에 작용하거나 NMDA 수용체에 작용한다는 보고도 있으나 아직 논란이 되고 있다. 아마 우리가 모르는 다른 특수 수용체에 관여한다는 추측도 있다.¹⁵⁾

(3) 약동학

경구투여로 장에서 잘 흡수되어 2-3시간 후 최고혈장농도에 도달하며 생체 이용률은 60% 정도이다. 흡수율은 용량 의존적이지만 용량에 비례하지는 않으며 투여량을 증가시키면 생체이용률이 떨어지므로 과량 투여하여도 안전하다. 흡수는 음식복용에 영향을 받지 않으며 1,800mg까지는 용량에 비례하여 효과가 증가하고 그 이상에서는 생체 이용률이 감소한다. 일일 1,600mg을 3회 분복 하면 생체 이용률은 30%로 감소한다. 단백질에 결합률이 매우 낮으며(3% 이하), 대사가 되지 않고 약물 상호작용이 없으므로 다른 약제와 동시에 투여하여도 안전하며 노인과 간이 나쁜 사람에서도 안전하게 사용이 가능하다. Gabapentin의 77%는 대사이 없이 소변으로 배설되는데, 신장의 기능에 영향을 받으므로 크레아틴 청소율이 낮으면 감량하여 사용하여야 안전하다.¹⁵⁾ 제거 반감기는 정상 신장기능을 갖는 사람에서 5-6시간이며

반복투여에 영향을 받지 않는다. 그러나 신장기능이 감소한 사람에서는 배설이 지연되고 혈장 농도가 높아질 수 있다.

(4) 용량 적정

① 빠른 적정

300mg 취침 전- 300mg을 점심, 취침- 300mg을 아침, 점심 취침- 300mg 아침, 300mg 점심, 600mg 취침- 300mg 아침, 600mg 점심, 600mg 취침- 600mg t.i.d.로 2주만에 1800mg 까지 증량하고 그 후 4주까지 3600mg까지 증량을 할 수 있다

② 느린 적정

간혹 심하게 어지러워 하는 환자에서는 100mg 취침 전 - 100 mg b.i.d.- 100mg t.i.d. 식으로 통증완화와 부작용을 감시하며 서서히 증량한다. 신장기능에 이상이 있거나 아주 상태가 나쁜 환자에서 이 방법을 사용하나 대부분 빠른 적정을 시행한다.

③ 통증환자에 추천용량: 1일 1800 mg -3600 mg 이다.

④ 크레아틴 청소율에 따른 용량 적정

신장기능이 감소된 환자에서는 배설이 지연되며 혈장농도가 증가하므로 아래와 같이 적정하여야 한다.

- 60ml/min 이상: 1200mg/d (400mg t.i.d.)
- 30-60ml/min: 600mg/d (300mg b.i.d.)
- 15-30ml/min: 300mg/d (100mg t.i.d.)
- 15ml/min 이하: 150mg/d (300mg 격일로)

⑤ 혈액투석 환자에서 적정

Gabapentin을 투여 받지 않았던 환자에서의 초회 용량은 300-400mg, 그 다음 용량은 투석 후 200-300mg 투여 한다.

(5) 다른 약물과의 상호작용

Gabapentin은 대사 되지 않고 간의 왜소체 효소(microsomal enzyme)에 영향을 미치지 않으며 혈장 단백질과 결합하지 않는 특징이 있으므로 다른 항경련제와 동시에 사용할 때 다른 항경련제의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다. 제산제는 gabapentin의 생체 대사율을 20% 까지 감소시키며, cimetidine은 gabapentin의 신장배설을 12% 감소시킨다. 경구피임약과 약물상호작용이 없다.

(6) 부작용

흔한 부작용으로 졸림(20.2%), 어지럼(17.9%), 보행실조(13.2%), 피로(11.1%), 그외 부종, 체중증가, 피로 등

이 있으며 대부분 치료 시작 14일 이내에 나타나고 치료를 중단하지 않아도 2주 이내에 소실된다. 치료를 중단해야 될 정도로 심한 경우는 발진(0.54%), 백혈구 감소(0.19%) 등이 있을 수 있으나 다른 항경련제에 비해 매우 드물다. 그러므로 신경병증성 통증의 치료에 사용되는 다른 항경련제나 항우울제에 비해 심각한 합병증이 없는 것이 gabapentin의 큰 장점이다.

