

아편유사제(opioids)의 임상적 사용

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이 동 국

Clinical Use of Opioids

Dong Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

ABSTRACT

Opioids are the major class of analgesics used in the management of moderate to severe pain. But Health professionals, patients, and caregivers often harbor irrational fears about these drugs. As a result, opioids are often underprescribed, underdosed, taken irregularly in spite of instructions to the contrary, and stopped abruptly. Social barriers to the clinical use of opioids are now being refuted by professional organization. Nevertheless, many clinicians continue to avoid opioids in their clinical practices. Unlike nonsteroidal anti-inflammatory drugs and even acetaminophen, long-term opioid use rarely causes end-organ toxicity. New opioids delivery systems including oral controlled release, iontophoretic, implanted, and transdermal dosage forms are currently under development. Combination dosage forms of opioids with other drugs also are being investigated. Some of these new forms may make opioid analgesia easier. All pain clinicians can and should work to overcome opioid myths and misconceptions and should encourage appropriate use of opioids when they are indicated.

(J Pain Auton Disord 2012;1:1-12)

KEYWORDS

Opioids, Clinical use

서 론

아편의 진통효과는 이미 기원전 약 4,000년 전부터 알려져 왔으며 그 후 진정효과와 남용가능성도 잘 알려져 있다. 역사적으로 보아 아편유사제(opioids)의 합법적 또는 불법적 사용, 치료 효과 및 부작용, 의료적 필요 및 법적인 문제 등에 대해서는 지금도 논란이 많다. 그러나 난치성 통증에는 아편유사제가 확실한 효과가 있으므로 통증을 관리해야 하는 의료인들은 부작용과 남용 및 중독을 최소화하면서 적절한

치료효과를 얻을 수 있는 방법을 잘 알아야 할 것으로 생각한다.

본 론¹⁻¹⁴

1. 아편유사제 사용의 장벽

통증치료에 있어 아편유사제 사용에 대해서는 이 약에 대한 사회통념상 부정적 인식, 불충분한 지식, 부적절한 태도,

Received: August 27, 2012 / Revised: August 27, 2012 / Accepted: August 27, 2012

Address for correspondence: Dong Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, 3056-6 Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4267, Fax: +82-53-654-9786, E-mail: dklee@cu.ac.kr

또는 법적 및 사회적 규제 등이 큰 장벽으로 작용한다. 아편 유사제 공포증(opiophobia)이란 불합리하고 근거없는 공포로 인해 통상적으로 아편유사제를 적게 사용하려는 마음가짐을 뜻한다. 이런 자세는 의사, 간호사, 약사, 기타 건강관련 전문가 들 뿐만 아니라 환자, 보호자, 및 일반인들에서도 흔히 볼 수 있다. 아편유사제의 약리에 대한 불충분하고 부적절한 인식은 실험동물, 건강한 지원자, 및 중독자 등을 대상으로 하는 실험실 약리와 통증환자를 대상으로 하는 임상 약리 사이에 서로 견해의 차이가 있기 때문이다. 즉 통증 유무, 또는 호흡 억제, 내성, 의존, 및 중독 등 아편유사제의 부작용에 대한 공포 등에 대한 접근 자세가 서로 다르다. 그러나 WHO를 포함한 공신력있는 여러 국내외 기관 및 학회에서는 적절한 치료지침을 만들어 두고 통증치료에 아편유사제를 긍정적으로 사용할 것을 추천하고 있다.

2. 다양한 아편유사제의 임상적 특징(Table 1, 2, 3, 4, 5)

아편유사제는 보통 약효가 약한 것과 강한 것으로 나눈다. 그러나 약하고 강한 것은 절대적이 아니고 상대적이다. 만약 약한 아편유사제도 적절한 양을 주면 강한 것과 같은 효과를 볼 수 있기 때문이다. 또한 약하고 강한 아편유사제로 나누는 것은 약력학적 특성을 기초로 한 것이 아니라 임의적이 면이 있다. 그러나 이런 분류를 하는 것은 치료단계상 또한 교육적으로 약한 것을 우선적으로 쓰고 다음에 강한 것을 쓰도록 하는데 필요하기 때문이다. 또한 내적 활동에 따라 기능적으로 완전 작용제(agonist), 부분 작용제, 작용제-길항제(antagonist), 및 완전 길항제 등으로 나누기도 한다.

1) 약한 아편유사제

(1) Codeine phosphate

Codeine는 자연적으로 생기는 아편 알칼로이드로 국제적으로 약한 아편유도제의 표준이 되는 약이다. 이 약은 간에서 대사되며 2-10%가 morphine으로 전환된다. Codeine의 경구 생체이용률은 다양하며 복용후 작용시간은 4-6시간이다. 매 4시간마다 30-120 mg 처방하며 변비가 흔한 부작용이다. codeine 30 mg은 진통효과가 거의 없으나 paracetamol 같은 비아편유도제를 혼합하면 진통효과가 증가한다.

Table 1. Classification of opioids

World Health Organization	Functional
Weak opioids	Full agonists
· Codeine	· Morphine
· Dihydrocodeine	· Fentanyl
· Dextropropoxyphene	· Hydromorphone
· Tramadol	· Codeine
	· Methadone
Strong opioids	· Tramadol
· Morphine	· Meperidine (Pethidine)
· Methadone	
· Fentanyl	Partial agonists
· Hydromorphone	· Buprenorphine
· Meperidine (Pethidine)	· Pentazoxine
· Oxycodone	· Butorphanol
· Buprenorphine	
· Levorphanol	Agonists-antagonists
· Dextromoramide	· Nalbuphine
	· Nalorphine
	Full antagonists
	· Naloxone
	· Naltrexone
	· Alvimopan (ADL 8-2698)

