

부인과 수술에서 정맥내 Nalbuphine-Ketorolac을 이용한 선행진통 효과의 평가

포천중문과의대학 강남차병원 마취과학교실

방은치 · 김수연 · 이현숙 · 강용인 · 김명희 · 조경숙

- Abstract -

The Preemptive Analgesia with Intravenous Nalbuphine-Ketorolac in Gynecologic Surgery

Eun Chi Bang, M.D., Su Yeon Kim, M.D., Hyun Sook Lee, M.D., Yong In Kang, M.D.
Myoung Hee Kim, M.D. and Kyoung Sook Cho, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Pochon CHA University, Seoul, Korea

Background: Preemptive analgesia may decrease postoperative pain by preventing nociceptive inputs generated during surgery. The preemptive effect of intravenous nalbuphine was examined in gynecological surgery.

Methods: Forty female patients scheduled for gynecological surgery were randomly allocated into two groups. Each patient received 10 mg of intravenous nalbuphine as a bolus dose at the closure of peritoneum in group I (n=20) and before the skin incision in group II (n=20). After the bolus dose, the intravenous patient controlled analgesia (IV-PCA) which contained 50 mg of nalbuphine, 120 mg of ketorolac, 0.25 mg of droperidol and 90 ml of 5% dextrose water was given continuously at the rate of 2 ml/min. The postoperative visual analogue scale pain score (VAS), the total amount of the analgesics used, the degree of satisfaction of the patients and the development of side effects were examined for 2 days.

Results: VAS were significantly lower in group II than in group I after 9 and 12 hours. The cumulative consumption of analgesics in group II was significantly less than in group I. Most patients were satisfied with this regimen. There were no remarkable side effects.

Conclusions: Preemptive analgesia with intravenous nalbuphine decreased postoperative pain and analgesic requirement. The analgesic effect of IV-PCA with nalbuphine-ketorolac was effective in control of postoperative pain in gynecologic surgery.

Key Words: Analgesia: preemptive; patient-controlled. Analgesics: intravenous; nalbuphine; ketorolac.

서 론

과거에는 술후 통증 조절을 진통제의 근육내, 정

책임저자 : 방은치, 서울특별시 강남구 역삼 1동 650-9
강남차병원 마취과, 우편번호: 135-081
Tel: 02-3468-3080, 3019, Fax: 02-558-1119

맥내 주사 또는 경구 투여에 의존하였으나 통증 관리에 대한 마취과 의사의 관심도가 높아지고 통증자가조절(patient controlled analgesia; PCA)이 도입되면서 보다 효과적인 진통 작용을 얻을 수 있게 되었다. 수술 후 통증에 의한 교감신경계 자극은 혈압 상승, 부정맥, 심근경색, 좌심실부전, 폐부종 및 뇌출혈을 유발할 수 있는데 PCA는 이러한 교감신경계의

반응을 억제하는데 도움이 된다^{1,2)}. 또한 PCA는 환자의 요구에 의해 환자 스스로가 추가로 약물을 주입할 수 있는 장치로서 진통이 가능한 유효 혈중 농도를 유지시키는데 효과적이다. 이는 진통제의 사용량을 감소시키므로 약물에 의한 부작용도 감소시키며 환자의 만족도도 증가시킨다³⁾.

급성 통증의 발생기전과 경로에 관한 많은 연구들이 진행되어 왔다. 말초신경 손상은 신경계에 두가지 반응을 일으킨다. 수술 자극에 의해 일차성 감각신경이 염증매개 물질에 노출되어 말초신경계가 감각되면 구심성 신경 말단의 침해수용체(nociceptor)의 역치가 낮아지게 된다. 이차적으로 지속적인 말초침해 수용체의 흥분 전달은 척수신경의 흥분성이 증가하게 되는 중추신경계의 감각을 유발시킨다. 즉 말초성 감각과 중추성 감각의 기전은 통각자극에 의한 척수 신경원의 흥분성의 변화이다. 따라서 술후에 통각과민 상태가 야기되는데 이는 수술부위와 그 주변의 손상된 조직에도 일어나는 현상이다. 최근의 연구는 수술에 의한 조직의 손상은 장시간 동안 중추신경계의 흥분성을 증가시키게 되므로 수술전에 미리 국소마취제를 투여하거나 마약을 전처치 함으로써 중추신경계의 감각을 예방할 수 있을 것이라는 선행진통법(preemptive analgesia)에 관한 보고를 하고 있다^{4,5)}. 즉 과거의 전통적인 술후 통증 관리는 수술이 종료된 후 환자가 통증을 호소하기 시작할 때부터 이루어졌다. 그러나 이상적인 형태의 통증 관리는 술전, 술중 그리고 술후에 모두 이루어져야 통각과민의 발생을 예방할 수 있다. 이는 비스테로이드성 항염증제, 국소마취제와 마약 등을 단독 또는 병용하여 말초 또는 중추신경계로 투여함으로써 이루어진다^{2,4)}.

