

신경병증통증에 대한 Gabapentin의 유효성과 안전성

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 마취통증의학연구소

윤 덕 미

= Abstract =

Safety and Efficacy of Gabapentin in Neuropathic Pain

Duck Mi Yoon, M.D.

Department of Anesthesiology & Pain Medicine, and Anesthesia & Pain Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The newer generation of anticonvulsant, gabapentin is probably the most useful agent for neuropathic pain. This report reviews prospective safety and efficacy data collected in actual clinical situations for various neuropathic pains.

Methods: This was an open label, prospective, non-comparative, clinical study of gabapentin for the treatment of various neuropathic pain syndromes. 392 patients were enrolled between June, 2002 and August, 2003, and 42 pain specialists from 40 private pain clinics were participated in the study. Safety and efficacy were assessed in 177 patients after a minimum of 6 weeks of gabapentin treatment, with starting and final doses determined by the prescribing physician. The primary efficacy measure was a change in the average daily pain score (DPS) based on an 11-point Likert scale (0, no pain; 10, worst possible pain) and change in sleep interference (SI) from baseline to the final week of therapy.

Results: In 157 (88.7%) of the 177 patient gabapentin was assessed as effective, as follows; 72 patients (40.7%) were markedly improved; 85 patients (48.0%) moderately improved; 16 patients (9.0%) slightly improved; and 4 patients were unchanged. Patients that rated baseline pain as severe improved in 86.2 % (50/58 patients) of cases and 90% of patients that rated their baseline pain as mild to moderate showed improvement. Various neuropathic pains except other polyneuropathies, were clinically improved by more than 80%. Most patients were started at 300 mg/day of gabapentin, and were maintained within 600-900 mg/day at the end of the study. There was a significant reduction in the average daily pain score from 7.3 to 2.8 ($P < 0.0001$). Sleep Interference was also significantly improved from 5.0 to 1.6 points after gabapentin administration ($P < 0.0001$). Of the 392 patients, 58 patients (14.8%) experienced 67 adverse events (17.1%). Most events were mild but 6.0% were severe.

Conclusions: Gabapentin is effective and safe drug for the treatment of neuropathic pain. (J Kor Pain Soc 2004; 17: 34-41)

Key Words: gabapentin, neuropathic pain.

서 론

신경병증 통증은 중추 및 말초신경계에 원발성 병소가 있거나 신경기능의 장애가 원인이 되어 나타나는 통증으로 정의되고 있으며¹⁾ 만성 병적 통증을 대표하는 난치성 통증이다. 신경병증 통증은 일반적인 소염진통제에 잘 반응하지

않기 때문에 다양한 항경련제와 항우울제 등이 치료방법으로 선택되고 있으나 심각한 부작용 등에 의해 치료에 어려움이 있어왔다.

항전간제로 개발된 gabapentin (뉴론틴®)은 1993년부터 미국에서 사용되기 시작하였으며 전세계적으로 다양한 신경병증 통증에 대한 유효성 및 안전성이 보고되고 있다.²⁻⁷⁾ 국내에서도 1996년 소개된 이래 신경병증 통증 치료에 널리 사용되게 되었고 그 유효성이 보고되고 있다.⁸⁻¹¹⁾

본 연구는 실제 임상에서 gabapentin 을 사용하는 경우 신경병증 통증에 대한 효과 및 안전성을 평가하기 위해 시행되었다.

책임저자 : 윤덕미, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 마취통증의학교실
우편번호: 120-752
Tel: 82-2-361-5851, Fax: 82-2-312-7185
E-mail: dmyoon@yumc.yonsei.ac.kr

대상 및 방법

2002년 6월부터 2003년 8월까지 전국에 있는 40개소의 개인 의원에서 42명의 통증의사가 본 연구에 참여하였다. 관찰 대상은 신경병증 통증으로 진단 받은 18세 이상의 성인 환자로 하였으며 gabapentin에 과민반응을 보이는 환자는 제외되었다. 연구자는 gabapentin을 처방하기 전에 대상환자의 인구학적 특성, 병력 및 통증의 양상 등을 조사하였다. 또한 과거 사용하던 약물 및 현재 사용하고 있는 약물에 대해서도 조사하였다. 초회용량은 환자의 상태에 따라 조절하도록 하였으나, 가능한 한 1일 300 mg 투여부터 시작하도록 하여 최대 1,800 mg까지 단계적으로 용량조절을 하도록 권장하였다. 최소 6주 이상 추적조사를 통하여 병용약물, gabapentin 1일 투여량, 투여기간, 투여중단 사유, 일간통증점수(daily pain score, DPS) 및 수면장애(sleep interference, SI) 정도를 조사하였다. DPS는 환자에게 지난 24시간 동안의 통증에 대한 점수를 질문하여 11-point Likert Scale (0 = no pain; 10 = worst possible pain)로 표시하였으며 SI는 지난 24시간 동안 통증 때문에 수면을 방해받은 것에 대한 점수를 매긴다면 몇점이 되는지 질문하여 11-point Likert Scale (0 = did not interfere; 10 = unable to sleep)로 조사하였다. 6주 이전에 gabapentin 투여를 중단한 경우는 그 이유에 대하여 조사하였으며 증상완화, 증상불변, 증상악화, 이상반응, 방문중단, 기타로 구분하였다.

