대한치과마취과학회지 : 2004; 4: 84~89

□ 원 저 □

비스테로이드성 항염진통제의 투여시기가 구강외과 술 후 통증에 미치는 효과에 대한 연구

연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, 구강과학연구센터

정영수 · 김문기 · 엄유정 · 박형식 · 이의웅 · 강정완

Abstract

The Effects on Postoperative Oral Surgery Pain by Varying NSAIDs Administration Times

Young-Soo Jung, Moon-Key Kim, Yoo Jung Um, Hyung-Sik Park, Eui-Wung Lee, and **Jeong-Wan Kang**

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Oral Science Research Center, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Korea

Background: Many studies on efficacy of preemptive analgesia have been processed in different ways. But the value of preemptive analgesia is still controversial. The goal of this study was to compare analgesic effect of an NSAID according to three different administration times for oral surgical pain.

Patients and Methods: Using a randomized, parallel-group, single-center, and active-controlled test design, this study was conducted to healthy 80 patients undergoing a surgical removal of an impacted mandibular third molar requiring bone removal. The oral NSAID was first administered 1 hour preoperatively, or 1 hour postoperatively, or no scheduled administration in pre or postsurgery. Whenever patients felt at least moderate pain (score $\geq$ 5 on a 10-point scale) after surgery, they were instructed to take the same drug. Pain intensities and times to the first and second onset of postoperative pain from end of surgery were assessed for 24 hours.

Results: Of the enrolled eighty subjects in this study, 25 patients were assigned to preemptive, 26 to post-treatment and 29 to no treatment group. The demographic distribution and duration of surgery in the three groups were statistically similar. The mean time to first onset of postoperative pain was significantly prolonged in post-treatment group (277.2 minutes, $P < 0.05$) compared to preemptive (158.4 minutes) and no treatment group (196.5 minutes). The mean time to second onset of postoperative pain was not significantly different among the three groups. No significant statistical difference was found among the mean pain intensities at the first and second onset of postoperative pain in the three groups.

Conclusions: In this small selected group of subjects and limited study design, the analgesic effects of NSAID administered preoperatively were no longer effective for postoperative pain. The results in this population imply that scheduled postoperative analgesics before pain development are adequate for postoperative analgesia without preoperative administration. **(JKDSA 2004; 4: 84~89)**

Key Words: Administration time, Impacted mandibular third molar, Postoperative pain, Preemptive analgesia

책임저자 : 강정완, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
우편번호: 120-752, Tel: +82-2-361-8765, Fax: +82-2-364-0992, E-mail: jeongwan@yumc.yonsei.ac.kr

이 연구는 2004년 연세대학교 치과대학 연구비에 의해 지원받았음.

서 론

대부분의 임상가들은 외과적 술식 후 급성통증으로 고통 받는 환자들을 쉽게 만날 수 있다. 술후통증의 효과적인 치료를 위하여 Crile은 임상 경험을 기반으로 선행적 진통요법(preemptive analgesia)의 개념을 주창하였다(Kelly et al, 2001; Kissin, 2000). 그리고 Woolf (1983)는 동물 실험으로 손상 후 통증과 민성과 관련지어 선행적 진통요법의 효용성을 증명하였다. 선행적 진통요법은 손상으로 인한 구심성 정보가 중추적으로 진행되는 것을 예방하는 항침습성 치료로 정의되며 통증을 야기하는 수술이 시작되는 전에 시행하는 것을 말한다(Kelly et al, 2001; Kissin, 2000).

