

Epidural Clonidine의 제통효과에 관한 증례 2례 보고

한림대학교 의과대학 마취과학교실

김병중 · 김영미 · 권광준 · 윤영준 · 진상호

= Abstract =

Two Cases Report of Epidural Clonidine Analgesia in Cancer Patient and in Patient Tolerant to Opioids

Byung Jung Kim, M.D., Young Mi Kim, M.D., Kwang Jun Kwon, M.D.,
Young Joon Yoon, M.D. and Sang Ho Jin, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Hallym University

The central antihypertensive agent clonidine is an α_2 -adrenergic agonist that possesses pain-relieving properties. It has been administered epidurally in the treatment of cancer pain and for postoperative analgesia.

1) Case 1, 62-year-old woman who suffered from neurogenic pain syndrome due to metastatic squamous cell carcinoma of spinal canal was treated.

2) Case 2, 51-year-old woman undergoing lower abdominal surgery, epidurally administered morphine did not produced postoperative analgesia.

In these cases, continuous epidural administration of clonidine (200 ug/day) and 0.3% bupivacaine(12 ml/day) produce high quality pain relief.

These results suggest that antinociceptive effect of epidural clonidine is assumed to result from activation of α_2 -adrenergic receptors in the dorsal horn of the spinal cord.

Key Word: Epidural clonidine

서 론

최근 척추내의 통증조절기전이 차차 규명됨에 따라 마약성 수용체외에 descending monoamine pathway가 관여됨이 알려졌고 이중 α_2 -adrenoceptor가 통증조절에 중요한 역할을 한다고 한다. 특히 선택적 α_2 -agonist인 clonidine을 지주막하강 및 경막외강에 국소마취제 및 마약제와 동시에 주입할 경우 훌륭한 제통효과를 기대할 수 있다한다. Glynn등은 경막외 clonidine이 급성통증의 제통효과에서는 경막외 morphine만 못하지만 신경성 통증(neurogenic

pain) 및 경막외 morphine에 저항이 있는 통증에 효과가 탁월하다고 하였다. 저자들은 척추관내 암성종양에 의해 극심한 신경성통증을 호소한 환자와 경막외 morphine에 반응하지 않았던 복부수술환자에게 경막외 clonidine을 시행하여 우수한 제통효과를 경험하였기에 문헌적 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1.

62세의 여자환자로서 우측 대퇴부에 심한 통증을 주소로하여 본원 정형외과에 입원, 치료를 받고 있던

환자로서 입원 한달 반전부터 갑자기 우측 하지에 통증 및 타진통(tingling sensation)이 발생, 약국에서 진통제구입, 복용 및 인천 모 병원에서 치료를 받았으나 증상의 호전없이 통증이 더욱 악화되 본원으로 전원되었다. 입원당시 활력징후 및 각 검사소견은 정상 범위내이었으나 이학적 검사상 우하지에 타진통, 감각 둔화 및 운동쇠약(motor weakness)등이 발견되었고, 기립자세를 취할 수 없었다. 우측 고관절과 슬관절은 굴곡상태이었고, 제 4, 5요추 및 제 1천골의 신경 분포부위에 감각변화가 있었으며 제 4, 5번 요추간 및 우측둔부에 압통이 있었고 우측 무지의 배측굴곡곤란(dorsiflexion difficulty) 및 우하지의 신전곤란 및 우측 족저의 타진통이 발견되었으나 배뇨곤란은 없었다. 척수강조영상(myelogram)상 L4-5, L5-S1 간 추간판탈출증 및 척추협착으로 생각, 각 부위의 편측추궁절제술을 시행하였다. 수술후 3일째 통증의 경감 및 우측 고관절의 신전이 약간 호전되었으나 수술 후 6일째 통증이 악화되었다. 그후 MRI를 시행 L4-S1의 척추관(spinal canal)내 공간점유성병변이 발견되어 생검을 위해 시험개복술을 시행하였다. 조직검사상 출처 미상의 metastatic squamous cell carcinoma로 판명되어 더 이상의 수술을 포기, 보호자와 상의하여 제통관리만하기로 결정하고 수술을 종료하였다.

수술종료 후 환자를 측와위로하여 L1-2 척추간에 경막외카테테르말단에 Baxter 회사의 multiday continuous infusor를 연결하였다.

