

개흉술 후 경막외 통증자가조절을 실시한 환자에서 Hydromorphone-Bupivacaine과 Fentanyl-Bupivacaine 투여의 비교

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취통증의학교실

심 우 석 · 여 진 석

= Abstract =

A Comparison of Hydromorphone-Bupivacaine and Fentanyl-Bupivacaine in Patient Controlled Epidural Analgesia after Thoracotomy

Woo Seok Sim, M.D., and Jin Seok Yeo, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Hydromorphone has an intermediate lipid solubility range that falls between morphine and fentanyl. Lipophilic activity during opioid epidural administration is important in relation to both the side effects and analgesic efficacy. The purpose of this study was to compare epidural hydromorphone and fentanyl when concomitantly infused with bupivacaine in patients undergoing a thoracotomy.

Methods: Seventy-seven thoracotomy patients, with patient-controlled epidural analgesia (PCEA), were blindly allocated into two groups [group F (n = 34); 0.1% bupivacaine and fentanyl 5 µg/ml, group H (n = 34); 0.1% bupivacaine and hydromorphone 16 µg/ml]. The basal PCEA rate and demand dose were 4 ml/hr and 3 ml, respectively. The visual analogue scale (VAS) for pain, and pruritus, sedation and nausea were measured at 6, 12 and 24 hours after the operation.

Results: There were no significant differences in the VAS pain scores and the incidences of pruritus, nausea and sedation between the two groups. The total infused volume after 24 hours was lower in H compared to that of F group (P < 0.05).

Conclusions: We conclude that epidural hydromorphone or fentanyl administration has a similar analgesic efficacy and shows similar incidences of side effects, when concomitantly infused with bupivacaine, in the management of acute pain following a thoracotomy. (Korean J Pain 2005; 18: 181-186)

Key Words: bupivacaine, epidural, fentanyl, hydromorphone, patient controlled analgesia.

서 론

개흉술 후 통증은 그 정도가 다른 수술에 비해 심하며 흉곽의 호흡운동이 제한되어 흡기용량, 폐활량 및 기능적 잔기량 등이 감소되는 제한성 폐기능 장애를 가져오기 쉬우며, 심호흡 및 기침을 억제하여 기관내 분비물의 저류, 무기폐, 폐렴, 호흡부전 및 저산소혈증 등의 수술 후 폐합병증의 원인이 될 수 있다.¹⁾ 개흉술 후 통증을 감소시키기 위해서 경막외로 아편유사체를 투여하면 정맥내 투여에 비하여 폐기능을 더 잘 유지할 수 있다.²⁾ 특히 국소마취제와

아편유사제의 혼합투여는 국소마취제에 의한 저혈압, 운동차단 등의 부작용과 아편유사제에 의한 구역, 구토, 소양증, 요저류, 호흡억제 및 진정효과 등의 부작용 발생을 최소화하면서 통증을 감소시킬 수 있어 널리 사용되고 있다.³⁻⁷⁾

경막외 통증조절에 사용되는 아편유사제는 morphine과 fentanyl이 대표적이다. 아편유사제는 경막외 투여 시 지방용해도에 따라 경막외 지방과 척수의 백색질에 흡수되는 정도에 영향을 미쳐 통각 수용체가 대부분 존재하는 척수의 회색질에 도달하는 약물의 양을 결정하게 된다.⁸⁾ Morphine과 같은 친수성 아편유사제는 효과가 투여된 분절에 제한되지 않는다는 장점이 있지만 지방용해도가 낮아 발현시간이 느

접수일 : 2005년 9월 20일, 승인일 : 2005년 12월 9일

책임저자 : 여진석, (135-710) 서울특별시 강남구 일원동 50번지, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취통증의학교실

Tel: 02-3410-2470, Fax: 02-3410-2469, E-mail: drstone@netian.com

이 논문은 2005년 대한통증학회 추계학술대회 포스터 발표되었음.

Received September 20, 2005, Accepted December 9, 2005

Correspondence to: Jin Seok Yeo, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, Korea. Tel: +82-2-3410-2470, Fax: +82-2-3410-2469, E-mail: drstone@netian.com

This article was poster presented at Korean Pain Society Symposium, November, 2005.