또한 최종 유효성에 대한 평가는 6주 이상 계속 gabapentin을 투여한 환자만을 대상으로 실시하였으며, 환자 및 의사의 판단에 의해 현저히 개선, 중등도 개선, 약간 개선, 불변, 약간 악화, 중등도 악화, 현저히 악화로 나누어 평가하였다. 또한, 투여기간 중 발현된 이상반응에 대하여 조사하였다.

통계학적 분석은 SAS V 8.2를 이용하여 성별, 연령, 진단명, 1일 평균 투여량, 투여기간 등에 대해 기술 통계분석을, daily pain score, sleep interference에 대하여 기저치(baseline) 및 각 방문시점 별로 평균과 표준편차를 구하였고, 각 환자의 마지막 방문시점에서의 자료를 이용하여, 기저치와의 차이에 대해 paired t-test를 실시하였다. 또한, 이상반응과 유효성에 대하여 성별, 연령, 유병기간, 과거병력, 합병증, 간장애, 신장애, 과거 약물투여력, gabapentin 총 투여기간, 병용약제 등을 고려하여 로지스틱 회귀분석을 하였으며 유의수준 0.05로 결과를 해석하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상적 특성

본 연구에 포함된 환자는 총 392명으로 남자 158명(40.3%),

여자 234명(59.7%)이었다. 연령별 분포는 24세에서 99세까지였으며 평균연령은 61.6 ± 13.3 세이고 65세 이상이 177명(45.2%)이었다. 신경병증 통증에 대한 유병기간은 3년 이상된 경우도 있었지만 평균 유병기간은 31.9 ± 49.7 개월이었다. 질환 별로는 대상포진후 신경통 131명(33.4%), 당뇨병성 말초신경병증(DPN) 및 신경근병증(radiculopathy)이 각각 63명(16.1%), 기타 다발성신경병증(other polyneuropathy) 48명(12.2%), 삼차신경통 28명(7.1%), 복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome, CRPS) 24명(6.1%), 뇌졸중후통증(central post stroke pain)과 carpal tunnel syndrome이 각각 10명(2.6%), failed back surgery syndrome이 4명(1.0%), 그 외 질환이 27명(6.9%)이었다.

통증의 양상은 지속성인 경우가 194명(49.5%), 간헐성인 경우가 139명(35.5%)이었으며 지속성 및 간헐성이 동반되어 있는 경우도 3명(0.8%) 있었다. 통각과민(hyperalgesia)을 나타내는 경우가 89명(22.7%), 이질통(allodynia) 56명(14.3%), 통각과민과 이질통이 동반된 경우(hyperalgesia/allodynia)가 18명(4.6%)이었다. 주관적으로 호소하는 통증의 특성은 burning 162명(41.3%), sharp 133명(33.9%), radiating 117명(29.8%), tearing 99명(25.3%), throbbing 89명(22.7%), penetrating 62명(15.8%), cutting 43명(11.0%) 외에 oppressive, grinding, hammering, drawing, spasm-like, pounding, pulsating 등 다양하게 표현하는 것으로 조사되었다.

일간통증점수(DPS)와 수면장애(SI) 정도를 분석한 결과, DPS (N = 171)는 7.3 ± 1.7 점, SI (N = 169)는 5.0 ± 2.7 점으로 각각 최소 0점에서 최대 10점의 환자가 포함되어 있었다.

Gabapentin의 처방유형을 분석한 결과는 Table 1과 같으며, 총 투여기간은 54.3 ± 58.9 일이었고, 1일 평균 투여량은 781.7 ± 362.4 mg이었으며 최소 100.0 mg/day에서 최대 1,887.1 mg/day까지 투여되었다. 초회 투여량을 300 mg/day 이하에서 시작하여 600-900 mg/day까지 증량한 후 유지하는 처방 유형이 가장 많은 것으로 조사되었다. 초회량으로 300-900 mg/day까지 사용한 경우도 있었으나 평균 313.5 ± 145.7 mg/day으로 시작하였다. 최대투여량은 100-2,400 mg/day까지 투여되고 있었으며 평균 878.6 ± 437.8 mg/day을 사용하였다.

