

경막외 Morphine의 첨가제로 사용한 Fentanyl과 Bupivacaine의 술후 진통효과 비교

원광대학교 의과대학 마취과학교실

안선연 · 손 용 · 정영표 · 윤재승

= Abstract =

A Comparison of Fentanyl and Bupivacaine as an Adjuvant of Epidural Morphine for Postcesarean Section Analgesia

Sun Yeon An, M.D., Yong Son, M.D., Young Pyo Cheong, M.D. and Jae Seung Yun, M.D.

Department of Anesthesiology, Wonkwang University, College of Medicine, Iksan, Korea

Background: The present study was undertaken to determine whether fentanyl or bupivacaine is a better adjuvant to epidural morphine with respect to postoperative analgesic use and with fewer incidence of side effects.

Methods: We evaluated the clinical effects in 62 patients having cesarean section, divided in 3 groups randomly. Group I(n=19) was received epidural morphine 4 mg, group II(n=22) was received epidural morphine 2 mg plus fentanyl 50 μ g and group III(n=21) was received morphine 2 mg plus 0.25% bupivacaine 10 ml epidurally. We measured the first request time of analgesic for postoperative pain, the number of supplemental analgesics within 24 hours and the incidence of side effects postoperatively.

Results: The first request time of analgesic for postoperative pain was significantly shorter in group III than in group I and II. The analgesic use in the first 24 hours was significantly more in group III than in group I and II. The side effects were significantly fewer incidence in group II than in group I and III.

Conclusions: In conclusion, the combined use of epidural morphine and fentanyl provided better analgesia than the combined of epidural morphine and bupivacaine.

Key Words: Epidural analgesics: bupivacaine; fentanyl; morphine. Postoperative analgesia

서 론

산모의 제왕절개술후 통증완화 목적으로 경막외 강내 morphine 주입 방법은 이미 널리 시행되고 있다¹⁻³⁾. 그러나 morphine은 그 약리학적 성질상 진통 발현 시간이 지연되는 단점 및 여러 부작용 등이

있다^{4,5)}. 따라서 morphine 단독 투여보다는 다른 마약 제제와 병용했을 경우 진통효과 증가 및 그 부작용 등이 감소된다고 하며^{6,7)}, 또한 국소 마취제와의 병용시에도 진통효과가 증가되어 나타난다고 한다^{8,9)}.

이에 저자들은 전신마취하에 제왕 절개술을 받을 산모들을 대상으로 경막외강내 morphine에 fentanyl 및 bupivacaine을 각각 추가하여 투여했을 때 술후 통증완화 정도 및 부작용 발생 등에 관한 장단점을

*이 논문은 1996년도 교내연구비 지원 논문임.

비교하고자 하였다.

대상 및 방법

제왕 절개술을 받을 미국마취과학회 신체분류 1 급 또는 2급에 해당하는 산모 62명을 대상으로 본 연구의 목적을 설명하고 동의를 얻은 후 마취 유도 전 요추 제 3-4번에 경막외 카테타를 거치하였다. 전신마취의 유도는 propofol(2.0~2.5 mg/kg), succinylcholine(1 mg/kg), vecuronium(0.1 mg/kg)로 하였고, 전신마취 유도 직후 환자를 무작위로 3군으로 분류하여 morphine 4 mg와 생리식염수를 혼합하여 10 ml를 투여하고 복막을 닫기 시작할 때 생리식염수 10 ml를 투여한 군(제I군, n=19), 전신마취 유도 직후 morphine 2 mg와 fentanyl 50 µg에 생리식염수를 혼합하여 10 ml를 투여하고 복막을 닫기 시작할 때 생리식염수 10 ml를 투여한 군(제II군, n=22), 전신마취 유도 직후 morphine 2 mg와 생리식염수를 혼합하여 10 ml를 투여한 후 복막을 닫기 시작할 때 0.25% bupivacaine 10 ml를 투여한 군(제III군, n=21)으로 분류하였다. 모든 환자는 N₂O(2 l/min.)-O₂(2 l/min.)- propofol(10 mg/kg/hours)로 마취유지를 하였으며, 근이완 반전은 pyridostigmine 10 mg- glycopyrrolate 0.4 mg로 하였다.

