

충수돌기 적출술후 진통을 위한 수막강내 투여 Morphine의 최소 유효량

원광대학교 의과대학 마취과학교실

김 육 곤·이 강 창·김 태 요

= Abstract =

The Minimal Effective Dose of Intrathecal Morphine for Postoperative Analgesia following Appendectomy

Wook Gon Kim, M.D., Kang Chang Lee, M.D. and Tai Yo Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Won Kang University School of Medicine, Iri, Korea

One hundred patients requiring appendectomy were studied to determine the minimal effective dose of intrathecal morphine for postoperative analgesia.

In double-blind fashion, groups of 20 patients received either 0.02 mg (group I), 0.04 mg (group II), 0.06mg (group III), 0.08 mg (group IV), or 0.10 mg (group V) intrathecally with 10% dextrose in water 2 ml.

Group II to group V patients reported significantly less postoperative pain than group I patients as assessed by the Prince Henry pain scale and required significantly fewer analgesic interventions for 24 hours.

The incidences of vomiting and pruritus were considerably high in all groups, but none of them required any treatment.

The incidence of urinary catheterization due to urinary retention in group II to V was twice that of group I.

No clinically evident respiratory depression occurred in any of the subjects.

In conclusion, intrathecal morphine administration of 0.04 mg proved effective in reducing postoperative analgesic requirements and in eliminating postoperative pain following appendectomy and was not associated with significant side effects.

It is very likely that such low dose intrathecal morphine would also work in other operations.

나타나기 때문에 주의를 요한다.

서 론

수막강내 morphine의 투여는 감각이나 운동기능의 저하없이 장기간 지속되는 진통 효과를 얻을 수 있으며 이 진통 효과는 24시간 이상까지도 지속된다^{1~4)}. 그러나 수막강내 morphine 주입은 정맥·근육 또는 경막외 주사시 보다 훨씬 적은 용량으로 동일한 효과를 얻을 수 있는 반면 소양감, 오심, 구토, 졸음, 뇌저류 그리고 드물게는 지연성 호흡억제와 같은 부작용도 적은 용량에서

투여된 수막강내 morphine의 용량에 대해서는 20 mg 까지 사용한 보고⁵⁾도 있지만 1 mg 이하의 용량으로 우수한 진통 효과를 나타내면 호흡억제가 현저히 적었다는 보고^{6~10)}도 있다.

저자들은 급성 충수돌기염으로 충수돌기 적출술을 시행하는 환자에서 부작용이 가장 적은 수막강내 morphine 의 용량을 정하기 위해 본 실험을 시행하였다.

대상 및 방법

원광대학교 의과대학 부속병원에 충수돌기염으로 총 수들기 적출술을 시행하기 위해 내원한 환자중 남녀 구별없이 미국 마취과 학회 신체 분류상 1내지 2에 속한 성인환자 100명을 대상으로 하여 수막강내 투여 morphine의 용량에 따라 각군 20명씩 5군(I군: 0.02 mg,

II군 0.04 mg, III군 0.06 mg, IV군 0.08 mg, V군 0.1 mg)으로 분류하였다.

전처치는 생략하였으며 수막강내 주입액은 10% 포도당액에 morphine hydrochloride 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.10 mg을 섞어 2 ml씩 준비하였다.

환자를 측화위로 하여 제3, 4 오추사이를 24 gauge 천자침으로 천자하여 준비된 주입액을 주입후 앙화위로 하였다. 그후 마취 유도는 thiopental sodium 5 mg/kg을 서서히 정주한 후 기관내 삽관을 시행하였다. 마취 유지는 halothane, N₂O, O₂로 하였으며 근 이완제는 vecuronium을 사용하였다.

수술이 끝난 후 회복실에서 수막강내 morphine 주입 후 24시간 동안 4시간 간격으로 Prince Henry pain scale (Table 1)을 이용한 진통효과, 진통제 필요 유무, 소양감, 뇨저류, 호흡억제를 마취과 전공의를 통해 관찰하였다.

통계는 Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank sum W test를 사용하였다.

결 과

환자의 인구통계학적 수치와 수술에 소요된 시간은 각 군 사이에 의의있는 차이가 없었다(Table 2).

