

전자궁적출술 후 경막외 Bupivacaine과 Fentanyl에 첨가된 Ketamine이 술 후 통증에 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 부천병원 마취통증의학교실

정재윤 · 방경호 · 김상현 · 김용익

= Abstract =

Influence of Ketamine on the Analgesic Effect of Epidural Bupivacaine and Fentanyl after a Transabdominal Hysterectomy

Jai Yun Jung, M.D., Kyung Ho Bang, M.D., Sang Hyon Kim, M.D., and Yong Ik Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Bucheon, Korea

Background: There have been many attempts to alleviate pain after surgery, but there is no common approach to the control of postoperative pain. The use of epidural opioids, with local anesthetics, has been a widely employed formula to date. Ketamine, an N-methyl-d-aspartate receptor antagonist, has an excellent analgesic effect. Although there have been many reports on the dose and route of administering analgesics, there have been few concerning the continuous epidural infusion of ketamine with fentanyl. We designed this study to find the effects of ketamine compared to those of epidurally injected bupivacaine and fentanyl, and used this trial to study any potential side effects.

Methods: In a double blind trial, 55 patients received either fentanyl, 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (Group F), or fentanyl, 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, and ketamine, 0.1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ (Group FK), added to 0.125% bupivacaine, at rates as high as 2 ml/h, for patient controlled epidural analgesia (PCEA) following a transabdominal hysterectomy. Ten minutes before the operation, patients received 10 ml of 0.125% bupivacaine, with either 0.5 mg/kg ketamine or the same amount of normal saline with 50 μg fentanyl added. The pain scores and the side effects were recorded at 1, 3, 6 and 24 hour post operation.

Results: There were no differences in the pain scores or side effects between the two groups.

Conclusions: We failed to find any effect of the addition of epidural ketamine compared to the that of the bupivacaine and fentanyl formula. However, it is suggested that further investigations will be required on the dose and route of administration. (Korean J Pain 2005; 18: 138-141)

Key Words: epidural PCA, ketamine, postoperative pain control.

서 론

수술 후 통증 완화를 위한 방법으로 지금까지 여러 가지 방법이 연구, 시도되어 왔으나 아직까지 통증조절에 왕도는 없었다. 그 중 가장 보편적으로 사용되는 방법이 국소마취제와 아편양제제의 경막외 투여로 널리 사용되어 왔고, 그 혼합비율과 첨가약제에 따라 다양한 효과 및 부작용을 나타내고 있다. 케타민의 경막외강으로의 투여방법 및 용량에 관한 여러 연구가 시행되어 다양한 결과가 보고되어 있으나, 술 전 1회 또는 술 후 1회 투여가 주를 이루었으며, fen-

ranyl에 첨가하여 bupivacaine과 함께 지속주입한 경우에 적절한 용량 및 효과에 대한 연구는 지금까지 없었다. 따라서 본 연구는 술 전 1회 투여뿐만 아니라 bupivacaine과 fentanyl에 케타민을 첨가해 경막외 환자조절진통(patient-controlled analgesia) 장치를 이용해 지속 주입함으로써 제통효과와 부작용에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2004년 3월부터 9월까지 본원에 입원하여 전자궁적출술을 시행받기로 하고 수술 후 통증관리를 원하는

접수일 : 2005년 3월 23일, 승인일 : 2005년 6월 30일

책임저자 : 정재윤, (420-021) 경기도 부천시 원미구 중동 1174번지, 순천향대학교 의과대학 부천병원 마취통증의학교실

Tel: 032-621-5338, Fax: 032-621-5322, E-mail: jjjung@schbc.ac.kr

Received March 23, 2005, Accepted June 30, 2005

Correspondence to: Jai Yun Jung, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Hospital, 1174 Jung-dong, Wonmi-gu,

Bucheon 420-021, Korea. Tel: +82-32-621-5338, 1548, Fax: +82-32-621-5322, E-mail: jjjung@schbc.ac.kr

미국마취과학회 신체등급 분류상 1, 2등급에 해당하는 55명의 환자를 대상으로 무작위로 fentanyl만 사용한 군(F: n = 28)과 fentanyl과 케타민을 사용한 군(FK: n = 27)으로 나누었다. 이 연구는 병원 임상연구위원회의 허락 하에 환자로부터 동의를 받은 후 시행하였다. 연구에 실험자와 환자의 의지가 반영되는 것을 막기 위해 약물은 제 3자가 만들어 실험자나 환자 모두 알 수 없도록 하였다. 술 전 방문을 통해 연구에 대한 환자의 동의를 구하도록 하였으며 경막외 카테터 거치의 일반적 금기에 해당하는 환자는 제외하도록 하였다.