리고 뇌로 이동하는 양이 많아 지연성 호흡부전, 구역, 구토, 소양증, 요저류의 발생이 증가한다.⁸⁾ 반면에, fentanyl과 같은 지방친화성 아편유사제는 지방용해도가 높아 지연성 호흡억제의 발생이 적은 장점이 있으나 분절 분포를 하기 때문에 작용되는 범위가 제한되고 작용시간이 짧아 morphine과 동등한 진통효과를 나타내기 위해서는 많은 양이 투여되어야 하는 단점이 있다.^{3,8)}

Hydromorphone은 아편유사제 수용체 작용제로 morphine의 5-10배 역가와 유사한 반감기를 가지면서 fentanyl과 마찬가지로 히스타민을 유리하지 않으며⁹⁾ 지방용해도는 morphine과 fentanyl의 사이에 있는 약물이다.¹⁰⁾ 경막외로 투여할 경우 morphine과 비교해서 빠른 발현시간을 나타내고¹¹⁾ 부작용의 발생빈도는 낮다는 보고가 있다.¹²⁾ Coombs 등은¹³⁾ 9일간 양의 경막외로 hydromorphone을 지속적으로 투입한 연구에서 단기간의 통증조절에 안전하게 사용할 수 있는 것을 밝혀내었고 Brodsky 등은¹⁾ 개흉술 후 통증 조절에 hydromorphone을 경막외로 지속적으로 투여하여 안전하게 통증조절을 하였다고 보고하였다.

Halpern 등은¹⁴⁾ 제왕절개술 후 통증조절을 위해서 hydromorphone을 사용하여 경막외 통증조절을 시행한 경우 morphine과 비교해서 진정, 소양증 등이 감소한 것을 증명하였고, Goodarzi는⁸⁾ 통증조절을 위해 morphine, fentanyl, hydromorphone을 지속적 경막외 투여하여 비교한 연구에서 hydromorphone이 morphine에 비해 소양증과 요저류 등의 부작용이 의미 있게 감소함을 보고하였고, fentanyl과는 부작용 면에서 통계학적 차이를 보이지 않았다고 보고하였으나 대상이 정형외과 수술을 시행 받은 소아였으며 hydromorphone 사용량을 fentanyl에 비해 적게 사용한 문제가 있다.

이와 같이 hydromorphone과 fentanyl 모두 경막외 지속주입을 통한 통증조절의 경우 morphine에 비해 아편유사제의 부작용이 적다는 보고는 있지만 서로 비교한 경우는 거의 없으며, 특히 국소마취제와 혼합 투여하여 경막외 통증자가조절(patient controlled epidural analgesia, PCEA)을 시행하는 경우 서로 비교한 연구는 없었다.

따라서 저자들은 개흉술 환자에서 수술 후 PCEA를 위해 0.1% bupivacaine과 함께 투여하는 fentanyl과 hydromorphone의 진통효과와 부작용의 발생정도를 비교 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 본원 임상시험연구위원회의 허가를 받았으며, 2005년 7월부터 9월까지 본 병원 흉부외과에 입원하여 개흉술이 예정된 미국마취과학회 신체분류 등급 1 및 2에 해당되는 환자 중 수술 후 PCEA와 이번 연구의 목적과 방법에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 그 중에서 심한 심장, 간, 신장, 위장 및 혈액학적 질환이 있거나 그 외 경막외 카테터 거치의 일반적 금기에 해당하는 경우, 신경학적 이상이

있는 경우, 마약 중독자, 수술 후 보조 환기가 필요한 경우, 카테터 거치에 실패한 경우를 제외한 총 77명을 대상으로 하였다.

수술 전날 급성통증치료실에서 심전도, 혈압, 맥박 및 산소포화도를 감시하면서 경막외 카테터를 거치하였다. 환자를 좌위로 하여 피부를 소독한 뒤 흉추 5번과 6번 사이를 자입점으로 하고 1% 리도카인으로 국소마취를 하였다. 18-gauge 경막외 주사바늘을 공기를 이용한 저항소실법으로 경막외 공간에 거치시키고, 바늘을 통해 20-gauge 카테터(Arrow, USA)를 경막외 공간 내로 3 cm 정도 전진시켜 거치하고 고정하였다. 환자를 앙와위로 한 뒤 시험용량으로 1.5% 리도카인 3 ml를 카테터를 통해 주입하였다. 약 15분 후 환자의 흉부 피부감각이 저하되고 하지의 운동 및 감각신경에 이상이 없음을 검사하여 경막외 카테터 거치를 확인하였다.

