제왕절개술후 통증치료시 지속적 경막외 국소마취제와 Tramadol의 병용투여의 효과

건국대학교 의과대학 마취과학교실

강 포 순·조 재 군

= Abstract =

Continuous Epidural Infusion of Bupivacaine with Tramadol for Post-Cesarean Analgesia

Po soon Kang, M.D. and **Jae Kun Cho**, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine,
Konkook University, Choongju, Korea

Background: Tramadol administered epidurally is known to have one-thirtieth the potency of morphine for treatment of pain following abdominal surgery. We designed a prospective, randomized, controlled study to evaluate the analgesic efficacy and safety of combined epidural infusion of bupivacaine and tramadol with 2-day infusor as ompared to bupivacaine and morphine combined epidural infusion.

Methods: Sixty healthy women scheduled for Cesarean delivery were assigned randomly in double-blind fashion: Group 1 (n=20) were given a mixture of morphine 10 mg(1 ml), 0.5% bupivacaine 40 ml and normal saline(NS) 40 ml; Group 2(n=20) a mixture of tramadol 300 mg(6 ml), 0.5% bupivacaine 40 ml and NS 54 ml; Group 3(n=20) or a mixture of tramadol 500 mg(10 ml), 0.5% bupivacaine 50 ml and NS 50 ml, of continuous dose via epidural route following 1% lidocaine 6 ml as bolus dose for 48 hours postoperatively. We evaluated the analgesic efficacy and side effects of these three groups using visual analogue pain scale (VAPS) and verbal rating scale (VRS).

Results: VAPS of group 1 and 3 were lower than group 2, and VAPS of group 1 was lower than group 3(12, 24, 36, 48 hours). VRS of group 1 and 3 were lower than group 2 (12, 24, 36 hours). There were incidences of pruritus was 16 patients in group 1.

Conclusions: Tramadol does possess the analgesia effect of morphine, but has the added analgesia following increment. Further research to determine the most effective administration method and reguired dosage of tramadol is further needed.

Key Words: Analgesia, postoperative: epidural. Analgesics: morphine; tramadol; bupivacaine.

서 론

수술후 통증을 완화하여 환자의 통증에 의한 스트레스를 감소시켜 보다 나은 수술후 결과를 얻기 위하여 최근에는 정맥내 혹은 경막외강에 지속적 비마약성 진통제와 아편양제제를 혹은 국소마취제와 아편양제제를 혼합투여하는 방법이 많이 이용되고 있다. 국소마취제와 아편양제제의 지속적 경막외 병용투여는 진통효과를 증가시키고 부작용을 감소

*1996년도 건국대학교 학술진흥처 연구비 지원에 의한 논문임.

시킨다.[1~3] Tramadol은 통증경로의 하행억제회로에 관여하는 serotonin과 noradrenalin의 재섭취를 억제하여 통증의 신경전달변형을 일으키고 또한 선택적으로 아편양제제 μ수용체에 작용하는 중추성 진통제[4,5]로 정주[6]시 morphine의 1/10, 경막외투여[7]시 morphine의 1/30 역가를 나타내는 것으로 보고 되어있다. 이에 본 연구는 경막외 tramadol 단독투여에 대한 연구는 있으나[8~10] 국소마취제와 병용투여에 대한 연구는 미비하여 국소마취제인 bupivacaine을 morphine 또는 tramadol과 각각 혼합하여 2-day infusor를 통한 지속적 경막외 투여한 후 morphine과 같은 정도의 진통작용을 갖는지와 투여에 따르는 부작용을 관찰하였다.

