

신경병적 통증

연세의대마취과 통증치료실

윤 덕 미

Neuropathic Pain

Duck Mi Yoon, M.D.

*Pain Clinic, Department of Anesthesiology, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea*

통증이란 조직손상의 정상결과이며 손상부위와 그 주위는 진행중인 통증의 근원지가 된다. 이런 통증은 일반적으로 치유되면서 자연스럽게 소실되게 된다. 그러나 신경계의 손상은 손상부위가 치유된 후에도 수개월 또는 수년이상 지속적인 통증을 유발하기도 한다. 이 경우 통증은 외상이나 질환에 의한 말초신경, 척수 후근, 척수, 뇌의 부분이 손상되어 발생하며 이러한 신경계의 손상의 결과 발생한 통증을 신경병성 통증이라고 한다. 또한 신경계에 뚜렷한 손상없이 유사한 통증을 나타내는 경우가 있는데(반사성 교감신경성 위축증) 이런 경우도 치유된 후 오랜 기간 통증이 지속되고 증상이 비슷하며 발견되지 않은 신경계의 기능장애에 의한다고 여겨지며, 역시 신경병성 통증으로 생각된다.

IASP(International Association for the Study of Pain)의 정의기준에 따르면 신경병성 통증은 신경계에 일차적 병변이 있거나 기능 장애에 의해 초래된 통증을 말한다.

신경병성 통증은 말초신경 손상과 중추신경손상에 의해 올 수 있으며, 말초신경손상은 말초신경의 일시적 압박이나 신전에 의해 초래되거나 다발성 신경병증, 포착성신경병증, 대상포진 같은 신경병변에 의해 초래된다. 중추신경손상은 뇌졸중, 다발성경화증, 뇌 및 척수의 외상에 의해 초래된다.

또한 말초성 신경병증은 외상이나 허혈성으로 오는 단일 신경병증과 독성, 유전성, 염증성, 대사성으로 오

는 다발성 신경병증으로 대별된다.

임 상 증 상

신경병성 통증은 흔히 진행중인 조직손상이 없는 상태에서 발생하며 특징적인 단일 증상으로 나타나지 않으며 환자에 의해 흔히 이때까지 경험하지 못한 이상한 통증으로 설명된다.

말초신경손상의 특징적인 임상소견은 감각손실이 있는 부위에 통증이 있다는 점(흔히 감각손실은 유해자극 및 온자극에 감각손실이 있는 소직경 구심성 섬유(small diameter afferent fiber)의 손상); 작열성이며 쏘는 듯한 저린 감각, 기어가는 듯한, 전기오는듯한 이상한 감각; 신경손상과 통증의 발현사이의 시간차; 털이 닿는것 같은(비침해성) 자극에 의한 통증(이질통, allodynia)이 있다는 점이다. 이런 증상은 항상 있는 것은 아니고 또한 그 자체가 신경병성 통증을 진단할 수 있는 것은 아니다.

신경병성 통증의 경우 철저한 지각 검사는 환자에게 상당한 통증을 유발할 뿐만 아니라 적절히 구사할 통증어휘를 모르므로 정확한 표현은 거의 불가능하고 이때까지 경험한 바 없는 이상한 증상으로 묘사된다.

신경병적 통증에서 볼 수 있는 비정상적인 이상감각은 질적(allodynia, paresthesia, dysesthesia), 양적(hypoesthesia, hyperesthesia, hypoalgesia,

hyperalgesia), 공간적(dyslocalization, radiation), 시간적(abnormal latency, abnormal after-sensation, abnormal summation)으로 대별될 수 있다.

통증의 발생기전

1) 말초성 기전

(1) 장애받은 신경에서의 이상발사: 말초신경이 절단되면 원위부(신경세포에서 분리된 부분)의 축삭이 변성한다.

근위부의 축삭은 단단부에서 발아와 슈반세포의 증식이 일어나서 신경종을 형성한다. 절단신경의 이상자발발사는 절단 1~2일 후부터 시작하여 10~20일 사이에 피크를 이루고 그후 지속된다. 이 이상발사는 신경종, 탈수초신경, 절단된 신경의 후근 신경세포에서 시작하는데 이 부위를 이소성 페스메카라고 부른다. 이소성 페스메카로부터의 자발발사가 자발통을 일으키는 것이 아닐까 하고 생각한다.