선행적 진통요법의 효용성에 대한 많은 연구들이 약제의 투여시기, 약제의 종류와 투여량, 그리고 수술의 종류를 달리하여 시행되어 왔다. 선행적이라는 용어에 적합한 임상실험들도 여러 다른 약제의 투여시기에 초점을 맞춘 것이며 그 결과들도 매우 다양하기 때문에 이러한 술전 진통제의 투여량이 미치는 효과는 여전히 논쟁거리이다(Kelly et al, 2001; Kissin, 2000; Moiniche et al, 2002; Woolf and Chong, 1993). 대부분의 연구들은 진통제의 술전 투여군과 무치료군을 비교하거나 또는 술전 투여군과 술후 투여군을 비교하는 것처럼 두 군 간을 설정하여 비교하고 있으나 같은 약을 사용하여 술전 투여군, 술후 투여군 그리고 투여하지 않은 군으로 세 군을 설정하여 비교하는 연구는 매우 드물었다.

이 연구의 목적은 구강외과 술후 통증의 비스테로이드성 항염진통제의 세 가지 다른 투여시기에 따른 진통효과를 비교하는 것이다. 이 연구를 통하여 술후 통증을 위한 진통제의 가장 효과적인 투여시간을 결정할 수 있을 것으로 사료된다. 이번 연구에 사용된 비스테로이드성 항염진통제는 단기작용성이며 빠른 효과발현과 적절한 진통효과를 가진 것으로 알려진 talniflumate로서 포장단위는 1정당 370 mg이고 용법은 1회 1-2정씩 복용하도록 되어 있으며(Mosso et al, 1981), 이 약은 아직 다른 발치 후 통증 연구에는 사용되지 않았다.

환자와 방법

Single-center, randomized, parallel-group 그리고 active-controlled 임상실험으로서 구강외과 술식 후 중증도나 심한 통증을 가진 80명의 16세 이상의 환자들로 연세대학교 치과병원 구강악안면외과에서 3개월 간 골삭제를 동반하는 하악 제3대구치의 외과적 발거가 필요한 환자를 대상으로 시행하였다. 구강외과 수술은 골삭제가 동반되는 한쪽의 하악 제3대구치 발거술을 선택하였는데 골삭제는 적절한 술후 통증강도를 동반하는 것으로 알려져 있다. 치관주위염과 같이 술전 통증을 동반하는 감염성 질환을 가진 환자들은 제외되었다. 모든 피실험자들은 시험자들과 충분히 의사소통할 수 있었고 임상실험의 지시사항을 따를 수 있었다. 비스테로이드성 항염진통제나 아스피린에 알레르기 반응을 가지고 있거나 과민성이 있는 환자들도 제외하였다. 임상실험 시작 전에 시험자는 환자의 의과적 병력을 청취하고 이학적 검사를 시행하여 환자를 선별하였다. 충분한 설명 후에 환자나 18세 미만의 환자의 경우 법적 보호자가 임상시험심사위원회가 승인한 동의서에 서명하였다.

외래수술센터에서 1 : 100,000 에피네프린이 첨가된 2% 리도카인을 이용한 국소마취 하에서 외과적 술식을 진행하였다. 시술 직전과 직후 충분한 국소마취로 인하여 통증이 없거나 미미한 상태임을 시험자가 확인하였다. 예방적 경구 항생제를 제외한 어떤 다른 약제도 국소마취제와 같이 사용하지 않았다.

환자는 난수표를 이용하여 임의로 세 군 중 한 군으로 배정하였다. 각 군은 "선행적", "술후" 그리고 "무처치" 군으로 나누어 수술 1시간 전에 경구로 비스테로이드성 항염진통제를 투여하거나 1시간 후에 투여하였고 나머지 환자들은 술전이나 술후로 투여하지 않았다. 원래 이 연구는 처음에는 placebo-controlled double blind study로 계획되었으나 위약으로 같은 모양의 약제를 제조하는데 기술적 어려움이 있어서 시행하지 못하였다.

