

불인성 암성 통증의 비파괴적 수술

김성호 · 최병연 · 조수호
영남대학교 의과대학 신경외과학교실

Nondestructive Neuroaugmentative Surgery for Intractable Cancer Pain

Seong-Ho Kim, Byung-Yon Choi, Soo-Ho Cho

*Department of Neurosurgery,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Pain is probably one of the most common cancer symptoms. In addition to being a major source of suffering and disability, cancer pain is extremely frightening for patients and their families. The authors propose to adjust the World Health Organization (WHO) pain management ladder from its current three-step approach to a more sophisticated five-step algorithm that includes physical and psychological modalities along the entire continuum of care and adds two more steps related to neuromodulative and neurodestructive procedures once the opioids fail.

This review discusses the current surgical options for treating cancer pain, focusing on the continuous drug infusion pump currently available and briefly exploring some of the other surgical options for pain management. The introduction of intrathecal opioid administration for intractable cancer pain is considered as one of the most important breakthroughs in pain management. Morphine, the only opioid approved by FDA for intrathecal administration, has been increasingly utilized for this purpose.

Key Words: Intractable cancer pain, Morphine, Continuous drug infusion pump

서 론

암성(cancer) 통증은 매우 많은 암 환자에서
볼 수 있는 흔한 증상이다. 약물 등의 보존적

방법으로 치료가 가능한 경우가 많지만 상당수는 도움을 얻지 못하고 사망할 때까지 큰 고통을 겪는다. 암성 통증은 대부분이 통각수용기성 통증(nociceptive pain)으로 그 원인은 병이 진행하여 암조직이 주위로 침투하여 생기는 경우가 가장 많지만, 치료과정의 부작용으로도 생길 수가 있고, 심지어는 병과 직접 관계없이 변비 등으로 인해 생기는 경우도 있다.¹⁾ 암성 통각수용기성 통증은 양성 통각수용기성 통증과는 달리 병이 지속적으로 진행하여 통증이 점점 심해지고, 대부분 환자의 여명이 길지 않으며, 말기 암 환자는 전신이 쇠약하고 불면증, 우울증 등 정서적인 요소까지 문제가 되기 때문에 그 치료가 매우 어렵다. 이렇듯 통증에 관련된 요소와 병적 과정이 다양하므로 치료 방법을 선택하기 전에 통증을 일으키는 원인에 대한 정확한 진단이 요구 된다.²⁾

약물에 반응이 없거나 부작용이 생기는 경우에 환자의 상태가 허락되면 통증 수술을 고려해 볼 수 있다. 일반적으로 암성 통증의 경우는 모르핀주입술(morphine infusion)이나 신경차단수술(neuroablative operation)을 적용하는데 가능하면 비파괴적 수술 (nondestructive operation)인 약물주입술을 먼저 선택하는 것이 좋다.^{3, 4)}

1. 약물주입술(Drug infusion)

약물주입술 즉 모르핀주입술의 장점은 신경에 손상을 가하지 않는 가역적(reversible) 수술이어서 새로운 신경손상을 초래할 가능성이 적고, 파괴적 수술과는 달리 양측성 통증이나 중심성 통증을 한 번의 수술로 치료할 수도 있다. 1976년 Yaksh와 Rudy가 척수의 아편체제에 의한 진통(spinal opiate analgesia)에 대하

여 기술하였고 그 후 1981년에는 Yaksh가 실험 쥐에서 척수거미막하강(intrathecal space)에 마약제(narcotics)를 주입하여 분절성 진통(segmental analgesia)을 유발하는데 성공하였다.⁵⁾ 그 후 척추관내 혹은 뇌실내로 마약제를 주입하면 경구나 정맥주사를 통해 투여하는 용량보다 약 100배 정도 작은 양만으로도 통증을 치료할 수 있다는 것이 밝혀져 마약제의 부작용을 훨씬 줄일 수 있게 되었다.⁶⁾ 실제 모르핀 1 mg만 척수거미막하강에 주입할 경우 약 8시간 내지 12시간 동안의 진통효과가 있다. 이런 효과는 척수후각(spinal dorsal horn)과 뇌수도 관주위회색질(periaqueductal gray matter)에는 아편수용체(opiate receptor)가 존재하는데 이곳으로 약제를 직접 주입하기 때문이다.⁷⁾

급성 통증에서 척추관내로 모르핀을 주입하는 것이 국소마취제를 사용하는 것보다 좋은 이유는 운동마비(motor weakness), 교감신경 차단(sympathetic blockade), 저혈압(hypotension) 등의 부작용이 없다는 점이다. 척수거미막하강에 모르핀을 주입하면 모르핀이 친수성(hydrophilic)이기 때문에 뇌척수액에서 고농도를 유지할 수가 있고, 뇌척수액을 타고 상부로 흘러가 뇌로 퍼질 수 있다. 실제 요추관내로 모르핀을 주입하면 평균 1, 2 시간 후에 뇌의 기저 수조(basal cistern)에까지 도달 할 수 있다.⁸⁾ 그러나 전신 혈류(systemic circulation)에 흡수되는 율은 매우 낮다. 척수경질막외강에 모르핀을 주입하면 경질막(dura mater)을 통과하여야 하고 지방 침착(fat deposition)에 영향을 받아 뇌척수액에서 최고 농도에 도달하는 속도와 뇌로 퍼지는 속도가 상대적으로 느리다.^{8, 9)} 따라서 친지질성(lipophilic) 아편유사제(opioid)인 fentanyl이나 pethidine을 주입할 경

