

# Morphine과 Morphine-Ketorolac Tromethamine의 지속적 정주에 의한 슬후 통증치료 효과 비교

원광대학교 의과대학 마취과학교실

이광수 · 이강창 · 송윤강 · 김태요 · 윤재승

= Abstract =

## Effects of Morphine and Morphine-Ketorolac Tromethamine Intravenous Infusion for Postoperative Pain

Kwang Su Lee, M.D., Kang Chang Lee, M.D., Yoon Kang Song, M.D.  
Tai Yo Kim, M.D. and Jae Seung Yun, M.D.

*Department of Anesthesiology, Wonkwang University Medical School, Iri, Korea*

The intermittent injection of analgesics is an inadequate method for postoperative pain control. Recently a non-electronic, disposable and portable infusor (Boxter Two Day Infusor<sup>®</sup>) has been developed which can deliver analgesics with 2 ml/h speed continuously.

The present study examined the effects of three methods of pain management on recovery in 306 patients undergoing elective surgery in Wonkwang University Hospital. Group 1 (n=106) received i.m. Valentac<sup>®</sup> on a PRN basis. Group 2 (n=100), initial 2 mg of bolus morphine was followed by 48 mg of continuous infusion. Group 3 (n=100), initial 2 mg of morphine followed by morphine 18 mg-ketorolac 120 mg.

We evaluated an analgesic efficacy with NRS (numerical rating scale) at 12, 24, 36, 48, 60 and 72 hours after the operation. The side effects (nausea, vomiting, pruritus, sedation and respiratory depression) were evaluated. In group 1, we asked major concern before operation and efficacy of pain control with pain severity (no pain, mild pain, moderate pain, severe pain).

The results were as follows:

- 1) Major concern before operation is pain (40%).
- 2) 53% of patients suffered pain in group 1.
- 3) Morphine and morphine-ketorolac infusion groups were superior to the i.m. (Valentac<sup>®</sup>) group with respect to postoperative analgesia.
- 4) In group 3 (morphine-ketorolac), there was no pruritus and mild nausea and vomiting.

**Key Words:** Morphine, Ketorolac, Postoperative pain

### 서 론

현재는 수술중 적절한 마취로 환자가 아무 고통없이 수술을 받는 것으로 끝나는 것이 아니라 수술 전후에

오는 통증의 치료에도 관심을 갖게 되었다. 슬후 통증 치료를 목적으로 사용되는 마약이나 소염 진통제는 경구적, 근육, 정주, 그리고 정맥내 지속적 점적 등의 여러 가지 투여 방법이 있으나 고식적이며 전통적인 방법은 근육주사이다<sup>1)</sup>.

본 교실에서는 Two Day Infusor<sup>®</sup>를 이용한 정맥 내 morphine의 지속적 주입과 최근에 개발된 비스테로이드성 소염 진통제(NSAID)로 심혈관계와 호흡기계의 억제없이 강력한 진통작용을 갖는<sup>16,17)</sup> ketorolac을 morphine과 혼합이 사용 morphine 사용량을 줄여 부작용을 줄일 수 있는 지와 수술 종류와 관계없이 효과적으로 통증치료가 가능한지를 관찰하였다.

### 대상 및 방법

환자는 1993년 8월부터 12월까지 원광의료원에서 선택 수술을 받는 미국 마취과학회 신체분류 1, 2등급의 환자를 대상으로 하였으며 대상환자는 3군으로 나누어 1군(106명)은 대조군으로 필요에 따라 diclofenac sod(Valentac<sup>®</sup>)을 근주 하였고, 2군(100명)은 생리식염수 95 ml에 morphine 50 mg (5 ml)을 혼합하여 4 ml(morphine 2 mg)을 초회량으로 주입하고 나머지 량은 지속주입기 Baxter Two Day Infusor<sup>®</sup>(Baxter Co.)을 이용하여 주입하였고, 3군(100명)은 morphine 2 mg을 초회량으로 주입하고 morphine 18 mg-ketorolac 120 mg을 생리식염수 94 ml에 혼합하여 주입하였다. 약물오용이나 남용의 이력, 정신질환의 과거력이 있거나 의사소통에 어려움이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 대상 환자 임상자료는 Table 1과 같다. 대조군의 경우 수술 전 날밤 환자를 방문하여 수술 받기전 가장 걱정되는 것(수술 합병증, 통증, 마취에서 안 깨어날지도 모른다, 기타)을 설문으로 조사했고 수술후 필요에 따라 Valentac<sup>®</sup>를 근주 하였고 환자의 만족도는 설문으로(통증이 심해서 고통스러웠다. 심한 통증, 통증 때문에