각 환자에게 0에서 10까지 비연속척도로 통증강도를 측정하는 방법에 대하여 교육하였고 0은 통증이 없는 상태를, 그리고 10은 최악의 통증을 의미하였다. 술후 중증도나 심한 통증(10점 척도에서 5점 이상)의 경우 동일한 약제를 복용하도록 하였으며 투

약시간과 통증강도를 24시간 동안 기록하도록 하였다. 연구에 대하여 독립된 시험자가 각 환자의 수술의 시작과 종료시간을 기록하였고 발사를 위하여 환자가 재내원 하였을 때 결과를 수집하였다.

각 환자에게서 얻어진 정보 중 시술의 지속시간과 첫 번째 그리고 두 번째 술후 통증의 발현시간을 분단위로 기록한 후 평균값과 표준편차를 계산하였다. 각 시간 대에서의 평균 통증강도도 계산하였다. 세 번의 복용 시간 중 첫 번째 유효 투여시간은 첫 번째 술후 통증의 발현시간 또는 중추감작시간으로 간주하였고 일단 술후 통증이나 중추감작이 일어나면 두 번째 술후 통증의 발현 시 통증강도와 시간의 변화를 진통제의 첫 번째 복용 시와 비교하였다.

통계처리는 나이나 수술시간과 같은 연속 변수는 ANOVA 분석법을 이용하였고 성별과 같은 범주형 변수들은 chi-square를 이용하여 세 군간 상호 비교하였다. 수술의 종료에서부터의 첫 번째와 두 번째 술후 통증의 발현시간과 통증강도는 ANOVA를 이용하여 분석하였다. 위와 같은 통계적 분석은 모두 SPSS (Version 10.0)을 이용하였고 유의수준 0.05 이하를 통계적으로 유의성 있는 것으로 간주하였다.

결 과

실험기본자료

80명의 환자들이 각 세 군으로 무작위 배정되어 25명의 환자들은 수술 1시간 전에 시험약제를 복용하였고(선행적 진통군; 남자 9명과 여자 16명), 26명의 환자들은 수술 1시간 후에 복용하였고(술후 처치군; 남자 9명과 여자 17명), 29명의 환자들은 술전이나 술후 미리 예정된 복용을 시행하지 않았다(무처치군; 남자 10명과 여자 19명). 성별은 각 군에서 통계적으로 유사한 분포를 보였다. 평균 나이는 선행적 진통군이 24.4세, 술후 처치군이 23.1세 그리고 무처치군은 24.4세였고 각 군의 환자들의 나이 분포는 통계적으로 유사하였다. 수술시간은 각각 선행적 진통군이 12.9분, 술후 처치군이 12.7분 그리고 무처치군이 13.6분이었으며 역시 통계적으로 별다른 차이는 없었다(Table 1).

첫 번째와 두 번째 술 후 통증의 발현시간과 통증강도

수술의 종료 후 첫 번째 술후 통증의 평균발현시간과 통증강도는 선행적 진통군에서 각각 158.4분과 5.9점, 술후 처치군에서 277.2분과 5.6점 그리고 무처치군에서는 196.5분과 5.7점이었다. 술후 처치군이 다른 실험군들보다 첫 번째 술후 통증의 발현시간이 유의성 있게 연장되어 있었다. 첫 번째 술후통증의 강도는 세 군 간 유사하였다(Table 2, Fig. 1, 2).

두 번째 술후 통증의 평균발현시간과 통증강도는 선행적 진통군에서 각각 482.3분과 6.1점, 술후 처치군에서 423.8분과 6.1점, 그리고 무처치군에서 373.9분과 6.3점이었다. 두 번째 술후 통증의 발현시간과 통증강도 간에는 세 군간 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Table 2, Fig. 1, 2).

