creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

치의학석사 학위논문

구강악안면 영역에 나타나는 신경병변성 통증의 치료

2016년 2월

서울대학교 치의학대학원
치의학과
임 지 원

구강악안면 영역에 나타나는 신경병변성 통증의 치료

지도교수 김 홍 희

이 논문을 치의학 석사학위논문으로 제출함

2015년 10월

서울대학교 대학원

치의학과

임 지 원

임 지 원의 석사학위논문을 인준함

2015년 11월

위 원 장	김 현 만	(인)
부 위 원 장	김 홍 희	(인)
위 원	이 장 희	(인)

초 록

신경병변성 통증은 신경계의 일차적인 손상 또는 기능이상에 의해 발생한 통증으로 정의한다. 신경병변성 통증은 그 원인과 임상 양상에 따라 삼차신경통(trigeminal neuralgia), 포진후 신경통(postherpetic neuralgia), 외상후 신경통(traumatic neuropathy)으로 분류할 수 있다. 임상적으로 신경병변성 통증은 자발적이며 지속적인 발작성의 통증 또는 일상적인 자극에 의해 강하게 촉발되는 통증으로 나타난다. 이는 환자의 일상생활을 방해하여 삶의 질을 저하시키기 때문에 심각한 의학적, 사회적 문제로 이어진다. 역학조사에 따르면 현재 신경병변성 통증을 겪는 많은 환자들이 통증에 대하여 적절한 치료를 받지 못하고 있는 것으로 알려졌다. 이는 신경병변성 통증에 대한 통일된 분류 체계의 부재와 신경병변성 통증이 나타나기까지의 병태 생리에 대한 이해의 부족, 그리고 치료 방법에 대한 근거 중심의 치료 방법이 충분히 마련되어 있지 않기 때문이다. 현재의 신경병변성 통증의 치료는 약리학적(전신적, 국소적), 수술적, 다른 보완적인 방법이 사용되고 있으며 주된 치료는 전신적인 약물치료를 통해 이루어진다. 많은 약제들이 연구를 통해 신경병변성 통증의 경감에 효과가 있다고 밝혀졌고 이는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) , carbamazepine, gabapentin, pregabalin과 오피오이드(opioids)를 포함한다. 이 논문은 여러 문헌 조사를 통해 신경병변성 통증의 효과적인 약물 치료에 대한 근거 기반의 치료 계획을 제시하는 것을 목적으로 한다. 이를 위해서는 신경병변성 통증의 병태 생리에 대한 이해가 필요하므로 먼저 신경병변성 통증의 원인과 발병 기전에 대해 알아보았다. 또한 무작위 대조시험(randomized controlled trial)을 통해 신경병변성 통증의 치료에 효과가 있다고 알려진 약제들을 조사하고 그 효과와 부작용을 기준으로 신경병

변성 통증의 각 하위분류에 따라 일차, 이차, 삼차로 선택할 수 있는 약제를 제시하였다. 신경병변성 통증의 치료는 약물 치료를 중심으로 여러 학문 분야의 협동이 필요하다. 신경병변성 통증에 대한 더욱 정확한 이해와 이를 바탕으로 한 근거 중심의 치료는 미래의 신경병변성 통증의 치료를 좀 더 효과적으로 이루어지도록 할 것이다.

주요어 : 신경병성 통증, 약물 치료

학번 : 2011 - 22481

목 차

초 록

1. 서 론 1

2. 신경병변성 통증의 분류 3

3. 신경병변성 통증의 진단 4

4. 신경병변성 통증의 발병 기전과 병태 생리 6
   4.1. Ectopic nerve activity 6
   4.2. 중추감작(Central sensitization).....7

5. 신경병변성 통증의 치료에 사용되는 약제들 9
   5.1. 전신작용 약제.. 9
      5.1.1. 항우울제 11
      5.1.2. 항전간제 11
      5.1.3. 항부정맥약 13
      5.1.4. 오피오이드 13
      5.1.5. 기타 약물 14
   5.2. 국소작용 약제 14

6. 신경병변성 통증의 치료를 위한 수술 16

7. 구강악안면 영역 신경병변성 통증의 하위분류에 따른 효과적인 치료 계획 17

7.1 삼차신경통 17

7.1.1 임상 증상 17

7.1.2. 발병 원인 18

7.1.3. 치료 18

7.2. 포진후 신경통 20

7.2.1 임상 증상 20

7.2.2. 발병 원인 20

7.2.3. 치료 21

7.3. 외상후 신경통 22

7.3.1 임상 증상 22

7.3.2. 외상후 신경통의 다른 분류와 용어 23

7.3.3. 발병 원인 24

7.3.4. 치료 25

8. 신경병변성 통증의 예방 27

9. 고 찰 29

참고문헌 33

표 45

초록 46

1. 서 론

만성 통증을 호소하는 환자들의 통증 관리는 중요한 의학적 쟁점이다. 만성 통증은 크게 다음의 3가지로 분류할 수 있다. 조직의 손상 또는 질병에 의한 통증(유해수용기성 통증;nociceptive pain), somatosensory system의 손상 또는 질병에 의한 통증(neuropathic pain), 그리고 nociceptive pain과 neuropathic pain이 공존하는 경우이다(1). 신경병변성 통증(neuropathic pain)이란 신경계의 일차적 병소나 기능이상에 의해 발생한 통증을 의미하며, 신경병변성 통증이 구강악안면 영역에 발생할 경우 구강악안면 영역의 신경병변성 통증(nuropathic orofacial pain)이라 칭한다. 구강악안면 영역의 신경병변성 통증은 발현 양상에 따라 발작성(paroxysmal type)과 지속형(continuous type)으로 분류한다(2). 발작성 신경병변성 통증은 지속기간이 짧고 전기가 통하는 듯한 예리한 통증으로 나타나는 삼차신경통이 대표적이며, 작열감이 빈번하게 나타나는 지속형 신경병변성 통증은 포진후 신경통과 외상후 신경통이 해당된다.

신경병변성 통증은 전체 인구의 1.0-1.5%, 유럽 인구의 7%가 호소하는 것으로 알려졌다(3,4). 신경병변성 통증과 치료 과정 중에 발생하는 부작용은 환자의 삶의 질을 저하시키며, 나아가 사회적으로는 고용율과 생산성의 감소, 의료기관과 시설의 과도한 사용을 초래하여 다양한 사회적 문제를 일으킬 수 있다(5). 그러나 역학 조사 결과에 따르면 신경병변성 통증을 호소하는 많은 환자들은 현재 통증에 대한 적절한 치료를 받지 못하고 있다(6). 이는 현재 신경병변성 통증에 대한 통일된 분류체계와 정확한 진단 기준이 정립되어 있지 않으며, 또한 신경병변성 통증의 경감에 효과적인 약물과 치료에 대한 충분한 지식이 부족하기 때문이다(7). 따라서 이 논문에서는 신경병변성 통증을 삼차신경통, 포진후 신경통, 외상후 신경통으로 분류하고 각각의 병태생리와 그에 따른 근거

기반의 치료 계획을 제시하는 것을 목적으로 한다.

신경병변성 통증의 진단에서는 통증의 양상과 함께 신경병변성 통증 환자들에게서 특징적으로 나타나는 감각이상에 대해 살펴볼 것이다. 신경병변성 통증의 효과적인 치료와 관리를 위해서는 각각의 발병기전을 이해하는 것이 필요하므로 신경병변성 통증의 병태생리에 대하여 현재까지의 연구 결과를 정리해보고, 이에 따른 치료를 전신적 약물치료, 국소적 약물치료, 수술, 그 외의 방법으로 나누어 알아보았다.

2. 구강악안면 영역의 신경병변성 통증의 분류

신경병변성 통증을 호소하며 치과에 내원하는 환자들이 점차 증가하고 있으며 따라서 구강악안면 영역에 나타나는 신경병변성 통증의 치료에 대한 치과의사의 관심 또한 높아지는 추세이다. 신경병변성 통증의 효과적인 치료를 위해서는 정확한 진단이 가장 우선시된다. 그러나 현재는 구강악안면 영역에서 나타나는 신경병변성 통증에 대한 정확한 진단과 분류 체계가 정립되어 있지 않다. 이는 특히 외상 이후 신경병적 통증을 나타내는 환자군의 분류에 대해 더욱 모호하다.

International Association for Study of Pain(IASP)에서는 외상후 신경통을 외상에 의해 이차성으로 생긴 삼차신경통으로 정의하였다. 그러나 삼차신경의 지배 영역이 아닌 구강악안면 부위에서의 외상에 대한 신경병변성 통증를 포함할 수 없다는 점에서 한계가 있다. The American Academy of Orofacial Pain(AAOP)에서는 구강악안면 영역의 신경병변성 통증을 구심로 차단 신경병변성 통증(deafferentation neuropathy), 포진후 신경통(postherpetic neuropathy), 외상후 신경통(posttraumatic neuropathy), 수술후 삼차신경통(postsurgical trigeminal neuropathy)으로 분류하여 감별 진단할 수 있다고 하였으나 정확한 분류기준에 대해서는 제시하지 않았다(2).