이소성 페스메카는 물리적자극, 허혈, 산소결핍, 염증전달물질 및 한랭 등의 자극에 용이하게 발사한다. 신경인성 통증에서 보이는 통증의 유발과 증강인자와 관계 있을 가능성이 있다. 또한 이 부위는 카테콜라민에 감수성이 높고, 신경인성통증에서 보는 교감신경기능 항진증상 및 교감신경활동에 의해 통증이 유발되므로, 신경병성 통증에 대한 교감신경차단의 유효성을 뒷받침한다.

(2) 이소성(異所性) 페스메카로부터의 내인성 리듬: 이소성 페스메카는 정상신경과 다른 반응을 한다. 이소성 페스메카는 짧은 자극에 대해서도 수 초에서 수 분 또는 수 시간에 걸쳐 발사가 일어난다. 또한 강한 발사후 잠시동안 간발응기가 된다. 이것이 카우살기아나 RSD 에서 보는 자극 중지후 에도 강한 통증이나 장시간 통증 지속후 휴지기가 있는 것과 같은 기전일 가능성이 있다.

(3) 이소성 페스메카로부터의 교차흥분: 정상 지각신경에서는 신경섬유활동이 다른 신경섬유에 영향을 미치지 않는다. 그러나 장애받은 신경은 근접한 신경을 흥분시킨다. 이런 교차 흥분은 3가지 형태가 있다.

① 신경전달물질이 매개한다는 것, 대표적인 예로 장애받은 지각신경이 카테콜라민에 대해 감수성이 예민

해져서 교감신경에서 방출된 노르아드레날린에 의해 흥분하는 것을 들 수 있다. ② 축삭끼리 직접 결합하는 것, 교감신경-지각신경, 운동신경-지각신경의 결합이 고려된다. ③ 근접한 손상 받지 않은 신경군의 활동이 장애받은 신경의 자동발사를 증가시키는 것, 이런 교차흥분에 의해 발생하는 이상흥분은 이질통, 감각이상 등의 원인이 된다.

2) 중추신경계의 기전

(1) 구심성 임펄스에 의한 중추신경계의 변화:

① 중추신경계의 흥분성의 항진; 무수신경의 자극(침해자극)에 의해 자극 중지 후에도 중추신경계의 흥분 및 피자극성의 항진이 장시간 지속된다. 이런 구심성 임펄스에 의해 일어나는 장시간 지속성 중추신경계의 흥분이 만성통의 발생과 관계 있는 것이 아닐까 생각된다.

중추신경계의 변화는 침해수용섬유에서 방출되는 P 물질 등의 신경펩티드 및 흥분성 아미노산에 의한 척수후각의 WDR 침해 수용뉴런에 있는 NMDA 수용체 등의 활성화에 의한다는 사실이 만성통과 관계있다는 것이 명백해졌다.

신경손상시 무수신경을 포함한 지각신경의 일체발사(injury discharge)가 일어나서 중추신경계의 흥분성을 항진시킨다. 이 상태의 발현은 신경손상시 임펄스 도달 수 초 이내에 일어나서 수 시간 지속된다. 이것은 injury discharge가 손상직후 일어나서 수 시간 지속되는 통증의 원인이 되지만 통증의 만성화와 직접 결부되지는 않는다. 구심성 임펄스에 의한 통증의 만성화 가능성에 대해서 최근 연구가 성행하고 몇 가지 가설이 제창되고 있다. 즉 구심성 임펄스가 NMDA수용체의 활성을 매개하여 c-fos등의 유전자를 활성화 시키고 최종적으로 dynorphine등의 단백을 출현시켜 신경기능을 변화시키는 것이 관찰된다. 또한 injury discharge 후 항진된 흥분성은 지속적인 구심성 임펄스의 입력에 의해 흥분성의 항진이 유지된다고 생각된다.

