

Fentanyl 첩포를 이용한 제왕절개술후 통증 조절

인하대학교 의과대학 마취과학교실

이종철 · 김태정 · 한정욱 · 임현경 · 송장호
이흥식 · 차영덕 · 박동호 · 이성근

= Abstract =

Postoperative Pain Control after Cesarean Section with Transdermal Fentanyl Patch

Jong Cheol Lee, M.D., Tae Jung Kim, M.D., Jeong Uk Han, M.D.
Hyun Kyoung Lim, M.D., Jang Ho Song, M.D., Hong Sik Lee, M.D.
Young Deog Cha, M.D., Dong Ho Park, M.D., and Sung Keun Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Background: Transdermal fentanyl patch (TDFP) is a simple, noninvasive analgesic with continuous effect. The aim of this study was to evaluate the postoperative analgesic effect of TDFP.

Methods: Sixty healthy patients undergoing cesarean section were divided into 3 groups. Postoperative pain was controlled with different methods; Group I: application of TDFP-25 $\mu\text{g/hr}$, Group II: intramuscular injection of ketoprofen; Group III: continuous epidural block. Pain scores (numerical rating scale, NRS), number of patients who needed additive ketoprofen injections and side effects were recorded at 8, 20, 32, 44 hours postoperatively.

Results: There was no significant difference in pain score between Group I and Group II. The numbers of patients who need additive ketoprofen injections were lower in group I than group II. Pruritis (25%), nausea/vomiting (10%), leg numbness (40%) was experienced in group III, but not in Group I & II.

Conclusions: TDFP-25 $\mu\text{g/hr}$ for postoperative pain control is simpler and more convenient than intramuscular injection of analgesics.

Key Words: Analgesia: intramuscular; transdermal delivery. Analgesics: fentanyl; ketoprofen; morphine. Pain: postoperative.

서 론

수술후 통증은 교감신경 항진, 호흡기능 억제, 소

화기계·비뇨기계 및 내분비계 등의 변화를 초래하는데 적절한 술후 통증 치료로 이러한 생리학적 변화를 줄일 수 있고 조기 보행을 가능케하며 빠른 회복도 기대할 수 있다.¹⁻⁵⁾

통증에 대한 관심이 높아짐에 따라 술후 통증 관리 방법도 다양해졌으며, 대부분 자동약물 주입기나 통증자가조절장치를 이용하여 정맥이나 경막외강내에 약물을 지속적으로 주입하여 통증을 조절하고 있다.⁶⁾ 그러나 경제적인 이유 등으로 시술을 원하지

책임저자 : 이성근, 인천광역시 중구 신흥 3가 7-206
인하대학교 의과대학 마취과학교실
우편번호: 400-103
Tel: 032-890-3968, Fax: 032-881-2477

이 논문은 1996년도 교내 연구비로 쓰여진 것임.

않는 경우에 진통제의 근주로 통증을 관리하는데, 이는 진통제의 투여가 통증을 호소하는 시간보다 훨씬 늦을 수 있고,⁷⁾ 투여 자체로 인한 통증이 유발되며 약제의 혈장내 농도 변화가 심하고 술후 균등한 혈액 순환이 되지않을 경우에는 불규칙하게 흡수되는 단점이 있다.^{8,9)}

최근에 투여가 간편하고 비침습적이며 지속적인 진통효과를 나타낼 수 있는 경피적 fentanyl 첩포 (transdermal fentanyl patch, TDFP; Duragesic®, Janssen pharmaceutical, USA)가 개발되어 암성 통증이나 술후 통증 관리에 이용되고 있다.¹⁰⁻¹⁴⁾

본 연구는 제왕절개술후 통증 관리를 위해 마약에 노출되지 않은 환자의 최초 권장량인 TDFP-25 µg/hr 를 사용하여 그 효과와 부작용을 알아보고, 지속적 경막의 투여 및 간헐적 진통제의 근주와 비교하여 그 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

전신 마취하에서 제왕절개술을 시행받은 미국마취 과학회 신체등급 분류 1, 2급에 속하는 건강한 산모 60명을 대상으로 하였으며 마약 사용의 기왕력이 있는 환자는 제외하였다.

Thiopental sodium 4~5 mg/kg과 succinylcholine 1 mg/kg을 사용하여 마취를 유도하였고 태아 분만시까지 enflurane-O₂-N₂O를 사용하여 마취를 유지하였으며 지속적인 근이완을 위하여 vecuronium 0.1 mg/kg을 사용하였다. 태아 분만 후에는 enflurane 대신 midazolam (Dormicum®, 한국로슈) 3 mg, nalbuphine (Nubain®, 제일약품) 10 mg을 정주하여 마취 유지를 하였다.

