

아편유사제의 안전한 사용

고 세 일¹ · 원 영 웅² · 강 정 훈³

¹경상국립대학교 의과대학 창원경상국립대학교병원 혈액종양내과

²한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원 혈액종양내과

³경상국립대학교 의과대학 내과학교실

Safe use of opioids

Se-Il Go, MD¹ · Young-Woong Won, MD² · Jung Hun Kang, MD³

¹Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, Changwon, Korea

²Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

³Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

Background: Opioids are effective analgesics for cancer pain and refractory non-cancer pain. Although they are essential medication, problematic issues on aberrant behavior and adverse events have rapidly emerged as social problems in Korea. This study aimed to describe the mechanisms, efficacy, and adverse events, especially how to deal with opioid dependency.

Current Concepts: Opioid-induced aberrant behavior includes physical and psychological dependences (addiction), abuse, and diversion (giving prescribed opioids to another person). Most physicians are unfamiliar with how to handle patients presenting these problematic issues. Physical and psychological dependences develop through different pathophysiologic mechanisms, i.e., noradrenergic and dopaminergic pathways, respectively. Motivational enhancement therapy, psychosocial support, substitution therapy with buprenorphine, and adjunctive medications, including alpha-2 adrenergic agonist, antidepressants, and non-steroidal anti-inflammatory drugs, are the mainstay of treatment for opioid dependency. Constipation, nausea/vomiting, drowsiness/sedation, delirium, itching sensation, voiding difficulty, dry mouth, opioid-induced hyperalgesia, and respiratory depression are well-known physical side effects of opioid consumption.

Discussion and Conclusion: Research on the development history, epidemiology of opioid dependency, and its treatment are warranted to avoid an opioid crisis in Korea. Above all, thorough knowledge for physicians and patients is urgently needed.

Key Words: Analgesics, opioid; Opium dependence; Addiction medicine; Drug-related side effects and adverse reactions

Received: December 15, 2021 Accepted: December 21, 2021

Corresponding author: Jung Hun Kang

E-mail: newatp@gnu.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

아편유사제(opioids)는 주로 암 환자의 암성통증 및 일반적인 진통제에 조절되지 않는 비암성통증을 완화하기 위한 목적으로 사용되고 있다. 각종 가이드라인에서 통증을 호소하는 암 환자에게 아편유사제를 투여할 것을 권고하고 있으

며, 만성 비암성통증에 대해서도 아편유사제의 사용 빈도가 점차 증가하고 있다[1-4]. 이러한 의학적 시대 흐름에 발맞춰 아시아에서 대한민국은 일본과 더불어 아편유사제에 대한 접근성이 높고, 처방량 또한 많은 국가이다[5]. 식약처 통계 자료에 의하면 국내에서 2020년 3월부터 2021년 2월까지 1년간 의료용 아편유사제를 1회 이상 투여 받은 환자는 총 295만 명으로 전체 인구의 5.7%에 해당하였다[6]. 장기간 아편유사제를 처방 받는 비율 또한 상대적으로 높아, 국내에서 만성 비암성통증에 대해 아편유사제를 처방 받은 환자들 중 8.6%는 아편유사제를 1년 이상 처방 받았으며, 통증 여부가 불명확한 암생존자 중 4.4%는 3개월 이상 연속적으로 아편유사제를 처방 받았다[7,8].

햇볕이 강하면 그들이 질듯이 치료 목적의 사용에 따른 부작용은 불가피한 부분이다. 발생 빈도가 높은 아편유사제 관련 부작용은 변비, 오심, 구토, 진정, 졸림, 섬망, 소양감, 입마름, 배뇨장애 및 통각과민을 비롯한 기타 신경학적 부작용 등이 있다[3]. 대부분의 부작용은 내성의 발현으로 인해 점차 호전되지만, 장 연동 움직임의 저하로 생기는 변비는 지속되기 때문에 예방적으로 변비약을 투여해야 한다. 이런 신체적 부작용 이외에도 아편유사제는 환자가 처방 받은 약으로 일탈행동을 할 위험성이 상존한다. 이런 일탈행동은 다른 사람들에게 건네거나 판매하는 전용(diversion)뿐만 아니라 신체적 의존, 오남용, 중독 등을 아우르는 단어로 국내외에서 그 심각성이 대두되고 있다[9,10]. 특히 중독 문제는 심각한 사회 문제를 야기한다. 국내 마약류사범의 수는 2015년도부터 10,000명 선을 넘어섰으며, 2020년도에는 18,050명으로 크게 증가하였다[11]. 통상적으로 적발된 숫자보다도 국내에서는 28.5배 가량의 상습 마약 투여자가 있다는 연구를 감안할 때, 인구의 상당 비율이 마약 상습투여자인 것이 현실이다[12]. 또한 처방된 아편유사제가 최근 일반인, 특히 호기심이 많은 청소년에게 유통, 사용되면서 큰 사회 문제가 되고 있다.

