

Nalbuphine 천골강내 주입에 의한 술후 제통효과

연세대학교 의과대학 마취과학교실

신중수 · 윤덕미 · 이경민 · 오홍근

= Abstract =

Postoperative Analgesia by Caudal Nalbuphine HCL

Jung Soo Shin, M.D., Duck Mi Yoon, M.D., Kyung Min Lee, M.D. and Hung Kun Oh, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Epidural injection of narcotics for postoperative pain relief has been well reported. Caudal nalbuphine was assessed as a postoperative analgesic in a randomized double blind study of 80 patients after perianal surgery.

Caudal block was carried out with 1.5% lidocaine 25 ml (Group 1) in 20 patients, and mixed with nalbuphine 3 mg (Group 2) in 20 patients, nalbuphine 5 mg (Group 3) in 20 patients, and nalbuphine 10 mg (Group 4) in 20 patients.

Pain relief was evaluated by the subsequent need for systemic analgesics (Pethidine).

In group 4, the use of systemic analgesics was significantly reduced for the first 24 hours postoperatively.

Urinary retention was not correlated with nalbuphin dose.

서 론

수술후 통증 제거 목적으로 지주막하 및 경막외강내 morphine, meperidine 및 fentanyl 등 아편 계열의 약물 주입법이 많이 이용되어 왔다¹⁻⁸⁾.

Nalbuphine Hcl (Nubain®, 이 Nalbuphine)은 마약성 진통제인 oxymorphone Hcl와 마약 길항제인 naloxone과 분자상 유관한 구조를 동시에 갖고 있는 길항성 진통제로서 그 진통 효과는 morphine과 비슷하나 부작용은 적은 것으로 보고되고 있다⁹⁻¹⁰⁾.

저자들은 천골강내로 morphine 및 buprenorphine 등을 투여하여 그 진통 효과를 보고 한바 있으며 차체에 nalbuphine을 국소 마취제와 함께 천골강 내에 주입하고 nalbuphine 주입량에 따른 수술후 제통 효과를 검토하고 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대 상

미추 차단하에 계획 수술을 받은 전신 상태가 양호한 성인 환자 80예를 대상으로 하였다. 천골강으로 주입한 약물과 용량에 따라 4군으로 나누었다 (Table 1). 제 1군(대조군)은 1.5% lidocaine 만을 20~25 ml 천골강 내로 투여한 20예를 대상으로 하였고, 1.5% lidocaine

Table 1. Classification

Caudal injection	
Group 1 (n=20)	1.5% lidocain 25ml
Group 2 (n=20)	1.5% lidocain 25ml + Nalbuphine 3mg
Group 3 (n=20)	1.5% lidocain 25ml + Nalbuphine 5mg
Group 4 (n=20)	1.5% lidocain 25ml + Nalbuphine 10mg

Table 2. Distribution of the Disease

Diagnosis	No. of Patients			
	Control	Nubain 3mg	Nubain 5mg	Nubain 10mg
Hemorrhoid	9	8	9	12
Fistula	9	7	6	8
Abscess	—	4	—	—
Fissure	1	—	1	—
Mass	1	—	2	—
Prolapse	—	—	2	—
Stenosis	—	1	—	—
Total	20	20	20	20

Table 3. Time of Pethidine Injection after Operation

Time (hours)	No. of Patients			
	Control n=20	Nubain 3mg n=20	Nubain 5mg n=20	Nubain 10mg n=20
Under 2	—	1	2	—
2 — 6	6	5	6	3
6 — 12	1	3	3	2
12 — 18	2	1	—	—
18 — 24	—	1	1	—
Total	9	11	12	5

20~25 ml와 nalbuphine 3 mg을 주입한 20예를 제 2군, 1.5% lidocaine 20~25 ml와 nalbuphine 5 mg을 주입한 20예를 제 3군, 그리고 1.5% lidocaine 25 ml와 nalbuphine 10 mg을 주입한 20예를 제 4군으로 하였다.