환자들은 수술실에 도착하기 30분 전 전처치로 glycopyrrolate 0.2 mg을 근육주사하였고, 수술실 도착 후 좌측와위를 취한 다음 T12-L1 혹은 L1-L2 간격에 저항소실법을 이용하여 18 G Tuohy바늘을 삽입하고 경막외 카테터를 거치하였다. 수술시작 10분 전에 거치된 경막외 카테터로 FK군에는 0.5% bupivacaine 3 ml와 생리식염수 7 ml, fentanyl 50 µg와 케타민 0.5 mg/kg을 혼합해 주입하였고 F군에는 케타민 대신 같은 양의 생리식염수를 혼합해 주입하였다. 양와위로 체위를 바꾼 후 마취유도를 위해 propofol 2 mg/kg을 투여하고 마취유

지는 sevoflurane과 O₂-N₂O, 근이완제는 rocuronium bromide (Esmeron®: 0.5 mg/kg)를 이용해 전신마취를 시행하였다.

수술이 끝남과 동시에 경막외 카테터로 F군에는 0.125% bupivacaine 2 ml/h와 fentanyl 0.3 µg/kg/h을 혼합해 지속 주입하였고, FK군에는 0.125% bupivacaine 2 ml/h, fentanyl 0.3 µg/kg/h과 케타민 0.1 mg/kg/h을 혼합해 지속 주입하였다.

술 후 통증의 측정은 마취 종료 후 회복실에서, 술 후 1시간, 3시간, 6시간, 24시간, 그리고 48시간에 환자를 방문하여 각각 측정하였다. 휴식시 시각 아날로그척도(0-100)와 기침시 시각 아날로그척도(0-100)로 측정하였고, 진정점수 (sedation score; 0: 졸림증을 전혀 호소하지 않는 경우, 1: 졸리는 상태인 경우, 2: 잠들어 있지만 쉽게 깨는 경우, 3: 깊게 잠들어 잘 깨지 않는 경우)를 이용해 환자의 진정 정도를 측정하였다. 동시에, 예상되는 부작용인 구역, 구토, 가려움증, 현기증 등의 발생빈도를 관찰하고, 부적절한 진통과 구역, 구토 등의 부작용이 나타난 경우에는 ketorolac 30 mg이나 ondansetron 8 mg을 투여하였다.

부작용과 추가 진통제 사용 빈도는 환자의 수로, 통증점수와 인구학적 자료의 측정치는 평균값 ± 표준편차로 표시하였다. 인구학적 자료 및 양 군의 시각통증등급의 통계적 검증은 independent samples t-test, 양 군 간의 부작용은 chi-square test를 적용하여 P가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자들의 연령, 신장, 체중 및 수술소요시간은 Table 1과 같으며 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 진통효과를 비교하기 위한 휴식시와 기침시 시각 아날로그척도(Table 2, 3)에서도 역시 의미있는 차이를 발견할 수 없었다. 또 부작용

Table 1. Demographic Data of Patients

	Group F (n = 28)	Group FK (n = 27)	P-value
Age (yr)	44.9 ± 7.0	44.2 ± 5.2	0.40
Height (cm)	155.3 ± 5.9	155 ± 4.3	0.62
Weight (kg)	59.6 ± 6.2	61.1 ± 5.7	0.14
OP time (min)	84.9 ± 15.6	86.9 ± 13.9	0.47

Values are mean ± SD. n: number of patients, Group F: control group with fentanyl only, Group FK: experimental group with fentanyl and ketamine.

Table 2. Visual Analogue Scales on Resting Status

Time (h)	1	3	6	24	48
Group F (n = 28)	28.7 ± 17.7	16.1 ± 11.3	6.8 ± 9.6	2.9 ± 7.5	0.3 ± 1.8
Group FK (n = 27)	26.2 ± 22.7	12.5 ± 14.0	8.9 ± 11.6	5.5 ± 9.3	0.3 ± 1.9

Values are mean ± SD. n: number of patients, Group F: control group with fentanyl only, Group FK: experimental group with fentanyl and ketamine.

