

방사선치료로 인한 통증 및 암성통증에 대한 듀로제식의 효과: 다기관연구

울산대학교 의과대학 서울아산병원*, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원[†], 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원[‡], 가천대학교병원[§], 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원^{||}, 인하대학교병원[¶], 아주대학교병원[#], 계명대학교병원^{**}, 고려대학교 의과대학 안암병원^{††}, 충북대학교병원^{‡‡}, 단국대학교병원^{§§}, 인제대학교 의과대학 부산백병원^{||}, 연세대학교 의과대학 원주기독병원^{¶¶}, 을지대학교병원[#], 경상대학교병원^{***}, 서울대학교병원^{†††}, 포천중문의과대학교병원^{‡‡‡}, 대전성모병원^{§§§}, 순천향대학교병원^{||}, 전남대학교병원^{¶¶¶}, 국립의료원[#], 영남대학교병원^{****}, 한라병원^{††††}, 대구 가톨릭의과대학교병원^{‡‡‡‡}, 중앙대학교병원^{§§§§}, 삼성생명연구소^{||}

신성수* · 허승재[†] · 최은경* · 김종훈* · 안승도* · 이상욱* · 김연실[‡] · 이규찬[§] · 이창걸^{||} · 노준규[¶]
전미선[#] · 오영택[#] · 김옥배^{**} · 김진희^{**} · 김철용^{††} · 양대식^{††} · 박우윤^{‡‡} · 김보경^{§§} · 조흥래^{||}
안기정^{||} · 이종영^{¶¶} · 윤선민[#] · 안용찬[†] · 임도훈[†] · 박 원[†] · 강기문^{***} · 우홍균^{†††}
신현수^{‡‡‡} · 장성순^{§§§} · 김은석^{||} · 나병식^{¶¶¶} · 정웅기^{¶¶¶} · 안성자^{¶¶¶} · 남택근^{¶¶¶} · 김용호^{||}
송미희[#] · 윤상모^{****} · 계철승^{††††} · 예지원^{‡‡‡‡} · 박석원^{§§§§} · 김선우^{||}

목 적: 방사선치료로 인해 발생하는 점막염, 식도염 등의 통증과 암성 통증을 가진 환자에 대한 듀로제식의 통증 완화 및 일상생활 개선 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 다기관 전향적 4상 임상시험으로 방사선치료로 인한 통증을 호소하거나(A군) 암성통증으로 방사선 치료를 시행 받고 있는 환자(B군) 중에 진통제를 복용 중임에도 숫자등급평가(Numeric rating scale, NRS)가 4 이상이거나 진통제 복용 없이 NRS가 6 이상인 환자를 대상으로 듀로제식 25 ug/hr을 처방한 후에 1주일과 2주일 후에 통증횟수와 강도변화, 통증이 일상생활에 미치는 영향평가, 피험자와 임상 의 만족도 평가, 그리고 이상반응 평가를 시행하였다.

결 과: 2005년 3월 28일부터 6월 15일까지 26개 기관에서 총 312명의 피험자를 등록하였고 그 중 249명이 임상시험을 완료하였는데 A군은 185명, B군은 64명이였다. 평균 연령은 60세였고, 남자가 189명, 여자가 60명이였다. 2주 후 가장 심한 통증의 강도 변화를 보면 A군에서 6.9에서 3.9로 B군에서는 7.1에서 3.9로 통계적으로 유의하게 (p=0.003) 감소하였고 일상생활의 미치는 영향을 보기 위한 수면장애 정도와 일상적인 일의 저하 그리고 삶의 질의 저하는 투여 2주 후에 모두 호전되었다. 연하통증의 변화는 A군에서만 유의하게 투여 후 호전되었으며 피험자의 만족도는 매우 만족이 A에서 47%, B군에서 41%로 좋았고 만족 이유는 진통효과 우수, 전반적 만족, 편리성 순이었다. 임상 의 만족도는 매우만족이 50% 정도로 좋았다. 이상반응은 A군에서 40% B군에서 34%로 총 38%에서 나타났고 오심이 30%로 가장 많았고 소양증 16%, 어지러움 14%, 변비 10% 순이었다. 중대한 이상반응은 없었다. **결 론:** 듀로제식의 통증완화 효과 일상생활 개선효과는 우수하였고 피험자와 임상 의의 만족도도 좋았고 중대한 이상반응도 없었다.

핵심용어: 암성통증, 방사선치료로 인한 통증, 듀로제식

서 론

이 논문은 2006년 11월 20일 접수하여 2006년 12월 12일 채택되었음.
본 연구는 (주)한국안센의 지원에 의해 연구되었음.
책임저자: 허승재, 삼성서울병원 방사선종양학과
Tel: 02)3410-2603, Fax: 02)3411-4294
E-mail: sjhuh@smc.samsung.co.kr

통증은 암과 관련되어 가장 흔히 발생하고 환자들이 가장 두려워하는 증상으로 환자의 활동이나 대인관계, 삶의 질이라는 측면에서 중대한 영향을 준다.^{1~4)} 암 환자의

70% 이상은 중등도 이상의 통증을 호소하며 대다수는 통증을 사망 이상으로 두려운다.⁵⁾ 암과 관련되어 나타나는 통증은 방사선치료나 화학요법 과정 중에 발생하는 통증과 암 자체 혹은 전이에 의한 통증으로 구분지어 볼 수 있는데 점막염 및 구강건조는 수술을 제외한 암치료법에서 가장 흔히 나타나는 이상반응으로 화학요법이나 구강인두부에 대한 방사선치료를 받을 때 대부분 발생하며 특히 점막염은 환자들을 무기력하게 하므로⁶⁾ 이로 인한 통증을 경감시켜야 한다. 점막염은 점막 장벽 손상(mucosal barrier injury, MBI)의 형태로 나타나고⁷⁾ 구강의 홍반, 궤양 및 통증이 수반되는데, 점막염이 발생하는 기간이나 정도를 경감시키는데 효과를 나타내는 방법은 아직까지 거의 개발되지 않았으며, 일반적으로 사용되고 있는 치료방침조차도 없는 실정이다.⁸⁾