환자의 사정상 수술부위의 치료종료와 함께 퇴원하여야만하므로 경막외clonidine을 사용하기로 결정하여 1일 clonidine 200 µg과 0.3% bupivacaine 12 ml가 지속적으로 주입되게 하였다. 수술후 1일 환자의 통증은 견딜만하게 감소되었고(VAS 2-3) 환자 자신은 병이 완치된것으로 생각하였으며 수술후 9일째 경막외카테테르와 infusion set를 부착하고 퇴원하여 외래에서 치료받도록 교육시켰다.

증 례 2.

51세의 여자로서 자궁근종제거를 위해 자궁적출술을 받기 위해 입원하였던 환자로서 입원당시 활력징후, 검사소견 및 이학적소견등이 정상 범위내의 비교적 건강하였으며 환자의 희망에 따라 수술후 경막외 morphine을 시행하여 통증관리를 하기로하였다. 수

술 종료후 환자를 측와위로하여 L3-4 척추간에 경막외catheter를 삽입하고 morphine 1.5 mg + 1% lidocaine 8 ml를 주입한후 Baxter 회사의 multiday infusor를 카테테르에 연결하여 1일 0.3% bupivacaine 12 ml과 morphine 2.5 mg씩 지속적으로 주입되게 하였다. 마취 각성 후 환자는 견딜 수 없는 수술부위통증이 지속되어 수술 후 1일 오전 경막외카테테르를 재삽입하고 같은 용량의 morphine을 주입하였으나 3~4시간이 지나도 통증이 지속되어 clonidine 150 µg을 경막외강에 주입하고 1일 clonidine 200 µg과 0.3% bupivacaine 12 ml이 주입되도록 infusor set를 연결하였다(2일간). clonidine주입 후 1시간 후 환자는 훌륭한 제통 효과를 얻었고 수술후 7일만에 무사히 퇴원하였다.

고 안

전신에 투여된 마약제는 신체의 여러부위에 작용함으로써 진통효과를 일으킨다 한다. 마약제의 전신투여 후 나타나는 진통효과는 척추와 상척추(supraspinal) 작용부위간의 상승상호작용(synergistic interaction)에 의하며 주 작용부위는 descending noradrenergic pathway의 활성화의 결과에 의한다고 한다¹⁾.

즉 중추신경계에는 몇몇의 endogenous system이 존재하여 통증조절기전에 관여한다고하며 이중 α₂-adrenergic, serotonic, cholinergic, adenosine, opioid 수용체 작용물질(agonist)이 포함되어 있다²⁾. 마약제에 의한 척추 noradrenaline 진통기전은 여러 경로를 통하여 연구되어 왔다. 20전전 Takagi등³⁾은 morphine을 전신투여한 후 척수액 내에서 norepinephrine(이하 NE)의 대사산물인 normetanephrine이 증가하고 이 대사산물은 척수 후각 부위에 한정되어 발견되었으나 C1위치에서 척추를 절단하였던 바 이런 현상이 소실됨을 관찰하여 마약제의 상척추 작용은 부분적으로 descending monoamine pathway를 활성화시킴으로서 발현된다고 하였다.

1980년 Tony Yaksh⁴⁾는 쥐와 고양이에게 요추 저주막하강에 NE를 주입하여 강력한 진통작용을 관찰하였고 이는 α 수용체에 의해 조절되고, 이런 현상은 PAG(periaqueductal gray), nucleus reticularis

gigantocellularis 등의 상척추부위에 morphine 투여시 나타나는 척수액내의 변화와 비슷함을 관찰하였고 이 현상은 지주막하강에 주입된 morphine의 작용 기전과는 독립된 spinal NE terminal에 의해 이루어진다고 주장하였다.

1981년⁵⁾ 그는 고양이와 쥐의 좌골신경에 자극(noxious stimuli)을 가하였던 바 척수액내에서 NE, serotonin의 농도가 2~3배 증가됨을 HPLC를 이용하여 관찰하였고 이 현상은 경부척추를 cold block 시킴으로서 소실되고, 또 naloxone 투여에 의해 길항되지 않음을 관찰하였고, 마취되지 않은 동물에서 monoamine 주입 후 통증역치가 증가됨을 관찰하여 opioid-sensitive system과는 독립된 spinopetal monoamine system이 존재하며 이 system은 척추부위에서 sensory processing을 조절하는 것 같다고 하였다.