술후 통증에 대한 평가는 visual analogue scale (VAS; 술후 2, 4, 6, 12, 24시간에 측정), 술후 처음으로 진통제(meperidine 50 mg i.m.)를 요구한 때까지의 시간, 그리고 24시간 동안 진통제(meperidine 50 mg i.m.)투여 횟수, 각 군의 매 시간당 진통제 투여된 환자의 비율의 비교 등으로 하였다. 부작용(호

흡 억제, 소양증, 오심 및 구토, 저혈압, 운동 및 감각 변화) 발생 유무 역시 술후 24시간 동안 감시되었다. 배뇨곤란은 전 산모에 도뇨관이 거치되어 있기 때문에 관찰할 수 없었고, 심한 소양증이나 오심 및 구토가 있을 때는 naloxone 0.1~0.2 mg를 정주하였다.

각군의 환자의 연령, 체중, 수술 시간, 술후 처음으로 진통제를 요구한 때까지의 시간, 그리고 24시간 동안 진통제투여 횟수 등의 비교는 분산분석으로 하였다. VAS 점수는 Kruskal- Wallis 검정으로, 각군간의 매 시간당 진통제 투여된 환자의 비율, 부작용의 발생빈도 비교는 χ^2 검정으로 하였고, $p < 0.05$ 를 통계적으로 의미있게 보았다.

결 과

각 군간의 환자 연령, 체중, 신장, 수술 시간, propofol 사용량, 통증 점수(VAS score) 등에는 의미 있는 차이가 없었다.

수술후 처음으로 진통제를 요구한 때까지의 시간은 III군이 다른군에 비해 의미있게 짧았으며, 술후 24시간 동안 진통제 투여 횟수도 III군이 의미있게 많았다(Table 1).

각 군간의 매 시간당 진통제 투여 요구 환자의 누적 비율은 수술 후 5시간부터 19시간까지는 I군과 II군이 III군에 비해 의미있게 적었으며, 그 후부터 24시간까지는 I군이 II군과 III군에 비해 의미있게 적었다(Fig. 1).

각 군들의 부작용 발생 빈도는 II군이 가장 적었으며, I군과 II군 사이에는 의미있는 차이가 있었다

Table 1. Postoperative Use of Supplemental Analgesics

	Group I (n=19) (morphine 4 mg)	Group II (n=22) (morphine 2 mg + fentanyl 50 µg)	Group III (n=21) (morphine 2 mg + 0.25 bupivacaine 10 ml)
The first request time of analgesic for postoperative pain ^a (hour)	15.5 ± 7.0	14.9 ± 6.1	8.6 ± 3.5*
Number of supplemental analgesics within 24 hour	0.9 ± 0.9	0.8 ± 1.1	1.7 ± 1.1*

All data are presented as means ± SD. ^a, For those who required some supplemental analgesics within the first 15 hour postoperatively, the first request time of analgesic for postoperative pain was defined to be 15 hour. *, $p < 0.05$ vs other groups.

Table 2. Incidence of Adverse Effects during Postoperative Epidural Analgesia

	Group I (n=19) (morphine 4 mg)	Group II (n=22) (morphine 2 mg + fentanyl 50 µg)	Group III (n=21) (morphine 2 mg + 0.25 bupivacaine 10 ml)
Pruritus	2	0	1
Nausea and/or vomiting	4	1	1
Respiratory depression	0	0	0
Dysesthesia and/or motor weakness	0	0	3
Total	6	1*	5

All values are the number of patients. *, p<0.05 vs group I.

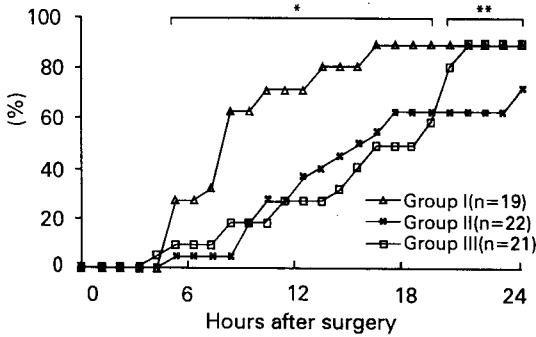


Fig. 1. Cumulative percentage of patients requiring supplemental analgesics as a function of time after surgery. *p<0.05, group III(morphine 2 mg + 0.25% bupivacaine 10 ml) vs group I(morphine 4 mg) & II(morphine 2 mg + fentanyl 50 µg); **p<0.05, group I vs group II & III.