본 저자들은 부인과 하복부 수술을 받은 환자를 대상으로 하여 nalbuphine의 정맥내 투여에 의한 선행진통 효과를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1998년 7월부터 12월까지 본원 산부인과에서 부인과 하복부 수술이 계획된 환자중 미국 마취과학회의 신체분류 등급 1 및 2에 해당하는 환자 40명을 대상으로 하였다. 65세 이상, 18세 이하, 몸무게 90 kg 이상인 환자와 울혈성 심부전증, 관상동맥 질환, 심장

관막 질환, 부정맥, 신장 질환, 간장 질환이나 정신과적 질환이 있는 환자는 연구 대상에서 제외되었다.

수술 전 방문을 하여 환자와 보호자에게 설명 후 동의를 얻었으며 정맥내 통증자가조절(intravenous PCA, IV-PCA)과 수술 후 통증 평가 방법인 시각등급(visual analogue scale, VAS)에 대한 설명을 하였다. 수술 전 처치는 하지 않고 수술실 도착 후 PCA pump와 환자가 필요로 할 때 PCA bolus 단추를 누르는 방법을 설명하였다.

산소를 마스크로 전투어 하면서 precurarization을 위해 vecuronium 10 µg/kg를 정주하고 약 3분 후 2.5% thiopenthal sodium 4~5 mg/kg를 정주하여 의식이 소실되면 vecuronium 0.1 mg/kg를 투여하여 기관내 삽관을 하였다. 마취유지는 산소와 아산화질소 enflurane으로 하였으며 근이완의 유지를 위하여 vecuronium을 필요시 주입하였다. 수술 중 다른 마약성 진통제나 진정제 등은 투여하지 않았다. 수술 종료 시에 pyridostigmine 10 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 정주하여 근이완에서 회복시킨 뒤 기관내 튜브를 발관하고 회복실로 이송하였다.

환자를 무작위로 2군으로 나누었으며 1군은 대조군으로 수술 종료 전 환자의 복막을 봉합할 무렵 nalbuphine 10 mg을 단회 정주한 후 통증자가조절장치(Walk-med, Medex, U.S.A.)를 이용하여 약물을 지속적으로 투여하였으며, 2군은 preemptive 군으로 마취 유도후 피부 절개 전에 nalbuphine 10 mg을 단회 정주하고 곧바로 통증자가조절장치를 이용하여 지속적으로 약물을 투여하였다.

IV-PCA로 투여되는 용액은 1군과 2군 공히 nalbuphine 50 mg, ketorolac 120 mg 그리고 droperidol 2.5 mg을 5% 포도당 용액 90 ml에 주입하여 총 100 ml가 되도록 하였다. 용액은 시간당 2 ml가 주입되도록 하였으며 환자가 통증을 느껴 PCA bolus 단추를 누를 때마다 2 ml가 투여되게 하였고 폐쇄간격은 30분으로 제한하였다.

회복실에서 환자의 의식이 회복된 후 통증의 평가를 시작하였는데 마취 종료후 1시간과 2시간 후 평가하고 이후로는 병실에서 마취종료 후 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48시간 후에 각각 평가하였다. 또한 각 시간까지 투여된 nalbuphine의 누적 투여량을 계산하였다. 통증의 평가는 길이 10 cm의 자를 이용한 시각등급(VAS)으로 하여 통증이 없을 때를 0점, 가장 통

증이 심할 때를 10점으로 하여 안정시와 기침하거나 움직일 때로 나누어 평가하였다.

