Buprenorphine 薦骨腔內 注入에 依한 術後 除痛效果

延世大學校 醫科大學 麻醉科學敎室

尹 德 美·高 珣 英·吳 興 根

=Abstract=

Caudal Buprenorphine for Postoperative Pain Control after Abdominal Surgery

Duck Mi Yoon, M.D., Soon Young Koh, M.D. and Hung Kun Oh, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Caudal buprenorphine was investigated as a postoperative analgesic in a randominzed double blind study of 45 patients after abdominal surgery.

At the end of surgery, patients were given 0.2 mg of caudal buprenorphine in 20 ml saline (n=30, experimental group) or no injection(n=15, control group).

Pain relief was evaluated by the subsequent need for systemic analgesics(pethidine). Arterial blood gas and micturition disturbance were evaluated.

In the buprenophine group, use of systemic analgesics was significantly reduced for the first 24 hours postoperatively.

Arterial blood gas study values 2 hours after buprenorphine administration were within normal range.

8 patients of the buprenorphine group developed urinary retention requiring temporary Nelaton catheterization of the bladder.

Caudal buprenorphine for postoperative pain control was a good alternate method of postoperative pain management.

서 론

1979년 Behar 등[1]이 경막외강으로 소량의 opioid를 투여한 이래 임상적으로 진통목적으로 광범위하게 이용하게 되었으며 그외에 pethidine[2] fentanyl[3,4] methadone diamorphine 등[5]도 경막외강으로 투여한 효과가 보고된 바 있다.

Buprenorphine은 agonistic action과 antagonistic action을 함께 갖고있는 새로운 합성 opioid로서 morphine과 유사한 구조로 되어있고 opioid 수용체와 친화성이 높다[6].

Buprenorphine의 진통효과는 morphine 보다 40~50배 강력하며 작용지속시간은 2배이상 긴 반면 순환계 및 호흡계 억제작용은 경미하고 습관성이 생기지않는 장점이 있으며 정주[7~10] 근주[11,12] 및 경막외강[13~15]내로 투여할 수 있으며 그 결과 만족스런 진통효과 및 임상성적이 보고된바 있다.

저자들은 술후 통증관리목적으로 morphine을 천골강내로 투여하여 만족스런 결과를 보고한바 있으나[16] Burprenorphine은 천골강내로 투여하여 그 결과를 검토한 보고는 없다.

이에 저자들은 수술직후 Buprenorphine 0.2 mg을 천골강내로 투여한후 진통효과 및 지속시간, 순환계 및 호흡계에 미치는 영향, 부작용등을 검토하여 보고하고자 한다.

관찰대상 및 방법

1) 관찰대상

전신마취하에 상복부 수술을 받은 성인환자중 심폐

Table 1. General Group Characteristics

	Control	Buprenorphine
Age (mean±SD years)	47.5±11.7	43.3±10.2
range	30~67	24~66
Sex		
Female(n)	6	9
Male(n)	9	15
Weight (mean±SD kg)	53.7±7.9	55.6±10.4
range	38~67	42~80
Anesthesia time (mean±SD min)	170.3±90.5	177.0±52.6
range	50~340	80~270

Table 2. Performed Operation

(No. of cases)

Operation	Control (n=15)	Buprenorphine (n=30)
Total gastrectomy	2	2
Subtotal gastrectomy	4	10
Cholecystectomy	4	12
Miles Op.	1	1
Hemicolectomy	2	2
Colostomy	2	2
Liver biopsy	—	1

기능이 정상인 45예를 무작위 선택하여 대상으로 하였으며 이를 대조군 15예, 실험군 30예로 나누어 관찰하였다. 이들의 연령별, 성별, 체중 및 마취시간은 Table 1과 같으며 시행한 수술의 종류는 Table 2와 같다.

마취는 수술 1시간전에 마취전투약으로 glycopyrrolate 0.2 mg 과 hydroxyzine 1 mg/kg 를 근주하였으며, 마취유도는 2.5% thiopental sodium 5 mg/kg 와 succinylcholine 1 mg/kg 를 정주하여 기관내 삽관하였다. 마취유지는 N2O, O2 각각 1 l/min 에 halothane 또는 enflurane 을 사용하였으며(Table 3). 근이완제는 pancuronium 을 투여하였다.