이 논문에서는 아편유사제의 개발 과정, 안전한 사용을 위한 약리학적 기전, 사용 원칙, 그리고 아편유사제의 부작용 특히 오남용을 중심으로 최신 문헌을 정리하였다.

아편유사제의 역사

아편(opium)은 기원전부터 사용되어 왔던 것으로 알려져 있으며, 양귀비의 덜 익은 열매에 상처를 내었을 때 생기는 유액으로 만든다. 이 유액에는 morphine, codeine, papaverine과 같은 여러 성분들이 포함되어 있다. 1806년 morphine이 아편에서 처음으로 분리 추출되었고, 뒤이어 상대적으로 효과와 중독성이 낮은 codeine이 추출되었다[13]. Morphine은 이후 수술 전후 통증과 만성 통증을 조절 목적으로 널리 사용되기 시작하였다. Heroin은 morphine을 아세틸화하여 만든 것으로 20세기 초에 약품으로 개발되었으나, 그 중독성을 비롯한 위해성이 알려지면서 1924년 불법 약물로 지정되었다[14]. 20세기 초 아편의 함유물인 thebaine으로부터 oxycodone이 합성되었고, morphine의 이성질화를 통해 hydromorphone이 개발되었다[15,16]. 1939년 최초로 morphine과 완전히 다른 구조를 가진 아편유사제인 meperidine이, 1959년에는 합성 아편유사제인 fentanyl이 개발되었다[13,17]. 1990년에는 패치 제형으로 경피 흡수가 가능한 fentanyl이, 1995년 제어방출(controlled-release) oxycodone이 미국식품의약국 승인을 취득하였다. 1998년 구강점막흡수 fentanyl 제제가 미국식품의약국에서 승인된 이래로 박갈정(buccal tablet), 설하정, 비강분무제 등 다양한 제형의 fentanyl이 돌발성 암성통증을 조절하기 위한 약제로 승인되어, 국내에서도 빈번히 사용되고 있다[18].

아편유사제의 약리 기전

1960년대 이후 아편유사제는 아편유사제 수용체(opioid receptor)와 결합함으로써 약리작용을 나타낸다고 밝혀지게 되었다[19]. Enkephalin의 발견을 시작으로 20개 이상의 opioid ligands가 존재함이 알려졌고, 아편유사제 사이에 cross tolerance가 있음이 밝혀지면서 아편유사제 수용체의 세부 유형의 존재가 제기되었다[20]. 임상적으로 중요한 아편유사제 수용체의 주요 유형은 μ , κ , δ 3가지이며, 임상

Table 1. Pharmacological properties of pure opioid agonists

Opioid	Class/category	Onset of action	Half-life elimination	Main route of excretion	Major metabolites
Morphine	Phenanthrenes/ natural opiate	Oral, immediate-release: ~30 min Oral, extended-release: ~90 min Intravenous: 5-10 min	2-3 hr	Urine	M6G M3G Codeine Hydromorphone
Oxycodone	Phenanthrenes/ semi-synthetic	Oral, immediate-release: 10-30 min Oral, controlled-release: ~60 min Intravenous: 2-3 min	Oral, immediate-release: 3-4 hr Oral, extended-release: 4-5 hr Intravenous: 3-5 hr	Urine	Noroxycodone Oxymorphone
Hydromorphone	Phenanthrenes/ semi-synthetic	Oral, immediate-release: 15-20 min Oral, extended-release: 6 hr	Oral, immediate-release: 2-3 hr Oral, extended-release: 8-15 hr	Urine	H3G Norhydromorphone
Fentanyl	Phenylpiperidines/ synthetic	Rapid onset opioid: 5-10 min Transdermal: 6-12 hr	Rapid onset opioid: 4-7 hr Transdermal: 20-27 hr	Urine	Norfentanyl Hydroxyfentanyl

M6G, morphine-6-glucuronide; M3G, morphine-3-glucuronide; H3G, hydromorphone-3-glucuronide.

에서 사용되는 대다수의 아편유사제는 주로 μ 수용체를 통해 진통 효과를 나타낸다. 아편유사제 수용체는 G단백질결합수용체(G-protein coupled receptor)의 계통에 속해 있으며, 아편유사제 작용제(opioid agonist)가 아편유사제 수용체에 결합 시 분비되는 G단백질에 의해 고리일인산아데노신(cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 생성이 억제되고, 내향성칼륨통로(inwardly rectifying K^+ channel)가 활성화되며 전압개폐칼슘통로(voltage-gated Ca^{2+} channel)가 억제되면서 결국 시냅스전 말단으로부터의 통증 신경전달물질의 분비가 저해됨으로써 진통 효과가 나타나게 된다 [21-23]. 국내에서 주로 사용되는 순수 아편유사제 작용제(pure opioid agonist)들의 각각의 약리학적 및 약동학적 특징은 Table 1과 같다.