Table 3은 Prince Henry pain scale을 사용하여 수막강내 morphine 주입 4, 8, 12, 16, 18, 22, 24시간 후 각군의 통증 점수를 비교한 것으로써 0.04 mg 이상의 morphine을 투여한 II, III, IV, V군에서 0.02 mg을 투여한 I 군에 비해 현저한 진통 효과를 나타냈다. 그러나 II, III, IV, V군 사이의 진통효과에는 통계학적

Table 2. Demographic Data and Operation Duration

Group	Age	Body weight	Duration
I	35.4 ± 4.07	57.6 ± 2.41	41.5 ± 4.07
II	36.3 ± 3.69	56.2 ± 1.81	55.8 ± 5.46
III	31.3 ± 3.97	57.0 ± 1.77	53.5 ± 4.37
IV	36.9 ± 3.42	57.1 ± 2.54	52.7 ± 5.44
V	31.5 ± 3.38	56.4 ± 1.84	51.5 ± 4.19
Mean ± SD			

Table 3. Pain Score by Prince Henry Pain Scale

	4	8	12	16	18	22	24
I	3.5±0.14	3.5±0.14	3.5±0.14	3.5±0.14	3.5±0.14	3.5±0.14	3.5±0.14
II	1.2±0.23**	1.2±0.20**	1.2±0.18**	1.1±0.19**	1.0±0.19**	1.0±0.21**	1.1±0.26**
III	1.5±0.27**	1.7±0.15**	0.7±0.13**	0.9±0.13**	0.7±0.18**	0.8±0.20**	0.6±0.14**
IV	1.3±0.16**	1.1±0.10**	1.1±0.10**	1.1±0.10**	1.2±0.14**	1.2±0.14**	1.2±0.11**
V	1.1±0.19**	0.7±6.15**	0.5±0.14**	0.4±0.13**	0.3±0.12**	0.1±0.07**	0.1±0.05**

* significant difference, P < 0.05

** significant difference, P < 0.01

으로 의의있는 차이가 없었다.

또한 Table 4와 Fig. 1은 morphine주입 24시간 후 까지 전통제가 필요하지 않은 환자의 수와 백분율을 나타낸 것으로써 I군 45%에 비해 II군은 75%, III군 80%, IV군 90%, V군 100%로써 현저한 차이를 보였다.

Table 5와 Fig. 2, 3은 수막강내 morphine 주입의

Table 4. Numbers and Percentages of Patients without Administration of Analgesics

Group	I	II	III	IV	V
Number	9	15	16	18	20
Percentage	45	75*	80**	90**	100**

* significant difference, $P < 0.05$

** significant difference, $P < 0.01$

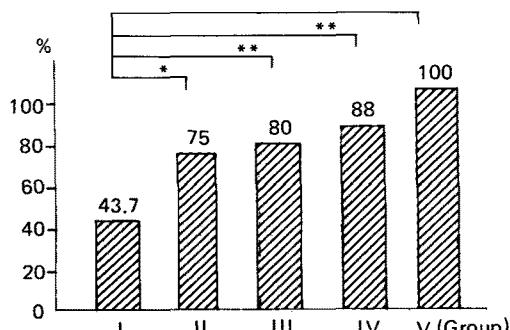


Fig. 1. Percentages of Patients without administration of analgesics.

*significant difference, $p < 0.05$

**significant difference, $p < 0.01$

부작용으로 알려진 구토, 소양감, 뇨저류가 나타난 환자의 수와 백분율을 나타낸 것으로 구토는 IV군에서만 통계학적으로 의의있게 많았으며, 소양감은 I, II, III군보다 IV, V군에서 현저히 많았으며, 뇨저류는 I 군에 비해 II, III, IV, V군에서 통계학적으로 의의있게 많았으나 성별을 구별하였을 때는 여자에서 보다 남자에서 현저히 많았다.

고 칠

1979년 Wang 등¹¹⁾이 동통 해소의 목적으로 수막강내

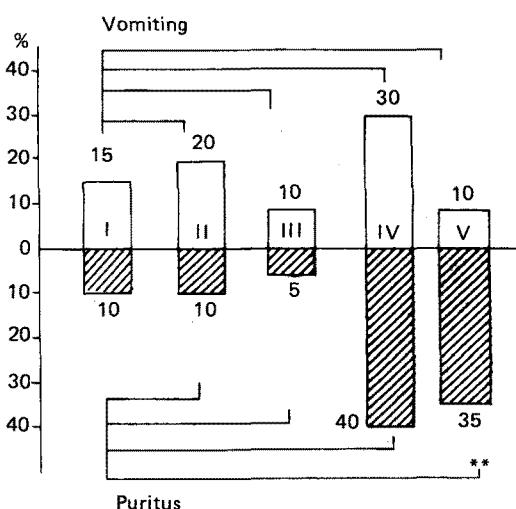


Fig. 2. Percentages of patients with vomiting and pruritus.