2) 관찰방법

전신마취하에 수술한 실험군에서는 수술이 끝난후 마취에서 각성하기전에 환자를 측와위로 하고 피부소독후 무균적으로 또는 19 G 또는 20 G $1^1/_2$ inch 주사침을 천골관열공을 통해 천골강내로 진입하였다. 저항소실법으로 천골강을 확인하였으며 흡인검사로 혈관내 또는 지주막하강내로 들어갔는지 확인한후 Buprenorphine 0.2 mg 을 생리식염수 20 ml 에 섞어 천천히 주입한후 환자를 앙와위로 하여 마취에서 각성시켰다.

Table 3. Anesthetic Agents

(No. of cases)

Agents	Control (n=15)	Buprenorphine (n=30)
N 20+Holothane	11	22
N 20+Enflurane	4	8

Table 4. Time of Pethidine Injection after Operation

(No. of cases)

Time(hrs)	Control n(%)	Buprenorphine n(%)
Under 2	5(33.3)	8(26.7)
2~ 6	7(46.7)	1(3.3)
6~12	2(13.3)	2(6.7)
12~18	—	3(10.0)
18~24	—	1(3.3)
>24	—	3(10.0)
None	1(6.7)	12(40.0)
Total	15	30

대조군 및 실험군 모두 마취에서 각성된후 병실로 옮겼으며 환자가 동통을 호소할 경우 pethidine 을 근주하게 하였다.

진통효과를 평가하기 위하여 술후 pethidine 이 처음 필요할 때까지의 시간, 술후 처음 24시간동안 pethidine 을 사용한 횟수를 관찰하였다. Buprenorphine 이 호흡억제에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 실험군중 임의 선정된 6예에서 마취전투약이 투여된후 마취를 시작하기전과 Buprenorphine 투여후 2시간에 각각 동맥혈 가스분압을 측정하였다.

또한 opioid 경막외강투여후 가장 흔한 부작용인 배뇨곤란에 대해서도 관찰하였다.

결 과

1) 술후 처음 pethidine 이 필요할 때까지의 시간 (Table 4 및 Fig. 1)

술후 환자가 통증을 호소하여 pethidine 을 근주할

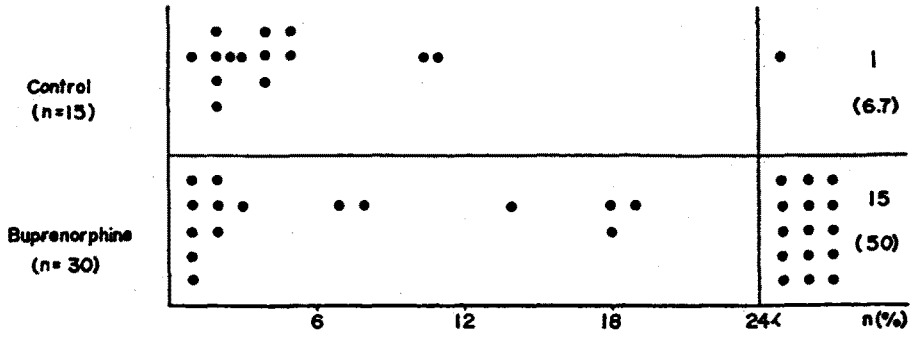

Fig. 1. Time of first injection of pethine after operation.

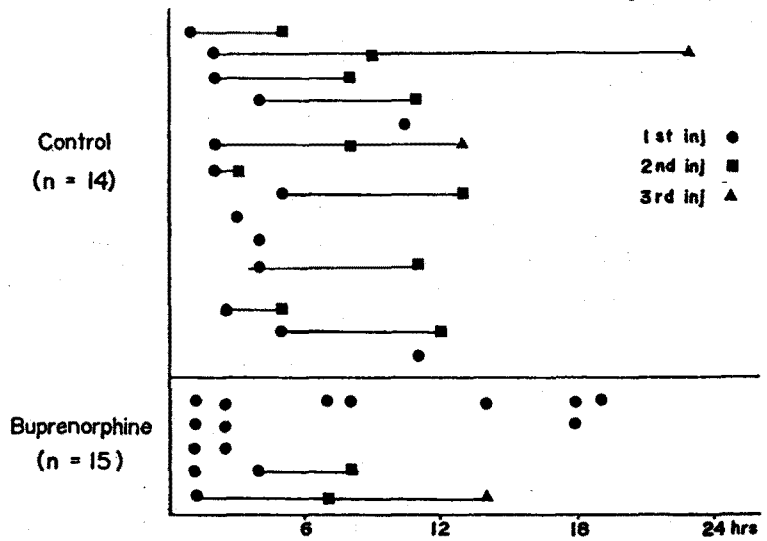

Fig. 2. Time of pethidine injection after operation.