이러한 통일된 분류 체계의 부재는 신경병변성 통증을 호소하는 환자들을 치료하는 데 있어 많은 어려움을 야기한다. 이는 신경병변성 통증의 다양한 하위분류에 대해서 각각의 발생 원인과 병태생리학적 기전에 대해 완전히 구명되지 않았기 때문이다. 따라서 신경병변성 통증의 발병기전에 대한 추가적인 연구가 필요하며, 이를 바탕으로 한 구강악안면 영역에 나타나는 신경병변성 통증의 통일된 분류체계의 정립이 요구된다.

3. 신경병변성 통증의 진단

신경병변성 통증은 신경계의 손상 또는 기능 이상에 의해 발생한 통증으로 정의한다. 따라서 명확한 신경계의 손상이 있고 이후 통증이 발생했다면 신경병변성 통증을 의심할 수 있다. 신경병변성 통증은 유해수용기성 통증과는 다른 특징을 보이며 치료법 또한 다르다. 신경병변성 통증의 치료, 관리 시에는 환자의 통증 병력을 정확히 파악하여 조기 진단을 하는 것이 중요하다. 자세한 문진을 통해 통증의 발현 부위가 특정 신경계의 지배영역과 일치하는지, 또한 통증이 발생한 시점이 신경계의 병변이 일어난 시점과 연관성이 있는지 확인하여야 한다(8). 신경병변성 통증을 유해수용기성 통증과 감별진단 할 수 있는 특징은 신경병변성 통증의 경우 감각이상이 흔하게 관찰된다는 것이다. (표 1.)

[표 1] 신경병변성 통증에 동반되는 감각이상 (8)

명칭	증상
자발적 증상	
Dysesthesia	불유쾌한 통증이 아닌 이상감각. 주로 벌레가 기어가는 듯한 느낌으로 표현됨.
Paresthesia	작열감 혹은 찌르는 듯한 느낌(pin prick, pins and needles)으로 표현되는 이상 감각.
자극에 의한 증상	
Allodynia	정상적인 상태에서 통증을 유발하지 않는 약한 자극에 대하여 통증을 느끼는 경우.
Hyperalgesia	주어진 통증 자극의 크기에 비해 더욱 큰 통증을 느끼는 경우 또는 통증 역치의 감소.

표 1.과 같은 증상이 관찰되면 영상학적 검사, 근전도 검사를 포함한 다양한 검사를 시행하여 신경계의 손상을 찾으면 신경병변성 통증으로 진단한다(8).

신경병변성 통증이라는 것을 진단하였으면 어느 하위분류에 속하는지 판단해서 감별 진단해야 한다. 이에 대한 진단은 주로 환자가 호소하는 증상과 발병의 일차적 원인, 환자의 의과력/치과력에 의존한다. 신경병변성 통증의 각 하위분류 (삼차신경통, 포진후 신경통, 외상후 신경통)에서 나타나는 증상과 감별 진단 기준에 대해서는 **7. 구강악안면 영역 신경병변성 통증의 하위분류에 따른 효과적인 치료 계획**에서 자세히 언급하겠다.

4. 신경병변성 통증의 발병 기전과 병태 생리

대부분의 통증 발생 기전에 대한 이해는 in-vivo와 in-vitro의 기초 연구를 통해 이루어진다(9). 최근에는 사람을 대상으로 한 임상시험도 활발히 진행되어 통증의 발생 기전에 대한 더 많은 정보를 얻을 수 있게 되었다. 신경병변성 통증을 포함한 통증의 발생 기전을 정확히 이해하기 위해서 기초연구와 임상시험 간의 활발한 정보의 교류가 필요하다(10).

여러 연구 결과를 통해서 신경병변성 통증이 한 가지의 원인이 아닌 다양한 원인과 기전에 의해 발생한다는 것이 알려졌다. 또한 원인과 증상이 다르더라도 통증을 발생시키는 기전은 동일할 수 있다. 이러한 신경병변성 통증의 복잡한 양상은 신경병변성 통증의 치료 시 증상을 기준으로 한 치료로는 치료의 한계가 있음을 시사한다. 따라서 통증이 발생한 기전을 먼저 이해하여 이에 따른 mechanism-based treatment를 시행하여야 한다.

4.1. Ectopic nerve activity

외상이나 질병 등에 의한 신경 손상 이후 말초 감각 신경 손상의 결과로 중추 신경계로 적절한 신경 전달이 되지 않는 경우가 많다. 이 경우 정상적인 구심성 정보 전달이 되지 않고 대신 통증을 느끼는 경우가 있는데 이를 구심로 차단 통증(Deafferentation pain)이라 한다. 말초 신경병변이 생긴 이후 손상된 구심성 유해 수용기(nociceptive afferent)와 이와 인접한 손상되지 않은 수용기에서 ectopic nerve activity가 명백히 관찰되었다(11,12). 말초 신경 병변이 생긴 환자에서 voltage-gated sodium channel을 coding하는 mRNA의 양이 증가한다는 것이 밝혀졌다. 이는 손상된 신경말단과 이와 근접한 손상되지 않은 신경말단에서 sodium channel의 발현을 증가시켜 신경 흥분의 역치를 낮추고 ectopic

nerve activity가 일어나도록 한다(13,14). 손상된 신경 부위 근처의 조직은 손상되지 않은 부위에 비해 ectopic nerve activity에 의해 동일한 자극에 대하여 더 강한 통증을 느낄 수 있다. 이를 통각과민(hyperalgesia)라고 한다. 통각과민은 일차 구심성 유해 수용기(primary nociceptive afferent)의 민감성 변화와 비례하여 나타난다.

신경 손상은 또한 transient receptor potential V1(TRPV1)이라는 수용체 단백질을 과발현시킨다. Transient receptor potential V1(TRPV1)은 말초 신경 말단에 위치하여 41℃ 이상의 온도에서 활성화된다(15). TRPV1은 손상된 신경 부위에서는 저발현되나 손상된 신경에 인접한 다른 신경 부위에서는 과발현된다(16). 이러한 특징적인 양상은 TRPV1의 역치가 38℃ 미만으로 내려갈 경우 ectopic nerve activity의 결과로 열 통각과민(heat hyperalgesia)을 유발할 수 있다(17). 열 통각과민이 지속될 경우 대부분의 환자들은 작열감을 동반한 통증을 호소한다.

4.2. 중추감작(Central sensitization)

일차 구심성 유해수용기(primary nociceptive afferent)에 생긴 ectopic nerve activity에 의해 중추신경계로 유입되는 활동전위가 지속적으로 일어나고 이는 dorsal horn neuron의 탈분극 상태가 지속되게 한다. 또한 말초 신경의 손상이나 병소는 excitatory aminoacid 또는 neuropeptide를 분비한다. 이러한 흥분성 화학물질들의 영향과 dorsal horn neuron의 지속적인 탈분극은 절후 신경의 NMDA, AMPA receptor의 phosphorylation을 일으키거나(18) voltage-gated sodium channel의 발현을 증가시킨다(19). 따라서 절후 유해신경(secondary nociceptive neuron)까지 신경의 과흥분이 전달될 수 있도록 한다. 이러한 일련의 과정들은 장기간에 걸친 기능의 변화를 유발하며 이를 중추감작(central sensitization)이라 한다.

손상된 신경 병소가 있을 경우 중추성 억제 기전의 소실이 관찰되는데

이 또한 중추감작의 원인이 된다. 말초 신경 손상 이후 일어나는 inhibitory GABAergic interneuron의 소실은 열 통각과민 또는 기계적 통각과민을 유발할 수 있다(20).

5. 신경병변성 통증의 치료에 사용되는 약제들

신경병변성 통증의 치료는 신경병변성 통증이 다양한 원인과 기전에 의해 생긴다는 점과, 심리적인 요인이 통증의 발현에 큰 영향을 미친다는 점에서 치료가 어렵다. 따라서 다양한 전문분야 간의 협동이 치료에 매우 중요하다. 신경병변성 통증의 치료를 시작할 때에는 신경병변성 통증의 특성과 치료 계획에 대해서 환자에게 충분히 설명하고, 치료에 사용할 약물의 특성과 발생 가능한 약물의 부작용 등에 대해 미리 알려 환자의 치료 협조를 이끌어내야 한다. 필요시에는 동반 질환에 대한 치료나 심리 상담과 함께 치료를 진행해야 한다. 현재 신경병변성 통증의 치료는 주로 약물치료를 통해 이루어지고 있다. 많은 약들이 신경병변성 통증의 경감에 효과가 있다고 알려져 사용되고 있다. 그러나 실제 연구 결과 약물 치료를 통해 통증이 50% 이상 경감되는 경우는 전체 환자의 30%에 불과하다(21). 따라서 임상적으로 30%의 통증 경감 효과가 있으면 그 약물은 치료 효과가 있는 것으로 판단한다(22). 여기서는 신경병변성 통증에 사용되는 약제들을 전신 작용 약제와 국소 작용 약제로 나누어 각각의 작용기전과 효과, 사용 시의 주의사항 등에 대하여 알아보았다.

