

경막외케타민 주입을 이용한 수술 후 통증관리 — 경막외몰핀과의 비교 —

부산대학교 의과대학 마취학교실

김한수 · 백승완 · 김인세 · 정규섭

= Abstract =

Epidural Ketamine for Postoperative Analgesia — Comparison with Epidural Morphine —

Han-Soo Kim, M.D., Seong-Wan Baik, M.D.
Inn-Se Kim, M.D. and Kyoo-Sub Chung, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Pusan National University

Sixty patients, of ASA physical status class I for elective operations in the lower abdomen, perineum, or lower extremities, were studied in a comparative prospective trial to evaluate the efficacy of epidural morphine and ketamine for postoperative analgesia. They were divided into two groups: an epidural morphine sulfate group (EMS group; 30 patients), and an epidural ketamine hydrochloride group (EKH group; 30 patients).

Indwelling epidural catheters were placed in the patients' lumbar areas (L3-4) and then all patients were anesthetized with thiopental, nitrous oxide, and halothane. After the patients had fully recovered from the anesthesia, the analgesic agents were administered epidurally via the catheter when the patients complained of pain in the postoperative period.

The groups were given either 0.1 mg/kg of morphine sulfate or 0.5 mg/kg of ketamine hydrochloride administered in a volume of 10 ml of normal saline. Patients were observed for the onset and duration of postoperative analgesia and for other effects.

Total doses were 5.7 ± 0.6 mg of morphine sulfate in the EMS group and 27.9 ± 3.3 mg of ketamine hydrochloride in the EKH group.

The onset of analgesia was detectable within 35 min. (23.5 ± 6.3 min) in 86.7% (26 cases) of the EMS group and within 10 min. (7.8 ± 3.7 min.) in 76.7% (23 cases) of the EKH group.

Mean duration of postoperative analgesia was 22.3 ± 2.1 hr. in the EMS group. In the EKH group, the duration of analgesia was shorter and variable, the range of duration was from 2 hr. to 24 hr..

Cardiopulmonary changes were statistically insignificant in both groups.

Side effects such as nausea, vomiting, urinary retention, pruritus, dizziness, and headache were observed in EMS group. In the EKH group, there was no discomfort except dizziness (3 cases) and headache (1 case).

Epidural ketamine was a safe technique for postoperative analgesia, but because of the variability and relative shortness in the duration of analgesia the use of this technique will require further clinical trials.

Key Words: epidural, ketamine, postop pain

서 론

술후 통증관리를 위해 국소마취제로써 지주막하 또는 경막의 차단할 경우 교감신경차단, 기립성 저혈압, 심혈관계허탈 및 경련 등의 부작용이 발생할 수 있다. 이에 비하여 지주막하 또는 경막의물핀은 이러한 부작용이 없이 통증만을 선택적으로 장시간 차단하므로 술후 통증관리에 점차 널리 사용되어왔다.

그러나, 지주막하 또는 경막의 물핀은 소양감, 구역, 구토, 뇨저류, 특히 초기 및 지연성 호흡억제 등의 부작용이 문제가된다. 특히, 지연성 호흡억제는 치명적인 손상을 초래할 수 있다¹⁻⁵⁾.

케타민은 전신적으로 투여할 경우 상용 용량에서 호흡억제를 유발하지 않는다⁶⁻⁸⁾는 점에 착안하여, 경막외강에 투여한 결과 소량으로써도 진통효과가 뛰어나고, 물핀의 경우 문제가되는 부작용들이 없다는 보고⁹⁻¹²⁾가 있었고, 이 보고와는 달리 경막외 케타민은 술후 통증관리에 적합치 않다는 상반된 보고^{13,14)}도 있었다.