(7) 특징

모든 형태의 신경병증성 통증에 효과가 있으며 부작용이 적고 약물 상호작용이 적다. 국내 최초로 신경병증성 통증에 적응이 되었으며 신경병증성 통증환자에서 가장 견디기 힘든 이질통과 자발통을 포함한 여러 수반 증상을 동시에 감소시켜주므로 신경병증성 통증 질환에서 삼환계 항우울제와 더불어 가장 광범위하게 사용되고 있다. 최근까지 신경병증성 통증 환자에서 가장 먼저 시도되는 약이 삼환계 항우울제인 amitriptyline이었으나 최근 보고에 의하면 gabapentin이 부작용이 더 적고 효과도 다소 더 좋은 것으로 보고가 되고 있다. 그리고 다른 항경련제와 달리 신경병증성 통증 외 염증성 통증과 수술 후 통증 등 급성 통증에도 효과가 증명되었다.¹⁶⁾

② Carbamazepine

제 1세대 항경련제의 대표격이며 삼차신경통에서 처음으로 사용되는 약으로 구역, 현기증, 진정 작용이 있으므로 처음에는 소량에서 시작하여 서서히 증량하면 바람직하다. 왜냐하면 이런 부작용은 수일에서 수주 지나면 대부분 자연적으로 소실되기 때문이다. 그러나 20%의 환자에서는 백혈구와 혈소판 감소를 초래할 수 있으며 아주 드물게 재생불능성 빈혈도 초래할 수 있으므로 골수억제 환자에서는 조심해서 사용하여야 한다. 처음 투약시 백혈구 수가 4,000 이하인 환자에서는 금기이며, 호중구의 절대치가 1,500 이하이거나 감소치가 3,000 이하이면 투여를 중지하여야 하며 처음 투약 전과 투약 후 1달 후 그리고 간격을 두어 혈액검사를 필요 하여야 한다. 드문 합병증으로 ADH가 부적절하게 분비되어 저나트륨혈증을 초래할 수 있고 간 손상과 심부전을 초래할 수 있으므로 신장과 간 기능검사도 물론 필요하다. 그러므로 이 제제는 50-100mg b.i.d. 로 시작하여 서서히 증량하여 하루 100-400mg 정도 사용하는 것이 안전하나 신경병증성 통증 환자처럼 오랫동안 많은 양의 약물투여가 필요한 환자에서는 실제 추천되지 않으나 사용 시 부작용에 대해 각별한 주의를 요한다.¹²⁾

③ Felbamate

새로 개발된 항 경련제로서 다른 항경련제처럼 나트륨 통로 길항작용이 있으며 또한, 경쟁적 NMDA수용체 길항제 작용도 있으므로, 현재까지 정확한 임상통계가 없으나 다른 보조진통제로 실패한 환자에서 투여해 볼 가치가 있다고 하나 재생불량성 빈혈과 간 손상을 초래하므로 사용을 자제하는 것이 바람직하다.

④ Lamotrigine

나트륨 통로차단 작용은 1세대와 비슷하나 신경병증성 통증의 치료에 1세대 항경련제 보다 효과적이거나 1세대 항경련제처럼 피부발진, 스티븐-존슨 증후군과 같은 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 부작용을 감시하며 서서히 증량 하여야 한다.

⑤ Topiramate

최근 gabapentin과 carbamazepine에 저항하는 신경병증성 통증을 치료한 보고가 있으며 부작용으로 체중감소, 식욕저하, 하지 저림, 피로, 위장장애, 진전, 두통, 어지러움 등이 있으며 하루 400mg까지 사용한다. Zonisamide는 최근 신경병증성 통증 환자에 시도되고 효과가 입증되었다.¹²⁾

⑥ 기타

항경련제 중 체중을 감소시키는 약제는 topiramate, zonisamide, felbamate이며 증가시키는 약제는 gabapentin, carbamazepine, valproate, tiagabine, vigabatrin 등이며 체중에 영향이 없는 약제는 lamotrigine, phenytoin 등이다. 피부발진을 많이 만드는 약제는 phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, zonisamide이며 피부발진을 적게 만드는 약제는 valproate, topiramate, gabapentin이다.^{9,12)}

이상을 종합하면 새로 개발된 항 경련제가 효과도 좋으며 부작용 면에서 장기간 사용하기에 안전하다. 또한 각각의 항경련제도 작용기전이 서로 다르므로 한 약제에 효과가 없다면 다른 약제를 사용할 수도 있으며 병용하여 사용할 수도 있다.