Kuraishi와 Takagi 등⁶⁾은 토끼를 이용한 실험에서 척추후각에 NE를 도포하였던 바 말초 자극에 의한 P물질의 유리가 완전히 차단되었고 이런 현상은 α_2 차단제인 yohimbine에 의하여 가역되며 α_1 차단제인 prazosin에 부분적으로 길항됨을 관찰하여 P물질을 분비시키는 nociceptive primary afferent neuron은 descending NE system에 의하여 억제되고 이 α -adrenoceptor는 척추부의 통증 조절기전의 하나라고 주장하였다. Guyenet와 Cabot⁷⁾는 catecholamine과 clonidine는 교감신경 신경절 이전 뉴우론에 억제제로 작용하며 이때 α -adrenoceptor가 관여한다고 하였다. Brandt 등⁸⁾은 autoradiography를 이용하여 α_2 -adrenergic agonist가 척추후각의 표면(superficial layer)에 조밀하게 결합됨을 관찰하였고 이는 통증 정보의 전달 및 조절의 중요장소라 하였으며 Howe와 Yaksh 등⁹⁾은 α_2 -adrenoceptor는 brain stem에서 기시되는 descending noradrenergic fiber의 시냅스후부에 존재한다고 하였으며 Yaksh¹⁰⁾는 α_2 -adrenergic agonist를 지주막하에 주입하였던 바 여러 동물에서 통증감소를 발현시켰다고 하였다.

반면 Spencer¹¹⁾ 및 Wamsley¹²⁾ 등은 cholinergic muscarinic receptor가 척추후각의 substantia gelatinosa에 주로 분포되어 있다 하였고 Silver¹³⁾ 및 Odutola 등¹⁴⁾은 acetylcholinesterase가 척추후각의 표면에 집중적으로 존재한다고 하였으며 Wein-

stock 등¹⁵⁾은 수술후 통증관리를 위하여 투여된 morphine의 진통효과가 physostigmine의 정주에 의하여 증가됨을 관찰하였고 이는 신경전달물질(Ach)이 말초 및 중추신경계에 축적됨으로서 상기 효과가 발생된다고 하였다. Chiang과 Zhuo¹⁶⁾는 지주막하에 atropine을 주입하였던 바 전신에 투여된 morphine의 진통효과가 약화되었고 척추절단 동물에선 상기 효과가 소실됨을 관찰하여 척추내 cholinergic descending pathway 및 local cholinergic circuit가 존재한다고 주장하였다. 또한 Gordh 등¹⁷⁾은 지주막하에 clonidine과 physostigmine을 동시에 주입하였던 바 진통효과가 증가함에 반하여 clonidine에 atropine을 혼합하여 주입한 경우 진통효과가 감소하였고 neostigmine을 사용하였던 바 physostigmine을 사용하였던 예에 비하여 진통효과가 더욱 연장됨을 관찰하여 척추내 noradrenaline system과 cholinergic system 사이에 상호작용이 존재하며 척추후각의 muscarinic receptor가 관여된다고 하였고 상기 약물의 혼합 사용시 α_2 -adrenergic-opioid combination 보다 더욱 효과적인 진통효과를 기대할 수 있다고 하였다. Eisenach 등은 지주막하 clonidine은 호흡억제없이 진통효과를 기대할 수 있으나 저혈압, 진정 등의 부작용을 초래할 수 있으나¹⁸⁾ clonidine과 neostigmine을 동시에 사용하면 저혈압을 피할 수 있다고 하였다¹⁹⁾. 그는 양을 이용한 실험에서 경막의 clonidine을 장시간 사용하여도 척추의 혈류양에는 변화가 없었고²⁰⁾ 척추 및 주위조직에 별다른 병리학적 변화가 발견되지 않아 안심하고 사용할 수 있는 방법이라 하였으며²¹⁾ 경막의 clonidine의 작용부위도 지주막하 clonidine과 같이 척추부위라고 주장하였다¹⁶⁾. 또한 지주막하 clonidine의 경우 발생하는 저혈압의 정도도 경막의 clonidine시 경감됨을 관찰하였으며 이와같은 경막의 clonidine에 의한 혈액학적 변화는 흉추부에서 경추 및 요추부에 주입하였을 때보다 혈압하강이 가장 심하였으며 이런 현상은 cholinergic preganglionic sympathetic neuron의 α -adrenergic receptor의 작용에 기인된다고 하였다²²⁾.