5.1. 전신작용 약제

전신에 작용하는 약제는 주로 경구 복용을 통해 섭취하는 약제이다. 혈중농도를 장시간 유지할 수 있어 통증의 경감에는 효과적이나 환자가 복용하는 다른 약물과의 상호작용 등을 통해 약물 부작용을 일으킬 수 있다는 단점이 있다. 또한 약제의 혈류를 통한 전신 흡수를 통해 목적 부위가 아닌 신체의 다른 부위에서 원하지 않는 작용을 유발할 가능성이 있다. 따라서 전신 투여 약제를 치료에 사용할 때는 반드시 환자의 의과

력을 사전에 파악해야 한다. 신경병변성 통증은 완치가 어려운 만성 질환이기 때문에 약을 장기간 복용하는 경우가 많으며 드물게는 평생 복용하기도 한다. 신경병변성 통증은 중년층에 호발하기 때문에 환자들은 다른 만성 질환을 가지고 있을 가능성이 높다. 환자가 기존에 복용하고 있는 약제가 무엇인지 파악하여 약물 상호작용이 있는 약제는 치료에서 배제해야 한다.

전신에 작용하는 약제의 효과는 환자의 복약 순응도에 큰 영향을 받는다. 환자에게 약의 복용 시간과 간격, 약 복용 시의 주의사항에 대해 철저히 교육해서 치료 효과를 높이도록 한다. 또한 약물 복용 후 환자에게 나타나는 부작용을 감시하여 복용 용량을 조절해 환자가 약제에 의한 부작용으로 삶의 질이 저하되지 않도록 한다.

여기서는 신경병변성 통증에 사용되는 다양한 약제들이 무엇인지 소개하고 각 약물의 효과 발현 기전과 신경병변성 통증에서의 통증 경감 효과를 비교해 보았다. 각 약제의 효과에 대해서는 무작위 대조시험을 시행한 다른 문헌들을 참조로 하였다. 무작위 대조시험에서 약효와 부작용을 평가하기 위해서 NNT와 NNH의 개념이 사용된다.

NNT란 number-needed-to-treat의 약자로 원하는 약효를 나타내는 환자 한 명이 존재하기 위해 randomized controlled trial에 필요한 총 환자의 수를 의미한다. 통상의 randomized controlled trial에서 약효가 있다고 판단되는 지점은 50% 이상의 통증 세기 또는 빈도의 감소이다. NNT는 absolute risk ratio(ARR)의 역수로 계산한다. ARR은 약제에 효과를 나타내는 환자 비율에서 위약(placebo)에 효과를 나타내는 환자 비율을 뺀 값으로 계산한다. 따라서 NNT의 값이 작을수록 약제의 효과가 좋음을 의미한다. 약제의 부작용을 평가하기 위해서 사용하는 NNH는 number-needed-to-harm을 의미하며 약제에 부작용을 나타내는 환자가 한 명 존재하기 위해 무작위 대조시험에서 필요한 환자의 총 수로 정의한다. NNH의 값이 클수록 부작용 발생이 적은 안전한 약으로 취급된다.

5.1.1. 항우울제(Antidepressants)

항우울제는 삼차신경통을 제외한 신경병변성 통증의 치료에 일차 선택약으로 흔하게 사용된다. 항우울제의 진통 효과는 항우울 효과와는 독립적이지만 신경병변성 통증 환자들의 대다수가 우울증을 동반한다는 점에서 항우울제의 사용은 의의가 있다.

항우울제의 진통 효과는 주로 descending modulatory inhibitory control에 의한 것으로 생각되나, sodium channel과 glutamate receptor의 차단, β2 adrenergic receptor에 대한 영향이라는 의견도 제시되었다(23,24).

신경병변성 통증에 주로 사용되는 항우울제는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant;TCA)와 serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor(SNRI)이다. Serotonin selective reuptake inhibitor(SSRI)는 삼환계 항우울제, SNRI보다 효과가 낮아 잘 사용되지 않는다(25). 삼환계 항우울제에서는 amitriptyline, nortriptilyne이 주로 사용되며 SNRI에서는 duloxetine과 venlafaxine이 대표적이다. Duloxetine은 당뇨병성 신경병증에 대한 효과가 알려져 많이 사용되어 왔으나 최근의 연구들에서는 다른 신경병변성 통증에도 효과가 있다는 것이 입증되었다(26,27).

항우울제를 사용할 경우에는 부작용에 특히 주의해야 한다. 삼환계 항우울제는 기립성 저혈압, 변비 등의 anti-cholinergic effect가 있으므로 특히 심혈관계 질환이 있는 환자에서 주의를 요하며, 효과와 부작용을 수시로 감시하여 용량을 조절해야 한다. SNRI는 용량 대비 효과의 측면에서는 삼환계 항우울제보다 떨어지나 부작용(구역, 메스꺼움)의 심각성이 삼환계 항우울제보다 덜하므로 삼환계 항우울제의 좋은 대체제로 사용된다(28).

5.1.2. 항경련제 (Anticonvulsant drugs)

항경련제 중 신경병변성 통증의 치료에 사용되는 약제는 iminostilbene

유도체인 carbamazepine과 calcium channel α2-δ ligand인 gabapentin, pregabalin이 대표적이다.

1) Carbamazepine

Carbamazepine은 sodium channel에 작용하는 삼차신경통 치료의 1차 선택 약제이다. 삼차신경통과 당뇨병성 신경병증에서의 통증 경감에 효과가 있다는 것이 알려져 있고, 다른 신경병변성 통증에는 효과가 입증되지 않았다. Carbamazepine의 삼차신경통에서의 통증 감소 효과는 NNT=2.6, 당뇨병성 신경병증에서는 3.3 정도로 알려져 있다(8). 부작용으로는 졸림, 어지러움, 변비, 보행 장애가 대표적이고 재생불량성 빈혈, 간염, Stevens-Johnson syndrome과 같은 심각한 부작용 발생 시 약물 사용을 중단해야 한다.

2) Gabapentin과 pregabalin

Gabapentin과 pregabalin은 calcium channel의 α2-δ subunit에 작용, 중추감작과 유해수용기의 신경전달을 차단하여 효과를 나타낸다. Gabapentin은 특히 당뇨병성 신경병증에서 NNT=2.9, 포진후 신경통에서 NNT=3.9로 효과가 입증되었다(29). 부작용으로는 졸림, 어지러움이 대표적이며 다른 약제에 비해 비교적 부작용이 심각하지 않고, 다른 약제와의 약물상호작용이 없다는 점에서 비교적 안전한 약제로 취급된다.

3) Lamotrigine

Lamotrigine은 voltage-gated sodium channel을 차단하여 효과를 나타낸다. 주로 다른 약물에 효과를 보이지 않는 삼차신경통에서 사용되며, carbamazepine 또는 phenytoin과 병용 투여 시 NNT 2.1로 효과를 나타낸다고 알려져 있다(30). 그러나 단독 사용 시의 효과에 대해서는 입증된 바가 없으며 오심, 어지러움, 운동실조, 복시 등의 부작용이 있다.

5.1.3. 항부정맥약

1) Tocainide

Tocainide는 신경병변성 통증의 통증 경감에 carbamazepine과 유사한 효과를 나타낸다는 연구 결과가 있다(31). 그러나 tocainide는 용량에 따라 어지러움, 떨림과 같은 중추성 부작용이 나타날 수 있고, 폐독성과 혈액독성이 보고되어 잘 사용되지 않는다.

2) Mexilitine

Mexiitine은 sodium channel blocker로서 외상후 신경통에 NNT 2.2로 효과가 있다는 것이 알려져 있으나 다른 신경병변성 통증에는 효과가 보고되어 있지 않다(28).

5.1.4. Opioids

수년간 오피오이드가 만성 통증에 효과적으로 사용되어 왔으나, 내성의 발현과 중독, 남용 가능성과 장기간 사용 시 인지능력 장애의 발생 등 부작용에 대한 염려가 크다. 일반적으로 오피오이드는 유해수용기성 통증에 대한 효과가 알려져 있으나 신경병변성 통증에도 효과가 있는지에 대해서는 논란이 많다(32).일반적으로 신경병변성 통증에 가장 많이 사용되는 오피오이드는 약한 오피오이드인 tramadol과 tapentadol이다. Tramadol은 serotonin과 norepinephrine, tapentadol은 norepinephrine의 재흡수를 저해하여 효과를 나타낸다. Tramadol과 tapentadol은 효과에 대한 evidence는 약한 편이나 오피오이드 중 비교적 부작용이 적어 신경병변성 통증에 사용된다. 오피오이드를 사용할 때에는 부작용을 감시하여 용량을 조절해야 하며, 특히 항우울제를 복용하는 환자들에게 사용 시 serotonin syndrome에 유의해야 한다.

5.1.5. 그 외 약물들

1) Baclofen

Baclofen은 근이완제로서 안면에 나타나는 포진후 신경통, 삼차신경통에서 통증 경감 효과가 있고 오피오이드와 병용 시 오피오이드의 진통 효과를 강화시킨다(33). 또한 carbamazepine, phenytoin과 병용 시에도 진통 효과가 증가하는 것이 보고되어 복합 약물치료에 사용된다(34).

2) Dextromethorphan

Dextrometorphan은 N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor antagonist로서 진해작용을 나타내는 약제이다. Dextromethorphan은 당뇨병성 신경병증에 효과가 있으나 포진후 신경통에는 효과를 보이지 않는다(35).