Table 3. Visual Analogue Scales on Coughing Status

Time (h)	1	3	6	24	48
Group F (n = 28)	35.5 ± 20.9	28.5 ± 17.2	21.0 ± 15.9	11.6 ± 14.0	3.3 ± 8.5
Group FK (n = 27)	37.7 ± 24.6	27.3 ± 16.8	20.1 ± 18.2	12.6 ± 16.1	6.1 ± 10.5

Values are mean ± SD. n: number of patients, Group F: control group with fentanyl only, Group FK: experimental group with fentanyl and ketamine.

Table 4. Side Effects

	Group F (n = 28)	Group FK (n = 27)
Dizziness	2/28	15/27*
Nausea	19/28	17/27
Vomiting	7/19	8/17
Pruritus	9/28	8/27
Sedation score		
0	6/28	8/27
1	11/28	10/27
2	8/28	9/27
3	1/28	1/27

Values are number of patients. Group F: control group with fentanyl only, Group FK: experimental group with fentanyl and ketamine. *: $P < 0.05$ compare with Group F.

용으로 현기증은 FK군에서 27명 중 15명으로 28명 중 2명이 발생한 F군에 비해 통계적으로 유의하게 많았다. 그러나 그 외 구역, 구토나 가려움증 등에서는 양 군 간에 차이가 없었다(Table 4). 추가 진통제 사용 건수는 F군에서 8명, FK군에서는 7명으로 의미 있는 차이를 보이지 않았으며, 항구토제 투여에서도 F군 4명, FK군 4명으로 차이를 보이지 않았다(Table 5).

고 찰

수술 후 통증조절을 위해 경막외강에 국소마취제와 아편양제제를 혼합 투여하는 방법이 널리 사용되어 왔으나 혼합 비율 및 첨가약물에 따라 그 효과와 부작용이 다양하게 보고되어왔다. 국소마취제에 의한 저혈압과 운동장애, 아편양제제에 의한 소양증, 구역, 구토, 요저류, 호흡부전 등의 문제점이 있었다. 케타민은 NMDA 수용체 길항제로 수술 후 발생할 수 있는 통각과민이나 이질통증 같은 중심민감 및 wind-up 현상과 같은 기전을 억제할 수 있는 것으로 알려져 있다. 통증억제 반응을 일으킬 수 있는 ED (effective dose) 50은 1.3 mg/kg로 알려져 있으나 급, 만성 통증제거를 위해서 최소 3-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 지속적 정주로 가능하다고 한다.¹⁾ 그러나 이 진통효과는 마취밀 용량(subanesthetic dose)으로도 얻어진다고 한다.²⁾ 케타민을 첨가해 이런 부작용을 줄이고 제통효과를 증가시켰다는 여러 보고가 있다. 김한수 등은³⁾ 하복부 및 하지 수술환자 30명을 대상으로 한 연구에서 경막외 케타민 0.5 mg/kg이 경막외 몰핀 0.1 mg/kg 보다 술 후 빠른 제통발현을 나타내나 그 지속시간은 일정하지 않았다고 하였고, Chia 등은⁴⁾ 상복부와 흉부 수술을 시행한 91명의 환자를 대상으로 한 연구에서 경막외 몰핀 0.05 mg/h에 케타민 10 mg/h를 첨가함으로써 더 나은 제통효과와 진통제 사용량을 감소시켰다고 보고하였다. 또 Subramaniam 등은⁵⁾ 상복부 수술환자 50명을 대상으로 한 연구

Table 5. Additional Analgesics and Antiemetics

Drug	Group F (n = 28)	Group FK (n = 27)
Ketorolac 30 mg	8	7
Ondansetron 8 mg	4	4

Values are number of patients. Group F: control group with fentanyl only, Group FK: experimental group with fentanyl and ketamine.

에서 1 mg/kg의 케타민을 마취유도 30분 전 몰핀 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 과 함께 경막외로 투여시 몰핀만 투여한 대조군 보다 진통제 소모량에는 차이가 없었으나 첫 번째 진통제를 요구할 때 까지 시간이 길어졌다고 했다. 또 그들은 상복부 수술환자 40명을 대상으로 한 다른 연구에서⁶⁾ 술 후 회복실에서 1 mg/kg의 케타민을 몰핀 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 와 함께 경막외로 투여시 몰핀만 투여한 대조군 보다 진통제 소모량도 감소하였고 첫 번째 진통제를 요구하기까지 걸린 시간이 길어졌다고 했다. 그러나 이해진 등은⁷⁾ 제왕절개술을 시행한 45명의 환자를 대상으로 한 연구에서 술 후 진통목적으로 meperidine과 bupivacaine을 혼합 투여 시 케타민의 병용투여(0.25 mg/ml, 0.75 mg/ml)가 진통에 미치는 영향은 미미하다고 하였다. 또, 김명옥 등은⁸⁾ 제왕절개술을 시행한 60명의 환자를 대상으로 한 연구에서 경막외강내 bupivacaine과 몰핀 2 mg/day에 첨가한 케타민 20 mg이 유의한 진통효과를 보이지 않았다고 하였다. 그리고, Weir 등은⁹⁾ 무릎관절경수술에서 경막외 bupivacaine에 첨가된 케타민이 경막외차단의 효과를 증진시키지 않는다고 보고하였다. 이런 여러 보고에 근거해 케타민의 첨가로 더 나은 진통효과를 얻을 수 있을 것으로 생각해 본 연구를 계획하게 되었다.