Table 5. Frequency of Pethidine Injection during POH 24

	Control n(%)	Buprenorphine n(%)
0	1(6.7)	15(50.0)
1	4(26.7)	13(43.3)
2	8(53.3)	1(3.3)
3	2(13.3)	1(3.3)
Total	15	30

때까지의 시간을 관찰하였던바 술후 12시간이내에 대조군은 15예중 93.4%(14예)에서 진통제를 사용한반면 실험군에서는 30예중 36.7%(11예)에서만 사용하였다.

그리고 24시간이내에 진통제를 사용하지 않았던 증예는 실험군에서 30예중 15예였으며, 술후 진통제를 전혀 사용치 않았던 예수는 대조군은 15예중 1예(6.7%), 실험군은 30예중 12예(40%)였다.

2) 술후 처음 24시간이내에 진통제 투여횟수

술후 처음 24시간동안 pethidine을 2회이상 사용한 경우는 대조군은 15예중 10예(66.6%)이에비해 실험군은 30예중 2예(6.6%)에 불과하였다(Table 5).

pethidine을 투여받은 시간으로 보면 Fig. 2와 같다.

3) 동맥혈 가스분압

동맥혈 가스분압은 Buprenorphine투여전 및 2시간후에 모두 정상범위였다(Fig. 3).

4) 합병증

Buprenorphine주입후 호흡저하, 피부소양증 구역 및 구토를 호소한 환자는 없었으나 50%에서 배뇨곤란을 호소하였다.

Table 6. Time of Spontaneous Voiding after Operation (No of cases)

Time(hrs)	Control n(%)	Buprenorphine n(%)
Under 2	—	2(3.8)
2~ 6	5(50)	4(15.4)
6~12	5(50)	6(23.1)
12~24	—	11(42.3)
24~48	—	4(15.4)
Total	10	26

5) 술후자연배뇨까지의 시간

대조군에서는 술후 12시간이내에 모두 자연배뇨가 가능하였으나 실험군에서는 조사가능했던 26예중 13예(50%)에서 자연배뇨가 가능했으며 8예(30%)에서는 뇨정체로 1회의 Nelaton catheterization 사용이 필요하였다. 나머지 5예는 수술당일 Foley catheter를 삽입했던 경우로 수술다음날 Foley catheter 제거후 자연배뇨가 가능하였다(Table 6 및 Fig. 4).

그외 호흡저하, 피부소양증등 합병증은 전예에서 없었다.

고 안

수술후 동통을 제거하는 방법으로는 opioid계통의 진통제를 전신적으로 투여하거나 국소마취제를 이용한 각종 신경차단 및 경막외 신경차단법이 이용되고 있다. 최근에 경막외로 투여된 morphine[1]이나 지주막하강으로 투여된 morphine[17]이 강력한 진통효과가 있다고 보고된이래 opioid의 경막외 투여에 대한 연구가 활발해졌다[2~4].

경막외로 투여된 opioid는 경막을 뚫고 지주막하강에 확산되어 척수의 후각에 있는 opioid 수용체에 직접 작용하여 척수동통전달을 억제하므로서 진통효과를 나

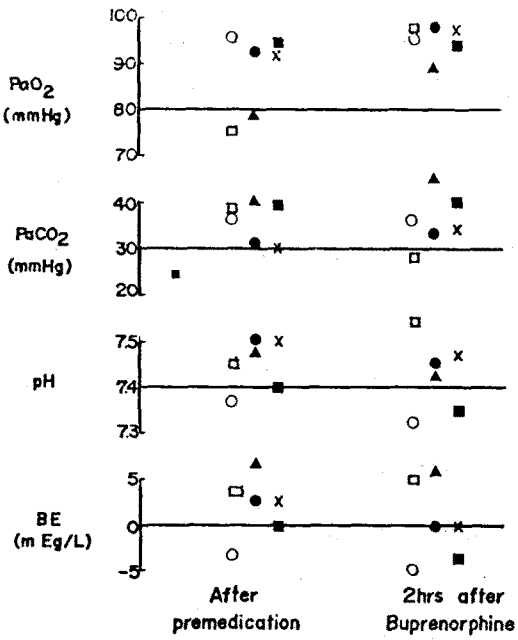

Fig. 3. Blood gas analysis(n=6).

