

만성 신경병증성 통증에 대한 Gabapentin의 효과

*경희대학교 의과대학 경희의료원 통증치료실, †서울대학교 의과대학 서울대학병원 통증치료실
†연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 마취과학고실,
‡성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 통증관리센터

이두익* · 이상철† · 이윤우† · 한태형‡

= Abstract =

Gabapentin for the Management of Various Neuropathic Pain Syndromes

Tae-Hyung Han, M.D.[§], Doo-Ik Lee, M.D.^{*}, Sang-Chul Lee, M.D.[†]
and Yoon-Woo Lee, M.D.[†]

[§]Pain Management Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, School of Medicine

^{*}Pain Clinic, KyungHee Medical Center, KyungHee University College of Medicine

[†]Pain Clinic, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine

[‡]Department of Anesthesiology, YoungDong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

Background: Anticonvulsant agents have been used and found to be effective for the treatment of neuropathic pain. Even though it is rare, they can have very serious side effects and therefore the search for more selective drugs with fewer side effects is justified. This study was conducted to evaluate the newly introduced anticonvulsants, gabapentin, for various neuropathic pain syndromes in the Korean population.

Methods: According to individual diagnostic group as diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, chronic back pain with radiating pain, there were 20 patients per group. Patients have been stabilized in their analgesic regimen at least four weeks prior to enrollment in the study. An anticonvulsant, if taken, was discontinued for four weeks for wash-out. Pretreatment baseline pain scores (visual analog scale and a pain intensity score) were obtained. Oral administration of gabapentin 300 mg was initiated in all groups and doses were given from 300 mg per day with gradual titration over two weeks 1) to the maximum of 2400 mg per day, 2) to the onset of intolerable side effects, and 3) to the onset of analgesic effect. At two weeks follow-up visit, visual analog scale, pain intensity scores, pain improvement scores judged by family, drug efficacy, tolerability and overall evaluation were assessed. The incidence of side effects, cell blood count and chemistry were also obtained.

Results: After two weeks of treatment, the visual analog scale and pain intensity scores improved in all study groups and no patients experienced aggravation. These findings were objectively reflected in pain improvement scores observed by family members. In drug efficacy, tolerability and overall evaluation, the majority of patients scored as good or excellent. There were no reports of serious side effects. Minor side effects were spontaneously subsided even with continuation.

Conclusions: Gabapentin, a newer anticonvulsant, appears to be effective as an adjunctive analgesic for the management of various neuropathic pain syndromes with minimal side effects. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 488~496)

Key Words: Analgesics: adjuvant analgesics, Gabapentin. Pain: neuropathic.

논문접수일 : 1999년 12월 29일

책임저자 : 한태형, 서울시 강남구 일원동 50번지, 삼성서울병원 통증관리센터, 우편번호: 135-730

Tel: 3410-2468, 2470, Fax: 3410-0361, E-mail: athan@samsung.co.kr

서 론

신경병증성 통증은 말초나 중추 신경계의 병변에 의한 비정상적인 신경의 방전으로 유발되는 통증이다. 이러한 통증이 장기간 지속되게 되면 신경계통의 가소성(plasticity)으로 인하여 신경전달경로에 조직학적, 기능적, 생화학적 변화를 일으키게 된다. 이 변화들은 병변이 회복되더라도 남아있게 되며 따라서 통증도 유지된다. 상기한 신경병증성 통증과 간질은 비정상적인 신경의 방전이라는 병리학적인 기전에서 서로 유사하다고 할 수 있다. 따라서 전통적으로 간질에 사용되는 항경련제들은 간질의 치료뿐만 아니라 다양한 종류의 신경병증성 통증증후군의 관리에도 많이 사용되고 있으며 흔히 쓰이는 약제로서는 carbamazepine, phenytoin, valporic acid 등이 있다. 그러나 이들의 약리학적인 기전과 작용은 다양하며, 부작용의 종류들도 여러 가지로 발생되어 임상에서의 사용이 종종 어려울 수 있다. 특히 carbamazepine은 간독성 때문에 투여 중에 자주 혈액검사를 시행하여 간기능을 감시해야 하는 불편한 점이 있다.

최근에 국내시장에 새로이 소개된 gabapentin (Neurontin[®], Parke-davis, Division of warner-Lambert Co, USA)은 1994년도에 미국에서 간질치료를 위한 전간제로서 처음 소개되어 사용되기 시작하였다. 그 후 임상적으로 적용하는 과정에서 항경련 효과뿐만 아니라 여러 종류의 만성 신경병증성 통증에도 진통 효과가 있다는 것이 밝혀지게 되었으며,^{1,3)} 각종 동물실험에서도 만성 신경병증성 통증이나 이질통에서 모르핀이나 삼환계 항우울제보다 효과가 있음이 보고되었다.⁴⁻¹⁰⁾