상술한 구심성 임펄스에 의한 중추신경계의 흥분성의 항진은 주로 후각의 광작동 영역 뉴런에서 일어난다. 신경성 통증은 통상 통증을 일으키지 않는 촉자극에 의해 통증을 유발하는 현상(allodynia)이 동반된다. 이질통은 광작동성 뉴런의 피자극성이 항진되어

발생한다는 설이 유력하다. 광작동 영역 뉴론은 약한 자극(촉자극같은 비침해자극)부터 강한 자극(침해자극)에 반응하여 약한 자극에는 약하게 강한 자극에는 강하게 반응하는데 어느 역치 이상이 되면 활동전위를 일으켜 통증을 일으킨다. 이질통은 광작동 영역 뉴론의 피자극성의 항진에 의해 약한 자극에서도 활동전위를 일으키는 상태가 되었을때 발생한다.

② **중추신경계의 변성**; 일반적으로 구심성 임펄스가 후각세포의 변성을 일으키는 일은 없다. 그러나 전술한 만성 교액성 동물모델에서는 후각세포의 변성을 일으킨다. 신경손상시 injury discharge 및 그후 구심성 임펄스의 증가가 척수내 세포 변성을 초래한다고 생각된다. 후각신경세포의 변성은 불가역성이고 통증의 영속성에 관계하고 있을 가능성이 있다.

③ **구심성 임펄스의 소실**; 구심성 임펄스는 후각의 신경세포에 대해 흥분 및 억제작용이 있다. 신경장애에서 구심성 임펄스가 소실되면 억제효과가 약해지고 통증의 증가를 일으키는 경우도 있다. 요추마취에 의한 환지통의 증가, 또는 출현이 그 예이다.

(2) **말초신경의 변성을 동반한 중추신경계의 변화**: 축삭이 말초에서 절단되면 후근신경절도 변화가 생기고 세포변성이 일어난다.

쥐에서 좌골신경이 절단되면 3~4주간후에 후근신경절의 신경세포 20~30%가 변성된다. 신경세포변성은 축삭내 수송장애 및 신경의 손상부위에서 세포외 물질이 들어가기 때문에 일어난다고 생각된다. 말초신경의 변성은 그것에 접하고 있는 후각의 신경세포의 흥분성을 높인다(denervation hypersensitivity).

Denervation hypersensitivity가 신경인성통증의 발생에 관여하고 있다는 것은 임상 및 실험에서 시사되고 있다.

(3) **중추에서 조절기전의 이상**: 침해수용섬유는 척수후각으로 들어가서 신경섬유다발을 통해 상행하여 일부는 중뇌로 들어간다. 중뇌에서 하행성억제 신경계가 시작하고 후각세포에 대해 음성 또는 양성 되먹이기(negative or positive feed back)가 시작된다. 신경장애에 의하여 이 통증 조절 체계에 이상이 생겨서 통증이 일어날 가능성이 있다.

3) 신경인성 통증의 유전

동일신경장애에 대해서도 통증을 일으키지 않는 예

와 일으키는 예가 있다.

Devor에 의하면 신경종 모델에서 autotomy를 일으키는 형질은 상염색체 열성 유전을 한다고 하며 유전자 정보가 어떻게 발현되어 그러한 차이가 나타나는지는 밝혀져 있지 않다.

치 료

신경손상에 대한 많은 원인과 마찬가지로 서로 다른 다양한 통증 발생기전을 가지므로 임상에서는 각각 다른 기전에 따른 치료방법이 시도되어질 수 있다.

현재 다양한 방법과 약물이 치료에 이용되어지고 있으나 어떤 치료법도 만족할만한 것은 없으며 어느 한 가지 방법이 특정 환자에 유용하다거나 특정 질환에 유용하다는 결론은 얻어지지 못하고 있다. 따라서 약물 선택시 여러 시행착오를 거치면서 환자에 맞는 약물을 선택하게 된다. 임상에서 흔히 사용되는 방법은 삼환계항우울제, 세포막 안정제, 오피오이드, 국소 도포제 등이다.

1) 삼환계 항우울제

삼환계항우울제는 압, 요통, 두통 등 정서장애를 동반한 통증치료에 도움이 된다. 항우울제는 내인성 통증조절계에서 생체내 아민의 효과를 상승시킨다. 항우울제의 항콜린작용성, 및 항히스타민작용은 역시 진통효과를 나타낸다. 항우울제, 특히 Amitriptyline은 말초성 및 중추성 신경병증 환자에서 진통작용을 나타낸다. 통증이 있는 당뇨병성 신경병증에서 선택적 세로토닌 흡수차단제인 fluoxetine은 위약(placebo)보다 효과적이지 않으며 신경병증 환자에서 항우울작용은 주로 noradrenaline 재흡수억제에 의한다.