본 연구에서는 하복부, 회음부 및 하지수술 환자 60명을 두 군으로 나누어 술후 경막외 물핀, 경막외 케타민을 각각 투여하여 술후 통증에 미치는 영향을 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

하복부, 회음부 및 하지수술을 받을 환자 중에서 미국 마취과학회 신체상태분류상 1군(ASA physical status class I)에 해당하는 성인 남녀 60명을 임의로 선택하였다. 대상 환자에게 본 연구에 대한 충분한 설명을 하였고, 동의서를 받았다. 수술 부위 및 종류를 고려하여 각 30명씩 경막외물핀군(epidural morphine sulfate group; EMS) 과경막외케타민군(epidural ketamine hydrochloride group; EKH)으로 나누었다. 연령, 성비, 체중 및 신장 모두 양군 사이의 차이가 없었다(표 1). 수술부위 및 종류도 양군사이에 차이가 없었다(표 2).

2. 방 법

술전 30~60분에 0.5 mg atropine sulfate, 4 mg lorazepam을 근주하였다. 환자를 수술실로 옮긴 뒤 측와

표 1. 환자의 특성

	EMS군	EKH군
연령(년)	37.4±8.58	36.58±8.876
남/여	10/20	12/18
체중(kg)	55.77±6.57	57.23±6.14
신장(cm)	164.50±58.93	166.30±5.50

표 2. 수술부위 및 종류

부위 및 종류	EMS군	EKH군
1) Lower abdomen		
Hysterectomy	7	6
Tubal reversal	5	5
Cystectomy (Ovarian cyst)	4	4
Herniorrhaphy	2	3
2) Perineum		
Colporrhaphy	2	3
Orchiectomy	1	1
Hemorrhoidectomy	4	3
3) Lower extremities		
Open reduction & internal fixation		
Femur fracture	2	2
Tibiofibular fracture	1	1
Arthroscopy (knee joint)	2	2
Total	30	30

위에서 제 3~4요추간을 18 G Touhy needle로써 천자하였다. 저항소실법으로 경막외강을 확인한 후, 20 G teflon 경막외 카테터(radiopaque teflon epidural catheter, 20 G, 91.4 cm, Deseret)[®]를 두부방향으로 2~3 cm 삽입하였다. 3 ml의 1% lidocaine hydrochloride, 1 : 200,000 epinephrine으로 카테터의 위치를 확인한 후 전신마취하에서 수술을 시행하였다. 5 mg/kg thiopental sodium을 정주하여 마취유도를 하였고, 1 mg/kg succinylcholine hydrochloride를 정주하여 기관내 삽관을 시행하였다. 마취유지는 산소(21/min.), 이산화질소(21/min.) 및 할로탄(1~1.5 vol. %)을 사용하여 반폐쇄식으로 마취하였다. 근이완은 pancuronium bromide로 유지하였고, 술전 48시간부터 아편양제제를 비롯한 진통제는 사용하지 않았다.

술후환자를 회복실로 옮긴 후 전신마취에서 회복되고(AI

drete's score 10점일 때 회복되었다고 판정하였다). 통증을 호소할 때 경막의 카테터를 통하여 EMS군은 0.1 mg/kg의 물핀을 10 ml의 생리식염수에 섞어서 주입하였고, EKH군은 0.5 mg/kg의 케타민을 총량 10 ml의 생리식염수에 섞어서 주입하였다.

물핀 및 케타민 주입 후 통증이 경감되기까지 소요된 시간을 측정하여 진통효과 발현시간으로 평가하였고, 환자가 다시 통증을 호소할때까지의 시간을 측정하여 진통효과 지속시간으로 평가하였다. 그리고, 술전, 물핀 또는 케타민 주입 후 5분, 10분, 20분, 30분, 그 이후 24시간까지 매시간마다 평균동맥혈압, 심박동수, 호흡수를 측정하였다. 그리고, 소양감, 뇨저류, 구역, 구토 및 기타 중추신경계 부작용을 관찰하였다. 뇨저류는 60예중 계속적으로 도뇨관을 삽입하지않은 30예를 대상으로 관찰하였다.

결 과

1) 투여량

EMS군에서 물핀의 투여량은 평균 5.7 ± 0.6 mg이었고 EKH군에서 케타민의 투여량은 평균 27.9 ± 3.3 mg이었다.