우 진통효과가 빨리 나타나고 뇌로 퍼지지는 않아 분절성 진통이 가능하다.¹⁰⁾ 그러나 경질막외로 pethidine을 주입하면 모르핀에 비해 진통 기간이 짧다. 이외에도 hypomorphine이나 methadone을 이용할 수도 있다.²⁾

모르핀주입술의 가장 큰 문제점은 약제의 내성(tolerance)이 생기는 것이다. 척수거미막하강에 모르핀을 주입하는 경우 일 년 이상 사용하면 대부분에서 내성이 생기는데 가급적 여명이 일 년 이하의 환자에서 사용하는 것이 가장 좋다.¹¹⁾ 모르핀주입술의 단점을 보완하기 위해 모르핀을 대체할 수 있는 부작용이 적은 약물들을 척수경질막외강 혹은 척수거미막하강 내로 주입하는 기술들을 이용할 수 있다.

1.1. 척추관내 모르핀주입술(intraspinal morphine infusion)

일반적으로 경부 하방에 통증이 있는 경우 척추관내 모르핀주입술을 쓸 수 있는데 이것은 척수거미막하강이나 척수경질막외강으로 모르핀을 주입하는 방법이다. 말기 암환자의 경우 비싼 지속 주입 펌프(continuous infusion pump)를 쓰는 대신 척수경질막외강에 도관(catheter)을 넣고 피하 저장기(subcutaneous reservoir)를 설치하여 그 곳을 통해 bolus injection으로 약을 주입하는 방법을 쓸 수가 있다.^{11, 12, 13)} 그러나 척수경질막외강에 주입하는 경우는 척수거미막하강에 주입하는 경우에 비해 10배 정도 많은 용량이 필요하다. 이 경질막외강 도관의 장점은 심한 신경병성 통증이 있는 경우 분절성 진통이 가능하다는 점이나 단점은 도관의 위치가 이동 될 가능성이 상대적으로 높고 경질막 섬유증(epidural fibrosis)이 생길 수 있다는 것이다.¹²⁾ 그래서 여명이 2

개월 이상인 경우에는 경질막외강 대신 척수거미막하강에 관을 넣고 피하에 지속 주입 펌프를 심어 이를 통해 약을 계속적으로 일정량씩 주입하는 방법을 사용하는 것이 낫다. 이 경우 약 1개월 마다 펌프에 약을 주사기로 다시 채워 줘야 한다. 약제 보충(refill)의 주기는 사람에 따라, 통증 정도에 따라 약의 주입 속도가 다르므로 다양할 수 있다.¹⁴⁾

약물주입술을 시행하기 전에 예비 검사를 통해 약의 효과와 약의 부작용을 확인 해야 한다. 예비 검사의 방법은 다양하나 주로 이용되고 있는 방법은 두 가지 이다.¹⁵⁾ 척수거미막하강이나 척수경질막외강에 약 3일간 12시간마다 0.5 mg 내지 1 mg의 모르핀을 주입한 후 50% 이상 통증이 호전되는지를 보는 방법과 관을 넣어 두고 지속적으로 주입하여 통증의 완화 정도를 보는 방법이다. 어느 방법이든지 통증 조절의 효과와 약제의 부작용, 즉 소변정체(urinary retention), 가려움증(itching), 구역(nausea), 호흡기능저하(respiratory depression) 등을 동시에 관찰해야 한다.¹⁶⁾

약물주입 장치는 크게 도관, 지속 주입 펌프, 연장관(extension tube) 등으로 구성되어 있다 (Fig. 1, 2). 수술은 전신마취나 부분마취 하에서 실시할 수 있는데 대부분의 환자는 전신마취를 선호한다. 환자의 자세는 옆누운 자세(lateral decubitus position)가 좋는데 이 때 펌프를 심을 부위의 복부가 위로 오게 해야 한다. 일부에서는 엎드린 자세(prone position)에서 관을 넣고 다시 자세를 옆누운 자세로 바꾸는 방법을 쓰기도 한다. 관을 넣을 척추부위의 피부에 정중절개(midline incision)를 가하여 근막 부위(fascia level) 까지 내려 간다. 펌프 넣을 부위의 피부절개는 배꼽 보다 약간 위 복부