술후 통증 조절을 위해 I군에서는 마취 유도후 TDFP-25 µg/hr를 환자의 앞가슴에 부착하였고, II군에서는 술후 병동에 올라가서 ketoprofen (profenid®, 한국몽프랑로라) 100 mg 근주후 12시간 간격으로 ketoprofen 100 mg을 근주하였으며, III군에서는 전신 마취 시행전에 저항소실법으로 경막외강을 확인하고 L₂₋₃ 추간에 도관을 삽입하고 복막 봉합시 경막외 도관을 통해 morphine 3 mg과 0.167% bupivacaine 15 ml를 주입한 다음 morphine 7 mg과 0.125% bupivacaine 100 ml를 혼합한 2일용 자동약물 주입기(Baxter Two Day Infusor: 2 ml/hr)를 연결하였다. 그리고

모든 환자에서 통증을 호소하여 추가적인 진통제를 원할 경우에 ketoprofen 100 mg을 근주하였다. 각 군간의 평균연령, 체중 그리고 신장에서는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

통증 점수, 진통제 투여 환자수, 부작용의 조사는 첩포의 효과가 나타나는 부착후 8시간부터 시작하여 12시간 간격인 술후 20시간, 32시간, 44시간에 환자를 방문하여 조사하였다. 통증점수는 numerical rating scale (NRS)을 이용하여 전혀 통증이 없을 때를 0으로 표시하고 참을 수 없는 최고의 통증을 100으로 표시하였다. 부작용으로 소양증, 구역 및 구토, 다리저림 등을 조사하였다.

자료의 통계학적 검증은 NRS를 이용한 통증 점수는 ONE WAY ANOVA를 이용하였으며, 추가적인 진통제 투여 환자수와 부작용 발생에 대해서는 Pearson's chi-square test, Fisher's exact test를 하여 P<0.05일 때 통계학적으로 유의있는 것으로 판정하였다.

Table 1. Demographic Data

	Group I	Group II	Group III
Age (years)	29.1±2.6	30.3±2.9	28.9±2.4
Weight (kg)	67.4±7.9	66.8±8.4	66.5±7.7
Height (cm)	157.0±8.1	156.4±5.2	157.1±6.4

Values are expressed as mean±SD. There were no significant differences among three groups.

Table 2. The Pain Scores (NRS)

Postop. hrs	Group I	Group II	Group III
8	55.2±4.7	44.0±4.8	19.0±1.2*†
20	44.7±5.1	34.5±3.9	13.5±1.3*†
32	34.7±4.1	30.5±4.1	11.0±1.0*†
44	24.2±2.9	24.0±3.6	10.0±0.7*†

Values are expressed as mean±SD. Postop. hrs: postoperative hours., NRS: numerical rating scale. There were significant differences between group I and group III, group II and group III. *: P<0.05 between group I and III †: P<0.05 between group II and III

결 과 고 찰

수술후 NRS에 의한 통증 점수는 술후 8시간, 20 시간에서 I군이 II군보다 10 정도 높았으나 I군과 II군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았으며 III군은 I군과 II군에 비해 각 시간대에서 통계학적으로 유의하게 낮았다(Table 2).

진통제 투여 환자수는 I군에서는 7명, 4명, 0명, 0명이고 II군에서는 20명, 20명, 15명, 6명이며 III군에서는 추가적인 진통제 투여가 없었다(Table 3).

부작용은 I군과 II군에서는 발생하지 않았고 III군에서는 진통 효과가 우수했던 반면 소양증 5명, 구역/구토 2명, 다리저림 8명이 있었다(Table 4).

Table 3. The Number of Patients Who Need Additive Ketoprofen Injection

Postop. hrs	Group I (%)	Group II (%)	Group III (%)
8	7 (35)*	20 (100)	0 (0)†‡
20	4 (20)*	20 (100)	0 (0)‡
32	0 (0)	15 (75)	0 (0)‡
44	0 (0)	6 (30)	0 (0)‡

Postop. hrs: postoperative hours.
Additive analgesics were needed in early stage of group I. The numbers of injection of ketoprofen were decreased with time.