아편유사제의 사용 원칙

만성 비암성통증에서 아편유사제는 통상적인 치료에 반응하지 않는 경우에 한해, 사용에 따른 부작용 및 위험성을 상회한다고 판단될 때 최저 용량의 속효성 아편유사제부터 단기간 적용할 것이 권장되고 있다. 비암성통증 연구 대부분의 위약 대조, 무작위배정 비교 연구들은 6주 미만의 연구기간 동안 진행되었으며, 그 외의 비교 연구들도 4개월 미만의 연구기간이 계획되어 아편유사제를 장기간 사용하였을 때의 효과와 안정성은 검증되지 않았다. 최근 중등도 이상의 만

성 비암성통증을 가진 240명의 환자들에 대하여 아편유사제와 비아편유사제를 각각 12개월 적용하였을 때의 효과와 부작용을 검증하는 무작위배정 비교 연구가 진행되었다. 결과는 비아편유사제가 아편유사제군에 진통 조절 효과는 오히려 더 우수하고 부작용도 적었으며, 양 군 간에 통증으로 인한 기능 저하는 큰 차이가 없었다[24]. 따라서 만성 비암성 통증에서 아편유사제를 장기간 적용하고자 한다면, 아편유사제를 처방하기 전 환자와 치료의 목표, 득과 실, 약제 중단 가능성 및 시점에 대해 상의하여야 하며, 주기적으로 통증 강도, 통증 관련 기능 저하, 약제 관련 부작용 등을 검토해야 한다[25].

암성통증에서는 비암성통증에 비하여 아편유사제를 선제적으로 투여하는 것이 상대적으로 더 권장되고 있다. 과거에는 경증, 중등도, 중증의 암성통증에 대하여 기본적으로 각각 비아편유사제, 약한 아편유사제, 강한 아편유사제를 적용하는 단계적 접근법이 암성통증 관리의 표준 지침이었다 [26]. 현재 통증의 강도에 따라 개별적 치료 접근하는 원칙에는 변함이 없으나, 중등도 이상의 암성통증에 대해 선제적으로 강한 아편유사제의 사용을 권고하고 있다. 강한 아편유사제는 약한 아편유사제에 비해 암성통증을 더 효과적으로 완화하며 암 환자의 전반적 증상 및 삶의 질을 개선시킬 수 있기 때문이다[27]. 암성통증에서 아편유사제의 선택은 강도뿐만 아니라 통증의 성상, 환자의 기저질환 및 전신상태, 투여 가능한 경로, 약물 상호작용 등을 감안하여야 한다[1-3]. 암성통증에서 강한 아편유사제 간의 효과 비교 연구에서 약제

들 간의 큰 차이는 없다[28-30].

한 가지 약제만으로 모든 환자의 통증을 충분히 조절할 수 없는 경우도 종종 발생한다. 아편유사제를 충분히 증량했음에도 통증 조절이 안되거나 부작용으로 사용을 할 수 없을 경우에는 다른 성분으로 전환(opioid rotation)을 고려한다[31]. 암성통증의 약물 치료는 지속되는 강도의 기저 통증(background pain)과 갑자기 심해지는 돌발성 통증(breakthrough pain), 이 두 가지 성질을 고려하여 약제를 처방한다. 기저 통증에는 약효가 오래 지속되는 서방형 제제를, 돌발통을 위해서는 효과가 빠르게 나타나는 속효성 제제를 병행 투여한다. 특히 돌발통은 최고 강도에 이르는 시간이 5분 이내인 특성을 근거로 약효의 신속성이 강조되는 약들, 특히 비강이나 설하로 투여하는 fentanyl 속효성 아편유사제(rapid onset opioid)이 많이 처방되고 있다[32]. Morphine, hydromorphone은 간의 초회 통과 효과를 적용받지 않아 간기능이 저하된 환자에서 고려하고, 이에 반해 신기능이 저하된 경우에는 간으로 대사되어 독성 물질의 축적 우려가 적은 fentanyl의 적용이 고려된다.

아편유사제에 의한 신체적, 정신적 의존 문제

1. 역학적 이슈

아편유사제를 사용하는 환자들이 증가하면서 아편유사제 관련 일탈행동이 의학적 및 사회적으로 문제가 되고 있다. 이는 국내에 다양한 종류의 속효성 아편유사제가 널리 사용되면서부터 더욱 이슈화되고 있는 상황이다. 아편유사제의 오남용 문제는 가장 큰 어려움을 겪고 있는 미국을 넘어 전세계적으로 많은 나라가 함께 겪고 있는 어려움이다.