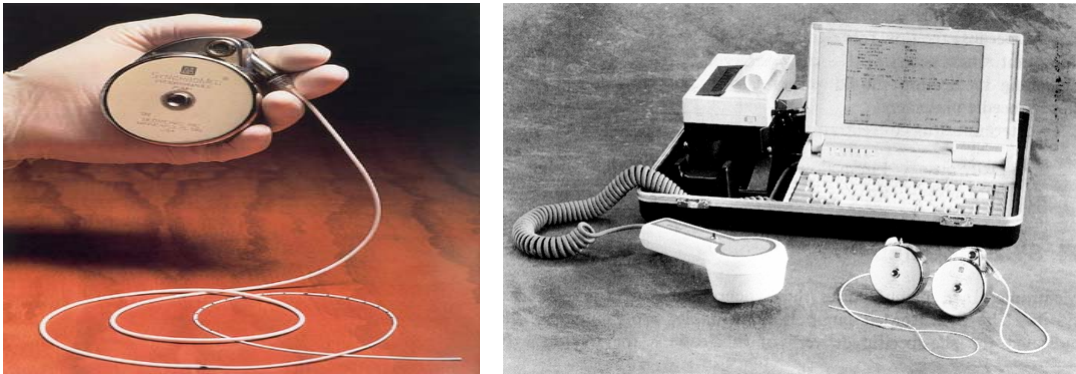


Fig. 1. Programmable infusion pump system and telemetry.

에 횡절개(transverse incision)를 가한다. 이 때 복부 절개가 너무 내려오면 수술 후 펌프가 무게때문에 아래로 처져서 골반 쪽으로 들어갈 수도 있으므로 유의해야 한다.¹⁷⁾

도관을 넣기 위해서 15 G Tuohy needle을 이용해서 천자를 시도하는데 인대와 경질막 섬유 방향에 평행되게 바늘끝경사면(bevel)이 위로 향하게 찌른다. 일단 경질막과 거미막(arachnoid membrane)이 천공되어 뇌척수액이 누출되면 바늘끝경사면을 두부 쪽으로 돌린 후 도관을 아주 부드럽게 진입시킨다. 도관의 끝이 원하는 위치에 도달하면 바늘을 빼기 전에 근막 부위에서 주머니끈 모양의 봉합(purse-string suture)을 해 둔다. 바늘을 빼낸 후 뇌

척수액이 누출되지 않게 봉합을 묶는데, 이 때 관이 막히지 않을 정도로 묶어 줘야 한다. 일단 이 과정이 끝나면 복부에 펌프가 들어갈 피하 주머니(subcutaneous pocket)를 만든다. 펌프 위 피부의 두께는 너무 얇아도 안되지만 최대 2.5 cm가 넘지 않게 하여 쉽게 저장기의 구멍(reservoir port)를 밖에서 만져서 알 수 있게 하여야 약제의 보충이 용이하다. 요부와 복부의 피부절개 사이에 터널을 만들어 연장관을 통과시킨 후 척추관내의 도관과 연결한다⁴⁾ (Fig. 3).

펌프는 심기 전에 체온에 맞게 따뜻한 물에 담아 둔다. 주로 이용되는 펌프는 두 가지 종류(Fig. 1, 2)가 있는데 하나는 일정 속도 주입

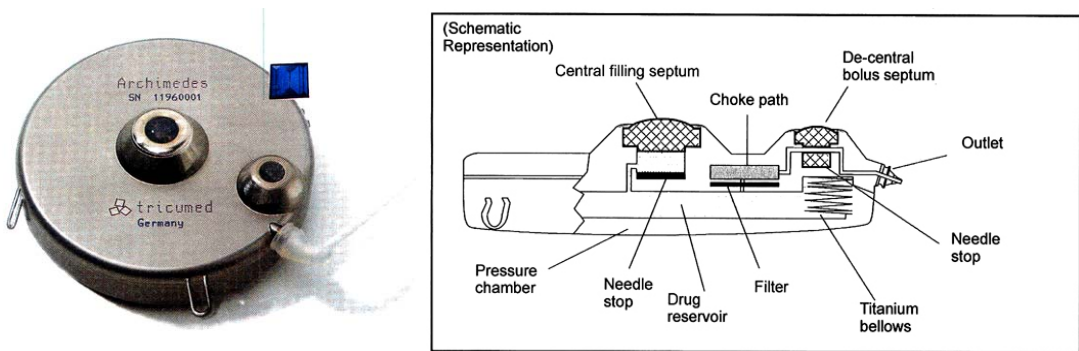


Fig. 2. Constant infusion pump.

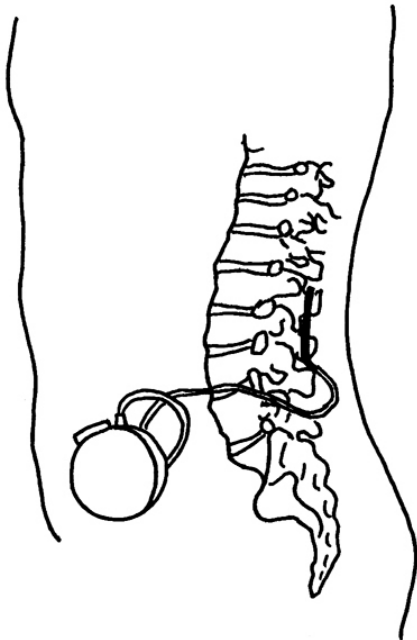


Fig. 3. Intrathecal drug infusion pump.