(3) Tramadol

중추성으로 작용하는 합성 진통제로 작용기전은 mu-수용체에 작용하는 마약성 진통제 기전과 세로토닌과 노아드레날린의 재흡수를 억제하는 복합기 전에 의한다.¹⁷⁾ 부작용은 현

기증, 어지럼, 구역, 구토, 변비, 두통, 졸림 등이 있으나 최초 투여할 때 소량부터 서서히 투여하면 보통 문제가 되지 않으나 장기간 투여하는 환자에서는 변비를 조심하여야 한다. 이 제제는 신경병증성 통증 외 다른 종류의 통증에도 효과적이며 장기간 투여하여도 매우 안전하다. 특히 간과 신장이 나쁜 환자에서도 안전하게 사용할 수 있는 장점이 있다.¹⁷⁾ 그러나 변비가 심하다든지 경련의 병력이 있거나 마약 중독의 병력이 있으면 투여를 중단해야하며 선택적 세로토닌 수용체 억제제, MAO 억제제, 편두통 환자에서 사용하는 triptans를 동시에 사용하면 심각한 세로토닌 증후군이 생길 수 있으므로 주의하여야 한다.

(4) Baclofen

작용기전은 GABA 효능제로서 후각에서 glutamate 등 흥분성 신경 전달물질의 효과를 길항시켜 진통작용을 나타내어, 삼차신경통을 포함한 뻣치는 통증이나 발작성 신경병증성 통증에 효과가 있다. 초회량으로 5mg씩 하루 2-3회 투여하고 점차 증량하여야 하며 투여를 갑자기 중단하면 금단 증상이 생길 수 있다.⁹⁾ 삼차신경통에서는 carbamazepine에 추가하여 사용이 가능하며, 부작용은 구역, 착란, 졸림, 어지럼, 운동실조 등이며 간질과 경련의 기왕력이 있는 환자에서는 사용을 하지 않아야 한다.

(5) 국소마취제

국소마취제가 지속적 통증과 뻣치는 통증에 효과가 있다는 보고가 있는데 그 기전은 중추 신경종과 말초 축삭에 나트륨 통로 차단제로 작용하여 이소성 흥분을 차단하여 진통효과를 나타낸다.^{8,9)}

Mexiletine은 가장 많이 사용되는 경구용 국소 마취제로 하루에 150mg에서 시작하여 점차 증량시켜 300mg을 하루 3회까지 사용할 수 있다. 흔한 합병증으로 구역, 구토, 진전, 현기증, 감각이상을 초래할 수 있고 부정맥, 방실차단 등 전도장애를 초래할 수도 있으며 드물게 간 질환 및 혈액 이상을 초래할 수 있으므로 다른 약제를 먼저 사용하는 것이 바람직하며 노인에서는 심전도 검사를 반드시 시행하여야 한다.

(6) NMDA 길항제

NMDA 길항제로는 ketamine, memantine, amantadine, dextromethorphan 등이 있다. 신경병증성 통증

기전에 NMDA 기전이 매우 중요하며 이들 약제 또한 현재 효과가 증명되었으며 일 부 환자에서는 매우 효과적이다.¹⁸⁾ 그러나 일부연구에선 ketamine도 효과가 없다는 보고도 있으므로 더욱 더 많은 연구가 되어야겠다.

(7) 국소 도포제

국소 도포제는 capsaicin, 비스테로이드성 소염진통제, 국소 마취제 등의 종류가 있으며 현재 많은 연구는 없으나 사용하기 간편하다는 이점 때문에 경험적으로 흔히 사용되고 있다.