아편유사제의 오남용 문제는 공중 보건의 문제를 넘어서서 사회, 경제적으로 막대한 피해를 초래한다. 미국에서는 1999년부터 2015년까지 183,000명이 처방된 의료용 마약으로 인해 사망을 하였다[33]. 이러한 배경에는 1980년 *New England Journal of Medicine*에 아편유사제에 의한 중독 가능성은 극히 낮다는 단편의 종설이 실리면서 시작되었다. 이후 제약사가 이를 활용하여 의료인의 아편유사제 장

기 처방에 대한 경계심을 허물면서 시작되었다는 분석이 제기되었다[34]. 하지만 실제 만성 통증으로 아편유사제를 장기 복용할 때 8-12%의 환자가 약물 남용을 한다는 연구 결과가 있다[35]. 하지만 미국의 분석 결과를 우리나라에서 그대로 수용하는 것은 무리가 있어 보인다. 약물 오남용 문제는 국가별 사회, 문화적 차이, 약제 처방과 구입 등의 시스템에 따라 크게 달라질 수 있기 때문이다. 따라서 우리나라는 처방된 아편유사제에 대한 오남용 실태 조사가 선행되어야 한다. 하지만 유감스럽게도 현재까지 국내에서 처방된 아편유사제에 대한 오남용이 얼마나 되는지 실태 파악은 되어 있지 않은 상태이다. 저자들이 단일 기관 후향적 코호트 연구 방식을 통해 조사한 바에 따르면, 아편유사제를 한 번이라도 처방 받은 적이 있었던 암 환자 12,569명 중 13명(0.1%)이 아편유사제에 대한 의존 현상을 보였다. 이 중 한 명만 정신적 의존이 의심되고, 나머지 12명은 신체적 의존 증상만 있었다(unpublished data). 이는 1980년대 아편유사제에 의한 중독 현상이 드물다는 연구와 유사한 결과이고, 의료용 아편유사제로 수많은 사람들이 사망하는 미국과는 조금 다른 결과이다. 이 차이는 마약에 대해 중독된 사회 구성원이 더 많고, 이에 대한 인식이 더 느그러운 사회, 문화적 차이에서 비롯되었는지, 연구 방법의 한계에 따른 차이인지는 향후 면밀한 분석이 필요하다.

아편유사제의 무분별한 처방을 방지하기 위해 식약처에서 운영하는 마약류 쇼핑 방지 정보망(<http://data.nims.or.kr>)에서 환자의 아편유사제 투여 이력을 조회할 수 있다.

2. 아편유사제에 의한 의존 현상

아편유사제에 의한 의존은 신체적인 부분과 정신적인 부분으로 구분할 수 있으며, 서로 다른 병태생리학적 기전을 가지고 있다. 정신적 의존은 변연계 도파민 경로를 통해 일어난다. 보상 회로의 핵심 신경전달물질인 도파민은 일반적인 자극에 의해서는 일정 기간 동안 분비되며 반복적인 자극에 대해 내성이 발생되지만, 아편유사제에 의한 자극은 더욱 많은 양의 도파민을 더 장기간 분비하게 한다. 아편유사제가 장기간 투여됨에 따라 도파민 분비량과 보상적인 좋은 느낌을 유지하기 위해 점차적으로 더 많은 양의 아편유사제

를 필요로 하게 되며, 이는 환자를 아편유사제에 의존적으로 만든다[36]. 신체적 의존은 노르아드레날린(noradrenaline) 계통의 항진에 의해 유발된다. 아편유사제가 청반(locus ceruleus)의 아편유사제 수용체와 결합하여 cAMP 생성이 억제되면 cAMP에 의존적인 노르아드레날린의 분비가 감소한다. 이로 인해 아편유사제 적용 초기에 졸림, 호흡 억제, 저혈압 등의 자율신경실조증이 나타날 수 있다. 장기간 아편유사제가 투여됨에 따라 신경가소성에 의해 아편유사제 수용체의 탈감작이 일어나며 자율신경실조증은 호전된다. 이후 아편유사제 투여가 갑작스럽게 중단되거나 아편유사제 대항제(opioid antagonist)가 투여될 경우 cAMP 생성이 급증함에 따라 많은 양의 노르아드레날린이 분비되면서 교감신경계가 과활성화 되어 불안, 초조, 발한, 진전, 빈맥 등의 금단 증상이 나타나게 된다[37].