암환자에서 골전이기가 가장 흔히 나타나며 골전이를 나타내는 환자 중 70% 이상은 통증을 호소한다.^{9,10)} 그러나 암성통증은 부적절하게 치료되고 있으며 악성 통증을 가진 환자의 일부분만이 적절한 진통제를 투여받고 있다.^{2,5,11)} 마약성 진통제나 NSAID, 스테로이드, 방사선치료, 방사선 동위원소, bisphosphonate 및 정형외과 중재술 등이 통증을 동반한 골전이에 사용되고 있으나, 이상적인 치료법에 대한 증거는 거의 없다.^{11~18)}

경피형 펜타닐 제제는 암성통증을 관리하는 데 사용되어 왔으며 침습적인 과정이나 특별한 장치 없이 사용할 수 있고 암성통증환자에서 내약성이 높고 효과적이며 경제적인 것으로 나타났다.^{19~24)} 이 제제는 시간당 동일용량의 fentanyl이 피부를 통해 유리되며 사용한 팻취의 양에 따라 체내로의 전달 속도를 증가시킬 수 있고 최고 혈중농도는 8~12시간 내에 도달한다.²⁵⁾ 이 제제는 fentanyl을 72시간 동안 연속해서 유리하며 3일 후 다른 팻취를 사용하면 일정한 혈중농도를 유지할 수 있다.²⁶⁾ 본 연구는 방사선치료로 인한 통증이나 암성 통증을 호소하는 환자에 대해 듀로제식 투여 후 통증 및 일상생활의 개선 효과와 만족도 및 이상반응을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

이 연구는 대한 방사선종양학회가 주관하는 다기관 전향적 4상 개방시험으로 피험자 선정기준은 방사선치료로 인한 통증을 호소하거나 암성통증으로 방사선치료를 시행 받고 있는 환자 중에 진통제를 복용 중임에도 숫자등급평가(Numeric rating scale, NRS)가 4 이상이거나 진통제 복용

없이 NRS가 6이상인 피험자, 만 19세 이상이고 자신의 통증에 대해 임상사와 충분히 의사소통을 할 수 있는 피험자, 본 시험기간 중에 입신가능성이 있는 경우 적절한 피임을 할 수 있는 피험자, 그리고 피험자 동의서에 서명한 피험자이고 제외 기준은 다른 임상시험에 참여하고 있는 피험자, 마약성 진통제에 과민반응의 기왕력이 있는 피험자, 마약남용의 기왕력이 있는 피험자, 중대한 정신질환을 가지고 있는 피험자, 경피 제제를 사용할 수 없는 피부질환을 가진 피험자, 만성폐쇄성 폐질환같이 CO₂ retention의 기왕력이 있는 피험자이다.

2. 예상 피험자 수

본 임상시험의 주 효과 변수는 시험약 투여 전과 투여 2주일 후의 통증 완화 정도 점수로 하며, 방사선 치료로 인한 통증이 있는 A군의 경우 NRS score로 평균이 1.0 이상, 암성 통증을 경감시킬 목적으로 방사선 치료를 실시하는 B군의 경우 평균이 2.0 이상 낮으면 유효한 것으로 할 때, 유의수준 0.01, 검정력 0.99하에서 위의 차이를 검정하기 위해 필요한 피험자 수는 다음과 같이 산출된다.

$$N_{pairs} = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

α : significance level (유의수준), β : power (검정력)

δ : the anticipated difference, σ_δ : standard deviation of the difference ($\Delta = \delta / \sigma_\delta$)

$Z_{1-\alpha/2} = 2.326$ at the significance level of 1%

$Z_{1-\beta} = 2.326$ at power of 99%

선행연구에서의 표준편차를 알 수 없어 표준편차와 두군의 평균차가 비슷하다고 산정하여 표본 수를 구하였다. 실제 표준편차가 작겠으나 평균차가 표준편차보다 크면 표본 수는 줄어들므로 충분한 수의 표본을 위해서는 타당하다고 여겨진다. A군의 경우 평균 차는 3.02였으며, B군의 경우 3.8로 계산하였다.

$$\text{A군: } N_{pairs} = \frac{(2.326 + 2.326)^2}{(1/3.02)^2} \approx 197\text{명}$$

$$\text{B군: } N_{pairs} = \frac{(2.326 + 2.326)^2}{(2/3.8)^2} \approx 78\text{명}$$

따라서 각 군별로 탈락률을 20%로 예상할 때 A군은 246명, B군은 98명의 피험자 등록이 필요하였다.

3. 임상시험과정

1) 일차 평가일(투여일, Visit 1)

가능성 있는 피험자에게 시험에 관해 설명하고 시험과 관련된 과정을 시작하기 전에 시험 참여에 대한 서면동의(written informed consent)를 받았다. 본 임상 시험의 선정 및 제외 기준에 적합한 피험자를 선정하였다. 본 시험기간 중 임신 가능성이 있는 여성은 요 임신반응 검사를 실시하였고, 음성 반응인 경우에만 참여 가능하였다. 체중을 소수점 한자리까지 측정하였고, 기초정보와 진단, 치료법 등의 항목을 작성하였다. 기존 사용 진통제, 시험약 및 병용 진통제 투여 항목을 기록한 다음, 병용투여 약물 항목에 항구토제의 종류 및 용량 등을 기록하였다. 통증 횟수 및 통증 강도를 측정하는데, 통증강도는 숫자등급평가(Numeric Rating Scale, NRS)로 측정하였다. 통증강도는 지난 24시간 동안 통증이 가장 심할 때와 지난 24시간 동안 일상 생활 시 느끼는 평균적인 통증 강도 그리고 현재 느끼는 통증 강도를 기록하였고, 통증이 일상생활에 미치는 영향을 평가하였다. 수면의 방해는 수면 중 통증으로 인해 깨는 횟수에 표시하였고, 일상적인 일은 업무 또는 집안 일을 하는데 있어서의 지장 정도를 표시하였다. 삶의 질 저하는 없음, 약간, 보통, 심함, 매우 심함 중 하나에 표시하였으며, 연하통 유무는 연하통으로 인한 식이의 어려움을 표시하였다.