Table 1. Demographic Characteristics

Characteristic	Preemptive group (n = 25)	Post-treatment group (n = 26)	No treatment group (n = 29)
Sex			
Female	16	17	10
Male	9	9	19
Age, yr			
Mean (SD)	24.4 (4.9)	23.1 (4.2)	24.4 (5.5)
Range	16−39	17−33	16−38
Duration of Surgery, min			
Mean (SD)	12.9 (4.8)	12.7 (4.1)	13.6 (5.5)
Range	6−25	6−22	5−30

Table 2. Pain Intensities and Times to the First and Second Onset of Postoperative Pain

	Preemptive group (n = 25)	Post-treatment group (n = 26)	No treatment group (n = 29)
The first onset of postoperative pain			
Minutes, Mean (SD)	158.4 (75.8)	277.2 (137.8) *	196.5 (108.3)
Pain intensity, Mean (SD)	5.9 (1.2)	5.6 (0.9)	5.9 (0.8)
The second onset of postoperative pain			
Minutes, Mean (SD)	482.3 (191.6)	423.8 (169.7)	373.9 (163.4)
Pain intensity, Mean (SD)	6.1 (1.1)	6.1 (1.2)	6.3 (1.2)

*P < 0.05, ANOVA test.

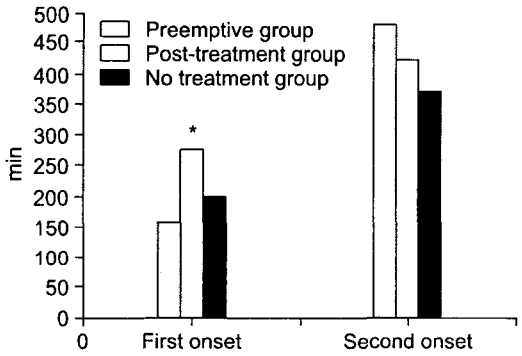

Fig. 1. Times to the first and second onset of postoperative pain. The post-treatment group showed significant longer time elapsed to the first onset of postoperative pain than the other groups (P < 0.05, ANOVA test). The other groups were statistically comparable in the first onset time. In the second onset time, the three groups showed statistically no difference.

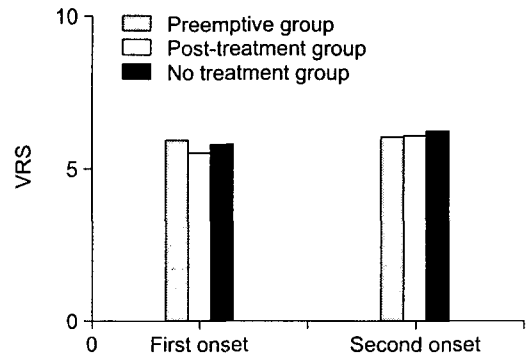

Fig. 2. Pain intensity at onset of postoperative pain. Pain intensities at the first and second onset of postoperative pain were statistically similar in the three groups.

고 찰

하악매복 제3대구치의 외과적 발거는 급성으로 중증도나 심한 통증을 일으키며 많은 통증 실험에서 훌륭한 임상모델로 사용되어 왔다. 외과적 발치 후의 술후 통증은 외과적 자극에 의해 발현되는 말초염증반응과 깊은 계가 있다(Jung et al, 2004). 그러므로 비스테로이드성 항염진통제는 외과적 발치 후 통증에 매우 효과적인 것으로 보고되어 왔으며(Edwards et al, 2002; Garibaldi and Elder, 2002; Wynn, 2002) 많은 연구들에서 선행적 진통요법의 유효성을 증명하기 위하여 비스테로이드성 항염진통제을 선택하여 왔다(Bridgman et al, 1996; Sisk et al, 1989; Sisk and Grover, 1990).

