

癌性痛症患者의 神經遮斷療法の 分析

부산 대학교의과대학 마취과학교실

李重石 · 金海圭 · 金仁世 · 鄭圭燮

≡ Abstract ≡

An Analysis of Nerve Block for Cancer Pain Patients

Jung Seok Lee, M.D., Hae Gyu Kim, M.D., Inn Se Kim, M.D. and Kyoo Sub Chung, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

We have treated patients who have visited pain clinic and those admitted to the other departments of Pusan National University Hospital from Mar. 1987 to Feb. 1988 with complaints of severe cancer pain on both upper and lower abdomen and extremities by continuous administration of a very small amount of morphine in the lumbar subarachnoid(group I) and epidural(group II) space in 10 cases respectively.

The results of analgesia obtained are as follows:

1. The average duration in onset of analgesia was 8 mins. in group I and 23 mins. in group II.
2. The average duration in maintaining analgesia was 12.4 hrs. in group I and 18.4 hrs. in group II.
3. The efficiency of analgesia in group I was excellent in 5, good in 4, and null in 1, and group II was excellent in 5, good in 2, and moderate in 3.
4. The degree of tolerance in group I was rather mild comparable to that of pain score 4 till the 22nd. day of morphine administration.
5. The complications are: 2 of respiratory distress in group I, 2 of voiding difficulties in both group I and II, 1 of itching sensation in both group I and II, 1 of euphoria with hallucination in group I, and 1 of C.S.F. leakage in group II.

As results, it is thought that epidural administration is safer than subarachnoid administration in achieving analgesia with morphine among patients with malignant pain if the problem of tolerance is solved.

(Key word: Subarachnoid block, epidural block; opiate receptor)

서 론

Behar가 경막외강에 몰핀을 주입하여 암성통증환자의 통증을 완화 시킨 후 이 방법은 널리

이용되어 왔으며 현재는 길항성 마약진통제의 경막외 주입이 시도되고 있고 지속적 지주막하 몰핀 주입이 말기 암환자에게 통증제거 목적으로 이용되고 있다¹⁾⁻³⁾.

* 釜山大學校 醫科大學 麻酔科學教室

* Department of Anesthesiology, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

물핀을 지주막하 척수강 내에 미량 주입하여 통증역치를 유의하게 상승 시켰다는 보고⁴⁾는 척수에 통증전달물질이 존재 한다고 믿어진 결과이다. 이러한 결과를 토대로 1979년 만성통증환자 8예에서 0.5~1.0mg 물핀을 지주막 하강에 투여한 후 6~24시간동안 진통효과를 얻을 수 있었다⁵⁾.

그러나 만성통증환자의 통증관리는 장기간 계속해야 하므로 천자된 지주막으로 부터 뇌척수액의 유출, 감염의 위험성을 고려하여 경막외강에 물핀을 투여하는 방법이 널리 이용되어 왔다.

저자는 만성통증환자를 대상으로 지주막하강 및 경막외강에 미량에 물핀을 지속적으로 투여한 후 진통효과 및 부작용에 대해서 검토하였다.

대상 및 방법

1987년 3월부터 1988년 2월까지 부산대학병원

입원환자 및 통증치료실 내원자 중 만성통증을 주소로 한 20예를 지주막하강 물핀투여 10예(제1군), 경막외강 물핀투여 10예(제2군)로 구분하였다(표 1, 2).

지주막하강에 물핀 주입을 위하여 환자를 측외위로 눕힌 후 제3-4요추간에 18G 척추천자침으로 천자한 후 0.8mm 카테타를 척수강내 3~7cm 삽입한 뒤 척수액 유출을 방지 하기 위하여 피부하에 특수 고정한 뒤 0.2% tetracaine 2ml를 주입하여 분절마비(segmental analgesia)를 확인 후 5ml 주사기에 1~4 mg/ml 물핀을 희석 주입하여 0.6~2.4 ml/day의 속도로 계속 주입 되도록 저속미량주입기(continuous microinfusion TERUFUSION STC-521)를 고정하였다.