구역, 구토, 소양증, 진정 그리고 호흡억제 등의 합병증 발생 유무를 조사하였으며 48시간 후 PCA pump를 제거하면서 환자의 만족도를 매우 만족(3), 만족(2), 보통(1) 그리고 불만족(0)으로 나누어 기록하였다.

결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, SPSS 통계 프로그램을 사용하여 양군간의 비교에 있어서 비모수 검정에는 Mann-Whitney U-test와 모수 검정에는 independent t-test를 적용하였고, p-value가 0.05 이하일 때를 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

Table 1. Demographic Data

Variables	Group	
	I (n=20)	II (n=20)
Age (years)	39.50 ± 6.53	42.45 ± 7.73
Weight (kg)	54.55 ± 6.21	55.15 ± 9.64
Height (cm)	158.71 ± 5.90	158.89 ± 4.54
Operation time (min)	82.11 ± 32.80	81.39 ± 29.80
Anesthetic time (min)	100.26 ± 34.74	98.33 ± 27.65
Method of skin incision (Midline / Pfannel)	1/19	1/19

Values are expressed as mean ± SD.
Group I: control, Group II: preemptive.
There were no significant differences.

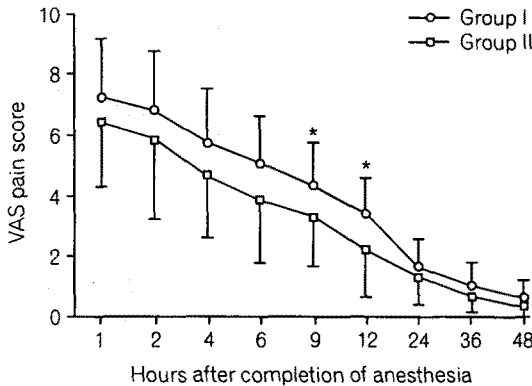


Fig. 1. Visual analogue pain scores (VAS) at resting state. Group I: control, Group II: preemptive, *: p < 0.05.

결 과

평균 연령, 체중, 신장, 수술시간과 마취시간은 양군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 수술 종류별로는 1군에서 복식자궁전적출술이 12건, 난관난소적출술이 6건 그리고 근종절제술이 2건이었으며 2군에서 복식자궁전적출술이 14건, 난관난소적출술이 3건 그리고 근종절제술이 3건으로 양군간에 유의한 차이가 없었다. 피부절개 방법도 양군간에 차이가 없었다(Table 1).

마취 종료 후 1, 2, 4, 6, 9, 12, 24, 36시간과 48시간 후 측정된 VAS는 휴식시에는 9시간과 12시간 후의 점수가 1군보다 2군에서 유의있게 낮았다(p < 0.05) (Fig. 1). 같은 시간에 움직이거나 기침시에 측정된 VAS는 4, 6, 9시간 후와 12시간 후의 점수가 1군보다 2군에서 유의있게 낮았다(p < 0.05)(Fig. 2). Nalbuphine의 누적 투여량은 마취 종료후 4, 6, 9, 12, 36시간과 48시간에서 1군보다 2군에서 유의있게 적었다(p < 0.05)(Fig. 3).

통증 치료에 대한 환자의 만족도는 1군에서는 매우 만족 3명(15%), 만족 14명(70%), 보통이 3명(15%) 이었고, 2군에서는 매우 만족 5명(25%), 만족 14명(70%), 보통 1명(5%)으로 평가되었다. 양 군 모두에서 불만족을 표시한 환자는 없었으며 양군간에 유의한 차이는 없었다.

합병증은 1군에서는 4명의 환자에서 구역, 1명의

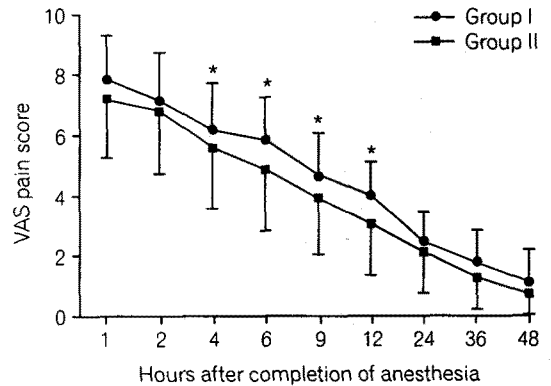


Fig. 2. Visual analogue pain scores (VAS) at movement. Group I: control, Group II: preemptive, *: p < 0.05.