이에 대해 좀더 자세히 살펴보면 Bennett 등은¹¹⁾ 실험쥐를 대상으로 한 만성 통증모델에서 gabapentin의 진통효과에 대해서 언급한 바 있으며, Xiao 등은¹²⁾ 임상적으로 유관한 용량인 10 내지 75 mg/kg을 복강내로 투여하여 열에 대한 통각과민(heat hyperalgesia)과 기계적 이질통(mechanoallodynia)에 대해 용량에 의존적으로 진통효과를 나타낸다고 보고하였다. 특히 열에 대한 감각 이상은 적수강 내로 투여하였을 때에도 상당히 감소하여 gabapentin의 진통효과는 적어도 어느 정도는 척수에 의해 매개되는 기전 때문

이라고 추측하였다. 또한 Shimoyama 등은¹³⁾ 실험쥐에서 포르말린과 해초(carrageenan)를 이용한 자극 검사(footpad test)에서는 접촉 이상감각을 유의하게 감소시켰다고 하였다. 이와 같은 진통효과 이외에도 이 약제의 대표적인 장점으로서는 간독성이 없어 혈액검사를 자주 시행할 필요가 없으며, 기타 다른 부작용의 빈도도 적다고 알려져 있다.¹⁴⁾

상기한 임상적 보고들과 실험 결과들을 토대로 본 연구에서는 국내환자를 대상으로 대상포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증에 의한 신경통, 방사통을 수반한 만성요통환자들 등의 각종 신경 병증성 통증환자들에서 부가적 진통제로서 gabapentin의 임상적 효과와 안정성에 대해 평가하고 진통효과가 질병 군에 따라 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구의 계획서는 당 의료원 윤리위원회의 심의를 통과하였으며 각 연구 대상환자들에게서 연구에 참여하기 전에 충분한 설명을 하고 서면으로 동의서를 구하였다. 연구대상은 연구에 참여한 각 대학병원의 통증치료실 혹은 통증관리센터로 의뢰되어 외래로 추적하는 신경병증성 통증환자 중에서 선정하였다.

이들은 신경차단요법, 재활치료, gabapentin을 제외한 기타의 약제들로 더 이상의 진통효과를 기대할 수 없다고 생각되며, 지금까지의 치료로 통증의 호소가 적어도 한 달 이상 군동 일정하다고 생각되는 환자들로서, gabapentin 투여의 금기증이 없는 환자들로 하였다.

이들은 진단에 따라 제1군은 당뇨병성 신경병증에 의한 통증 환자들, 제2군은 대상포진 후 신경통, 제3군은 방사통을 수반한 만성요통환자들 등의 세 군으로 나누고 각 군별로 환자 수가 총 20명이 될 때까지 의뢰되는 순서에 따라 순차적으로 연구대상환자들을 충원하였다. 그리고 한 환자에서 투약 전을 대조로 잡고 투약 후와 비교하도록 하였다.

통증관리를 목적으로 항경련제를 투여 받은 적이 없고 신경병증성 통증을 호소하는 초진환자들에게 gabapentin을 일일 한 정씩 투여하고 매 2-3일마다 한 정씩 증량하여 통증이 감소할 때까지(VAS 5미만), 또는 총량이 2,400 mg될 때까지 약 10일 내지

2주간에 걸쳐 서서히 증량하였다. 너무 빨리 증량하여 졸리움증 등의 부작용이 나타나는 경우에는 증량의 속도를 더욱 늦추어 매 4-5일 혹은 1주일에 한 정씩 증량하였다. 이미 다른 이유로 항경련제를 투여 받던 환자들은 씻김 기간(wash-out period)을 위해 적어도 한 달간 해당 약물의 투약을 중단하고 통증이 일정하게 유지될 때까지 기다리도록 하였으며 기타 이미 투여되고 있던 다른 약제들은 용량의 변화 없이 계속하도록 하였다.

연구의 종료시점은 1) 적절한 진통효과의 발현(시각통증등급점수 5미만)이 있거나 2) 더 이상 약을 복용할 수 없을 정도의 심한 부작용의 발현이 있고 3) 일일 총량 2400 mg에 도달하여도 진통효과가 나타나지 않을 때로 하였다.

측정된 변수들은 연령, 체중, 신장 등의 인구통계학적인 비교를 시행하였고 통증의 평가는 두 가지 측정방법을 같이 사용하여 가능한 한 비뚤림(bias)을 줄이고자 하였다. 방법은 시각통증등급(Visual Analog Scale: VAS, 0 = 전혀 통증 없음, 10 = 극심한 통증)과 맥길통증설문의¹⁵⁾ 일부인 현재통증강도(Present Pain Intensity: PPI)를 원용하여 0에서 5까지의 6단계 대신에 5단계로 간략화하여 사용하였다. 질문은 환자에게 '현재 환자 분이 느끼는 통증은 어느 정도입니까?'로 하여 0 = 없음, 1 = 약함, 2 = 중간정도, 3 = 심함, 4 = 아주 심함의 5단계로 대답하도록 하였고 이를 투약 전과 후에 각각 측정하였다.