모든 환자에서 마취전처치는 하지 않았다. 환자를 수술실로 이송한 후 thiopental sodium 5 mg/kg와 vecuronium 0.1 mg/kg를 정주하여 마취를 유도하고 기관내삽관을 하였다. 전신마취의 유지는 O₂, N₂O, sevoflurane과 vecuronium으로 하였으며 수술 중 정주한 fentanyl은 3 µg/kg를 넘지 않도록 하였다.

수술종료 약 30분전에 초회 부하용량으로 0.125% bupivacaine 10 ml를 경막외로 투여한 후, 환자를 무작위로 두 군으로 나누어 F군은 fentanyl 5 µg/ml, bupivacaine 1.0 mg/ml로 혼합하여 총 용적을 500 ml로 하였고, H군은 F군과 동일한 방법으로 하고 hydromorphone의 농도를 16 µg/ml로 하였다. 각 군별 혼합용액을 PCA장치(Aim-plus, Abbott, USA)에 거치하여 지속 주입속도 4 ml/hr, 폐쇄간격(lock-out time) 15분, 일시 투여량(demand dose) 3 ml로 하여 연결하였다.

수술 종료 후 6, 12, 24시간에 환자의 통증의 정도를 10점 만점의 시각통증등급(visual analogue scale, VAS)을 이용하여 측정하였다. PCA로 통증이 조절되지 않는 경우 morphine 3 mg을 정주하였고 그 횟수를 기록하였다. 구역, 소양증의 정도는 없음은 0점, 경증이고 치료 불필요한 경우는 1점, 중등도이고 치료에 효과적인 경우는 2점, 중증이고 치료에 효과 없는 경우는 3점으로 평가하였다. 환자가 심한 구역 및 구토를 보이면 metoclopramide 10 mg을, 중증의 소양증을 호소하면 chlorpheniramine 4 mg을 정주하였고 증상의 개선이 없으면 naloxone 0.1-0.4 mg을 정주하였다. 진정의 정도는 각성 상태는 0점, 조는 상태이나 구두명령에 반응하는 경우는 1점, 구두명령에 반응이 없는 경우는 2점으로 평가하였다. 호흡수가 8회/분 이하이면 호흡억제가 있는 것으로 하였다. 구두명령에 반응이 없을 정도의 진정이나 호흡억제가 나타나는 경우에는 일시적으로 통증조절을 중지하고 naloxone 0.1-0.4 mg을 투여하여 치료하였다. 24시간 동안 PCA장치를 통하여 투여된 약물의 총량을 측정하였다.

각 측정치의 통계학적 분석을 위해 SPSS 10.0 프로그램을 사용하였다. 각 군 간의 연령, 체중, 마취시간, 24시간 동안

투여된 약물의 양, VAS, 추가로 투여된 진통제의 횟수는 독립표본 T 검정을 사용하였고, 남녀의 비, 호흡억제의 유무는 chi-square 검정을, 구역, 소양증, 진정의 점수는 Mann-Whitney U 검정을 이용하여 두 군 간의 차이를 분석하였으며 군내비교는 시행하지 않았다. 모든 통계 방법은 P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

총 77명의 환자를 대상으로 시행하였다. 이 중 F군에서 4명, H군에서 5명이 연구도중 탈락하여 연구대상에서 제외되었다. 중단 이유는 F군에서 구역으로 2명, 카테터 관련요인이 1명, 저혈압으로 1명, H군에서 어지러움으로 1명, 카테터 관련요인이 3명, 저혈압으로 1명이 있었다. 이중 구역으로 중단된 경우는 2명 모두 수술 후 6시간 안에 발생한 구역이 항구토제의 투약에도 조절이 되지 않아 중단하였다. 저혈압은 수술 후 출혈에 의한 것이었다. 카테터 관련요인은 약물이 새거나 카테터가 빠지거나 막힌 경우였다(Table 1).