Amitriptyline은 알파 아드레날린차단작용에 의해 기립성저혈압을 일으키며, 무스카린양 항콜린작용에 의해 요저류, 기억장애, 심전도장애등을 이끈다. 또한 항히스타민 작용에 의한 진정효과가 심하다. Amitriptyline은 처음에는 10mg에서 시작하여 4일간격으로 25 mg씩 올려 치료범위의 용량까지 증가한다

Desipramine도 삼환계 항우울제이며 항콜린 효과 및 진정효과가 적다.

그외에 삼환계 항우울제는 아니지만 순수한 5HT

재흡수 억제제인 fluoxetine 은 amitriptyline 의 심각한 부작용이 거의 없다. Fluoxetine은 신경병증성 통증에는 효과가 없으나 우울증의 회복에 의해 통증의 경감을 도와준다.

2) Membrane stabilizing agent

Dilantin과 tegretol과 같은 항경련제와 리도카인 같은 심부정맥치료제가 여기에 속하며 활동전위의 시작을 차단하므로써 신경원의 흥분성을 감소시킨다.

Dilantin과 tegretol은 날카롭고 쑤시는 전기오는 것 같은 통증에 유효하다. Baclofen, clonazepam, valproate도 사용된다.

리도카인은 대상포진후신경통 및 다른 신경병증 통증에 유효하다. 세포막 안정제로서 작용부위가 어딘지 확실치 않지만 손상 받은 일차 원심성 유통기에서 발생한 이소성 임펄스는 정상적인 축색의 전도를 차단하는 것보다 낮은 농도의 국소마취제에 의해 소실된다.

Tocainamide와 mexiletine도 이런 목적으로 사용될 수 있다.

3) 오피오이드

신경병성 통증에 대한 오피오이드 치료는 논란의 여지가 있다.

신경병성 통증에 오피오이드가 감수성이 적다는 임상적 증거는 말초신경 손상 후에 척수후각에 아편수용체가 감소한다는 실험적 결과와 일치한다. 또한 다른 가설로는 비교적 또는 전체적인 오피오이드 불감성은 척수후각내의 신경펩티드 CCK합성이 증가된다는 것이다. CCK는 오피오이드 길항효과가 있으며 오피오이드의 진통효과를 길항한다.

반면에 어떤 대상포진후 신경통 환자에서는 의미 있는 제통효과가 있었다는 보고도 있다. 따라서 다른 치료에 듣지 않는 신경병성 통증의 경우 오피오이드를 사용해 보는 것이 좋겠다. Methadone, levorphanol이나 sustained release morphine 같은 장시간 지속형 오피오이드를 사용하는 것이 좋다.

4) 국소도포제

신경병성 통증의 많은 환자에서 가벼운 기계적 자극에 의해 통증을 유발한다(이질통). 이질통은 대상포진후신경통, 작열통, 외상성 단일 신경병변증에서 흔히

본다 이런 경우 capsaicin추출물을 사용한다. Capsaicin의 진통작용은 substance P 유리 및 small diameter 유통섬유의 활성화 및 활성화에 뒤이은 억제에 의한다. Capsaicin은 0.025%와 0.075%가 시판되고 있으며 대상포진후신경통 및 유방절제술후 통증에 유효하다.

아스피린이나 크로로포름의 에테르부유액은 대상포진후 신경통의 일부에서 유효하다는 보고가 있었다.

국소마취제의 국소도포도 세포막 안정화 효과에 의해 신경병증 환자의 통증치료에 이용된다.

Clonidine patch는 교감신경 유지성 통증(symptomatically maintained pain, SMP)이 있는 피부과민증 환자에게 사용되었다.

5) 기타 국소적 치료

평가 초기에 통증유발요인을 찾아내는 경우 가역적인 국소적 치료에 의해 쉽게 치료될 수 있다.