Table 2. Opioid receptors and clinical actions

수용체	작용
Mu(μ)	
Mu1	척추상부 진통
Mu2	척추진통, 호흡억제, 위통과 지연, 가려움증, 구역, 구토, 심혈관 초과, 신체적 의존, 다행감
Kappa(κ)	
Kappa1	척추진통, 이뇨, 진정, 축동
Kappa2	남용가능성 낮음
Kappa3	척추상부 진통
Delta(δ)	μ 수용체 활동 조성, 척추진통
Sigma(Σ)	진통작용 없음, 불쾌감, 과다 근육긴장증, 호흡 및 혈관운동 촉진, 동공확대

(2) Dihydrocodeine

이 약은 codeine의 반합성 유도체로 dihydromorphine으로 대사되는 것과는 상관없이 진통효과를 보인다. 진통효과는 codeine보다는 약간 높으나 ibuprofen 200 mg 또는 diclofenac 50 mg보다는 낮다. 장기 사용시 codeine보다 장점은 매 12시간마다 쓸 수 있는 서방정이 있다는 것이다.

(3) Dextropropoxyphene

이 약은 구조적으로 methadone과 비슷한 합성 아편유사제이다. 복용하면 흡수는 잘 되지만 생체이용률을 예측하기 힘

들다. Dextropropoxyphene이 간에서 대사될 때 만들어지는 norpropoxyphene은 경련을 일으킬 수 있다. 작용시간이 길기 때문에 6-8시간마다 50-100 mg을 준다. codeine보다는 진통효과가 높다. 아편유사제의 흔한 부작용 외에도 혼 동 또는 환각을 보일 수 있으며 노인에서 고용량을 쓰면 경련을 일으키기도 한다.

Table 3. Approximate oral bioavailability of commonly used opioids

Opioid	Approximate oral bioavailability (%)
Hydromorphone	20
Morphine	30
Diamorphine	30
Meperidine (Pethidine)	30
Codeine	60
Oxycodone	60
Levorphanol	70
Tramadol	80
Methadone	80

Table 4. Equianalgesic doses

Opioid	Oral equianalgesic dose (mg) compared with oral morphine 10 mg
Morphine	10
Meperidine (Pethidine)	100
Codeine	90
Dihydrocodeine	60
Tramadol	50
Nalbuphine	10
Oxycodone	7.5
Levorphanol	2
Hydromorphone	2
Butorphanol	2
Oxymorphone	1.5
Methadone	1
Buprenorphine	0.3

Table 5. Commonly used opioids

Generic name	Trade name	Equianalgesic dosage [*]		Average adult dosage	
		Oral	Parenteral	Oral or transdermal	Parenteral
Codeine		30 mg q 3-4h	10 mg q 3-4h	30 mg q 3-4h	10 mg q 3-4h
Fentanyl patch	Duragesic	NA	NA	25 µg/h patch q72h	NA
Hydrocodone	Lortab, Lorcet	NA	NA	10 mg q 3-4h	NA
Hydromorphone	Dilaudid	7.5 mg q 3-4h	1.5 mg q 3-4h	6 mg q 3h	1.5 mg q 3-4h
Meperidine	Demerol	300 mg q 2-3h	100 mg q 3h	200 mg q 3h	100 mg q 3h
Methadone	Dolophine	20 mg q 6-8h	10 mg q 6-8h	10 mg q 6-12h	5 mg q 8-12h
Morphine		30 mg q 3-4h	10 mg q 3-4h	30 mg q 3-4h	10 mg q 3-4h
Morphine SR	MS Contin	NA	NA	15 mg q 12h	NA
Oxycodone	Percocet	NA	NA	5 mg q 3-4h	NA
	OxyContin	NA	NA	10 mg q 8-12h	NA

^{*} Equianalgesic dosage means the dose of different narcotics needed to achieve the same analgesic effects. The middle two columns of the table indicate that, for instance, 7.5mg of oral hydromorphone every 3 hours may have analgesic effects equal to those of 1.5mg of intravenous hydromorphone every 3 to 4 hours or 30mg of oral morphine every 3 to 4 hours. NA, not applicable/available; SR, sustained-release formulation.

(4) Tramadol

이 약은 진정한 의미에서는 아편유도제가 아니지만 아편유도제 길항제와 monoamine제의 복합효과를 가지고 있으므로 비특이적 중추작용 진통제로 분류된다. WHO에서는 약한 아편유도제로 분류한다. 복용하면 80-90%의 높은 생체이용률을 보이며 용량 의존성 진통효과를 보인다. 정맥주사하면 meperidine과 동등한 효과를 보이며 tramadol 10 mg은 morphine 1 mg과 비슷한 효과를 나타낸다. 약한 아편유도제를 분류되어 있지만 morphine보다 부작용이 적으므로 심한 통증에 사용한다. 최대 600 mg까지 써 보고 안 되면 morphine으로 바꾼다. 신경병 통증에도 효과가 있다. 호흡억제 작용은 미미하며 변비도 적으나 심한 신부전에서는 주의가 필요하다. 남용, 의존, 및 중독 가능성은 아주 낮다. 그러나 다른 아편유도제와 같이 오심 및 구토는 흔하다.

2) 강한 아편유사제

(1) Morphine

Morphine은 아편유도제 치료의 기준이 되는 약으로 최근까지 전세계적으로 가장 흔히 처방되던 아편유도제이다. 이 약은 빨리 분비되는 형태와 천천히 분비되는 형태, 현탁액, 알약, 캡슐, 경막외 및 척수강내 주입 등 다양한 경로로 줄 수 있다. 그러나 복용하면 생체이용률이 10-45% 일 정도로 다양하므로 쉽게 사용하기가 어렵다. 장기간 쓰다보면 활성 대사체인 morphine-6-glucuronide가 만들어져 추가진통을 일으키지만 morphine-3-glucuronide도 만들어져 부작용이 생긴다. 특히 신장기능에 이상이 있으면 처방시 주의해야 한다. 장기치료시는 서방정을 쓰며 특히 24시간 지속형을 쓰면 혈장농도 변화가 줄어든다. 서방형 현탁액도 널리 쓰인다. 수술 후 진통을 위해서는 근육주사를 한다.