5.2. 국소작용 약제

국소작용 약제는 병소가 있는 부위에 고농도의 약제를 적용하고 약제의 전신 흡수를 줄여 부작용의 발생을 최소화하는 것을 목적으로 한다. 또한 기존에 복용하는 약제가 많은 환자의 경우 약물상호작용이 발생하지 않는다는 장점이 있다. Lidocaine patch, capsaicin이 가장 많이 사용되며 국소적 항우울제의 사용도 효과가 있다고 알려져 있다. 5% Lidocine patch는 포진후 신경통 환자에서 단독 사용하거나 다른 약제와 병용 시 통증의 경감에 효과적이다(36). Capsaicin은 고추의 활성 성분으로서 일차 구심성 신경에서 신경전달물질인 substance P를 고갈시켜 효과를 나타낸다. Capsaicin 0.075% cream은 포진후 신경통에서 안전하며 효과적이라는 보고가 있다(37). 신경병변성 통증의 치료 시 국소 제제는 전신에 작용하는 약제와 함께 국소적으로 사용하여 통증의 경감에 도움을 줄

수 있다. 사용 시에는 국소 부위에 오래 적용 시 발진, 작열감과 같은 부작용이 생길 수 있으니 유의해야 한다.

6. 신경병변성 통증의 치료를 위한 수술

통증이 없이 감각 소실만 나타내는 신경병증에서 수술을 시행할 경우 감각의 회복에 도움이 된다는 연구결과가 있다(38). 그러나 외상후 신경통에서 수술이 통증의 경감에 도움이 된다는 근거는 아직까지 보고되지 않았다. 삼차신경통의 치료에는 다양한 수술이 활용되고 있는데 통증의 경감에 수술이 효과를 보이는지에 대해서는 논란이 있다. 최근의 review는 삼차신경통 환자들을 대상으로 한 여러 수술의 효과를 비교한 무작위 대조시험이 아직 없음을 밝혔다(39). 신경병변성 통증 환자들에서 수술의 적응증은 약물치료에 심각한 부작용이 있어서 약물을 사용할 수 없거나 약물치료로 효과를 보지 못한 경우이다. 수술을 시행할 때에는 최소한으로 침습적인 수술부터 시행하는 것을 원칙으로 한다. 최근에 가장 효과적이라고 인식되는 수술은 microvascular decompression(MVD)이다. Microvascular decompression은 혈관의 압박에 의해 삼차신경이 자극을 받아 신경병변성 통증을 유발하는 경우에 가장 효과적이다. 이 수술은 뇌혈관을 삼차신경 뿌리로부터 분리하여 신경에 가해지는 박동성 자극을 제거하는 방법이다. 초기 성공률은 90% 이상으로 매우 높으며 이는 병의 기간과 임상소견에 따라 달라지며 비전형적, 통증이 오래 지속된 경우는 성공률이 낮은 경향을 보인다(40).

최근에는 70-90 gray의 수술적 방사선량을 병소 부위에 전달하는 gamma knife radiosurgery가 개발되어 사용되는데, 이 방법은 장기적 예후가 좋아 microvascular decompression을 시행하지 못하는 환자들에게 시행한다(41). Gamma knife surgery에 의한 통증 완화 효과는 환자의 나이가 어릴수록 이전에 시행한 치료가 적을수록 높은 효과가 나타났으며, 부작용은 방사선을 조사한 신경의 길이가 길수록 증가하였다(42). 따라서 Gamma knife surgery 시행 시에는 최소한의 길이로 시행하는 것을 추천한다.

7. 구강악안면 영역 신경병변성 통증의 하위분류에 따른 효과적인 치료계획

신경병변성 통증은 치료를 통해 통증의 경감을 겪는 환자들이 적다는 점에서 치료가 어려운 질병이다. 신경병변성 통증 치료의 어려움은 신경병변성 통증의 발생 기전이 다양하다는 점과 만성 통증의 심리적, 감정적 측면 때문이다. 신경병변성 통증의 치료는 다른 질병의 치료와 마찬가지로 정확한 조기 진단과 치료가 중요하며, 통증의 발병 기전을 고려하여 치료방법을 선택해야 한다. 신경병변성 통증은 조직의 손상이 회복되면 사라지는 유해수용기성 통증과는 달리 일단 발생하면 신경 세포의 지속적 흥분과 구조 변화로 인해 만성 통증으로 발전하게 되어 치료가 어렵다. 따라서 치료를 시작하기 전에 환자에게 통증의 만성적 측면과 통증의 경감이 서서히 지연성으로 나타나므로 장기적인 치료를 통해 통증을 관리해야 한다는 점에 대해 교육하여 환자의 치료 협조도를 높여야 한다. 또한 치료 결과에 대한 환자의 비현실적인 기대치를 낮추고, 우울증과 같은 심리적인 문제가 동반된 경우 이에 따른 적절한 치료도 함께 시행해야 한다.

현재 구강악안면 영역의 신경병변성 통증은 학회마다 서로 다른 분류 기준을 제시하여 통일된 분류 체계가 아직 정립되지 않은 상태이다. 여기서는 신경병변성 통증을 발병 원인에 따라 삼차신경통, 포진후 신경통, 외상후 신경통으로 분류하여 그 발병 원인과 임상 소견, 추천되는 치료 방법에 대해 정리해 보았다.

7.1. 삼차신경통 (Trigeminal neuralgia)

7.1.1. 임상 증상

삼차신경통은 자발적 또는 약한 자극에 의해 촉진되는 발작성의 통증 증상을 보이며 통증의 지속 시간은 2분 이내이고 통증이 없는 기간을 갖는다. 삼차신경통에 의한 통증은 인간이 겪는 고통 중 가장 심한 통증으로 여겨진다. 주로 삼차신경의 상악 분지나 하악 분지에 이환되며 50대 중년 여성에게서 호발하며 젊은 여성에게 나타날 경우 다발성 경화증과 연관될 수 있다. 통증 이외에 완전 또는 부분적인 감각 소실이 일어날 수 있으며 감각이나 통각과민의 증상도 드물게 나타난다. 삼차신경통 환자들 중 일부는 통증이 나타나는 안면부에 발통대(trigger zone)를 갖는다. 발통대는 약한 자극에도 통증이 극심하게 나타나는 부위로서 삼차신경통 환자들의 일상생활에 영향을 미친다.

7.1.2. 발병 원인

삼차신경통의 원인으로는 주행에서 이탈한 혈관으로부터의 삼차신경 뿌리의 압박이 대표적이며, 간혹 골 구조의 이상이나 종양에 의해서도 발생할 수 있다.

7.1.3. 치료

1) 일차 선택 약제

삼차신경통에서 가장 효과적이라고 알려진 약제는 carbamazepine이다. 따라서 삼차신경통으로 진단받은 환자는 carbamazepine을 일차 선택약으로 사용한다. Carbamazepine은 항경련제로 흔히 사용되는 약제이다. 삼차신경통의 치료 목적으로 사용할 때 권장되는 용량은 아직 정해진 바가 없고 졸림, 어지러움 등의 부작용을 감시하며 용량을 조절해야 한다. Carbamazepine의 부작용이 심각하게 나타날 경우 재생불량성 빈혈, 간염이 생길 수 있으므로 사용 시에는 혈액 수치와 간수치를 확인해야 하

며, 관련 기저질환이 있는 환자들에게는 carbamazepine의 사용을 추천하지 않는다. Stevens-Johnsen syndrome, lupus와 같은 심각한 부작용이 나타날 경우에도 즉시 사용을 중단한다.

2) 이차 선택 약제

Carbamazepine에 효과를 보이지 않거나 심각한 부작용으로 carbamazepine을 중단해야 하는 환자들에게는 baclofen의 사용을 추천한다. Baclofen은 carbamazepine과 함께 복합 약물치료로 사용하거나 단독으로 사용할 수 있다. Baclofen의 주 부작용은 졸림, 어지러움, 소화기계 이상으로 carbamazepine과 같이 생명을 위협하는 치명적인 부작용이 나타나지 않는다는 장점이 있다.

Phenytoin은 carbamazepine보다는 통증 경감 효과가 떨어지나 carbamazepine과, 또는 carbamazepine, baclofen과 함께 사용할 경우 통증 경감 효과를 증대시킬 수 있어 복합 약물치료로 사용할 수 있다(43). Phenytoin 사용 시에는 졸림, 어지러움, 운동 실조 등의 부작용에 유의해야 하며 장기 사용 시 치은증식을 유발할 수 있다. 또한 간염, lupus, 골수 억제, Stevens-Johnson syndrome과 같은 심각한 부작용을 유의할 수 있으니 주의하여 사용한다.

Lamotrigine 또한 carbamazepine에 첨가하여 복합 약물치료로 사용할 수 있으나 Steven-Johnson sydrome과 같은 부작용이 다른 약물에 비해 비교적 흔하게 나타나므로 주의를 요한다.

3) 삼차 선택 약제

일차, 이차 선택 약제에 모두 효과를 보지 못할 경우 clonazepam, valproic acid, gabapentin 등의 항경련제와 tizanidine, oxcarbazepine 등의 약제가 사용될 수 있으나 효과는 미약하다. 약물치료로 효과를 보지 못하는 환자들은 microvascular decompression, gamma-knife surgery와 같은 수술적 치료를 시도한다.