이 방법은 약물의 오랜기간 동안 전신적 투여와 그에 따른 부작용을 감소시킬 수 있다.

사지의 부종, 피부온 변화, 피부 과반응증을 보이는 SMP의 경우 진단적 교감신경차단을 하여 효과가 있으면 반복 차단하거나 신경파괴제에 의한 교감신경차단을 시행한다.

외상성 또는 포착성 신경병변성 통증의 경우 해당 말초신경의 신경용해술, 감압술, 전위술, 신경절단술 등이 도움이 될 수 있다.

경피적 전기 신경자극은 고빈도 및 저빈도 자극을 했을 때 말초성 신경병변성 통증에 유효하나 중추성 신경성 통증에는 덜 효과적이다.

6) 신경병성 통증에서 체계적인 치료접근

의료에서 증상보다는 질환의 치료가 더 이상적이다. 그러나 신경병성 통증에서는 거의 불가능하다.

Field는 신경병성 통증의 길잡이로서 Fig. 1을 추천하고 있다

포착성 신경병증에는 신경용해술, 신경전위, 신경감압술에 의해 치료될 수 있다. 흉터에 의한 기계적 견인인 경우 효과적이다.

경피적 전기신경자극(TENS)은 병소 신경손상(focal nerve injury)의 경우 손상부위의 근위부를 자극하는 것이 효과적이다.

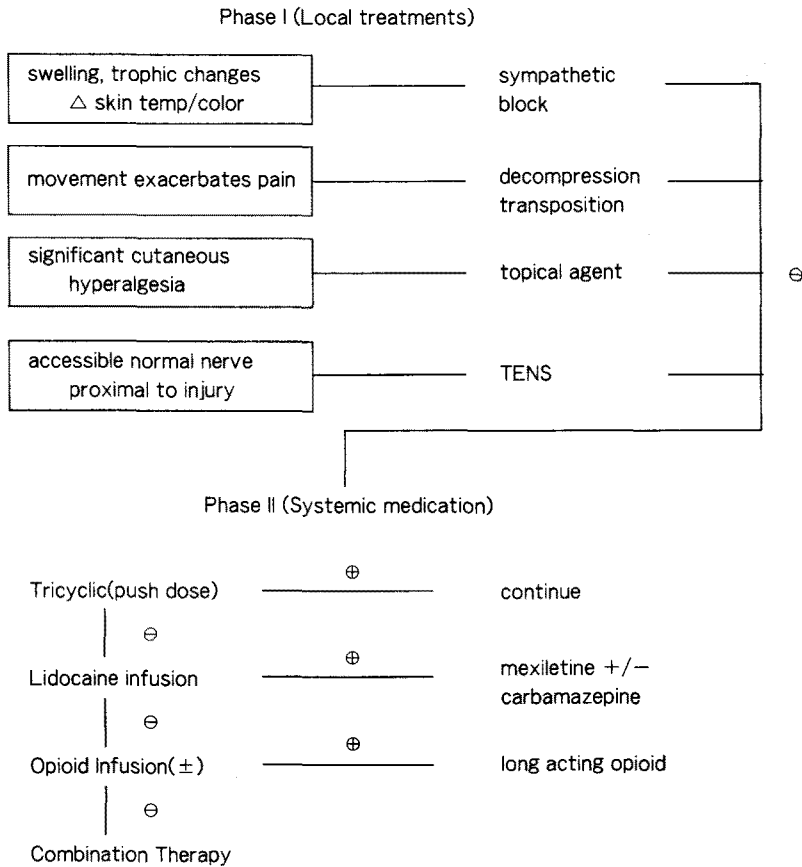


Fig. 1. 신경병적 통증의 관리지침.

피부의 통각과민, 이질통이 있는 경우, 국소마취제나 cyclooxygenase inhibitor, capsaicin의 국소도포가 도움이 된다. Focal neuropathic 통증에서 교감신경차단이 진단 및 치료 가치가 있다. Phentolamin의 정맥내 투여는 투여가 간단하므로 초기에 시도해 볼 수 있다. 별반응이 없는 경우 국소마취제에 의한 교감신경차단을 한다.