이들을 제외한 F군 34명, H군 34명을 대상으로 두 군 사이에 환자의 성별, 연령, 신장, 체중, 마취시간은 유의한 차

이가 없었다(Table 2).

수술 후 6, 12, 24시간에 측정 한 VAS는 F군에서 각각 3.6 ± 2.1 , 3.6 ± 1.8 , 3.0 ± 1.9 점이었고, H군에서 3.5 ± 2.3 , 3.1 ± 2.3 , 2.6 ± 2.3 점으로서 각 시간대에 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

소양증은 F군에서 수술 후 6, 12, 24시간에 각각 5.9%, 14.7%, 38.2%였으며, H군에서는 14.7%, 32.3%, 29.4% 관찰되었으며 심한 정도에 따른 발생빈도도 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

수술 후 6, 12, 24시간에 진정, 구역 등의 부작용도 심한 정도에 따른 발생빈도가 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며 F군에서 구역으로 탈락한 2명을 감안하여도 유의한 차이는 나지 않았다.

호흡억제는 두 군에서 모두 발생하지 않았다(Table 4).

24시간 동안 투여된 약물의 총량의 평균은 F군이 148.7 ± 27.8 ml로서 H군의 116.2 ± 14.9 ml보다 높았다($P < 0.05$). PECA 외에 환자의 통증조절을 위해 추가된 약의 투여 횟수는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고 찰

PCEA에 fentanyl과 bupivacaine을 혼합하여 사용할 때 다양한 용량을 사용할 수 있지만 본 연구에서는 Tan 등의¹⁵⁾ 연구에서 0.1% bupivacaine과 혼합사용하는 fentanyl의 적절한 농도로 알려진 $5 \mu\text{g/ml}$ 를 사용하였고 지속 주입량은 Saito 등의⁴⁾ 연구에서처럼 4 ml/hr를 사용하였다. Hydromorphone의 용량은 fentanyl $5 \mu\text{g/ml}$ 에 해당하는 등가용량을 각각 morphine과 비교하여 정하였다. Hydromorphone을 경막외로 일회 투여할 경우에는 5배의 역가를 가지나,^{12,14)} 지속적으로 주입하는 경우에는 hydromorphone이 morphine과 비교하여 작용시간이 짧기 때문에^{11,16)} morphine과 비교하여 3배의 역가를 나타낸다고 하였다.¹²⁾ 따라서 본 연구에서는 fentanyl의 용량을 morphine의 10분의 1로 환산하였을 때,⁴⁾ 그것의 3배 용량을 hydromorphone의 용량으로 하였다.¹²⁾

본 연구에서 수술 후 6시간, 12시간 그리고 24시간에 측정 한 VAS는 두 군에서 차이가 없었다. 하지만 24시간 동안

Table 1. Cause of Interruption

Number	Group	Age / Sex	Cause
1	F	34 / M	Nausea
2	F	30 / M	Nausea
3	F	51 / F	Catheter-related problem
4	F	63 / F	Hypotension
5	H	68 / F	Dizziness
6	H	57 / M	Catheter-related problem
7	H	78 / F	Catheter-related problem
8	H	50 / F	Catheter-related problem
9	H	74 / F	Hypotension

Group F: epidural PCA with fentanyl $5 \mu\text{g/ml}$ and bupivacaine 1.0 mg/ml, Group H: epidural PCA with hydromorphone $16 \mu\text{g/ml}$ and bupivacaine 1.0 mg/ml.

Table 2. Demographic Data

	Group F	Group H
Sex (M / F)	28 / 6	27 / 7
Age (yr)	57.6 ± 7.9	58.7 ± 11.8
Weight (kg)	65.8 ± 9.4	62.0 ± 8.2
Height (cm)	167.0 ± 7.3	166.5 ± 7.6
Anesthesia time (min)	282.1 ± 80.4	256.0 ± 70.6

Values are expressed as mean \pm SD. Group F: epidural PCA with fentanyl $5 \mu\text{g/ml}$ and bupivacaine 1.0 mg/ml, Group H: epidural PCA with hydromorphone $16 \mu\text{g/ml}$ and bupivacaine 1.0 mg/ml. There was no significant difference between the two groups.

