

술 후 통증과 Endothelin과의 관계

전남대학교 의과대학 마취과학교실 및 통증치료실

윤명하 · 김대현 · 박상현 · 정창영 · 임웅모

= Abstract =

Relationship between Postoperative Pain and Endothelin

Myung Ha Yoon, M.D., Dae Hyun Kim, M.D., Sang Hyun Kwak, M.D.
Chang Young Jeong, M.D. and Woong Mo Im, M.D.

Department of Anesthesiology, Pain Clinic, Medical School,
Chonnam National University, Kwangju, Korea

Background: Recently, it has been demonstrated that endothelin(ET) and endothelin related peptides are present in the blood and plasma ET levels are increased after operation. But the causes of increasing plasma ET levels are not clearly understood. This current study was to investigate the relationship between postoperative pain and endothelin.

Methods: Thirty adult patients, scheduled for upper abdominal operation under general anesthesia, were included. After operation, epidural catheterization was done for postoperative analgesia. Before induction, on complained of pain and 1 hour after analgesics administration, blood samples were obtained to measure plasma ET levels. Plasma ET concentration was determined by radioimmunoassay. Pain score was measured by visual analogue score(VAS). Mean arterial pressure(MAP) and heart rate(HR) were also recorded every sampling time.

Results: There were no significant changes in plasma ET levels at the time before induction versus at the time of the pain complaints and at 1 hour after analgesic administration. Pain score was significantly reduced after epidural analgesia. There was no significant correlations between pain score and plasma ET levels. There were no significant correlation between plasma ET levels and either MAP or HR.

Conclusions: These results indicate that there is lack of relationship between postoperative pain and endothelin.

Key Words: Analgesia: postoperative. Blood: plasma; endothelin. Pain: postoperative.

서 론

모든 수술환자는 수술 후에 통증이 발생한다. 술 후 통증은 정신적인 고통¹⁾은 물론 교감신경계의 활성화에 따른 빈맥, 혈압상승, 전신혈관저항 증가 등

의 심혈관계 변화, 폐활량 및 기능적 잔기량 감소 같은 호흡기계 억제, 장운동 억제나 뇨저류 등의 소화 비뇨생식기계 변화 및 내분비계 등에 영향²⁻⁶⁾을 미침으로써 환자의 술 후 회복을 지연시키게 되고 침상 안정기간 및 입원기간의 연장으로 환자의 경제적, 정신적 및 육체적 손실이 따르게 된다. 따라서 이런 통증을 경감시켜 주는 것이 대단히 중요하다 하겠다. 그러나, 통증전달에 관여하는 물질의 종류가 많기 때문에 통증조절이 간단하지만은 않다. 이런

*본 논문은 전남대학교 병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

물질로는 glutamate, aspartate 같은 흥분성 아미노산⁷⁾과 tachychynin,⁸⁾ calcitonin gene-related peptide(CGRP),⁹⁾ somatostatin¹⁰⁾ 등과 같은 peptides들이 있는데 이들은 척수의 후각에서 통증전달에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이 물질들은 구심섬유에 존재하고 수술적 조작과 같은 유해한 자극 후에 C 섬유로부터 분비되어 척수후각의 신경에 영향을 미치게 된다. 그 외 nitric oxide(NO),¹¹⁾ cholecystokinin,¹²⁾ adenosine,¹³⁾ cholinesterase,¹⁴⁾ cytokines,¹⁵⁾ 및 nerve growth factor(NGF)¹⁶⁾ 등도 통증과 관련이 있다고 한다.

한편, endothelin(ET)은 1988년 Yanagisawa등¹⁷⁾에 의해 돼지의 대동맥 내피세포 배양 부유물에서 발견된 내인성 물질로서 장시간의 강력한 혈관 수축 작용을 나타내는 EDCF(endothelium derived contracting factor)의 일종으로 21개의 아미노산으로 구성된 peptide로 밝혀졌다. ET는 정상인의 혈중내에 존재한다고 하며,¹⁸⁾ 최근 Onizuka등^{19,20)}은 수술 후에 혈중 ET치가 증가한다고 하였으나 그 원인은 아직 밝혀진 바가 없다.

이에 저자들은 수술 후 발생하는 통증과 통증 조절이 ET분비에 어떤 영향을 미치는지를 알아보고자 본 실험을 시행하였다.