7.2. 포진후 신경통

7.2.1. 임상 증상

포진후 신경통은 herpes zoster virus 감염에 의한 급성 herpes zoster 감염 또는 shingles의 합병증이다. 포진후 신경통의 진단은 varicella zoster virus 감염 병력과 나타나는 임상증상을 통해 진단한다. 일반적으로 herpes zoster virus 감염 환자의 5-10%는 피부 병변이 가라앉은 후에도 지속적인 통증을 호소하는데 이러한 증상을 포진후 신경통이라고 한다. 포진후 신경통의 증상은 수개월에서 수년까지 지속되며 증상은 찌르는 듯한 통증과 paresthesia(이상 감각), allodynia(통증을 유발하지 않는 자극에 대해 통증을 느끼는 증상), hyperalgesia(주어진 자극의 크기보다 과도한 통증을 느끼는 증상)를 동반하는 경우도 있다. 급성 herpes zoster 감염 이후 지속되는 통증은 환자가 고령일수록, 급성 감염 시 발진과 통증이 심할수록 만성으로 발전할 가능성이 증가한다(44). Herpes zoster의 급성 감염에 의한 통증이 언제 포진후 신경통으로 분류되는지에 대한 통일된 분류 기준은 아직 없는 상태이나, 통상 30일 이내로 지속되는 통증은 급성 herpes zoster, 120일 이상 지속되는 통증을 포진후 신경통이라고 칭한다(45). 포진후 신경통은 대개 수 년 이내 자발적으로 사라진다.

7.2.2. 발병 원인

포진후 신경통은 varicella zoster virus 감염 후 지속되는 신경통이다. 포진후 신경통 환자에서는 감각신경절과 말초신경에 손상, 큰 유수신경섬유의 소실이 흔하게 관찰된다(46). 따라서 손상된 유해수용기에 의한 말초 기원의 통증과 구심로 차단에 의한 중추 기원의 통증이 발생하는

것으로 생각된다(47). 말초 유해수용기의 지속되는 흥분은 포진후 신경통의 초기(<1year)에 통증의 발생에 중요하고, 중추 기전은 후기의 통증 지속에 관여한다(48). 포진후 신경통 환자의 척수에서 virus가 발견되지 않는 것으로 보아 감염은 통증의 지속에 결정적인 역할은 하지 않는 것으로 보인다(49).

7.2.3. 치료

Varicella zoster virus의 감염 시 대상포진 발생의 초기 적극적인 항바이러스제 치료를 통해 포진후 신경통으로 가는 것을 막는 것이 최선의 치료이다. 그러나 이미 포진후 신경통이 진행된 경우에는 빨리 치료를 시작할수록 치료 효과가 뛰어나다(50).

1) 일차 선택 약제

포진후 신경통에서 일차 선택약으로 사용되는 약제는 삼환계 항우울제와 gabapentin이다. 항우울제는 만성 통증과 연관된 우울, 불안, 불면 등에 흔히 사용되는 약제이다. 포진후 신경통에서 사용 시 삼환계 항우울제는 통증의 경감에 효과적이라는 것이 알려져 amitryptiline이 흔하게 사용되었고, 최근 보고에 의하면 nortryptiline의 통증 경감 효과도 amitryptiline과 유사하다는 것이 알려졌다(51). 항전간제인 gabapentin또한 포진후 신경통으로 인한 통증의 경감, 불면증의 완화, 삶의 질 증진에 효과적임이 알려져 1차 선택약으로 추천된다. Gabapentin의 흔한 부작용으로는 졸림, 운동완화, 체중 증가 등이 있으며 다른 약제에 비해 심각한 합병증이 없다는 것이 장점이다. 또한 다른 약물과의 상호작용이 없기 때문에 동시에 다른 여러 약물을 투여 받는 환자에게 선택적 약물로 간주된다(52). 오피오이드는 포진후 신경통 환자에게서 삼환계 항우울제, gabapentin과 병용 시 높은 통증 경감 효과를 나타내어 복합 약물치료

약제로 활용할 수 있다(53,54).

2) 이차 선택 약제

포진후 신경통의 치료에서 일차 선택약인 gabapentin과 amitryptiline, nortryptiline이 만족할 만한 통증 경감 효과를 나타내지 못할 때는 desipramine과 같은 다른 삼환계 항우울제의 사용을 시도해 볼 수 있다. 또한 fluoxetine과 같은 Selective Serotonine Reuptake Inhibitor(SSRI)를 사용할 수 있으나 대부분의 환자에서 효과를 나타내지 못하는 것으로 알려졌다(43).

3) 삼차 선택 약제

일차, 이차 선택 약제에 대해 모두 효과를 나타내지 않는다면 삼차 선택 약제로 오피오이드를 단독 사용할 수 있다. 신경병변성 통증에는 오피오이드의 중독, 남용, 의존의 가능성을 고려하여 주로 약한 오피오이드를 사용한다. 그러나 포진후 신경통에서 다른 약제에 효과를 보지 못하는 경우, 최후의 방법으로 morphine이나 fentanyl patch와 같은 강한 오피오이드의 사용을 고려할 수 있다. Capsaicin, local lidocaine patch는 국소적용 약제로서 단독 사용으로는 효과가 미약하나 전신 사용 약제의 효과적인 보조약제로 사용할 수 있다.

7.3. Traumatic neuropathy

7.3.1. 임상 증상

몇몇 환자들은 근관치료, 안면 골격의 골절 등의 수술 혹은 외상을 겪은 이후 지속되는 통증을 호소한다. 이러한 통증은 명확히 외상을 겪은 시점부터 시작되는 것을 특징으로 한다. 외상후 신경통의 대부분 무통성

기간이 없는 지속적인 작열통의 형태로 나타나며 드물게 찌르는 듯한 양상을 보이기도 한다. 외상후 신경통은 종종 삼차신경통과 유사하게 접촉에 의해 촉진되는 발작성 통증으로 나타나기도 하는데, 이 경우에도 일반적인 삼차신경통보다 통증 발작의 기간이 더 길다(55). 통증 증상과 함께 외상후 신경통에서 많이 관찰되는 증상은 감각의 변화이다. 심할 경우 마비 증상의 발현이 보고되고 있으며 대표적으로 mental nerve의 손상 시 발생할 수 있는 numb chin syndrome이 있다. Numb chin syndrome은 주로 마비, 감각이상의 증상과 함께 mental nerve 지배영역에서 간혹 통증을 나타내기도 한다(56).

7.3.2. 외상후 신경통의 다른 분류와 용어

외상 이후 발병한 신경병변성 통증에 대해서 다양한 용어들이 혼용되어 사용되고 있다. 앞에서도 언급했듯이 신경병변성 통증의 발병기전에 기반을 둔 정확하고 통일된 분류체계가 필요하다.

International Headache Society(IHS)에서는 삼차신경의 중심성 또는 말초성 연결 부위에 손상을 받았을 때 생기는 신경병성 통증을 Anesthesia Dolorosa라고 정의하였다(57). 용어의 anesthesia는 통증이 음성 증상과 연관됨을 의미하는데, 실제로 신경 손상을 입은 많은 환자들에서 감각의 둔화, 마비와 같은 negative symptom과 allodynia, hyperalgesia와 같은 양성 증상이 혼재되어 나타난다는 점에서 anesthesia dolorosa라는 용어는 한계가 있다. International Association for Study of Pain(IASP)에서는 anesthesia dolorosa를 진단명이 아니라 신경병변성 통증에서 나타나는 하나의 증상에 대한 기술로 사용할 것을 제안하였다.

Complex Regional Pain Syndrome(CRPS)은 신경계의 손상에 의해 발생한 pain을 의미한다. International Association for Study of Pain(IASP)은 Complex Regional Pain Syndrome(CRPS)을 CRPS Ⅰ

(reflex sympathetic dystrophy)와 CRPS Ⅱ(causalgia)의 2가지로 분류하였다(58). CRPS Ⅰ(reflex sympathetic dystrophy)은 약한 또는 멀리 떨어진 부위에 외상을 받아서 신경 손상이 없거나 조금 있는 경우에 비정상적으로 생기는 통증을 의미한다. CRPS Ⅱ(causalgia)는 명확한 신경 손상이 있고 이후에 생기는 통증으로 정의하며 신경병변성 통증의 정의에는 CRPSⅡ가 더 가깝다. CRPS Ⅰ,Ⅱ에서 모두 allodynia와 hyperalgesia와 같은 교감신경성 증상이 발현될 수 있어 교감신경 유지 통증(sympathetically-maintained pain)이라고 칭하며 전달 마취 시 통증이 사라지기도 한다.

CRPS의 일종으로 취급되는 진단명으로는 비정형 치통(atypical odontalgia)이 있다. 비정형 치통은 phantom tooth pain 또는 idiopathic toothache라고도 하며 특별한 병리학적 원인이 없이 만성으로 나타나는 치통을 의미한다. 비정형 치통의 83%가 침습적인 치과 치료를 받은 이후에 발병하는 것으로 알려져 비정형 치통이 신경 기원의 통증이라는 가설이 지지되고 있다(59).