2) 이차 평가일(1주 투여 후, Visit 2)

통증 횟수 및 강도를 측정하였고, 통증이 일상생활에 미치는 영향을 평가하였다. 시험약 투여기간 중의 이상반응을 평가하고, 피험자 및 시험자의 시험약에 대한 만족도를 기록하였다. 다음 평가일까지 처방할 시험약 및 항구토제, 병용 진통제, 진통보조제의 용량의 기록하였다.

3) 삼차 평가일(2주 투여 후, Visit 3)

통증의 횟수 및 강도를 측정하였고, 통증이 일상생활에 미치는 영향을 평가하였다. 시험약 투여기간 중의 이상반응을 평가하고, 피험자 및 시험자의 시험약에 대한 만족도를 기록하였다.

4. 시험약 투여량 및 투여방법

마약성 진통제를 투여 받고 있지 않은 피험자에게는 시험약 25 mg/hr을 투여했고, 마약성 진통제를 투여 받고 있는 피험자에게는 동등효력 진통제 환산표에 의거하여 시험약의 용량을 결정하고 투여하였다. 시험약을 처음 투여한 뒤 최고 혈중농도에 도달하는 데 12~24시간이 소요되므로, 듀로제식 투여 1일째에는(기존) 진통제 1일분을 같이

투여하였다. 시험약은 가슴상부나 팔의 평편 부위 중 자극이나 방사선조사를 받지 않는 피부에 부착하며 이 약을 부착하기 전 필요하다면 해당부위의 체모를 잘라냈다. 면도는 피부를 자극할 수 있으므로 삼가하였고. 만일 이 약을 부착할 부위를 먼저 씻어야 할 경우에는 비누, 오일, 로션, 알콜 등 피부를 자극하거나 피부투과성을 변화시킬 만한 물질을 사용하지 말고 깨끗한 물로 씻은 후 완전히 건조시키도록 하였다. 시험약은 밀봉 포장지에서 꺼낸 뒤 바로 부착하도록 했으며 피부에 붙인 후 완전히 부착되도록 약 30초간 손바닥으로 단단히 누르며 특히 가장자리를 주의하여 눌러주도록 하였다. 시험약의 증량 기준은 다음과 같다. 시험약은 3일(72시간) 동안 일정한 속도로 펜타닐을 방출하므로 3일 간격으로 교체하며 각 평가일 또는 피험자가 통증을 호소할 때 용량을 적정하였다. 평가일 또는 피험자가 통증을 호소할 때 지난 24시간 동안 평균 4 이상의 통증이 동반된 경우, 듀로제식의 용량을 25 g/hr 증량하였고, 시험약을 부착한 후 어느 때에라도 시험약의 부착력이 떨어지면 시험약의 가장자리를 접착 테이프로 붙이게 하였다. 만약에 시험약이 떨어지면 피험자는 반드시 시험자에게 알리도록 하여 시험자의 지시에 따라 동일한 규격의 새로운 시험약을 동일한 위치에 부착하게 하였다. 만약 시험약이 떨어졌는데 12시간 이내에 발견되지 않았으면 해당 피험자는 임상 시험에서 제외시켰다. 임상시험 완료에 필요한 투여기간은 2주로 하였고, 단 임상시험 중단 사유에 해당하는 경우 투여를 중지하였다.

5. 병용약물

방사선치료 혹은 시험약에 의한 구역, 구토를 예방하여 피험자의 탈락을 줄이기 위해서 항구토제를 병용투여할 수 있도록 하였다. 시험약 투여 기간 중 다른 마약성 진통제를 사용해서는 안 되며 돌발성 통증의 치료목적으로 속효성 진통제를 사용할 수 있도록 하였고, 보조진통제로서 스테로이드제제를 사용할 수 있도록 하였다. 연구에 참여하기 전부터 항불안제, 수면제, 삼환계 항우울제 등 다른 중추신경계 억제 약물을 지속적으로 일정한 용량으로 투여 받고 있던 피험자는, 시험약 투여 기간 중 계속하여 같은 용량을 투여 받을 수 있게 하였고, 연구자의 판단에 따라 필요한 경우 용량을 변경하거나 다른 중추신경계 억제 약물을 새로이 투여할 수 있도록 하였다. 필요한 경우 항히스타민 제제는 병용 투여할 수 있었고, 통증과 관계없는 증상의 치료를 위하여 전신성 약물의 투여가 필요한 경우, 가능한 한 연구 기간 내 일정한 용량으로 투여하였다. 시험 기간 중 이상반응의 치료를 위하여 약물을 투여할 수 있도록 하였다.

6. 완료 및 중지, 탈락 기준

임상시험기간 동안 중대한 시험계획서 위반 없이 2주간 참여한 경우에 임상 시험을 완료한 것으로 하였다.

다음의 경우에 임상 시험을 중지하였는데, 중대한 이상 반응이 발생한 경우, 극도로 졸리거나 구두 자극(verbal stimulation)에 반응을 하지 않는 경우, 시험자가 피험자의 안전을 위해 시험을 중지하는 것이 옳다고 판단하는 경우, 피험자가 임상 시험 과정에 협조하지 않는 경우, 12시간 이상 듀로제식 팻취가 피부로부터 떨어져 있었던 경우, 피험자 또는 피험자 보호자가 임상시험 참여 동의를 철회하는 경우, 임상시험을 중지 또는 탈락하는 경우에는 증례기록서에 날짜 및 사유를 기록하였다.

7. 효과 평가 기준 및 평가 방법

효과 평가 대상은 임상시험계획서의 중대한 위반 없이 시험을 완료한 경우와 시험기간 동안 시험약을 용법대로 사용한 피험자로서 유효성 평가 자료가 있는 경우

평가의 1차 변수는 시험약 투여 전과 시험약 투여 2주 후 통증 강도의 차이이고 2차 변수는 통증이 일상생활에 미치는 영향과 피험자의 체중과 식이상태 그리고 피험자와 시험자의 시험약에 대한 만족도이다.