이전의 연구에서 경막외 케타민의 용량은 4-60 mg까지 매우 다양한데,^{3,9)} 본 연구에서 사용한 케타민의 술 전 일회 주입 용량은 0.5 mg/kg으로, 연구 시작 전에 케타민의 용량을 결정하기 위한 전 단계 연구를 바탕으로 결정하였다. 1.0 mg/kg으로 시행한 연구에서는 대부분의 환자들이 어지러움과 진정증상을 보였고, 0.2 mg/kg의 용량으로 시행한 연구에서는 전혀 나타나지 않았다. 또 술 후 케타민의 지속 주입 용량도 이전 연구에서 0.415-10 mg/h까지 다양한데,^{4,8)} 본 연구에서는 일회주입 용량과 마찬가지로 전 단계 연구를 바탕으로 부작용이 나타나지 않는 최고 농도인 0.1 mg/kg/h로 결정하였다. 본 연구에서 사용한 케타민은 racemic mixture로 보존제를 포함하고 있는 제제를 사용하였다.

저자들은 전자궁적출술을 받는 환자들을 대상으로 수술 후 통증완화를 위해 fentanyl과 bupivacaine의 혼합물에 케타민을 첨가하여 경막외로 투여하였으나 케타민을 첨가하지 않은 대조군에 비해 더 나은 진통 효과나 부작용의 감소를 증명하지 못하였다. 이에 대해서는 fentanyl의 용량이 충분하여 휴식 시뿐만 아니라 기침 시에도 상당히 좋은 진통효과

를 보여서 케타민을 부가적으로 투여하여 얻을 수 있는 효과를 가리고 있을지도 모른다는 추측과 본 연구에서 채택한 케타민의 용량이 이전 연구에 비해 부족하기 때문인 것으로 생각해볼 수도 있을 것이다. 또 케타민의 부작용인 현기증이 FK군 27명 중 15명에서 발생하였는데 처음 케타민의 용량을 결정할 때 생각했던 것보다 훨씬 많은 결과로 이는 지속주입용량이 많았던 것이 아닐까 생각해볼 수 있다. 이런 여러 의문점에 관해서는 케타민의 투여 방법 및 용량에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Yamamoto T, Yaksh TL: Spinal pharmacology of the thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve: excitatory aminoacid antagonists. *Pain* 1992; 49: 121-8.
2. Lee HJ, Kwak SH, Jeong CY, Im WM: Effects of epidural keamine for postoperative pain management. *Korean Journal of Anesthesiology* 1998; 34: 376-82.
3. Kim HS, Baik SW, Kim IS, Chung KS: Epidural ketamine for postoperative analgesia. *The Journal of The Korean Pain Society* 1998; 1: 192-8.
4. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS: Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998; 86: 1245-9.
5. Subramaniam B, Subramaniam K, Pawar DK, Sennaraj B: Preoperative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinically relevant intra- and postoperative opioid-sparing effect. *Anesth Analg* 2001; 93: 1321-6.
6. Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, Kumar L: Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2001; 13: 339-44.
7. Lee HJ, Sung CH: Effect of epidural ketamine combined with bupivacaine and meperidine on postoperative pain and analgesic consumption after cesarean section. *Korean J Anesthesiol* 2001; 41: 39-46.
8. Kim MO, Joo KH, Kim MY, Shin HW, Lee BJ, Suh KS: The effect of epidural low dose ketamine plus morphine on the postoperative pain control. *Korean J Pain* 1999; 12: 205-10.
9. Weir PS, Fee JP: Double-blind comparison of extradural block with three bupivacaine-ketamine mixtures in knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1998; 80: 299-301.