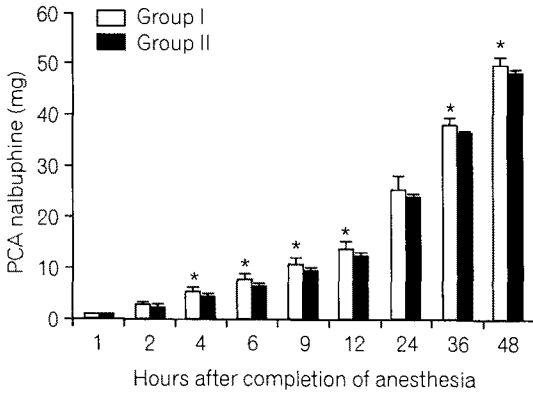


Fig. 3. PCA nalbuphine cummulative consumption. Group I: control, Group II: preemptive, *: $p < 0.05$.

환자에서 구토, 2명의 환자에서 진정을 호소하였으며, 2군에서는 2명의 환자에서 구역, 2명의 환자에서 진정을 호소하였으나 특별한 치료를 요하지는 않았다. 소양감이나 호흡억제를 호소한 환자는 양 군에서 없었다.

고 찰

본 연구에서는 nalbuphine과 ketorolac을 병용한 PCA가 선행진통 효과가 있음을 보였다.

여러 약제와 방법으로 선행진통법의 동물 및 임상 실험들이 진행되어 왔다. Abram등¹⁰⁾은 흰쥐 척수강 내에 morphine을 포르말린 자극 전후에 각각 투여하여 통증과민 상태를 예방할 수 있다고 보고하였다. Dickenson등¹¹⁾도 쥐에게 morphine을 포르말린 자극전과 자극후 척수강내로 투여한 경우 포르말린 자극전 투여했을 때 C-fiber 반응을 70% 이상 감소시켰다고 보고하였다.

그러나 선행진통의 효과가 사람을 대상으로 한 연구에서는 확실히 입증되어지지 않아서 논란의 여지가 많다. Tverskoy등¹²⁾은 복식자궁전적출술을 시행받은 환자에서 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 길항제인 ketamine을 술전 투여하여 술후 진통제의 요구량을 0~3시간 사이에 감소시켰으며, 통증의 역치를 증가시켰다고 보고하였다. 국내의 한 연구에서는 morphine 정주에 의한 선행진통법이 부인과 복식자궁전적출술을 시행받은 환자의 술후 통증을 효과적으로 감소시키고 약물의 투여량도 줄일 수 있었다고 보고

하였다¹³⁾. Richmond등¹⁴⁾도 morphine 10 mg을 수술전에 근육주사한 군, 정맥주사한 군 그리고 복막봉합시 정맥주사한 군으로 나누어 24시간 후에 소모된 morphine의 양과 통증의 정도를 평가한 바 morphine을 술전에 투여한 군에서 선행진통 효과가 있음을 보고하였다. 그러나 Cambell¹⁵⁾은 마약성 진통제를 술전과 술후에 투여한 군간에 술후 통증의 정도와 진통제 요구량에서 의미 있는 차이가 없었다고 하였으며, Wilson등¹⁶⁾은 전자궁적출술을 시행 받은 환자에서 alfentanil을 술전과 술후에 투여한 군간에 술후 진통제의 요구량에 차이가 없었음을 보고하였다. Collis등¹⁷⁾도 전자궁 적출술 환자에서 morphine을 마취 유도시에 투여한 군과 수술 종료전에 투여한 군에서 술후 진통제의 요구량과 상처 부위의 과민 상태를 비교한 결과 선행진통 효과는 없다고 보고하였다. 따라서 마약성 진통제의 종류, 용량, 투여 방법과 시기에 따라서 술후 진통 효과에는 차이가 많을 것으로 생각된다.