대상 및 방법

전남대학교 병원에 입원하여 상복부 수술이 예정된 성인 환자중 남녀 구별 없이 심질환이나 간질환이 없고 미국 마취과학회에서 규정한 환자상태 분류상 제 1, 2급에 속한 30명을 대상으로 시행하였으며 환자특성은 Table 1과 같다.

마취 전처치는 midazolam(Dormicum,[®] 0.07 mg/kg)과 ranitidine hydrochloride(Urantac[®], 100 mg)로 하였다. 마취유도전 요골동맥에 20 gauze 카테타를 거치시켜서 지속적인 혈압 측정, 동맥혈가스분석 및 ET치 측정을 위한 채혈로 사용하였다. 마취 유도는 thio-

pental sodium(4~5 mg/kg)으로 하고 기관내삽관을 위해 succinylcholine(1 mg/kg)을 투여하였다. 근이완제로는 vecuronium bromide를 사용하였으며 마취유도는 enflurane-N₂O-O₂로 하였다. 수술이 종료됨과 동시에 환자를 측와위로 하여 절개 부위의 상단부위와 가장 가까운 척추간 사이에 18 gauze Tuohy 바늘을 이용하여 저항소실법으로 경막외강을 확인하고 경막외강내로 약 4 cm 정도 카테타를 두경부 방향으로 진입시킨 후 카테타를 흡인하여 뇌척수액이나 혈액이 없음을 확인한 후 카테타를 고정하였다. Glycopyrrolate(0.4~0.6 mg)와 pyridostigmine(15~20 mg)을 혼합정주하여 근이완을 역전시키고 환자를 각성시켜 회복실로 옮겼다. 회복실에서 환자가 통증을 호소하면서 제통제를 요구할 때 fentanyl 100 µg을 포함한 0.1% bupivacaine 10 ml를 1회 용량으로 서서히 주입하였다. 통증 호소시 및 제통제 투여후 60분에 visual analogue score(VAS, 0 mm=무통증, 100 mm=가장 심한 통증)를 이용하여 통증정도를 측정하였다.

ET치 측정을 위해 마취유도전, 통증 호소시 및 제통제 투여후 60분에 모든 환자의 요골동맥에서 혈액 5 ml씩을 각각 채혈하였으며 각 채혈시 평균동맥압과 심박수를 측정하였다. 채혈한 혈액은 항응고제인 EDTA와 단백 효소 억제제인 aprotinin을 포함하고 있는 0°C의 polypropylene tube에 옮긴 후 15분간 원심 분리하여 혈장을 분리한 후 분석 시까지 -80°C에 보관하였다. 분석 시에는 냉동된 혈장을 녹인 후 2 ml를 취하여 0.1% trifluoroacetic acid(TFA)로 산성화하여 4°C에서 15분간 원심 분리한 후 60% acetonitrile in 0.1% TFA와 0.1% TFA로 활성화된 Sep-Pak C-18 cartridges(Waters, USA)를 통하여 용출액을 얻은 후, 건조하고 다시 용액을 만들어 방사면역 측정기(Peninsula Laboratories, Belmont, LA, USA)를 이용하여 분석하였다. 모든 자료는 평균값±표준오차로 표시하였으며 통계학적 검증을 위해 repeated measures with ANOVA, unpaired t-test, Wilcoxon signed-rank test 및 Pearson 상관계수 등을 사용하였고 유의수준은 p<0.05로 하였다.

Table 1. Demographic Data

n	Sex(M : F)	Age(yrs)	B.W.(kg)	HT(cm)
30	17 : 13	59±1	61±3	162±2

Values are mean ± SEM.

결 과

마취유도전 혈중 ET치는 평균 3.16 pg/ml였으며 통증 호소시에는 3.21 pg/ml였고 제통제 투여 후 60분

Table 2. Changes in Plasma Endothlein Levels(pg/ml)

Time	1	2	3
	3.16 ± 0.48	3.21 ± 0.34	2.85 ± 0.35

Values are mean ± SEM.

1; before induction, 2, 3; immediately before and 1 hour after analgesics administration

에는 2.85 pg/ml로 서로 유의한 차이는 없었다(Table 2). 성별간에도 유의한 차이는 없었다. 통증호소시의 VAS는 평균 82 mm였으며 통증조절후에는 평균 12 mm로 유의하게 감소하였다($p < 0.001$). 그러나 통증호소시와 통증조절 후의 VAS와 ET간에는 모두 유의한 관계가 없었다($r=0.26$, $r=0.18$).