*significant different, $p < 0.05$

**significant differen, $p < 0.01$

Table 5. Numbers and Percentages of Patients with Side Effects

Group	I	II	III	IV	V
Vomiting	3 (15%)	4 (20%)	2 (10%)	6 (30%)*	2 (10%)
Pruritus	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)	8 (40%)**	7 (35%)**
Urinary retention	3 (15%)	8 (40%)*	6 (30%)	8 (40%)*	9 (45%)*
Male	2/10 (20%)	5/10 (50%)	5/13 (38.5%)	5/10 (50%)	5/10 (50%)
Female	1/10 (10%)	3/10 (30%)	1 / 7 (14.3%)	3/10 (30%)	4/10 (40%)

* significant difference, $P < 0.05$

** significant difference, $P < 0.01$

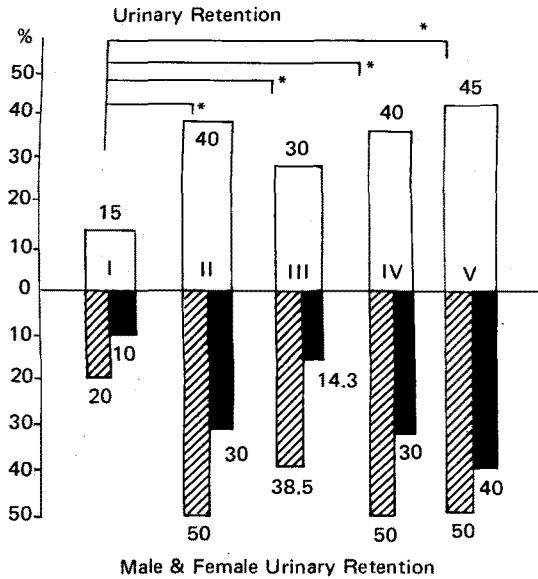


Fig. 3. Percentages of patients with urinary retention and comparison of male and female.

* significant different, $p < 0.05$

morphine을 사용한 아래 급·만성 통증이나 분만통 또는 수술후의 통증의 해소에 이 방법이 많이 이용되어 왔다. 그러나 수막강내 morphine의 투여는 우수한 진통 효과는 얻을 수 있으나 치명적인 호흡억제가 동반될 수도 있다.

따라서 호흡 억제의 가능성은 최소화하기 위해 최소 유효량을 정해야 할 필요가 있다. 수술 후 동통해소의 목적으로 수막강내 morphine을 사용한 많은 보고 중에서 최소량을 사용한 경우는 $0.04 \text{ mg}^{12)}$ 이었으며 그 다음이 $0.25 \text{ mg}^{13)}$ 이었다.

0.25 mg 을 사용한 경우 오심, 구토, 소양감, 뇌저류, 지연성 호흡억제와 같은 부작용의 빈도가 높았으나 0.04 mg 을 사용한 경우 호흡억제는 없었으며 그밖에 구토와 소양감은 극히 소수에서만 나타났다.

수막강내 morphine의 진통 효과는 척수의 아편 수용체를 통해 전달된다^{14,15)}.

본 연구에서 수막강내 0.04 mg morphine 투여 후 24시간 동안 Prince Henry pain scale에 의해 4시간 간격으로 평가한 결과 통증점수 평균 1.1로 우수한 진통효과를 나타냈으며 $0.06, 0.08, 0.10 \text{ mg}$ 을 투여한 군과 통계학적으로 의의 있는 차이는 없었지만 Table 4에서 보

는 바와 같이 0.04 mg 투여군은 75%, 0.06 mg 투여군은 80%, 0.08 mg 투여군은 90%, 0.10 mg 투여군은 100% 환자가 수막강내 morphine 투여 24시간 후까지 진통제를 필요로 하지 않았다.

수막강내 투여 morphine의 오심과 호흡억제 효과는 수막강내에서 혈관내로 흡수되거나 basal cistern으로 퍼져서 뇌간에 있는 수용체를 통해 전달된다¹⁵⁾.