대상 및 방법

본원 산부인과에서 제왕절개술을 받은 산모중 미국 마취과학회 신체분류 1급에 해당하는 환자 60명을 대상으로 하였고 본 연구의 목적과 방법에 대하여 설명후 동의를 구하였다. 무작위로 추출하여 1군(20명)은 대조군으로 morphine 10 mg(1 ml), 0.5% bupivacaine 40 ml와 생리식염수 59 ml, 2군(20명) 및 3군(20명)은 실험군으로 각각 tramadol 300 mg(6 ml), 0.5% bupivacaine 40 ml와 생리식염수 54 ml 그리고 tramadol 500 mg(10 ml), 0.5% bupivacaine 40 ml와 생리식염수 50 ml 혼합하고 2-day infusor(Homepump, I-Flow, USA)를 이용하여 경막외강에 투여하였다. 세군 모두 마취유도전 산모들이 좌측와위를 취하게 한 다음 T12~L1추간공을 통해 17 또는 18G Tuohy needle로 천자하고 저항소실법을 이용하여 경막외강을 확인후 18G 경막외 카테터를 두경부를 향하여 삽입시켰으며 카테터 끝부분이 경막외강으로 3~3.5 cm 삽입되도록 고정시켰다. 주사기를 이용한 흡입방법으로 혈액이나 뇌척수액이 유출되지 않는 것을 확인하였고 1% lidocaine 4 ml와 1 : 20만 epinephrine 주사로 경막외강임을 다시 확인하였다. 마취 전투약으로 수술 1시간전에 glycopyrrolate 0.2 mg을 근주하였고 전신 마취유도는 thiopental sodium 250 mg과 succinylcholine 0.9 mg/kg을 정주후 기관내 삽관을 실시하고 근이완제로 vecuronium 4 mg을 정주하였고 필요에 따라 추가로 1 mg씩 투여하였다. 마취유지는 분만 전에는 1 vol% enflurane, N_2O(2 L/min), O_2(3 L/min)로 하였고 분만 후에는 O_2의 양을 2 L/min로 감하였다. 분시호흡량은 호기말 이산화탄소 분압이 30~40 mmHg 유지되도록 조절호흡을 실시하였다. 피하조직을 봉합하기 직전 1% lidocaine 6 ml를 카테터를 통하여 주입한 후 카테터에 2 ml/hr의 속도로 지속적으로 주입되는 2-day infusor를 연결하고 술후 3, 6, 12, 24, 36, 48 시간에 통증정도는 이중맹검법으로 동일한 관찰자가 visual analogue pain score (VAPS. 0점; 통증이 전혀 없는 편안한 상태, 10점; 도저히 참을 수 없는 정도의 통증) 및 verbal rating score (VRS. 1점; 환자가 통증이 없다고 말할 때, 5점; 통증이 참을 수 없을 정도라고 말할 때)을 이용하여 평가하였다. 또한 동맥혈압, 맥박수 및 호흡수를 술전과 술후 상기시간에 측정하였는데 동맥혈압과 맥박수는 디지털형 혈압측정기(UA767, A & D, Japan)를 이용하여 측정하였다. 부작용으로는 소양증, 오심, 구토, 호흡저하, 어지러움, 등을 관찰하였으며 소양증은 5단계(no, mild, moderate, severe, intractable)로 평가하였으며 호흡저하는 맥박산소측정기(Biox 3740, Ohmeda, USA)를 이용하여 동맥혈

Table 1. Demographic Data

	Group 1(n=20) B + M (10)	Group 2(n=20) B + T (300)	Group3(n=20) B + T (500)
Age (yrs)	28.7±3.5	29.3±3.6	29.2±3.4
Weight (Kg)	70.6±12.5	65.9±10.1	66.7±6.5
Height (Cm)	158.3±12.5	157.0±4.4	158.0±5.0
OP time (min)	54.2±3.1	52.5±4.7	51.9±4.0

Values are mean±SD

B; bupivacaine, M(10); morphine(10 mg), T(300); tramadol 300 mg, T(500); tramadol 500 mg

산소포화도가 94% 이하일 때 경보울림이 일어나도록 하였다. 모든 통계는 평균과 표준편차로 나타내었고, 통계분석은 SAS 6.12 프로그램을 이용하여 unpaired t-test, ANOVA, Duncan 분석법을 이용하여 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

연령, 신장, 체중, 수술시간은 각 군간 유의한 차이가 없었다(Table 1). 동맥혈압, 맥박수와 호흡수는 군내 및 군간 유의한 변화는 없었다. VAPS 통증점수는 술후 12, 24, 36, 48 시간 관찰에서 1군 및 3군은 2군보다, 1군은 3군보다 유의한 감소를 나타내었다($P<0.05$)(Table 2). VRS 통증 점수는 술후 12, 24, 36시간 관찰에서 1군 및 3군이 2군보다 유의한 감소를 나타냈다($p<0.05$)(Table 3). 부작용중 소양증은 1군에서 mild 12명, moderate 4명이 발생하였으나 치료를 요하지는 않았고 2군 및 3군에서는 발생하지 않았다(Table 4). 그 외의 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