아편유사제의 점진적 감량에 따른 약제 중단 및 심리사회적 지지요법, 동기유발요법을 포함한 정신사회학적 접근이 정신적 및 신체적 의존을 치료하기 위한 기본적인 방침이다. 신체적 의존에서 나타나는 금단 증상을 조절하기 위해 알파2작용제(alpha-2 adrenergic agonist) 및 항히스타민제, 항우울제, 비스테로이드성 소염진통제, 항구토제 등을 증상에 따라 각각 사용해 볼 수 있다. 또한 신체적 의존을 해결하기 위해 기존 아편유사제를 상대적으로 의존성이 낮은 다른 계열의 아편유사제 작용제로 변경 후 가능하다면 약제를 중단하는 대체 요법을 적용해 볼 수 있다[38]. 미국을 비롯한 여러 국가에서는 부분 아편유사제 작용제(partial opioid agonist)인 buprenorphine 설하정을 통한 대체 요법이 아편유사제에 대한 신체적 의존의 1차 치료로 적용되고 있으나, 국내에서는 대체 요법은 거의 시행되고 있지 않으며, buprenorphine 패치를 통해 아편유사제에 대한 신체적 의존을 보인 10명의 암 환자들을 치료한 사례가 보고된 바 있다[10]. 현재 신체적 의존에 대한 치료제로서의 buprenorphine 패치의 효과와 안전성을 검증하기 위한 국내 2상 연구가 진행 중이다(CRIS 등록번호: KCT0005159).

아편유사제의 부작용

1. 변비

아편유사제에 의한 부작용은 변비를 제외하고는 나머지는 시간이 지나면 내성 발현이 되면서 환자가 겪는 부작용의 강도가 줄어든다. 아편유사제는 장신경계의 μ 수용체에 결합하여 위유문부 및 회맹괄약근을 수축시키며 추진성 연동운동을 저해함으로써 장 통과 시간을 지연시킨다[39]. Morphine은 serotonin 분비를 증가시킴으로써 전해질의 분비를 감소시키고 대장의 aquaporin-3 수분통로 발현 증가에 의한 수분의 장내 흡수를 촉진한다[40]. 통증 감소 효과와 달리 만성적인 morphine 투여는 위장관 운동 저하에 대한 내성을 발현하지 않는다[41]. 이로 인해 장기간 아편유사제를 투여 받는 환자들의 절반 가까이가 지속적으로 변비를 겪게 된다. 변비를 예방하기 위해 수분 및 식물성 섬유질 섭취와 규칙적인 운동을 권장하며, 자극성 하제를 병행하도록 한다. 변비가 발생, 지속될 경우 장폐색, 고칼슘혈증을 비롯한 다른 원인을 감별하고, 위장관 운동 촉진제, 삼투성 하제 등의 약제를 처방한다. 좌약 적용, 관장은 혈구감소증이 없을 때 조심스럽게 시행해 볼 수 있으며, 일반적인 치료에 반응하지 않으면 다른 계열의 아편유사제로의 전환을 고려한다. Naloxone과 같은 소량의 아편유사제 대항제(opioid antagonist)가 병합된 경구 아편유사제가 변비 예방에 효과적이지만, 기존에 아편유사제를 복용하던 환자에게서 급성 금단 증상이 발현될 수 있다[42]. 이는 교감신경계의 항진으로 발생하는 증상으로 환자는 심한 불안감과 흥분, 식은땀, 하품, 오한, 콧물, 빈맥 등을 경험한다. 치명적이지는 않고 대개 수 시간 이내 소실되는 증상이지만, 환자는 심한 고통을 호소한다. 치료는 진정 효과를 가지는 benzodiazepine, 알파2작용제인 dexmedetomidine, 아편유사제를 투여한다. 거의 알려지지 않은 부작용으로 향후 여기에 관한 연구가 필요하다.

2. 오심과 구토

장기간 아편유사제를 투여 받는 비암성통증을 가진 환자들의 20% 이상에서 오심과 구토를 경험한다[43].

Chemoreceptor trigger zone, vestibular apparatus, gastrointestinal tract에 존재하는 아편유사제 수용체의 활성화가 오심과 구토를 일으키는 것으로 제안되었다[39]. 뇌간의 area postrema에 다량 존재하는 dopamine, serotonin receptor의 활성화 또한 아편유사제 관련 오심과 구토의 기전으로 생각되고 있다[44]. 항암화학요법, 방사선요법, 뇌전이, 전해질장애, 변비 등 오심과 구토의 다른 원인이 배제된다면 dopamine antagonist (metoclopramide), serotonin antagonist (ondansetron, granisetron 등) 투여가 도움이 될 수 있다. 아편유사제 관련 오심과 구토를 경험했던 경우 항구토제의 예방적 사용도 고려할 수 있으며, 일반적인 치료에 불응성을 보일 시 재평가 및 다른 계열의 아편유사제로의 전환을 시도한다.