고통스러웠다. 중등도 통증, 통증이 참을만 했다. 경미한 통증, 아주 만족했다. 통증 없음)조사했다. 마취는 thiopental sodium 5~6 mg/kg과 succinylcholine chloride 1~1.5 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 실시하였고 마취 유지는 enflurane N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>을 이용하여 통상적인 흡입마취로 하였고 근이완제는 pancuronium을 사용하였다. 단 제왕절개술을 받는 환자는 enflurane대신 fentanyl 100 µg과 midazolam 5 mg을 사용하였다. 수술이 끝나고 회복실로 옮긴 후 2, 3군에서 morphine 사용에 의한 합병증 유무를 조사했고 소양감은 Pruritus Rating Scale (PRS-Table 2)을 이용하여 그 정도를 판정 PRS 3인 경우는 Avil<sup>®</sup>을 근주 하였고, 구역과 구토가 심한 경우는 droperidol 0.5 mg을 10 ml 용액으로 만들어 천천히 정주하여 치료하였다. 진정정도는 Sedation Score(Table 3)로 판정하였으며, 호흡억제는 2시간 간격으로 간호사가 호흡수를 조사하여 분당 10회 이하이고 이때 PaCO<sub>2</sub>가 50 mmHg 이상 일때 호흡억제로 정의하였으며 각 병동 간호사실에는 항상 naloxone을 비치하도록 하였으며 마약류의 진통제를 사용시에는 마취과의사의 지시를 받도록 하였다. 그리고 각과 의사와 간호사 뿐아니라 환자 보호자에게도 올 수 있는 부작용을 설명해 주었다. 통증 정도는 12시간 간격으로 3일간 Numerical Rating Scale(NRS)을

Table 1. Distribution of Age, Sex and Weight

|            | G1(n=100) | G2(n=100) | G3(n=100) |
|------------|-----------|-----------|-----------|
| Male       | 43        | 40        | 42        |
| Female     | 63        | 60        | 58        |
| Age(yr)    | 40±16.6   | 42±15.9   | 43±16.8   |
| Weight(kg) | 62±10.8   | 62±12.0   | 59±8.8    |

G 1: P.R.N., G 2: morphine, G 3: morphine-ketorolac

Table 2. Pruritus Rating scale

- 1 No(or disappearance of)pruritus
- 2 Pruritus without scratching: treatment not necessary
- 3 Pruritus with scratching: treatment desirable
- 4 Severe pruritus and scratching: treatment necessary
- 5 Intractable pruritus and scratching

Table 3. Sedation Score

- 0 None(alert)
- 1 Mild(occasionally drowsy; easy to arouse)
- 2 Moderate(frequently drowsy)
- 3 Severe(somnolent; difficult to arouse)
- S Sleep(normal sleep; easy to arouse)

**Table 4. Distribution of Patients**

| Department | G 1 | G 2 | G 3 |
|------------|-----|-----|-----|
| OB & GY    | 19  | 34  | 32  |
| GS         | 15  | 20  | 19  |
| OS         | 61  | 38  | 28  |
| URO        | 2   | 5   | 10  |
| CS         | 1   | 3   | 4   |
| OMS        | 6   | 0   | 7   |
| NS         | 2   | 0   | 0   |
| Total      | 106 | 100 | 100 |

Gr 1: P.R.N., G 2: morphine, G 3: morphine-ketorolac

이용하여 통증이 전혀 없는 경우를 0으로 하고 도저히 참을 수 없는 통증을 10으로 하여 현재의 통증을 숫자로 표시 하였다.

각군간의 비교는 one way ANOVA로 검정하였으며  $p < 0.05$ 를 의의 있는 것으로 간주하였다.

**결 과**

1) 각군 환자의 평균 나이, 체중과 남녀 비는 의의 있는 차이가 없었다(Table 1).