치과 통증모델에서 비스테로이드성 항염진통제를 이용하여 선행적 진통군과 무처치군의 진통효과를 비교한 연구 대부분이 선행적 진통효과가 존재하는 것으로 보고하였다(Campbell et al, 1990; Dionne and Cooper, 1978; Dupuis et al, 1988; Hill et al, 1987; Hutchinson et al, 1990; Lokken et al, 1975). 그리고 몇몇 연구들에서는 선행적 처치가 술후 통증의 발현 지연을 일으킨다고도 하였다(Dionne and Cooper, 1978; Hill et al, 1987; Hutchinson et al, 1990). 이러한 선행적 진통요법의 효과는 말초 감작을 감소시키고 이차적으로 말초신경계에서 중추신경계로의 감각전달을 감소시키는 이른바 중추감작(central sensitization)을 일으키는 비스테로이드성 항염진통제의 효과에 의한 것으로 생각된다(Kelly et al, 2001; Woolf

and Chong, 1993). 그러나 다른 연구들에서는 무처치군과 비교하여 선행적 진통군의 진통효과가 두드러지지 않는다고 보고하기도 하였다(Smith and Brook, 1990; Zacharias et al, 1996).

특히 치과 통증모델에서 비스테로이드성 항염진통제를 이용하여 투여시간에 따른 효과(특히 수술 전과 후)를 비교한 연구들에서 대부분이 선행적 진통요법의 효과를 확실하게 정립하는데 실패하였다(Hill et al, 1988; Sisk et al, 1989; Sisk and Grover, 1990; Vogel et al, 1992). 특히 Vogel 등(1992)은 이번 연구결과와 유사하게 술전 투여보다 술후 투여가 더욱 술후 통증의 발현을 늦춘다고 보고하였지만 그의 실험에서의 투여시간은 수술 직전과 직후로 이번 연구와는 차이가 있다.

이번 연구 결과에서 다른 실험군들보다 술후 처치군에서 유의성 있게 첫 번째 술후 통증이 늦게 나타남을 발견할 수 있다. 이는 비스테로이드성 항염진통제를 선행적으로 투여하여도 술후에 투여하는 것보다 우월한 진통효과가 없음을 반증한다고 할 수 있다. 그리고 세 군 간 두 번째 술후 통증의 발현시간에는 통계적으로 차이가 없었다. 이것은 일단 중추감작이 일어나면 첫 번째 투여시간에 따른 과민성의 정도에는 차이가 없다는 것을 보여준다.

많은 임상연구들이 수술 전 국소마취가 선행적 진통효과를 가지고 있다고 보고하였는데 이는 국소마취제가 제3대구치 발거를 포함한 다양한 수술 모델에서 말초신경계에서 중추신경계로의 감각전달을 감소시키는 직접적인 효과가 있기 때문이다(Campbell and Kendrick, 1997; Gordon et al, 1997; Tuffin et al, 1989). 이번 연구에서의 국소마취는 선행적 진통군뿐만 아니라 무처치군과 후처치군에도 동일한 선행적 진통의 영향을 주었고 이로 인하여 비스테로이드성 항염진통제의 독립된 선행적 진통효과에 중첩효과를 발휘하였을 것이다. 이로 인하여 국소마취 시와 가장 근접하여 비스테로이드성 항염진통제이 투여된 술후 처치군에서 진통효과가 더 오래 지속되는 결과가 나온 것으로 사료된다. 그리고 이러한 중첩효과는 통계적으로는 차이가 없지만 무처치군보다 선행적 진통군에서 첫 번째 술후진통이 빨리 나타나는 데에도 분명히 영향을 미쳤을 것이다.

결론적으로 이번 연구는 술전 투여된 비스테로이드성 항염진통제의 진통효과가 국소마취 효과를 고려할 때 술후 통증에 더 이상 선행적 진통효과가 없었음을 보여준다. 이에 따라 저자들은 제3대구치의 외과적 발거 시에 술전 진통제의 투여보다는 술후 통증이 발현되기 전 적절한 시기 별로 술후에 진통제를 투여하는 것을 환자의 효과적인 진통을 위해 추천하는 바이다.

참 고 문 헌

Bridgman JB, Gillgrass TG, Zacharias M: The absence of any pre-emptive analgesic effect for non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Oral Maxillofac Surg 1996; 34: 428-31.