2) 진통효과 발현시간

EMS군은 대부분(30예중 26예, 86.7%)이 경막의 물핀 주입 후 15분에서 35분 사이에 통증이 경감되었고(평균 23.5 ± 6.3 분), EKH군은 30예중 23예(76.7%)에서 케타민 주입 후 10분 이내에 통증이 경감되어(평균 7.

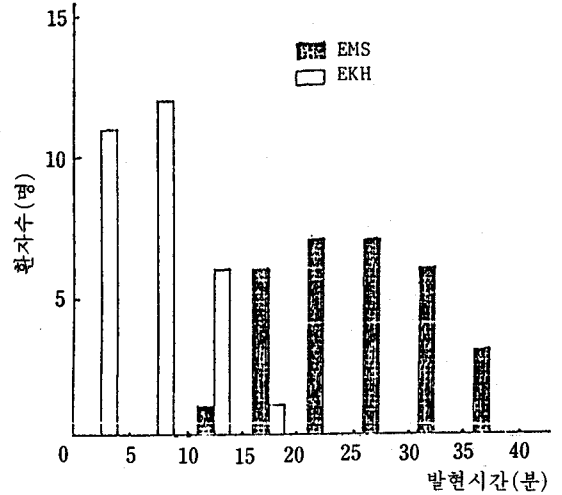


그림 1. 진통효과 발현시간

8 ± 3.7 분), 경막의 케타민투여에 비해 진통효과 발현시간이 짧았다(표 3, 그림 1).

3) 진통효과 지속시간

EMS군은 대부분(30예중 28예, 93.3%)이 18시간 이내에 통증을 호소하지 않았으며, 평균 지속시간은 22.3 ± 2.1 시간이었다. EKH군은 30예중 22예(73.3%)에서 6시간 이내에 통증을 호소하지 않았고, 평균 지속시간은 9.21 ± 5.8 시간이었다. 경막의 케타민은 경막의 물핀보다 진통효과 지속시간이 짧았으며, 일정하지 않았다(표 4, 그림 2).

표 3. 진통효과 발현시간

발현시간(분)	환자수(명)	
	EMS군	EKH군
~5	11	0
5~10	12	0
10~15	6	1
15~20	1	6
20~25	0	7
25~30	0	7
30~35	0	6
35~40	0	3
합 계	30	30

표 4. 진통효과 지속시간

지속시간(시간)	환자수(명)	
	EMS군	EKH군
~ 2	4	0
2~ 4	2	0
4~ 6	4	0
6~ 8	3	0
8~10	5	0
10~12	6	0
12~24	4	14
24~	2	18
합 계	30	30

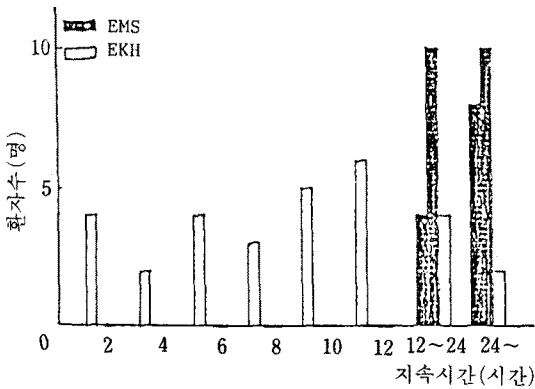


그림 2. 진통효과 지속시간

4) 심호흡계 변동

평균동맥압은 EMS군에서는 점차 감소하는 경향을 보였으나 유의성이 있는 차이는 없었고, EKH군에서도 변동이 없었고, 양 군 사이에서도 차이가 없었다. 심박동수는 양 군 모두 유의성이 있는 변동이 없었고, 양 군 사이의 차이도 없었다.

호흡수는 EMS군에서는 감소하는 경향을, EKH군에서는 다소 증가하는 경향을 보였으나, 모두 유의성이 있는 변동은 없었고, 양 군 사이의 차이도 없었다(표 5, 그림 3,4,5).