질환별 증예수는 치핵 및 치루가 1군 18예, 2군 15예, 3군 15예, 4군은 20예로 대부분을 차지하였고 그 외에 농양, 치열, 탈홍, 항문 협착 등이 있었다(Table 2).

마 취 방법

마취전 투약으로 glycopyrrolate 0.2 mg과 lorazepam 2.0 mg을 근주하였다. 미추 차단은 Jack-knife 체 위에서 천골 열공을 통해 20 G 주사침을 꽂고 저항 소실 방법으로 확인한후 미추 차단을 하였다.

관 찰 방 법

1) 술후 진통 효과

미추 차단시 국소 마취제 또는 nalbuphine을 함께 주입한 시간부터 술후 통증을 호소하여 meperidine을 근육 주사한 시간까지를 조사하고 술후 진통 지속시간으로 평가하였다. 또한 술후 24시간내에 근주된 meperidine 투여 횟수를 조사하여 nalbuphine 주입량에 따른 각군의 진통 효과를 비교 평가하였다.

2) 부작용

미추 차단시 천골강 내에 주입한 마약계 진통제에 의한 부작용을 조사하였다. 그중 각군의 뇨저류 유무를 조사하기 위해 술후 자연 배뇨할 때까지의 시간과 술후 Nelaton 도뇨 횟수를 조사 평가하였다.

관 찰 결 과

1) 술후 처음 meperidine 근주시 까지의 시간

전체 환자 80예중에서 43예(54%)는 진통제를 맞지 않았으며 37예(46%)가 진통제를 맞았다. 진통제를 맞

은 환자 중에서 32예(86%)는 12시간 이내에 맞았는데 각 군별로 보면 제 1, 2, 3 및 4군에서 각각 7, 9, 11 및 5예 즉 35, 45, 55 및 25%로서 nalbuphine 10 mg을 주입한 제 4군에서 가장 좋은 제통 효과를 보였다. 술후 2시간 내에 근주한 증례가 제 2 및 3군에서 1 및 2예, 18~24시간 사이가 제 2 및 3군에서 각각 1예씩 있었다 (Table 3).

Table 4. Frequency of Pethidine Injection during Postop 24 hrs

Frequency	No. of Patients			
	Control	Nubain 3mg	Nubain 5mg	Nubain 10mg
0	11	9	8	15
1	3	7	6	3
2	5	2	5	1
3	1	1	—	1
Over 4	—	1	1	—
Total	20	20	20	20

2) 술후 meperidine 투여 횟수

술후 진통제 주사를 맞지 않은 증례는 제 1, 2, 3 및 4군에서 각각 11, 9, 8 및 15예로서 제 4군에서 제통 효과가 가장 좋았음을 알 수 있었다 (Table 4). 술후 24시간 내에 35예(44%)에서 1~4회의 meperidine 근주를 했으며 평균 횟수는 제 1, 2, 3 및 4군에서 각각 0.8, 0.9, 1.0 및 0.5회로서 제 4군의 투여 횟수가 제일 적었다. 2회 이상 근주한 증례수는 제 1, 2, 3 및 4군에서 각각 6, 4, 6 및 2예(각각 30, 20, 30 및 10%)로서 제 4군에서 제일 적었다. 술후 진통제를 맞지 않은 증례수는 제 1, 2, 3 및 4군에서 각각 11, 9, 8 및 15예(각각 55, 45, 40 및

Table 5. Time of Spontaneous Voiding after Operation

Time (hours)	No. of Patients			
	Control	Nubain 3mg	Nubain 5mg	Nubain 10mg
Under 6	5	4	4	11
6 - 12	6	8	7	6
12 - 18	4	3	6	3
18 - 24	4	4	2	—
Over 24	1	1	1	—
Total	20	20	20	20