Yaksh¹⁰⁾는 급성통증시 지주막하 clonidine은 morphine과 비슷한 진통효과가 있으나 작용시간이 짧다고 하였으며 Rostaing 등²³⁾도 수술환자에게 경막의 fentanyl 사용시 clonidine을 혼합하여 투여한

에에서 수술후 무통상태를 더욱 연장시켰다고 발표하였다. Filos 등²⁴⁾은 제왕절개술후 지주막하 clonidine만으로 제통시간이 약 7시간 지속되었다고 하였으나 이때 혈압하강, 진정작용등의 부작용이 병발된다 하였고 Huntoon 등²⁵⁾도 제왕절개술후 경막의 clonidine만으로 훌륭한 제통효과를 관찰하였으며 부작용의 발생 빈도 및 정도도 지주막하 clonidine투여 경우보다 감소되었다고 하였다. Eisenach는 수술후 급성통증뿐만 아니라²⁶⁾ 압성통증환자에게 경막의 clonidine을 장시간 사용함으로써 병용되는 morphine양을 감소시켜 마약제에 의한 부작용의 발생빈도를 최소화 할 수 있었다²⁷⁾고 보고하였다.

Glynn 등^{28, 29)}은 척추손상을 받아 deafferentation pain을 호소하는 환자에게 경막의 clonidine으로 우수한 제통효과를 관찰할 수 있었고 이들 환자의 통증 전달기전이 일반인과 상이하기 때문이라 하였으며 Petros 등³⁰⁾도 morphine에 반응하지 않는 통증환자에서는 정상인과 상이한 통증전달구조를 가지고 있고 이들은 척추내 noradrenergic system이 opioid system보다 더 중요한 역할을 하리라 하였고 비정상적 신경기능을 보이는 척추 손상환자에게는 경막의 morphine보다 clonidine이 더 효과적이며 부작용도 적었다고 하였다.

저자들의 경우 증례 1의 경우 제 5요추에서 발생한 증상에 의하여 직접 척추압박을 받아 극심한 하지통증을 호소하였던 예로서 수술시 부터 제통관리를 의외반았고 경제적인 이유로 조기퇴원을 희망하였기에 경막의 morphine의 사용을 포기하고 clonidine을 처음부터 사용하였던 바 훌륭한 제통효과(VAS 2-3)를 보였으며 수술후 9일만에 퇴원하였고 퇴원후에도 infusion set(Baxter multiday infusor)를 이용하여 만족할만한 상태로 통원치료를 받았다. 증례 2의 경우 수술후 제통관리를 위해 시행된 경막의 morphine에 전혀 반응하지 않았던 예로서 morphine 대신 clonidine으로 교환하여 경막외강에 주입하자 훌륭한 제통효과를 보였으며 2일동안 지속적으로 주입하였고 아무런 합병증없이 수술후 7일만에 퇴원하였다.

상기 2예에서 저자들은 경막의 clonidine만으로 충분한 제통효과를 얻을 수 있었기에 neostigmine같은 cholinergic agonist를 사용하지 않았지만 더욱 심한 통증의 경우 이들 약물을 병용해 사용한다면 더욱

우수한 효과를 경험할 수 있으리라 사료되며 이상의 예로서 경막외강에 투여된 소량의 clonidine은 척추손상에 의한 통증 및 경막의 morphine에 반응하지 않는 환자의 제통관리의 우수한 방법의 하나라고 사료되는 바이다.

