고식적인 치료에 반응하지 않는 대상포진 후 신경통 환자의 Magnesium 지속 정주에 의한 치료 경험

-증례보고 2예-

원광대학교 의과대학 마취통증의학교실

정 용 관 · 김 태 요 · 이 주 환

The Trial of Continuous Intravenous Infusion of Magnesium in Patients with Postherpetic Neuralgia Refractory in Conventional Treatment - A report of 2 cases -

Yong Kwan Cheong, M.D., Tai Yo Kim, M.D., and Ju Hwan Lee, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Postherpetic neuralgia is one of the most troublesome diseases in pain clinics. The N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, magnesium, reduces the level of neuropathic pain and hyperalgesia in patients with postherpetic neuralgia. Magnesium has been shown to exert a physiological block of the ion channel on the NMDA receptor, thereby preventing extracellular calcium ions from entering the cell and contributing to secondary neuronal changes. Accordingly, we attempted to administer a continuous intravenous infusion of magnesium, which resulted in a decrease in the VAS without side effects. (*Korean J Anesthesiol* 2006; 50: 361~4)

Key Words: magnesium, neuropathic pain, NMDA receptor antagonist, postherpetic neuralgia.

대상포진 후 신경통은 급성 대상포진의 피부 병변이 치유되면서 가피가 생긴 후 1달 이상 통증이 지속되는 상태를 말한다.¹⁾ 급성 대상포진이 발병한 거의 모든 환자에서 통증을 동반하며 이중 10-70%에서 대상포진 후 신경통으로 진행되는데 나이에 따라 증가하는 양상을 보인다.²⁾ 대상포진 후 신경통의 전형적인 특징은 지속적으로 타는 듯하고, 쑤시고, 가렵고, 찌르는 것 같으며 통각과민(hyperalgesia)과 이질통(allodynia)이 흔히 동반된다.³⁾ 이런 대상포진 후 신경통의 치료로 마약성 진통제, 비마약성 진통제, 항불안제, 항경련제, capsaicin 연고 등이 이용되고 교감신경 차단, 경막외 차단, 체신경 차단, 신경 파괴제 등을 사용하고 있으나^{2,4)} 환자들에 따라 큰 효과를 보지 못하는 경우가 있어 최근에는 ketamine과 같은 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 길항제의 투여로 효과를 보고 있는바^{5,6)} 저자들은 keta-

mine의 투여에서도 효과를 볼 수 없었던 환자들에서 다른 NMDA 수용체 길항제인 magnesium의 지속 정주에 의해 통증 감소를 보였던 경우를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

체중 42 kg, 신장 152 cm인 55세 여자 환자가 왼쪽 흉부와 겨드랑이, 등의 통증으로 개인 피부과 의원과 통증의학과 의원을 경유해 본원 통증치료실에 내원하였다. 과거력상 1년 전 다른 병원에서 간암으로 간엽절제술을 시행 받고 그 후 특이한 소견 없어 다른 치료 없이 지낸 상태였으며 고혈압, 당뇨 등 전신 질환은 없었다. 피부 병변은 왼쪽 젖가슴에서부터 등 뒤(피부분절, T₃-T₅)로 2달 전부터 시작되어 가피는 남아 있었지만 치유된 상태였으며 통각과민과 이질통이 동반된 칼로 찌르는 듯한 통증을 호소했다. 통증 정도는 시각아날로그척도(visual analogue scale, VAS)로 9점이었다.

입원 당일에 경막외 카테터를 T₄ 위치에 거치하여 fen-

논문접수일 : 2005년 10월 10일

책임저자 : 정용관, 전북 익산시 신용동 344-2

원광대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 570-711

Tel: 063-850-1376, Fax: 063-857-5472

E-mail: ykfolder@naver.com

이 논문은 2004년도 교내 연구비 지원에 의해 이루어졌음.