술후 통증완화를 위하여 지속적 경막외투여법이 널리 사용되고 있다. 아편양제제와 국소마취제의 혼합투여는 전자는 척수후각의 교양질에 존재하는 아편수용체에 직접 작용하여 통증전달을 차단하고[11] 후자는 신경근에 작용하여 각각을 사용할 때보다

Table 2. Visual Analogue Pain Score

Hour	Group 1(n=20) B + M (10)	Group 2(n=20) B + T (300)	Group 3(n=20) B + T (500)
3 hr	3.00±0.46	2.85±1.18	2.90±0.72
6 hr	2.50±0.51	3.05±1.57	2.80±0.77
12 hr	1.80±0.77††	2.95±1.35	2.10±0.55†
24 hr	1.10±0.85††	2.60±1.23	1.80±0.61†
36 hr	0.60±0.50††	2.50±0.95	1.50±0.83†
48 hr	0.50±0.51††	2.30±0.80	1.50±0.82†

Values are mean±SD
B; bupivacaine, M(10); morphine(10 mg), T(300); tramadol 300 mg, T(500); tramadol 500 mg
†: $P<0.05$ compared with the corresponding value of group 2, †: $P<0.05$ compared with the corresponding value of group 3

Table 3. Verbal Rating Score

Hour	Group 1(n=20) B + M (10)	Group 2(n=20) B + T (300)	Group 3(n=20) B + T (500)
3 hr	1.85±0.41	1.95±0.60	1.80±0.41
6 hr	1.70±0.47	1.60±0.99	1.50±0.51
12 hr	1.20±0.51†	1.55±1.00	1.10±0.30†
24 hr	1.00†	1.30±0.66	1.00†
36 hr	1.00†	1.25±0.44	1.00†
48 hr	1.00	1.25±0.72	1.00

Values are mean±SD
B; bupivacaine, M(10); morphine(10 mg), T(300); tramadol 300 mg, T(500); tramadol 500 mg
†: $P < 0.05$ compared with the corresponding value of group 2

Table 4. Incidence of Pruritus

	Number (%)		
	Group 1(n=20) B + M (10)	Group 2(n=20) B + T (300)	Group 3(n=20) B + T (500)
Mild	12(60%)	0	0
Moderate	4(20%)	0	0

B; bupivacaine, M(10); morphine(10 mg), T(300); tramadol 300 mg, T(500); tramadol 500 mg