*: P<0.05 between group I and II
‡: P<0.05 between group I and III
‡: P<0.05 between group II and III

Table 4. The Incidence of Side Effects

	Group I	Group II	Group III
Pruritis	0	0	5*†
Nausea/Vomiting	0	0	2
Leg numbness	0	0	8*†

There were no special side effects in group I and II.
*: P<0.05 between group I and III
†: P<0.05 between group II and III

경피적 약물 투여의 장점은 투여가 간편하면서도 혈중 약물 농도의 변화폭이 적기 때문에 혈중 약물 농도가 치료 농도 이상이나 이하에 이르는 기회가 적고 지속적인 효과를 나타내는 것이다. Fentanyl은 낮은 분자량과 높은 지용성으로 흡수가 용이하여 경피적 약물 투여법으로 가장 먼저 사용된 아편양 제제이며, 동량을 정맥 투여했을 때와 진통 효과는 같지만 작용 발현 시간이 느린만큼 부작용도 서서히 나타난다.

TDFP는 1987년 Sebel등¹⁵⁾에 의해 통증 조절에 이용될 가능성이 처음 보고된 이후 만성 암성통증 및 급성 술후 통증 치료에 사용되다가 1994년 분당 8회 미만의 저환기증과 이로 인한 사망의 보고로 인하여 급성 통증이나 외래 수술환자를 포함한 술후 통증에서의 사용을 제한하였다(Duragesic (fentanyl transdermal system) CII package insert. Titusville, NJ, Janssen pharmaceutica, January 1994). 그러나 술후 통증 조절로 TDFP를 이용한 대부분의 연구에서 pethidine, morphine 등을^{11,16,17)} 병용 투여하였기 때문에 호흡저하에 미치는 이들의 효과도 무시할 수 없으며 그동안 본원에서 fentanyl 0.5 µg/kg/hr 속도로 2일용 지속적 주입기를 이용하여 정맥 투여한 결과 우수한 진통 효과를 보이면서 호흡억제 등의 우려할만한 부작용이 없었다는 점을 고려하여 본 연구를 시행하였다.

TDFP는 겔 보호면, 겔, 용출 조절막, 접착제(Fig. 1)로 이루어져 있으며 피부와 첩포 사이의 fentanyl 농도 경사에 의해 약물이 이동된다. Varvel등¹⁸⁾에 의하면 생체내 유용성(bioavailability)이 0.92±0.33으로 피부에서 정상 균총(bacterial flora)이나 표피(epidermis), 진피(dermis)에서 대사되지 않고 대부분 혈장내로 흡

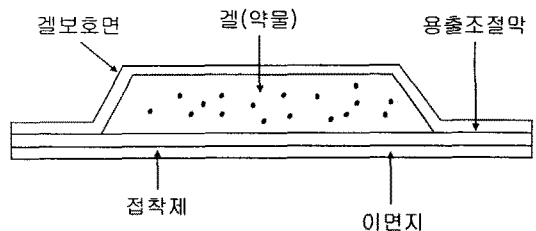


Fig. 1. Diagram of transdermal fentanyl patch.

수된다. TDFP 부착후 14시간 동안 혈중 fentanyl 농도가 점차 증가하여 고평부에 이르고 72시간 동안 일정하게 지속되며 철폐 제거 후에는 log-linear manner로 혈중 농도가 감소하며 말기 소실 반감기(terminal elimination half time)가 17.0 ± 2.3 시간으로^{18,19)} 정주시 6.1 ± 2.0 시간보다 상당히 길어 적어도 철폐 제거후 12시간 동안 주의깊게 관찰해야 한다.¹¹⁾ 복부 수술후 fentanyl의 최소 유효 혈중농도(minimum effective blood concentration, MEC)는 0.63 ± 0.25 ng/ml 으로 $0.23 \sim 1.18$ ng/ml에서²⁰⁾ 진통 효과를 얻을 수 있으며 이에 도달하기 위해서는 첫 6시간 동안 83.9 ± 30.1 $\mu\text{g/hr}$ 가¹⁶⁾ 들어가야 하며 2 ng/ml 이상되는 경우에는 호흡저하의²¹⁾ 발생 가능성이 높다.