fentanyl 500 ug, 0.5% bupivacaine 300 mg, 0.9% 생리식염수 180 cc를 혼합하여 시간당 2 cc 속도로 지속적 주입하기 시작하였고 gabapentin 200 mg/day를 경구 투여하였으나 심한 현기증을 동반하여 투여를 중지했으며 amitriptyline은 10 mg을 취침 전에 매일 경구 투여했다. 입원 3일째까지 VAS 9점으로 호전을 보이지 않아 입원 4일째 oxycodone 20 mg/day를 경구 투여하고 지속적 경막외 차단외 용량을 시간당 5 cc로 증량한 후 VAS 5점으로 감소하는 양상을 보였으며 gabapentin 100 mg/day를 다시 경구 투여한 후 약간의 어지러움이 있었으나 입원 6일째 200 mg/day로 증량하고 입원 8일째 300 mg/day로 증량한 후 별다른 부작용이 관찰되지 않아 매일 300 mg씩 증량하여 입원 15일째 2,400 mg/day까지 증량하였으나 VAS는 계속 5점을 호소하였고 통각과민과 이질통은 여전히 남아있었다. 통증의 호전이 없어 입원 15일째와 17일째 두 차례 활력징후 감시 하에 midazolam 3 mg을 정주한 후 1시간 동안 ketamine (케타라®, 유한양행, 대한민국) 40 mg을 0.9% 생리식염수 50 cc와 혼합하여 주입펌프로 지속 정주하였으나 2번 모두 시술 후 심한 의식의 걱정(agitation)을 보여 더 이상 시도할 수 없었고 VAS 역시 변화를 보이지 않았다. 입원 21일째 혈중 magnesium 농도가 정상 범위 안에 있음을 확인한 후(Table 1) 활력징후 감시 하에 magnesium (마그네슘®, 대원제약, 대한민국) 1,200 mg을 0.9% 생리식염수 50 cc에 혼합하여 1시간동안 주입펌프로 지속 정주 하였다. 지속 정주하는 동안 환자의 의식 변화, 심전도 변화, 근 이완 등의 증상은 발생하지 않았으며 통증은 VAS 5점에서 3점으로 감소한 후 5시간 정도 지속되다 다시 5점으로 증가하였다. 입원 24일째 동일한 방법으로 투여한 결과 VAS는 2점으로 감소하였고 통각과민과 이질통이 사라지고 약간 쑤신 증상이 남아있다고 호소하였으며 입원 25일째 지속적 경막외 차단은 중지하였다. 입원 27일째 역시 같은 방법으로 투여한 후 VAS는 2점이 남아 있었으나 다시 통증이 심해지지 않았다. 입원 30일째 환자는 VAS 1점으로 감소하였고 gabapentin 2,400 mg/day, amitriptyline 10mg으로 경구투여를 지속하고 약간 무딘 감각만

을 호소한 채 퇴원하였다.

퇴원 1주일 후부터 gabapentin은 1,800 mg/day로 감량하고 amitriptyline은 10 mg을 계속 경구 투여 중이며 VAS는 더 이상 증가하지 않았다.

증례 2

체중 54 kg, 신장 170 cm인 80세 남자환자가 오른쪽 옆구리와 등의 통증으로 개인 통증의학과 의원을 경유해 본원 통증치료실에 내원하였다. 과거력 상 20년 전부터 고혈압으로 보건소에서 약물 치료 중이었으며 다른 전신질환은 없었다. 1년 전에 오른쪽 옆구리와 등(피부분절, T₅-T₆)에 대상포진이 발병하여 치료 받았으며 그 후 대상포진 후 신경통이 생긴 후로는 여러 병원에서 치료해도 큰 호전이 없었고 통각과민과 이질통이 동반된 쿡쿡 쑤시고 특히 밤에는 칼로 베는 듯한 통증을 호소하였다. 통증정도는 밤에는 VAS 9점, 낮에는 VAS 7점이었다. 내원 당시 gabapentin 1,800 mg/day를 복용하고 있었고 다른 병원에서 ketamine 요법도 5차례 시행 받았으나 큰 호전은 보이지 않았다. 입원 당일 경막외 카테터를 T₆ 위치에 거치하여 fentanyl 500µg, 0.5% bupivacaine 300 mg, 0.9% 생리식염수 180 cc를 혼합하여 시간당 2 cc 속도로 지속적으로 주입한 후 밤에는 VAS 8점, 낮에는 VAS 5점으로 약간 감소했다. Gabapentin은 매일 300 mg씩 증량하여 입원 4일째 2,700 mg까지 증량한 후 더 이상 증량하지 않았으며 amitriptyline은 입원 당일부터 매일 취침 전에 10 mg을 경구 투여하였다. 통증은 입원 4일째 밤에 VAS 6점, 낮에는 5점으로 감소하였고 이질통은 소실되었으나 통각과민은 여전히 남아있었다. 입원 10일째 더 이상 호전이 없어 혈중 magnesium 농도가 정상 범위 안에 있음을 확인한 후(Table 1) 활력 징후 감시 하에 magnesium 1,500 mg을 0.9% 생리식염수 50 cc에 혼합하여 1시간 동안 주입펌프로 지속 정주하였다. 지속 정주하는 도중 특이한 부작용은 관찰되지 않았으며 통증은 밤과 낮에 모두 VAS 3점으로 감소하였다. 입원 11일째 다시 통증이 VAS 5-6점으로 심해지는 양상을 보였고 입원 13일째 동일한 방법으로 시술한 후 VAS는 2점으로 감소하였고 통각과민은 사라졌으며 약간 저린 감각은 계속 호소하였다. 입원 16일째 다시 같은 방법으로 magnesium을 주입한 후 VAS는 1점으로 감소했으며 지속적 경막외 차단은 중지하였다. 환자는 gabapentin 2,700 mg/day과 amitriptyline 10 mg의 경구 투여를 지속하기로 하고 퇴원하였고 그 후 약물 투여만 지속하면서 통증은 다시 심해지지 않았으며 통각과민과 이질통도 재발하지 않았다.

