

## 관절경을 이용한 슬관절 수술후 관절강내로 투여한 Morphine과 Ketorolac의 진통효과

단국대학교 의과대학 마취과학교실 통증치료실

김 동 희 · 박 미 성

= Abstract =

### Analgesic Effect of Intraarticular Morphine or Ketorolac after Arthroscopic Knee Surgery

Dong Hee Kim, M.D. and Mi Sung Park, M.D.

Pain Clinic, Department of Anesthesiology, College of Medicine,  
Dankook University, Cheonan, Korea

**Background:** Analgesic effect of intra-articular morphine or ketorolac treatment alone, or a combination of both drugs, on postoperative pain were evaluated in 40 healthy male patients undergoing arthroscopic knee surgery.

**Method:** Upon completion of surgery under spinal anesthesia, each patients knee joint was injected with 30 ml of 0.25% bupivacaine. Then, via parenteral or intra-articular route, one study group received morphine and other group received ketorolac.

**Results:** Groups who received either intra-articular ketorolac, or morphine, experienced decreased postoperative pain reducing need for additional analgesics. The combination treatment of intra-articular morphine and ketorolac did not improved results.

**Conclusions:** Singular use of either intra-articular morphine, or ketorolac, improves postoperative analgesia in patients undergoing arthroscopic surgery. Combination of these drugs offered no further advantage over its single prescription.

**Key Words:** Analgesia: postoperative. Analgesics: morphine; ketorolac. Anesthetics, local: bupivacaine. Surgery: arthroscopy; knee

### 서 론

관절강내의 morphine과 ketorolac, 혹은 ketorolac과 bupivacaine의 병용투여는 morphine, bupivacaine, ketorolac 각각의 관절강내 단독 투여시보다 술후 진통 효과가 우수하여, 술후 진통제 투여량 감소와 진통 기간의 연장을 가져온다<sup>1,2)</sup>.

Ketorolac은 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal

antiinflammatory drug: NSAID)로 아편양 제제와 함께 정맥투여시 진통효과의 증진과 아편양제제의 사용량 감소효과를 갖는데<sup>3)</sup>, 정맥내 ketorolac투여와 관절강내 bupivacaine투여의 병용도 술후 통증감소에 효과적이다<sup>4)</sup>.

본 연구는 관절경을 이용한 슬관절 수술후 관절강내 bupivacaine을 투여하는 환자에게, morphine과 ketorolac을 관절강내 혼합 투여하여 morphine이나 ketorolac 한가지씩을 관절강내 투여하는 경우보다 그

진통효과가 증진되는지 살펴보아, 관절경 환자의 가장 효과적인 슬후 통증치료 방법을 알아보기 위하여 실시하였다.

**대상 및 방법**

척추마취의 금기사항이나 고혈압, 신경학적 증상이 없고, 미국마취과학회 전신상태 분류상 1,2급에 속하며, 관절경을 이용한 전십자 무릎인대(anterior cruciate ligament of knee)재건술을 받는, 키 165~180 cm, 체중 55~75 kg의 20세에서 55세까지의 남자환자 40명을 대상으로 하였다. 이들은 본 연구의 취지를 설명받고 동의하였으며, 무작위로 각군 10명씩 4군으로 나뉘어졌다. 대상환자의 나이, 키, 몸무게 등은 각군간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

환자는 전척추를 하지않은 상태로 수술상에 도착하여 L<sub>3,4</sub> 위치에 26G Quincke spinal needle 로 고비중 bupivacaine(0.5% Marcaine<sup>®</sup>, heavy, Astra, Sweden)12~15 mg과 1:20만 epinephrine을 지주막하로 투여받았다. 20분후 알코올 솜으로 마취높이를 측정 한 뒤 수술을 시작하였다. 각군 환자의 고비중 bupivacaine 투여량, 마취높이, 수술 시간등은 의미있는 차이가 없었다(Table 1).

수술이 끝난후 0.25% bupivacaine 30 ml를 동일한 집도이에 의해 수술한 관절강내로 주입하였는데, 이때 1군[M(IA) K(IA)]은 morphine 3 mg과 ketorolac 60 mg을 관절강내로, 2군[M(IA) K(IV)]은 morphine 3 mg을 관절강내, ketorolac 60 mg을 정맥내로, 3군[M(IV) K(IA)]은 morphine 3 mg을 정맥내, ketorolac

60 mg을 관절강내, 4군[M(IV) K(IV)]은 morphine 3 mg과 ketorolac 60 mg을 정맥내로 투여하였다. 회복실로 환자를 옮긴후 통증점수를 기록하고 통증자가 조절 장치(PCA pump)에 fentanyl 500 µg과 ketorolac 150 mg을 5% 포도당에 섞어 연결하여 fentanyl과 ketorolac이 환자가 button을 누를때마다 5분 간격으로 각각 5 µg과 1.5 mg씩 정맥투여될 수 있도록 하여 슬후 12, 24, 36, 48 시간 동안 투여된 총량을 기록하였다.