(2) Oxycodone

Oxycodone은 thebaine의 반합성 유도체로 최근 morphine과 tramadol을 제치고 널리 쓰이고 있는 아편유도제이다. 이런 이유는 물론 morphine에 필적하는 진통효과도 있지만 morphine이란 용어를 쓰지 않는다는 점이 보건의료종사자나 일반인들에게 호감을 받았기 때문이라고 생각된다. 또한 60% 생체이용률은 morphine 보다 높으며 morphine에서 문제가 되는 대사상 이유도 없기 때문이다. 신경병 통증에 써도 삼

환계 항우울제 정도의 효과를 보인다. 일부에서는 morphine에 비해 가려움이나 환각 같은 부작용도 적다고 한다.

(3) Methadone

반합성 아편유사제로 생체이용률이 60-95%이 높고 약효가 강하면서 작용시간이 길다는 이유로 아편유사제 중독에 대해 유지(maintenance) 약제로 쓰인다. 그 외에도 저렴하며 활성 대사체가 없고 NMDA 수용체에 길항제로 작용하며 serotonin 재흡수 억제제 기능이 있고 간과 신장기능이상인 methadone 배설에 영향을 주지 않으므로 암성 또는 만성 통증에 널리 쓰인다. 그러나 반감기가 길므로 혈장내에 안정된 일정한 농도가 되기 위해서는 약 10일 이상 걸린다. 최근까지도 morphine에 비해 methadone의 약효가 평가절하되어 있었다. 그러나 methadone은 아편유사제 순환사용시 morphine으로 인한 부작용을 대체할 수 있는 약이다. 특히 신경병 통증, 아편유사제의 의한 무해자극통증 및 통각과민에도 효과가 있다.

(4) Fentanyl

이 약은 강력한 mu 작용제로 초기에는 강력한 효과 및 빠르고 짧은 작용시간 등으로 인해 정맥마취제로 사용되었으나 그 후 수술전후 진통에 쓰이다가 피부와 점막을 통과하는 제제가 개발되면서 암성 및 만성 통증에 널리 쓰이게 되었다. fentanyl의 특성인 높은 지질 용해성, 작은 분자량, 및 강력한 효과 등이 피부와 점막을 통하는 제제로 사용하기에 이상적이었다. 이 약은 피부를 통과해도 92%에서는 변하지 않고 전신 순환하며 12-24시간 지나야 최고 혈장농도에 도달하고 부작용을 떼도 24시간 가까이 피부하에 성분이 남아 있다. 특히 암환자나 만성 통증에서는 서방형 morphine보다 변비나 기타 부작용이 적으므로 fentanyl 피부제제가 선호된다. 경구 점막으로 주면 5-15분 만에 효과가 나타나며 22분 지나야 최고 혈장농도에 도달한다. 불과 혀밑에서 흡수될 때 생체이용률은 약 50%이다.

(5) Hydromorphone

반합성 아편유도제로 중등도부터 심한 통증에 morphine 대신에 쓸 수 있는 약이다. 경구, 정맥, 및 직장(rectal)으로 줄 수 있다. 경구로 주면 morphine보다 3-5배 약효가 강하고 정

맥으로 주면 8.5배 더 강하다. 작용시간은 3-4시간이며 서방형도 있다.

(6) Diamorphine

3,6-diacetylmorphine으로 보통 heroin이라고 알려져 있다. 이 약은 어떤 경로로도 잘 흡수되며 지질 용해성이 높으므로 혈액-뇌장벽도 쉽게 통과하기 때문에 남용하는 사람들이 흔히 사용한다. 치료목적으로 쓰이는 일은 아주 적으며 전신적 효과로 보아도 morphine보다 장점이 없다. 그러나 생리화학적 특징으로 보아 중추신경계에 주입하기는 좋은 약이다.

(7) Buprenorphine

Thebaine의 반합성 유도제로 부분적으로 mu 수용체의 작용제이며 kappa 수용체의 길항제이고 delta 수용체의 약한 작용제이다. 임상적 적용에 대해서는 아직도 연구가 진행중이다. 혀 밑으로 주면 30분 내에 작용이 시작하고 6-9시간동안 진통효과를 보인다. 암성 통증에서 tramadol 치료와 비교해 보면 효과는 적으며 부작용은 더 심하다.

(8) Meperidine (Pethidine)

이 약은 반합성 아편유도제로 많은 부작용에도 불구하고

아직도 쓰이고는 있으나 새로운 약들이 개발됨에 따라 이용이 많이 줄어들고 있는 상태이다. 이 약은 높은 지질친화성으로 인해 약에 대한 의존성이 높다. 대사체인 normeperidine은 신경독성 중추신경계 자극제로서 고용량으로 장기간 쓰거나 신부전에서 쓰면 초조(agitation), 진전, 근간대경련(myoclonus), 및 전신 발작 등을 일으킨다. 약효는 morphine보다 8-10배 약하고 경구흡수도 불규칙적이며 작용시간도 2-3시간으로 짧다.

(9) 기타 강한 아편유사제

Dextromoramide는 짧은 시간 작용하는 아편유도제로 morphine을 사용하기 힘든 환자에게 쓸 수 있는 진통제이다. 그러나 만성 통증에는 도움이 안된다. Levophanol은 methadone처럼 긴 반감기를 가지며 매 6시간마다 2 mg 복용부터 시작하지만 반복사용시 체내 축적되어 심한 수면을 일으킨다.