Table 6. Frequency of Nelaton Catheterization

Frequency	No. of Patients			
	Control	Nubain 3mg	Nubain 5mg	Nubain 10mg
0	11	10	7	15
1	4	5	8	3
2	5	4	4	1
Over 3	—	1	1	1
Total	20	20	20	20

Table 7. Summary

Mean ± SD

	Control	Nubain 3 mg	Nubain 5 mg	Nubain 10 mg
1st Pethidine time (min)	352.2 ± 251.0 (n= 9)	401.4 ± 364.8 (n=11)	302.1 ± 290.1 (n=12)	288.2 ± 196.3 (n= 5)
Pethidine frequency	0.75 ± 1.02 (n=20)	1.05 ± 1.64 (n=20)	1.00 ± 1.08 (n=20)	0.40 ± 0.82 (n=20)
1st Voiding time (min)	705.5 ± 413.3 (n=20)	1096.0 ± 212.4 (n=20)	696.3 ± 384.9 (n=20)	410.0 ± 279.3 (n=20)
Nelaton frequency	0.70 ± 0.86 (n=20)	0.68 ± 0.82 (n=20)	1.00 ± 1.03 (n=20)	0.40 ± 0.82 (n=20)

75%)로서 제 4 군이 가장 많았다.

3) 술후 자연 배뇨까지의 시간

술후 12시간 이내에 자연 배뇨가 가능했던 증례수는 제 1, 2, 3 및 4군에서 각각 11, 12, 11 및 17예로서(각각 55, 60, 55 및 85%) 술후 진통 효과가 좋았던 제 4 군에서 자연 배뇨 증례수가 가장 많았다. 술후 18시간 내에 제 4 군에서는 전 예에서 자연 배뇨를 했으나 제 1, 2 및 3군에서는 각각 15, 15 및 17예에서 배뇨를 했으며 나머지 증례에서는 18시간 이후에 배뇨를 했다(Table 5).

4) 술후 Nelaton 도뇨 횟수

각 군별로 Nelaton 도뇨 시행 횟수를 보면 제 1, 2, 3 및 4군에서 각각 9, 10, 13 및 5예로서 제통 효과가 좋았던 제 4 군에서 도뇨 횟수도 가장 적었다(Table 6).

고 안

1973년 Synder 등¹¹⁾이 opiate 수용체가 있다는 것을 보고하였고, 1976년 Goldstein 등¹²⁾에 의해 척추 동물의 뇌척수 신경계에 마약 수용체가 존재한다는 것이 증명되었다. 그후 수술 환자의 통증 관리나 암성 환자의 동통 관리에 경막의 또는 지주막하 morphine 주입법이 많이 시행되었다¹³⁻¹⁶⁾.

1976년 Martin 등¹⁷⁾은 아편계 수용체에는 μ (mu), k (kappa), σ (sigma) 등 여러 수용체가 있으며, 아편계 진통제는 어느 수용체에 결합하느냐에 따라 각기 다른 효과를 나타낸다고 하였다. 즉 μ (mu), 수용체는 무통, 호흡억제, 신체적 의존성, 진정 및 도취감(euphoria) 등에 관여하고, k -수용체는 척수진통, 진정 효과 있으며, 호흡억제 및 약물의존성이 적다. 그리고 σ 수용체는 빈맥, 빈호흡, 불쾌감과 임상적으로 유익하지 않은 정신 운동성 흥분 및 환각 효과에 관여하는 것으로 추정되고 있다. morphine은 강력한 μ 및 k 작용물질(agonist)이다. μ -수용체는 뇌피질의 Laminar IV, 통증 조절에 관련된 시상핵과 도수관 주위 회백질 내에 고농도로 분포되어 있다. 이 수용체는 척수에도 있으나 그 수는 비교적 적다⁹⁾. 그리고 k -수용체는 척수 후각에 많다.