한편 경막외강에 물핀을 투여하기 위하여 위와 같은 방법으로 제3-4요추간에 경막외 카테타를 삽입후 공기저항이 없음을 확인후 0.2% bupivacaine 3~4 ml를 주입하여 분절마비를 확인한 뒤 생리식염수 10 ml에 10 mg morphine을

Table 1. The Effect of Continuous Lumbar Intrathecal Morphine Infusion

Case No.	Age	Sex	Disease	Pain area	Infusion amount of morphine(mg/day)	Duration (day)	Effect	Remarks
1	66	M	Lung cancer	Lumbosacral	1.2-3.8	43	Excellent	Bone metastasis
2	65	M	Colon cancer	Thoracoabdominal	0.6-2.4	20	Excellent	Bone metastasis
3	51	F	Uterine cervical cancer	Abdominal, lumbar, lower extremities	0.3-2.4	12	Excellent	
4	48	M	Rectal cancer	Perianal, lower extremities	0.6-2.4	48	Excellent	
5	55	M	Stomach cancer	Upper abdominal	0.3-0.6	20	Good	
6	72	F	Lung cancer	Back, thorax	0.6-1.8	30	None	Bone metastasis, obstructed vertebral canal
7	38	F	Retroperitoneal cancer	Abdominal, lumbosacral	0.6-1.8	20	Good	
8	55	M	Urinary bladder cancer	Abdominal, lumbar, lower extremities	0.6-3.6	21	Excellent	
9	58	M	Hepatoma	Lumbar, abdominal	1.2-2.4	16	Good	Bone metastasis
10	71	M	Osteoma	Thorax	0.6-1.2	12	Good	Multiple bone metastasis

Table 2. The Effect of Continuous Lumbar Epidural Morphine Infusion

Case No.	Age	Sex	Disease	Pain area	Infusion amount of morphine(mg/day)	Duration (day)	Effect	Remarks
1	58	M	Rectal cancer	Back, Perianal	4-6	12	Excellent	
2	44	F	Uterine cervical cancer	Back, abdomen perianal	3-6	18	Excellent	
3	64	M	Urinary bladder cancer	Lumbar, lower extremities	4-6	21	Excellent	Bone metastasis
4	56	M	Lung cancer	Back, thorax, upper abdomen	3-6	14	Good	Bone metastasis
5	48	M	Stomach cancer	Upper abdomen	3-6	18	Moderate	
6	50	F	Uterine cervical cancer	Thoracoabdomen	2-4	12	Excellent	
7	57	M	Rectal cancer	Perianal, lower extremities	4-6	30	Good	
8	53	M	Pancreas cancer	Back, abdomen	4-6	22	Moderate	Alcohol celiac plexus block
9	65	F	Lung cancer	Back, thorax	3-6	10	Moderate	Bone metastasis
10	68	F	Colon cancer	Abdomen, back	4-6	18	Excellent	

회석하여 2~6 ml/day의 속도로 계속 주입되도록 지속미량주입기를 부착 하였다. 초회 약물 주입시 지주막하강 및 경막외강에 각각 0.2 및 2.0 mg의 몰핀을 투여한 후 개체에 따른 진통효과 발생시간 및 지속시간을 측정하였고 그 이후 계속진통효과를 얻기 위하여 약물 주입을 계속 하면서 통증발현의 정도와 약물에 대한 내성 및 합병증에 대하여 관찰 하였다.

결 과

1. 진통효과 발현시간 별로 보아 몰핀을 지주막하강에 투여한 제1군은 평균 8분, 경막외강에 투여한 제2군은 평균 23분이 소요 되었다(표 3).
2. 진통효과 지속시간(초회 약물 주입후) 별로는 제1군 평균 2.4시간, 제2군 평균 18.4시간

을 유지 하였다(표 3).

3. 제통효과면을 보면 제1군에서는 아주 우수함(excellent), 우수함(good) 및 효과없음(none)이 각각 5, 4 및 1예 이었고, 제2군에서는 아주우수함, 우수함 및 보통(moderate)의 경우가 각각 5, 2 및 3예로 나타났다(표 1, 2).

4. 내성발생정도를 보면 제1군에서 몰핀투여 16일까지 통증점수 2에 해당할 정도로 경미하게 나타났으나(그림 1) 제2군에서는 몰핀투여 22일까지 통증점수 4에 이르기까지 제1군보다 높은 내성발생이 되었음을 알 수 있었다(그림 2).

5. 합병증의 발생은 호흡억제가 제1군에서 2예, 배뇨곤란이 제1, 2군에서 각각 2예, 오심구토가 각각 2 및 1예 소양감 발생이 1예씩, 신경증상과 척수액누출이 제1군에서 1예씩 나타났다(표 4).