3. 아편유사제의 사용방법

아편유사제는 다양한 경로로 사용할 수 있으며 각 경로마다 장단점과 적응증 및 금기증이 있다. 급성 및 만성 통증을

Table 6. Advantages and disadvantages of different routes of opioid administration

Method of administration	Advantages	Disadvantages
Oral	Convenient for staff and patients Inexpensive Simple	Absorption slow and variable Impractical after surgery due to risk of vomiting and delayed gastric emptying Problem with first-pass metabolism of morphine
Intramuscular	Convenient for staff Inexpensive	Absorption slow and variable Uncomfortable for patients
Rectal	Feasible when oral or parenteral administration not possible Useful children	Absorption slow and variable Cultural objections in some countries
Intravenous infusion	Administration simple Guaranteed absorption	Risk of respiratory depression and hypoxia Risk of malnutrition with infusion pump Requires careful monitoring
IV bolus (titrated effect)	Enables individualization of therapy Inexpensive	Staff training required Strict monitoring (labor intensive)
Patient-controlled analgesia (PCA)	High patient satisfaction Enables individualization of therapy	Expensive equipment Risk of malfunction/error Staff training required Strict monitoring (labor intensive)
Peripheral nerve blocks	Excellent analgesia Superior to other methods No cardiovascular or respiratory problems	Requires skilled anesthesiologist

잘 조절하기 위해서는 가장 효과적으로 쓸 수 있는 약제투입 경로를 신중하게 선택해야 한다(Table 6).

1) 경구

경구투여는 쉽게 할 수 있고 스스로 조절이 가능하며 경비도 적게 들기 때문에 WHO에서도 권장하는 방법이다. 대부분의 아편유사제는 경구투여가 가능하며 또한 통증을 장시간 치료하기 위한 서방형도 있다. 그러나 각 약제마다 또는 개개인마다 생체이용률이 다르다는 점을 염두에 두어야 한다. 만약 의식이 없거나 협조가 되지 않거나 또는 삼키기가 힘든 경우에는 코위영양관(nasogastric tube)을 통해 투여한다.

2) 직장(rectal)

직장으로 주는 것은 오심, 구토 또는 다른 이유로 인해 경구투여가 힘들 때 사용한다. 직장으로 주면 전신 및 문맥순환(portal circulation)으로 흡수된다. 암성 통증에서는 흔히 morphine을 직장으로 준다.

3) 설하(sublingual)

혀 밑으로 주는 것은 간대사를 피하는 방법이다. 설하 투여는 지질용해성이 높은 약을 주면 흡수가 잘 되는 방법이다. 설하투여시 morphine의 생체이용률은 18%지만 fentanyl은 51%이고 methadone은 34%이다. 따라서 morphine을 설하투여하면 효과가 적다. 점막을 통과하는 fentanyl citrate와 설하 buprenorphine이 흔히 쓰인다.

4) 코안(intranasal)

현재까지 이 방법은 대부분 불법적 용도로 쓰였지만 다른 많은 약제에서 코안으로 줄 때의 생체이용률로 미루어 보아 앞으로는 임상에서 개발가능성이 있는 방법이다. Butorphanol이 코분무형태로 쓰이고 fentanyl도 코안으로 줄 수 있는데 진통효과는 정맥주사와 차이가 없다고 한다.

5) 흡입(inhalation)

코안으로 주는 방법과 마찬가지로 흡입도 임상에서 될 수 있는 방법이다. 그러나 수술후 통증에 fentanyl을 흡입하면 부

작용이 적으면서 효과가 있고 morphine을 흡입하면 생체이용률이 55%이고 효과가 좋다.

6) 경피(transdermal)

지질 용해성이 높고 분자량이 적으며 역가가 강해야 경피투여가 가능하다. 경피투여하면 서서히 일정 농도에 도달하여 약효가 유지되다가 부착포를 제거해도 천천히 약효가 사라진다. 따라서 급성 통증이나 변동이 심한 만성 통증에서는 경피투여를 쓰기 어렵다. Fentanyl과 buprenorphine이 경피투여로 쓰인다.

7) 이온이동법(iontophoresis)

이 방법은 경피투여의 응용법으로 이온화된 상태의 약물을 전류를 통해 전달하는 것이다. 따라서 단순한 경피투여보다 신속하게 혈장농도에 도달하고 또한 전달속도를 조절할 수 있는 장점이 있어 개발중이다.

8) 피하(subcutaneous)

피하투여는 경구투여가 되지 않는 암환자에게 쉽고 안전하게 줄 수 있는 방법이다. 피하에 침이라 도관(catheter)을 통해 주사 하거나 주사기를 이용하여 투여한다. 흡수속도는 느리지만 안정적으로 투여가 가능하다. 용해가 잘되고 국소 자극이 없으며 피하로 흡수가 잘 되는 약은 이 방법으로 투여 가능하다. 그러나 환자의 불편함을 고려하여 전체 공급량은 5 ml/h이 넘지 않도록 한다. Morphine, fentanyl, 및 hydromorphone은 피하로 준다. 그러나 methadone과 meperidine은 염증반응을 일으키므로 피하투여를 하지 않는다.

9) 정맥(intravenous)

정맥주사하면 급성 통증에서 빨리 진통할 수 있다. 그러나 암성 통증이나 만성 통증에서는 장기간 정맥투여가 힘들므로 피하투여가 선호된다.

10) 근육내(intramuscular)

보통 근육주사는 정맥주사보다 선호되었다. 그러나 약물 역동학적으로 보아 덜 침습적이며 감염이나 신경손상의 위

힘이 적은 경구나 피하투여보다 장점이 없다. 또한 급성 진통에는 근육주사보다 정맥주사가 더 흔히 쓰인다. 따라서 근육투여는 이용이 많이 줄어들고 있다.