Table 1. Serum Magnesium Level (mg/dl)

	Case 1	Case 2
1	1.7	1.9
2	1.9	1.8
3	2.1	2.1

1: before the first intravenous infusion of magnesium, 2: before the second intravenous infusion of magnesium, 3: before the third intravenous infusion of magnesium. Normal serum magnesium level: 1.3-2.2 mg/dl.

고 찰

대상포진 후 신경통은 수두 대상포진 바이러스가 척수 지각신경을 통해 신경절에 잠복해 있다가 재활성화되어 말초와 척수에 광범위한 손상을 가져오는 결과를 가져오게 되는데 잠복과 재활성화의 기전은 정확히 알려져 있지 않다.^{3,7)} 하지만 말초신경에서 직경이 큰 유수신경이 우선적으로 파괴되고 작은 유수신경이나 무수신경은 많이 남아 침해 수용성 구심섬유의 정보의 홍수가 억제되지 않고 전달되기 때문에 발생한다는 설과⁸⁾ 교감신경이 예민해져 있기 때문에 신경 손상 후 교감신경 수용체가 증가되었거나 교감신경과의 비정상적 연결에 의한다는 설도 있고⁹⁾ 손상된 신경이나 후근 신경절에서 비정상 이소성 전위의 발생에 의한 것이라는 설명도 있다.⁸⁾ 그리고 중요한 기전으로 생각되는 것이 NMDA 수용체인데 대상포진에 의한 감염은 신경내 미세 신경종을 형성하여 자발적인 이소성 방전을 일으켜서 척수 뒤뿔 신경세포(spinal dorsal horn neuron)의 흥분성을 변화시켜 중심성 과흥분 상태를 유발하는데 여기에는 주로 glutamate나 aspartate 같은 흥분성 아미노산이 관여하게 된다.¹⁰⁾ 이런 물질들이 NMDA 수용체에 작용하여 세포내 칼슘을 증가시켜 세포변화를 일으키는데 다시 말해 NMDA 수용체가 중심감각(central sensitization)을 일으켜 통증을 지속시킨다는 이론이다.⁶⁾ 여기에 근거해 지금까지 대상포진 후 신경통의 치료에 다른 치료방법들과 함께 NMDA 수용체 길항제인 ketamine의 지속 정주요법을 사용해 좋은 효과를 가져왔으나 ketamine 역시 모든 환자에서 만족할 만한 치료를 기대할 수는 없으며 70%의 환자에서 섬망, 걱정 등 정신병 유사 증세가 발생한다는 보고도 있어 치료를 중단하는 경우도 많이 발생하고 있다.⁶⁾ 따라서 저자들은 ketamine의 치료에 만족할 만한 효과를 보이지 않은 대상포진 후 신경통 환자에서 magnesium을 지속 정주하였는데 magnesium은 NMDA 수용체와 연관된 이온통로를 생리학적으로 차단하여 세포외 Ca^{2+} 이 세포내로 이동하는 것을 방해하고 이차적인 신경변화에 관여한다고 알려져 있다.^{3,6)}

Crosby 등은¹¹⁾ 암환자에서 발생한 신경병증성 통증에서 magnesium sulfate 500 mg 또는 1 g을 1회 정주하여 약간의 따뜻한 느낌을 제외한 특이한 부작용 없이 부분적이거나 완전한 진통효과가 있음을 보고하였고, Tanaka 등은¹²⁾ 대상포진 후 신경통이나 작열통(causalgia)이 있는 환자들에서 1 주일에 1번씩 magnesium sulfate를 반복적으로 투여한 결과 VAS 점수가 8명 중 4명에서 감소하였음을 보고하였다. 그리고 Begon 등은¹³⁾ 신경병증성 통증을 나타내는 두 종류의 쥐 모델에서 magnesium sulfate를 투여하여 통각과민에 효과가 있다는 것을 보고하였고, Takano 등도¹⁴⁾ 쥐 실험에서 mag-