Nalbuphine은 phenanthrane 계열의 반합성 길항성 진통제의 일종이다. 널리 사용되고 있는 마약 길항제인 naloxone과 강력한 마약 진통제인 oxymorphone 두 약

물과 유사한 구조체를 갖고 있다. Nalbuphine의 화학명은 N-cyclobutyl-methyl-7, 8-dihydro-14-hydroxymorphine hydrochloride로서 분자량은 393이다. 작용 및 길항성(agonist-antagonist) 진통제로서 μ -수용체 길항물질, k -수용체 부분적 작용물질로 작용하여 호흡억제 및 약물 남용의 위험성등 부작용이 적고 σ -수용체에 대한 작용이 뚜렷하지 않아 불쾌감이 적다¹⁸⁾.

모든 아편제제 약물들은 경막을 통과하여 척수액 내로 들어갈 수 있는 물리 화학적 특성을 갖고 있다. 경막의 강에 주입한 약물이 척수액 내로 투과되는 방법은 ① 경막을 직접 통과 하거나, ② 경막이 얇아지는 곳(dural cuff region)에서의 통과가 주된 경로인데 척수 신경근이 나가는 부위에는 지주막 과립(arachnoid granulation)이 많이 있는데 이곳은 경막 세포가 단세포층으로 경막의강과 척수액을 경계짓고 있다. 지주막과립은 척수액내 이물질들을 제거하고, 커다란 입자들을 척수액과 경막의강 사이를 통과시키는 능력이 있다. 수용성 아편제제와 지용성이 강한 아편제제가 경막의강에서 경막을 통과하는 양상은 Fig. 1 및 2에서 보는 바와 같이 조금 다른데 수용성이 강한 morphine의 경우 그림 1에서처럼 약물의 많은 부분이 이온화 상태(Fig. 에서 D⁺)로 존재하며 서서히 경막의강에 있는 지질(Fig. 에서 빗금친 사각)에 흡착되는 비율도 적다. 서서히 경막을 통과하여 지주막하강에 들어온 morphine은 대부분 이온화 상태로 존재하게 되며, 혈액흡수 등을 통하여 뇌척수액 밖으로 나가는율이 적고 척수액 내에 오래 잔류하여 척수 상층부까지 퍼지게 된다. 경막의강에 주입한 morphine은 척수액내 최고 농도에 도달하는 시간이 약 1-1¹/₂ 시간 후에 나타나며 또 오래 잔류하고 척수 상부까지 퍼지게 되므로 호흡억제 등 대부분의 부작용이 늦게 초래되는 것이다.

한편 fentanyl, meperidine, nalbuphine 같이 지용성이 높은 약물들이 경막을 투과하는 양상을 보면 Fig. 2에서와 같이 경막의강 지질(빗금친 사각)에의 흡수가 많고 이온화 상태(Fig. 에서 D⁺)로 존재하는 율이 적으므로 경막같은 지질층을 쉽게 빠르게 통과한다. 척수액 내로 들어간 약물들은 척수후각으로 신속히 섭취되고 또한 신속히 떨어져 나가며 비이온화 상태(Fig. 에서 D⁰)가 많으므로 혈액 흡수등으로 척수액 내에서 쉽게 제거되므로 효과 지속 시간이 짧으며 척수액 내에서 광범위하게 머리카락으로 퍼지지 않으므로 호흡억제등 부작용 발생이