Yamaguchi 등¹²⁾의 보고에서는 구토가 morphine을 사용하지 않은 군과 0.10 mg 을 사용한 군에서 0.03, 0.04, 0.06, 0.08 mg을 사용한 군보다 의의 있게 많았는데 morphine을 사용하지 않은 군은 수술 자체에 의한 것으로 해석했으며, 0.10 mg 을 사용한 군은 morphine의 부작용으로써, Sjöström 등이 0.3 mg 의 morphine을 수막강내에 투여했을 때 혈장내의 morphine 농도는 약리학적으로 의미가 없다고 하였지만 0.10 mg 의 수막강내 투여 morphine도 척수에 있는 아편 수용체에는 과용량이기 때문이라고 설명하였다.

그러나 본 연구에서 0.10 mg 을 사용한 V군에서 그보다 소량을 사용한 군들에 비해 구토의 빈도가 많지 않은 것은 Yamaguchi 등의 설명과 일치하지 않는다. 또한 오심과 구토는 척수에 있는 수용체에 의해 전달되는 것이 아니고 뇌간에 있는 수용체에 의해 전달되기 때문에 Yamaguchi 등의 설명은 납득이 가지 않는다. 수막강내 morphine 투여 후 뇌척수액내의 morphine 농도는 투여량에 좌우되며²⁾ 호흡억제의 빈도도 투여량이 적을수록 적다⁹⁾.

Gustafson 등¹⁶⁾은 1100명을 대상으로 $0.2 \sim 0.8 \text{ mg}$ 의 수막강내 morphine 투여로 0.36%에서 지연성 호흡억제가 있었고, 0.3 mg 이하를 투여한 경우는 호흡 억제가 없었다고 하였다. 그 밖에도 0.4 mg 이하의 용량으로는 호흡억제가 없었다는 많은 보고가 있다^{7,8,10)}.

본 연구에서는 모든 환자에서 임상적으로 문제가 되지 않았다.

소양감은 강도의 차이는 있지만 그 빈도는 2%¹⁷⁾에서 94%¹⁸⁾까지 다양하게 보고되어 왔다. 본 연구에서 $0.02 \sim 0.04 \text{ mg}$ 을 투여한 군에서는 5~10%에서 소양감을 호소한 반면 $0.08 \sim 0.10 \text{ mg}$ 을 투여한 군에선 35~40%에서 호소하였다.

특히 0.08 mg 이상을 투여 받은 대부분의 환자들이 그들의 피부를 문지르는 것이 관찰되었기 때문에 소양감이 있는 것으로 판단되어 주의깊게 질문했을 때 소양감

을 인정했지만 치료를 요하는 환자는 없었다.

아편과 아편 수용체는 중추 신경계의 척추와 그 이상의 단계에서 방광 수축력과 방광 반사를 전달하는데 하나님의 역할을 하는 것으로 알려져 있다^{19,20)}.

임상적으로 억제되지 않던 배뇨근 수축이나 방광 경련에 의한 통증이 수막강내 morphine 투여로 소실된다^{21~24)}.

본 연구에서 배뇨 곤란을 호소하여 도뇨를 시행한 경우는 전체적으로 34%였고 0.02 mg을 사용한 I 군에 비해 0.04 mg 이상을 사용한 군에서 2배 이상 많았으며 성별을 구별해 비교했을 때 여자에서 보다 남자에서 2배에 가깝게 많았다.

결 론

수술후 동통 해소를 위한 수막강내 투여 morphine의 최소 유효량을 정하기 위해 충수돌기 절제술을 행한 100명을 대상으로 20명씩 5군으로 나누어 I 군은 morphine 0.02 mg, II 군은 0.04 mg, III 군 0.06 mg, IV 군 0.08 mg, V 군은 0.10 mg을 수막강내에 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Prince Henry pain scale에 의한 통증 점수는 I 군에 비해 II~V 군에서 현저히 낮았고 24시간까지 진통제를 필요로 하지 않는 율은 I 군 45%, II 군 75%, III 군 80%, IV 군 90%, V 군 100%로 I 군에 비해 II~V 군에서 현저한 진통 효과가 있었다.

부작용중 구토와 소양감은 상당수에서 나타났지만 치료를 요하는 정도로 심한 경우는 없었다. 또한 뇌저류에 의한 도뇨는 I 군 15%에 비해 II~V 군에서 2배 정도로 많았다. 그러나 임상적으로 호흡억제는 전혀 없었다.