Table 3. Comparison of The Analgesic Effect (The first injection)

Technique	Amount of morphine(mg)	Effect	
		Onset(min)	Duration(hr)
Intrathecal	0.2	8(3-25)	12.4(2-16)
Epidural	2.0	23(5-50)	18.4(3-26)

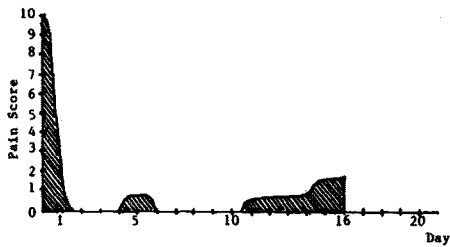


Fig. 1 Upper abdominal and back pain score in hepatoma patient after intrathecal morphine infusion

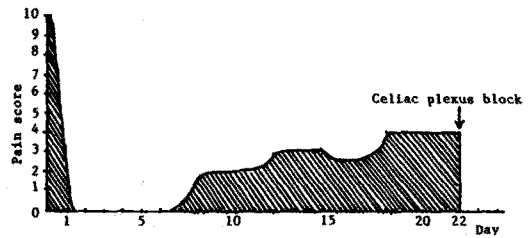


Fig. 2 Upper abdominal pain score in pancreatic carcinoma patient after epidural morphine infusion

Table 4. Complications after Morphine Infusion

	Group I (Intrathecal)	Group II (Epidural)
Respiratory Depression	2	0
Urination Difficulty	2	2
Nausea and Vomiting	2	1
Itching Sensation	1	1
Euphoria, Hallucination	1	0
CSF leakage	1	0

Each group 10 cases

고 안

통증조절의 큰 목표점은 대뇌, 척수신경과 말초신경의 조절이다. 이중 물핀을 정맥내 투여시는 대부분 대뇌에 가서 작용하나 척수에 투여시는 1:3의 비율로 척수신경에 더 많이 영향을 미친다⁶⁾.

물핀수용체는 주로 척수의 substantia gelatinosa, medullary dorsal horn, periaqueductal gray matter에 분포하며 그의 대뇌부에 산재되어 있으므로 물핀을 척수에 투여 함으로써 진통효과를 기대하게 되었다⁷⁾.

Wang⁵⁾에 의해 처음 암성통증에 대하여 지주막하강에 물핀을 투여하여 진통효과를 보고한 후 주입방법이 일회에 한하였던 바 이는 장기 암환자의 통증관리에는 적당하지 못하였다. 그 후 장기간 지속되는 통증효과를 얻기 위하여 지속미량주입기를 피부하에 장착 시킨 후 지주막하강에 물핀을 투여하는 방법이 Onofrio에 의해 시작되어 양호한 성적을 나타내었다⁸⁾. 이러한

체내식 미량주입기장치(infusaid)의 사용은 실제로 이상적이나 가격이 비싸고 매몰 장치수술이 필요한데, 본 관찰대상에서는 체외식 미량주입기를 사용하였는데 이의 이점은 가격이 싸고 피부절개술이 필요없고 임상 사용상 수기가 용이하기 때문이다.

물핀 주입부위가 요추 3-4구간 이었던 바 경추위치에서 전달되는 통증에 대한 진통효과는 저하되었을 가능성이 있었다고 추측되는바 폐암으로 인한 통증환자 4예중 1예 이외는 보통(Moderate)의 진통효과가 나타났음을 관찰할 수 있었다.

투여된 물핀의 양이 미량 이기는 하나 경막의 강 투여시 총량이 정맥내 투여량의 1/2~1/3에 도달하므로 금단현상을 염려 하였으나 금단증상은 보이지 않았고 tachyphylaxis 현상은 나타났었다. 이는 고정된 투여량에 대한 체내 내성이 약간 증가된 결과로 추측된다⁹⁾⁻¹¹⁾.

장기간 사용한 물핀에 대한 내성을 없애기 위하여 길항제인 naloxone을 투여하면 내성이 선

택적으로 중지되기는 하나 감수성이 악화되어 그후 물핀 재투여시 장애가 올 수 있다고 한다 (12), 13).