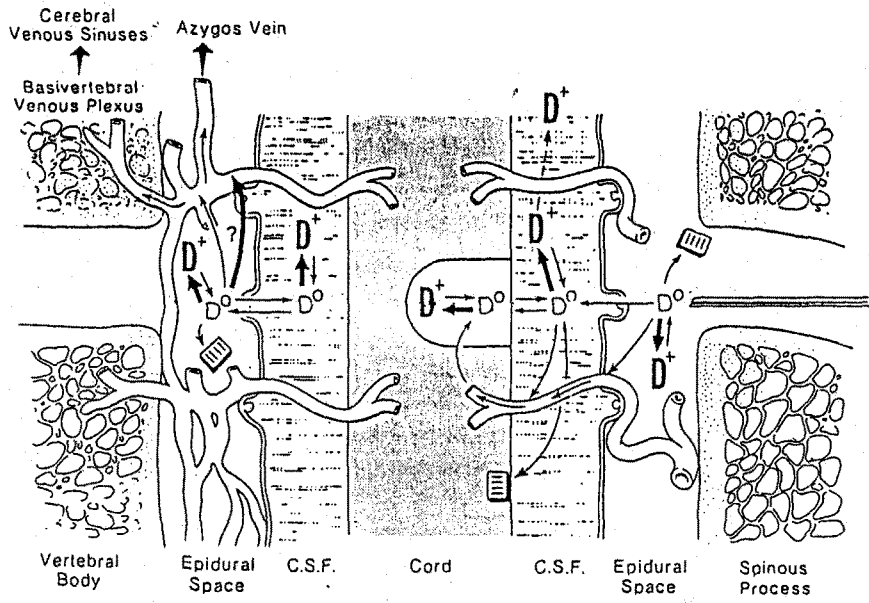


Fig. 1. Pharmacokinetic model: epidural injection of a hydrophilic opioid such as morphine. D° =un-ionized lipophilic drug; D^{+} =ionized hydrophilic drug. In M.J. Cousins and P.C. Bridenbaugh (Eds.). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 2nd Edition, J.B. Lippincott, Philadelphia, pp. 955-1029.)

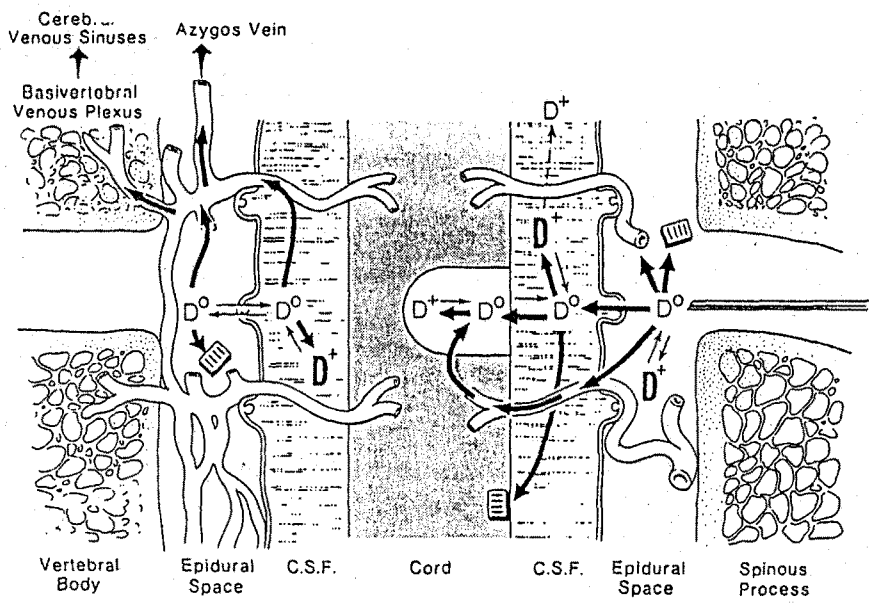


Fig. 2. Pharmacokinetic model: epidural injection of a lipophilic opioid such as meperidine or fentanyl. In M.J. Cousins and P.O. Bridenbaugh (Eds.), *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 2nd Edition, J.B. Lippincott, Philadelphia, pp 955-1029).

적다¹⁹⁾.

Nalbuphine은 지용성이 morphine의 24배 정도인데 1988년 Wang등²⁰⁾은 nalbuphine 10 mg을 요부 경막의 강으로 투여하였을 때 약효발현 시간은 5~10분, 작용 지속시간은 평균 6시간 정도로서, Morphine에서의 약효 발현시간 15분, 작용지속시간 16시간에 비해 빠른 약효 발현과 비교적 짧은 지속시간을 보인다고 보고하였다.