11) 신경축(neuraxial)

약물을 경막외 또는 척수로 주면 뇌척수액을 통해 뒤뿌의 젤라틴 질(substantia gelatinosa)로 전달되어 척수 아편유도제 수용체와 작용한다. 그러나 머리쪽으로도 전달되며 전신적으로도 흡수되어 약효를 나타낸다. 신경축으로 아편유도제를 단독 또는 국소 마취제나 clonidine 등과 혼합하여 투여하는 방법은 급성, 만성, 및 암성 통증 치료에 이용된다. 특히 급성 통증에서는 경막외로 아편유도제를 투여하는 것이 효과적이다. 또한 전신적으로 아편유도제를 주기 힘든 상황인 만성 및 암성 통증치료를 신경축 투여가 도움이 된다. 투여 방법은 단순한 경피도관을 이용하는 것부터 이식도관이나 주사 펌프를 이용하는 방법 등이 계속 개발중이다. 신경축 투여를 하기 위해서는 아편유사제의 물리화학적 특성이 적절해야 한다. Morphine처럼 수용성이 높으면 작용시간이 길고 피부 절을 따라 널리 퍼지게 된다. 그러나 머리쪽으로도 퍼져 중추 부작용이 나타나기도 한다. Fentanyl같이 지질친화성이 있으면 주사부위에서 쉽게 결합하므로 피부나 머리쪽으로 넓게 퍼지지는 않으나 경막외로 주면 전신적으로 흡수된다. Morphine을 경막외로 줄 때는 경구용량의 2-5%를 주고 경막 내로 줄 때는 0.5-1%정도를 준다.

4. 아편유사제의 부작용

아편유사제는 다양한 부작용을 보인다. 그러나 부작용은 약을 주는 방법, 약 종류, 투여 속도, 개인간의 차이, 다른 약과의 상호작용, 또는 투여시 감정 상태 등 여러 인자에 의해 영향을 받는다(Table 7).

1) 호흡 및 기침억제

아편유사제는 용량의존성 호흡억제작용을 한다. 따라서 아편유사제 과용때 호흡억제가 가장 흔한 사망원인이다. 호흡부전과 더불어 수면, 진정, 및 의식이 흐려지는 증상이 생긴다. 특히 아편유사제에 민감한 사람, 노인, 및 기존에 호흡

Table 7. Adverse effects of opioids

Common
· Nausea
· Vomiting
· Constipation
· Sedation
· Drowsiness
· Cognitive impairment
· Miosis
· Cough suppression
· Urinary retention
Occasional
· Hallucinations
· Mood changes
· Anxiety
· Pruritus
· Myoclonus
· Rigidity
· Dry mouth
· Gastric stasis
· Bronchoconstriction
Rare
· Respiratory depression
· Delirium
· Seizures
· Hyperalgesia
· Allodynia
· Biliary spasm
· Non-cardiogenic pulmonary oedema
· Tolerance
· Physical dependence
· Addiction

기 질환을 가지고 있던 경우에 호흡억제가 잘 생긴다. 그러나 호흡억제에 대한 내성도 생겨 대부분 호흡이 회복된다. 아마 호흡중추가 통각수용기 신호를 받아 들이는 것으로 추정한다. 따라서 통증이 호흡억제의 생리적 길항제 역할을 한다. 만약 장기간 고용량 아편유사제 치료로 잘 지내던 사람이 수술이나 신경치료로 인해 통증이 줄어들면 호흡억제가 생긴다. 따라서 통증 상태에 따라 아편유사제의 농도를 조절해야 한다. 또한 아편유사제는 연수의 기침 중추를 직접 억제한다. 특히 codeine과 diamorphine이 기침억제를 위해 쓰이는데 수술후 기침이 필요한 경우에는 주의해야 한다.

2) 오심 및 구토

아편유사제 치료시 오심과 구토는 가장 흔한 부작용으로 많은 환자들을 힘들게 한다. 특히 치료 초기에 약 2/3환자들이 이런 증상을 보인다. 이것은 아편유사제가 연수의 area postrema에 있는 화학수용체 유발구역(trigger zone)을 자극하

기 때문이다. 이런 증상은 용량 의존성으로 특히 치료초기만 잘 견디면 내성이 생긴다. 따라서 초기에 진토제를 같이 주는 것이 좋다. 그러나 진토제를 같이 복용해도 계속 구토를 보이면 다른 약으로 바꾸거나 투여방법을 변경한다.

3) 변비

아편유사제 장기 치료시 변비는 가장 흔하고 힘든 부작용이다. 이것은 말초 아편유사제 수용체가 자극된 결과 장 연동운동이 감소하고 장 분비물이 줄어 들며 괄약근 긴장도가 증가하기 때문이다. 임상적으로는 변비에 대한 내성이 거의 생기지 않는 것이 문제이다. 따라서 아편유사제 치료중에는 자주 설사제(laxative)가 필요하다. 극단적으로 가면 마약 장증후군(narcotic bowel syndrome)이 생겨 오심, 구토, 변비, 복부팽만, 및 기능적 대장폐쇄 등을 보인다. 변비는 장에 있는 mu 수용체 자극에 의한 말초 현상이므로 methylnaltrexone 같은 말초 아편유사제 수용체 길항제를 쓰기도 한다.

4) 소변정체(urinary retention)

아편유사제는 방광과 괄약근의 긴장도를 높이므로 절박(urgency)과 정체(retention)를 보인다. 특히 이런 부작용은 신경축 투여시 잘 생긴다.

5) 진정(sedation) 및 인지 장애

진정은 흔한 증상으로 특히 치료 초기에 잘 나타나지만 치료중 곧 내성이 생긴다. 술이나 benzodiazepine같은 억제제와 같이 먹으면 진정이 더 심해진다. 만약 진정이 계속 되면 다른 아편유사제로 바꾼다. 심한 진정이 생기면 용량을 20% 줄이거나 소량씩 자주 주거나 methylphenidate나 dextroamphetamine같은 정신자극제를 추가한다. 고용량을 장기간 쓰면 인지기능이 떨어질 가능성이 있다. 그러나 아편유사제 치료중 안정상태에 있으면 운전같은 일상활동을 제한할 필요는 없다. 그러나 치료를 시작하거나 용량을 20% 이상 올릴 때는 미리 인지기능저하를 주의하는 것이 좋다.

