

전반적인 신경병성 통증의 조절 및 치료

경희대학교 치의학전문대학원 구강내과학교실
경희의료원 만성구강안면통증센터
교수 전 양 현

ABSTRACT

The General Management and Treatment of Neuropathic Pain

Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Kyung Hee University
Chronic Orofacial Pain Clinic, Kyung Hee Medical Center
Yang-Hyun Chun D.M.D., M.S.D., Ph.D.

Clinically, treatment goal of neuropathic pain focused on not elimination of etiology but management and control of symptoms because we don't know certain about clear etiology of neuropathic pain yet. The drugs used for the management of neuropathic pain were classified as drugs with strong evidence for benefit(antidepressants, anticonvulsants, opioid analgesics etc.), modest evidence for benefit(mexiletine, carbamazepine, clonidine etc.), preliminary evidence for benefit(NSAIDs, dextromethorphan, topiramate etc.). Finally, the treatment for trigeminal neuralgia was outlined separately since this disorder responds to a different group of drugs than other neuropathic pain conditions.

Key words : neuropathic pain, trigeminal neuralgia, antidepressants, anticonvulsants, carbamazepine

I. 서론

신경병성 통증은 신경 손상, 구심로차단 혹은 절단, 감염 그리고 대사성 장애 등에 의해서 나타나지만 구강안면영역에서 발생하는 신경병성 통증 장애도 일반적인 신경병성 통증 장애와 마찬가지로 그 원인이 불분명한 경우가 많다.

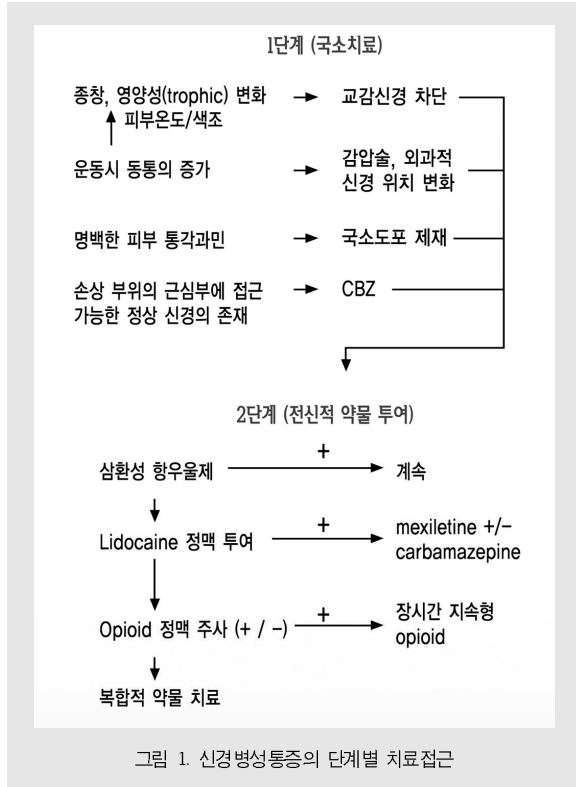
특히 발작성인 경우에는 원인 제거가 불가능하기 때문에 신경병성 통증은 완치 보다는 증상의 조절에 초점을 맞추는 것이 현실적이며, 비외과적 방법으로는

구심성차단, 약물요법, 신경차단요법 등이 있고 심한 경우에는 외과적인 수술요법이 시행되고 있다.

그 중에서도 치과 의사가 가장 쉽게 사용할 수 있으면서도 실제 한 번쯤 고민해 보았을 약물요법을 중심으로 알아보겠다.

II. 본론

약물치료는 각각의 약물이 최고의 효과를 발휘하는



용량은 환자에 따라서 다르기 때문에 부작용이 발생하지 않는 범위 안에서 통증이 줄어들 때까지 서서히 증량시켜서 사용해야 한다. 통증이 완전히 해소되는 경우는 드물고, 약물에 전혀 반응하지 않는 경우도 많기 때문에 통증의 강도가 30~40% 정도로 감소하면 좋은 결과로 받아들여야 한다.