2) 대상 환자는 일반외과, 정형외과, 산부인과가 대부분을 차지했다(Table 4).

**Table 5. Major Concern before Operation in P.R.N. Group**

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| 1. Pain                        | 42(40%) |
| 2. Complication                | 41(39%) |
| 3. No recovery from anesthesia | 22(20%) |
| 4. Extra                       | 1(1%)   |

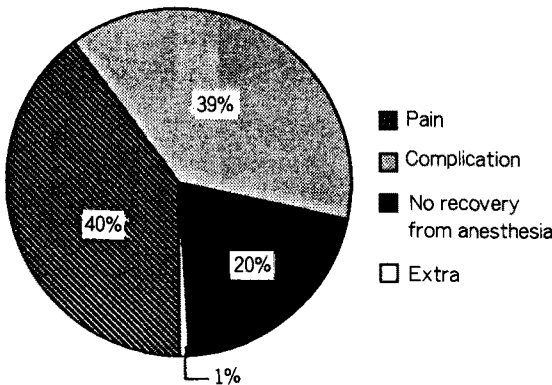
**Table 6. Pain Severity in P.R.N Group.**

|                  |         |
|------------------|---------|
| 1. No pain       | 5(5%)   |
| 2. Mild pain     | 44(42%) |
| 3. Moderate pain | 45(42%) |
| 4. Severe pain   | 12(11%) |

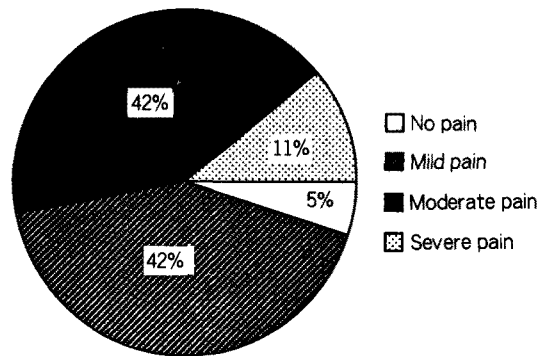
**Table 7. Pain Score(Numerical rating scale)**

| G/Hours    | 12         | 24         | 36         | 48         | 60         | 72         |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| G 1(n=106) | 5.3±12.51  | 4.8±2.33   | 4.4±2.33   | 3.7±2.53   | 3.3±2.39   | 2.7±2.11   |
| G 2(n=100) | 3.5±1.22** | 2.9±0.96** | 2.6±0.92** | 2.3±0.88** | 2.0±0.80** | 1.8±0.74** |
| G 3(n=100) | 3.4±1.20** | 2.7±0.94** | 2.6±0.92** | 2.2±0.81** | 2.0±0.79** | 1.8±0.73** |

G 1: P.R.N., G 2: morphine, G 3: morphine-ketorolac  
\*\* $p < 0.01$  Compared with Group 1



**Fig. 1. Major concern before operation in P.R.N. group.**



**Fig. 2. Pain severity in P.R.N. group.**

3) 대조군에서 수술전 가장 걱정이 되는 것은 통증(40%)이었고, 수술 합병증(39%), 마취에서 안 깨어날지도 모른다(20%), 기타(1%)순 이었다(Table 5, Fig. 1).

4) 대조군의 수술 후 통증치료 만족도는 심한 통증으로 고통스러웠던 환자가 11%였고, 중등도 통증으로 만족스럽지 못한 환자가 42%, 경미한 통증으로 만족한 환자가 42%, 통증이 없이 아주 만족한 환자가 5%로 중

등도 이상의 통증으로 고통받은 경우가 53%를 차지했다(Table 6, Fig. 2).

5) 제통효과(NRS): P.R.N.으로 진통제를 근무한 1군에 비해 morphine, morphine-ketorolac을 지속 정주한 2군과 3군에서 현저한 제통 효과를 보였다(Table 7, Fig. 3).