7.3.3. 발병 원인

외상후 신경통은 implant 식립과 악교정 수술을 포함하는 구강악안면 영역의 수술 중의 신경의 절단, 교통사고 등의 외상에 의한 신경 손상, 치과에서의 국소 마취 또는 신경 치료 시의 신경 손상과 같이 신경이 직접적인 외상을 받음으로써 발생한다. 외상을 받은 신경 부위에서는 말초신경의 손상으로 구심성 신경 전달이 상실되어 구심로 차단(deafferentation)이 일어난다. 따라서 외상후 신경통은 구심로 차단 통증 증후군의 일종이며 통증의 발생 후에는 교감신경의 활성에 의해 유지된다. 염증성 반응이 진행되어 다양한 염증성 물질, cytokine, 신경전달물질이 분비된다. 신경의 손상 후 초기에 일어나는 이러한 염증성 반응은 신경병변성 통증의 시작에 중요한 역할을 한다. 신경계의 axon에 실질적

인 손상이 없어도 신경 주위의 염증만으로도 자발적인 신경 흥분을 유발할 수 있고 기계적 자극에 대한 민감성을 높일 수 있다(60). 따라서 염증의 존재 단독으로도 신경계의 ectopic nerve activity와 자발적인 통증을 유발할 수 있다. 외상에 의해 신경이 손상된 부위에는 외상의 정도에 따라 신경 세포의 괴사가 일어날 수 있다. 괴사된 신경 주위로 치유가 일어날 때 주변의 신경 섬유들에서는 불규칙적인 신경 섬유의 sprouting이 일어나는데 이 때 신경종(neuroma)이 형성될 수 있다(61). Neuroma의 형성은 신경 손상에 의해 신경주막(perineurium)이 잘렸을 경우에 일어난다. 따라서 신경의 압박과 같은 작은 손상에 의해서도 신경종의 형성과 국소적인 신경의 탈수초화(demyelination)가 발생할 수 있다. 이 부위는 sodium channel과 calcium channel이 과발현되고 potassium channel의 저발현이 일어나 신경의 ectopic nerve activity를 유발하는 중요 부위로 작용한다(61).

7.3.4. 치료

외상후 신경통은 환자군의 모집이 어렵고 외상의 정도에 따라 통증의 증상이 다양하기 때문에 무작위 대조시험의 시행이 어렵다. 따라서 외상후 신경통의 약물을 통한 치료는 신경병변성 통증에서 기본적으로 효과가 입증된 약제들을 사용한다.

1) 일차 선택 약제

외상후 신경통에서 일차 선택약으로 사용되는 약제는 신경병변성 통증에 효과가 입증된 삼환계 항우울제와 gabapentin이다(28,62-65). 삼환계 항우울제는 amitryptiline, nortryptiline이 주로 사용되고 gabapentin에 비해 통증 경감 효과가 높지만 부작용이 많기 때문에 환자의 특성에 따라 삼환계 항우울제와 gabapentin 중 선택하여 일차적으로 치료한다. 일반

적으로 나이가 많고 다른 만성 질환이 있으며 기존에 복용하는 약제가 많은 환자는 gabapentin을 일차적으로 사용한다. Pregabalin도 gabapentin과 작용기전과 효과가 유사하여 사용할 수 있다. 외상후 신경통의 치료에는 SNRI인 duloxetine, venlafaxine도 사용할 수 있다. SNRI는 통증 경감 효과는 삼환계 항우울제보다 약하지만 부작용이 비교적 적어 삼환계 항우울제 사용 시 심각한 메스꺼움을 호소하는 환자들에게 사용할 수 있다. 삼환계 항우울제와 SNRI는 외상후 신경통의 통증 경감 효과에 있어 fluoxetine, paroxetine과 같은 SSRI보다 효과적이다(66).

2) 이차 선택 약제

삼환계 항우울제/SNRI 군 또는 gabapentin/pregabalin 군을 환자의 상태에 따라 일차 선택약으로 사용하고, 효과가 미약하거나 부작용이 클 경우에는 일차 선택약 중 사용하지 않은 다른 군의 약제를 이차로 시도한다.

3) 삼차 선택 약제

일차, 이차 선택약에서 모두 기대하는 만큼의 통증 경감 효과를 보지 못한 경우에는 삼차 선택약으로 오피오이드를 사용할 수 있다. 기본적으로 오피오이드는 중독, 남용, 의존의 가능성이 매우 크기 때문에 사용 시에는 약한 오피오이드부터 사용한다. 외상후 신경통에는 tramadol이 주로 사용되며 단독으로 사용하거나 일차, 이차 선택약에 추가하여 복합 약물치료로 사용할 수 있다.

8. 신경병변성 통증의 예방

신경병변성 통증은 만성적인 통증 상태로서 약물치료에 잘 반응하지 않고 오래 지속되는 특성이 있다. 따라서 신경병변성 통증이 생기지 않도록 사전에 예방하는 것이 중요하다. 혈관의 압박에 의해 발생하는 삼차신경통은 예방이 어려우나, 포진후 신경통과 외상후 신경통에 대해서는 예방을 위한 여러 방법들이 제시되고 있다.

외상후 신경통의 예방을 위해서는 술 전의 예방적 마취가 많이 사용되고 있다. 일반적으로 치료 시, 또는 치료 후의 통증이 클수록 신경병변성 통증의 발생 또한 높아지는 것으로 알려져 있다. 따라서 예방적 마취의 목적은 술 전, 치료 도중, 술 후의 통증 자극을 최소화하는 것을 목적으로 한다(67). 술 후 통증의 경감을 위한 예방적 마취의 사용은 이론적으로는 잘 정립되어 있지만 실제 임상에서 적용할 수 있는 적절한 protocol이 제시되지 않은 상태이며 예방적 마취의 효과에 대해서도 논란이 많다(68). 모든 침습적인 치과 치료 이전에는 기본적으로 국소마취를 시행하기 때문에 과연 치과에서 예방적 마취의 의미가 있는지도 생각해 보아야 할 문제이다. 간혹 예방적 소염진통제를 복용한 후 치과 치료 시 술 후 나타나는 신경병변성 통증의 예방에 효과가 있다는 의견이 제시되는데 이에 대한 연구 결과 또한 불충분하다(69,70).

포진후 신경통의 예방을 위해 항바이러스제의 사용이 추천된다. 한 논문에서는 herpes zoster와 포진후 신경통의 치료에 대한 42개의 연구를 정리하여 발표하였다(71). 4개의 무작위 대조시험에서는 항바이러스제인 acyclovir의 복용과 포진후 신경통 발생의 관련성에 대하여 연구하였다. 이 중 3개의 연구 결과에서 800mg의 acyclovir를 하루 5회 7일-10일 경구 복용한 경우 감염 후 3달 이내의 통증 발생을 감소시킬 수 있다는 결론을 얻었다(NNT=4-8). 1개의 연구 결과에서는 위약과 비교 시 acyclovir 사용의 이점을 찾지 못했다. 새로운 항바이러스제인

famciclovir를 사용한 한 연구에서는 famciclovir가 위약에 비해 포진후 신경통의 발생기간을 NNT=12로 감소시킬 수 있다고 하였다. Famciclovir의 효능이 알려지며 36개의 기관이 협력하여 famciclovir의 효능에 대한 대규모의 연구를 시행하였다(72). 연구는 419명의 herpes zoster 감염 환자를 대상으로 하였고 환자들은 모두 18세 이상이며 평균 연령은 50세이다. 환자들은 무작위로 세 군으로 나뉘어 각각 500mg의 famciclovir(n=138), 750mg의 famciclovir(n=135), 위약(n=146) 약제를 하루 5회, 7일 동안 복용하였다. 포진후 신경통의 치유에 걸리는 평균 시간은 500mg의 famciclovir를 복용한 집단에서 63일, 750mg의 famciclovir를 복용한 집단에서 61일, 위약을 복용한 집단에서 119일로 나타났다. 따라서 famciclovir의 복용은 급성 herpes zoster 감염의 증상과 포진후 신경통의 발병 기간을 감소시킨다.

포진후 신경통의 예방을 위해 임상에서 흔히 steroid가 사용되고 있지만 문헌을 통해 steroid의 포진후 신경통의 예방효과에 대하여 입증된 바는 없다 38000명 이상의 환자들을 대상으로 한 무작위 대조시험에서 herpes zoster vaccine의 사용이 3년 이내 급성 herpes zoster의 감염과 포진후 신경통의 발생을 60% 이상 감소시킬 수 있다고 하였다(73).