결 론

척추관내에서 발생한 악성증상에 의하여 발생한 하지의 불인통을 호소한 환자와 하복부 수술후 제통관리를 위해 시행한 경막의 morphine에 전혀 반응하지 않았던 환자의 통증 경감을 위해 경막외강에 소량에 clonidine을 지속적으로 주입하여 만족할만한 제통효과를 경험하였기에 문헌적 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Eisenach JC. First international symposium on α_2 -adrenergic mechanism of spinal anesthesia. Regional anesthesia 1993; 18: 1-6.
- 2) Eisenach JC. Site of hemodynamic effects of intrathecal α_2 -adrenergic agonists. Anesthesiology 1991; 74: 766-71.
- 3) Kuraishi Y, Harada Y, Takagi H. Noradrenaline regulation of pain transmission in the spinal cord mediated by α -adrenoreceptors. Brain Res 1979; 174: 333-7.
- 4) Yaksh TL, Hammond DL, Tyce GM. Functional aspects of bulbospinal monoaminergic projections in modulating processing of somatosensory information. Federation Proc 1981; 40: 2786-94.
- 5) Tyce GM, Yaksh TL. Monoamine release from cat spinal cord by somatic stimuli: an intrinsic modulatory system. J Physiol 1981; 314: 513-29.
- 6) Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, et al. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. Research 1985; 359: 177-82.
- 7) Guyenet PG, Cabot JB. Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine: mediation by an α -adrenergic receptor. Neuroscience 1991; 1: 908-91.
- 8) Brandt SA, Livingston A. Receptor changes in the

- spinal cord of sheep associated with exposure to chronic pain. *Pain* 1990; 42: 323-9.
- 9) Howe JR, Yaksh TL, Tyce GM. Intrathecal 6-hydroxydopamine or cervical spinal hemisection reduces norepinephrine content, but not the density of α_2 -adrenoreceptors, in the cat lumbar spinal enlargement. *Neuroscience* 1987; 21: 377-84.
 - 10) Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic system which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 845-58.
 - 11) Spencer JR, Horvath E, Traber J. Direct autoradiographic determination of M1 and M2 muscarinic acetylcholine receptor distribution in the rat brain: relation to cholinergic nuclei and projections. *Brain Res* 1986; 380: 59-68.
 - 12) Wansley JK, Lewis MS, Scott YW, et al. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brain stem. *J Pharmacol* 1976; 35: 285-92.
 - 13) Silver A, Walstencroft JH. The distribution of cholinesterase in relation to the structure of the spinal cord in the cat. *Brain Res* 1971; 34: 205-27.
 - 14) Odutola AB. The organization of cholinesterase containing system of the monkey spinal cord. *Brain Research* 1975; 39: 353-68.
 - 15) Weinstock M, Davidson JT, Rosin AJ, et al. Effect of physostigmine on morphine-induced postoperative pain and somnolence. *J Anesth* 1982; 54: 429-34.
 - 16) Chiang CY, Zhuo M. Evidence for the involvement of a descending cholinergic pathway in systemic morphine analgesia. *Brain Research* 1989; 478: 293-300.
 - 17) Gordh TE, Tamsen A. A study of the analgesic effects of clonidine in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 78: 72.
 - 18) Eisenach JC, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78: 277-87.
 - 19) Williams JS, Tong C, Eisenach JC. Neostigmine counteracts spinal clonidine-induced hypotension in sheep. *Anesthesiology* 1993; 78: 301-7.
 - 20) Eisenach JC, Grice SC. Epidural clonidine dose not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. *Anesthesiology* 1988; 68: 335-40.
 - 21) Eisenach JC, Castro MI, Dewan DM, et al. Epidural clonidine analgesia in obstetrics: sheep studies. *Anesthesiology* 1989; 70: 51-6.
 - 22) Castro MI, Eisenach JC. Pharmacokinetics and dynamics of intravenous intrathecal, and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology* 1989; 71: 418-25.
 - 23) Rostaing S, Bonnet F, Levron JC, et al. Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology* 1991; 75: 420-5.
 - 24) Filos KS, Goudas LC, Patroni O, et al. Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after Cesarean section. *Anesthesiology* 1992; 77: 267-74.
 - 25) Huntoon M, Eisenach JC, Boese P. Epidural clonidine after Cesarean section. *Anesthesiology* 1992; 76: 187-93.
 - 26) Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. *Anesthesiology* 1989; 71: 640-6.
 - 27) Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. *Anesthesiology* 1989; 71: 647-52.
 - 28) Glynn CJ, Dawson D, Sanders R. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 1988; 34: 123-8.
 - 29) Glynn CJ, Jamous MA, Teddy PJ. Cerebrospinal fluid kinetics of epidural clonidine in man. *Pain* 1992; 49: 361-7.
 - 30) Petros AJ, Bowen-Wright RM. Epidural and oral clonidine in control of deafferentiation pain. *Lancet* 1989; 1034.