3. 호흡 억제

호흡 억제는 흔하지 않으나 아편유사제를 급격히 증량할 경우 및 원인 질환의 교정으로 인해 통증이 잘 조절되고 있는 상황에서 아편유사제를 투여할 시 발생할 수 있으며, 발생 시 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 호흡 억제에 앞서 진정이 선행되는 경우가 흔하므로 진정이 차츰 진행되는 경우 호흡 억제 발생 여부를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 자율신경계 조절에 관여하는 연수 내 pre-Botzinger complex의 μ 수용체 활성화에 따른 cAMP의 감소가 호흡 억제를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다[45,46]. 또한 아편유사제로 인해 serotonin receptor가 활성화될 경우 μ 수용체와 별도로 호흡 억제를 유발할 수 있다[47]. 호흡 억제가 발생할 경우 아편유사제를 중단하고, 기도 확보 및 산소 공급이 이루어져야 하며, 환자가 혈액학적으로 불안정하거나 호흡 억제가 지속된다면 naloxone 0.4 mg을 생리식염수 9-10 mL에 희석하여 30-60초마다 0.04-0.4 mg 범위 내에서 증상이 호전될 때까지 반복적으로 투여한다. 총 1 mg의 naloxone을 투여한 이후에도 호흡 억제가 지속된다면 다른 원인을 고려해야 한다. Naloxone 투여 후 급단 증상이 발현될 수 있으며, 통증이 악화되기 전 아편유사제를 재개할 시점을 조심스럽게 판단해야 한다. 호흡 수 저하가 예상되는 임종이 임박한 환자에서는 가급적 naloxone 투여를 제한한다.

4. 졸림, 진정, 섬망

졸림 및 진정은 아편유사제를 처음 투여할 때 흔하게 발생한다. 자주 의식이 저하되거나 대화 도중에도 자는 모습을 보일 경우 그리고 자극에 대한 반응이 현저히 감소할 경우 아편유사제의 감량 혹은 일시적 중단을 고려하고, 필요 시 methylphenidate나 naloxone 투여까지 감안한다[48]. Methylphenidate를 사용할 경우 저녁, 밤중에 투여하는 것은 불면증을 유발할 수 있으므로 피하도록 한다. 적절한 조치 후에도 졸림, 진정이 2-3일 이상 지속된다면 다른 원인을 감별해야 한다. 섬망은 2주 이상 아편유사제 용량이 안정적으로 유지될 경우 잘 발생하지 않는다. 아편유사제의 용량을 급격히 증가시키거나 진정 효과가 있는 약제가 병용될 경우 발생할 수 있다. 섬망의 악화 요인을 교정하고 haloperidol이나 olanzapine 등의 신경이완제 투여를 고려한다.

5. 기타 부작용

아편유사제를 투여하던 중 효과가 감소하고 기존의 병변으로 설명할 수 없는 부위의 통증, 진통제 증량 시 통증이 더욱 악화되는 경우 통각과민을 감별해야 한다. 아편유사제 대사산물의 영향, 통각과민에 관여되는 변이형 μ 수용체의 존재, μ 수용체와 다른 G-protein coupled receptor 간의 기능적 상호작용, protein kinase C gamma 및 N-methyl-D-aspartate receptor subtype의 과발현 등 여러 가지 기전이 제시되어 왔으나, 아직까지 통각과민을 유발하는 정확한 기전은 알려지지 않았다[49]. 통각과민이 의심될 경우 아편유사제의 감량 및 전환, 비약물적 통증 치료를 시행한다. 소양증은 아편유사제를 투여 받는 환자들의 10-50%에서 경험하며 치료 초기에 주로 발생하는 부작용이나 임상에서 아편유사제를 소양증의 원인으로 인지하지 못하는 경우가 많다. 항히스타민제의 적용 및 일시적인 아편유사제의 감량, 중단을 고려할 수 있다. 히스타민 분비의 증가 및 소양증의 발현과 관련된 MOR1D 수용체가 아편유사제에 의해 활성화됨으로써 소양증이 발생함이 제안되었다[50]. 그 외에 아편유사제 적용 초기에 교감신경계의 활성화 저하로 인한 배뇨장애, 입마름, 기립성 저혈압 등이 발생할 수 있어 주의를 요한다.

결론

아편유사제는 그 뛰어난 진통 효과만큼 오남용에 의한 의존 현상이라는 큰 사회 문제를 야기한다. 처방과 유통에 대한 규정을 강화, 투명화 시키는 것도 중요하겠으나, 무엇보다 의료진들이 아편유사제의 위험성을 충분히 인지하고, 의존 현상을 보이는 환자들에 대해서는 빠르게 진단하고 치료할 수 있는 능력을 갖춰야 한다. 아편유사제에 대한 정신적 중독 현상에 비해 신체적 의존 현상은 충분히 치료 가능한 상황이다. 의료진들이 스스로 아편유사제에 대한 처방 기준을 명확하게 정립하고, 부작용에 대한 대응 능력을 갖추는 노력과 내부 교육, 그리고 대국민 홍보를 지속적으로 할 때 사회는 의료계에 대한 신뢰를 지속적으로 보내줄 것이라 생각한다.