환자의 주관적인 통증의 변화가 제 3자인 보호자가 평가한 삶의 질 개선을 통해 객관적으로 반영될 수 있는가를 보기 위해 통증개선점수를 측정하였다. 이는 투약후 환자의 활동성, 수면의 질, 대인관계, 짜증의 빈도 등의 생활 양식의 변화로 판단하도록 하였는데 질문은 '현재 환자의 생활 중 어떤 점이 나아졌다고 생각합니까?' 혹은 '전반적으로 얼마나 좋아졌다고 생각합니까?' 등으로 하였다. 등급은 1 = 대단히 개선됨, 2 = 개선됨, 3 = 변화 없음, 4 = 악화의 네 단계로 나누어 보호자 혹은 주위의 제 3자가 답하도록 하였고 이를 투약 전과 후에 각각 측정 비교하였다.

약제의 효능, 내약성 및 전반적인 평가에 대한 환자의 의견은 환자에게 각각 '이 약이 통증을 완화시키는데 얼마나 효과가 있다고 생각하십니까?', '이 약은 복용하기에 어떠하다고 생각하십니까?', 그리고

'전반적으로 이 약에 대해 어떻게 평가하십니까?'라고 질문하고, 각 질문에 대해 1 = 우수, 2 = 좋음, 3 = 그저 그렇다, 4 = 나쁨 등으로 대답하게 하여 측정하였다.

그밖에 진통효과가 나타날 때 gabapentin의 일일 총 사용량과 이에 의한 부작용이라고 생각되거나 이미 알려진 부작용이 발생하는 경우 이를 기록하도록 하였다. 기타 연구 도중에 탈락된 환자의 수와 그 이유에 대해서도 기록하였다.

또한 생화학 검사를 연구 전의 기본 치와 연구 참여 후 한 달에 각각 측정하여 비교하였다.

통계검정은 전체 환자에 있어서 투약 전후 통증점수의 비교는 부호검정을, 보호자가 판단한 통증개선의 점수의 차이, 각 군간의 약제의 효능, 내약성, 전반적인 평가에 대한 환자의 의견 등은 Mantel-Haenszel chi-square 검정을 실시하였으며, PC-SAS 프로그램을 이용하였으며 p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

연구에 포함되었던 환자 수는 총 63명이었다. 이중 연구에서 탈락되었던 환자들은 모두 3명으로 이들은 대상포진 후 신경통의 진단으로 carbamazepine을 복용하고 있었으며 연구에 참여시키기 위해 carbamazepine을 줄이고자 하였을 때 극심한 통증을 호소하여 도저히 투약을 중단할 수 없었던 환자들이었다. 이들은 모두 연구초기에 발생하였으며 이후 연구 대상환자들은 carbamazepine 복용의 과거력이 없는 환자들로 하여 각 군당 20명까지 충원하였다.

이들의 연령, 체중, 신장 등의 인구통계학적인 비교에서 모든 군간의 유의한 차이는 없었다. 기존 질환의 병력에 있어서는 대상포진의 환자 군에서 약 24개월 정도로 다른 군에 비해 유의하게 긴 유병 기간을 나타내었다(Table 1).

연구 개시 전에 이미 투약 받고 있던 약제들에 대해 살펴보면 마약성 진통제 이외에 삼환계 항우울제, 벤조디아제핀제, 비스테로이드성 소염진통제 등이 투여되고 있었다. 삼환계 항우울제로서는 amitriptyline이 가장 많이 처방되고 있었으며 그 외 imipramine과 doxepine 등도 사용되고 있었다(Table 2).

Gabapentin의 초기 투여량은 모든 군에서 일일

Table 1. Demographic Data

| | PHN (n = 20) | Neuropathy (n = 20) | Radiculopathy (n = 20) |
|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------|
| Age | 65.5 ± 6.8 (64) | 61.1 ± 13.0 (62.5) | 56.7 ± 17.7 (58) |
| Gender (M/F) | 11/13 | 6/4 | 15/8 |
| Wt. (kg) | 53.6 ± 7.7 (54.5) | 64.6 ± 5.8 (66.5) | 60.7 ± 11.3 (62.0) |
| Ht. (cm) | 160.7 ± 6.8 (160.0) | 162.3 ± 6.1 (161.0) | 164.0 ± 9.0 (165.0) |
| Disease duration (mo.) | 26.9 ± 30.0 (22.5)* | 4.7 ± 2.9 (4.5) | 13.3 ± 16.4 (7.0) |

There were no statistical differences in demographic data. PHN: postherpetic neuralgia, Neuropathy: diabetic neuropathy, Radiculopathy: chronic low back pain with radiculopathy. Results are expressed as mean ± standard deviation and median (the numbers in parenthesis). *P < 0.05.