진통효과는 자기가 속한 군을 알지 못하는 환자가 슬후 0, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48시간마다 VAS (visual analogue scale)통증점수를 이용하여 기록하였고, 통증치료 기간중 발생된 기타 부작용들의 빈도도 비교하여 보았다.

각각의 결과는 평균값±표준오차(mean±SEM), 평균값±표준편차(mean±SD), 혹은 중간값(범위)[median (range)]로 기록하였고, 통계분석은 ANOVA, Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U-test를 이용하였으며 p값이 0.05미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 하였다.

**결 과**

PCA pump를 통하여 투여된 fentanyl과 ketorolac은 슬후 12시간과 24시간 동안에는 4군이 나머지 세군 모두에 비하여 유의하게 많았으며 나머지 시간대에서는 각군간 유의한 차이가 없었다(p<0.05)(Table 2).

통증점수는 슬후 48시간동안 전군에서 0~3정도 로 유지되어 통증조절이 잘 되었는데, 슬후 1, 2, 6,

**Table 1.** Demographic Characteristics

	M(IA)K(IA) (n=10)	M(IA)K(IV) (n=10)	M(IV)K(IA) (n=10)	M(IV)K(IV) (n=10)
Age(yr)	41.3±3.1	44.1±2.4	42.3±1.9	46.2±5.9
Height(cm)	162±1.3	168.4±2.9	170.1±1.9	168.6±1.1
Weight(kg)	65.3±2.8	61.4±4.9	63.3±4.4	64.1±1.1
Spinal bupivacaine used(mg)	13.1±1.4	14.6±0.8	14.8±0.2	13.8±0.4
Analgesia level	T6(5-8)	T5(4-8)	T6(5-7)	T6(4-8)
Operation time (min)	120.3±2.4	110.1±5.5	129.1±4.8	124.4±5.1

Values are mean±SEM, or median(range). No significant difference between the groups. M: morphine K: ketorolac IA: intraarticular IV: intravenous.

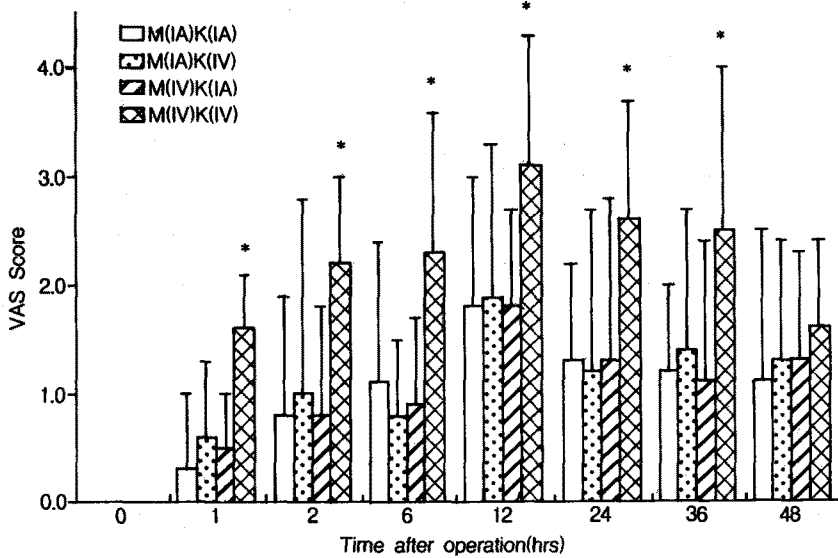


Fig. 1. Patient's assessment of pain is described as VAS pain scores following time after operation. Data are expressed as mean ± SD. \*Significantly different from other groups(p<0.05).