최대투여량이 1,500 mg/day 이상이었던 환자는 13.5%였으며, 대상포진후 신경통 22명(41.5%), 당뇨병성 말초신경병증 12명(22.6%), 신경근병증 7명(13.2%), 삼차신경통 6명(11.3%) 순이었다(Table 2). 또한 진단별로 gabapentin 처방유형을 분석하였으나 특이한 경향은 발견되지 않았다.

조사대상자 중 gabapentin 투여 이전에 다른 치료제를 처방 받았던 경우가 71명(18.1%)이었고, gabapentin과 함께 다른 약물을 병용하였던 경우는 185명(47.2%)이었으며, 97명(52.4%)에서 중추신경계 약물을 병용하고 있었다. 가장 많이

처방된 병용약물은 항우울제(antidepressant drugs)로 63명(34.1%)이었다(Table 3).

조사대상자 392명중 215명의 환자가 gabapentin을 6주미만 사용하였기 때문에 최종 유효성 평가에서는 탈락하였다. 215명의 환자 중 167명에서 투여중단 사유가 확인되었는데, 환자가 더 이상 내원하지 않았던 경우가 73명(43.7%), 증상완화 69명(41.3%), 증상 변화가 없었던 경우가 13명(7.8%), 이상반응 발현으로 인한 경우가 7명(4.2%), 기타 5명(3.0%) 순이었다.

2) 유효성 평가

조사대상자 392명 중 최소 6주 이상 투약이 이루어졌으며, 최종 유효성 평가가 이루어진 177명에 대하여 유효성을 평가하였다.

최종 유효성 평가에 대한 분석 결과, 분석대상환자 177명

Table 1. Prescription Pattern of Gabapentin

Duration of administration	mean \pm SD (day)	54.3 \pm 58.9
	min-max	2.0-379.0
Daily mean dose	mean \pm SD (mg/day)	781.7 \pm 362.4
	min-max	100.0-1,887.1
Initial dose	mean \pm SD (mg/day)	313.5 \pm 145.7
	min-max	100.0-900.0
	≤ 300	358 (91.3)
	300-600	20 (5.1)
	600-900	14 (3.6)
	Total	392 (100.0)
Maximum dose	mean \pm SD (mg/day)	878.6 \pm 437.8
	min-max	100.0-2,400.0
	≤ 300	72 (18.4)
	300-600	48 (12.2)
	600-900	194 (49.5)
	900-1,200	25 (6.4)
	1,200-1,500	12 (3.1)
	1,500-1,800	39 (9.9)
	1,800 <	2 (0.5)
	Total	392 (100.0)
Final dose	mean \pm SD (mg/day)	845.4 \pm 433.7
	min-max	100.0-2,400.0
	≤ 300	79 (20.2)
	300-600	56 (14.3)
	600-900	189 (48.2)
	900-1,200	23 (5.9)
	1,200-1,500	6 (1.5)
	1,500-1,800	37 (9.4)
	1,800 <	2 (0.5)
	Total	392 (100.0)

중 72명(40.7%)이 현저히 개선, 85명(48.0%)이 중등도 개선, 16명(9.0%)이 약간 개선, 4명(2.3%)은 불변으로 평가되어, 157명(88.7%)이 중등도 이상 개선되었으며 임상적으로 유효했다고 평가되었다

Gabapentin 투여 전 임상적 중증도가 중중이었던 환자군의 개선율은 50/58명(86.2%)이었으며, 중등증과 경증의 환자

Table 2. Maximum Dose by Diagnosis

	< 1,500 mg n (%)	\geq 1,500 mg n (%)	Total n (%)
Central post stroke pain	10 (2.9)	0 (0.0)	10 (2.6)
Diabetic peripheral neuropathy (DPN)	51 (15.0)	12 (22.6)	63 (16.1)
Post-herpetic neuralgia (PHN)	109 (32.2)	22 (41.5)	131 (33.4)
Radiculopathy	56 (16.5)	7 (13.2)	63 (16.1)
Trigeminal neuralgia	22 (6.5)	6 (11.3)	28 (7.1)
Carpal tunnel syndrome	10 (2.9)	0 (0.0)	10 (2.6)
Complex regional pain syndrome (CRPS)	21 (6.2)	3 (5.7)	24 (6.1)
Other polyneuropathy	47 (13.9)	1 (1.9)	48 (12.2)
Failed back surgery syndrome	4 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.0)
Other	24 (7.1)	3 (5.7)	27 (6.9)
Total	339 (86.5)	53 (13.5)	392 (100.0)

Table 3. Concomitant Medications and Previous Treatment

Previous treatment	Absent	321 (81.9)
	1	61 (15.6)
	2	7 (1.8)
	3	3 (0.8)
Concomitant drug	Yes	185 (47.2)
	No	207 (52.8)
	Total	392 (100.0)
	Central nervous system drugs	97 (52.4)
	Antiepileptics	5 (2.7)
	Antidepressant drugs	63 (34.1)
	Analgesics	34 (18.4)
	Hypnotics, sedatives, and anxiolytics	17 (9.2)
	Drugs used in Parkinsonism and related disorders	2 (1.1)
	Acetylcholinesterase/cholinesterase inhibitors	1 (0.5)
	Drugs used in nausea and vertigo	1 (0.5)

Data are number of patients (%).