펌프(constant-rate infusion pump)로 저장기의 크기가 50 cc인데 주입 속도는 일정하게 조절되어 있으므로 주입되는 약의 양은 저장기내의 약제의 농도로 조절해야 한다(Fig. 4). 다른 하나는 약물 주입속도, 약의 농도, 약의 용량 등의 조절이 가능한 조절 가능 주입 펌프(programmable infusion pump)로 주입 속도는

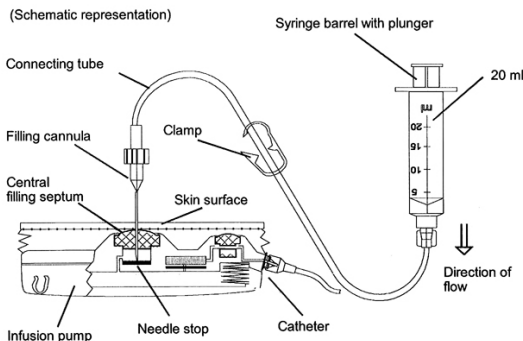


Fig. 4. Refilling of drug in the constant infusion pump system.

0.1 ml/day부터 21.6 ml/day까지 조절 할 수 있다.¹⁸⁾ 이 경우 미리 주입속도를 결정하여 조절을 해 둔 후 펌프에 약제를 채우는데 저장기의 크기는 18 ml 이다. 그러나 사용을 하다가 약을 보충을 할 경우는 12 ml 내지 15 ml정도 만 주입하여 압력이 과도하게 걸리지 않게 하는 것이 좋다. 1 mg/ml 농도의 DRUMORPH 와 10 mg/ml와 25 mg/ml 농도의 INFUMORPH 를 쓸 수 있는데, 10 mg/ml 농도액을 programmable pump로 하루에 주입할 수 있는 최소량은 1.0 mg/day이다. 이 약들은 체온에서 최소 90일은 안정적으로 유지될 수 있다. 따라서 약의 보충시기를 결정할 때 이를 고려 해야 하는데 또 한 가지 고려 해야 하는 것은 저장기에 남은 약이 최소 2.0 ml이하가 되기 전에 보충해야 한다.¹⁹⁾ 가장 위험한 순간이 초래될 수 있는 시기가 약제를 시험 주입할 때(trial dosing period)와 보충할 때이다. 이 때는 반드시 심폐소생술(resuscitation) 준비를 해두는 것이 안전하다. 보충할 때는 약 30분 정도 환자를 관찰하면 충분한데 가장 큰 합병증은 보충하는 약제가 저장기로 들어 가지 않고 측방 구멍(side port)을 통해 한꺼번에 바로 뇌척수액으로 들어 가는 경우이다. 이 경우 심하면 사망할 수도 있다. 시험주입기에는 마지막 주입 후 약 24시간 동안은 매 시간마다 맥박산소측정기(pulse oximeter)로 확인하여야 하고, vital signs과 의식 수준을 확인하여 지연성 호흡저하(delayed respiratory depression)에 대비 해야 한다.⁶⁾ 이 합병증은 모르핀이 수용성이므로 척수거미막하강에 주입하는 경우가 척수경질막 외강에 주입하는 경우보다 훨씬 위험성이 크다. 이 때 치료는 naloxone을 정맥 주사 한다. 수술의 합병증은 약제 관련 합병증과 주입

장치 관련 합병증으로 크게 나눌 수 있는데 약제 관련 합병증은 약제의 내성이 생기는 경우, 목적 된 양 만큼 주입이 되지 않는 경우, 갑자기 약물 주입이 안될 때 생기는 약제의 금단 현상 등이다.²⁰⁾ 모르핀의 부작용은 소변 장애, 가려움증, 구역, 구토, 발기부전, 무월경, 부종, 비아편제제 수용체(nonopioid receptor)에 의한 통각과민(hyperalgesia) 등이며 심한 경우 진정(sedation)과 호흡억제가 나타날 수 있다. 특히 이런 합병증이 생길 위험성이 가장 큰 시기는 약물을 저장기에 보충할 때이다. 통각과민이 naloxone으로 해결되지 않고 특히 요추도관의 끝 부분에 생긴 분절성 무해자극통증(segmental allodynia)의 경우는 0.125% bupivacaine을 모르핀과 같이 주입하면 해결할 수가 있고, 모르핀의 내성으로 인해 생긴 경우는 NMDA 수용체 길항제(receptor antagonist)로 해결 할 수가 있다.^{7, 21)} 그리고 모르핀에 과민한 경우는 모르핀 대신 sufentanil을 경질막외강으로 주입하는 방법으로 대체 할 수 있다.¹⁴⁾ 약제의 금단 증상을 막기 위해서는 경구나 정맥 주사하는 아편유사제(opioid)의 양을 점진적으로 줄여야 한다. 첫날에는 용량을 50%로 줄이고, 다음날 부터는 매일 20%씩 줄여 나간다. 만일 금단 증상이 나타나면 경구나 주사로 추가로 모르핀을 투여하여 증상을 치료 한다. Clonidine 이나 NMDA 수용체 길항제로 금단 증상을 줄일 수 있다.²²⁾