Table 2. Total Infusion Doses of PCA Fentanyl(μg) and Ketorolac(mg)

Time after operation	M(IA)K(IA) (n=10)	M(IA)K(IV) (n=10)	M(IV)K(IA) (n=10)	M(IV)K(IV) (n=10)
Fentanyl -12h	98.8 ± 3.3	97.9 ± 3.4	98.2 ± 3.4	132.4 ± 7.1*
12-24h	93.8 ± 6.9	94.1 ± 2.4	94.3 ± 1.8	121.0 ± 5.8*
24-36h	95.2 ± 3.3	92.1 ± 2.9	94.2 ± 3.9	105.3 ± 4.0
36-48h	91.8 ± 2.0	92.2 ± 3.1	94.0 ± 2.8	92.4 ± 3.3
Ketorolac 0-12h	29.6 ± 2.4	29.3 ± 3.9	29.5 ± 3.5	39.8 ± 4.7*
12-24h	28.1 ± 6.9	28.2 ± 6.0	28.3 ± 2.1	36.3 ± 5.0*
24-36h	28.5 ± 3.1	27.6 ± 8.1	28.3 ± 4.4	31.6 ± 4.4
36-48h	27.5 ± 1.2	27.7 ± 1.2	28.2 ± 4.0	27.7 ± 3.0

Values are mean ± SEM. \*Significantly different from other three groups(p<0.05). M: morphine K: ketorolac IA: intraarticular IV: intravenous.

12, 24, 36시간대에서 4군이 나머지 세군에 비하여 의미있게 높은 점수를 보였다(p<0.05)(Fig 1).

부작용 발생 빈도는 각군간 유의한 차이가 없었는데, 졸리움 증상이 가장 많았고, 소양증, 오심, 구토 등의 순으로 발생되었으나, 모두 증상이 경미하였고 통증치료 종료후 증상이 없어졌다. 호흡저하는 나타나지 않았다(Table 3).

### 고 찰

관절경을 이용한 슬관절 수술후 관절강내 투여된 bupivacaine은 술후 2~3시간의 짧은 기간동안 진통 효과를 갖고 관절강내의 morphine투여는 작용발현은 늦으나(주입후 약 2시간)상당히 오랜 기간(술후 약 2일 정도)진통효과를 갖는다. 따라서 이들의 적절한

Table 3. Incidence of Adverse Events

	M(IA)K(IA) (n=10)	M(IA)K(IV) (n=10)	M(IV)K(IA) (n=10)	M(IV)K(IV) (n=10)
Nausea, Vomiting	3	3	3	4
Drowsiness	5	4	4	6
Pruritus	3	3	4	4
Dizziness	1	1	0	1
Headache	0	0	1	1
Urinary retention	1	1	0	0
Constipation	0	1	1	1

No significant difference between the groups. M: morphine K: ketorolac IA: intraarticular IV: intravenous

혼합 투여는 술후 2일까지의 진통효과를 가져올 수 있다<sup>5)</sup>. 관절강내에서의 이 두약제의 작용기전은 서로 다른데, bupivacaine등의 국소마취제는 신경막에서 활동전위의 발생과 전파를 막아 구심성 유해자극의 전달을 차단한다<sup>6)</sup>.

Morphine등의 아편양 제제는 침해 수용을 감소시키는 두개의 말초기전을 갖는데, 그중 하나는 백혈구 작용, bradykinin 형성 억제, 혈장의 혈관을 유출 억제등으로 인한 국소부위 외상후 염증반응의 감소이고<sup>7-9)</sup>, 또다른 기전은 일차 구심성 신경원에 존재하는 아편 수용체의 활성화이다<sup>10-12)</sup>. 이 수용체는 말초 조직의 흥분성이나 유해자극의 수용을 감소시키고<sup>13-15)</sup>, 흥분성 신경 전달 물질의 분비를 억제하여 침해자극의 수용을 막는다<sup>16,17)</sup>. 그러나 이 아편 수용체는 염증성 활액 조직에만 존재하므로, 국소적으로 주입된 아편양 제제의 만족할만한 진통효과가 나타나기 위하여는 말초조직의 염증 반응이 존재하여야 한다<sup>18)</sup>.

관절경 수술후 NSAID인 ketorolac의 정맥투여는 관절강내 투여된 bupivacaine과 같은 진통효과를 지니며, 이 두 방법을 병용하는 경우 그 진통효과가 증진된다<sup>4)</sup>. 그러나 ketorolac의 관절강내 투여시 정맥투여시보다 더 우수한 진통효과를 나타내어 관절강내 bupivacaine과 ketorolac을 함께 투여하는 경우 각각의 투여시보다 술후 진통효과의 증진, 술후 사용되는 진통제의 용량 감소, 진통기간의 연장등을 보인다<sup>2)</sup>. 이는 ketorolac이 중심성으로는 척수 glutamate와 substance P 수용체의 활성화로 나타나는 통각과민(hyperalgesia)현상을 차단함으로써 직접 척수

에 작용을 하지만<sup>19)</sup>, 말초적으로도 cyclooxygenase를 방해하여 prostaglandin생성을 막음으로써 수술로 인한 슬관절 표면의 염증반응을 감소시키기 때문이다<sup>20)</sup>.