Table 3. VAS of the Pain

Time after operation	Group F	Group H
6 hr	3.6 ± 2.1	3.5 ± 2.3
12 hr	3.6 ± 1.8	3.1 ± 2.3
24 hr	3.0 ± 1.9	2.6 ± 2.3

Values are expressed as mean \pm SD. VAS: Visual analogue scale, Group F: epidural PCA with fentanyl $5 \mu\text{g/ml}$ and bupivacaine 1.0 mg/ml, Group H: epidural PCA with hydromorphone $16 \mu\text{g/ml}$ and bupivacaine 1.0 mg/ml. There was no significant difference between the two groups.

Table 4. Incidence and Degree of Side Effects

Side effects	Grade	6 hr		12 hr		24 hr	
		Group F	Group H	Group F	Group H	Group F	Group H
Pruritus	0	32 (94.1)	29 (85.3)	29 (85.3)	23 (67.6)	21 (61.8)	24 (70.6)
	1	2 (5.9)	5 (14.7)	5 (14.7)	10 (29.4)	10 (29.4)	8 (23.5)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (8.8)	1 (2.9)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
Pruritus	0	29 (85.3)	24 (70.6)	30 (88.2)	28 (82.4)	32 (94.1)	31 (91.2)
	1	4 (11.8)	9 (26.5)	3 (8.8)	5 (14.7)	1 (2.9)	1 (2.9)
	2	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
Sedation	0	29 (85.3)	31 (91.2)	28 (82.4)	30 (88.2)	30 (88.2)	31 (91.2)
	1	4 (11.8)	2 (5.9)	5 (14.7)	2 (5.9)	4 (11.8)	3 (8.8)
	2	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory depression		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Values are number of patients (%). Group F: epidural PCA with fentanyl 5 μ g/ml and bupivacaine 1.0 mg/ml, Group H: epidural PCA with hydromorphone 16 μ g/ml and bupivacaine 1.0 mg/ml. There was no significant difference between the two groups.

Table 5. Total Infusion Dose 24 Hour after Operation and Frequency of Supplementary Analgesics during 24 Hours

	Group F	Group H
24hr total dose (ml)	148.7 \pm 27.8	116.2 \pm 14.9*
Frequency of supplementary analgesics	0.29 \pm 0.58	0.44 \pm 0.93

Values are expressed as mean \pm SD. Group F: epidural PCA with fentanyl 5 μ g/ml and bupivacaine 1.0 mg/ml, Group H: epidural PCA with hydromorphone 16 μ g/ml and bupivacaine 1.0 mg/ml. *: P < 0.05 compared to Group F.

총 주입된 약물의 평균은 H군이 의미 있게 낮았다. 이 결과는 첫째, Chaplan 등의¹²⁾ 연구에서 hydromorphone 총사용량의 언급이 없어서 정확히 비교할 수는 없지만, 지속적인 경막외 PCA에서 hydromorphone은 morphine의 3분의 1보다는 효과가 클 가능성이 있음을 보여준다. 그리고 Chaplan 등의¹²⁾ 연구에서 참고로 한 Dunbar 등의¹⁶⁾ 연구는 정맥투여의 경우이었기에 경막외 투여와 다를 수 가 있다. Goodarzi의⁸⁾ 연구에서도 비록 소아환자였지만 지속적 경막외 PCA에서 hydromorphone을 morphine의 10분의 1 정도로 사용하고도 수술 후 통증감소는 같다고 하였다. 두 번째 가능성은 위 두 연구와 달리 본 연구에서는 국소마취제를 사용하였으므로, 국소마취제의 영향에 의해 예를 들면 아편유사제와 국소마취제의 상승작용에 의해 hydromorphone의 역가가 상승했을 가능성이 있다. 경막외 아편유사제와 국소마취제의 혼합사용에 의한 상승작용에는 논란이 있지만⁴⁾ fentanyl에 비해 낮은 지방용해성을 가진 hydromorphone이 국소마취제와 상승작용이 많을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 따라서 지속적 경막외

PCA에서 morphine이나 fentanyl과 비교하여 동등한 진통효과를 나타내는 hydromorphone의 용량을 특히 국소마취제를 병용하는 경우 추후 연구가 필요하다고 생각된다.