주입장치 관련 합병증은 펌프 주머니 seroma, 혈종, 피부 미란(skin erosion), 감염, 저압성 두통, 뇌척수액 누출, 신경근염(radiculitis), 거미막염(arachnoiditis), 척수 손상, 수막염(meningitis), 주입장치 손상, 주입장치 기능장애, 주입장치 폐색, 신체거부반응 (body rejection

phenomenon) 등이다.⁴⁾ 장치를 갖고 있는 환자가 MRI 검사에 안전한지에 대해서는 논란이 있어 안정성이 확립되지 않은 상태이므로 유의해야 한다. 관의 상태는 조영제를 주입 해 보아서 확인을 하고 펌프가 작동하는지는 bolus injection을 하고 45초 지나서 펌프 rotator가 90도 회전하는지를 엑스선 검사로 확인한다.¹⁵⁾

1.2. 뇌실내 모르핀주입술(intraventricular morphine infusion)

상반신의 양측성 혹은 중심성 암성 통증이 있거나 전신의 미만성 암성 통증이 있으며 여명이 1개월 내지 6개월 정도인 경우에는 척추관내 모르핀주입술 대신 뇌실내로 모르핀을 주입하는 방법을 사용할 수 있다.²³⁾ 이외에도 뇌실내 모르핀주입술을 사용할 수 있는 경우는 하반신의 통증이라도 척추관내 주입술을 사용할 수 없거나 실패하였을 때 대용으로 사용할 수도 있다.²⁴⁾ 뇌실내 모르핀을 주입하면 평균 0.6 시간 후에 뇌실내의 뇌척수액에서 모르핀의 농도가 최고에 도달하고, 평균 4.5시간 후에는 요추강내의 뇌척수액에서도 모르핀 농도가 최고조에 도달 하는 것을 볼 수가 있다.²⁵⁾ 물론 환자와 보호자의 동의가 필요하고 혈액응고장애, 수술 부위의 피부 감염, 패혈증 등이 없어야 수술이 가능하다. 수술은 부분마취 하에 제 3뇌실이나 측뇌실 전각(frontal horn)의 문로공(foramen of Monro) 주위에 도관을 넣고 피하에 Ommaya reservoir를 설치하여 주기적으로 25 G needle을 이용하여 소량의 모르핀을 주입한다.²⁶⁾ 최초에는 평균 0.3 mg(0.1~2 mg)정도로 시작하는 것이 좋고 점차적으로 늘려야 하는데 마지막에는 평균 2.5 mg(0.1~60 mg) 정도가 요구된다. 약의 용량이 증가되는

것은 약제의 내성 때문이라기 보다는 병의 진행 때문에 통증의 강도가 커지기 때문이라는 보고가 있다. 약의 주입은 훈련된 가족이나 간병인 등이 할 수 있는데 주입 전에 1~2 ml 정도의 CSF를 뽑았다가 모르핀 주입 후 다시 넣어 준다. 대개 1회에 약 0.5 mg 내지 1mg으로 하루 3회 주입하여 통증 조절이 가능한데, 주입 후 평균 20분 (5~60분) 후면 진통 효과가 나타나고 그 효과는 약 12시간 내지 60시간 지속된다.¹²⁾ Lazorthes 등이 보고한 바에 의하면 82명의 환자에서 시술하여서 평균 2.5 개월 추적했을 때 80%에서는 매우 좋은 통증 조절이 가능하였고, 실패한 경우는 2%였다. 그리고 단지 3예에서만 약제에 내성이 생겼다고 한다. 이때 통증억제는 물론 불안(anxiety)의 감소, 불면증의 개선 등의 효과도 나타난다.²²⁾ 대부분의 부작용은 척추관내 모르핀주입술 때 나타나는 것과 비슷하나 추가적으로 졸림증(somnolence)과 의식변화가 초래 될 수도 있다. 대개 부작용은 치료를 시작한 직후에 볼 수 있는데 치료를 진행하면 극적으로 사라진다. 그러나 뇌실이 좁은 경우나 다른 이유로 뇌실에 도관을 넣기 어려운 경우에는 요추강내 모르핀주입술을 대신 사용할 수도 있다.²⁴⁾

1.3. 모르핀 이외에 사용되는 약제

신경근이나 피부에 압 조직이 침투하여 생기는 통증이나 병적 골절로 인한 통증의 경우 모르핀으로 잘 해결 되지 않는다.^{18, 27)} 이런 경우 국소마취제가 도움이 되는데 국소마취제를 사용할 경우 교감신경 차단(sympathetic blockade)과 전신적 독성(systemic toxicity) 때문에 체위저혈압(postural hypotension)이 생길 수 있고 운동마비가 생길 수 있다.²⁸⁾ 그러나 많이

사용되는 bupivacaine은 저농도로 사용할 경우 운동마비가 나타나지 않고 체위저혈압도 첫 24 시간에는 나타날 수 있으나 그 후에는 안정이 되기 때문에 큰 문제가 되지는 않는다. 이외에도 amino ester 국소마취제인 butamben(butyl aminobenzoate)을 경질막외강으로 주입하면 암성 통증 환자의 장기간 진통에 도움이 되는 것으로 알려졌다. 특히 A delta 섬유와 C 섬유에만 선택적으로 작용하여 운동마비나 장 및 방광기능(bowel and bladder function)에는 영향을 주지 않는 장점이 있다. 그러나 거미막하강으로 주입하면 유착성 거미막염(adhesive arachnoiditis)이 초래 되는 단점이 있다.