진통효과가 우수하며 적은 부작용을 갖는 것으로 알려져 있다.[1,12~14] 따라서 국소마취제와 아편양제제의 혼합투여시 효과적인 진통작용과 최소한의 부작용을 나타낼 뿐만 아니라 약제의 투여량을 감소시킬 수 있다.[3,15] Tramadol의 진통효과는 serotonin과 noradrenalin의 재섭취를 억제시켜 통증의 신경전달을 변형시킬 뿐만 아니라 아편양제제의 μ수용체에 선택적으로 작용하여 진통효과를 갖는 것으로 알려져 있는데, 그 근거로 Raffa등[5]은 α_2-adrenoceptor차단제인 yohimbine과 serotonin 길항제인 ritanserine은 쥐의 척수강내 투여한 tramadol의 진통작용을 감소시켰다고 보고하였고 Kayser등[16,17]은 관절염을 앓는 쥐에게 tramadol을 투여하고 naloxone을 투여하면 진통효과가 일부분 감소되지만 α_2-adrenoceptor 길항제인 yohimbine이나 idazoxan을 혼합투여하면 진통효과가 거의 없어진다고 보고하였다. Fu등[8]은 복부 및 흉부수술후 통증완화를 위하여 경막외강에 tramadol 25 mg, 50 mg, 75 mg을 투여한 결과 50 mg과 75 mg투여의 VAPS는 동일 시간대에 비슷한 결과를 보였으며 진통시간은 평균 12시간과 11.3시간으로 비슷하다고 보고하였으며, Baraka등[10]은 복부수술후 통증완화를 위하여 경막외강에 morphine 4 mg과 tramadol 100 mg을 투여한 후 24시간 관찰 결과 비슷한 통증점수를 보여 주었다고 하였다. 또한 Delilkan등[9]은 복부수술후 통증완화를 위하여 간헐적인 경막외 투여로 tramadol 100 mg이 tramadol 50 mg이나 0.25% bupivacaine 10 ml 투여보다 더 효과적이라고 하였다. 본 연구에서 경막외 투여시 tramadol의 역가가 morphine의 1/30 이라고 알려져 있으며 morphine과 bupivacaine을 혼합하여 지속적으로 경막외강에 주입하는 방법이 진통효과의 상승작용이 있다고 보고[13]되어 morphine 10 mg과 같은 역가의 tramadol 300 mg을 사용하였으나 morphine보다 진통효과가 낮은 결과를 보였으며 tramadol 500 mg이 비슷한 진통효과를 보였다. Morphine투여에 따르는 부작용중 소양증은 본 연구에서 80%로 백금철등[18]은 88%, 이종석등[19]은 70%, Scott등[20]은 10.3%로 본 연구에서 비교적 높았는데 치료를 요하지는 않았다. Tramadol 300 mg군과 Tramadol 500 mg군에서는 0%이었으나 Baraka등[10]은 tramadol 10 mg을 bolus로 투여하였을 때 10%에서 소양증이 발생하였다고 보고하였다. 오심 및 구토는 모든 군에서 발생하지 않은 것으로 나타났는데 아편양제제 사용후 오심은 Baraka등[10]은 40%, 백금철등[18]은 21.6%, 이종석등[19]은 0%, Scott등[20]은 4.8%, 이향주등[21]은 63%로 다양한 보고가 있으며 구토는 백금철등[18]은 11.4%, 이향주등[21]은 27%에서 발생하였다고 보고하였는데 본 연구에서 오심 및 구토는 발생하지 않았다. Tramadol 투여후 발생한 오심 및 구토는 Fu등[8]은 75 mg투여군에서 13.3%, 25 mg 투여군에서 20%라 하였고, Baraka등[10]은 20%라고 하였다. 그리고 Delilkan과 Vijayan[9]은 50%에서 발생하였다고 하였으나 본 연구에서 발생하지 않은 것은 오심 및 구토의 발생기전인 내장으로 부터 오는 감각이나 미주신경작용의 증가, 혹은 혈장 및 뇌척수액내 약물 농도증가로 인한 화학수용체 유발영역이나 구토중추가 자극되어 발생할 수 있다는 보고[22]를 고려할 때 시간당 약 6~10 mg의 지속적 투여가 진통효과는 있지만 오심과 구토를 발생시킬 정도의 혈중 혹은 뇌척수액내 농도에 도달되지 않은 것으로 생각될 수 있으나 보다 많은 경험이 필요할 것이다. 부작용중 호흡저하는 본 연구에서 분당 호흡수는 18회에서 20회 사이로 군간 및 군내 유의한 변화는 없었고 동맥혈 산소포화도가 94%이하로 떨어진 경우도 없었다. 그러나 동맥혈 산소분