부작용에 대한 이번 연구결과는 두 군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이번 연구에서 H군은 hydromorphone을 사용하여 개흉술 후 경막외 PCA를 시행한 기존의 연구보다 중증도 이상의 소양증 발생빈도가 비슷하거나 낮은 결과를 보였다.^{8,12)} Chaplan 등의¹²⁾ 연구에서는 수술 후 24시간에 11.5%의 환자에서 중증도 이상의 소양증을 보인 반면 이번 연구에서는 5.8%에서 관찰되었는데, bupivacaine을 사용하지 않고 대신 hydromorphone 사용량이 300 μ g/hr로서 이번 연구의 평균 사용량인 80 μ g/hr보다 많았기 때문에 소양증 발생빈도가 높았을 것이라 추정된다. F군의 경우 fentanyl과 bupivacaine을 사용하여 개흉술 후 경막외 PCA를 시행한 기존의 연구보다 중증도 이상의 소양증 발생빈도가 비슷하거나 높은 결과를 보였다.^{3,4,15,17)} Kim 등은¹⁷⁾ 이번 연구에 비해 소량의 fentanyl과 bupivacaine을 사용하였고 Saito 등의⁴⁾ 연구에서는 이번 연구와 fentanyl과 bupivacaine의 사용량이 비슷하였으나 수술 후 48시간 동안 소양증 발생빈도가 각각 30%와 10%로서 이번 연구에서 수술 후 24시간에 관찰한 소양증 발생빈도인 38.2%보다 낮았다. Tan 등의¹⁵⁾ 연구에서는 수술 후 24시간 동안의 소양증 발생빈도가 약 43%였는데 이번 연구에 비해 fentanyl과 bupivacaine의 사용량이 약간 많았다. 반면에 Fisher 등의³⁾ 연구에서는 이번 연구에 비해 fentanyl의 사용량이 많았으나 수술 후 24시간 동안의 소양증 발생빈도가 약 22%로서 이번 연구에 비해 낮았다. 위에서 참고한 기존의 연구에 비해서 H군은 bupivacaine 사용여부가 다르고 F군의 경우는 소양증을 관찰한 방법과

시간이 서로 다르기 때문에 이번 연구결과와 직접 비교하기는 어렵다. 이번 연구에서 소양증의 발생빈도와 정도는 H군과 F군 간에 차이를 보이지 않았다. 이 결과는 경막외 PCA에서 fentanyl과 hydromorphone을 서로 비교한 Goodarzi의⁸⁾ 연구와 같다. 하지만 Goodarzi의⁸⁾ 연구와 본 연구는 연구대상, bupivacaine을 사용하지 않은 점, fentanyl에 비해 hydromorphone 사용량이 적은 점 등의 차이가 있다. 그 외 합병증 즉 구역, 진정의 발생빈도와 정도도 H군과 F군 간에 차이를 보이지 않았고 호흡수 저하는 발생하지 않았는데 이 결과도 경막외 PCA에서 fentanyl과 hydromorphone을 서로 비교한 Goodarzi의⁸⁾ 연구와 같다.