이는 충수절제술후 0.04 mg morphine의 수막강내 투여는 우수한 진통효과를 나타내며 부작용이 적기 때문에 이같은 소량의 morphine 투여가 다른 수술후의 동통 해소에도 유용할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Cousin MJ, Mather LE, Glynn CJ, et al: *Selective spinal analgesia*. *Lancet* 1:1141-1142, 1979
- 2) Nordberg G, hedner T, Mellstrand T: *Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia*. *Anesthesiology* 60:448-454, 1984
- 3) Mathew ET, Abrams LD: *Intrathecal morphine in open heart surgery*. *Lancet* 2:543, 1980
- 4) Gjessing J, Tomlin PJ: *Postoperative pain control with intrathecal morphine*. *Anaesthesia* 36:268, 1981
- 5) Samii K, Feret J, Harari A: *Selective spinal analgesia*. *Lancet* 1:1142, 1979
- 6) Katz J, Nelson W: *Intrathecal morphine for post-operative pain relief*. *Regional Anesthesia* 6:1-3, 1983
- 7) Kalso E: *Effects of intrathecal morphine, injected with bupivacaine, on pain after orthopaedic surgery*. *Br J Anaesth* 55:415-421, 1983
- 8) Glass PSA, Biagi B, Sischy S: *Analgesic action of very low dose intrathecal morphine (0.1 mg) as compared to higher doses (0.2~0.4 mg) (abstract)*. *Anesthesiology* 63:A236, 1985
- 9) Kirson LE, Goldman JM, Slover RB: *Low dose intrathecal morphine for postoperative pain control in patients undergoing transurethral resection of the prostate*. *Anesthesiology* 76:192-195, 1989
- 10) Abboud TK, Dror A, Mosaad D, et al: *Mini dose intrathecal morphine for the relief of post cesarian section pain: safety, efficacy, and ventilatory response to carbon dioxide*. *Anesth Analg* 67:137-143, 1988
- 11) Wang JD, Nauss LA, Thomas JE: *Pain relief by intrathecally applied morphine in man*. *Anesthesiology* 50:149-151, 1979
- 12) Yamaguchi H, Watanabe S, Fukuda T, et al: *Minimal effective dose of intrathecal morphine for pain relief following transabdominal hysterectomy*. *Anesth Analg* 68:537-40, 1989
- 13) Cousins M: *Comparative pharmacokinetics of spinal opioids in humans: a step toward determination of relative safety*. *Anesthesiology* 67:875-876, 1987
- 14) Yaksh TL: *Spinal opiate analgesia: characteristics and principles of action*. *Pain* 11:293-346, 1981
- 15) Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC: *Rostal spread of epidural morphine*. *Anesthesiology* 56:431-436, 1982
- 16) Gustatsson LL, Schildt B, Jacobsen K: *Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: Report of a nationwide survey in Sweden*. *Br J Anesth* 54: 479-485, 1982
- 17) Gray JR, Fromme Ga, Nauss LA, et al: *Intrathecal morphine for post-thoracotomy pain*. *Anesth Analg* 65:873-876, 1986
- 18) Dailey PA, Brookshire GL, Shnider SM, et al: *The*

- effects of naloxone associated with the intrathecal use of morphine in labor. Anesth Analg* 64:658-666, 1985
- 19) Dray A, Metsch R: *Inhibition of urinary bladder contractions by a spinal action of morphine and other opioids. J Pharmacol Exp Ther* 231:254-260, 1984
- 20) Durant PAC, Yaksh TL: *Drug effects on urinary bladder tone during spinal-induced inhibition of the micturition reflex in unanesthetized rats. Anesthesiology* 68:325-334, 1988
- 21) Rawal NR, Mollefor K, Akelsson K, et al: *An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and naloxone reversal. Anesth Analg* 62: 641-647, 1983
- 22) Baxter AD, Kiruluta G: *Detrusor tone after epidural morphine (letter). Anesth Analg* 63:464, 1984
- 23) Olshwang D, Shapiro A, Perlberg S, et al: *The effect of epidural morphine on ureteral colic and spasm of the bladder. Pain* 18:101, 1984
- 24) Herman RM, Wainberg MC, delGiudice PF, et al: *The effect of a low dose of intrathecal morphine on impaired micturition reflexes in human subjects with spinal cord lesions. Anesthesiology* 69:313-318, 1988