김향미등²²⁾에 의하면 복식 전자궁 절제술후 24, 36시간에서 TDFP-25 $\mu\text{g/hr}$ 군에서 통증 점수가 유의하게 낮은 결과를 보이고 있으나 술후 24시간까지는 placebo군에서 통증자가조절장치를 통한 fentanyl 투여가 유의하게 많았다. 본 연구에서는 마약성 진통제가 태아에 미치는 영향을 고려하여 마취 유도후 철폐를 부착하였으며, 최고 혈중 농도 도달시간이 8~10시간인^{11,23)} 것을 고려하여 술후 8시간에 통증 점수를 조사하였고 그 후 12시간 간격으로 비교하였으며 I, II군간 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 술후 8, 20시간의 통증 점수는 I군이 II군보다 10 정도 높은데, 이는 술후 8시간 동안에 fentanyl이 최고 혈중 농도에 도달하지 못하였을 가능성과 추가적인 진통제를 투여받은 점에서 술후 1일에 단일 통증 조절로는 다소 부족한 용량으로 생각되며 fentanyl 혈중농도가 MEC에 이르는 동안 적절한 통증 조절이 필요하리라 사료된다. 술후 통증 조절에 있어서 경막외 차단외의 뛰어난 진통 효과를^{24,25)} 본 연구에서도 확인할 수 있었고 통증 점수도 III군과 I, II군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이며 진통 효과가 I, II군에 비해 III군이 우수하다는 것을 알 수 있다.

본 연구에서 마취 유지와 술후 진통 효과를 얻기 위해 사용한 nalbuphine은 phenanthrene계의 작용-길항제(agonist-antagonist)로서 마약성 진통제인 oxymorphone-HCL과 마약 길항제인 naloxone-HCL의 구조식을 동시에 가지고 있어서, μ -수용체 길항제 및 κ -수용체 부분적 작용제로 작용하여 호흡억제 및 약물남용의 위험성 등의 부작용이 적고²⁶⁾ morphine과 진통 효과가 비슷하다. 작용 발현 시간은 정맥 투여후

2~3분, 근육이나 피하 투여후 15분이며 작용 시간은 3~6시간이다.²⁷⁾ 본 연구에서 각성시 진정작용, 발한, 오심, 구토, 어지러움, 두통 등의 부작용은 나타나지 않았다. 수술중 사용한 nalbuphine은 fentanyl patch의 작용 발현 시간까지의 통증조절에 기여를 했다고 생각할 수 있으나 fentanyl과의 상호 약리 작용에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것 같다.

추가로 술후 8시간 이내에 진통제를 투여받은 환자는 I군에서 35%로 II군보다는 유의하게 낮았으며 이는 fentanyl 철폐에 대한 심리적인 효과, 약력학적 및 약동학적인 개인차, 그리고 nalbuphine과의 상협 작용등이 기여했다고 생각되어지나 placebo 철폐를 사용하지 않아 fentanyl 철폐의 효과인지는 알 수 없다. Sevarino등¹⁶⁾은 술후 24시간 이내에 TDFP-50 $\mu\text{g/hr}$, 25 $\mu\text{g/hr}$ 군과 placebo군에서 통증점수, morphine 요구량의 유의한 차이를 보이지 않으나 각 환자간 morphine 요구량은 5배 이상 큰 차이를 보여 fentanyl 철폐의 효과 판정을 애매하게 하였다. 술후 32, 44시간에 추가로 진통제를 투여받은 환자수는 I군에서는 없는 반면 II군에서는 각각 15명, 6명이 진통제를 요구했는데 이는 I군에서는 fentanyl이 이미 MEC에 도달하여 지속적인 진통효과를 나타내기 때문에 추가적인 진통제 투여가 필요 없었으며 이전의 연구에서^{14,22)} 통증자가조절장치를 보조적으로 사용한 결과와 비교해볼 때 fentanyl 철폐가 MEC에 도달한 후에는 술후 단일 통증 조절에 충분한 효과가 있음을 알 수 있다.

TDFP 사용시 부작용으로 오심·구토, 졸립, 호흡저하, 소양증, 두통, 흥분 및 발진 등이 나타날 수 있으며^{10,11,16,17)} 김향미등²²⁾에 의하면 오심/구토가 25%에서 나타났고 이중 1명만이 droperidol로 치료를 받았다. 본 연구에서는 구역/구토, 소양증 등을 포함한 다른 특별한 부작용이 발생하지 않았는데 이는 25 $\mu\text{g/hr}$ 의 fentanyl 철폐를 사용함으로써 fentanyl 혈중 농도가 낮은 때문으로 생각된다.