Table 2. Number of Cases Taking Other Agents Adjuvant to Analgesics

| Groups | PHN (n = 20) | Neuropathy (n = 20) | Radiculopathy (n = 20) |
|--|-----------------|------------------------|---------------------------|
| Tricyclics* | 6 | 14 | 9 |
| Narcotics [†] | 2 | 4 | 8 |
| Benzodiazepines [‡] | 6 | 2 | 5 |
| Nonsteroidal anti-inflammatory agents [§] | 5 | 3 | 7 |
| Others [¶] | 7 | 4 | 5 |

*Tricyclics include amitriptyline, imipramine and doxepine, [†]Narcotics include dihydrocodeine, morphine sulfate, and fentanyl patch, [‡]Benzodiazepines are clonazepam, lorazepam and diazepam, [§]NSAIDs include fenopufen and naproxen, [¶]Others are baclofen, mexiletine and salmon calcitonin. PHN: postherpetic neuralgia, Neuropathy: diabetic neuropathy, Radiculopathy: chronic low back pain with radiculopathy.

300 mg으로 시작하였으며 진통효과 발현시의 투여 용량은 모든 군에서 900 mg으로 효과 발현까지 걸린 시간은 모든 군에서 약 2주 정도인 것으로 나타났다(Table 3).

Table 4는 통증에 대한 주관적인 평가로서 시각통증등급 점수(0 = 전혀 통증 없음, 10 = 아주 극심한 통증)를 보이고 있다. 투약 전의 점수는 모든 군에서 약 8에서 9점 정도이었으며 진통효과 발현 시에는 약 3 내지 4 정도로 각 군에서 투약 전과 비교시 통계적으로 유의하게 감소하였음을 보이고 있다(Table 4).

맥길통증설문에서 원용한 현재통증강도 점수에 대한 평가에서는 투약 전에는 3 혹은 4의 강도를 나타낸 반면, 진통효과 발현시 모든 군에서 1로 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 보호자가 관찰한 통증개선점수는 1 혹은 2 정도로 나타나 모든 연구 대상 환자들에서 '대단히 개선' 혹은 '개선'됨을 나타내었다(Table 5).

Table 3. Gabapentin Dosages and Days until Analgesic Onset

| | PHN (n = 20) | Neuropathy (n = 20) | Radiculopathy (n = 20) |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| Initial dose (mg) | 354.2 ± 161.5 (300) | 300.0 ± 0.0 (300.0) | 291.3 ± 41.7 (350.0) |
| Dose at analgesic onset (mg) | 1075.0 ± 507.6 (900.0) | 990.0 ± 144.9 (900.0) | 991.3 ± 331.5 (900) |
| Days until analgesic onset (days) | 12.6 ± 6.2 (12.0) | 10.0 ± 3.1 (10.0) | 11.6 ± 3.8 (10.0) |

There were no statistical differences among the three groups in initial dose, dose at analgesic onset and days until analgesic onset. PHN: postherpetic neuralgia, Neuropathy: diabetic neuropathy, Radiculopathy: chronic low back pain with radiculopathy. Results are expressed as mean ± standard deviation and median (the numbers in parenthesis).

Table 4. The Changes of Subjective and Objective Pain Scores: VAS

| | PHN (n = 24) | Neuropathy (n = 10) | Radiculopathy (n = 23) |
|-----------------|------------------|------------------------|---------------------------|
| pre-VAS (0-10) | 9.0 ± 0.7 (9.0) | 8.2 ± 0.4 (8.0) | 7.6 ± 1.0 (8.0) |
| post-VAS (1-10) | 3.2 ± 1.1 (4.0)* | 3.3 ± 1.5 (3.0)* | 3.7 ± 1.0 (3.0)* |

There were significant differences in pre- and post-VAS in each group (*P < 0.05). PHN: postherpetic neuralgia, Neuropathy: diabetic neuropathy, Radiculopathy: chronic low back pain with radiculopathy. pre-VAS: visual analog scale before the beginning of treatment, post-VAS: visual analog scale after the treatment (0 = no pain, 10 = worst pain imaginable). Results are expressed as mean ± SD and median (the numbers in parenthesis).

Table 5. The Changes of Subjective and Objective Pain Scores: PPI and PIS

| | PHN (n = 20) | Neuropathy (n = 20) | Radiculopathy (n = 20) |
|---------------|------------------|------------------------|---------------------------|
| pre-PPI (0-4) | 3.8 ± 7.5 (4.0) | 3.4 ± 0.5 (3.0) | 3.1 ± 0.6 (3.0) |
| post-PPI | 1.4 ± 1.1 (1.0)* | 1.1 ± 0.6 (1.0)* | 1.4 ± 0.6 (1.0)* |
| PIS (1-4) | 1.2 ± 1.0 (1.0) | 1.7 ± 0.7 (2.0) | 2.1 ± 0.3 (2.0) |

There were significant differences in pre- and post- PPI and PIS in each group (*P < 0.05). PHN: postherpetic neuralgia, Neuropathy: diabetic neuropathy, Radiculopathy: chronic low back pain with radiculopathy. PPI: present pain intensity score (0 = no pain, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = extremely severe), PIS: pain improvement score (1 = remarkable improvement, 2 = improvement, 3 = no change, 4 = worse). Results are expressed as mean ± SD and median (the numbers in parenthesis).