이상적인 술후 진통제는 호흡이나 심혈관계 억제를 최소화하면서 적절한 진통 효과를 나타낼 수 있어야 한다. Nalbuphine은 반합성 작용-길항제로서 fentanyl이나 morphine에 비하여 호흡억제가 적고 심혈관계에 영향을 주지 않는 장점을 가지고 있다¹⁸⁾. 또한 fentanyl에 비하여 경제적이어서 본원에서는 수술 후 IV-PCA에 선호하고 있다. 그러나 일부 보고들에서는 주요 복부수술을 시행받은 환자에서는 다른 마약성 진통제들에 비하여 nalbuphine의 진통 효과가 떨어진다고 하여 논란이 되고 있다^{19,20)}. Lejus등²¹⁾에 의하면 주요 복부 수술 또는 흉복부 수술 후에 buprenorphine, fentanyl과 nalbuphine을 지속 정주했을 때 nalbuphine의 요구량이 가장 많았다고 보고하였다. 그러나 제왕절개술을 시행받은 환자들을 대상으로 한 연구에서는 수술 후 PCA를 이용하여 경막외 morphine과 bupivacaine의 혼합 용액을 투여한 경우와 정맥내로 nalbuphine을 주사한 경우를 비교한 결과 VAS 점수는 morphine과 bupivacaine을 투여한 군에서 유의하게 낮기는 하였으나 nalbuphine을 투여한 군에서도 환자들이 대부분 만족했으므로 정맥내 nalbuphine이 경막외 morphine과 bupivacaine을 대치할 수 있다고 하였다²²⁾.

Nalbuphine의 선행진통 효과에 대한 연구는 많지 않은데 조현숙등²³⁾은 상복부 수술 환자를 대상으로

nalbuphine-ketorolac의 IV-PCA에 의한 선행진통 효과는 없는 것으로 보고하였으나 통증 조절에는 효과적이라고 하였다. 본 연구의 결과에서도 대부분의 환자가 nalbuphine-ketorolac을 이용한 IV-PCA에 만족하였으며 nalbuphine을 피부 절개전 투여한 경우 수술 9시간과 12시간 후의 통증이 경감되었으며 진통제의 요구량이 감소된 것으로 보아 선행진통 효과가 있는 것으로 생각된다. 또한 수술 후 호흡 억제를 호소하는 환자가 없었으며 치료를 요하는 심각한 합병증이 없었다. 즉 morphine에 의한 호흡억제, 소양증 및 구토와 fentanyl에 의한 심혈관계 억제를 피할 수 있었다.

Ketorolac은 비마약성 비스테로이드성 항염증제재로서 cyclooxygenase를 억제하여 prostaglandin의 합성을 방해함으로써 말초에서의 통증에 대한 감각을 예방한다. 일반적으로 수술 진통을 위해 morphine만을 사용했을 때 대부분의 의사들은 호흡 억제를 우려하여 사용량을 제한하기 때문에 효과적인 통증 억제에 어려움이 따른다. Ketorolac은 단독으로 쓰이기도 하지만 morphine과 함께 사용했을 때 morphine의 사용량을 줄여주어 호흡 억제는 물론 구역 구토 등의 부작용을 줄이면서 효과적인 진통 효과를 얻을 수 있다(morphine sparing effect)^{24,25}. Kinsella등²⁶의 연구에 의하면 정형외과 수술중 ketorolac을 일정한 시간 간격으로 근육주사 한 경우 morphine의 소모량을 33% 줄이고 따라서 morphine에 따르는 위험성을 감소시킬 수 있었다고 하였다.

결론적으로 수술전 nalbuphine을 10 mg 정주하였을 경우 수술 통증을 경감시키고 총 약물 요구량을 감소시킬 수 있었다. 따라서 nalbuphine의 선행진통 효과가 있었던 것으로 사료된다. 그러나 수술 직후의 VAS가 6점 이상으로 높았던 점으로 미루어 이러한 점을 개선하기 위해 향후에는 선행진통 효과를 얻기위한 nalbuphine의 효과적인 초회 용량과 IV-PCA의 적절한 용량에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L: Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 1991; 75: 452-6.

2) Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp2327-44.

3) Vercauteren MP, Coppejans HC, ten Broecke PW, Van Steenberghe AL, Adriaensen HA: Epidural sufentanil for postoperative patient-controlled analgesia (PCA) with or without background infusion: Double blind comparison. *Anesth Analg* 1995; 80: 76-80.

4) Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.

5) Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Bolyan JF, Friedlander M, Shaw BF: Preemptive analgesia: clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-46.

6) Simone DA, Sorkin LS, Oh U, Chung JM, Owens C, LaMotte RH, Willis WD: Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1991; 66: 228-46.

7) Hylden JL, Nabim RL, Traub RJ, Dubner R: Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation: the contribution of dorsal horn mechanisms. *Pain* 1989; 37: 229-43.

8) McQuay HJ, Dickenson AH: Implications of nervous system plasticity for pain management. *Anaesthesia* 1990; 45: 101-2.

9) Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain* 1998; 33: 289-90.

10) Abram SE, Yaksh TL: Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. The role of preemptive suppression of afferent transmission. *Anesthesiology* 1993; 78: 713-21.

11) Dickenson AH, Sullivan AF: Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurons in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 1987; 30: 349-60.

12) Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-9.

13) 안은경, 윤덕미, 김종훈, 이운우, 김종래, 석미자: 선제무통법에 의한 수술 후 통증의 완화. *대한마취과학회지* 1996; 30: 479-86.

14) Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ: Preoperative morphine preempts postoperative pain. *Lancet* 1993; 342: 73-5.

15) Campbell WI: Analgesic side effects and minor surgery; which analgesic for minor and day-case surgery?

- Br J Anaesth 1990; 64: 617-20.
- 16) Wilson RJ, Leith S, Jackson IJ, Hunter D: Preemptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. *Anesthesia* 1994; 49(7): 591-3.
 - 17) Collis R, Brandner B, Bromley LM, Woolf CJ: Is there any clinical advantage of increasing the preemptive dose of morphine or combining preincisional with postoperative morphine administration? *Br J Anaesth* 1995; 74: 396-9.
 - 18) Wang JJ, Ho ST, Hu OY: Comparison of intravenous nalbuphine infusion versus saline as an adjuvant for epidural morphine. *Reg Anesth* 1996; 21: 214-8.
 - 19) Bahar M, Rosen M, Vickers MD: Self-administered nalbuphine, morphine and pethidine: comparison by intravenous route, following cholecystectomy. *Anaesthesia* 1985; 40: 529-32.
 - 20) Pugh GC, Drummond GB, Elton RA, Macintyre CC: Constant i.v. infusions of nalbuphine or buprenorphine for pain after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1364-74.
 - 21) Lejus C, Blanloeil Y, Francois T, Testa S, Michel P, Dixneuf B: Post-operative intravenous continuous analgesia: comparison of buprenorphine, fentanyl and nalbuphine. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 57-65.
 - 22) 이종석, 이운우, 윤덕미, 남용택, 송근호: 제왕절개술후 자가진통법을 이용한 정맥내 Nalbuphine은 경막의 Morphine과 Bupivacaine을 대체할 수 있다. *대한통증학회지* 1997; 10: 34-9.
 - 23) 조현숙, 이정은: 상복부 수술환자에서 Nalbuphine-Ketorolac의 정맥내 통증자가조절법에 의한 진통효과 및 선행진통의 평가. *대한마취과학회지* 1999; 37: 86-91.
 - 24) Weis OF, Sriwatanakul K, Alloza JL, Weintranb M, Lasagnal L: Attitude of patients, housestaffs and nurses toward postoperative analgesic care. *Anesth Analg* 1983; 62: 70-7.
 - 25) Gillies GWA, Kenny GNC, Bullingham RES, McArdle CS: The morphine sparing effects of ketorolac tromethamine: a study of a new parenteral non-steroidal anti-inflammatory agent after abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42: 727-31.
 - 26) Kinsella J, Moffat AC, Patrick JA, Prentice JW, McArdle CS, Kenny GN: Ketorolac tromethamol for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69: 19-22.