Capsaicin은 처음 바르면 C-섬유의 말초종말에 작용하여 substance P를 유리 시켜 신경성 염증을 일으켜 심한 작열통과 통각과민을 유발하나, 반복하여 바르면 C-섬유를 비활성화 시키거나 파괴시켜 중추나 말초에서 substance P를 고갈시키므로 진통작용을 나타낸다. 현재 0.025%와 0.075% 제제가 있으며 대개 4주간 하루에 4회씩 도포하는 것을 추천한다. 그러나 일부 보고에선 효과가 입증되지 않았으며 처음 바를 때 심한 통증 때문에 실패하는 경우가 많다.¹⁹⁾

도포성 국소 마취제의 종류는 국소 마취제의 공정 화합물 (eutectic mixture)인 EMLA 크림, 5% lidocaine 겔, lidoderm 패치가 있으며 대상포진 후 신경통 환자에서 효과가 있다는 여러 보고가 있으나 장기간 연구가 되어야겠다.

(8) 마약성 진통제

신경병증성 통증을 포함한 만성 통증 환자에서 마약성 진통제에 대한 내성, 중독, 부작용은 드문 것으로 보고 되고 있다.²⁰⁾ 마약성 진통제의 투여 지침은 다른 진통제로 통증치료를 실패했을 때 환자가 마약중독의 과거력이 있거나 성격 장애가 있는 환자 등을 제외하고 환자의 동의를 받은 후 다른 보조진통제와 동시에 소량에서 시작하여 수 주 동안 진통의 정도, 부작용, 약제와 관련된 비정상적인 행동 등을 감시하면서 증량한다. 규칙적으로 투여하는 것이 원칙이며 필요에 따라 발작성 통증이 존재하면 구제 용량을 추가할 수도 있다. 그 후 한달 간격으로 환자를 감시하면서 통증과 부작용 유무를 관찰하고 부작용을 치료한다.

(9) 기타

그 외 사용 가능한 약제로 알파-2 효능제인 clonidine,

tizanidine 등이 사용되고 benzodiazepine 계열로는 clonazepam이 사용된다. Bisphosphonate계와 calcitonin은 복합부위 통증증후군에 사용이 가능하다⁹⁾. 스테로이드는 복합부위 통증의 초기와 암성 신경병증성 통증에 사용된다. 비마약성 소염진통제는 보통 신경병증성 통증에 효과가 미약하나 혈관염에 의한 신경병증과 포착성 신경병증에 효과가 보고 되고 있다.

3) 비약물치료

비약물 치료로는 교감신경 블록(sympathetic block) 및 절제^{21,22)}, 자극요법으로 경피적 전기신경 자극술(TENS), 척수 자극술, 심부 뇌 자극술, 운동피질 자극술, 및 말초신경 자극술 등이 있으며, 수술요법으로 척수후근 도입부(dorsal root entry zone lesions, DREZ lesions) 파괴술이 있다. 그 외 물리치료, 및 심리치료 등이 있다. 자극요법은 최근 신경병증성 통증의 병태생리가 말초 외 중추에 있음이 알려진 후 약물을 포함한 다른 치료에 반응이 없는 난치성 신경병증성 통증에 적응이 되며 현재 좋은 성과를 거두고 있다.

신경손상 후 반복되는 유해자극과 비정상적인 통증신호의 유입은 상위의 이차신경계를 활성화시키고 결국 세포자멸사(apoptosis)를 일으키므로 말초 신경병증성통증도 적절히 치료가 되지 않으면 척수 부위, 더욱 발전하면 척수상위 뇌에 까지 병변이 확대되므로 난치성이 된다. 그러므로 치료가 잘 못되어 중추화(centralization)가 일어나면 약물치료를 포함한 모든 치료에 효과가 나빠져 척수 후근 도입부를 절단 하더라도 통증조절이 완전히 되지 않는다. 그러므로 신경병증성 치료의 핵심은 병변부위 상위 신경계의 병변을 막는 것이 가장 중요한데 신경블록 치료를 약물치료와 더불어 조기에 시행하여 통증을 최대도 완화시키면 이런 뇌나 척수를 포함한 이차신경계의 파괴를 예방할 수 있다. 교감신경 외 체성신경 블록도 시행을 할 수 있는데 대부분 국소마취제, 스테로이드 등으로 일시적 블록을 하여 통증의 중추화를 반복 감소시킬 수 있다. 그러나 체성 신경을 파괴시키거나 절단하면 그 자체로 신경병증성 통증을 유발하므로 암성 통증과 두경부의 통증을 제외하고는 하지 않는 편이 추천된다.