Table 4. Final Efficacy Assessment-extent of Exposure

		Effect N (%)	Ineffect N (%)	Total N (%)	P-value
Initial dose	≤ 300	144 (91.1)	14 (8.9)	158 (89.3)	0.0121 χ ² -test
	300-600	8 (66.7)	4 (33.3)	12 (6.8)	
	600-900	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (4.0)	
	Total	157 (88.7)	20 (11.3)	177 (100.0)	
Maximum dose	≤ 300	25 (89.3)	3 (10.7)	28 (15.8)	0.4603 χ ² -test
	300-600	19 (100.0)	0 (0.0)	19 (10.7)	
	600-900	74 (87.1)	11 (12.9)	85 (48.0)	
	900-1,200	15 (93.8)	1 (6.3)	16 (9.0)	
	1,200-1,500	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (4.0)	
	1,500-1,800	17 (85.0)	3 (15.0)	20 (11.3)	
	1,800 <	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	
	Total	157 (88.7)	20 (11.3)	177 (100.0)	
Final dose	≤ 300	28 (84.8)	5 (15.2)	33 (18.6)	0.8407 χ ² -test
	300-600	23 (95.8)	1 (4.2)	24 (13.6)	
	600-900	74 (89.2)	9 (10.8)	83 (46.9)	
	900-1,200	12 (85.7)	2 (14.3)	14 (7.9)	
	1,200-1,500	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	
	1,500-1,800	16 (84.2)	3 (15.8)	19 (10.7)	
	1,800 <	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	
	Total	157 (88.7)	20 (11.3)	177 (100.0)	

군에서도 역시 90%가 임상적으로 유효하였다.

신경병증 통증의 진단명에 따른 유효성은 뇌졸중후 통증(2명), carpal tunnel syndrome(6명), 삼차신경통(13명), failed back surgery syndrome(2명)에서 100%의 유효율을 보였으며, 대상포진후 신경통 67명(93.1%), 신경근병증 26명(89.7%), 복합부위통증증후군 8명(88.9%), 기타 7명(87.5%), 당뇨병성 말초신경병증 21명(80.8%), 기타 다발성신경병증 14명(70.0%)의 순으로 분석되었다.

최종 유효성 판정 당시의 gabapentin 투여량에 따른 유효성을 분석한 결과는 Table 4와 같다. 이중 10% 이상의 조사대상자 분포비율을 가진 투여용량군 중, 최대 유효율을 나타낸 유형은 시작용량의 경우 300 mg/day 이하, 최고 용량은 300-600 mg/day 투여군, 최종 용량 역시 300-600 mg/day 투여군에서 가장 높은 유효율을 나타낸 것으로 분석되었다. 그러나, 최종 용량으로서 300 mg/day 이하가 투여된 33명중 28명(84.8%)에서 효과가 있다고 하였으며, 1,500-1,800 mg/day가 투여된 19명 중 16명(84.2%)에서도 효과가 있다고 하였다.

Gabapentin 투여 전과 투여 후 일간통증점수(DPS)와 수면장애(SI) 정도를 분석한 결과, 일간통증점수는 투여 전 7.3 ± 1.7 점에서 투여 후 2.8 ± 1.5 점으로 -4.5 ± 1.9 점 개선되었고($P < 0.0001$), 수면장애는 투여 전 5.0 ± 2.7 점에서

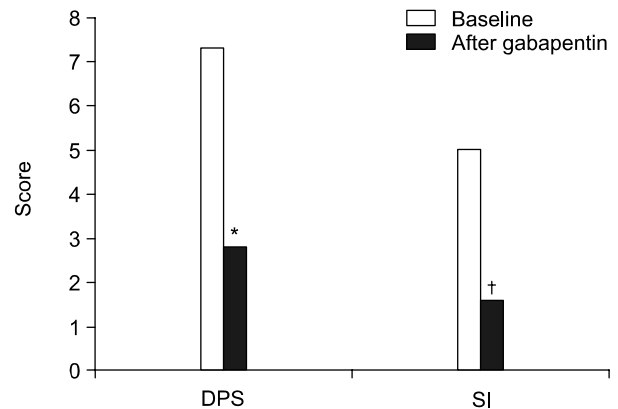


Fig. 1. This figure shows comparison of DPS and SI after 6 weeks administration of gabapentin. DPS was significantly improved from 7.3 to 2.8 (* $P < 0.0001$). SI was also significantly improved from 5.0 to 1.6 († $P < 0.0001$). DPS: daily pain score, SI: sleep interference.