8. 통계분석

결과분석은 full analysis set에 대하여 이루어 졌다. Full analysis set은 모든 피험자들 중, 선정기준을 위배하였거나, 임상시험용 의약품을 단 한번도 투여 받지 않은 피험자 혹은 2차 평가일(Day 7)에 통증을 평가할 수 없는 경우가 제외된 군이었다. 주 결과변수에 결측 치가 발생한 경우에는 결측 치 발생시점을 기준으로 가장 최근에 얻은 자료를 결측 치로 대체하는 Last Observation Carried Forward (LOCF) 방법을 사용하여 처리하였고 또한 주 결과 변수에 대해서는 연구에 참여한 피험자 중 계획서 위반 없이 임상 시험을 완료한 피험자만을 분석대상으로 삼는 ‘계획서 순응 피험자분석법(Per-Protocol Analysis, PP분석)’을 추가로 실시하였다. 이때, PP분석에 포함되는 대상 선정기준은 임상시험 계획서 위반여부, 주결과 변수의 측정여부로 하였다. PP분석에 포함되는 대상은 모든 평가일에 해당 증례기록서가 작성된 피험자로 하였고 분석방법은 다음과 같았다. 인구통계학적 기초 자료인 인구통계학적, 건강 상태의 통계학적 차이 유무를 t-test, Wilcoxon rank-sum test, Chi-square test 등을 사용하여 검정하였고 유효성 평가 변수는 각 군에서 paired-t test를 사용하여 분석하였고 A군과

B군의 차이가 있는지는 t-test 또는 Wilcoxon rank-sum test로 검정하였다.

결 과

2005년 3월 28일부터 6월 29일까지 26개 기관에서 총

Table 1. Patients' Characteristics

Variables	Group A (n=185)	Group B (n=64)
Age (years)		
Mean	60	60
Gender		
Male	146	43
Female	39	21
Primary tumor		
Lung	56	20
Colo-rectum	4	8
Cervix	5	3
Breast	2	6
Esophagus	12	14
Head and neck	95	16
Others	11	
Stage (%)		
I	11	0
II	15	12
IIIa	24	10
IIIb	23	6
IV	27	73
ECOG performance		
0	11	3
1	69	36
2	15	48
3	5	13
Previous treatment		
Chemotherapy	49	21
Operation	47	18
Others	3	8
Combined treatment		
Chemotherapy	69	15
Others	1	3
Treatment site		
Head and neck	101	10
Chest	67	16
Abdomen	1	10
Pelvis	13	11
Others	4	14

Group A: patients with radiation induced pain, Group B: patients with cancer pain

312명의 피험자를 등록하였고 그 중 249명이 임상시험을 완료하였는데 A군은 185명, B군은 64명이었다. 각 군 환자의 특성은 Table 1과 같다. 전체 환자들 중에 비 마약성 진통제를 복용하고 있는 경우가 60%였고 약한 마약은 20%, 강한 마약은 27%가 복용하고 있었다. 첫 날 투여된 듀로제식의 평균용량은 A군과 B군에서 각각 27.8 ug/hr, 27 ug/hr였고 일주일 후 일차 평가일에서는 각각 30.9 ug/hr, 30.2 ug/hr였는데 이러한 듀로제식 용량의 증가는 두 군 모두에서 통계적으로 유의하였다(p-value; A군=0.0001, B군=0.0313 by Generalized estimation equations analysis).

1. 일일 통증발생 횟수

A군에서 듀로제식 투여 시 지속적인 통증과 일일 5회 이상의 통증을 호소한 경우가 31%와 42%이었는데 투여 2주일 후에는 각각 7%와 14%로 감소하였다. B군에서도 비슷

한 결과를 보였다(Fig. 1).

2. 통증강도 변화

1) 가장 심한 통증

전체 피험자의 가장 심한 통증강도 변화는 투여 전 평균 NRS가 7.03에서 투여 2주 후에 4.01로 떨어져 47%의 감소율을 보였다. A군에서는 6.99에서 4.07로 변하여 47%정도 감소하였고 B군에서는 7.08에서 3.87로 49% 감소하였는데 이러한 차이는 p-value가 0.003으로 모두 통계적으로 유의하였다(Fig. 2). 투여 1주일 후에 듀로제식 용량을 증량한 경우에 투여 전 평균 NRS는 7.4였고 투여 후 통증감소율은 투여 1주일 후에 9%, 투여 1주일과 2주일 사이에 30%, 총 35%였던 반면 용량증가가 없었던 경우에는 투여 전 평균 NRS가 6.82로 용량증가가 있었던 경우보다 낮았으나 통증감소율은 투여 1주일 후에 35%, 투여 일주일과 2