SMP의 경우 반복적인 교감신경차단에 의해 회복될 수 있다. Phenoxybenzamin, reserpine, guanethidine 등과 같은 경구용 sympatholytic도 도움이 될 수 있다.

교감신경차단이 유효하지 않은 경우 다음 단계로 삼환계 항우울제가 시도된다. 소량(10 mg)의 삼환계 항우울제에서 시작하여 적절한 제통효과를 얻을 때까지 증량한다. 종종 200 mg 이상까지 증량하게 되는데 혈

중 농도를 측정할 필요가 있다. 치료영역중 최고혈중 농도임에도 불구하고 제통효과가 없거나 부작용이 심한 경우 membrane stabilizing agent(세포막안정약)을 사용한다. lidocaine 정주를 시작해 보고 효과가 있으면 mexiletine이나 항경련제를 사용한다.

이 약에 실패한 경우 오피오이드에 대한 감수성을 검사할 목적으로 fentanyl을 사용해 본다. 만일 fentanyl에 반응이 좋으면 오피오이드 치료를 시작하는데 MS contin보다는 levorphanol이 좋다.

삼환계항우울제와 cyclooxygenase inhibitor는 상승작용이 있으므로 같이 사용해 보는 것이 좋다.

대부분의 환자는 적당한 결과를 얻기 위해 여러방법의 병용을 필요로 하며 이런 방법이 모든 경우에 도움이 되지는 않지만 어떤 지침이 될 수 있다.

7) 새로운 시도

Gamma aminobutyric acid(GABA)는 주로 억제기능을 갖는 신경전달물질이다. GABA 전달은 다른 신경병성 통증을 감소시킨다고 하나 baclofen이 삼차신경통의 치료에 사용되고 있는 것을 제외하면 clonazepam이나 baclofen이 신경병증의 통증에 유효한 것 같지는 않다.

최근에 신경병성 통증환자에서 NMDA길항제의 지주막하 투여가 시도되었다. 그 결과 통증은 다소 감소하였으나 정신적 부작용이 심했다. 케타민은 NMDA 수용체를 차단하는 마취제로서 대상포진후 신경통의 통증을 감소시킨다. NMDA수용체는 침해자극 전달에서 장시간 흥분효과를 매개한다. 그러나 이런 수용체는 통증이나 nociception과 관계없는 중추신경계에도 존재한다. 통증에 특이성이 있는 NMDA수용체의 아집단이 있는지는 알려져 있지 않지만 만일 존재한다면 NMDA 수용체 길항제가 부작용이 없는 진통효과를 나타내리라 여겨진다. 새로 발견된 신경전달물질인 산화질소(NO)는 NMDA수용체 활성화에 대한 세포반응의 매개체로서 척수의 침해자극 전달에 중요한 역할을 한다.

결 론

현재 신경병성 통증의 치료는 약물 및 비약물에 의한 치료가 있으나 만족할만한 제통방법은 없으며 효과적인 새로운 치료방법이 절대적으로 요구되고 있다.

새로운 치료방법에 대한 검증과 이때까지 사용하던 방법에 대한 효과 판단 등을 위해 이중맹검연구등이 필수적이다.

최근 신경병성 통증의 발생기전이 점차 밝혀지고 있으며 그에 따라 여러가지 약물의 사용이나 치료방법이 시도되고 있다. 자극요법이나 약리학적치료 또는 혼합요법은 중추신경계에 대한 비정상적 반응을 회복시키거나 neural plasticity에 관여하는 통증치료의 새로운 과제가 될 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Field HL. *Pain syndromes in neurology*, Butterworths, London, 1990; 286.
- 2) Field HL. *Mechanisms and management of neuropathic pain*. JNSPC 1994; 1: 371-380.
- 3) Bennett GF. *Neuropathic pain cited from Wall PD, Melzack R; Textbook of Pain. 3rd ed, Edinburgh; Churchill Livingstone 201-24.*
- 4) Coderre TJ, Vaccarino AL. *Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence*. Pain 1993; 52:259-85.
- 5) Devor M. *Neuropathic pain and injured nerve: Peripheral mechanisms*. Br Med Bull 1991; 47: 619-30.
- 6) Wall PD. *Neuropathic pain and injured nerve: Central mechanisms*. Br Med Bull 1991; 47: 631-43.