아편유사제를 경막외로 투여했을 때 나타나는 소양증이나 구역, 진정, 호흡억제와 같은 부작용은 뇌척수액내로 이동한 아편유사제가 두측으로 이동하여 뇌에 작용하여 발생한다고 한다.¹⁸⁾ 특히 소양증 발생의 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았지만 중추신경계의 μ 수용체에 의해 매개된다는 설이 유력하다.^{12,14)} 그 이유는 첫째 μ 수용체에 선택적인 아편유사제를 사용할 때 소양증이 잘 발생하며 둘째 혈액농도보다 뇌척수액 농도가 소양증 발생과 관련을 보이고 셋째 경막외 아편유사제에 의한 소양증에 아편유사제 길항제가 선택적으로 억제한다는 관찰 때문이다. 경막외로 투여한 아편유사제의 뇌척수액내로의 이동은 약물의 지방용해도에 따라 다른데, fentanyl과 같이 지방용해도가 높은 아편유사제는 척수와 경막외강의 지방에 흡수되는 약물의 양이 많아 뇌척수액내로의 이동이 줄어들고 약물의 두측 이동이 적게 되어 부작용이 적다고 한다.^{1,3,4)} 하지만 hydromorphone은 morphine의 hydrogenated ketone analog로서 morphine과 유사한 약동학적 특성을 가지고 있으며 fentanyl은 hydromorphone과 비교해 지방용해도가 1,000배 이상 높으므로¹⁰⁾ 지방용해도만 가지고는 hydromorphone이 fentanyl처럼 morphine과 비교해서 부작용이 적은 이유를 설명하기는 곤란하다. 본 연구에서도 fentanyl의 이러한 높은 지방용해도 때문에 hydromorphone과 비교하여 낮은 부작용 발생이 예상되었으나 실제 발생하는 부작용은 차이가 없었다. 지속적 경막외 morphine에 비해 hydromorphone이 아편유사제의 부작용 특히 소양증의 발생빈도가 낮았다고 보고한 연구에서도^{8,12)} 그 이유를 확실히 답하지 못하고 있는 듯하며 일회 주입 시에는 차이가 없다는 보고도 있다.¹⁴⁾

Menigaux 등은¹⁹⁾ sufentanil을 이용한 연구에서 수술 후 통증조절을 위해 정맥으로 투여한 경우보다 경막외로 투여한 경우에 더 많은 용량의 sufentanil이 자가통증조절장치를 통하여 투여되었다고 하였으며, Ginosar 등은²⁰⁾ 경막외로 fentanyl을 투여한 경우 일시적 주입 시에는 분절성 진통작용이 나타나고 지속적 주입 시에는 비분절성 진통작용이 나타나며 진통효과는 혈중 fentanyl의 농도와 상관관계를 나타내었다고 한다. van Lersberghe 등은²¹⁾ fentanyl을 경막외로 투여한 것과, 정주한 것, 경피적으로 투여한 것을 비교한 연구에서

부작용의 빈도차이가 없었다고 하였다. 이는 지방용해도가 높은 마약성진통제는 많은 양이 경막외강의 지방세포에 흡수되어 척수에서 작용을 하지 않는 것을 보여주며, 경막외로 지속적 주입시의 진통효과는 척수에서 작용하는 것보다 혈류를 통해 재흡수되어 다시 뇌와 말초의 아편유사제 수용체에 작용하는 것으로 보인다. 따라서 이번 연구에서 F군과 H군이 부작용의 발생빈도나 강도가 차이가 없이 나타난 것은 지방용해도가 높은 fentanyl이 전신적으로 작용하여 부작용이 발생한 것과 지방용해도가 낮은 hydromorphone이 척수강내로 흡수되어 발생한 부작용의 빈도가 차이가 없음을 보여준 것으로 생각할 수도 있다.

경막외 국소마취제인 bupivacaine의 부작용도 있을 수 있으나 이번 연구에서 bupivacaine의 부작용은 비교 관찰하지 않았으며 하지마비 등의 이상소견은 모든 예에서 없었다.

자가통증조절장치에서 투여되는 약물을 선택할 때 통증 조절의 효과와 안전성도 중요하지만 약제의 경제성도 중요한 문제의 하나이다. 이번 연구에 사용된 약제 1 ml에 혼합된 fentanyl과 hydromorphone의 가격을 비교해 보면 fentanyl이 약 26배로 높은 가격을 보였다. 이는 hydromorphone이 경제적으로도 유용하게 사용될 수 있는 약제라는 것을 보여준다.