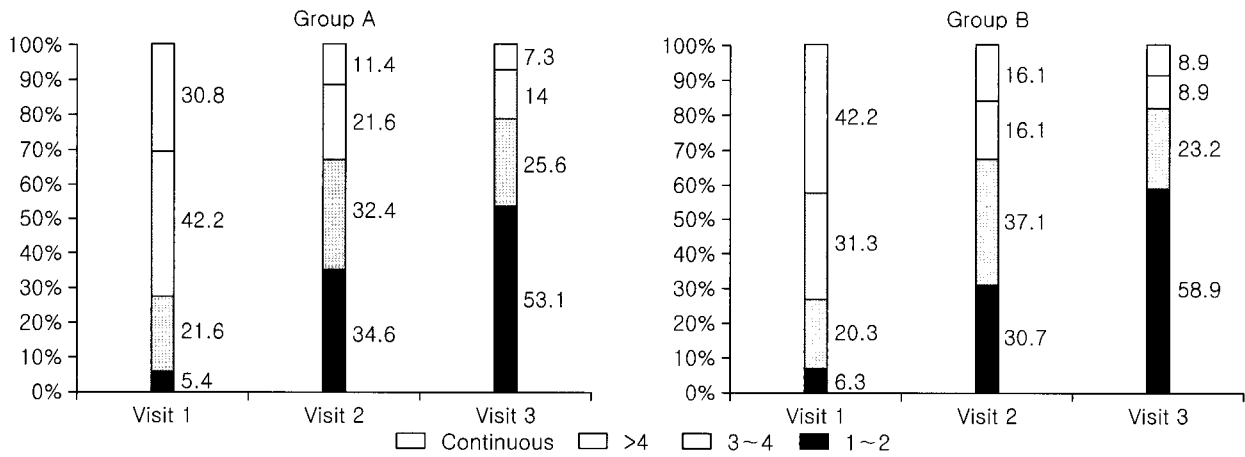


Fig. 1. Daily frequency of the pain; Group A: patients with radiation induced pain, Group B: patients with cancer pain.

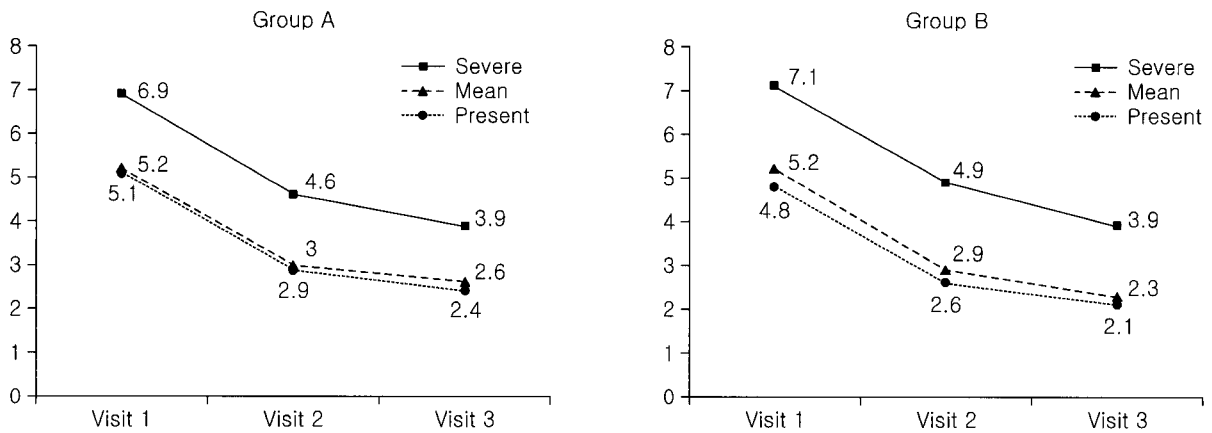


Fig. 2. Change in the numeric rating scale; Group A: patients with radiation induced pain, Group B: patients with cancer pain.

주일 사이에 12%, 총 47%로 용량증가가 있었던 경우보다 높았다.

2) 평균 통증

전체 피험자의 평균통증강도 변화는 투여 전 평균 NRS 가 5.32에서 투여 2주 후에 2.59로 떨어져 53%의 감소율을 보였다. A군에서는 5.36에서 2.73으로 변하여 51%정도 감소하였고 B군에서는 5.19에서 2.24로 59% 감소하였다(Fig. 2). 일차 평가일에 듀로제식 용량을 증량한 경우에 투여 전 평균 NRS는 5.63이었고 투여 후 통증감소율은 투여 1주일 후에 9%, 투여 1주일과 2주일 사이에 34%, 총 39%였던 반면 용량증가가 없었던 경우에는 투여 전 평균 NRS가 5.22 이었고 통증감소율은 투여 1주일 후에 44%, 투여 1주일과 2주일 사이에 15%, 총 53%였다.

3) 현재 통증

전체 피험자의 현재통증강도 변화는 투여 전 평균 NRS 가 5.16에서 투여 2주 후에 2.45로 떨어져 53%의 감소율을 보였다. A군에서는 5.27에서 2.57로 변하여 53% 정도 감소하였고 B군에서는 5.19에서 2.24로 59% 감소하였다(Fig. 2). 투여 1주일 후에 듀로제식 용량을 증량한 경우에 투여 전 평균 NRS는 5.37이었고 투여 후 통증감소율은 투여 1주일 후에 9%, 투여 1주일과 2주일 사이에 40%, 총 45%였던 반면 용량증가가 없었던 경우에는 투여 전 평균 NRS가 5.08이었고 통증감소율은 투여 1주일 후에 44%, 투여 1주일과 2주일 사이에 14%, 총 51%였다.

4) 투여 전 통증정도에 따른 통증강도 변화율

가장 심한 통증 강도변화율과 평균 통증강도변화율 그리고 현재 평균 강도변화율은 NRS 7 이상의 심한 통증을 호

소한 경우에 각각 40%, 56%, 49%였고 NRS 4에서 6인 경우에는 각각 44%, 53%, 49%로 비슷한 결과를 보였다. 하지만 듀로제식 용량의 변화 유무에 따른 통증강도 변화율을 보면 듀로제식 용량 변화가 없었던 경우에는 투여 당시 통증의 강도에 따른 통증강도 변화율의 차이는 없었다. 하지만 듀로제식 용량을 증량시킨 경우는 가장 심한 통증 강도변화율과 평균 통증강도변화율 그리고 현재 평균 강도 변화율은 투여 당시 통증이 NRS 4에서 6인 경우에는 각각 41%, 48%, 48%였으나 NRS 7 이상인 경우에는 각각 20%, 27%, 36%로 낮았다.

3. 일상생활에 미치는 영향

투여 전 수면방해가 있는 경우는 A군과 B군에서 각각 56%와 73%였는데 투여 2주 후 각각 20%와 33%로 감소하였고 특히 투여 전에 아예 잠들지 못한 경우는 A군과 B군에서 각각 8%와 16%에서 투여 2주 후 1%와 3%로 크게 감소하였다.