Table 6. Comparison of Efficacy Evaluation Among Different Groups

| | PHN (n = 20) | Neuropathy (n = 20) | Radiculopathy (n = 20) |
|-----------|-----------------|------------------------|---------------------------|
| Excellent | 8 | 8 | 2 |
| Good | 16 | 9 | 13 |
| Poor | 0 | 3 | 5 |

PHN: postherpetic neuralgia, Neuropathy: diabetic neuropathy, Radiculopathy: chronic low back pain with radiculopathy.

약제의 효능, 내약성 및 전반적인 평가에 대한 환자의 의견에서는 거의 대부분에서 좋음 혹은 우수로 답하였다(Table 6, 7, 8).

부작용의 종류 및 발생 빈도는 Table 9와 같다. 진정은 모든 군에서 가장 흔하게 나타나는 증상으로서 여기에는 어지러움증 및 졸리움증이 포함되어 있고

Table 7. Comparison of Tolerability among Different Groups

| | PHN (n = 20) | Neuropathy (n = 20) | Radiculopathy (n = 20) |
|-----------|-----------------|------------------------|---------------------------|
| Excellent | 8 | 2 | 4 |
| Good | 8 | 14 | 14 |
| Poor | 2 | 4 | 2 |

PHN: postherpetic neuralgia, Neuropathy: diabetic neuropathy, Radiculopathy: chronic low back pain with radiculopathy.

그 외 구강건조, 운동기능의 저하, 설사 등이 보고되었으나 상기한 부작용들은 심각하지 않았으며 투약을 지속하였을 때 약 일 주일에서 10일 후에 자발적으로 소실되었다(Table 9).

생화학검사에서는 모든 결과에서 유의한 차이를 보이지 않았기 때문에 따로 정리하지 않았다.

Table 8. Comparison of Overall Evaluation among Different Groups

| | PHN (n = 20) | Neuropathy (n = 20) | Radiculopathy (n = 20) |
|-----------|-----------------|------------------------|---------------------------|
| Excellent | 4 | 8 | 5 |
| Good | 16 | 11 | 9 |
| Poor | 0 | 1 | 6 |

PHN: postherpetic neuralgia, Neuropathy: diabetic neuropathy, Radiculopathy: chronic low back pain with radiculopathy.

Table 9. Side Effect Profile

| | PHN (n = 24) | Neuropathy (n = 10) | Radiculopathy (n = 23) |
|-----------|-----------------|------------------------|---------------------------|
| Dry mouth | 7 | 6 | 3 |
| Sedation | 9* | 4 | 5 |
| Weakness | 4 | 1 | 2 |
| Diarrhea | 1 | | 10 |

PHN: postherpetic neuralgia, Neuropathy: diabetic neuropathy, Radiculopathy: chronic low back pain with radiculopathy. *Sedation includes dizziness and somnolence.

고 찰

본 연구결과에서는 gabapentin이 다양한 여러 종류의 신경병증성 통증에 전반적으로 진통효과가 있음을 보여 주었다. 여기서는 대상환자를 세 군으로 나누었는데 이들은 모두 신경병증성 통증이지만 각기 다른 임상적 특성을 가진다. 즉 당뇨병성 신경병증에 의한 통증은 허혈성 변화, 압박, 면역학적 및 생화학적 기전에 의해 손상된 신경에서 비정상적인 임펄스의 재생이나 기계적 수용체의 흥분성을 변화시켜 생긴다고 추측되고 있으며^{16,17)} 임상적으로는 날카롭게 쏘는 듯하거나 작열감 등을 호소하게 된다. 이러한 당뇨병성 신경병증성 통증에 대한 gabapentin의 진통효과는 Seidl 등과¹⁸⁾ Beckonja 등이¹⁹⁾ 이미 보고한 바 있다. 대상포진 후 신경통은 통증인지의 관문조절에 기인한다고 생각된다.²⁰⁾ 급성 대상포진에 의한 감염은 큰 무수 신경 섬유를 손상시키며 다시

작은 신경섬유로 재생하는 과정에서 통증의 조정기능을 상실하게 된다. 결과적으로 작은 신경섬유는 무분별한 신경섬유의 임펄스를 방전하게 되어 쥐어짜거나 바늘로 콕콕 찌름, 압박감, 혹은 찢는 듯한 통증을 특징적으로 나타나게 된다. Filadora 등과²¹⁾ Rowbotham 등은²²⁾ 급성 대상포진 및 대상포진 후 신경통에 gabapentin이 진통작용이 있음을 증례 보고 및 대규모 임상연구를 통해 보고하였다. 만성요통 환자들 중 방사통을 동반한 경우는 탈출한 디스크의 기계적 자극이나 염증반응에 의한 이 방사통 자체가 신경병증성 통증이라고 할 수 있다. 본 결과에서는 이러한 방사통에도 가바펜틴이 진통효과가 있음을 보여 주었다. 따라서 연구 대상이 되었던 각기 다른 통증 증후군의 임상적 특성에 따라 gabapentin의 효과가 전반적으로 나타나는 것을 본 연구의 결과를 통해 확인하였다고 하겠다. 그 외 임상적 진통효과는 다발성 경화증,²³⁻²⁵⁾ 삼차 신경통 등의 안면부위의 통증,^{26,27)} 소아마비와 연관된 통증,²⁸⁾ 떨림증,²⁹⁾ 상완 신경총 손상에 의한 탈구심성 통증,³⁰⁾ 중추성 통증 증후군,^{31,32)} 후천성 면역결핍증에 의한 신경병증성 통증,³³⁾ 피부 흥통증³⁴⁾ 등 다양한 종류의 신경 병증성 통증들에서 이미 여러 논문들을³⁵⁻³⁷⁾ 통해 보고된 바 있다.