6) Morphine의 부작용: Morphine을 지속적으로 정주한 2군에서 구역을 호소한 환자가 14명(14%)였으며 그 중 6명이 치료를 받았고, 구토를 호소한 환자는 6명(6%)였으며 3명이 치료를 받았다. 그리고 소양감을 호소한 환자는 5명(5%)으로 2명이 PRS 3으로 치료를 받았다. morphine-ketorolac을 주입한 3군

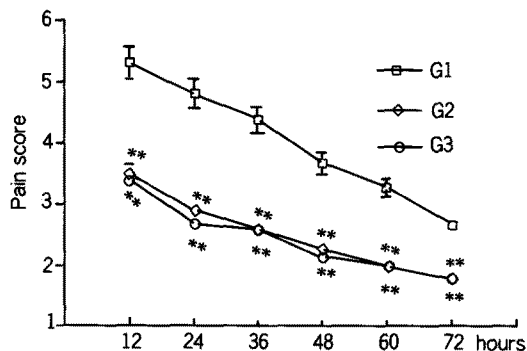


Fig. 3. Pain score(Numerical rating scale).  
G1: P.R.N., G2: morphine,  
G3: morphine-ketorolac  
\*\*P<0.01 Compared with Group 1

Table 8. Side Effects of Morphine

| Side effect/G          | G 2   | G3    |
|------------------------|-------|-------|
| Pruritus               | 5(2)  | 0     |
| Nausea                 | 14(6) | 13(3) |
| Vomiting               | 6(3)  | 7(2)  |
| Respiratory depression | 0     | 0     |

G 2: morphine, G 3: morphine-ketorolac  
\*( ) Patients desired treatment

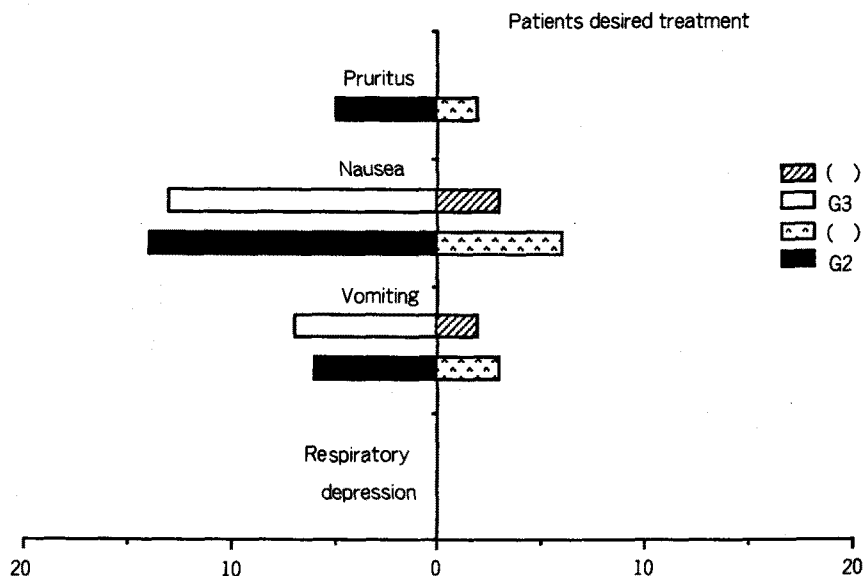


Fig. 4. Side effects of morphine.  
G2: morphine, G3: morphine-ketorolac  
\*( ) Patients desired treatment

은 구역을 호소한 환자가 13명(13%)였으며 그중 3명이 치료를 요했고, 구토를 했던 환자가 7명(7%)으로 2명이 치료를 받았고 소양감을 호소한 환자는 없었다 (Table 8, Fig. 4).