투여 후 1.6 ± 1.5 점으로 -3.4 ± 2.3 점이 개선되었으며 통계학적으로 유의하였다($P < 0.0001$)(Fig. 1). 또한, gabapentin 투여에 따른 일간통증점수와 수면장애의 경시적 변화를 분석한 결과, 일간통증점수는 gabapentin 투여 후 7일 이내에 평균 2.7점 감소되어 통증 완화효과가 현저하였고, 그 이후로

14일 이내에는 0.2점, 14-21일 이내에는 0.4점, 21-28일 이내에는 0.2점, 28-60일 이내에는 0.8점, 60일 이상에서는 0.5점이 추가로 감소된 것으로 분석되어 감소폭이 완만한 것으로 분석되었으며, 수면장애 역시 gabapentin 투여 이후 7일 이내 평균 2.2점 감소되어 그 효과가 현저하였고, 그 이후로 14일 이내에는 0.2점, 14-21일 이내에는 -0.1점, 21-28일 이내에는 1.0점, 28-60일 이내에는 0.2점이 추가로 감소된 것으로 분석되어 감소폭이 완만한 것으로 분석되었다(Fig. 2).

유효성에 영향을 줄 수 있는 요인을 판정하기 위하여 성별, 연령, 유병기간, 과거병력, 합병증, 간장애, 과거약물 투여력, gabapentin 총 투여기간, 병용약제에 따른 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 변수는 없었다.

3) 안전성 평가

전체 392명의 조사대상자 중 치료기간 동안 58명(14.8%)에서 67건(17.1%)의 이상반응을 경험하였다. 발현된 이상반

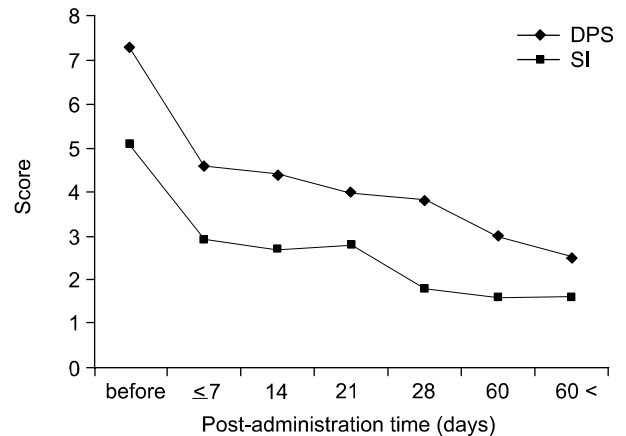


Fig. 2. This figure shows change from baseline in mean daily pain score (DPS) and sleep interference (SI).

Table 5. Safety-adverse Event (1)

	Related				Total (N = 392)			
	Number of cases		Number of events		Number of cases		Number of events	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Central nervous system	42	(10.7)	45	(11.5)	45	(11.5)	49	(12.5)
Dizziness	24	(6.1)	25	(6.4)	26	(6.6)	27	(6.9)
Drowsiness	18	(4.6)	18	(4.6)	19	(4.8)	19	(4.8)
Violence	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Confusion	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Brain atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Alimentary system	6	(1.5)	6	(1.5)	6	(1.5)	6	(1.5)
Indigestion	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Dry mouth	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Nausea	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Diarrhea	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Decreased appetite	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Constipation	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
BODY as whole	6	(1.5)	6	(1.5)	6	(1.5)	6	(1.5)
Asthenia	4	(1.0)	4	(1.0)	4	(1.0)	4	(1.0)
Abdominal pain	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Back pain	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Liver & biliary system	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Metabolism & nutrition system	4	(1.0)	4	(1.0)	4	(1.0)	4	(1.0)
Peripheral edema	4	(1.0)	4	(1.0)	4	(1.0)	4	(1.0)
Musculoskeletal system	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Total	54	(13.8)	61	(15.6)	58	(14.8)	67	(17.1)

응의 종류는 현기증, 졸음, 무력증, 말초부종, 폭력성, 착란, 뇌위축, 소화불량, 구갈, 오심, 설사 등이었다(Table 5).