이러한 약물의 한계 때문에 최근 많은 임상가는 약물을 혼용해서 사용하고 있으며, 일반적으로 국소치료를 먼저 시행한 후에 전신적인 약물 투여를 시행한다(그림 1).

일반적인 신경병성 통증을 치료하는데 많이 사용되는 약물을 임상적으로 쉽게 분류하면 다음과 같다(표 1).

- * 신경병성 통증에 효과가 확실히 입증된 약물
- * 신경병성 통증에 효과가 어느 정도 입증된 약물
- * 신경병성 통증에 효과가 아직 확실히 입증 안 된 약물

* 삼차신경통에 상용되는 약물

1. 신경병성 통증에 효과가 확실히 입증된 약물

(1) 항우울제(Antidepressants)

신경병성 통증을 조절하는데 가장 손쉽고도 효과적인 약물로는 항우울제가 사용된다. 노르에피네프린과 세로토닌을 모두 차단하는 삼환성 항우울제가 특히 대표적인데 그 예로는 아미트립틸린(amitriptyline), 이미프라민(imipramine), 노트립틸린(nortriptyline) 등이 있다. 삼환성 항우울제는 신경전달물질의 재흡수를 억제하고 이런 작용은 통증억제 작용을 오래 지속시켜주는 효과가 있다. 그러나 삼환성 항우울제는 관상동맥질환자에서 심 부정맥이나 심장 차단과 같은 증상을 유발할 수 있으며, 고령자의 경우에는 자세성 저혈압이 올 수 있다. 삼환성 항우울제 중에서 노트립틸린이 가장 부작용이 적고, 진정작용이 덜 하며, 자세성 저혈압의 발생도 적다. 비삼환계성 항우울증제로는 당뇨병성 신경통에 효과가 있는 둘로세틴(Duloxetine) 등이 있다.

(2) 항경련제(Anticonvulsants)

가바펜틴(gabapentin)과 프리가발린(pregabalin)은 감각신경의 감각과 통각과민은 차단하고 특히 구강안면영역에서 가바펜틴은 항우울제와 비슷한 효과를 나타내는데, 부작용으로 현기증이 있고 신장에서 약물이 대사되기 때문에 신장이 약한 환자에서는 용량을 조절해야 한다.

(3) 아편유사 진통제(Opioid analgesics)

진정작용 뿐만 아니라 오심, 변비 그리고 중독성 등의 부작용 때문에 많은 논란이 있지만 효과가 확실히 좋은 것이 아편유사 진통제다. μ -수용기 아편유사약물 작용제인 몰핀(morphine), 옥시코돈(oxycodone), 펜타닐(fentanyl), 하이드로코돈(hydrocodone), 코데인(codeine) 등이 대표적인