일상적인 일에 지장이 없는 경우는 A군에서 투여 전에 18%에서 투여 2 주후에 44%로, B군에서 7%에서 28%로 증가하였고 삶의 질의 저하가 심한 경우는 A군에서 투여 전에 29%에서 투여 2 주후에 11%로, B군에서 45%에서 17%였다. 일상적인 일 수행과 환자 삶의 질은 듀로제식의 투여 후 모두 호전되었다. 또한 평균 통증 정도에 따라 일상적인 일의 수행과 삶의 질에 차이를 보였다.

4. 연하통

연하통의 개선 정도는 A군에서만 있었는데 물만 마셔도

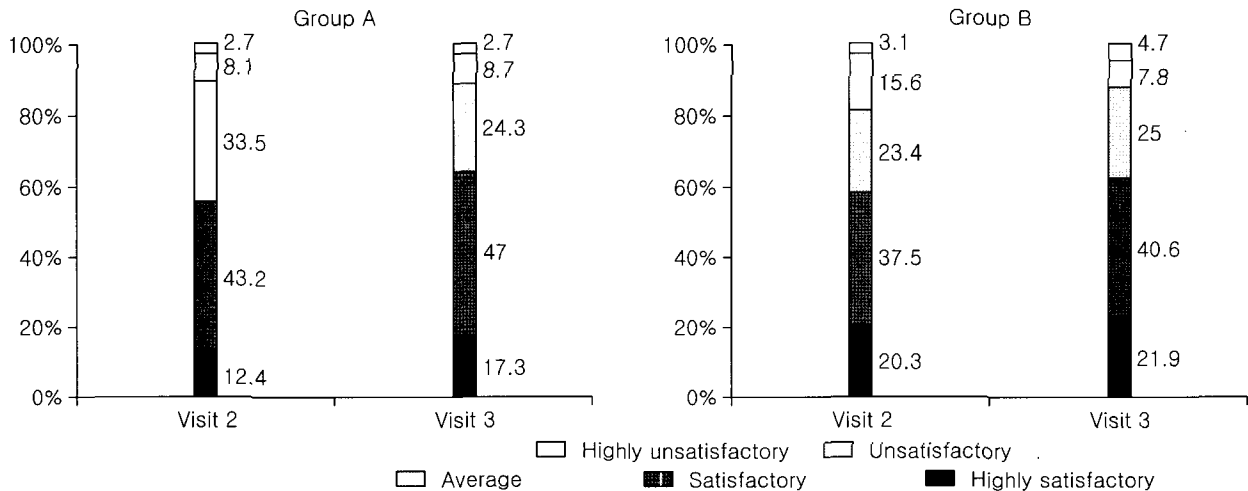


Fig. 3. Patients' satisfaction. Patients' satisfaction at third visiting day is more higher than at second visiting day (p-value; A Group=0.0094, B Group >0.05 by Generalized estimation equations analysis). Group A: patients with radiation induced pain, Group B: patients with cancer pain.

Table 2. Reasons of Patients' Satisfaction

Reasons	Group A (n=125) (%)	Group B (n=50) (%)	Total (n=175) (%)
Good pain control	49 (39)	19 (38)	68 (39)
Convenience	25 (20)	11 (22)	36 (21)
Mild side effect	6 (5)	4 (8)	10 (6)
General	45 (36)	16 (32)	61 (35)

Group A: patients with radiation induced pain, Group B: patients with cancer pain

통증이 있는 경우와 물 마시기 힘든 경우가 투여 전에 각각 25%, 22%에서 투여 후에 9%, 7%였다. 이러한 연하통의 개선 정도는 평균통증 강도의 감소와 연관이 있었고 식이 상태에도 영향을 미쳤다.

5. 피험자의 만족도

피험자의 만족도는 매우 만족과 만족이 A군에서는 각각 17%, 47%였고 B군에서는 각각 22%, 41%였다. 특히 A군에서는 이차 평가일(Visit 2)보다 삼차 평가일(Visit 3)에서 피험자의 만족도가 유의하게 높았다(Fig. 3). 만족하는 이유는 진통효과 우수, 전반적 만족, 편리성 순이었다(Table 2). A군에서 최종 평가일에 평균 통증의 강도가 약할수록 피험자의 만족도가 통계적으로 유의하게 높았고(p=0.002), B군에서는 통계적 유의성은 없었다.

6. 입상의 만족도

입상의 만족도는 매우 만족과 만족이 A군에서는 각각 14%, 52%였고 B군에서는 각각 14%, 53%였다. 특히 A군에서는 이차 평가일(Visit 2)보다 삼차 평가일(Visit 3)에서 입상의 만족도가 유의하게 높았고 B군에서는 높아지는 경향을 보였다.

7. 이상반응

이상반응은 시험기간 동안 A군에서 총 74명(40%), B군에서 22명(34%)에서 나타나 총 38%에서 이상반응을 경험하였으나 중대한 이상반응은 2예가 있었지만 시험약과 인과 관계가 없는 압박골절 1예와 병의 악화로 인한 입원 1예이었다. 이상반응은 오심이 30%로 가장 많았고 소양증 16%, 어지러움 14%, 변비 10% 순이었다.

고안 및 결론

통증 완화는 방사선치료를 받는 환자들에게는 아주 중요한 문제이다. 방사선치료를 받고 있는 환자의 경우 조사 부위에 따라 지속적인 방사선 조사에 의해 점막염, 식도염 등에 의한 통증이 발생하게 되며 치료가 진행될수록 그 정도가 심해진다. 이러한 치료의 부작용은 음식 섭취의 장애로 환자의 전신 상태가 나빠져 치료의 연기나 중단을 초래할 수도 있다. 따라서 경피용 진통제인 듀로제식은 비경구용이며 비침습적이므로 환자의 통증 완화에 유용할 수 있다. Kim 등²⁷⁾은 줄기세포 이식 환자에서 구강 내 점막염으로 인한 평균 급성 통증 수치가 경피용 펜타닐 패치 투여 전 6.68에서 투여 10일 후에 2.13으로 통계적으로 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 본 연구에서도 평균 통증이 듀로제식 투여 전 5.36에서 투여 2주 후에 2.73으로 통계적으로 유의하게 감소하였다. 또한 본 연구에서는 가장 심한 통증과 현재 통증도 듀로제식 투여 후 의미 있는 감소를 보였다.