본 연구 결과 25 $\mu\text{g/hr}$ 의 fentanyl 철폐는 지속적 경막외 차단보다는 진통 효과가 떨어지지만 간헐적 진통제 근주와는 동등한 진통 효과를 보이면서 부가적인 진통제 투여횟수를 줄일 수 있었으며 우려할만한 부작용도 나타나지 않았고 fentanyl 혈중 농도가 MEC에 이르는 동안 적절한 통증 조절이 이루어진다면 술후 단일 통증조절에 유용할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Miller RD: Anesthesia. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 417-87.
- 2) Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B, Jorfeldt L, Martensson J, Schilt B: Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 233-7.
- 3) Duggan J, Drummond GBF: Activity of lower intercostal and abdominal muscle after surgery in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 825-5.
- 4) Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 729-36.
- 5) Grass JA, Sakima NT: Epidural anesthesia and analgesia results in shorter hospital stay after total abdominal hysterectomy. *Reg Anesth* 1992; 17(1S): 77.
- 6) Ready LB, Oden R, Chadwick HS, Benedetti C, Rooke GA, Caplan R, et al: Development of an anesthesiology-postoperative pain management service. *Anesthesiology* 1988; 68: 100-6.
- 7) Waldmann CS, Eason JR, Rambohul E, Hanson GC: Serum morphine levels: A comparison between continuous subcutaneous infusion and continuous intravenous infusion in postoperative patients. *Anaesthesia* 1984; 39: 768-71.
- 8) Stanski DR, Greenblatt DJ, Lowenstein E: Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 52-9.
- 9) Hindsholm KB, Bredahl C, Jensen MK, Kindmose L, Herlevsen P, Nielsen FB, et al: Continuous subcutaneous infusion of morphine: An alternative to extradural morphine for postoperative pain relief. *Br J Anaesth* 1993; 71: 580-2.
- 10) Caplan RA, Ready LB, Oden RV, Mastenn III FA, Nessly ML, Olsson GL: Transdermal fentanyl for postoperative pain management: A double-blind placebo study. *JAMA* 1989; 261: 1036-9.
- 11) Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cherry DA, Gaukroger P, Cousins MJ: The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain: Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989; 37: 193-202.
- 12) Sandler AN, Baxter AD, Norman P, Samson B, Friedlander M: Double-blind placebo-controlled trial of transdermal fentanyl for posthysterectomy analgesia. *Anesthesiology* 1991; 75: 707.
- 13) Lehmann KA, Einnolf C, Eberlein HJ, Nagel R: Transdermal fentanyl for the treatment of pain after major urological operations. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 17-21.
- 14) 김동희, 민혜라, 박남훈: 복식 전자궁 절제술 환자에서 경피적 Fentanyl 첩포와 통증자가조절법에 의한 정맥내 Ketorolac의 병용에 의한 진통효과. *대한마취과학회지* 1996; 31: 232-8.
- 15) Sebel PS, Barrett CW, Kirk CJC, Heykants J: Transdermal absorption of fentanyl and sufentanil in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 529-31.
- 16) Sevarino FB, Naulty JS, Sinatra R, Chin ML, Paige D, Conry K, et al: Transdermal fentanyl for postoperative pain management in patients recovering from abdominal gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 463-6.
- 17) Miguel R, Kreitzer JM, Reinhart D, Sebel PS, Bowie J, Freedman G, et al: Postoperative pain control with a new transdermal fentanyl delivery system. *Anesthesiology* 1995; 83: 470-7.
- 18) Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR: Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989; 70: 928-34.
- 19) Holley FO, van Steennis C: Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate I.V. and transdermal delivery. *Br J Anaesth* 1988; 60: 608-13.
- 20) Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cousins MJ, Armstrong PJ: Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 67: 329-37.
- 21) Cartwright P, Prys-Roberts C, Gill K, Dye A, Stafford M, Gray A: Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentrations during and after anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1983; 62: 966-74.
- 22) 김향미, 김재경, 현혜신, 송현철: 복식 전자궁 절제술후 첩포를 이용한 fentanyl 경피투여의 진통효과. *대한마취과학회지* 1997; 33: 342-7.
- 23) Duthie DJR, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS: Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 614-8.
- 24) Hjortso NC, Lund C, Mogensen T: Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. *Anesth Analg* 1986; 65: 1033-6.
- 25) 조병진, 윤영준, 진상호: Baxter를 이용한 morphine과 bupivacaine의 지속적인 경막외 투여가 술후 제통효과

에 대한 임상적 고찰. 대한통증학회지 1994; 7: 193-8.

- 26) Beaver WT, Feise GA: A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patient with postoperative pain. J Pharmacol Exp Ther

1978; 204: 487-96.

- 27) Lewis JR: Evaluation of new analgesics. JAMA 1980; 243: 1465-7.