표 5. 평균동맥압, 심박동수, 호흡수

	ES군	EKH군
평균동맥압(mmHg)		
술전	101±12.2	99±14.4
술후 2시간	95±12.7	98±11.7
8시간	92. 8.4	99±15.7
24시간	93±11.9	99±15.2
심박동수(회/분)		
술전	87±13.2	85±14.1
술후 2시간	88±16.3	89±13.5
8시간	95± 7.6	92± 8.9
24시간	92±15.4	92±11.2
호흡수(회/분)		
술전	21± 3.2	21± 2.9
술후 2시간	20± 3.4	22±3.8
8시간	20±3.6	22± 4.1
24시간	19± 3.1	22± 3.9

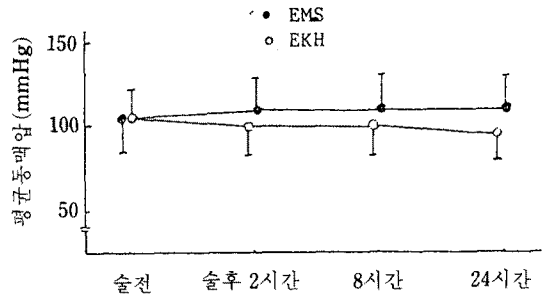


그림 3. 평균동맥압

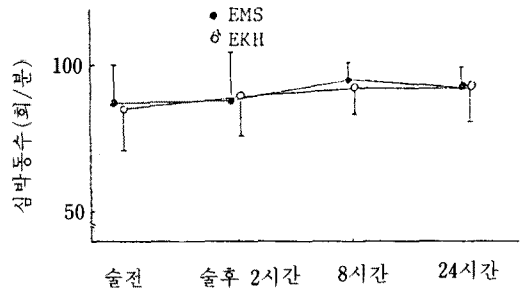


그림 4. 심박동수

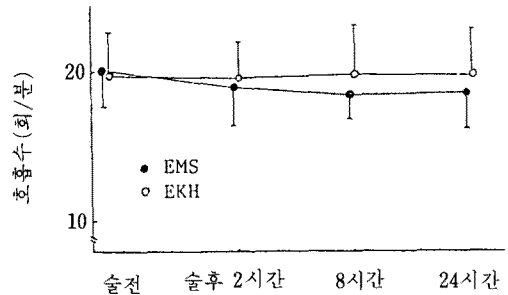


그림 5. 호흡수

5) 부작용

EMS군에서는 구역, 구토, 뇨저류, 소양감, 현기증, 두통 등의 부작용이 다수 발생하였으나, EKH군에서는 현기증 3예, 두통 1예 외에는 부작용이 없었다. 뇨저류는 60예중 계속적으로 도뇨관을 삽입하지 않은 31예를 대상으로 관찰하였다(표 6).

표 6. 호흡억제 및 기타 부작용

	환자수(명)	
	EMS군	EKH군
호흡억제		
초기	0	0
지연성	0	0
구역	8	0
구토	6	0
노저류	4*	0
소양감	11	0
현기증	2	3
두통	1	1
다행증	0	0
환각	0	0

* 15예중 4예

고 안

1979년 Wang등¹⁵⁾, Behar등¹⁶⁾이 소량의 몰핀을 지주막하강 또는 경막하강에 투여하여 만성통증관리에 뛰어난 성과를 얻은 이후, 만성통증 및, 슬후 통증관리에 지주막하강 또는 경막외강몰핀의 사용이 점차 증가하였다¹⁷⁾. 지주막하강 및 경막외강몰핀은 척수의 opiate 수용체에 작용하여 장시간 동안 통증만을 선택적으로 차단하므로¹⁸⁾, 국소마취제에 의한 지주막하강 및 경막외강 차단외의 경우 동반되는 교감신경차단, 감각운동기능의 소실 등이 없다. 그러나, 지주막하강 및 경막외강몰핀은 소양감, 구역, 구토, 노저류, 특히 초기 및 지연성 호흡억제 등의 부작용이 빈발한다. 특히 호흡억제는 치명적인 손상을 초래할 수 있으므로 각별한 주의를 요한다¹⁻⁴⁾.