6) 환각 및 섬망

암환자에서 아편유사제 치료중 환시 및 환촉(tactile hallucination)이 생기기도 한다. 섬망은 인지기능저하, 수면 장애,

Table 8. Causes for delirium in pain treatment (in particular for cancer patients)

Non-opioid-related causes of delirium and neurotoxicity · Increased intracranial pressure · Hypoxia · Infection · Dehydration · Electrolyte imbalance · Hypercalcaemia · Metabolic disturbances · Alcohol or substance abuse · Side effects of drugs: chemotherapy, steroids, anticholinergics, antiemetics
Opioid-related causes of delirium and neurotoxicity · Use of high doses to treat incidental and neuropathic pain · Predisposing psychobehavioural factors: depression, history of addiction · Predisposing mental condition: advanced age, pre-existing cognitive impairment · Pharmacological factors: concomitant use of psychoactive drugs · Predisposing comorbidity: renal or hepatic insufficiency and failure

의식 저하, 및 심리운동기능 저하 등으로 나타난다. 섬망은 다양하게 나타나면서 원인도 많으므로 가끔 오진되어 환자 와 보호자를 힘들게 한다. 통증 치료시 섬망의 원인은 표 8과 같다.

7) 경축(rigidity), 근간대경련(myoclonus) 및 발작

아편유사제는 경축, 근간대경련, 및 발작을 일으킬 수 있다. 특히 정맥주사로 빠르게 주거나 고용량을 만성적으로 줄 때 잘 생긴다. 특히 meperidine이 이런 부작용을 잘 보이며 tramadol은 원인불명 발작을 일으키기도 한다. 이런 부작용은 용량을 많이 주면 예측할 수 없이 생긴다. 특히 이미 뇌전증이 있거나 발작 역치를 낮추는 약을 먹고 있으면 잘 생긴다. 이런 부작용이 걱정되면 불활성 대사체를 만드는 아편유사제를 쓰거나 clonazepam을 준다.

8) 가려움

가려움은 불편한 부작용으로 특히 신경축 투여시 잘 생긴다. 발생기전은 자세히 모르지만 연수 뒤뿔에 있는 mu 수용체가 자극되거나 전신적으로 투여되면 histamine 분비가 증가하기 때문이라고 추정한다. 항 histamine, 아편유사제 길항제, profolol, 및 ondansetron 등으로 치료한다. 항 histamine으

로도 치료가 안되면 hydromorphone과 butorphanol을 주거나 다른 아편유사제로 바꾼다.

9) 기타 장기에 대한 영향

아편유사제중 빈맥을 일으키는 meperidine을 제외하고는 대부분 저혈압과 서맥을 일으킨다. 특히 morphine이 저혈압을 잘 일으킨다. Morphine을 고용량쓰면 모세관 투과성이 증가하여 폐부종이 생긴다. 아편유사제를 쓰면 mu 수용체가 자극되어 면역 억제가 생긴다. 특히 morphine이 tramadol보다 더 심한 면역억제를 보인다. 만약 morphine을 척수강내로 주면 수술후 환자의 자연 살해세포의 활동을 억제한다.

10) 장기 사용시 부작용(Table 9)

(1) 내성(tolerance)

내성이란 원하는 약리역동효과를 유지하기 위해서 용량 증가가 필요한 상태를 말한다. 아편유사제 내성은 작용 기간이 짧아지고 진통, 중추신경계 억제, 및 이상행복감(euphoria) 등의 강도가 줄어 들며 치사량까지 용량증가를 필요로 하는 것으로 알 수 있다. 그러나 아편유사제의 효과에 따라 내성 발생 속도가 각각 다르다. 호흡억제는 빠르게 생기며 신속하게 회복되고 진정, 인지효과, 오심, 및 구토에 대한 내성은 천천히 생긴다. 그러나 변비와 축동에 대해선 내성이 생기지 않는다. 진통작용에 대해서는 내성이 없다. 급성 통증에서는 내성이 없으므로 통증정도에 따라 용량을 증가하면 된다. 만성 통증이나 암성 통증에서 장기 사용시도 내성이 없으므로 통증 반응을 보고 쓰면 된다. 한편 아편유사제를 사용중 통각과민(hyperalgesia)과 무해자극통증(allodynia)이 생길 수도

있다. 특히 과량의 morphine을 여러 경로로 투여하는 가운데 이런 증상이 잘 생기며 근간대경련이 동반되기도 한다. 또한 한가지 약을 반복적으로 쓰다보면 같은 계열에 속하는 다른 약에 대해서도 내성이 생기는데 이것을 교차내성(cross tolerance)이라고 한다.

(2) 신체 의존(physical dependence)

아편유사제를 갑자기 중단하거나 길항제를 주면 금단증상이 생기는 것을 의존이라고 한다. 주로 만성적으로 아편유사제를 쓸 때 생기지만 급성 투여시도 용량과 속도 및 투여 간격에 따라 금단증상이 생긴다. 금단증상으로는 초기에 하품, 땀, 눈물, 및 빈맥 등이 있고 그 후 복통, 오심, 및 구토 등이 생긴다. 보통 약을 중단 후 수시간내에 이런 증상이 생기고 2-3일 동안 가장 증상이 심하며 며칠간 증상이 지속되기도 한다. 이때 내성은 급격히 사라지며 전신 근골격계 통증과 복통이 자주 생긴다. 따라서 금단증상이 예상되면 서서히 감량하면서 경과를 본다. 중추신경계에서 자율신경 항진이 금단증상의 주요 원인이므로 clonidine을 쓰면 효과가 있다.