결론적으로 개흉술 후 통증의 완화를 위한 PCEA 시 0.1% bupivacaine과 같이 투여된 약 80 $\mu\text{g/hr}$ 의 hydromorphone은 30 $\mu\text{g/hr}$ 의 fentanyl과 비교해서 통증조절 효과와 부작용의 발생률 또는 정도에서 통계적 차이를 보이지 않았으며 유용하게 사용할 수 있었다. 따라서 저자들은 hydromorphone이 지속적 경막외 PCA 사용 시 경제적이고 효과적으로 사용할 수 있는 아편유사제라고 생각한다. 그리고 지속적 경막외 PCA 시 국소마취제와 혼합 투여하는 hydromorphone의 morphine에 대한 등가용량은 기존에 연구된 3분의 1보다 적을 가능성이 있으므로 이에 대해 앞으로 연구가 더 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Brodsky JB, Chaplan SR, Brose WG, Mark JB: Continuous epidural hydromorphone for postthoracotomy pain relief. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 888-93.
2. Shulman M, Sandler AN, Bradley JW, Young PS, Brebner J: Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. *Anesthesiology* 1984; 61: 569-75.
3. Fisher RL, Lubenow TR, Liceaga A, McCarthy RJ, Iankovich AD: Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl-bupivacaine and morphine-bupivacaine in management of postoperative pain. *Anesth Analg* 1998; 67: 559-63.
4. Saito Y, Uchida H, Kaneko M, Nakatani T, Kosaka Y: Comparison of continuous epidural infusion of morphine/bupivacaine with fentanyl/bupivacaine for postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 398-401.
5. Romer HC, Russell GN: A survey of the practice of thoracic epidural

- analgesia in the United Kingdom. *Anaesthesia* 1998; 53: 1016-22.
6. Mahon SV, Berry PD, Jackson M, Russell GN, Pennefather SH: Thoracic epidural infusions for post-thoracotomy pain: a comparison of fentanyl-bupivacaine mixtures vs. fentanyl alone. *Anaesthesia* 1999; 54: 641-6.
 7. Mourisse J, Hasenbos MA, Gielen MJ, Moll JE, Cromheecke GJ: Epidural bupivacaine, sufentanil or the combination for post-thoracotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 70-4.
 8. Goodarzi M: Comparison of epidural morphine, hydromorphone and fentanyl for postoperative pain control in children undergoing orthopaedic surgery. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 419-22.
 9. Golembiewski J, Torrecer S, Katke J: The use of opioids in the post-operative setting: focus on morphine, hydromorphone, and fentanyl. *J Perianesth Nurs* 2005; 20: 141-3.
 10. Roy SD, Flynn GI: Solubility and Related Physicochemical Properties of Narcotic Analgesics. *Pharm Res* 1988; 5: 580-6.
 11. Bromage PR, Camporesi E, Chestnut D: Epidural narcotics for post-operative analgesia. *Anesth Analg* 1980; 59: 473-80.
 12. Chaplan SR, Duncan SR, Brodsky JB, Brose WG: Morphine and hydromorphone epidural analgesia. *Anesthesiology* 1992; 77: 1090-4.
 13. Coombs DW, Colburn RW, DeLeo JA, Hoopes PJ, Twitchell BB: Comparative spinal neuropathology of hydromorphone and morphine after 9- and 30-day epidural administration in sheep. *Anesth Analg* 1994; 79: 674-81.
 14. Halpern SH, Arellano R, Preston R, Carstoniu J, O'Leary G, Roger S, et al: Epidural morphine vs hydromorphone in post-caesarean section patients. *Can J Anaesth* 1996; 43: 595-8.
 15. Tan CN, Guha A, Scawn ND, Pennefather SH, Russell GN: Optimal concentration of epidural fentanyl in bupivacaine 0.1% after thoracotomy. *Br J Anaesth* 2004; 92: 670-4.
 16. Dunbar PJ, Chapman CR, Buckley FP, Gavrin JR: Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain* 1996; 68: 265-70.
 17. Kim DH, Kwak SH, Yang SH, Jeong SW, Yoon MH, Jeong CY: A Comparison of Epidural Fentanyl-Bupivacaine and Intravenous Morphine Using Patient-Controlled Analgesia after Thoracic Surgery. *Korean J Anesthesiol* 1999; 36: 846-55.
 18. Chaney MA: Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42: 891-903.
 19. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Levron J, Chauvin M: More epidural than intravenous sufentanil is required to provide comparable postoperative pain relief. *Anesth Analg* 2001; 93: 472-6.
 20. Ginosar Y, Riley ET, Angst MS: The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg* 2003; 97: 1428-38.
 21. van Lersberghe, Camu F, de Keersmaecker E, Sacre S: Continuous administration of fentanyl for postoperative pain: a comparison of the epidural, intravenous, and transdermal routes. *J Clin Anesth* 1994; 6: 308-14.
-