Brock-Utne등¹⁹⁾에 의해 비비의 지주막하강에 투여한 케타민이 척수에 육안적 현미경적 손상을 일으키지 않음이 확인되고 Mankowitz등²⁰⁾이 만성 통증관리에 경막외케타민을 사용한 이후, 1985년 Islas등⁹⁾은 소량(4 mg)의 경막외케타민으로 슬후 통증관리에 뛰어난 성과를 얻었으며 경막외몰핀과 같은 부작용이 없었다고 보고하였다. 그러나, Kawana등¹⁴⁾은 경막외케타민의 진통효과는 경막외강에 생리식염수를 투여한 경우와 차이가 없고, 경막외 몰핀에 비해 진통작용이 약하고 진통효

과 지속시간이 짧아서 슬후통증관리에 적합치 않다고 하였다. 이처럼 경막외케타민은 연구 결과 및 평가에 있어서 이견이 많다.

경막외강에 투여한 몰핀은 척수의 opiate 수용체에 작용한다고 알려져있다¹⁸⁾. 반면 케타민은 작용부위 및 기전이 명확하지않다. Kitahata등²¹⁾은 척수후각 lamina I, 5의 endogenous opioid peptide를 유리시키거나 강화시켜서 진통작용을 나타낸다고 하였다. Smith등²³⁾은 케타민은 opiate 수용체에 작용하지 않으며 naloxone으로 길항되지 않는다고 하였으나, Finck등²⁵⁾은 생쥐의 뇌 특히 시상 부위에서 케타민이 narcotic agonist를 전이시킴을 보여주었다.

경막외몰핀의 용량은 2~5 mg, 10 mg등 다양하다. Allen등²⁶⁾은 경막외몰핀의 효능은 용량과 자극의 강도에 연관성이 있으나, 5 mg, 10 mg 사이의 진통작용 효능의 차이는 적으므로 5 mg을 사용할 것을 추천하였다. 본 연구에서는 Lanz등²⁷⁾의 연구에서와 같이 0.1 mg/kg의 몰핀을 사용하였는데, Allen등이 추천한 용량과 비슷한 양이었다. 케타민의 용량은 근주할 경우 해리를 일으키지 않는 용량인 0.5 mg/kg을 사용하였는데, Naguib등¹⁰⁾도 30 mg을 사용하였을 때 진통효과가 뛰어나다고 하였다.

몰핀은 친수성이므로 arachnoid granulation을 통과하는 속도가 느리고 대부분이 뇌척수액에 전리된 상태로 남아 있어서 진통효과 발현이 늦고 지속시간이 길다¹⁸⁾. 본 연구에서도 발현시간 23.5±6.3분, 지속시간 22.3±2.1시간이었다. 케타민은 지용성이므로 척수에 신속히 도달하여 진통효과 발현이 빠르고, 경막외정맥으로의 흡수가 신속하여 지속시간이 짧을 것으로 예상되었다^{7,8)}. 본 연구에서도 경막외케타민투여군의 진통효과 발현시간은 평균 7.8±3.7분으로 경막외몰핀투여군의 23.5±6.3분보다 빨랐고 지속시간은 9.2±5.8시간으로 경막외몰핀투여군의 22.3±2.1시간보다 짧았으며, 2시간 이하부터 24시간 이상까지로 일정하지 않았다. Mankowitz등²⁰⁾의 연구에서도 지속시간이 일정하지 않았는데, 이것은 케타민 수용체에 대한 친화성의 차이에 의한 것으로 추측된다¹⁰⁾.