일반적으로 모르핀 주입술은 신경병성 암성 통증에는 큰 효과가 없는 것으로 알려져 있다.^{11, 21)} 신경병성 암성 통증에 사용할 수 있는 약제가 비아편제제 수용체들에 작용하는 약제들로 alpha2 수용체 작용제(receptor agonist)인 clonidine과 NMDA 수용체 길항제인 ketamine, 저분자량 단백질(low molecular weight protein)인 SNX 111 등이다.^{18, 22, 29)} Clonidine은 모르핀과 상승효과(synergistic effect)가 있어 저용량의 모르핀이나 hypomorphine과 같이 척수거미막하강에 주입하거나 모르핀과 같이 경질막외강에 주입하면 효과적인 것으로 최근에 알려졌다.^{5, 7)} 이 때 사용되는 clonidine의 양은 하루 평균 44 microgram 정도이다.^{7, 30)} GABA(gamma-aminobutyric acid)가 척수에서 흥분성 신경전달물질(neurotransmitter)의 분비를 감소시키는 억제성 신경전달물질로 작용하므로 GABA A 수용체 작용제인 benzodiazepine 즉, midazolam을 척수거미막하강에 모르핀과 같이 주입하면 심한 암성 통증의 조절에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.³⁾ 이외에도 척수 후각의 아교질

(substantia gelatinosa)에는 많은 콜린성 무스카린수용체(muscarinic cholinergic receptor)가 존재하는데 무스카린작용제(muscarinic agonist)인 neostigmine을 척수거미막하강으로 주입 시 진통 효과가 있다.⁶⁾ 그리고 성장억제호르몬성 통증억제 기전(somatostatinergic pain-inhibiting mechanism)이 밝혀진 후 성장억제호르몬(somatostatin)을 척추관내로 주입하였을 때 통증이 조절되었다는 보고가 있다.³¹⁾ 그러나 성장억제호르몬의 신경독성(neurotoxicity) 때문에 실제 임상에서 장기간 사용하는 데는 제한이 있다. 대신에 성장억제호르몬의 합성 유사물질(synthetic analogue)인 octreotide를 사용하여 암성 통증의 치료에 성공하였다는 보고가 있다.^{8, 13)}

2. 세포이식술 및 유전자치료

척수에서 일어나는 통증의 기전에 대한 많은 연구가 있는 후 이를 토대로 지속적인 통증을 장기간 완화할 수 있는 수술들을 시도하기 시작하였다. 이들 중 대표적인 것이 유전자치료(gene therapy), 분자병소술(molecular lesioning), 세포이식술(cell transplantation) 등이다.^{19, 21, 24, 28, 32)}

최근 세포이식술의 발달로 진통 분자들(analgesic molecules)을 공급하는 새로운 방법이 가능하게 되었다. 크게 두 가지 종류의 세포가 이용되는데 하나는 부신수질 친크롬세포(adrenal medullary chromaffin cells)와 같은 원래 조직(primary tissue)에서 얻은 세포를 이용하거나 통증을 줄이는 신경활성 물질(pain-reducing neuroactive substances)을 분비하는 영원히 죽지 않는 생체공학적 세포들(immortalized, bioengineered cell lines)을 이용한다. 이식되어

‘cellular minipumps’의 역할을 하는 것으로 여겨기 때문에 이들을 주로 신경조직의 실질(parenchyma)보다는 거미막하강(sub-arachnoid space)에 이식을 한다. 세포이식술의 장점은 약물주입 장치로 인한 합병증이 없고 감염이 훨씬 적으며, 약물을 보충할 필요가 없고 약제로 인한 전신적 부작용이 없다는 점 등이다.¹⁰⁾

만성적으로 지속되는 통증의 기전에 대한 연구를 보면 이 기전이 매우 다양하고 복잡한 과정으로 이루어져 있어 어느 한 단계에 작용하는 단일 약제 보다는 각 단계마다 작용하는 여러 약제, 즉 ‘synergistic cocktail’을 사용하는 것이 훨씬 효과적이라고 한다.¹⁸⁾ 이런 관점에서 봤을 때 부신수질 친크롬세포는 척수 후각에 이식되었을 때 진통 효과가 있는 여러 가지 물질을 분비하므로 만성 통증(chronic pain)과 관련된 과민(hypersensitivity)을 바꾸어 놓는데 매우 좋은 카테일을 제공 한다. 이 세포가 분비하는 물질들은 met-enkephalin, epinephrine, norepinephrine, neuropeptide Y 및 이외에도 진통 효과가 있는 다양한 peptides와 neurotrophins 등이다. 초창기에는 주로 동종이식(allograft)을 시행했으나 최근에는 이종이식(xenograft)을 사용해도 그 효과는 비슷한 걸로 나타났다.³³⁾ 이종이식을 사용해도 무방한 것은 크로마핀세포가 신경능선(neural crest)에서 기원하기 때문에 항원성(antigenicity)이 낮고 중추신경계가 면역체계에서 특권지역(immunologically privileged area)이란 점 때문이다.¹⁰⁾ 그러나 실험동물에서 면역억제(immunosuppression) 이나 면역격리(immunoisolation)를 실시하여 좋은 결과를 보고한 경우도 있다.²⁴⁾