또한 암성통증 완화를 위해 방사선치료를 받는 환자에서 방사선 치료 효과가 나타나기 전까지는 통증을 감소시킬 수 적극적인 대책이 필요한데 이런 암성 통증은 지속적인 경우가 많으므로 72시간 지속적인 진통효과가 있는 듀로제식이 효과적이다. Pistevou-Gompaki 등¹⁸⁾은 30 Gy의 방사선 치료와 25 ug/hr의 듀로제식을 병용한 경우에 평균 Visual Analogue Scale (VAS)가 치료 전 7.0에서 치료 후 3개월에 1.1로 통계적으로 유의하게 감소하였다. 본 연구에서도 투여 전 5.19에서 투여 2주 후에 2.24로 통계적으로 유의하게 감소하였는데 본 연구는 2주 후에 평가하였으므로 방사선치료로 인한 통증 감소의 영향이 적어서 감소율이 다소 낮았다고 판단된다. 본 연구에서는 듀로제식 투여 후 가장 심한 통증과 현재 통증의 감소도 통계적으로 의미가 있었다.

최근에 암 환자에 대한 통증치료에 다양한 방법이 시도되고 있지만 아직까지도 많은 환자들이 아예 통증 치료를 못 받거나 부적절한 통증치료로 인해 고통 받고 있다. 여기에는 환자는 물론 담당 의사를 비롯한 의료진에도 책임이 있다.^{5,9-11)} 본 연구에서도 첫 날 투여된 듀로제식 평균 용량보다 일주일 후 첫째 평가일에 용량이 통계적으로 유의하게 많았는데 통증 강도가 높은 경우에 용량증가가 있었다. 이는 담당의사가 통증강도에 따라 적절한 용량을 투여하지 못했다는 것을 의미한다. 이러한 부적절한 처방은 통증강도변화율에도 영향을 미쳐 투여 전 NRS가 7 이상의

통증을 호소하였던 환자 중 듀로제식 투여량의 증가가 있었던 경우에 투여량 증가가 없었던 경우보다 20% 정도 통증감소율이 낮았다. 즉 투여 전 통증강도에 따른 적절한 용량의 듀로제식 투여가 환자의 통증 완화에 필수적이라 하겠다.

Kim 등²⁷⁾과 Pistevou-Gompaki 등¹⁸⁾은 듀로제식 투여 후 통증 완화로 인해 환자의 삶의 질이 향상되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 수면장애 정도와 일상생활의 수행 정도, 삶의 질 저하 정도에 대해 조사 하였는데 듀로제식이 모든 항목에 향상을 가져왔다. 여기에 영향을 미치는 인자는 평균 통증이었다. 즉 듀로제식 투여 후 평균통증의 감소가 일상생활을 가능하게 하며 삶의 질을 증진시켰고 또한 연하통의 호전으로 인해 식이상태를 개선되었다.

본 연구에서 피험자와 임상치의 3분의 2 정도가 듀로제식에 대해 만족하였고 피험자의 만족이유는 우수한 진통효과가 제일 많았다. 한편 피험자의 만족도가 A군에서 첫째 평가일보다 듀로제식 평균 용량이 더 높은 최종 평가일에서 통계적으로 유의하게 더 높았는데 이는 초기부터 적절한 용량의 듀로제식의 투여가 피험자의 만족도의 향상에 도움이 되리라 판단된다.

경피를 통한 듀로제식 투여는 경구용 마약성 진통제에 의한 변비, 구역, 구토, 현기, 진정, 저호흡 등의 이상반응을 줄일 수 있는 것으로 보고되었다.^{25,27)} 가장 일반적인 이상반응은 팻취의 부착물질에 의해 발생하는 발적, 가려움, 또는 농포형성 등으로 10% 이하에서 발생하고 증상도 경미하다.²⁷⁾ 본 연구에서는 제일 흔한 이상반응은 오심으로 30%로 기존 보고보다 높은 경향을 보였는데 이는 피험자 중에 강한 마약을 복용한 환자가 27%, 약한 마약을 복용한 환자가 20% 정도 있었기 때문이라 생각된다.

결론적으로 방사선치료로 인한 통증이 있는 환자나 암성 통증으로 방사선치료를 시행 받고 있는 환자에서 듀로제식의 통증완화 효과와 일상생활 개선효과는 우수하였고 피험자와 임상치의 만족도도 높았고 중대한 이상반응도 없었다.

참 고 문 헌

1. Portenoy RK. Cancer pain. *Epidemiology and syndromes.* Cancer 1989; 63:2298-2307
2. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592-596
3. Twycross RG. Optimal pharmacological control of chronic cancer pain. *Recent Results Cancer Res* 1988;108:9-17
4. Mohide EA, Royle JA, Montemuro M, et al. Assessing the