물핀을 척수강내 주입후 심한 호흡장애의 발생빈도를 1:1200으로 보고한 것은 투여된 물핀으로 인하여 대뇌는 이미 내성이 발생되어 호흡저하에 대처되었고 척수 수용체에서만 물핀이 작용하므로 경막외강 투여시 안전영역이 크다고 하였다¹⁴⁾. 그러므로 장기간 투여해야 되는 암성 통증환자에 있어서는 내성으로 인한 호흡저하는 큰 문제로 여겨지지 않는다.

본 관찰에서는 호흡저하는 지주막하강 투여군에서만 2예 나타났는데 크게 염려할 정도는 아니었고 특히 술후 발생하는 통증을 즉시 완화시키기 위한 경우에만 호흡저하가 일어났다. 이는 당초 물핀 투여후 호흡억제 증상이 일어날 것으로 예견하고 혈액가스 측정을 시행 하였으나 호흡저하시 혈액가스치는 정상범위에 있었다.

경막의 물핀투여후 발생하는 오심, 구토 증상은 구토센터와 화학수용체 trigger zone 까지 투여된 물핀으로 인한 자극 때문이다(그림 3). 정

맥주사후 오심 구토의 발생은 약 10%이나 척수강 내외에 투여후는 12~34%로 높게 일어난다. 특히 임신중인 경우 지주막하강 물핀 투여시 위 증상은 심해진다고 한다. 이러한 증상의 치료로서 naloxone 5 μ g/kg/h 정맥주사로서 조절 될 수 있다고 한다^{15), 16), 17)}.

Bromage는 8mg 물핀을 경막외강에 투여후 39%의 환자에서 도뇨관을 필요로 하였으며 소변정체를 개선 시키기 위하여 bethanecol 5mg을 피부하에 주사 하였으나 반응이 없었고 0.4mg naloxone을 정맥주사 하여 반응을 얻었다고 한다^{18), 19)}. 본 관찰 결과에서는 배뇨곤란은 전 증례에서 다소간 인정 되었으나 24시간 이내에 모두 개선 되었고 다만 방광에 기질적 변화가 존재하는 증례에서는 계속 배뇨도관을 이용하였다.

경막외강에 물핀 투여후 100%에서 다소간의 소양감을 호소했다는 보고²⁰⁾도 있으나 대략 28%에서 소양감이 발생하는 것으로 보아진다²¹⁾.

그러나 β -endorphine을 지주막하강에 투여후 소양감 발생이 없었다는 설명하기 어려운 보고도 있다²²⁾.

물핀투여후 정신신경 증상의 발생중 환각증이 지주막하강 투여군에서 1예 나타났는데 이는 물핀 내성이 증가되어 물핀 투입량이 증가되어서 환각증상이 나타났다가 투입량을 감소 시킨 후 즉시 소실되었다. 물핀에 의한 다행감, 환각 등의 신경증상 발생원인은 물핀이 체액중으로 확산되어 대뇌레벨에 도달되어 일어났다고 보아지는 바 물핀용매물질로서 고비중을 사용하여 실제로 환각 발생을 감소시킬 수 있었다.

요 약

암으로 인하여 상하복부 및 하지에 심한 통증을 호소하는 환자에게 지주막하강 및 경막외강에 각각 미량의 물핀을 지속적으로 주입하여 진통효과를 얻은 바 진통효과 발현시간은 지주막하강 투여군이 빨랐고 지속시간 별로는 큰 차이가 없었고 제통효과 면에서는 지주막하강 투여군이 더욱 확실하였고, 지속적 물핀 주입에 의한 내성발현 정도는 경막외강 투여군이 심하였

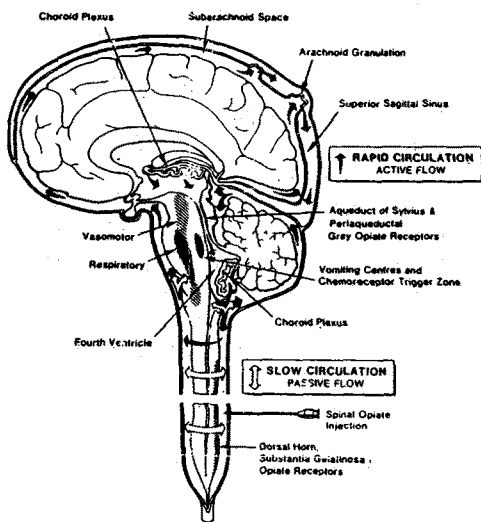


Fig. 3 Model of CSF flow and spread of opioid in CSF after lumbar intrathecal injection (Ref: Cousins, M.J., Bridenbaugh, P.O.: Neural blockade, 2nd ed., JB. Lippincott Co., p.979, 1988)