마취유도전 혈중 ET치와 연령간에는 유의한 관계는 없었다($r=0.04$). 마취유도전 ET치와 평균동맥압($r=0.13$) 및 심박수($r=0.28$)는 유의한 관계가 없었고 통증호소 및 통증조절후의 ET치와 평균동맥압($r=0.18$, $r=0.04$) 및 심박수($r=0.24$, $r=0.22$)도 유의한 관계가 없었다.

고 찰

본 실험결과 수술 후 발생하는 통증은 ET와 관계가 없었다. 즉, 이는 술 후 발생하는 통증이 혈중 ET치 변화에 영향을 없음을 의미한다.

ET는 혈중내에 존재하고 건강한 사람에서의 혈중 ET치는 0.5~5 pg/ml이며, 말초혈관 긴장도를 조절하는 생리적인 조절 기능을 갖고 있다고 알려져 있으며 척수후각에도 존재한다고 하며,^{18,21,22} 수술적 조작 등에 의한 내피세포 손상이나 파괴에 의해서도 생성이 증가된다고 한다.²³ 또한 급성심근경색,²⁴ 간경화²⁵ 및 저산소증²⁶ 등 여러 병태 생리 상태에서 혈중 ET치가 증가한다고 한다. 본 실험은 술 후 통증과 ET와의 관계를 규명하고자 한 실험이었기에 혈중 ET치 증가와 관련된 질환을 가진 환자들은 연구대상에서 제외하였으며 마취중 흡입 산소농도를 50%로 유지시켜 저산소증을 피하였다.

한편 본 실험과 같은 통증과 ET와의 관계에 대한 보고는 거의 없다. Onizuka등^{19,20}은 수술적 조작에 의해 ET분비가 증가된다고 하였으며, 최근 Shira-

kami등²⁷은 소수술시나 마취 중에는 혈중 ET치의 증가가 없으나 대수술 중에는 점차적으로 증가한다고 하였다. Tuominen등²⁸은 수술 및 마취 중에는 혈중 ET치가 증가하지 않으나 수술 후에 증가한다고 하였다. 반면 윤등²⁹은 혈중 ET치는 마취 및 수술에 직접적으로 영향을 받지 않는다고 하였다. ET분비를 증가시킬 수 있는 수술적 조작은 통증을 유발하는 유해한 자극이고 마취는 이런 통증을 감소시키거나 없애준다는 면에서 볼 때 이처럼 다양한 결과는 통증과 ET와의 관계가 아직 규명되지 못하였음을 의미한다.

또한 Raffa등³⁰은 morphine의 두개강내 혹은 척수강내 투여는 ET의 복강내 주입에 의한 통증을 길항한다고 함으로써 ET의 침해(nociceptive) 효과를 보고 하였다. 반면 Nikolov등³¹은 ET를 두개강내 주입 시에 항침해(antinociceptive) 효과를 보고하였는데, 이 효과는 naloxone에 의해서는 길항되지 않고 Ca^{++} 통로차단제에 의해 길항됨으로써 ET의 효과가 내분비성 아편양제제 분비와는 무관하고 Ca^{++} 중재에 의한다고 하였다. D'Amico등³²도 ET의 두개강내 주입 시에 항침해 효과를 보고하였는데 이 효과가 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체 길항제에 의해 예방된다고 함으로써 ET의 작용이 NMDA 수용체와 관련이 있다고 하였다. Kamei등³³은 ET의 척수강내 주입 시에 항침해 효과를 보고하였는데 이 효과가 naloxone, 마약류 수용체의 하나인 δ 수용체 차단제 및 L형 Ca^{++} 통로차단제들에 의해 모두 약화됨으로써 이들 모두가 ET효과와 관련이 있다고 하였다. 그러나 이들 보고 역시 상반된 결과를 나타냄으로써 통증과 ET와의 관계가 아직 확립되지 못하였음을 보여주었다.