이 약제의 진통효과 작용기전에 대해 살펴보면 화학적 구조상 gamma-aminobutyric acid의 골격에 cyclohexyl기를 추가하여 GABA와 유사하지만 그 기전은 GABA와 직접적인 연관은 없으며³⁸⁾ 정확한 것은 잘 알려져 있지 않고 다음과 같은 여러 가지 가설이 제기되고 있다. 첫째로 gabapentin은 몇 가지 기전으로 아미노산의 대사에 영향을 미치는데 glutamic acid dehydrogenase를 활성화시켜 glutamate의 대사를 증가시키고 glutamic acid decarboxylase를 활성화시켜 GABA의 합성을 증가시킨다. 또한 BCAT (branched-chain amino acid transferase)과 경쟁하여 GABA의 대사를 감소시킨다. 이러한 작용의 종합적인 결과는 1) 대뇌에서 흥분성 아미노산(glutamate)의 농도를 감소시켜 NMDA 수용체의 활성화를 억제하며³⁹⁾ 2) 억제성 아미노산(GABA)의 농도를 증가시키는 것으로 나타난다. 둘째로 gabapentin은 carbamazepine이나 페니토인과 같은 다른 고식적 전간제의 작용기전과 유사하게 Na⁺이온의 통로를 차단하여 Na⁺의 세포 내 유입을 막아 반복적인 신경말단에서의 방전을 막는

다.⁴⁰⁾ 셋째로는 항우울제들과 마찬가지로 세로토닌성 신경전달을 자극하는 효과가 있다.⁴¹⁾ 넷째로 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis)의 실험실 모델에서 보인 바와 같이 glutamate를 신속히 대사 시킴으로써 흥분성 아미노산인 glutamate의 과도한 생성에 의한 신경독성으로부터 신경을 보호하는 역할을 할 수 있다고⁴²⁾ 추정되고 있다. 다섯째로는 glycine/NMDA 수용체의 작용제인 D-serine과의 상호작용을 들 수 있는데 이는 실험쥐에서 항경련제들의 진통, 진정, 항경련 작용을 모두 길항한다. Gabapentin은 이에 결합하여 이 아미노산의 작용을 억제한다고⁴³⁾ 한다. 상기한 점들을 종합하여 보면 일부 작용기전은 다른 일반적인 항경련제와 유사하며 일부의 기전은 전혀 다르다는 것을 알 수 있다.

이 약제의 작용부위에 관해서는 말초보다는 주로 중추신경계이며 특히 후각의 표면층(superficial laminae)에서 고밀도로 결합하는 것으로 알려져 있다. 뉴런 및 뇌신경 세포 모두에서 결합하며 그 부위는 특히 중성 L-아미노산의 운반에 선택적으로 관여하는 세포막 단백질(L-system)인 것으로 추측되고 있는데 이들은 gabapentin과 그 구조가 유사한 L-leucine과 L-phenylalanine의 운반에 관여한다. 최근 실험豚(豚)의 대뇌 피질에서 이 결합부위를 분리하였는데 전압의존적 칼슘 채널의 $\alpha_2\delta$ 단위인 것으로 밝혀졌으며 아마도 gabapentin의 항경련 작용과 간접적인 연관이 있을 것이라고 생각되고 있다.⁴⁴⁾

본 연구 결과에서 진통효과의 발현은 투여 용량이 일일 900 mg이었을 때 나타났다. 대개의 보고에서 gabapentin 용량 600에서 1200 mg 혹은 900에서 1800 mg까지에서 진통효과가 나타난다고 보고하였다. 또한 일부의 보고에서는 2400 mg 혹은 3600 mg까지 증량하여 진통효과를 보았다고 한 연구들도^{19,22)} 있어 진통작용의 발현까지에는 환자 개개인마다 각기 다른 요구 용량이 있음을 알 수 있다. 따라서 외래에서 처방시에는 부작용의 발생여부를 관찰하면서 서서히 증량하는 것이 가장 적절한 투여법이라고 할 수 있겠다. 아직까지 보험에 해당되는 약제가 아니므로 많은 양을 장복 하기에는 경제적인 여건상 한계점이 있다. Backonja 등과¹⁹⁾ Rowbotham 등에²²⁾ 의 하면 진통효과의 발현까지 걸린 시간은 약 2주 정도로 본 연구에서도 약 10일에서 12일정도로 유사한 결과를 나타내었으나 이는 환자의 다음 외래 방문을

10일에서 2주로 하였기 때문인 것으로 사료된다.