9. 고　　찰

신경병변성 통증은 여러 원인에 의해 나타날 수 있으며 통증의 양상과 수반되는 감각 이상의 종류가 환자마다 다르게 나타난다. 발작성 또는 작열감으로 표현되는 통증과 감각의 변화는 환자들의 일상생활을 방해하여 삶의 질을 크게 저하시킨다. 신경병변성 통증은 만성 통증으로 분류되며 통증의 완전한 해소가 어렵다. 따라서 치료 시에는 환자에게 신경병변성 통증의 만성적 측면과 완치가 어려운 점, 장기간의 치료가 될 수 있음을 미리 고지하여 환자의 치료 협조도를 높여야 한다. 신경병변성 통증의 치료는 환자의 저하된 삶의 질을 회복해 주기 위해 통증을 적절한 정도로 조절하는 것을 목표로 한다. 신경병변성 통증은 주로 중년 이상에서 호발하기 때문에 환자는 다른 기저질환을 가지고 있거나 복용하는 약제가 있을 수 있다. 따라서 치료 전에 반드시 환자의 의과력을 파악해야 하고 필요시에는 타 분야의 전문가와 협진을 해 환자의 치료 계획을 세워야 한다. 환자들은 지속적인 신경병변성 통증으로 인해 우울증과 같은 정서적 문제가 동반되는 경우가 많은데 이 경우 심리 상담과 정신과적 치료가 도움이 될 수 있다. 심리적 문제는 신경병변성 통증을 악화시키는 요인 중 하나이기 때문에 신경병변성 통증으로 인해 환자가 우울증을 겪을 경우 신경병변성 통증이 더 심화되는 악순환이 일어날 수 있기 때문이다.

현재 신경병변성 통증의 치료는 통증의 정확한 분류 체계와 진단 기준, 치료 방법이 정립되어 있지 않아 한계가 있다. 여러 문헌을 통해 신경병변성 통증에 대한 새로운 분류와 진단명이 제시되고 있다. 한 문헌에서는 삼차신경통이 외상에 의해 생기는 경우 말초 통증성 외상후 삼차신경통(peripheral painful traumatic trigeminal neurophaty)이라는 용어의 사용과 이에 대한 진단 기준을 제안하였다(74). IASP Special Interest Group on Neuropathic Pain에서는 신경병변성 통증의 정의를 “체성감각

성 신경계의 직접적인 병변이나 병에 의해 생기는 통증"으로 바꿔야 한다고 제안하였다(75). 신경병변성 통증의 효과적인 치료를 위해서는 통일된 분류와 진단기준의 정립이 필요하다.

신경병변성 통증은 신경의 직접적인 손상이나 기능 이상에 의해 나타나는 통증으로 정의한다. 통증이 지속되는 기전은 신경 섬유의 sodium channel의 과발현을 통해 신경의 과흥분이 지속적으로 중추로 전달됨으로써 일어나는 중추감작에 의한 것으로 알려져 있다. 최근에는 신경병변성 통증의 발생에 신경 손상 이후 나타나는 염증 반응이 중요한 역할을 한다는 이론이 대두되고 있으며 염증 반응 시 특히 교세포의 증식이 신경세포의 비가역적 변화를 일으키는 것으로 알려져 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 염증성 cytokine을 억제하는 terflunonmide나 교세포의 대사를 억제하는 fluorocitrate, propentofylline, minocycline 약제들이 동물실험에서 효과를 보이고 있다(76).

현재의 신경병변성 통증의 치료는 경구 복용 약제를 사용하여 가장 많이 이루어지고 있으며 patch와 같은 국소 적용 제제와 드물게 외과적 수술의 방법도 사용된다. 경구 복용 약제로는 항우울제와 항전간제의 약물들이 통증 경감에 가장 효과적이라고 알려져 일차 선택 약제로 많이 사용된다. 삼차신경통의 일차 선택약인 carbamazepine과 포진후 신경통, 외상후 신경통에서 효과가 입증된 gabapentin, pregabalin은 모두 신경계의 과도한 흥분성을 억제하여 신경병변성 통증의 경감 효과를 나타내는 membrane stabilizing agent이다. 항우울제는 신경 간극에서 정서, 기분을 조절하는 신경전달물질이 시냅스 전 뉴런으로 재흡수되는 것을 저해해 신경 간극에서 신경 전달물질의 농도를 높게 유지함으로써 항우울 효과를 나타낸다. 항우울제의 신경병변성 통증에서의 효과는 신경 간극의 높은 신경 전달물질 농도로 인해 중추에서의 신경전달 저해를 강화시킴으로써 나타난다. 따라서 항우울제의 우울증에 대한 효과와 신경병변성 통증에 대한 효과는 서로 독립적이다. 그러나 신경병변성 통증 환자들의 대부분이 우울증이 가지고 있거나신경병변성 통증의 발병 이후 기분의

저하를 겪는다는 점에서 항우울제의 사용은 의의가 있다. 항우울제 중에서는 삼환계 항우울제와 SNRI가 효과적이며 삼환계 항우울제가 통증 경감 효과가 더 높지만 신경 간극에서 비선택적으로 신경전달물질의 재흡수를 차단하는 약물의 특성 때문에 부작용도 더 심하게 나타난다. 경구 복용 약제의 사용 시에는 부작용을 주의 깊게 관찰하여 용량을 조절해야 한다.

본 연구는 신경병변성 통증의 경구 복용을 통한 약물 치료에 대한 evidence-based treatment protocol을 제시하는 것을 최종적인 목표로 하여 진행하였다. 신경병변성 통증의 각 하위분류에 따라 효과적인 약제들이 다르기 때문에 무작위 대조시험을 시행한 여러 문헌들을 조사하여 효과를 보인 약물을 일차, 이차, 삼차 선택 약제로 정리하였다. 다양한 약제의 효과에 대해 다루려다 보니 각 무작위 대조시험에서 사용된 약물의 용량, 환자군의 차이 등 연구 방법에 대한 통계적인 비교가 제대로 수행되지 못한 한계가 있다.

신경병변성 통증의 발병 기전과 효과적인 약제에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있는 만큼 앞으로의 치과 영역에서 신경병변성 통증의 조절은 더욱 효과적으로 이루어질 것으로 기대할 수 있다. 현재의 신경병변성 통증에 대한 치료는 관용적으로 사용하는 약제를 사용하여 주로 시행되고 있으나 앞으로의 치료는 신경병변성 통증의 병태 생리에 대한 정확한 구명과 이를 바탕으로 한 evidence-based pharmacology를 통해 좀 더 과학적이고 효과적으로 이루어질 수 있을 것으로 기대한다. 최근에는 턱관절 통증, 섬유근통 등의 구강악안면 영역의 통증에 영향을 미치는 catecholamine을 조절하는 유전자의 다형성에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다(77-79). 또한 수술 후 발생하는 외상후 신경통의 발생 가능성을 높이는 것으로 추측되는 여러 개의 후보 유전자들이 알려져 연구 중에 있다(80). 향후에는 유전자 검사를 통해 만성 통증의 위험성이 높은 환자들을 조기에 예측하고 이를 예방하는 방향의 치료가 시행될 것을 기대할 수 있다. 다양한 분야의 연구자들의 협동으로 mechanism-based

taxonomy가 정립되고 mechanism에 기반을 두어 효과를 최대한으로 높이고 부작용은 최소화한 약제가 개발된다면 신경병변성 통증의 치료는 현재의 통증을 조절하는 수준이 아닌 통증을 없애는 단계로 나아갈 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Baron R. mechanisms of disease: neuropathic pain-a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol 2006;2:95-106.

2. Benoliel R, Sharav Y. Neuropathic orofacial pain. Compend Contin Educ Dent 1998;19:1099-1102.

3. Wallace MS. Diagnosis and treatment of neuropathic pain, Curr Opin Aesthesiol 2005:18:544-558.

4. Smith BH, Torrace N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. Curr Pain Headache Rep 2012;16:191-198.

5. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: result from a cross-sectional survey. Eur J Pain 2006;10:127-135.

6. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D, The specific disease burden of neuropathic pain: Result of a French nationwide survey. PAIN 2011;152:2836-2843.

7. Martinez V, Attal N, Vanzo B, Vicaut E, Gautier JM, Bouhassira D, Lanteri-Minet M. Adherence of French GPs to Chronic Neuropathic Pain Clinical Guidelines: result of a cross-sectional, randomized, case-vignette survey. PLoS ONE 2014;9:938-955.

8. 민양기, 김승민, 신경병성 통증의 진단과 치료, J Korean Med Assoc 2008;51:1139-1148.

9. Ralf Baron, Andreas Binder, Gunnar Wasner, Neuropathic pain:diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment, Lancet Neurol 2010;9:807-819.

10. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. Annu Rev Neurosci 2009;32:1-32.

11. Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. J Neurosci 2005;25:2576-2585.

12. Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. J Neurosci 2002;22:7746-7753.

13. Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. Curr Pin Neurobiol 2003;13:291-297.

14. Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, Teixeira MJ, Siqueira JT. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. Neurosci 2009;164:573-577.

15. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. Annu Rev Neurosci 2001;24:487-517.

16. Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-derived skin. J Neurol 2005;252:677-686.

17. Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, Clayton NM, Robinson PP, Boissonade FM. Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. Neurosci Lett 2008;443:41-45.

18. Ultenius C, Linderoth B, Meyerson BA, Wallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. Neurosci Lett 2006; 399:85-90.

19. Hains BC, Saab CY, Klein JP, Craner MJ, Waxman SG. Alteredsodium channel expression in second order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury. J Neurosci 2004;24:4832-4839.

20. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baha H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. J Neurosci 2002;22:6724-6731.

21. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Therapeutic outcome in neuropathic pain: relationship to evidence of nerve system lesion. Eur J Neurol 2004;11:545-553.

22. Rowbotham MC, Peterson KL. Zoster-associated pain and neural dysfunction. Pain 2001;93:1-5.

23. Liang J, Liu X, Zheng J, Yu S. Effect of amitryptyiline on tetrodotoxin-resistant Nav1.9 currents in nociceptive trigeminal neurons. Mol Pain 2013;9:22-31.

24. Yalcin I, Choucair-Jaafar N, Benbouzid M, Teisser LH, Muller A, Hein L, Freund-Mercier MJ, Barrot M. Beta(2)-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. Ann Neurol 2009;65:218-225.

25. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;37-54.

26. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindquister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life. Curr Pain Headache Rep 2012;16:191-198.

27. Vranken J, Hollmann MW, van der Vegt MH, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. PAIN 2010;152:267-273.

28. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal.

Pain 2005;118:289-305.

29. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;34-52.

30. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine(lamicital) in refractory trigeminal neuralgia: resulta from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 1997;73: 223-230.

31. Lindstrom P, Lindblom U. The analgesic effect of tocainide in trigeminal neuralgia. Pain 1987;28:45-50.

32. Dellemijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? Pain 1999;80:453-462.

33. Fromm GH. Baclofen as an adjuvant analgesic. J Pain Symptom Manage 1994;9:500-509.

34. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long term follow-up. Ann Neurol 1984;15:240-244.

35. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-related trials. Anesthesiology 2002;96:1053-1061.

36. Davies PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. Drugs 2004;64:937-947.

37. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. Clin Ther 1993;15:510-526.

38. Ziccardi VB, Steinberg MJ. Timing of trigeminal nerve microsurgery: a review of the literature. J Oral Maxillofacil Surg 2007; 65:1341-1345.

39. Ong KS, Keng SB. Evaluation of surgical procedures for trigeminal neuralgia. Anesth Prog 2003;50:181-188.

40. Broggi G, Ferroli P, Franxini A, Servello D, Dones I. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. J Neurosurg Psychiatry 2000;68:59-64.

41. Young RF, Vermeulen S, Posewitz A. Gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. Stereotact Funct Neurosurg 1998;70:192-199.

42. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, et al. Does increased nerve length within the treatment volume improve trigeminal neuralgia radiosurgery? A prospective double-blind, randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:449-454.

43. C. Peter N. Watson. Management issues of neuropathic trigeminal pain from a medical perspective. Journal of Orofacial Pain 2004;18: 366-373.

44. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology 2004; 62:1545-1551.

45. Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain. Lancet 1994;343:1632-1648.

46. Zacks SI, Elliott FA, Langfitt TW. Herpetic neuritis: a light and electron microscopic study. Neurology 1964;14:744-750.

47. Nurmikko TJ, Haanpaa M. Treatment of postherpetic neuralgia. Curr Pain Headache Rep 2005;9:161-167.

48. Pappagallo M, Oaklander AL, Quatrano-Piacentini AL, Clark MR, Raja SN. Heterogenous patterns of sensory dysfunction in postherpetic neuralgia suggest multiple pathophysiologic mechanisms. Anesthesiology 2000;92:691-698.

49. Bowsher D. Postherpetic neuralgia and its treatment: a retrospective survey of 191 patients. J Pain Symptom Manage 1996; 12:290-299.

50. Menke JJ, Heins JR. Treatment of postherpetic neuralgia. J Am Pharm Assoc (Wash) 1999;39:217 - 221.

51. 문동언. 대상포진 후 신경통의 약물치료. 대한통증학회지 2004; 17(Suppl):22 - 28.

52. 윤명하. 대상포진 후 신경통의 진단 및 치료. 대한의사협회지 2006; 49(8):701-706.

53. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352:1324-1334.

54. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Hoilden RL. Nortryptiline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. Lancet 2009;374:1252-1261.

55. Benoleil R, Zadik Y, Eliav E, Sharav Y. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathy: clinical features in 91 cases and proposal of novel diagnostic criteria. J Orofac Pain 2012;20-26.

56. Kalladka M, Proter N, Benoleil R, Czerninski R, Eliav E. Mental nerve neuropathy: patient characteristics and neurosensory changes. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Pral Radiol Endod 2008;106:364-370.

57. Olsen J, Bousser M-G, Diener HC et al. The international classification of headache disorders, 2nd edition. Cephalagia 2004; 24:124-150.

58. Merskey H, Bogduk N. Classifacation of chronic pain: descriptions

of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press 1994;1-12.

59. List T, Leijon G, Helkimo M, Oster A, Dworskin SF,Svensson P. Clinical findings and psychosocial factors in patients with atypical odontalgia: a case-control study. J Orofac Pain 2007;21:89-98.

60. Eliav E, Benolei R, Tal M. Inflammation with no axonal damage of the rat saphenous nerve trunk induces ectopic discharge and mechanosensitivity in myelinated axons. Neurosci Lett 2001;311:49-52.

61. Fried K, Bongenhielm U, Boissonade FM, Robinson PP. Nerve injury-induced pain in the trigeminal system. Neuroscientist 2001;7: 1645-1652.

62. Dworskin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 2007;132:237-251.

63. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain; an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85:3-14.

64. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001;118:289-305.

65. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 2010;150: 573-581.

66. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;3:43-54.

67. Katz J, Clarke H, Selter Z. Review article: preventive analgesia: quo vadimus? Anesth Analg 2011;113:1242-1253.

68. Kissin I. Preemptive analgesia: problems with assessment of clinical significance. Methods Mol Biol 2010;617:475-482.

69. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on post-operative pain following third molar surgery. A prospective, Randomized, Double-blinded clinical Trial. Int J Oral Maxillofac Surg 2010;39:647-652.

70. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillen AJ, Martinez-Rider R, Herrera-Abarca JE, Perez-Urizar J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. Med Oral Patol Oral Cir Buccal 2011;16:776-780.

71. Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. J Fam Pract 2002;51:121-128.

72. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effect on acute disease and

postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. Ann Intern Med 1995;123:89-96.

73. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271-2284.

74. Benoleil R, Kahn J, Eliav E. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathies. Oral Disease 2012;18(4):317-332.

75. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-1635.

76. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neuron, immune cells and glia. Nat Neurosci 2007;10:1361-1368.

77. Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition in creases pain sensitivity through activation of both beta2 and beta 3 adrenergic receptors. Pain 2007;128:199-208

78. Diachenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum Mol Genet. 2005;14:135-143.

79. Diatchenko L. Anderson AD, Slade GD, Fillingim RB, Shabalina SA, Higgins TJ et al. Three major haplotypes of the beta 2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006;141:449-462.

80. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet 2006;367:1618-1625.

표

[표 1] 신경병변성 통증에 동반되는 감각이상

명칭	증상
자발적 증상	
Dysesthesia	불유쾌한 통증이 아닌 이상감각. 주로 벌레가 기어가는 듯한 느낌으로 표현됨.
Paresthesia	작열감 혹은 찌르는 듯한 느낌(pin prick, pins and needles)으로 표현되는 이상 감각.
자극에 의한 증상	
Allodynia	정상적인 상태에서 통증을 유발하지 않는 약한 자극에 대하여 통증을 느끼는 경우.
Hyperalgesia	주어진 통증 자극의 크기에 비해 더욱 큰 통증을 느끼는 경우 또는 통증 역치의 감소.

Abstract

Treatment of neuropathic orofacial pain

Lim Jiwon
Department of Dentistry
School of Dentistry
Seoul National University

Pain caused by primary lesion or dysfunction of the nervous system is defined as neuropathic pain. Neuropathic pain can be classified by their cause and clinical aspects to trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia and traumatic neuropathy. Clinically neuropathic pain is characterized by spontaneous ongoing pain or paroxysmal shock-like pain evoked by stimuli. This leads to a serious medical, social problem to reduce the quality of life and interfere with daily life of the patient. According to epidemiological studies, it is found that numerous patients who experience neuropathic pain are not receiving appropriate treatment. This is because of lack of understanding to pathophysiology and absence of universal classification system and evidence-based treatment protocol for management of neuropathic pain. Current treatment concept for neuropathic pain is pharmacological (systemic,

topical), operative and other complementary methods, and main treatment is carried out through a systemic drug therapy. A number of pharmacological agents have been found to be effective in pain relief of neuropathic pain through research. This includes tricyclic antidepressants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants, carbamazepine, gabapentin, pregabalin and opioids. The aim of this article is to suggest the evidence-based treatment algorithm for effective pharmacotherapy of neuropathic pain through various literature review. For this it is necessary to understand the pathophysiology of neuropathic pain ahead. By analyzing data from randomized controlled trials I present several drugs which are proved to be safe and effective to treat neuropathic pain. For each subtype of neuropathic pain relative to effect and complication, I propose first, second and third lines of drugs for systemic pharmacotherapy of neuropathic pain. Treatment of neuropathic pain requres an interdisciplinary approach centered around systemic pharmacotherapy. A better understanding and evidence-based treatment approach of neuropathic pain will enable more effective management for neuropathic pain.

Key words : neuropathic pain, pharmacotherapy
Student number : 2011-22481