발현된 이상반응 67건 중에서 51건(76.1%)이 경증이었으며, 중등증인 이상반응은 12건(17.9%), 중증 이상반응은 4건(6.0%)이었다(Table 6). 이상반응과 관련하여 gabapentin의 투여를 영구 중단하였던 경우는 12건(17.9%)이었으며, 조사종료 시까지 발현된 이상반응이 소실되지 않았던 경우는 10건(14.9%)이었으며, gabapentin 투여와의 인과관계 평가에서 명확히 관련있음으로 평가된 이상반응은 8건(11.9%), 관련 있다고 생각으로 평가된 이상반응은 29건(43.3%), 관련가능성 있음으로 평가된 이상반응은 20건(29.9%), 불명 4건(6.0%)으로 총 61건의 이상반응이 gabapentin 투여와의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로 평가되었다.

조사기간 중 발현된 이상반응 중 중대한 이상반응은 골절, 착란, 식욕부진, 무력증, 뇌위축, 폭력성 각 1건 씩 총 6건으로 조사되었으며, 이 중 gabapentin 투여와 관련가능성 있음으로 평가된 이상반응은 착란, 식욕부진, 무력증, 폭력성이었고, 이들 모두 gabapentin 투여를 일시적으로 투여중단 한 후 이상반응이 소실되었다.

이상반응 발현에 영향을 줄 수 있는 요인을 판정하기 위하여 성별, 연령, 유병기간, 과거병력, 합병증, 간장애, 신장애, 과거약물 투여력, gabapentin 총 투여기간, 병용약제에 따른 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 변수는 없었다.

고 찰

신경병증 통증은 영국에서 인구의 약 1%에서 나타난다고 하며 가장 치료하기 어려운 통증 중의 하나이다.¹³⁾ 원인 질환은 매우 다양하며 외상, 대사성 질환, 감염, 혈관성, 암의 침윤 등에 의해 초래될 수 있으며 원인이 확실하지 않은 경우도 많다. 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경염, 퇴행성 척추질환의 신경근병증, 환지통, 뇌졸중, 수술이나 외상후의 신경손상 등이 흔한 원인이 된다. 신경병증 통증은 통증 정도가 심하고 만성 통증이므로 정신적, 사회적으로 나쁜 영향을 미치고 삶의 질을 크게 저하시키며,¹⁴⁾ WHO의 진통제 사다리에 의한 비스테로이드성 소염진통제나 오피오이드에 의해 잘 반응하지 않는다.¹³⁾ 또한 오피오이드의 장기 사용은 습관성이 생길 염려가 있으므로 주의가 필요하다.

오랫동안 다양한 항우울제나^{13,15)} 항경련제 등이^{16,17)} 신경병증 통증의 치료에 사용되어 왔으며 특히 항경련제인 carbamazepine은 삼차신경통이나 당뇨병성신경병증 및 중추성 신경병증 등에 효과가 인정되어 왔다. 신경병증 통증의 발병기전은 말초 및 중추에서 말초성 민감화 및 중추성 민감화, 나트륨 통로의 과발전, 중추에서의 재형성, 중추억제기

Table 6. Safety-adverse Event (2)

		Total N (%)
Severity	Mild	51 (76.1)
	Moderate	12 (17.9)
	Severe	4 (6.0)
	Total	67 (100.0)
Adjustment	No change	32 (47.8)
	Decreased the dose	14 (20.9)
	Temporary discontinued	9 (13.4)
	Discontinued	12 (17.9)
	Total	67 (100.0)
Result	Recovered	53 (79.1)
	Not disappeared until the study terminated	10 (14.9)
	Death	0 (0.0)
	Permanent disabling	0 (0.0)
	Unknown	4 (6.0)
	Total	67 (100.0)
Causality	Definitely related	8 (11.9)
	Probably related	29 (43.3)
	Possibly related	20 (29.9)
	Probably not related	6 (9.0)
	Unknown	4 (6.0)
	Total	67 (100.0)

전의 장애 등으로 설명되며 간질과 병태생리학적, 생화학적인 기전의 유사성이 있다고 알려져 있으며 항전간체들이 신경병증 통증의 1차 치료제로서 사용되어 오고 있다.¹⁸⁾

Gabapentin은 구조적으로는 γ -aminobutyric acid (GABA) 동족체이지만, 직접적인 GABAergic 효과가 없을 뿐 아니라, GABA 재흡수나 대사에 관여하지 않는다. Gabapentin은 척수 신경절 후근(dorsal horn neurons)의 민감성을 저하시키는 것으로 보고되고 있다. 이러한 작용은 상해로 인한 즉각적인 통증에 대하여는 효과가 없지만 신경손상이나 염증으로 인한 비정상적 과민성을 감소시키는 데는 효과적이다. 또한 gabapentin의 통증완화 작용은 $\alpha 2$ - δ calcium channels에 대한 작용 때문인 것으로 추정되고 있다.^{19,20)}

많은 동물실험결과 gabapentin은 신경병증 통증과 염증성 통각과민(inflammatory hyperalgesia)에서 진통효과가 있음이 입증되었다.