nesium을 척수강 내로 투여하여 통각과민 억제 효과가 있다는 것을 입증하여 신경병증성 통증이나 만성 염증성 통각과민이 있는 환자에서 $MgSO_4$ 의 척수강 내 투여를 제안하였다. 하지만 Begon 등은¹⁵⁾ 신경병증성 통증의 경험적 모델에서 magnesium 30 mg/kg의 1회 정주는 진통효과가 나타나지 않고 30 mg/kg씩 3번을 정주했을 때 진통효과가 나타난다고 하였으며 따라서 저자들도 두 환자들에서 모두 30 mg/kg의 용량을 3일 간격으로 3차례 지속 정주하였다. 3일 간격으로 투여한 이유는 Crosby 등의¹¹⁾ 연구에서 500 mg을 투여한 경우 24시간 후에는 magnesium은 혈중 농도가 원래 기저치로 회복이 되고 1 g을 투여했을 때는 24시간 후에도 기저치보다 증가된 상태로 지속되었다고 보고되었기 때문에 처음 기저치로 회복이 되기를 기다린 후 다시 정주하기 위해서였다. 하지만 magnesium은 혈중 농도의 증가에 따라 심전도변화, 오심, 깊은 힘줄반사(deep tendon reflex) 감소, 호흡억제, 근이완, 혼수 등까지 나타날 수 있어¹⁶⁾ 투여 전 혈중 magnesium의 농도를 반드시 확인해야 하며 Felsby 등은⁶⁾ 근이완이 혈중 magnesium 농도가 2.5 mmol/L (6 mg/dl) 이상에서 나타나기 때문에 3 mmol/L (7.2 mg/dl)를 넘어서는 안 된다고 하였다. 따라서 투여 전 반드시 혈중 magnesium의 농도를 확인하여 magnesium 농도가 높은 환자에서는 투여를 피해야 되며 만일 근이완 증상이 나타나면 즉시 투여를 중단해야 한다.

결론적으로 magnesium의 지속정주에 의한 대상포진 후 신경통을 비롯한 신경병증성 통증의 치료는 모든 환자에서 완전한 효과를 기대하기는 어려운 것으로 생각되지만 다른 치료법에 잘 반응하지 않는 환자에서 시도해 볼 수 있는 방법으로 여겨진다.

참 고 문 헌

- Rowbotham MC, Petersen KL: Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain* 2001; 93: 1-5.
- Kost RG, Straus SE: Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335: 32-42.
- Brill S, Sedgwick PM, Hamann W, di Vadi PP: Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2002; 89: 711-4.
- Bae WH, Hwang CH, Min BW: Pain management of postherpetic neuralgia. *J Korean Pain Soc* 1988; 1: 9-15.
- Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson BM, Gordh T: The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 868-77.
- Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS: NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995; 64: 283-91.

7. Mahalingam R, Wellish M, Wolf W, Dueland AN, Cohrs R, Vafai A, et al: Latent varicella-zoster viral DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. *New Engl J Med* 1990; 323: 627-31.
 8. Watson CPN, Loeser JD: Herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Bonica's management of pain. 3rd ed. Edited by Loeser JD: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2001, pp 424-32.
 9. Bonezzi C, Demartini L: Treatment options in postherpetic neuralgia. *Acta Neurol Scand* 1999; 173: 25-35.
 10. Yang HS, Lee KH, Lee C, Kim WT: Successful pain management for the postherpetic neuralgia of ophthalmic nerve by continuous subcutaneous infusion of ketamine. *Korean J Anesthesiol* 1997; 33: 774-7.
 11. Crosby V, Wilcock A, Corcoran R: The safety and efficacy of a single dose (500 mg or 1 g) of intravenous magnesium sulfate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 35-9.
 12. Tanaka M, Shimizu S, Nishimura W, Mine O, Akatsuka M, Inamori K, et al: Relief of neuropathic pain with intravenous magnesium. *Masui* 1998; 47: 1109-13.
 13. Begon S, Pickering G, Eschalier A, Dubray C: Magnesium and MK-801 have a similar effect in two experimental models of neuropathic pain. *Brain Res* 2000; 887: 436-9.
 14. Takano Y, Sato E, Kaneko T, Sato I: Antihyperalgesic effect of intrathecally administered magnesium sulfate in rats. *Pain* 2000; 84: 175-9.
 15. Begon S, Pickering G, Eschalier A, Dubray C: Magnesium increases morphine analgesic effect in different experimental models of pain. *Anesthesiol* 2002; 96: 627-32.
 16. Kaye AD, Kucera JJ: Intravascular fluid and electrolyte physiology. In: *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone. 2005, pp 1763-98.
-