(3) 중독(addiction)

중독은 신체 의존이나 내성과는 다르게 심리적 의존이라고 생각된다. 중독이란 강박적으로 약을 써서 결국 신체, 심리적 및 사회적 해가 생긴 상태이다. 그러나 급성 및 암성 통증에서 치료적 목적으로 아편유사제를 쓸 때 중독이 생기는 경우는 아주 드물다. 차라리 비암성 만성 통증에서 아편유사제를 쓰다보면 문제가 심각해지는 경우가 많으며 3.2-18.9%에서 중독과 남용이 생긴다. 한편 통증치료중 아편유사제를

Table 9. Diagnostic criteria for dependence and drug abuse

Dependence (≥ 3 needed)	Abuse (≥ 1 for 12 months)
Tolerance	1) Recurrent substance use resulting in failure to fulfill major role obligations at work, school or home
Withdrawal	2) Recurrent substance use in situations in which it is physically hazardous
The substance is often taken in larger amounts for a longer period than intended	3) Recurrent substance-related legal problems
Any unsuccessful effort or a persistent desire to cut down or to control substance use	4) Continued substance use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of the substance
A great deal of time is spent in activities necessary to obtain the substance or to recover from its effects	And: Never met criteria for dependence
Important social, occupational, or recreational activities given up or reduced because of substance use	
Continued substance use despite knowledge of having had persistent or recurrent physical or psychological problems that are likely to be caused or exacerbated by the substance	

쓰다 보면 가성 중독(pseudoaddiction)도 생긴다.

5. 약물상호작용

아편유사제는 다양한 약물들과 상호작용한다. 아편유사제를 알코올, benzodiazepine, butyrophenone, phenothiazine, 수면제, 및 삼환계 항우울제와 같이 주면 진정작용이 증가한다. midazolam은 fentanyl의 효과를 떨어뜨린다(Table 10).

6. 아편유사제 사용원칙

WHO에서 정한 사용원칙은 가능한 경구 또는 비침습적인 방법으로 주고 치료반응을 보면서 용량을 조절하며 진통제 계단을 참고하여 진통제를 선택하고 유해자극이 있는 동안에는 효과적인 용량을 지속적으로 유지하며 적절한 보조제를 같이 쓴다는 것이다.

7. 특별한 경우에서 아편유사제 사용

1) 급성 통증치료

수술후, 외상, 출산, 만성 또는 암성 통증의 급성 악화, 및 기타 질병 등에서 급성 통증이 생긴다. 급성 통증은 강도가 높고 빨리 생기며 통증기간이 짧으므로 신속하게 진통효과를 보이는 약이 필요하다. 아편유사제가 이런 조건에 적절하지만 적절하지 못한 약제 선택 및 용량, 약물역동학에 대한 이해부족, 및 부작용에 대한 공포 등 때문에 자주 쓰이지 못하고 있다.

2) 투여방법(route)

비침습적인 경구투여가 가장 흔하다. 그러나 신속하고 강한 진통작용이 필요하며 약을 복용하기 힘든 경우에는 근육주사를 쓴다. 그러나 신속한 효과를 보기 힘들 때가 많으므로 정맥주사나 피하주사를 사용한다. 수술 후 빠른 진통을

Table 10. Clinically important opioid drug interactions

Opioid(s)	Interacting drug(s)	Description
Codeine	Quinidine	Inhibition of conversion to morphine; decreased analgesia
Meperidine	Monoamine oxidase inhibitors (e.g., phenelzine, tranylcypromine)	Excitatory response (including seizures, arrhythmias, hyperpyrexia, and coma; potentially fatal interaction)
Meperidine	Sibutramine	May induce serotonin syndrome
Meperidine, morphine	SSRIs	No evidence, but potential for serotonin syndrome should be considered
Meperidine	Cimetidine	Inhibition of opioid metabolism; Increased opioid effects
Methadone	Carbamazepine Erythromycin Phenytoin	Increased opioid metabolism; may induce withdrawal
Methadone, morphine	Desipramine	Inhibition of desipramine metabolism; toxicity possible
Opioids, (controlled-release) (e.g., MS Contin, Oramorph SR, OxyContin)	Metoclopramide	Earlier peak plasma concentration; increased sedation
Opioids (class)	Antihistamines (e.g., hydroxyzine, diphenhydramine)	Increased sedation
Opioids (class)	Butyrophenones (e.g., haloperidol)	Increased sedation
Opioids (class)	Tricyclic antidepressants (e.g., amitriptyline, desipramine, doxepin, nortriptyline)	Increased sedation and potentiation of opioid Induced respiratory depression
Propoxyphene	Carbamazepine	Increased carbamazepine levels, potential for toxicity
Propoxyphene	Doxepin	Increased doxepin levels, potential for toxicity
Propoxyphene	Metoprolol, propranolol	Increased plasma levels of these beta blockers

위해서 국소 마취제와 함께 경막외 투여를 하기도 한다.

3) 투여방식(mode)

급성 통증치료를 필요하면 약을 복용하게 하거나 소량을 가끔 주는 방식은 적절하지 못하다. 미리 계획된 주입장치를 통하여 증상을 보이며 짧은 간격으로 용량을 조절해 가면서 투여하면 효과적이다.

4) 약제 선택

환자의 상태와 경험에 따라 약을 선택하는 것이지 특효약은 없다. 그러나 morphine는 신장이상이 있는 경우에는 위험하므로 fentanyl를 쓰는 것이 좋고 아편유사제의 부작용이 문제가 되면 tramadol를 쓰는 것이 좋다.

5) 압통증 치료

전통적으로 압통증 치료에 morphine이 가장 흔히 쓰인다.

6) 순환 및 대체

일정기간 약을 써보고 안되면 다른 약으로 바꾼다. 너무 약하거나 강한 약을 두가지 동시에 쓸 필요는 없다. 일단 약한 약을 써 보고 나서 안되면 강한 약으로 바꾼다. 어떻게 하면 진통효과는 높으면서 진정, 혼돈, 및 변비 등 부작용은 적은 약을 선택하느냐가 문제이다. 개인에 따라 수용체 결합의 차이, 불완전한 교차내성, 및 약물역동학과 대사체의 차이 등이 다른 약효를 나타낸다. morphine을 대신하여 methadone을 쓰면 부작용이 많이 줄어 든다. 또한 각 약제간 진통효과에 차이는 있다.