찾아보기말: 아편유사제; 약물 의존; 약물 중독; 약물 관련 부작용 및 유해반응

ORCID

Se-Il Go, <https://orcid.org/0000-0002-3025-6096>

Young-Woong Won, <https://orcid.org/0000-0001-6209-8339>

Jung Hun Kang, <https://orcid.org/0000-0001-5013-2683>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: adult cancer pain [Internet]. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network; 2021 [cited 2021 Dec 27]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413>.
2. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2021 Dec 27]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>.
3. National Cancer Center. Cancer pain management guideline. [Internet]. Goyang: National Cancer Center; 2018 [cited 2021 Dec 27]. Available from: <https://www.cancer.go.kr/docview/preview.do?uuid=718e6e53-b442-471e-b884-b49724a4a011.pdf>.
4. Nury E, Schmucker C, Nagavci B, Motschall E, Nitschke K, Schulte E, Wegwarth O, Meerpohl JJ. Efficacy and safety of strong opioids for chronic non-cancer pain and chronic low back pain: a systematic review and meta-analyses. *Pain* 2021 Jul 28 [Epub]. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002423>.
5. Cleary J, Radbruch L, Torode J, Cherny NI. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Asia: a report from the Global Opioid Policy Initiative (GOPI). *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 11:xi24-x32.
6. Korea Institute of Drug Safety and Risk Management. Big data analysis service for opioid medicines [Internet]. Anyang: Korea Institute of Drug Safety and Risk Management; 2021 [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://data.nims.or.kr/main.do>.
7. Health Insurance Review and Assessment Service. The assessment for prescription pattern of opioid analgesics in Korean patients with chronic non-cancer pain [Internet]. Wonju: Health Insurance Review and Assessment Service; 2018 [cited 2021 Nov 28]. Available from: <https://repository.hira.or.kr/handle/2019.oak/1461>.
8. Salz T, Mishra A, Gennarelli RL, Lipitz-Snyderman A, Moryl N, Tringale KR, Boudreau DM, Kriplani A, Jinna S, Korenstein D. Safety of opioid prescribing among older cancer survivors. *Cancer* 2021 Oct 11 [Epub]. <https://doi.org/10.1002/cncr.33963>.
9. Zhu W, Chernew ME, Sherry TB, Maestas N. Initial opioid prescriptions among U.S. commercially insured patients, 2012-2017. *N Engl J Med* 2019;380:1043-1052.
10. Go SI, Kim JH, Lee GW, Kang JH. Successful treatment with transdermal buprenorphine patch in opioid-dependent cancer patients: case series. *Korean J Hosp Palliat Care* 2018;21:152-157.
11. Prosecution Service. White paper on opioid-related crime [Internet]. Seoul: Prosecution Service; 2021 [cited 2021 Nov 27]. Available from: <https://www.spo.go.kr/site/spo/ex/board/List.do?cbIdx=1204>.
12. Park SS, Baik MS. A qualitative study on the hidden crime rate measurement of drug crimes. *Korean Police Stud Rev* 2019;18:151-170.
13. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:5391-5393.
14. Nguyen M. Brief American history of opioids in medicine [Internet]. Philadelphia: University of the Sciences; 2017 [cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://www.usciences.edu/blog/noteworthy/posts/brief-american-history-of->