본 연구에서는 통증에 대한 평가를 여러 가지 항목으로 측정하여 가능한 한 객관성을 기하고자 하였다. 시각통증등급 이외에도 투약 전후의 통증강도 점수, 그리고 환자에게 약제의 효능, 내약성, 전반적인 평가에 대해 확인하도록 하여 약물에 대한 반응을 보다 정확하게 평가하도록 하였다. 실제로 결과에서 보여진 바와 같이 약동학적 및 약역학적 특성은 임상적인 평가에서도 서로 같은 경향을 나타낸다고 할 수 있다. 특히 보호자가 판단한 통증개선 점수는 판단에 있어서 투약 후 환자의 활동성, 수면의 질 등 생활패턴의 변화를 고려하도록 함으로써 시각통증등급과 통증강도 점수를 통해 표현되는 환자의 주관적인 통증변화 정도가 다른 사람이 관찰한 생활의 질 개선을 통해 객관적으로 반영되는지가 평가되었다고 생각된다. 이러한 점들을 종합적으로 해석할 때 주관적, 객관적 통증에 대한 평가와 약제의 효능, 내약성 및 전반적인 평가에 대한 환자의 의견에서도 좋은 평가를 받았다고 할 수 있으며 이는 gabapentin이 전반적으로 신경병증성 통증에 효과가 있으며 복용하기에 편한 약제라는 것을 보여주는 결과라고 하겠다.

환자들이 경험한 부작용은 약리 작용이나 기존의 사용경험 등을 고려할 때 대체로 알려진 것들로서 어지러움증, 졸리움증, 진정작용, 운동기능의 약화, 설사 등이 있었으나 투약을 지속하거나 중단한 후에 모두 자발적으로 소실되었다. 일부에서 gabapentin으로 인하여 다발성 신경병증(polyneuropathy)⁴⁵⁾ 및 정신운동성 초조⁴⁶⁾ 등을 일으켰다는 보고도 있으나 본 연구에서는 심한 부작용은 나타나지 않았다.

본 연구에서의 제한점으로는 다른 약제 또는 위약을 투여하는 대조군을 두지 않았으며 결과변수의 측정이 맹검화되지 않았음으로써 비뚤림(bias)이 생겼을 수 있다는 점을 들 수 있다. 이런 문제를 극복하기 위하여 다른 치료에도 불구하고 통증이 일정화 한 환자들로서 자연경과나 다른 이유에 의한 통증의 경감이 거의 불가능한 환자들만을 대상으로 하여 투약 전후의 통증상태를 비교하였으나 모든 환자에게 연구 약제를 투여한다는 사실은 이미 알려져 있었으므로 이중 맹검으로 진행되지 못했던 것에 의한 효과판정의 비뚤림은 극복할 수 없었던 문제로 남았다.

또한 약물의 효과를 판정하기 위한 설문지가 타당

도와 신뢰도의 검증을 거친 공인된 것이 아니었다는 점도 제한점으로 들 수 있겠다. 그러나 국내에서 통증의 측정에 이용할 수 있는 검증된 측정도구가 아직 없는 상황에서는 어쩔 수 없는 일이었고, 따라서 본 연구에서는 통증에 대한 평가를 여러 가지 항목으로 측정하여 이런 문제를 극복하고자 하였다.