7) 반응이 약한 경우

일단 견디기 힘들 정도의 부작용이 생기거나 원하는 정도의 진통효과가 있을 때 까지 약을 써 보고 반응을 평가한다. 사실 통증은 주관적이므로 아편유사제 불감(insensitivity)이란 절대적이 아니고 상대적이다. 오심, 구토, 변비, 진정, 섬망, 환각, 근간대경련 및 가려움 같은 부작용 때문에 빨리 증량이 어렵다. 아편유사제 수용체의 유전적 또는 환경적 차이, 통증의 종류, 심리상태 및 불안 등도 영향을 미친다(Table 11).

Table 11. Differential diagnosis of failure of opioid analgesia or dose escalation

Limited absorption of oral preparations
· Vomiting
· Gastric stasis
· Diarrhoea
· Short bowel syndrome
Pain poorly responsive to opioid alone
· Neuropathic pain
· Incident pain
Psychological factors
· Distress
· Anxiety
· Depression
· Deliberate sedation
· Conditioned pain behaviour
Pharmacological factors
· Opioid-induced hyperalgesia and allodynia
· Metabolite accumulation
· Drug interaction
Diversification of supplied opioids
· Illegal sale
· Use by others
· Theft
True tolerance (?)

Table 12. Guidelines for opioid therapy in chronic nonmalignant pain

- Perform a complete pain and psychosocial history and physical examination
- A single physician who sets up an agreement with the patient should be responsible for opioid prescriptions. The agreement should specify the drug regimen, the goals treatment, possible side effects, and violations that will result in the termination of opioid therapy
- The opioid analgesic of choice (preferably a sustain-release preparation) should be administered around the clock with an initial titration phase of 3-6 weeks to minimize side effects. Dosing should generally be time contingent rather than pain contingent except during the titration phase where rescue doses for breakthrough pain should be used to help determine the maintenance dose
- Incremental dosing during the titration phase should result in a graded analgesic response or at least partial pain relief. Failure to realize at least partial analgesia at initial doses may mean that the pain syndrome is unresponsive to opioid treatment
- The patient should be seen at least monthly for the first few months. At each visit the patient should be assessed for analgesia and opioid-related behavior. All of the information should be documented in the medical record
- The patient should be reminded that the goal of opioid therapy is to make the pain tolerable and perhaps to improve function as part of a comprehensive treatment program

8) 삶의 질

암 말기 통증에 아편유사제를 쓰면 고통을 줄여 환자를 편하게 해 줌으로 삶의 질이 개선된 결과 생명이 연장된다.

9) 비암성 만성 통증 관리

아편유사제는 내성과 남용 위험이 적으면서 급성 및 만성 통증에 효과가 있음이 밝혀짐에 따라 최근 비암성 만성 통증 치료에 아편유사제 사용이 점점 증가하고 있다. 치료원칙은 표 12와 같다.

결론

아편유사제의 진통효과는 이미 수천년전부터 알려져 왔다. 그러나 아직도 남용 가능성과 부작용에 대한 공포 및 부정적인 사회통념 때문에 널리 쓰이지 못하고 있다. 그러나 중등도 이상의 급성 및 만성 통증 관리에 이 약이 효과가 좋다는 것은 잘 알려져 있다. 따라서 통증을 관리해야 하는 의료진들은 이 약의 장단점과 부작용에 대해 알고 나서 임상에 적절하게 사용할 수 있어야 할 것이다. 전통적으로 아편유사제는 약효가 약한 것과 강한 것으로 나눈다. 투여방법은 다양하며 각각 장단점이 있다. 아편유사제의 부작용은 개인간이나 약제간에도 차이가 있다. 경구투여가 흔하지만 중증 급성 통증에는 정맥주사가 가장 흔히 쓰인다. 특히 만성 암성 통증 관리에는 아편유사제로 진통시켜 환자의 삶의 질을 높인다.

REFERENCES

1. Shalmi CL. Opioids for nonmalignant pain: Issues and controversy. In: Warfield CA, Bajwa ZH. *Principles & practice of pain medicine*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2004;126-137.

2. Coluzzi F, Mattia C. Antidepressants, anticonvulsants, and miscellaneous agents. In: Pappagallo M. *The neurological basis of pain*. 1st ed. New York: McGraw-Hill, 2005;559-580.
3. Schug SA, Gandham N. Opioids: clinical use. In: McMahon SB, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's textbook of pain*. 5th ed. New York: Elsevier churchill livingstone, 2006;443-457.
4. 장성호. 마약성 진통제. In: 대한통증학회. *통증의학*. 3rd ed. Korea: 군자출판사, 2007;485-514.
5. White JM, Lopatko OV. Opioid maintenance: a comparative review of pharmacological strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:1-11.
6. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
7. Zhou YL. Principles of pain management. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in clinical practice*. 5th ed. New York: Butterworth Heinemann Elsevier, 2008;910-912.
8. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10:113-130.
9. Ropper AH, Samuels MA. *Adams and Victor's principles of neurology*. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2009; 1145-1150.
10. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. *Opioids for neuropathic pain*. Cochrane collaboration, John Wiley & Sons, LTD. 2010.
11. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. *Long-term opioid management for chronic noncancer pain*. Cochrane collaboration, John Wiley & Sons, LTD. 2010.
12. Papaleontiou M, Henderson CR, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010;58: 1353-1369.
13. Rathmell JP, Field HL. Pain: pathophysiology and management. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Larry Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2012;93-101.
14. Weiss RD. Drug abuse and dependence. In: Goldman L, Schafer AI. *Cecil medicine*. 24th ed. New York: Saunders Elsevier, 2012;153-159.