(Table 2).

고찰

술후 통증완화 목적으로 경막외강내 opioid의 투여는 전신투여에 비하여 적은 용량으로도 우수한 진통효과 및 부작용의 발생 빈도를 감소시킬 수 있다는 장점 때문에 널리 시행되고 있다. 그러나, 아직도 경막외강내에 opioid투여시 이용할 수 있는 정확한 용량-반응 자료가 확립되지 않았다는 점, 소량 투여 후에도 부작용이 나타날 수 있다는 점등이 opioid의 임상적용에 제한요인이 될 수 있다. 이에 본 연구에서는 제왕 절개술을 받을 산모를 대상으로 경막외강

내 morphine 4 mg 단독 투여와 소량의 morphine 2 mg에 fentanyl 50 µg 또는 bupivacaine 0.25% 10 ml을 혼합 투여시 진통효과 및 부작용 발생을 관찰하였다.

본 연구에서 morphine 투여군 및 morphine과 fentanyl 혼합투여군이 morphine과 bupivacaine 혼합투여군에 비해 수술후 처음으로 진통제를 요구한 때까지의 시간의 증가 및 술후 24시간 동안 진통제 투여 횟수의 감소를 통해서 우수한 진통효과 및 진통 지속시간의 증가를 관찰하였다. 그러나 하한수등⁸⁾은 morphine 투여군 및 morphine과 bupivacaine 혼합투여군간의 비교시 혼합투여군에서 더 우수한 진통효과가 있었다는 본 연구와 상반된 보고를 했으며, 그 요인중 하나로 Hjortso등⁹⁾은 경막외강내 morphine과 국소마취제를 혼합 투여시 척수 신경근 부위에서 구심성 자극이 도달하기전 국소마취제가 이를 차단하기 때문이라고 하였다. 이와같은 상반된 결과의 요인으로 단독 투여한 morphine 용량 및 morphine과 혼합 사용한 bupivacaine 투여시기 차이등을 생각할 수 있다.

morphine 단독투여군에 비해 morphine 및 fentanyl 혼합투여군에서 통계적인 의미는 없지만 진통효과가 약간 짧게 나타났으나, Tanaka등¹⁰⁾은 경막외강내에 본 연구와 같은 용량의 morphine과 fentanyl 혼합투여군이 morphine 2 mg 또는 4 mg 단독투여군에 비해 의미있게 진통효과 및 진통 지속시간의 증가를 보였으며 위 용량조합이 효과적인 작용을 나타내는 최소한의 용량조합이라고 보고하였다. 이와같은 결과의 차이 요인으로서 첫째, 수술 유형의 차이

에 따라 술후 통증 정도에 차이가 있을 수 있으나 각각 같은 유형의 수술이었기 때문에 수술적 유형은 배제할 수 있다. 둘째, opioid의 투여순서의 차이가 관여할 수 있다. fentanyl을 morphine에 선행해서 투여시 morphine 단독투여에 비해 술후 통증완화 효과가 떨어진다는 보고도 있다^{11,12}. 그원인으로서 fentanyl 선행투여시 morphine의 전신흡수를 촉진하거나 morphine수용체 결합특성에 변화를 초래하기 때문이라고 한다¹². Tanaka등¹⁰의 연구에서는 morphine 투여후 fentanyl을 투여하였으며 그 결과는 상반되므로 opioid의 혼합사용시 투여순서에 따라 진통효과에 영향을 나타낸다고 할 수 있다. morphine과 fentanyl을 동시 투여한 본 연구에서 fentanyl선행투여의 결과에 근접함은 morphine에 비해 fentanyl의 높은 지질용해도에 의한 빠른 작용이 morphine의 작용에 영향을 미칠 수 있다고 생각하나 이는 더 많은 연구관찰을 해야 할 것으로 생각된다.