표 1. 신경병성통증 치료약물

약물	용량	부작용	비고
효과가 있음이 확실하게 입증된 약물			
아편유사약물: μ-수용기 아편유사약물 작용제 : morphine, oxycodone, fentanyl 등	다양	진정작용, 오심	포진후신경통에서 효율이 입증
Tramadol	50-100mg tid or qid	진정작용, 오심 드물게 발작	다른 아편 유사약물에 비해 변비작용 적음
항우울제: 삼환계 항우울제: amitriptyline, nortriptyline, desipramine, imipramine	10-25mg/day로 시작: 75-125mg/day까지 조정	자세성 저혈압, 항콜린 작용, 허혈성 심장질환에서 악성 부정맥이나 heart block 의 위험성	Nortriptyline은 amitriptylineakszma 효과적이면서 진정, 저혈압, 항콜린 효과가 적다.
비삼환계 항우울제: duloxetine, paroxetine, citalopam	40-60mg/day(duloxetine)	항콜린 효과, 구강건조증, 변비, 명분비 증가, paroxetine은 삼환계 항우울제의 농도를 3배에서 7배까지 올릴 수 있다.	Duloxetin은 심한 통증의 당뇨병성 신경병증의 치료에 미국 FDA의 승인을 받았다.
항간질제: Gabapentin	1,800-3,600mg/day	진정작용, 운동실조증	당뇨성 신경병증이나 포진후 신경통세어 삼환계 항우울제와 효과 비슷, 그러나 저혈압이나 부정맥의 위험은 없다.
Pregabalin	50mg tid 로 시작: 300mg/day까지 조정	졸림, 진정작용	포진후 신경통이나 당뇨병성 신경병증의 치료에 좋은 효과 보임
도포 약제: 도포 lidocaine	과민부위에 국소적으로 도포	심각한 부작용은 없음	포진후 신경통에 부분적으로 효과 있음, 말초의 신경병증에 대한 효과는 불명확
효과가 있음이 어느정도 입증된 약물			
Mexiletine	600-1,200mg/day	진정작용, 오심, 허혈성 심장질환 환자에서 악성부정맥의 위험	몇몇 무작위 대조실험에서 당뇨병성 신경병증에서 효과적인 것으로 나옴
Carbamazepine	600-1,800mg/day	진정작용, 운동 실조증, 오심, 드물게 백혈구 감소증	발작적 통증만이 아니라 지속적 통증에도 효과
Clonidine	0,2-0,3mg/day	진정작용, 구강건조증	무작위 대조실험에서 당뇨병성 신경병증에 효과적
예비증거만 확보된 약물			
NSAIDs: Ibuprofen Naproxen	1,200-3,200mg/day 500-1,000mg/day	만성 신장질환시 금기증	당뇨성 신경병증에 잠재적인 효과 있음
Dextromethorphan	60-120mg qid	진정작용, 운동실조증, SSRIs나 MAOIs와 함께 사용시 serotonin 증후군의 심각한 부작용 가능	작은 규모의 무작위 대조실험에서 당뇨병성 신경병증에 효과적인 것으로 나옴, 순수약제로 구하기가 어려움
Topiramate	50-100mg/day로 서서히 조정	정신 착란, 우울, 불안, 오심	당뇨성 신경병증에서 통증 감소 효과가 있음

약자표기: PHN = postherpetic neuralgia; RCT=randomized clinical trial; tid - 하루 세 번; qid - 하루 네 번;
NSAIDs=nonsteroidal antiinflammatory drugs; SSRIs=selective serotonin reuptake inhibitors;
MAOIs=monoamine oxidase inhibitors

데 진통효과가 높지만 또한 남용 가능성이 높다는 단점이 있다. 반면 트라마돌(Tramadol)은 노르에피네프린과 세로토닌의 재흡수를 차단하고 상대적으로 의존도와 부작용 적으며, 약물 중독의 병력이 없는 환자는 중독 병력이 있는 환자에 비해서 의존성이 떨어진다는 연구결과가 많이 있기 때문에 통증이 심할 경우에는 한 번쯤 고려해 볼 필요가 있다.

(4) 도포 약제

리도카인(lidocaine) 등은 통증 과민부위에 국소적으로 도포해서 말초의 통각을 줄이는데 사용되기도 하는데 부작용이 적은 반면 지속적이 효과는 없기 때문에 임시적인 용법으로 추천된다.

2. 신경병성 통증에 효과가 어느 정도 입증된 약물

메실레틴 (Mexiletine), 카바마제핀 (Carbamazepine), 클로니딘 (Clonidine) 등이 신경병성 통증을 조절하는데 어느 정도 효과가 입증된 약물이다. 메실레틴은 오심, 설사, 현기증과 같은 부작용이 나타나며, 심장질환을 가진 환자에서는 약성의 심장 부정맥 위험도를 증가시킨다. 삼차신경통에 탁월한 효과가 있는 카바마제핀은 순간적인 통증뿐만 아니라 지속적인 통증에도 좋은 효과가 있다. 클로니딘은 직접 척수배측각 신경을 억제하거나 교감신경의 원심성 작용을 감소시키는데 특히 당뇨병성 신경병성 통증에 효과가 있다.