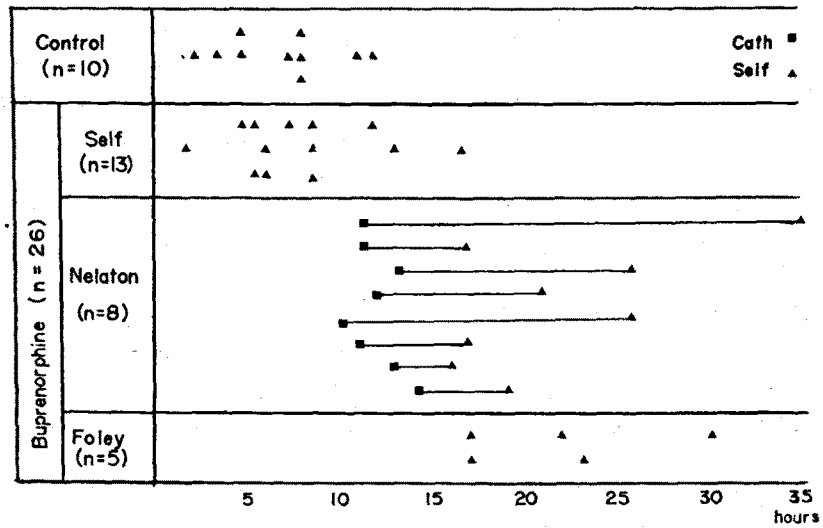

Fig. 4. Time of spontaneous voiding after operation.

타낸다[18].

경막외강에 투여된 opioid는 경막외강에 투여된 국소마취제와 유사한 경로로 지주막하강에 확산하여 작용점에 도달하는데 약물의 분자량, 지용성, 수용성 및 pKa 등이 영향을 미친다.

Moore 등[19]은 in vitro 실험에서 경막외투과성은 약물의 분자량의 자승에 반비례하고 지용성은 별로 중요하지 않다고 하였다. 그러나 지용성이 크면 혈중으로의 이행이나 지방조직과의 결합이 많아지므로 경막외강에서 척수액으로의 이행이 적어진다. 그러나 일단 지주막하강으로 이행된 약물은 고지용성일수록 척수로의 침투는 빠르고 효과는 보다 강력하고 국소적으로 된다고 하였다.

Thebaine 유도체인 buprenorphine은 비경구적으로 투여했을때 morphine 보다 30~40배 진통작용이 강력하고 작용시간이 길며 다른 opiod와 비교하여 순환계 및 호흡계 억제작용이 적고 opioid agonistic action과 antagonist 작용을 함께 갖고 있어서 의존성이 잘 생기지 않는 장점이 있다[6~12].

또한 지용성이 높고 opioid 수용체와 친화력이 크므로 경막외투여로 작용시간이 오래 지속될 수 있다[13~15].

Cahill 등[13]은 morphine 2 mg과 equipotent 하다고 생각되는 buprenorphine 60 μg을 각각 10 ml로 희석하여 경막외강으로 투여한후 진통효과를 비교하였던바 우수한 진통효과가 있었으나 작용시간이 morphine 보다 짧았다고 하였으며 호흡억제나 그밖의 부작용은 없었다고 하였다. 또한 小野勝彦등[15]은 morphine 2.5 mg과 buprenorphine 0.1 mg의 경막외강투여에 대한 진통효과를 비교하여 buprenorphine의 작용시간이 짧았다고 하였으며 그이유를 buprenorphine은 morphine 보다 분자량이 크고 지용성이 커서 혈중 및 지방조직으로의 이행이 많으므로 척수액으로 이행하는 양이 적어서 척수액의 농도가 충분치못해 진통효과가 충분치 못했을 것으로 설명하였다.

연이나 Lanz 등[14]은 buprenorphine 0.15 mg 및 0.3 mg을 경막외강내로 투여한 경우 각각 12시간 및 24시간의 진통지속시간을 유지할 수 있었다고 보고하면서 정주 및 근주투여하는 양과 경막외투여하는 용량이 같아야하는 이유로 지용성이 큰것을 지적하였다.