실제 임상에서 최초 보고는 1993년 Winnie 등이 발표한 것으로 2명의 성인 부신에서 얻은

수질 조직(medullary tissue)을 5명의 암성 통증 환자에게 부분 마취 하에 요추천자를 통해 척수거미막하강으로 주입하였을 때 이식 2~8 주 후에 4명에서 매우 우수한 진통효과를 얻었으며 이들이 사망하기까지 1년 이상 그 효과가 지속되었다고 한다.²³⁾ 2000년에 Lazorthes 등²⁰⁾이 보고한 바에 의하면 모르핀 펌프를 이용하다가 부작용 때문에 지속적으로 모르핀 펌프를 사용하기가 곤란한 14명의 암성 통증 환자에서 이 수술을 실시하여 5명의 환자에서는 모르핀 펌프가 필요 없어서 제거를 할 수가 있었고, 2명에서는 모르핀 양을 많이 줄일 수 있었으며, 5명에서는 사망 시까지 모르핀 양을 증가하지 않아도 괜찮았으나, 2명에서만 통증 조절을 위해 더 많은 양의 모르핀이 필요하였다고 한다.²⁵⁾

최근에는 정상 크로마핀세포의 단점을 보완하기 위해 가공된 세포들을 이용하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이론적으로는 좀 더 강력하고 많은 양의 진통제를 제공하는 세포를 만들 수 있다면 더욱 좋은 결과를 얻을 수 있다.²⁵⁾

아직까지는 제공 세포(donor cell)의 유형(type)과 양(dose), 이식된 세포(grafted cell)에 삽입(insertion) 하거나 삭제(deletion) 하는 유존자의 종류, 신체의 운반체계(physical delivery system), 이식부위(graft site), 면역억제의 방법 등에서 시술자에 따라 조금씩 다르다. 그러나 더욱 세련되고 이상적인 방법이 정립이 되면 기존 방법으로 치료가 어려운 많은 통증의 조절이 가능하고 나아가서 상당수의 경우에서 약물주입술을 대체할 수 있을 것으로 예상된다.

3. 신경자극술

암성 통증의 대부분은 암이 주위 조직으로

침투되어 생기는 통각수용기성 통증이어서 척수자극술의 대상이 되지 못한다. 그러나 만일 여명이 길고 신경병성 통증이 심한 경우에는 이 수술을 고려 해 볼 수도 있다. 예를 들면 유방암을 방사선치료로 잘 치료한 후 상완신경총의 섬유화(fibrosis)로 인해 초래된 심한 신경병성 통증이 있는 경우는 척수자극술의 좋은 대상이 될 수 있다.

암성 통증을 잘 조절할 수 있는 뇌심부자극술(deep brain stimulation)은 뇌수도주위회색질자극술(periaqueductal gray matter stimulation)과 뇌실주위회색질자극술(periventricular gray matter stimulation)이다. 33장에서 기술하였듯이 이 수술들은 시상의 체성감각부자극술(somatosensory thalamic stimulation)과는 달리 내인성 아편유사제(opioid)의 양을 증가시켜 통증을 조절함으로 특히 통각수용기성 통증에 매우 효과적이다.³⁾ 일주일간의 시험 자극에서 암성 통증이 60~100%에서 완화되었다는 보고도 있다. 신경영상 기술의 발달로 CT나 MRI 만으로도 전극을 넣을 수가 있는데 4-contact 전극의 끝이 제 3뇌실 측벽에서 1 mm 내지 3 mm 측방에, 후맛교차(posterior commissure)의 3 mm 내지 5 mm 하방에 위치 시킨다.³⁾ 그러나 뇌심부자극술을 암환자에서 사용하는데는 여러 문제점들이 있다. 말기 암환자는 대개 전신상태가 불량하고, 인지기능이 저하되어 있으며, 여명이 짧아 사용하는 기간에 비해 그 비용이 너무 비싸서 실제 임상에서 사용은 제한적이다. 일부에서는 이를 보완하기 위해 비싼 내장 발생기(internalized generator)를 사용하지 않고 시험전극을 그대로 둔채로 외부의 파발생기(external pulse generator)를 이용해서 자극을 하는 방법을 써서 비용적인 부담과

2차 수술의 부담을 덜기도 한다.