압을 측정하였다면 세 군간 유의한 차이를 보였을 가능성은 있다. Baraka등[10]의 보고에 의하면 호흡수와 동맥혈 이산화탄소분압의 차이는 없었으나 동맥혈 산소분압은 morphine 투여군에서 투여 10시간후 72.8±10.3 mmHg로 유의한 변화를 보였다고 하였고 tramadol 투여군에서는 유의한 변화가 없었다고 하였다. 이는 tramadol이 morphine 보다 μ수용체에 대한 작용이 작기 때문일 것으로 생각된다. Fu등[8]은 소갈증이 tramadol 25 mg 투여군에서 13%, 75 mg 투여군에서 28% 발생하였다고 보고하였으며 어지러움 증상도 20%와 21% 발생하였다고 보고하였으나 본 연구에서는 발생하지 않았다. 본 연구 세군 모두에서 유의한 혈압 및 맥박수 변화를 보이지 않았는데 morphine과 bupivacaine을 경막외강에 혼합투여시 저혈압이 발생할 수 있다는 보고[13,23]와 비교할 때 투여한 bupivacaine양의 차이일 것으로 생각되며 Fu등,[8] Delilkan과 Vijayan[9]도 경막외강에 tramadol 투여는 혈압 및 맥박수에 영향을 미치지 않는다고 하였다. 결론적으로 동일역가량의 tramadol은 bupivacaine과 혼합하여 지속적으로 경막외 투여시 morphine 과 같은 정도의 술후 진통효과는 나타내지 않았으며 투여량 증가에 의한 상가의 진통효과는 있는 것으로 보인다. 또한 tramadol 투여군에서 비록 표본수는 크지 않으나 부작용이 없는 것으로 보아 500 mg을 혼합하여 사용하는 것이 유용할 것으로 생각되나 투여량 및 투여방법과 투여에 따르는 부작용에 대한 더욱 많은 연구가 있어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1) Longnecker DE, Murphy FL: Introduction to anesthesia. 9th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1997, pp462.
2) 하한수, 박영철, 김해규, 백승완, 정규섭: 경막외 몰핀 단독투여와 국소마취제 혼주가 술후 진통효과에 미치는 영향. 대한통증학회지 1994; 7: 188-92.
3) Hjortso NC, Lund C, Mogensen T, Bigler D, Kehlet H: Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. Anesth Analg 1986; 65: 1033-6.
4) Driessen B, Reimann W: Interaction of the central analgesics, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. Br J Pharmacol 1992; 105: 147-51.
5) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. J Pharm Exp Ther 1992; 260: 275-85.
6) Lehmann KA, Kratzenberg U, Schroeder-Bark B, Horrichs-Haermeyer G: Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. Clin J Pain 1990; 6: 212-20.
7) Lee CR, McTavish D, Sorkin EM: Tramadol - a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs 1993; 46: 313-40.
8) Fu YP, Chan KH, Lee TK, Chang JC, Daiy YP, Lee TY: Epidural tramadol for postoperative pain relief. Acta Anesth 1991; 29: 648-52.
9) Delilkan AE, Vijayan R: Epidural tramadol for postoperative pain relief. Anaesthesia 1993; 48: 328-31.
10) Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A: A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. Can J Anaesth 1993; 40: 308-13.
11) Behar M, Olshwang D, Magora F, Davidson JT: Epidural morphine in treatment of pain. Lancet 1979; 1: 527-9.
12) Waldman SD, Winnie AP: Interventional pain management. 1st ed. Philadelphia, WB Saunders. 1996, pp432-3.
13) Cullen ML, Staren ED, El-Ganzouri A, Logas WG, Ivankovich AD, Economou SG: Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations: a randomized, prospective, double blind study. Surgery 1985; 98: 718-26.
14) Logas WG, El-Baz N, El-Ganzouri A, Cullen M, Staren E, Faber LP, et al: Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy: a randomized prospective study. Anesthesiology 1987; 67: 787-91.
15) Akerman B, Arwestrom E, Post C: Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. Anesth Analg 1988; 67: 943-8.
16) Kayser V, Besson JM, Guilbaud G: Effects of the analgesic agent tramadol in normal and arthritic rats: comparison with the effects of different opioids, including tolerance and cross-tolerance to morphine. Eur J Pharmcol 1991; 195: 37-45.
17) Kayser V, Besson JM, Guilbaud G: Evidence for a

noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. Eur J Pharmacol 1992; 224: 83.

18) 백금철, 김상현, 김기성: 제왕절개술후 통증치료를 위한 지속적 경막외 morphine-bupivacaine 주입법과 정맥내 nalbuphine 주입법의 진통효과와 부작용의 비교. 대한통증학회지 1997; 19(2): 196-202.

19) 이종석, 이윤우, 윤덕미, 남용택, 송근호: 제왕절개술후 자가진통법을 이용한 정맥내 nalbuphine은 경막외 morphine과 bupivacaine 혼합제를 대치할 수 있나? 대한통증학회지 1997; 10(1): 34-41.

20) Scott DA, Beilby DSN, McClymont C: Postoperative analgesia using epidural infusions of fentanyl with bupivacaine. a prospective analysis of 1,014 patients. Anesthesiology 1995; 83: 727-37.

21) 이향주, 이강창, 김태요: 마약성 진통제 morphine, fentanyl과 ketorolac trimethamine, droperidol의 혼합정주에 의한 술후 통증치료. 대한마취과학회지 1995; 29: 531-8.

22) Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates. Pain 1988; 33: 149-60.

23) De Leon-Casasola OA, Parker B, Lema MJ, Harrison P, Massey J: Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Anesthesiology 1994; 81: 368-75.