3. 신경병성 통증에 효과가 아직 확실히 입증 안 된 약물

아직 효과가 확실히 입증 안 된 약물로는 비스테로이드성 항염증 제제 (NSAIDs), 텍스트로메토르판 (Dextromethorphan), 토피라메이트 (Topiramate) 등이 있다. 일반적인 통증에 가장 흔히 사용되는 비스테로이드성 항염증 제제는 아직 신경병성 통증을 조절하는데 커다란 역할을 못하는데 오히려 이러한 특성 때문에 임상적으로 일반적인 통증과 신경병성 통증의 감별진단을 위해서 초기에 선택적으로 사용되기도 한다. 텍스트로메토르판은 당뇨병성 신경병성 통증에 효과가 있다는 보고도 있지만 구강안면영역에서는 통증을 경감시키지 못한다. 토피라메이트 역시 발작과 편두통 치료에는 효과가 있지만 구강안면영역에서는 아직 확실히 입증된 효과가 없다.

4. 삼차신경통에 상용되는 약물

임상적으로 구강안면영역에서 가장 흔히 발생하는 신경병성 통증인 삼차신경통과 나머지 신경병성 통증을 구분해서 치료하는 것이 바람직하다.

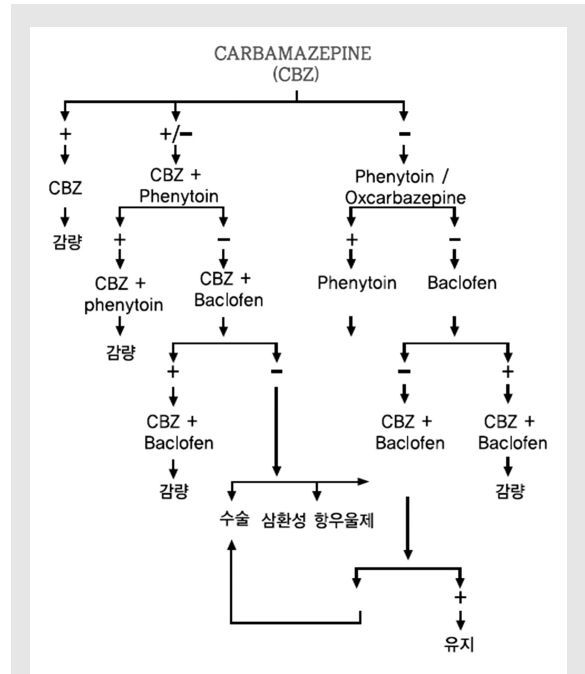


그림 2 신경병성통증의 약물치료 순서

삼차신경통을 조절하는데 사용되는 약물이 여러 가지가 있지만 각각의 장점과 단점이 있어서 최근에는 약물의 효과를 증대시키고, 약물의 남용을 방지하기 위해서 몇 가지 약물의 선택과 사용과정을 정리하면 그림 2와 같다.

삼차신경통은 뇌간 근처의 작은 혈관에 의한 신경 압박에 의해서 발생하는 독특하고 뚜렷한 원인인자를 가지고 있으며, 다른 신경병성 통증과는 다른 계열의 약물에 더 좋은 반응을 나타낸다. 따라서 수술적 접근이 가능하며, 미세혈관 감압법, 알콜 블락, 신경절단술, 열응고, 감마나이프 기술 등이 시행된다(그림 3, 4).