참 고 문 헌

1. Becker R, Jakob D, Uhle EI, Riegel T, Bertalanffy H. The significance of intrathecal opioid therapy for the treatment of neuropathic cancer pain conditions. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75(1):16-26.
2. Bruera E, Watanabe S, Fainsinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M, Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain* 1995 Aug;62(2):141-6.
3. Gonzales GR, Elliot K, Portenoy RK, Foley KM. The impact of a comprehensive evaluation in the management of cancer pain. *Pain* 1991 Nov;47(2):141-4.
4. Lordon SP. Interventional approach to cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2002 Jun;6(3):202-6.
5. Yu W, Hao JX, Xu XJ, Saydoff J, Haegerstrand A, Wiesenfeld-Hallin Z. Long-term alleviation of allodynia-like behaviors by intrathecal implantation of bovine chromaffin cells in rats with spinal cord injury. *Pain* 1998 Feb;74(2-3):115-22.
6. Stein C. The control of pain in peripheral tissues by opioids. *N Engl J Med* 1995 Jun 22;332(25):1685-90.
7. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: A current view of their possible interaction. *Pain* 1995 Sep;62(3):259-74.
8. Brose WG, Tanelian DL, Brodsky JB, Mark JB, Cousins MJ. CSF and blood pharmacokinetics of hydromorphone and morphine following lumbar epidural administration. *Pain* 1991 Apr;45(1):11-5.
9. Elliot K, Hyansky A, Inturrisi CE. Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. *Pain* 1994 Dec;59(3):361-8.
10. Michalewicz P, Laurito CE, Pappas GD, Lu Y, Yeomans DC. Purification of adrenal chromaffin cells increases antinociceptive efficacy of xenotransplants without immunosuppression. *Cell Transplant* 1999 Jan; 8(1):103-9.
11. Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, Onley MM, Parish KA, Wood MM, et al. Comparison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 1991 Nov;47(2):135-40.
12. Bullitt E. Treatment of cancer pain. *Contemp Neurosurg* 1994;16:15-2.
13. Mollenholt P, Rawal N, Gordh T, Ollson Y. Intrathecal and epidural somatostatin for patients with cancer-analgesic effects and post-mortem neuropathologic investigations of spinal cord and nerve roots. *Anesthesiology* 1994 Sep;81(3):534-42.
14. Follett KA, Hitchon PW, Piper J, Kumar V, Clamon G, Jones MP. Response of intractable pain to intrathecal morphine: a retrospective study. *Pain* 1992 Apr;49(1):21-5.
15. Mercadante S. The role of octreotide in palliative care. *J Pain Sympt Manage* 1994 Aug;9(6):406-11.
16. Uhle EI, Becker R, Gatscher S, Bertalanffy H. Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75(4):167-75.
17. Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 1991 Sep;75(3):452-6.
18. Unsicker K. The trophic cocktail made by adrenal chromaffin cells. *Exp. Neurol* 1993

- Oct;123(2):167-73.
19. Cejas PJ, Martinez M, Karmally S, McKillop M, McKillop J, Plunkett A, et al. Lumbar transplant of neurons genetically modified to secrete brain-derived neurotrophic factor attenuates allodynia and hyperalgesia after sciatic nerve constriction. *Pain* 2000 May; 86(1-2):195-210.
 20. Mercadante S. Intrathecal morphine and bupivacaine in advanced cancer pain patients implanted at home. *J Pain Sympt Manage* 1994 Apr;9(3):201-7.
 21. Wiley RG. Molecular murder. *Trens Neurosci* 1998 Oct;21(10):423-26.
 22. Krames ES. Intrathecal infusional therapies for intractable pain: Patient management guidelines. *J Pain Sympt Manage* 1993 Jan;8(1):36-46.
 23. Winne AP, Pappas GD, Das Gupta TK, Wang H, Ortega JD, Sagen J. Alleviation of cancer pain by adrenal medullary transplants in spinal subarachnoid space: a preliminary report. *Anesthesiology* 1993 Oct;79(4):644-53.
 24. Buchser E, Goddard M, Heyd B, Joseph JM, Favre J, de Tribolet N et al. Immunisolated xenogeneic chromaffin cell therapy for chronic pain: initial experience. *Anesthesiology* 1995 Nov;85(5):1005-12.
 25. Lazorthes Y, Sagen J, Sallerin B, Tkaczuk J, Duplan H, Sol JC, et al. Human chromaffin cell graft into the CSF for cancer pain management: a prospective phase II clinical study. *Pain* 2000 Jul;87(1):19-32.
 26. Shulman M, Joseph NJ, Haller CA. Effect of epidural and subarachnoid injections of a 10% butamben suspension. *Reg Anesth* 1990 May-Jun; 15(3): 142-6.
 27. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1995 Feb;82(2):331-43.
 28. Siegan JB, Hama AT, Sagen J. Suppression of neuropathic pain by a naturally-derived peptide with NMDA antagonist activity. *Brain Res* 1997 May;755(2):331-4.
 29. Beltrutti DP, Moessinger S, Varrassi G. The epidural and intrathecal administration of somatotrophin-release inhibiting factor: native and synthetic analogues. *Curr Rev Pain* 2000; 4(1):82-90.
 30. Kristensen JD, Svensson B, Gordh T Jr. The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes nurogenic "wind-up pain" after intrathecal administration in humans. *Pain* 1992 Nov;51(2):249-53.
 31. Lazorthes Y, Sagen J, Sallerin B, Tkaczuk J, Duplan H, Sol JC, et al. Human chromaffin cell graft into the CSF for cancer pain management. *Pain* 2000 Jul;87(1):19-32.
 32. Wilson SP, Yeomans DC. Genetic therapy for pain management. *Curr Rev Pain* 2000;4(6): 445-50.
 33. Aebischer P, Buchser E, Joseph JM, Favre J, de Thribolet N, Lysaght M, et al. Transplantation in humans of encapsulated xenogeneic cells without immunosuppression. *Transplantation* 1994 Dec 15;58(11): 1275-7.