Campbell WI, Kendrick RW: Pre-emptive analgesia using local anaesthesia: A study in bilaterally symmetrical surgery. Br J Anaesth 1997; 79: 657-9.

Campbell WI, Kendrick RW, Ramsay-Baggs P, McCaughey W: The effect of pre-operative administration of bupivacaine compared with its postoperative use. Anaesthesia 1997; 52: 1212-6.

Campbell WI, Kendrick R, Patterson C: Intravenous diclofenac sodium. Does its administration before operation suppress postoperative pain? Anaesthesia 1990; 45: 763-6.

Dionne RA, Cooper SA. Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978; 45: 851-6.

Dupuis R, Lemay H, Bushnell MC, Ducan GH: Preoperative fluriprofen in oral surgery: A method of choice in controlling postoperative pain. Pharmacotherapy 1988; 8: 193-200.

Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA: Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta- analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. J Pain Symptom Manage. 2002; 23: 121-30.

Garibaldi JA, Elder MF: Evaluation of ketorolac (Toradol) with varying amounts of codeine for postoperative extraction pain control. Int J Oral Maxillofac Surg 2002; 31: 276-80.

Gordon SM, Dionne RA, Brahim J, Jabir F, Dubner R: Blockade of peripheral neuronal barrage reduces postoperative pain. Pain 1997; 70: 209-15.

Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N: Ibuprofen given pre- and postoperatively for the relief of pain. Int J Oral Maxillofac Surg 1987; 16: 420-4.

Hutchison GL, Crofts SL, Gray IG: Preoperative piroxicam for postoperative analgesia in dental surgery. Br J Anaesth 1990; 65: 500-3.

Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW: Onset of Analgesia and Analgesic Efficacy of Tramadol/Acetaminophen and Codeine/Acetaminophen/ Ibuprofen in Acute Postoperative Pain: A Single-Center, Single-Dose, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group Study in a Dental Surgery Pain Model. Clin Ther 2004; 26: 1037-45.

Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anaesth 2001; 48: 1000-10.

Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. Can J Anaesth 2001; 48: 1091-101.

Kissin I: Preemptive analgesia. Anesthesiology 2000; 93: 1138-43.

Lokken P, Olsen I, Bruaset I, Norman-Pedersen K: Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. Eur J Clin Pharmacol 1975; 8: 209-16.

Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB: A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. Anesthesiology 2002; 96: 725-41.

Mosso H, Castellanos H, Rospide C: Double blind experiment with talniflumate in inflammatory pathology. The XV International Congress of Rheumatology. Paris June 21st-27th 1981.

Sisk AL, Grover BJ: A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. J Oral Maxillofac Surg 1990; 48: 674-8.

Sisk AL, Mosley RO, Martin RP: Comparison of preoperative and postoperative diflunisal for suppression of postoperative pain. J Oral Maxillofac Surg 1989; 47: 464-8.

Smith AC, Brook IM: Inhibition of tissue prostaglandin synthesis during third molar surgery: use of preoperative fenbufen. Br J Oral Maxillofac Surg 1990; 28: 251-3.

Tuffin JR, Cunliffe DR, Shaw SR: Do local analgesics injected at the time of third molar removal under general anaesthesia reduce significantly post operative analgesic requirements? A double-blind controlled trial. Br J Oral Maxillofac Surg 1989; 27: 27-32.

Vogel RI, Desjardins PJ, Major KV: Comparison of presurgical and immediate postsurgical periodontal pain. J Periodontol 1992; 63: 914-8.

Woolf CJ: Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 1983; 306: 686-8

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

Wynn RL: New reports on dental analgesics. NSAIDs and cardiovascular effects, celecoxib for dental pain, and a new analgesic-tramadol with acetaminophen. Gen Dent 2002; 50: 218-22.

Zacharias M, Hunter KM, Baker AB: Effectiveness of preoperative analgesics on postoperative dental pain: a study. Anesth Prog 1996; 43: 92-6.