- quality of cancer pain management. *J Palliat Care* 1988;4:9-15
5. Grossman SA. Undertreatment of cancer pain: barriers and remedies. *Support Care Cancer* 1993;1:74-78
6. Mead GM. Management of oral mucositis associated with cancer chemotherapy. *Lancet* 2002;359:815-816
7. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrierinjury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:1269-1278
8. Mueller BA, Millheim ET, Farrington EA, Brusko C, Wisner TH. Mucositis management practices for hospitalized patients: national survey results. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10:510-520
9. Galasko CS. Skeletal metastases. *Clin Orthop* 1986;18-30
10. Lote K, Walloe A, Bjersand A. Bone metastasis. Prognosis, diagnosis and treatment. *Acta Radiol Oncol* 1986;25:227-232
11. Report of a WHO Expert Committee. Cancer pain relief and palliative care. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990; 804:1-75
12. Cherny NI, Foley KM. Nonopioid and opioid analgesic pharmacotherapy of cancer pain. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:79-102
13. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-1132
14. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9:150-154
15. Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995;63:137-139
16. McEwan AJ. Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:103-114
17. Forman S. Surgeons and general practitioners - do they ever meet? *Clin Oncol* 1984;10:5-9
18. Pistevou-Gombaki K, Eleftheriadis N, Sofroniadis I, Makris P, Kouloulis V. Palliative treatment of painful bone metastases from non-Hodgkin lymphoma with disodium pamidronate. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:429-432
19. Lehmann K, Zech D. Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* 1992;(Suppl 7):S8-16
20. Perry GF. Fentanyl in the treatment of cancer pain. *Semin Oncol* 1997;24 (5 Suppl 16): S16-20, S16-27
21. Hammack JE, Mailliard JA, Loprinzi CL, et al. Transdermal fentanyl in the management of cancer pain in ambulatory patients: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:234-240
22. Kongsgaard UE, Poulain P. Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. *Eur J Pain* 1998; 2:53-62
23. Sloan PA, Moulin DE, Hays H. A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:102-111
24. Donner B, Zenz M, Strumpf M, Raber M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:168-175
25. Jeal W, Ben.eld P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain-

control. *Drugs* 1997;53:109-138
 26. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996;64:527-534

27. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Effectiveness of transdermal fentanyl patches for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplantation proceedings* 2005;37:4488-4491

Abstract

Effectiveness of Fentanyl Transdermal Patch (Fentanyl-TTS, Durogeic®) for Radiotherapy Induced Pain and Cancer Pain: Multi-center Trial

Seong Soo Shin, M.D.*, Seung Jae Huh, M.D.†, Eun Kyung Choi, M.D.*, Jong Hoon Kim, M.D.*, Seung Do Ahn, M.D.*, Sang-Wook Lee, M.D.*, Yeun Sil Kim, M.D.‡, Kyu Chan Lee, M.D.§, Chang Geol Lee, M.D.¶, John JK Loh, M.D.¶, Mison Chun, M.D.#, Young-Teak Oh, M.D.#, Ok Bae Kim, M.D.**, Jin Hee Kim, M.D.**, Chul-Yong Kim, M.D.††, Dae Sik Yang, M.D.††, Woo-Yoon Park, M.D.††, BoKyoung Kim, M.D.§§, Heung Lae Cho, M.D.¶¶, Ki-Jung Ahn, M.D.¶¶, Jong-Young Lee, M.D.¶¶, Seon Min Yun, M.D.###, Yong Chan Ahn, M.D.†, Do Hoon Lim, M.D.†, Won Park, M.D.†, Ki Moon Kang, M.D.***, Hong Gyun Wu, M.D.†††, Hyun Soo Shin, M.D.†††, Seong-Soon Jang, M.D.§§§, Eun Seog Kim, M.D.¶¶¶, Byung Sik Na, M.D.¶¶¶, Woong-Ki Jung, M.D.¶¶¶, Sung Ja Ahn, M.D.¶¶¶, Taek Keun Nam, M.D.¶¶¶, Yong Ho Kim, M.D.¶¶¶, MI-Hee Song, M.D.###, Sang Mo Yun, M.D.****, Chul-Seung Kay, M.D.††††, Ji-won Yei, M.D.††††, Suk Won Park, M.D.§§§§ and Seon Woo Kim, Ph.D.¶¶¶¶

*University of Ulsan College of Medicine, †Sungkyunkwan University College of Medicine, ‡Catholic University College of Medicine, §Gachon University of Medicine and Science, ¶Yonsei University College of Medicine, ¶Inha University College of Medicine, #Ajou University School of Medicine, **Keimyung University of Dongsan Medical Center, ††Korea University College of Medicine, ††Chungbuk National University College of Medicine, §§Dankook University College of Medicine, ¶¶Inje University College of Medicine, ¶¶Wonju Christian Hospital, ###Eulji University College of Medicine, ***Gyeongsang National University School of Medicine, †††Seoul National University College of Medicine, †††Pochon Cha University College of Medicine, §§§Daejeon St. Mary's Hospital, ¶¶¶Soonchunhyang University College of Medicine, ¶¶¶Chonnam National University Medical School, ###National Medical Center, ****Yeungnam University College of Medicine, ††††Halla General Hospital, ††††Catholic University of Daegu Division of Medicine, §§§§Chungang University College of Medicine, ¶¶¶¶Samsung Biomedical Research Institute

Purpose: To evaluate the effectiveness and safety of fentanyl-TTS in the management of radiotherapy induced acute pain and cancer pain treated with radiotherapy.

Materials and Methods: Our study was open labelled prospective phase IV multi-center study. the study population included patients with more 4 numeric rating scale(NRS) score pain although managed with other analgesics or more than 6 NRS score pain without analgesics. Patients divided into two groups; patients with radiotherapy induced pain (Group A) and patients with cancer pain treated with radiotherapy (Group B). All patients received 25 ug/hr of fentanyl transdermal patch. Primary end point was pain relief; second end points were change in patient quality of life, a degree of satisfaction for patients and clinician, side effects.

Results: Between March 2005 and June 2005, 312 patients from 26 participating institutes were registered, but 249 patients completed this study. Total number of patients in each group was 185 in Group A, 64 in Group B. Mean age was 60 years and male to female ratio was 76:24. Severe pain NRS score at 2 weeks after the application of fentanyl was decreased from 7.03 to 4.01, p=0.003. There was a significant improvement in insomnia, social functioning, and quality of life. A degree of satisfaction for patients and clinician was very high. The most common reasons of patients' satisfactions was good pain control. Ninety six patients reported side effect. Nausea was the most common side effect. There was no serious side effect.

Conclusion: Fentanyl-TTS was effective in both relieving pain with good tolerability and improving the quality of life for patients with radiotherapy induced acute pain and cancer pain treated with radiotherapy. The satisfaction of the patients and doctors was good. There was no major side effect.

Key Words: Cancer pain, Radiotherapy induced pain, Fentanyl Transdermal Patch