본 연구에서는 양군 모두에서 호흡억제가 없었으나, 경막외몰핀의 경우 초기 및 지연성 호흡억제가 여러차례 보고된 바 있다. 호흡수만으로 호흡억제를 평가할 수는 없으나, 본 연구에서도 경막외몰핀은 호흡수가 감소하

는 경향을 보였다. 그러나, 양군 사이에 유의성이 있는 차이는 없었다. 케타민은 마취용량을 전신적으로 투여할 경우 평균동맥압 심박동수가 증가한다^{7,8)}. 그러나, 해리를 일으키지 않는 용량을 전신적으로 투여하면 변동이 없다²⁸⁾. 경막외물핀투여군에서는 구역, 구토, 뇨저류, 소양감, 현기증, 두통등의 부작용이 나타났으나, 경막외 케타민투여군에서는 단순히 가벼운 현기증, 두통이 나타났다. 그러나, 소량(8~15 mg)에서 구역, 악몽, 이해감(feeling of detachment)등의 부작용이 나타났다는 보고도 있다^{11,14)}.

지주막하강에 투여한 물핀은 척수에 조직학적, 병리학적인 이상을 일으키지 않는다고 알려져 있다¹⁸⁾. 그리고, Brock-Utne¹⁹⁾에 의해 비비의 지주막하강에 투여한 케타민이 척수에 육안적, 현미경적 이상을 일으키지 않음이 확인되었다. 그러나, 작은 원숭이에서 신경퇴행이 발견되었고, Ahuja²⁹⁾의 실험에서는 지주막하강에 케타민을 투여한 쥐의 8.1%가 사망하였다. Migaly³⁰⁾은 이러한 차이를 지주막하강내의 케타민의 농도 차이에 의한 것이라 설명하였다. 그러나 아직 인체에 있어서 신경학적 손상은 보고된 바가 없다.

결 론

하복부, 회음부 및 하지수술을 시행한 환자 60예를 각 30예씩 두군으로 나누어 술후 경막외강에 물핀 0.1 mg/kg(총량 5.7±0.6 mg), 케타민 0.5 mg/kg(총량 27.9±3.3 mg)을 각기 투여하여 술후통증에 미치는 영향을 비교 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 진통효과 발현시간 : 경막외 물핀투여군(23.5±6.3 분)에 비해 경막외 케타민투여군(7.8±3.7분)은 진통효과 발현시간이 짧았다.
- 2) 진통효과 지속시간 : 경막외 물핀(22.3±2.1시간)에 비해 경막외 케타민(9.2±5.8시간)은 진통효과 지속시간이 짧았으며 일정하지 않았다.
- 3) 심호흡계 변동 : 평균동맥압, 심박동수, 호흡수는 양군 모두 유의성이 있는 변동이 없었고, 양군 사이의 차이도 없었다.
- 4) 부작용 : 경막외 케타민투여군은 드물게 현기증, 두통등의 부작용이 단순히 발생하였으나, 경막외물핀투여군에서는 구역, 구토, 소양감, 뇨저류 등의 부작용이 나타났다.

5) 경막외 케타민은 부작용이 적어 안정성은 뛰어나지만, 경막외 물핀에 비해 지속시간이 짧고 일정하지 않았으므로 술후 통증관리에 가장 적합한 방법이라고 인정하기 어려웠다.