- opioids-in-medicine.html.
15. Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 Suppl):S47-S56.
 16. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 Suppl):S57-S66.
 17. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain* 2014;15:1215-1226.
 18. Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs* 2012;26:509-535.
 19. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179:1011-1014.
 20. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577-580.
 21. Burns DL, Hewlett EL, Moss J, Vaughan M. Pertussis toxin inhibits enkephalin stimulation of GTPase of NG108-15 cells. *J Biol Chem* 1983;258:1435-1438.
 22. North RA, Williams JT, Surprenant A, Christie MJ. Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:5487-5491.
 23. Tsunoo A, Yoshii M, Narahashi T. Block of calcium channels by enkephalin and somatostatin in neuroblastoma-glioma hybrid NG108-15 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:9832-9836.
 24. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, Kroenke K, Bair MJ, Noorbaloochi S. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:872-882.
 25. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain--United States, 2016. *JAMA* 2016;315:1624-1645.
 26. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-1873.
 27. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, Santini D, Cavanna L, Melotti B, Conte PF, Roila F, Cascinu S, Bruera E, Tognoni G, Luppi M; Early Strong Opioid Treatment Study (ESOT) Investigators. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 2016;34:436-442.
 28. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD010270.
 29. Yu S, Shen W, Yu L, Hou Y, Han J, Richards HM. Safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release versus twice-daily oxycodone hydrochloride controlled-release in chinese patients with cancer pain: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study. *J Pain* 2014;15:835-844.
 30. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(8):CD003870.
 31. Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, Palla SL, Wang X, Kwon JH, Frisbee-Hume S, Bruera E. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist* 2013;18:212-220.
 32. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, Slama O, Korhonen T, Filbet M, Poulain P, Mystakidou K, Ardavanis A, O'Brien T, Wilkinson P, Caraceni A, Zucco F, Zuurmond W, Andersen S, Damkier A, Vejlgard T, Nauck F, Radbruch L, Sjolund KF, Stenberg M. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:619-628.
 33. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1445-1452.
 34. Leung PTM, Macdonald EM, Stanbrook MB, Dhalla IA, Juurlink DN. A 1980 letter on the risk of opioid addiction. *N Engl J Med* 2017;376:2194-2195.
 35. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015;156:569-576.
 36. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002;1:13-20.
 37. Rehni AK, Jaggi AS, Singh N. Opioid withdrawal syndrome: emerging concepts and novel therapeutic targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12:112-125.
 38. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, Collins J, Raisch D, Casadonte P, Goldsmith RJ, Ling W, Malkerneker U, McNicholas L, Renner J, Stine S, Tusel D; Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med* 2003;349:949-958.
 39. Imam MZ, Kuo A, Ghassabian S, Smith MT. Progress in understanding mechanisms of opioid-induced gastrointestinal adverse effects and respiratory depression. *Neuropharmacology* 2018;131:238-255.
 40. Kon R, Ikarashi N, Hayakawa A, Haga Y, Fueki A, Kusunoki Y, Tajima M, Ochiai W, Machida Y, Sugiyama K. Morphine-induced constipation develops with increased aquaporin-3 expression in the colon via increased serotonin secretion. *Toxicol Sci* 2015;145:337-347.
 41. Akbarali HI, Inkisar A, Dewey WL. Site and mechanism of morphine tolerance in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1361-1367.
 42. Burness CB, Keating GM. Oxycodone/Naloxone prolonged-release: a review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs* 2014;74:353-375.
 43. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of

- randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1046-R1051.
44. Lehen N, Heuser F, Saglam M, Schulz CM, Wagner KJ, Taki M, Kochs EF, Jahn K, Brandt T, Glasauer S, Schneider E. Opioid-induced nausea involves a vestibular problem preventable by head-rest. *PLoS One* 2015;10:e0135263.
 45. Kamei J, Ohsawa M, Hayashi SS, Nakanishi Y. Effect of chronic pain on morphine-induced respiratory depression in mice. *Neuroscience* 2011;174:224-233.
 46. Hill R, Santhakumar R, Dewey W, Kelly E, Henderson G. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine. *Br J Pharmacol* 2020;177:254-265.
 47. Manzke T, Guenther U, Ponimaskin EG, Haller M, Dutschmann M, Schwarzacher S, Richter DW. 5-HT₄(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. *Science* 2003;301:226-229.
 48. Nisbet AT, Mooney-Cotter F. Comparison of selected sedation scales for reporting opioid-induced sedation assessment. *Pain Manag Nurs* 2009;10:154-164.
 49. Roeckel LA, Le Coz GM, Gaveriaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016;338:160-182.
 50. Liu XY, Liu ZC, Sun YG, Ross M, Kim S, Tsai FF, Li QF, Jeffry J, Kim JY, Loh HH, Chen ZF. Unidirectional cross-activation

of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell* 2011;147:447-458.

Peer Reviewers' Commentary

환자의 삶의 질 향상에 대한 관심이 증가하면서 적극적인 통증 조절이 진료에서 중요한 부분을 차지하고 있다. 이에 국내에서도 진통제의 사용량이 증가하고 있으며 특히 강력한 진통 효과를 보이는 아편유사제의 사용은 암성 통증뿐 아니라 비암성 통증에서도 사용량이 증가하면서 적절한 사용법에 대한 문제가 대두되기 시작하였다. 이 논문에서는 아편유사제의 사용 중 흔히 나타나는 부작용을 소개하고, 각각의 부작용의 조절 방법과 대책에 대해 설명함으로써 아편유사제의 안전한 사용법에 대한 기본적인 지침을 제공해주고 있어 일차 진료에서 진통제 처방을 할 때 도움이 될 것으로 판단된다. 특히 아편유사제에 의한 의존 현상에 대한 소개와 함께 국내에서의 연구결과를 소개함으로써 올바른 이해와 함께 국내 환자를 진료하는 데 좋은 참고문헌 역할을 할 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]