저자들의 경우도 0.2 mg의 buprenorphine을 사용하여 50% 환자에서 24시간이상 진통효과가 지속되는 것을 관찰할 수 있었다.

또한 Fig. 2에서 대조군에서는 처음 2시간이내에 진통제가 필요했던 전예에서 진통제의 추가투여가 필요했던데 비해 실험군에서는 8예중 7예에서 진통제가 더 이상 필요하지 않았다. 이는 본 연구에서 buprenorphine을 천골강내 투여하므로서 약제가 경막을 뚫고 지주막하강내로 확산되어 opioid 수용체에 작용할 때까지의 작용발현시간이 지연되어 진통효과가 늦게 나타나므로서 환자가 전신마취에서 각성하면서 통증을 호소하였으나 pethidine 1회 투여후 buprenorphine의 작용이 나타나서 더이상의 진통제가 필요하지 않았다고 사료된다.

Opioid 경막외강 투여에 의한 부작용으로는 구역, 구토, 전신소양감, 배뇨곤란등이 문제가 되는데 지연성 호흡억제가 가장 심각하다[20].

척수액내의 morphine은 지용성이 낮으므로 척수강내에 오래 머물러서 작용시간이 길며 척수액의 순환에 따라 뇌실쪽으로 올라가면서 호흡중추에 작용하여 지연성 호흡억제를 이르킨다고 생각되며[20] 비교적 소량을 투여한 경우는 호흡억제가 없었으나[20] 다량의 morphine을 주입한 경우는 호흡억제를 이르켰다고 한다.

그러나 morphine과 달리 buprenorphine 경막외 투여에 의한 호흡억제는 그 정도가 아주 적으며 보고된 바 없다. Buprenorphine은 뇌척수액을 따라 뇌실쪽으로 올라가면서 주위의 지방조직에 의해 흡수되므로서 호흡중추에 도달했을 때는 농도가 낮아져서 호흡억제를 이르키지 않는다고 설명하였다[13,14].

Lanz 등[14]도 buprenorphine 경막외 투여후 약간의 $PaCO_2$증가가 있었으나 정상범위이내였다고 했으며 본 연구에서도 동맥혈가스분압을 관찰하였던바 정상이었다.

Lanz 등[21]은 morphine 요부경막외강투여후 25%에서 소양감이 있었으며 40%에서 배뇨곤란을 보고하고 있다. 그러나 buprenorphine 경막외투여후는 소양감이나 배뇨곤란은 없었다고하며 지용성이 커서 뇌간에 도착했을때 buprenorphine 농도가 낮아진 것으로 설명하였다.

그러나 본연구에서 buprenorphine 천골강내 투여로 소양감은 없었으나 8예(30%)에서 수술후 자연배뇨가 불가능해서 도뇨관 삽입이 필요했으며 35시간이내에 전예에서 자연배뇨가 가능했다.

Asari 등[22]은 상복부수술시 morphine 2 mg을 생리식염수 10 ml에 섞어 경막외강으로 주입한후 T_{10}-T_{11} 부위에 주사한 경우가 L_5-S_1 부위에 주사한 경우보다 더 우수한 진통효과를 나타냈다고하며 morphine에 의한 진통작용에 분절효과가 있다고 하였다. 또한 Bromage 등[23]이 10 mg의 morphine을 요부경막외로 투

여하였더니 처음엔 하지에 국한된 진통효과를 보였으나 3~4시간후에는 상지까지, 6~8시간후에는 경부 및 안면부위까지 저통각증을 나타냈다고 하였다. 또한 척수내의 opioid 수용체는 촉각이나 압력, 고유체위 감각 등에는 영향을 미치지 않고 통증만을 감소시키며 천수(sacral cord)에 있는 mu 및 delta 수용체는 용적증가에 의한 배뇨반응(volume evoked micturition response)를 억제시킨다고 한다. 고지용성인 buprenorphine은 morphine 보다 분절효과가 클 것이므로 본 연구에서 천골강내로 buprenophine을 투여하므로 천수내의 μ 및 delta receptor에 더 많이 작용하여 배뇨곤란의 빈도가 컸을 것으로 생각된다.

결 론

상복부수술을 받은후 천골강내 buprenorphine을 주입하여 술후진통효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 실험군의 50%에서 24시간이상 진통효과가 지속되었다.