한편 수술 후에 발생하는 통증은 스트레스로 작용하여 ET 분비를 증가시키고 이 증가된 ET가 Ca^{++} 통로 개방을 일으키고 dihydropyridine sensitive Ca^{++} 통로를 통해 세포내 Ca^{++} 을 증가시킨다고 하며,^{19,20,34} 또한 C섬유를 지속적으로 활성화시키는 유해한 자극으로 작용하여 일련의 과정을 거쳐 세포내 Ca^{++} 을 증가시키고 세포를 흥분시킨다고 한다.³⁵ 한편 Ca^{++} 통로는 척수신경에서 신경전달 혹은 신경조절 물질분비와 관계가 있다고 한다.³⁶ 따라서 술 후 통증은 세포내 Ca^{++} 을 증가시키고 증가된 Ca^{++} 은 다시 신경전달물질의 분비를 증가시켜 통증을 악화시

키게 된다. 그러므로 저자들은 통증을 조절해줌으로써 ET분비 증가를 약화시킬 수 있을 것으로 기대했으나 본 실험결과 상복부 수술 후 통증이 발생했을 때 혈중 ET치는 수술전과 유의한 차이가 없었고 통증을 조절해 주었을 때도 수술전이나 통증 호소시와 유의한 차이가 없었다. 또한 통증과 ET간에도 유의한 관계가 없었다. 이는 수술 후 발생하는 통증 전달에 ET가 직접 관여하고 있지 않음을 시사한다. 그러나 자극 후 ET 생성과 분비사이에는 시간 간격이 있다고한 Shirakami등²⁷⁾의 보고에 미루어 볼 때 통증조절 시간에 따른 ET 변화 및 통증조절 전후의 혈중 Ca⁺⁺치 측정 등 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

아울러 본 실험에서 혈중 ET치와 혈압 및 심박수 간에는 상관관계가 없었다. 이는 ET가 말초 혈관 긴장도를 조절함으로써 심혈관 기능을 조절하지만 이 조절작용이 단시간보다는 장시간에 걸쳐 이루어지고 있음을 시사한다. 또한 본 실험결과 ET치는 전신 혈관 수축을 일으킬 수 있는 농도보다 낮았기 때문에 평균 동맥압과 심박수에 대한 ET의 영향이 없었을 것으로 사료된다.

이상의 결과로 상복부 수술직후 발생하는 통증과 ET간에는 관계가 없는 듯 하지만 본 연구가 수술 직후 짧은 기간 동안의 변화를 관찰한 결과이므로 통증이 ET에 미치는 영향에 대해서는 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Miller RD: Anesthesia. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 2327-44.
- 2) Duggan J, Drummond GBF: Activity of lower intercostal and abdominal muscle after upper abdominal surgery in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 852-5.
- 3) Sprung J, Cheng EY, Rodante JR: Mechanism producing respiratory insufficiency after abdominal surgery. Pain vs diaphragm dysfunction. *Anesth Analg* 1990; 70: S388.
- 4) Modig J: Thromboembolism and blood loss: continuous epidural vs general anesthesia with controlled ventilation. *Reg Anaesth* 1982; 7: S84.
- 5) Bonica JJ: The management of pain. 2nd ed. Pennsylvania, Lea & Febiger. 1990, pp 1368-92.
- 6) Kehlet H: Surgical stress: the role of pain and anal-

- gesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-95.
- 7) Headley PM, Grillner S: Excitatory amino-acids and synaptic transmission: the evidence for a physiological function. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 205-11.
- 8) Levine JD, Fields HL, Basbaum AI: Peptides and the primary afferent nociceptor. *J Neurosci* 1993; 13: 2273-86.
- 9) Schaible HG, Hope PJ, Lang CW, Duggan AW: Calcitonin gene related peptide causes intraspinal spreading of substance P released by peripheral stimulation. *Eur J Neurosci* 1992; 4: 750-7.
- 10) Mollenholt P, Post C, Rawal N, Freedman J, Hokfelt T, Paulsson I: Antinociceptive and neurotoxic actions of somatostatin in rat spinal cord after intrathecal administration. *Pain* 1988; 32: 95-105.
- 11) McQuay HJ, Dickenson AH: Implications of nervous system plasticity for pain management. *Anaesthesia* 1990; 45: 101-2.
- 12) Stanfa LC, Dickenson AH, Xu X-J, Wiesenfeld-Hallin Z: Cholecystokinin and morphine analgesia: variations on a theme. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 65-6.
- 13) Karlsten R, Post C, Hide I, Daly JW: The antinociceptive effect of intrathecally administered adenosine analogs in mice correlates with the affinity for the A1-adenosine receptor. *Neurosci Lett* 1991; 121: 267-70.
- 14) Bouaziz H, Tong C, Eisennach JC: Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesth Analg* 1995; 80: 1140-4.
- 15) Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, Poole S: Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature* 1988; 334: 698-700.
- 16) Petty BG, Cornblath DR, Adornato BT, Chaudhury V, Flexner C, Wachsman M, et al: The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects. *Ann Neurol* 1994; 36: 244-6.
- 17) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-15.
- 18) Karwatowska-Prokopczuk E, Wennmalm A: Endothelium-derived constricting factor(s): the last novelty - endothelin. *Clin Physiol* 1990; 10: 113-21.
- 19) Onizuka M, Miyauchi T, Mitsui K, Suzuki N, Masaki T, Goto K, et al: Endothelin-1 mediates regional blood flow during and after pulmonary operations. *J Thorac Cardiovas Surg* 1992; 104: 1697-701.