참 고 문 헌

- 1) Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K: *Adverse effect of extradural and intrathecal opiates: Report of a nationwide survey in sweden. Br J Anesth* 54:479-486, 1982
- 2) Bromage PR, Camporesi EM, Durant AC, et al: *Nonrespiratory side effects of epidural morphine. Anesth Analg* 61:490-495, 1982
- 3) Rawal N, Wattwil M: *Respiratory depression after epidural morphine. An experimental and clinical study. Anesth Analg* 63:8-14, 1984
- 4) Shulman M, Sandler AN, Bradley JW, et al: *Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. anesthesiology* 61:569-575, 1984
- 5) London SW: *Respiratory depression after single epidural injection of local anesthetic and morphine. Anesth Analg* 66:797-799, 1987
- 6) White PF, Way WL, Trevor A: *Ketamine-Its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology* 56:119-136, 1982
- 7) Dundee JW, Wyant GM: *Intravenous anesthesia, 2nd ed. (Edinburgh London Melbourne and New York, Churchill Livingstone, 1988, pp 135-159*
- 8) Corssen G, Reves JG, Stanley TH: *Intravenous anesthesia and analgesia. 1st ed (philadelphia), Lea & Febiger, 1988 pp 99-173*
- 9) Islas JA, Astorga J, Laredo M: *Epidural ketamine for control of postoperative pain. Anesth Analg* 64:1161-1162, 1985
- 10) Naguib M, Adu-Gyamfi Y, Absood GH: *Epidural ketamine for postoperative analgesia. Can Anesth Soc J* 33:16-21, 1986
- 11) Mock MS, Chan KH, Chung SK, et al: *Evaluation of the analgesic effect of epidural ketamine. Anesth Analg* 66:S1-S919, 1987
- 12) 최령, 우남식, 엄대자, 등 : 술후 경막외강내에 주입한 케타민의 진통효과. *대한통증학회지*. 1:74, 1988
- 13) Brock-Utne JG, Rubin J, Mankowitz E: *Epidural ketamine for control of postoperative pain: Two Comments. Anesth Analg* 65:988-992, 1986

- 14) Kawana Y, Sato H, Shimada H, et al: *Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations: A double blind study and comparison with epidural morphine. Anesth Analg* 66:735-738, 1987
- 15) Wang JK, Nauss LA, Thomas LA: *Pain relief by intrathecal applied morphine in man. Anesthesiology* 50:149, 1979
- 16) Behar M, Magora F, Olshwang D: *Epidural morphine in treatment of pain. Lancet* 1:527, 1979
- 17) Rawal N, Arner S, Gustafsson et al: *Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden: A nationwide follow-up survey. Br J Anesth* 59:791-799, 1987
- 18) Cousins MJ, Mather LE: *Intrathecal and epidural administration of opioids. anesthesiology* 61:276-310, 1984
- 19) Brock-Utne JG, Kallichurum S, Mankowitz E, et al: *Intrathecal ketamine with preservative-histological effects on spinal nerve root of baboons. S Afr Med J* 61:440-441, 1981
- 20) Mankowitz E, Brock-Utne JG, Cosnett JE, et al: *Epidural ketamine-A preliminary report. S Afr Med J* 61:441-442, 1982
- 21) Kitahata LM, Taub A, Kosaka Y: *Lamina-specific suppression of dorsal-horn unit activity by ketamine hydrochloride. Anesthesiology* 38:4-11, 1973
- 22) Ryder S, Wang WL, Trevor AJ: *Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in Mice. Europ J Pharm* 49:15-23, 1978
- 23) Smith DJ, Westfall DP, Adams JD: *Ketamine interacts with opiate receptor as an agonist. Anesthesiology* 53:95, 1980
- 24) Fratta W, Casu M, Balestrieri A, et al: *Failure of ketamine interact with opiate receptors. Eur J Pharmacol* 61:389-391, 1980
- 25) Finck AD, Nagai SM: *Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. Anesthesiology* 56:291-297, 1982
- 26) Allen PD, Walman T, Concepcion M, et al: *Epidural morphine provides postoperative pain relief in peripheral vascular and orthopedic surgical patients: A dose-response study. Anesth Analg* 65:165-170, 1986
- 27) Lanz E, Theiss D, Riess W, et al: *Epidural morphine for postoperative analgesia: A double-blind study. Anesth Analg* 61:236-240, 1982
- 28) Sadove MS, Shulman M, Hatano S, et al: *Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. Anesth Analg* 50:452-457, 1971
- 29) Ahuja BR: *Analgesic effect of intrathecal ketamine in rats. Br J Anesth* 55:991, 1983
- 30) Migaly P: *The problem of intrathecal ketamine. Br J Anesth* 58:684, 1986