고 합병증 발현정도로는 경막외강 투여군이 경미하였음을 봐서 내성발생문제를 앞으로 해결한다면 장기간 물핀 등 마약성 약물을 투여해야되는 암성통증환자에서는 경막외강투여법이 지주막하강 투여법보다 안전한 제통방법으로 사료된다.

REFERENCES

- Behar, M., Magora, F., Olshwang, D., et al.: Epidural morphine in the treatment of pain. *Lancet* 1, 527-528, 1979.
- Cousins, M.J., Mather, L.E.: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiol* 61, 276-310, 1984.
- 水口公信, 平賀一陽, 横川陽子, 外: がん性疼痛と硬膜外モルヒネ—特に末期がん患者を中心に—*臨床麻酔* 8; 563-572, 1984.
- Yaksh, T.L., Rudy, T.A.: Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 192, 1357-1358, 1976.
- Wang, J.K., Nauss, L.A., Thomas, J.E.: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiol* 50, 149-151, 1979.
- Cousins, M.J., Mather, L.E., Gourlay, G.K.: Axon, spinal cord and brain: Targets for acute pain control. In Scott, D.B., McClure, J., Wildsmith, J.A.(eds): *Regional anesthesia 1884-1984*, Denmark, J.H. Schultz, 1984.
- Atweh, S.F., Kuhar, M.J.: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. Spinal cord and lower medulla. *Brain Res.* 124, 53, 1977.
- Onofrio, B.M., Yaksh, T.L., Arnold, P.G.: Continuous low dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc* 56, 516-520, 1981.
- Tung, A.S., Tenicela, R., Winter, P.M.: Opiate withdrawal syndrome following intrathecal administration of morphine. *Anesthesiol* 53; 340, 1980.
- Messahel, F.M., Tomlin, P.J.: Narcotic withdrawal syndrome after intrathecal administration of morphine. *Br Med J* 283, 471-472, 1981.
- Leavens, M.E., Hill, C.S.Jr., Ceh, D.A., et al.: Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients initial study. *J Neuro Surg* 56, 241-245, 1982.
- Duggan, A.W., Hall, J.G., Headley, P.M.: Suppression of transmission of nociceptive impulses by morphine selective effects of morphine administered in the region of the substantia gelatinosa. *Br J Pharmacol.* 61, 65, 1976.
- Calvillo, O., Henry, J.L., Neuman, R.S.: Effects of morphine and naloxone on dorsal horn neurones in the cat. *Can J Physiol Pharmacol* 52, 1207, 1974.
- Reiz, S., Westberg, M.: Side effect of epidural morphine. *Lancet* 2, 203, 1980.
- Brownridge, P.: Epidural and intrathecal opiates for postoperative pain relief. *Anesthesia* 38, 74, 1983.
- Perriss, B.W., Malins, A.F.: Pain relief in labour using epidural pethidine with adrenaline. *Anesthesia* 36, 631, 1981.
- Stenseth, R., Sellevold, O., Breivi, K.H.: Epidural morphine for postoperative pain: Experience with 1095 patients. *Acta Anesthesiol Scand* 29, 148, 1985.
- Rawal, N., Mollefors, K., Axelsson, K., et al.: Naloxone reversal of urinary retention after epidural morphine. *Lancet* 2, 1411, 1981.
- Rawal, N., Mollefors, K., Axelsson, K., et al.: An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth Analg* 62, 641, 1983.
- Torda, T.A., Pybus, D.A., Liberman, H., et al.: Experimental comparison of extradural and I.M. morphine. *Br J Anesth* 52, 939, 1980.
- Lanz, E., Theiss, D., Riess, W., et al.: Epidural morphine for postoperative analgesia: A double-blind study. *Anesth Analg* 61, 236, 1982.
- Oyama, J., Toshiro, J.N., Yamaya, R.: Profound analgesic effects of beta-endorphin in man. *Lancet* 1, 22, 1980.