수술후 통증호소에 의한 24시간 동안 진통제 투여 요구 환자의 누적 비율에서 bupivacaine군에서의 미있게 높았으나 다른 군에서도 그 비율이 높은 이유는 오차 배제 위해 초산 산모들에서 수술후 통증 치료를 한다는 것을 알고 있는 상태이므로 환자가 약간만 불편해도 통증조절이 되지 않는 것으로 생각하여 진통제를 요구했기 때문이라고 생각되며 그와 같은 이유 때문에 VAS 점수에서 각 군간의 차이도 없었다고 생각된다.

경막외강내 morphine 투여후 발생할 수 있는 부작용의 하나로 이상성 호흡억제(biphasic respiratory depression)가 나타날 수 있으나^{13,14}. Gustafsson등⁵의 보고에 의하면 naloxone 치료가 필요한 호흡억제의 발생 비율(0.25~0.45%)은 매우 낮게 나타났다. 한편 동물 실험에서 스트레스 효과를 완화시키는 약물(chlordiazepoxide)을 전 처치후 경막외강내 opioid 투여시 CO₂에 대한 호흡반응 억제 및 지연성 호흡억제도 증가 한다고 하며¹⁵, 이는 수술과 관계된 스트레스가 opioid의 호흡억제 발생에 반대 작용을 한다고 할 수 있다. Ready등¹⁶은 경막외강내 6 mg 지주막하강내 0.5 mg 이하의 morphine사용시 호흡감시가 필요하지 않다고 하였다. 본 연구에서 호흡억제 발생한 예는 없었다.

본 연구에서 fentanyl 사용군에서 소양증은 발생하지 않았고, 이는 본 연구와 같은 용량조합에서 가장

적게 발생한 Tanaka등¹⁰의 보고와 비슷한 결과를 보였다. bupivacaine 사용군에서는 1예 발생하였으며, Scott와 Fisher¹⁷는 경막외강내 bupivacaine을 선행 투여시 opioid의 소양증 발생율을 감소 시킨다고 보고하였다. morphine 단독투여군은 2예 발생하였으며 경막외강내 morphine은 용량의 증가에 따라 발생율이 증가한다고 알려졌다. 한편 morphine의 소양증 발생에 있어서 경막외강내 투여시 정맥내 투여에 비해 그 발생율이 증가한다고 한다^{18,19}. Thomas등²⁰은 동물실험에서 척수 연수후각에 소량의 morphine 주입을 통한 소양증 유발후 다량의 morphine을 전신 투여 하였을때 이미 발생했던 소양증이 감소되므로써 항소양증 작용 부위가 있다고 추정하였으며, Koengsteine²¹은 midbrain이 항소양증 작용을 하는 부위중 하나라고 보고하였다.

술후 오심 및 구토는 morphine 단독투여군에서 4예 발생하였으나 fentanyl 및 bupivacaine 사용군에서 각각 1예씩 발생하였다. fentanyl 사용군에서 김용철등¹¹의 연구와는 상반된 결과가 나타났으나, Ackerman등²²은 원인은 모르지만 경막외강내 fentanyl의 투여는 제왕 절개술 자궁조작중 오심 및 구토를 감소 시킨다고 하였다.

이상 감각 호소는 bupivacaine을 사용한 군에서만 3예 발생하였다.

전체적인 부작용의 발생빈도는 morphine과 fentanyl을 혼합투여한군에서 다른군에 비하여 의미있는 감소를 보였으며 이는 Naulty와 Ross⁷의 fentanyl과 morphine의 병용사용시 부작용이 더욱 감소한다는 보고와 일치한다.