항전간제로 개발된 gabapentin은 신경병증 통증의 치료제로 허가된 첫 번째 약제이다.⁵⁾ 신경병증 통증에 대한 gabapentin의 효과는 복합부위통증증후군, 대상포진후 신경통, 당

노병성 신경병증, 신경근병증, 뇌졸중후 통증증후군, 척수 손상 등 모든 종류의 신경병증 통증에서 통증을 감소시키고 심각한 부작용 등이 없다고 보고되고 있다.⁵⁻⁷⁾ 또한, 당뇨병성 말초신경병증 및 대상포진후 신경통과 관련된 통증 및 수면장애, 기분 및 정서, 삶의 질 등에 관한 연구에서 gabapentin 단독투여요법이 효과가 있음이 증명된 바 있다.^{2,5)}

암성 통증에서 오피오이드로 통증 조절이 잘 안되는 환자에게 gabapentin 병용투여가 화상성 통증, 발작성 통증 및 이질통을 현저히 감소시켰다고 하였다.²¹⁾

척수손상 환자에서 6개월 동안 투여한 초기연구는 87%에서 통증 완화 효과가 있었으며 36개월 투여한 장기환자의 67%에서 통증감소를 얻었으며 내성 등은 발생하지 않았다고 보고하고 있다.²²⁾ 또한 amitriptyline과 carbamazepine으로 조절되지 않은 척수손상 환자의 이질통이 gabapentin으로 조절되었음을 보고하고 있다.²³⁾

본 연구에서는 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근병증을 비롯한 다양한 신경병증 통증 군에서, 기타 다발성신경병증을 제외하고 모두 80% 이상의 우수한 임상적 개선 효과를 나타내었다.

Backonja와 Glanzman은²⁰⁾ 1966년부터 2003년까지 PubMed와 MEDLINE에서 임상 연구된 논문을 검색하여 신경병증 통증에 대한 gabapentin의 유용성을 평가하였다. 그 결과 대조군을 포함하는 잘 조절된 전향적 연구논문에서 당뇨병성 신경병증,²⁾ 대상포진후신경통,^{3,4)} 그외 다른 신경병증 통증에서⁵⁾ 효과적이었으며 이질통, 화상통, 찌르는듯한 통증, 통각과민 등에 유효하였다고 하였다. Gabapentin의 사용량은 300-900 mg/day를 초회 용량으로 하여 증상에 따라 서서히 3,600 mg/day까지 증량하여 사용하였다.^{2,5)}

본 연구에서는 gabapentin 투여용량군에 따른 분석결과, 시작용량은 300 mg/day 이하, 최고 용량과 최종 용량은 600-900 mg/day의 처방 유형이 가장 많았다. 이중 10% 이상의 조사대상자 분포비율을 가진 투여용량군 중, 최대 유효율을 나타낸 유형은 시작용량의 경우 300 mg/day 이하, 최고 용량은 300-600 mg/day 투여군, 최종 용량 역시 300-600 mg/day 투여군에서 가장 높은 유효율을 나타낸 것으로 분석되었다. 그러나 상대적으로 투여량이 적었던 것은 이 연구에 참여한 대부분의 연구자가 이 약제를 사용했던 경험이 적었기 때문에 용량을 증가시키는데 소극적이었던 것으로 생각되며, 또한 항우울제 등 다른 약제를 사용하고 있는 상태에서 gabapentin을 병용 투여 하였던 것도 한 요인이 될 것으로 생각된다. 또 다른 요인으로서는 연구자들에게 준 투여지침에서 최대용량을 1,800 mg으로 제한했던 점도 최대용량이 적은 이유가 될 것 같다.

Gabapentin 투여전과 투여후 11등급(0, 1, 9, 10)으로 평가된 일간통증점수는 유의하게 감소하여 우수한 진통 효과를

보였다($P < 0.0001$). 또한 수면장애 점수도 유의하게 개선되었다($P < 0.0001$).

다른 임상연구에^{2,5)} 비하여, 본 연구에서 더 우수한 통증 완화효과 및 수면 장애의 개선을 보였는데 이는 다양한 형태의 신경병증 통증 환자가 포함된 것과 다른 약제의 병용이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

Backonja 등,²⁾ Rowbotham 등의³⁾ 연구결과와 비교하면, 본 연구에서 gabapentin 투여 용량은 상대적으로 낮았으나, 일간통증점수의 감소 효과는 더 우수하였던 것으로 분석되었다. 그러나, 이러한 결과로 한국인에서 gabapentin이 보다 적은 용량에서 우수한 신경병증 통증 완화 효과를 나타낸다고 결론지을 수는 없다. 본 조사는 실제 처방환경 하에서 어떠한 처방 통제 없이 이루어진 것으로서, 과거투여약물의 제외배출기간 없이 이루어졌던 점, 그리고 amitriptyline 등의 항우울제를 병용하였던 환자들도 상당수 포함되었던 점이 주요인으로 작용하였을 것으로 사료된다. 특히 gabapentin이 국내에 들어오기 전에 신경병증 통증에 주로 사용하던 항우울제를 상당량 사용하던 상태에서 gabapentin을 병용 투여한 점이 gabapentin의 효과를 평가하는데 크게 관여했을 것으로 생각된다.