그러나 본연구의 결과 관절강내 bupivacaine 단독 투여시보다 morphine이나 ketorolac의 관절강내 투여 병용시 술후 진통효과가 더 우수하였으나, morphine과 ketorolac을 함께 관절강내 투여하여도 그 효과가 더 이상 증진되지는 못했다. 이는 ketorolac의 관절강내 투여로 인한 활액조직(synovial tissue)의 염증 감소로 관절강내 투여한 morphine의 진통효과가 감소된 것으로 사료된다<sup>21)</sup>. 즉 ketorolac과 혼합투여되는 경우 morphine의 생체 이용률(bioavailability)이 변화될 수 있다는 것이다.

Raja등<sup>22)</sup>은 경막의 마취하 관절경을 이용한 슬관절 수술을 시행한 환자를 대상으로 100 µg의 epinephrine이 첨가된 0.25% bupivacaine 20 ml를 관절강내 투여시 대조군보다 술후 2시간 동안 우수한 진통효과를 얻었으나, 100 µg의 epinephrine이 첨가된 3 mg의 morphine을 관절강내 투여시에는 별다른 진통효과를 얻지 못하였다. 이는 Khoury등<sup>5)</sup>이나 김은경등<sup>23)</sup>의 전신마취하 슬관절 수술을 받은 환자를 대상으로 한 연구에서 관절강내 morphine이 우수한 진통효과를 보인 것과 대조를 이룬다. 이렇게 마취 방법에 따라 관절강내 morphine의 진통효과 발현에 차이를 보이는 것은 말초의 아편 수용체가 활성화 되기 위해서는 침해 수용체로부터의 자극전달에 의한 신경 내분비성 반응이 필요한데, 경막의 마취등 부위 마취는 수술로 발생하는 유해자극으로부터 신경을 보호하므로, 신경내분비 반응이 억제되어 아편양 수

용체가 활성화되지 못하여 진통효과를 나타내지 못하기 때문인 것으로 생각되어지고 있다<sup>24)</sup>. 이는 Heard등<sup>25)</sup>이 같은 관절경 수술을 부위마취하에 시행한 경우 전신마취를 시행한 경우에 비하여 관절강내 투여한 약의 종류와 상관 없이 VAS 통증점수가 낮았던 결과에 부합된다. 그러나 본 연구는 척추마취하 관절경 수술을 하여, 관절강내 bupivacaine 단독 투여보다는 morphine이나 ketorolac의 병용투여가 진통효과가 우수하였는데, 이는 본 연구가 2시간 정도의 비교적 긴 수술시간을 가진 관절경 수술 환자를 대상으로 하였고, 아편양 수용체 활성화 기전이외의 다른 기전도 morphine의 말초 진통효과에 관여하며, 관절강내 투여 약제에 epinephrine이 첨가되지 않았기 때문인 것으로 사료된다. 즉, 관절강내 투여한 morphine의 진통효과 발현에 영향을 주는 인자로는 시행한 관절경 수술의 종류, 주입용적, 부위마취의 시행, 수술전후의 NSAID나 아편양제 투여, 관절강내 epinephrine투여 등이 있는데 이들은 염증성 매개물 분비에 영향을 주어 morphine과 결합하는 아편 수용체의 수를 감소시킬 수 있다. 그러므로 관절강내 morphine투여로 진통효과를 얻지 못하는 경우, 염증반응을 변화시킬 수 있는 약제들의 투여가 관여되었다고 생각되어지고 있다<sup>22,25)</sup>. 또한 이상철등<sup>26)</sup>은 척추마취하 슬관절경 시술을 받은 환자를 대상으로 관절강내 morphine 1mg 단독 또는 bupivacaine 과 병용 투여로 술후 24시간 동안 우수한 진통효과를 보았으나, 관절강내 bupivacaine 단독 투여시에는 술후 5시간 동안만 진통효과가 있어 본 연구의 결과와 부합하였다.

결론적으로, 척추마취하 관절경을 이용한 슬관절 수술후 0.25% bupivacaine과 함께 관절강내로 투여한 morphine이나 ketorolac은 모두 우수한 진통효과를 지니며, 술후에 투여되는 진통효과를 감소시키는데, 이 효과는 거의 술후 36시간 지속되었다. 그러나 이 두약제를 함께 관절강내 투여한다고 하여 각각의 투여시보다 진통효과나 진통기간이 증진되지 않았고, 진통제 요구량도 감소되지 않았다.