결론적으로 본 연구에서 제왕절개술후 통증완화를 위하여 경막외강내 morphine 4 mg 단독투여, morphine 2 mg와 fentanyl 50 mg의 혼합투여, morphine 2 mg와 0.25% bupivacaine 10 ml 병용 사용하여 시행한 결과 morphine 4 mg, morphine 2 mg와 fentanyl 50 μ g의 혼합투여군에서 수술후 처음으로 진통제를 요구한 때까지의 시간 증가 및 술후 24시간 동안 진통제 투여 횟수의 감소가 관찰되었으며 morphine 2 mg와 fentanyl 50 μ g의 혼합투여군에서 부작용 발생이 적게 관찰되었다. 이와같은 진통효과 및 부작용의 빈도등을 고려할 때 morphine 2 mg와 fentanyl 50 μ g의 혼합투여가 제왕절개술후 통증완화를 위하여 유용한 방법이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) 이상철, 정부진, 김동희: 주입용적의 변화가 제왕절개술 후 경막외강 morphine을 이용한 통증관리에 미치는 효과. 대한마취과학회지 1995; 29: 125-31.
- 2) 심재철: 제왕절개술중 경막외강내에 투여된 fentanyl이 morphine의 진통작용에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1994; 27: 792-9.
- 3) 이윤우, 이자원, 윤덕미, 오홍근: 제왕 절개술후 통증 치료를 위해 경막외강에 투여된 morphine 및 nalbuphine-morphine 혼합액의 비교 연구. 대한통증학회지 1992; 5: 221-8.
- 4) 정미화, 신근만, 최영규, 김동수: 경막외 morphine 및 fentanyl의 술후 진통효과 및 합병증에 관한 비교 연구. 대한마취과학회지 1989; 22: 734-41.
- 5) Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K: Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in sweden. Br J Anaesth 1982; 54: 479-86.
- 6) Tanaka M, Watanabe S, Endo T, Okane M, Hamaya Y: Combination of epidural morphine and fentanyl for postoperative analgesia. Reg Anesth 1991; 16: 214-7.
- 7) Naulty JS, Ross R: Epidural fentanyl and morphine for postcesarean delivery analgesia. Proc Soc Obstet Anesth Perinatol 1988; 20: 178.
- 8) 하한수, 박영철, 김해규, 백승완, 정규섭: 경막외 몰핀 단독 투여와 국소마취제 혼주가 술후 진통 효과에 미치는 영향. 대한통증학회지 1994; 7: 188-92.
- 9) Hjortso NC, Lund C, Mogensen T, Bigler D, Kehlet H: Epidural morphine improves after abdominal surgery. Anesth Analg 1986; 65: 1033-8.
- 10) Tanaka M, Watanabe S, Ashimura H, Akiyoshi Y, Nishijima Y, Sato S, et al: Minimum effective combination dose of epidural morphine and fentanyl for posthysterectomy analgesia: a randomized, prospective, double-blind study. Anesth Analg 1993; 77: 942-6.
- 11) 김용철, 김성순, 김성덕: 제왕절개술시 술중 경막외 fentanyl 과 meperidine의 주입이 술후 진통목적으로 경막외에 투여되는 morphine의 효능에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1994; 27: 588-601.
- 12) Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J: Analgesia after cesarean delivery: patient evaluations and costs of five opioid techniques. Reg Anesth 1991; 16: 141-9.
- 13) Kafer ER, Brown JT, Scott D, Findlay JWA, Butz RF, Teeple E: Biphasic depression of ventilatory responses to CO₂ following epidural morphine. Anesthesiology 1983; 58: 418-27.
- 14) Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC, Nielsen CH: Rostral spread of epidural morphine. Anesthesiology 1982; 56: 431-6.
- 15) Van den Hoogen RHW, Bervoets KJW, Colpaert FC: Respiratory effects of epidural morphine and sufentanil in the absence and presence of chlordiazepoxide. Pain 1989; 37: 103-10.
- 16) Ready LB, Oden R, Chadwick HS, Benedetti C, Rooke GA, Caplan R: Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. Anesthesiology 1988; 68: 100-6.
- 17) Scott PV, Fisher HB: Intraspinal opiates and itching: a new reflex? Br Med J 1982; 284: 1015-6.
- 18) Cohen SE, Woods WA: The role epidural morphine in postcesarean patient: efficacy and effects on bonding. Anesthesiology 1983; 58: 500-4.
- 19) Shulman M, Sandler AN, Bradley JW, Young PS, Brebner J: Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. Anesthesiology 1984; 61: 569-75.
- 20) Thomas DA, Williams GM, Iwata K, Kenshalo DR, Dubner R: Multiple effects of morphine on facial scratching in monkeys. Anesth Analg 1993; 77: 933-5.
- 21) Koengstein H: Experimental study of itch stimuli in animals. Arch Dermatol Syphil 1948; 57: 828-49.
- 22) Ackerman WE, Juneja MM, Colclough GW, Kaczowski DM: Epidural fentanyl significantly decreases nausea and vomiting during uterine manipulation in awake patients undergoing cesarean section(abstract). Anesthesiology 1988; 69: A679.