2) 실험군에서 처음 2시간이내에 pethidine이 필요했던 8예중 7예에서 더이상의 진통제가 필요하지 않았다.

3) 실험군에서 처음 24시간동안 진통제가 2회이상 필요할 경우는 6.6%였다.

4) Buprenorphine 천골강내투여후 구역, 구토, 소양감 및 호흡억제가 없었다.

5) 실험군의 30%에서 도뇨관을 통한 배뇨가 필요했으나 35시간이내에 자연배뇨가 가능했다.

이상의 결과로 buprenorphine 천골강내투여는 술후 진통목적으로 사용할만한 가치가 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

1) Behar M, Moroga F, Olshwang, et al: *Epidural morphine in treatment of pain. Lancet II:527, 1979*

2) Cousins MJ, Mather LE, Glynn, et al: *Selective spinal analgesia. Lancet I:1141, 1979*

3) Wolfe MJ, Davies GK: *Analgesic action of extradural fentanyl. Br J Anaesth 52:357, 1980*

4) Rutter DA, Skewes DS, Morgan M, et al: *Extradural opioids for posotperative analgesia. Br J Anaesth 53:915, 1981*

5) Houlton PG, Reynolds F: *Epidural diamorphine and fentanyl for postoperative pain. Anaesthesia 36:1144, 1981*

6) Dawning JW, Leary WP, White ES: *Buprenorphine, a new potent long acting synthetic analgesic comparison with morphine. Br J Anaesth 49:251, 1977*

7) Kamel MM, Geddes IC: *A comparison of buprenorphine and pethidine for immediate postoperative pain relief by the I.V. route. Br J Anaesth 50:599, 1978*

8) Kay B: *A double blind comparison of morphine and buprenophine in the prevention of pain after operation. Br J Anaesth 50:605, 1978*

9) Gibbs JM, Johnson HD, Davis EM: *Patient administration of I.V. buprenorphine for postoperative pain relief using the cardiff demand analgesia apparatus. Br J Anaesth 54:279, 1982*

10) Watson PJ, McQuay HJ, Bullingham ES, et al: *Single dose comparison of buprenorphine 0.3 and 0.6mg IV given after operation; clinical effects and plasma concentrations. Br J Anaesth 54:37, 1982*

11) Tigerstedt I, Tammisto T: *Double blind multiple dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain. Acta Anaesth Scand 24:462, 1980*

12) Cook PJ, James IM, Hobbs EF, et al: *Controlled comparison of IM morphine and buprenorphine for analgesia after abdominal surgery. Br J Anaesth 54:285, 1982*

13) Cahill J, Murphy D, O'Briem D, et al: *Epidural buprenorphine for pain relief after major abdominal surgery. Anaesthesia 38:760, 1980*

14) Lanz E, Simko G, Theiss D, et al: *Epidural buprenorphine-A double blind study of postoperative analgesia and side effects. Anesth Analg 63:593, 1984*

15) 小野 勝彦, 鹽澤 茂, 筆田 度登 : 硬膜外腔 各種鎭痛藥投與による 術後鎭痛效果の 比較檢討. 臨床麻醉 *8:997, 1984*

16) 우남식, 윤덕미, 오홍근 : 천골강내로 주입한 *mor-*

*phine*에 의한 상, 하복부 수술후 진통효과. 대한마취과학회지 *14:238, 1981*

17) Wang JK, Nauss LA, Thomas JE: *Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 50:149, 1979*

18) Yahsh TL, Rudy TA: *Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 192:1357, 1976*

19) Moore RA, Bullingham RES, McQuay HJ, et al: *Dural permeability to narcotics in vivo determination and application to extradural adm, inistration. Br J Anaesth 54: 1117, 1982*

20) Reiz S, Westberg M: *Side effect of epidural morphine. Lancet II:203, 1980*

21) Lanz E, Theiss D, Riess W, et al: *Epidural morphine for postoperative analgesia. A double blind study. Anesth Analg 61:236, 1982*

22) Asari H, Inoue K, Shibata T, et al: *Segmental effect of morphine injected into epidural space in man. Anesthesiology 54:75, 1981*

23) Bromage BR, Comporesi EM, Durent PAC, et al: *Rostral spread of epidural morphine. Anesthesiology 56:431, 1982*