Nalbuphine은 근육 주사시 그 제통 효과가 morphine의 60~80%인데²²⁾ 경막의 주입시는 morphine이 경막의 1~3mg보아 훨씬 많은 10 mg을 경막외로 주여야 제통 효과를 나타내었는데 이는 nalbuphine이 갖는 높은 지용성으로 인해 경막외로 주입된 약물 중 상당 부분이 경막의 지질층에 흡착되기 때문인 것으로 생각된다.

저자들의 연구결과 제 4군에서는 75% (15예)에서 항문 수술 후 meperidine을 필요로 하지 않았으며 25% (5예)에서는 meperidine 근주를 필요로 했다. 이것은 저자들과 비슷한 방법으로 meperidine과 morphine을 사용하여 미추차단후 진통효과를 연구 보고한 송등¹⁹⁾의 연구결과와 비교할 때 meperidine (10 mg)군 43%보다는 낮고 morphine 1 mg 군 18% 보다는 높은 빈도를 보였다.

진통효과 지속시간의 지표인 meperidine 근주 횟수는 제 4군이 평균 0.4 ± 0.81 회로 가장 적었으며, 수술 후 meperidine을 맞을 때 까지의 시간은 평균 288분으로 다른 군보다 약간 빠르게 나왔으나 제 4군의 경우 진통제를 맞은 환자수 (5예)가 적어서 통계적인 의의는 없었다. 또한 자연 배뇨시간은 제 4군이 가장 빨랐으며 수술 후 helaton 도뇨 횟수도 평균 0.4회로 유의하게 적었으나 ① 환자의 수분 공급 정도가 고려되지 않았으며, ② 대상 환자의 질병과 수술 조작이 배뇨에 영향을 줄 수 있는 항문 수술이었다는 점, ③ 수술 후 nelaton 도뇨 빈도 25%가 다른 보고^{23,24)}와 비교할 때 적은 수는 아니라는 점으로 nalbuphine이 천골강내에 아편제제 주입후 발생하는 뇨 정체의 빈도를 줄인다고 단정할 수는 없으며 다만 항문 수술 후에 생길 수 있는 항문 통증으로 인한 배뇨 곤란은 줄여 준 것으로 생각된다. 그 외 morphine 경막 외 차단시 늦게 나타날 수 있는 호흡 억제와 소양증, 구역, 구토 등 부작용은 볼 수 없었다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 nalbuphine 천골부 경막 외 차단은 높은 지용성관계로 3, 5 mg보다 10 mg 투여시

수술 후 통증 제거에 유효하며 부작용도 적음을 알 수 있었다.

결 론

미추 차단하에 항문주위 수술을 한 환자에서 천골강내에 1.5% lidochaine 단독주입한 제 1군과 1.5% lidocaine과 nalbuphine 3, 5 및 10 mg을 각각 주입하고 수술진통효과와 부작용의 발생빈도를 관찰할 결과는 아래와 같다 (Table 7).

1) 제2 및 3군에서의 수술 후 진통 효과는 lidocaine만 주입한 제 1군과 별 차이가 없었으나 nalbuphine 10 mg을 주입한 제 4군에서의 진통 효과가 타군에 비해 의외로 유효함을 보였다.

2) 수술 후 통증 호소시 수술 후 24시간내의 meperidine근주 예수는 제1, 2, 3 및 4군에서 각각 9, 11, 12 및 5예로서 제 4군에서 가장 적었다.

3) 수술 자연 배뇨 시간도 제 4군에서 가장 빨랐다.

4) 배뇨를 위한 Nelaton 도뇨 횟수는 제 4군에서 가장 적었으며 인위적 배뇨를 위한 Nelaton 도뇨를 시행하지 않았던 예는 제1, 2, 3, 및 4군에서 각각 11, 10, 7 및 15예로서 제 4군이 가장 많았다.