이상의 결과와 논의에서 저자들은 부가적 진통제로서 gabapentin을 신경병증성 통증 환자들에게 투여하였을 때 진통효과를 보였음을 발견하였다. 그러나 향후 신경병증성 통증의 치료에 있어서 과연 일차적 치료제로서 사용하기에 적합한가, 그리고 다른 부가적 진통제와 같이 사용할 수 있는가에 대한 보다 진전된 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Bryans JS, Wustrow DJ: 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity. *Med Res Rev* 1999; 19: 149-77.
- Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H, Werner RA, de Rosayro AM: The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 1997; 13: 251-5.
- Wetzel CH, Connelly JF: Use of gabapentin in pain management. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1082-3.
- Field MJ, McCleary S, Hughes J, Singh L: Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 1999; 80: 391-8.
- Abdi S, Lee DH, Chung JM: The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1998; 87: 1360-6.
- Partridge BJ, Chaplan SR, Sakamoto E, Yaksh TL: Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 196-205.
- Gillin S, Sorkin LS: Gabapentin reverses the allodynia produced by the administration of anti-GD2 ganglioside, an immunotherapeutic drug. *Anesth Analg* 1998; 86: 111-6.
- Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, McCleary S, Hughes J, Singh L: Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective anti-hyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1513-22.
- Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, Jacobson LO, Kassotakis L, Thompson J, et al.: The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 1997; 324: 153-60.
- Stanfa LC, Singh L, Williams RG, Dickenson AH: Gabapentin, ineffective in normal rats, markedly reduces C-fibre evoked responses after inflammation. *Neuroreport* 1997; 8: 587-90.
- Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
- Xiao WH, Bennett GJ: Gabapentin relieves abnormal pain in a rat model of painful peripheral neuropathy. *Soc Neurosci* 1995; 21(S): 897.
- Shimoyama N, Shimoyama M, Davis AM, Intrurrisis CE, Elliot KJ: Spinal gabapentin in antinociceptive in the rat formalin test. *Neurosci Lett* 1997; 222: 65-7.
- Neurontin prescribing information: Physicians' Desk Reference. Montvale, New Jersey, Medical Economics Co. Inc. 1995, pp 1856-8.
- Melzack R: The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99.
- Devor M: Nerve pathophysiology and mechanism of pain in causalgia. *J Auton Nerv Syst* 1983; 15: 371-84.
- Akoev GN: Catecholamines, acetylcholine and excitability of mechanoreceptors. *Pro Neurobiol* 1980; 7: 269-94.
- Seidl JJ, Slawson JG: Gabapentin for painful diabetic neuropathy. *J Family Practice* 1999; 48: 173-4.
- 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.
- Mayne GE, Brown M, Arnold P: Pain of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Raj P, ed: Practical management of pain. 1st ed. Chicago, Year Book. 1986, pp 345-7.
- Filadora VA II, Sist TC, Lema MJ: Acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia in the head and neck: response to gabapentin in five cases. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 170-4.
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
- Khan OA: Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in

- multiple sclerosis patients. *Neurol* 1998; 51: 611-4.
24. Houtchens MK, Richert JR, Sami A, Rose JW: Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1997; 3: 250-3.
25. Samkoff LM, Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS: Amelioration of refractory dysesthetic limb pain in multiple sclerosis by gabapentin. *Neurol* 1997; 49: 304-5.
26. Sist TC, Filadora VA II, Miner M, Lema M: Experience with gabapentin for neuropathic pain in the head and neck: report of ten cases. *Anaesthesia* 1997; 22: 473-8.
27. Sist T, Filadora VA II, Miner M, Lema M: Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: report of two cases. *Neurol* 1997; 48: 1467.
28. Zapp JJ: Postpoliomyelitis pain treated with gabapentin. *Amer Fam Physician* 1996; 53: 2442-5.
29. Merren MD: Gabapentin for treatment of pain and tremor: a large case series. *South Med J* 1998; 91: 739-44.
30. Mackin GA: Medical and pharmacologic management of upper extremity neuropathic pain syndromes. *J Hand Ther* 1997; 10: 96-109.
31. Ness TJ, San Pedro EC, Richards JS, Kezar L, Liu HG, Mountz JM: A case of spinal cord injury-related pain with baseline rCBF brain SPECT imaging and beneficial response to gabapentin. *Pain* 1998; 78: 139-43.
32. Attal N, Brasseur L, Parker F, Chauvin M, Bouhassira D: Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: a pilot study. *Eur Neurol* 1998; 40: 191-200.
33. Vadivelu N, Berger J: Neuropathic pain after anti-HIV gene therapy successfully treated with gabapentin. *J Pain Sympt Manage* 1999; 17: 155-6.
34. McGraw T, Kosek P: Erythromelalgia pain managed with gabapentin. *Anaesthesia* 1997; 86: 988-90.
35. Loiseau P: Treatment of concomitant illnesses in patients receiving anticonvulsants: drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 1998; 19: 495-510.
36. Low PA, Dotson RM: Symptomatic treatment of painful neuropathy. *JAMA* 1998; 280: 1863-4.
37. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A: Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996; 12: 56-8.
38. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, et al: A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233-49.
39. Suman-Chauhan N, Webdale L, Hill DR: Characterization of [^3H] gabapentin binding to a novel site in rat brain: homogenate binding studies. *Eur Pharmacol* 1993; 244: 293-301.
40. Upton N: Mechanism of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 456-63.
41. Young LT, Robb JC, Patelis-Siotis I, MacDonald C, Joffe RT: Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. *Bio Psych* 1997; 42: 851-3.
42. Welty DF, Schielke GP, Rothstein JD: Potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis with gabapentin; A hypothesis. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1164-7.
43. Singh L, Field MJ, Ferris P, Hunter JC, Oles RJ, Williams RG, et al: The antiepileptic agent gabapentin (Neurontin) possesses anxiolytic-like and antinociceptive actions that are reversed by D-serine. *Psychopharmacology* 1996; 127: 1-9.
44. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN: The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a Ca^{2+} channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-76.
45. Gould HJ: Gabapentin induced polyneuropathy. *Pain* 1998; 74: 341-3.
46. Childers MK, Holland D: Psychomotor agitation following gabapentin use in brain injury. *Brain Inj* 1997; 11: 537-40.