따라서 본 연구의 결과 수술직후 관절강내 bupivacaine과 morphine 3 mg 혹은 bupivacaine과 ketorolac 60 mg을 투여하고 fentanyl 400 µg과 ketorolac 120 mg을 5% 포도당에 섞어 총 80 ml를 만들어 PCA pump에 연결하여 술후 48시간 동안 투여하는

것이 관절경 환자의 술후 통증 치료에 적절하다고 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Allen GC, St Amand MA, Lui ACP, Johnson DH, Linsay P: Postarthroscopy analgesia with intraarticular bupivacaine/morphine. *Anesthesiology* 1993; 79: 475-80.
2. Reuben SS, Conelly NR: Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg* 1995; 80: 1154-7.
3. Ready LB, Brown CR, Stahlgren LH, Egan KJ, Ross B, Wild L, et al: Evaluation of intravenous ketorolac administered by bolus or infusion for treatment of postoperative pain. *Anesthesiology* 1994; 80: 1277-86.
4. Smith I, Shively RA, White PF: Effects of Ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg* 1992; 75: 208-12.
5. Khoury GF, Chen ACN, Garland DE, Stein C: Intraarticular morphine, bupivacaine, and morphine/ bupivacaine for pain control after knee videoarthroscopy. *Anesthesiology* 1992; 77: 263-6.
6. Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 496-500.
7. Gyires K, Budavári I, Fürst S, Molnar I: Morphine inhibits the carrageenan induced oedema and the chemoluminescence of leukocytes stimulated by zymosan. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 100-4.
8. Wybran J: Enkephalins and endorphines as modifiers of the immune system: present and future. *Fed Proc* 1985; 44: 92-4.
9. Barthó L, Szolcsanyi J: Opiate agonists inhibit neurogenic plasma extravasation in the rat. *Eur J Pharmacol* 1981; 73: 101-4.
10. La Motte C, Pert CB, Synder SH: Opioid receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res* 1996; 112: 407-12.
11. Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RFT, Iversen LL: Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature* 1980; 284: 351-3.
12. Ninkovic M, Hunt SP, Gleave JRW: Location of opiate and histamine H<sub>1</sub>-receptors in the primary sensory ganglia and spinal cord. *Brain Res* 1982; 241: 197-206.
13. Werz MA, Mac Donald RL: Heterogenous sensitivity of cultured dorsal root ganglion neurons to opioid

- peptides selective for  $\mu$ - and  $\delta$ -opiate receptors. *Nature* 1982; 299: 730-3.
14. Frank GB: Stereospecific opioid receptors on excitable cell membrane. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1023-32.
  15. Russell NJW, Schaible HG, Schmidt RF: Opiates inhibit the discharges of fine afferent units from inflamed knee joint of the cat. *Neurosci Lett* 1987; 76: 107-12.
  16. Lembeck F, Donnerer J: Opioid control of the function of primary afferent substance P fibres. *Eur J Pharmacol* 1985; 114: 241-6.
  17. Yaksh TL: Substance P release from knee joint afferent terminals: modulation by opioids. *Brain Res* 1988; 458: 319-24.
  18. Joris JL, Dubner R, Hargreaves KM: Opioid analgesia at peripheral sites: a target for opioids released during stress and inflammation. *Anesth Analg* 1987; 66: 1277-81.
  19. Malmberg AB, Yaksh TL: Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology* 1993; 79: 270-81.
  20. Morgan GE, Mikhail MS: *Clinical Anesthesiology*. 2nd ed. New Jersey, Prentice-Hall International Inc. 1996, pp 281-2.
  21. Reuben SS, Connelly NR: Postarthroscopic meniscus repair analgesia with intraarticular ketorolac or morphine. *Anesth Analg* 1996; 82: 1036-9.
  22. Raja SN, Dickstein RE, Johnson CA: Comparison of postoperative analgesic effects of intraarticular bupivacaine and morphine following arthroscopic knee surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 1143-7.
  23. 김은경, 신용섭, 이정은, 박찬희, 이광진: 슬관절경 수술 후 관절강내 morphine 주입의 통증억제효과. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1457-62.
  24. Tverskoy M, Cozacor C, Ayache M, Bradley Jr EL, Kissin I: Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 29-35.
  25. Heard SO, Edwards TW, Ferrari D, Hanna D, Wong PD, Liland A, et al: Analgesic effects of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: a randomized, prospective double-blind study. *Anesth Analg* 1992; 822-6.
  26. 이상철, 조현성: 슬관절 관절경 시술후 관절내에 투여한 bupivacaine과 morphine의 진통효과. *대한마취과학회지* 1995; 28: 228-33.