5) 기타 소양증이나 호흡 억제등 부작용을 볼 수 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Rosen MA, Hughes SC, Schneider SM, et al: Epidural morphine the relief of post operative pain after cesarean delivery. *Anesth Analg* 62:666, 1983
- 2) Samii K, Chauvin M, Viars: Postoperative spinal analgesia with morphine. *Br J Anaesth* 53:817-820, 1981
- 3) Lanz E, Kehrberger E, Theiss D: Epidural morphine A Clinical double blind study of dosage. *Anesth Analg* 64:786-791, 1985
- 4) Crawford RD, Bata MS, Fox F: Epidural morphine for post operative analgesia. *Anesthesiology* 55:A150, 1981
- 5) Martin R, Salbaing J, Blaise G, et al: Epidural morphine for post operative pain relief; A dose response curve. *Anesthesiology* 50:423-426, 1982
- 6) 우남식, 윤덕미, 오홍근: 천골강내로 주입한 mor-

- phine에 의한 상, 하복부 수술후 진통효과. 대한통증학회지 74:1-7, 1988
- 7) 윤덕미, 고순영, 오홍근: Buprenorphine 천골강내 주입에 의한 술후 제통효과. 대한통증학회지 1:80, 1988
 - 8) Yash TL, Rudy TA: Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 192:1357, 1976
 - 9) Paul CC, Christine M: The use of Nalbuphine in association with Epidural Narcotics. *Anesthesiology Review* 15:21-27, 1988
 - 10) Beaver WT, Feise G: A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and Morphine in patient with postoperative pain. *Clinical Pharmacol Ther* 19:103, 1976
 - 11) Snyder SH: Opiate receptors demonstrate in Nerve Tissue Science 170:1011-1014, 1973
 - 12) Gold Siein A: Opiate peptides (Endorphin) in pituitary and brain. *J Science* 193:1081, 1976
 - 13) 송선옥, 서정국, 김홍대: 천골강내 주입한 Demerol 과 Morphine의 술 후 진통효과 및 부작용의 비교. 대한마취과학회지 18:183-187, 1985
 - 14) 임화택, 이영식, 오홍근: 미량 morphine 지주막하 주입에 의한 치핵 절제술 후 제통 효과에 대한 임상 연구. 대한마취과학회지 14:271-275, 1981
 - 15) 이정구, 정상범, 전재규: 항문 수술시 천골강내 주입한 Demerol의 제통효과. 대한마취과학회지 16:412-415, 1983
 - 16) Wallace PGM, Norris W: The management of postoperative pain. *Br J Anesth* 47:113, 1975
 - 17) Martin WR, Eacles CG, Thomson JA: The effect of morphine and nalbuphine like drugs in the non dependant and morphine and chronic spinal. *J Pharmacol Exp Ther* 197:517-532, 1976
 - 18) Donald R, Jasinski, Peter A Mansky: Evaluation of nubain for abuse potential. *Clin Pharmacol Ther* 13: 78-90, 1972
 - 19) Michael J, Cousins: Spinal route of analgesia for acute & chronic pain. *Proceedings of the Vth World Congress on Pain* 454-471, 1988
 - 20) Wang JJ, Mok MS, Lipp Mann M: Comparative analgesia efficacy of epidural nubain, butophanol, meperidine and morphine. *Anesth Analg* 67:S248, 1988
 - 21) Snyder SH: Opiate receptors in the brain. *N Engl J Med* 296:266, 1977
 - 22) Chalmers PC, Lang cM, Green haus BB: The use of nalbuphine in association with epidural narcotics. *Anesthesiology Review* 15(2):21, 1988
 - 23) Yagishita Y, Fukudak, Morioka T, et al: Intrathecal application of morphine-As a supplimentation of anesthesia and prolonged releif of post operative pain. *Jap J Anesth* 28:1584, 1979
 - 24) Aruna R, Bapat NA, Kshirsogon, et al: Aspect of epidural morphine. *Lancet* 15:583, 1979