결 론

신경병증성 통증은 말초성과 중추성을 포함한 복잡 다양한 기전이 관련된 것으로 보이며 이들 많은 기전들 때문에 신경병증성 통증의 증상은 매우 다양하다. 즉 한 가지의 기전이

여러 증상을 초래하고 다른 두 환자의 같은 증상이 다른 기전에 의하기도 한다. 또한 한 환자에서 여러 기전이 관여하다가 시간 경과에 따라 기전이 변하기도 한다. 치료 또한 그 기전에 초점을 맞추어야 하나 현재까지 그 기전이 정확히 밝혀지지 않았으므로 정확한 치료는 어려운 실정이다. 그러나 더욱 확실한 치료를 위하여 원인, 기전, 및 임상증상 등의 이해가 활발히 이루어져야 할 것으로 생각한다. 치료는 약물 치료와 비약물 치료가 있으며 여러 방법을 동원하여 다학파적인 접근을 하여야 한다. 약물치료는 그 기전에 초점을 두고 투여하여야 하며 각 약제의 작용기전과 부작용 등을 숙지 하여야 하며 처음에는 소량부터 서서히 증량을 하여야 한다. 여러 약제 중 광범위한 작용기전을 갖는 gabapentin을 일차로 사용하는데 계속 통증을 호소하면 삼환계 항우울제, tramadol, baclofen, mexiletine, 혹은 다른 종류의 항경련제 등을 동시에 사용할 수 있으며 통증이 심한 경우 gabapentin을 포함하여 그 기전에 맞게 여러 약제를 처음부터 동시에 투여할 수 있다. 수 개월 투여 후 통증이 없으면 감량을 고려하는데 gabapentin을 포함한 대부분의 약제는 금단증상이 있으므로 서서히 감량하는 것이 바람직하다.

그리고 통증치료의 새로운 목표는 칼슘통로와 나트륨 통로를 더욱더 선택적으로 억제하는 약제와 경구용 NMDA 수용체 길항제 등이 개발되어야 하겠다. 향후 기대되는 치료는 이론적으로 가능한 DNA 치료 등으로 신경병증성 통증에서 유전자 표현을 약화시키는 치료법 등이 기대된다. 또한 교감신경 차단 등도 약물치료와 함께 병행하여 연구도 더욱 활발히 이루어져야겠다.

참고문헌

1. 문동언, 이상철. 만성통증. 대한마취과학회 교과서편찬위원회. 마취과학. 초판. 서울 : 군자출판사 2002; 1487-1568.
2. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A-beta fiber inputs. *Curr Opin Neurol* 1994; 4:525-34.
3. Harden N, Cohen M. Unmet need in the management of Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S12-7.
4. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:23-37.
5. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms, and manage-

- menst. *Lancet* 1999;353:1959-64.
6. Attal N. Pharmacologic treatment of neuropathic pain. *Acta Neurol Belg* 2001;101:53-64.
 7. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S42-7.
 8. Urban I, Nagy I, Bevan SJ. Chronic neuropathic pain: pathomechanism and pharmacology. *Drug Dev Res* 2002;54:159-166.
 9. Andres JD, Garcia-Ribas G. Neuropathic pain treatment: the challenge. *Pain Practice* 2003;3:1-7.
 10. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:21-9.
 11. Ascomape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002;22:27-39.
 12. Soderpaim B. Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action *Eur J Pain*. 2002;6: 3S-9.
 13. Beydoun A, Uthman BM, Sackellares JC. Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Clin Pharmacol* 2002;18:469-81.
 14. Rose MA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57:451-62.
 15. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for Neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Therapeutics* 2003;25:81-104.
 16. Gilron I. Is Gabapentin a "Broad-spectrum" Analgesic? *Anesthesiology* 2002;97:537-9.
 17. Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000;4:15S-21.
 18. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:71-8.
 19. Szallasi A. Vanilloid receptor ligands: hopes and realities for the future. *Drugs Aging* 2001;18:561-73.
 20. Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 811-7.
 21. Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain* 2000;87:121-9.
 22. Moon DE, Lee DH, Han HC, Xie J, Coggeshall RE, Chung JM. Adrenergic sensitivity of the sensory receptors modulating mechanical allodynia in a rat neuropathic pain model. *Pain* 1999;80:589-95.