(1) 카바마제핀(Carbamazepine)

항경련제이며 진통제인 카바마제핀(carbamazepine ; CBZ)은 삼차신경통의 약물치료에 있어서 가장 흔히 사용되는 약물이다. 그러나 진정작용, 운동실조, 오심, 그리고 빈혈 또는 과립성 백혈구의 감소 등 등의 부작용이 있기 때문에 치료를 시작하기에 앞

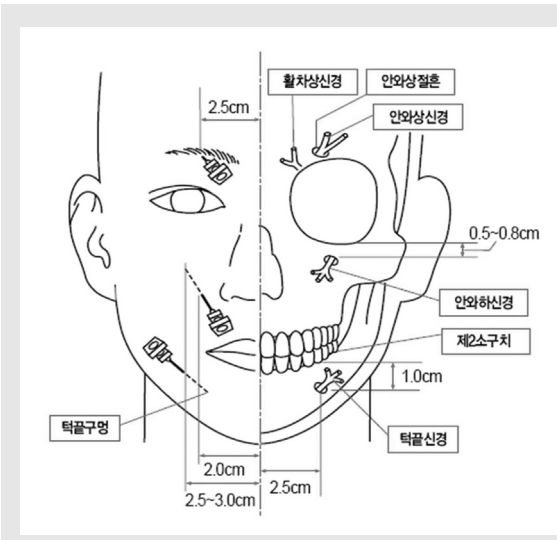


그림 3 삼차신경 말초지 차단

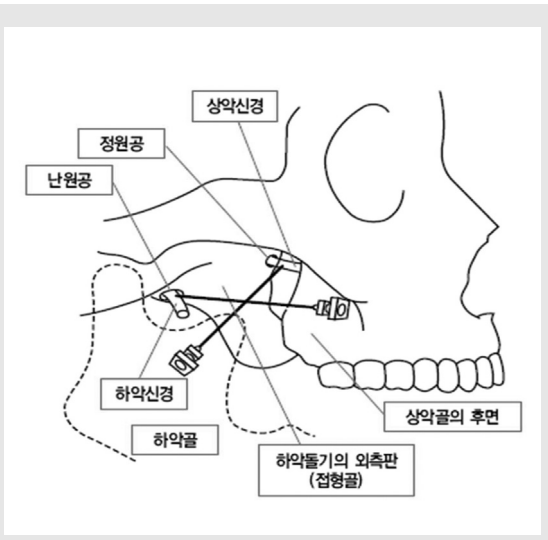


그림 4 상악신경, 하악신경 차단

서 CBC를 시행해야 하고, 치료기간 중에는 3~6개월 간격으로 꾸준히 시행해보아야 한다.

독성을 최소화하기 위해 치료는 하루 100mg 정도의 낮은 용량에서 시작하여 2,3일 간격으로 하루 100mg씩 용량을 증가하여 최종 용량을 평균 600~1200mg/day 정도까지 올린다. 야간에 좀 더 많은 양을 먹도록 처방해서 아침에 환자가 칫솔질을 하거나 세수하고, 먹을 때 발생할 수 있는 심한 증상을 막을 수 있도록 권유하고 있다.

치료 후 3주가 지나면 약물은 자기 자신의 대사를 촉진시키는 유도 작용을 일으키기 때문에 용량을 증가 시켜야할 때도 있으며 많은 약물 상호 작용을 유발하기 때문에 약제를 병용해서 사용할 때는 세심한 관찰이 필요하다.

(2) 옥스카르바제핀(Oxcarbazepine)

옥스카르바제핀(oxcarbazepine)은 카바마제핀보다 전신적인 신경조직의 부작용이 적은 카바마제핀 유도체이지만 저나트륨혈증의 발생빈도는 카바마제핀보다 더 높다. 효과를 보기 위해서는 카바마제핀보다 용량을 좀 더 높여야 하는데, 일반적으로 옥스카르바

제핀 300mg과 카바마제핀 200mg이 비슷한 효과가 있다고 보고 있다.

(3) 페니토인(Phenytoin)

항경련제의 일종인 페니토인(phenytoin)을 종종 이차적으로 선택하여 사용하기도 한다. 부작용은 카바마제핀과 유사하나 페니토인은 진정작용이 좀 더 강하고, 다모증, 얼굴의 거칠어짐 및 드물게 유사림프종(pseudolymphoma)을 야기하기도 하는데, 특히 장기간 사용 하며 치은의비대가 생긴다. 또한 대사가 포화되면 아주 작은 용량의 증가로도 혈중 농도는 크게 증가하고 대사과정에서 다른 약물과 상호작용이 일어날 수 있기 때문에 사용할 때는 이차적으로 고려해야 한다.