- 20) Onizuka M, Miyauchi T, Mitsui K, Suzuki N, Ueno H, Goto K, et al: Plasma levels of endothelin-1 and thrombin-antithrombin III complex in patients undergoing open chest operations. *J Thorac Cardiovas Surg* 1993; 105: 559-60.
- 21) Yoshizawa T, Kimura S, Kanazawa I, Uchiyama Y, Yanagisawa M, Masaki T: Endothelin localizes in the dorsal horn and acts on the spinal neurons: possible involvement of dihydropyridine-sensitive calcium channels and substance P release. *Neurosci Lett* 1989; 102: 179-84.
- 22) Haynes WG, Webb DJ: Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 1994; 344: 852-4.
- 23) Masaki T, Yanagisawa M, Goto K: Physiology and pharmacology of endothelins. *Med Res Rev* 1992; 12: 391-421.
- 24) Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, Sugishita Y, Suzuki N, Fujino M, et al: Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 2: 53-4.
- 25) Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K: Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1774-8.
- 26) Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV: Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991; 88: 1054-7.
- 27) Shirakami G, Magaribuchi T, Shingu K, Saito Y, O'higashi T, Nakao K, et al: Effects of anesthesia and surgery on plasma endothelin levels. *Anesth Analg* 1995; 80: 449-53.
- 28) Tuominen HP, Svartling NE, Tikkanen IT, Saijonmaa O, Asko-Seljavaara S: Perioperative plasma endothelin-1 concentrations and vasoconstriction during prolonged plastic surgical procedures. *Br J Anaesth* 1995; 74: 661-6.
- 29) 윤명하, 임응모, 이현정: 혈장 endothelin에 대한 마취 및 수술의 영향. *전남대의잡지* 1996; 32: 159-64.
- 30) Raffa RB, Schupsky JJ, Martinez RP, Jacoby HI: Endothelin-1-induced nociception. *Life Sci* 1991; 49: PL61-5.
- 31) Nikolov R, Maslarova J, Semkova I, Moyanova S: Intracerebroventricular endothelin-1(ET-1) produces Ca^{2+} -mediated antinociception in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1992; 14: 229-33.
- 32) D'Amico M, Berrino L, Maione S, Filippelli A, Novellis VD, Rossi F: Endothelin-1 in periaqueductal gray area of mice induces analgesia via glutamatergic receptors. *Pain* 1996; 65: 205-9.
- 33) Kamei J, Hitosugi H, Kawashima N, Misawa M, Kasuya Y: Antinociceptive effects of intrathecally administered endothelin-1 in mice. *Neurosci Lett* 1993; 153: 69-72.
- 34) Goto K, Kasuya Y, Matsuki N, Takuwa Y, Kurihara H, Ishikawa T, et al: Endothelin activates the dihydropyridine-sensitive, voltage-dependent Ca^{++} channel in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3915-8.
- 35) Coderre TJ: The role of excitatory amino acid receptors and intracellular messengers in persistent nociception after tissue injury in rats. *Mol Neurobiol* 1993; 7: 229-46.
- 36) Perney TM, Hirning LD, Leeman SE, Miller RJ: Multiple calcium channels mediated neurotransmitter release from peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6656-9.