또한 이번 연구에 참여한 연구자는 모두 통증의학과 전문의라는 특성을 고려할 때 신경블록을 같이 시행하였을 가능성도 있다. 따라서 신경블록이 이 연구의 결과를 평가하는데 영향을 미쳤을 가능성도 배제할 수 없다.

본 연구결과, 발현된 이상반응의 종류는 현기증, 졸음, 무력증, 말초부종 등으로 다른 임상시험 결과와 유사하였으며,^{2,6)} 이상반응 발현율에 있어서는 전체 392명의 조사대상자 중 58명(14.8%)에서 67건(17.1%)의 이상반응을 경험한 것으로 조사되었다. 이는 20% 내외의 다른 논문보다 이상반응의 발현율이 약간 낮았으나 본 연구에서 gabapentin 투여량이 적었던 데 기인하는 것 같다.

이상반응 중 gabapentin 투여와의 인과관계를 배제할 수 없었던 이상반응을 경험한 환자는 54명(13.8%)이었고, 그 종류는 총 61건(15.6%)이었다.

이상의 결과로 gabapentin은 대상포진후 신경통, 당뇨병성 말초신경병증 외 다양한 신경병증 통증에서 통증 완화 및 수면장애의 치료에 매우 유효하고 안전한 치료제로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Merskey H, Bogduk M: Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle. IASP press. 1994, pp212.
2. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus; a

- randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1831-6.
3. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia; a randomized controlled trial. JAMA 1998; 290: 1837-42.
4. Rice AS, Maton S: Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo-controlled study. Pain 2001; 94: 215-24.
5. Serpell MG: Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double blind, placebo controlled trial. Pain 2002; 99: 557-66.
6. Mao J, Chen LL: Gabapentin in pain management. Anesth Analg 2000; 91: 680-7.
7. Bitanga ES, Baroque AC, Sanosocampo AS, Guevarra AY, Querijero, Chua CL, et al: Safety, tolerability, and efficacy of gabapentin in neuropathic pain; results of a post-marketing surveillance study in 1214 Filipino patients. Neurol J Southeast Asia 2002; 7: 25-34.
8. Stacey RB, Glanzman RL: Use of gabapentin for postherpetic neuralgia: results of two randomized, placebo-controlled studies. Clin Ther 2003; 25: 2597-608.
9. 임경준, 정용훈, 조남수: 신경병증성 통증 환자에서 gabapentin 사용의 임상경험. 대한통증학회지 1999; 12: 242-5.
10. 이두익, 김동욱, 김건식, 권무일, 신광일, 강화자: 대상포진후 신경통에서의 gabapentin의 효과. 대한통증학회지 1999; 12: 188-90.
11. 김우선, 한영진, 최훈: 신경병증성 통증 환자에서 gabapentin 단일요법의 효과. 대한통증학회지 2000; 13: 101-4.
12. 성재상, 임영준, 김용철, 이상철: 소아에서 발생한 복합 부위통 증후군의 gabapentin에 의한 치료경험. 대한통증학회지 2002; 16:224-7.
13. Karlsten R, Gordh T: How do drugs relieve neurogenic pain? Drugs Aging 1997; 11: 398-412.
14. Guerje O, Von Korff Simon GE, Gater R: Persistent pain and well-being. A World Health Organization study in primary care. J Am Med Assoc 1998; 280: 147-51.
15. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996; 68: 217-27.
16. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A: A anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. BMJ 1995; 311: 1047-52.
17. Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 83: 389-400.
18. Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 1999; 353: 1959-64.
19. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennet GJ, et al: Advances in neuropathic pain diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003; 60: 1524-34.
20. Backonja M, Glanzman RL: Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo controlled clinical trials. Clin Ther 2003; 25: 81-104.
21. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Conno FD: Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. J Pain Sympt Manage 1999; 17: 441-5.
22. Putzke JD, Richards JS, Kezar L, Hicken BL, Ness TJ: Long term use of Gabapentin for treatment of pain after traumatic spinal cord injury. Clin J Pain 2002; 18: 116-21.
23. Haller H, Leblhuber F, Trenkler J, Schmidhammer R: Treatment of chronic neuropathic pain after traumatic central cervical cord lesion with gabapentin. J Neural Transm 2003; 110: 977-81.