(4) 바클로펜(Baclofen)

근이완제인 바클로펜(baclofen)도 삼차신경통에서 효과적인 것으로 나타났지만 부작용으로는 진정, 운동실조, 오심 등이 있기 때문에 우선적으로 선택하기에는 고려할 점이 많다.

(5) 기타 약제

최근의 무작위적인 실험에 의하면 항경련제인 라모트리진(lamotrigine)이 삼차신경통의 통증을 완화시킨다고 한다. 부작용은 진정, 운동실조, 그리고 드물긴 하지만 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 발진과 스티븐-존슨 증후군 등이 생길 수 있다. 클로나제팜, 가바펜틴, 발프로산(valproic acid)도 종종 사용되는데 우선적인 선택의 대상은 아니다.

Ⅲ. 결론

신경병성 통증의 치료 목표는 그 원인을 정확히 알

수 없는 경우가 많기 때문에 원인 제거보다는 통증의 조절과 완화에 초점을 맞춰야 한다.

약물요법이 많이 사용되는데 치료 효과가 확실히 입증된 약물(항우울제, 항경련제, 아편유사약물, 도포약제), 효과가 어느 정도 입증된 약물(메실레틴, 클로니딘, 카바마제핀), 예비 증거만 확보된 약물(텍스트로메토르판, 토피라메이트)로 구분되고, 삼차신경통은 다른 신경병성통증과는 다른 범위의 약물에 반응하며 그 대표적인 약물이 카바마제핀 등이 있다.

이상의 약물들은 서로의 장단점이 있어서 상호작용을 고려하고 신중히 선택해서 일련의 과정을 거치면서 치료해야 한다.

참 고 문 헌

1. 전양현, 강수경, 정성희, 어규식, 홍정표 : 구강안면 통증의 이해, 2판, 지성출판사, 서울, 2010년, 195-202
2. 전양현, 강수경, 정성희, 어규식, 홍정표 : 구강안면 통증; 분류, 평가 및 치료를 위한 지침, 4판, 지성출판사, 서울, 2010년, 83-100.
3. 정성창, 김영구 등 : 구강안면통과 측두하악장애, 2판. 신흥인태내셔널, 서울, 2006년, 212-242.
4. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2005;13:1153-1169.
5. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
6. Gilron I, Max MB. Combination pharmacotherapy for neuropathic pain: Current evidence and future directions. *Expert Rev Neurother* 2005;5:823-830.
7. Raja SN, Haythomthwaite JA, Pappagallo M et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59:1015-1021.
8. Watson CP, Babu N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
9. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: A review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:203-217.
10. Cohen SP, Abd S. New developments in the use of tricyclic antidepressants for the management of pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14:505-511.
11. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-227.
12. Wemickel JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2005;67:1411-1420.
13. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547-552.
14. Grabow TS, Dougherty PM. Gabapentin produces dose-dependent antinociception in the orofacial formalin test in the rat. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:277-283.
15. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of

• 참 고 문 헌 •

postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-1842.

16. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bodbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-260.

17. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2005;103:140-146.

18. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal doxidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain* 1995;60:267-274.

19. Sang CN, Boher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Efficacy and doseresponse trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053-1061.

20. Gilron I, Boher SL, Rowan MS, Smdler MS, Max MB. A randomized, controlled trial of high-dose dextromethorphan in facial neuralgias. *Neurology* 2000;55:964-971.

21. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: Analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004;63:865-873.

22. Zakrzewska JM, Lopez BC. Trigeminal neuralgia. *Clin Evid* 2006;(15):1827-1835.

23. Fromm GH, Terrence CF. Comparison of L-baclofen and racemic baclofen in trigeminal neuralgia. *Neurology* 1987;37:1725-1728.