### 고 안

수술후 통증을 치료하는 방법으로 수술한 의사가 P. R.N. 처방으로 비스테로이드성 소염 진통제(NSAID)나 마약성 진통제를 간헐적 정주나 근주하는 방법이 주로 사용되어 왔었으나 부적절한 약용량과 시간간격 그리고 투약 지연으로 환자는 수술후 통증으로 고통을 받는 경우가 많다. 또 마약성 진통제에 의한 호흡억제에 대한 두려움 때문에 사용의 기피로 상복부 수술이나 개흉 수술후 50% 이상이 심한 통증을 경험했다는 보고도 있다<sup>2)</sup>. 본 연구에서도 수술 환자의 53%가 부적절한 통증치료를 불만족스럽게 생각했다. 마취과 의사에 의해서 척수강 또는 경막외강내에 마약이나 국소마취제를 투여하는 방법이 효과적으로 통증치료를 할 뿐아니라 폐기능의 증진<sup>3)</sup> 및 폐합병증 감소<sup>4)</sup> 등의 효과까지 얻을수 있으므로 널리 행해지고 있다. 그러나 이 방법은 침습적이고, 출혈경향이 있거나 두부나 안면 부위 수술을 한 경우에는 행할 수 없고 또 카테테르를 거치 하여 수일간 유지시키는 동안 빠지거나 감염의 위험이 있기 때문에 모든 환자에게 일반적으로 사용하기에는 문제점이 있다. 따라서 구미에서는 경막 외 마취를 행한 경우는 경막 외 차단에 의한 통증치료를 하고 그 외의 경우는 정맥내 마약성 진통제나 비스테로이드성 소염 진통제의 혼합 주입으로 통증 조절을 하고 있으나 주입하는 주입기가 고가이기 때문에 우리나라에서는 널리 사용할 수 없었다. 그러나 최근에 지속주입기 Baxter Infusor<sup>®</sup>가 소개되었고, 이 주입기는 무게가 가볍고 휴대가 편리하며 비전기적인 자체 동력으로 주입기 끝에 연결된 유량제어관이 Hagen-Poisellie의 법칙에 따라 시간당 일정한 량의 약물의 지속적인 체내 주입이 가능하게 되었다. 이 주입기에 마약성 진통제를 넣어 정맥내에 지속적으로 주입하여 모든 수술환자의 통증을 효과적으로 조절할 수 있게 되었다. 흔히 쓰이는 마약류로는 morphine을 비롯하여 pethidine, fentanyl, pentazocine등이며, 그밖에도 hydromorphone, methadone, oxymor-

phone, sufentanyl, alfentanyl 등이 쓰이고 있으나 모든 마약성 진통제가 약제에 따라 정도의 차이는 있으나 소양감, 구역 및 구토, 배뇨곤란, 졸림증과 환자에게 치명적일 수 있는 호흡 억제가 올 수 있다는 것은 오래 전부터 알려진 사실이다<sup>5)</sup>. 따라서 다른 약제의 혼합에 의해 마약성 진통제를 줄이려는 시도가 있어 왔다<sup>6,7)</sup>. Ketorolac tromethamine은 새로 개발된 비스테로이드성 소염 진통제로서 강력한 진통작용뿐 아니라 중등도의 항염증 작용을 보이며 근주시 45~60분내에 혈중내 최고 농도에 이른다<sup>8,9)</sup>. 주로 혈장 단백질과 결합하고 마약성 진통제와 비교시 낮은 청소율을 보인다<sup>8)</sup>. 그리고 젊은 사람에 비해 65세 이상의 고령에서 청소율이 현저히 감소하므로 용량의 조절이 요구된다. 그 작용기전은 다른 비스테로이드성 소염 진통제와 마찬가지로 주로 cyclo-oxygenase 효소를 억제하여 prostaglandin의 합성을 방지하는 것<sup>10)</sup>이며, 부분적으로는 내인성 마약류의 유리를 촉진시켜 진통작용을 가진다고 추측되기도 한다<sup>11)</sup>. Ketorolac은 다른 NSAID와 마찬가지로 prostaglandin synthetase를 차단하여 혈소판 기능을 떨어뜨려 출혈을 증가시킬 가능성도 있으나<sup>12,13)</sup> 정상지혈 기능을 가진 환자에서는 거의 임상적 의의가 없다. 그리고 소화성 궤양, 기관지 경련, 신장장애 등의 부작용을 일으킬 가능성이 있으나<sup>11)</sup> 임상적으로 중요한 부작용을 일으키는 일이 거의 없는 것으로 보고 되고 있다<sup>14,15)</sup>. Ketorolac의 주요 이점은 심혈관계 억제와 호흡 억제가 없다는 것이다<sup>16,17)</sup>. 본 실험 결과에서도 morphine 단독 사용군에 비하여 ketorolac을 혼합하여 morphine량을 줄인 군에서 소양감이 없었고 치료를 요한 구역, 구토 환자가 현저히 적은 점으로 봐서 morphine 단독으로 사용하는 것보다 ketorolac과 혼합하여 사용하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

### 결 론

1993년 8월부터 12월까지 원광의료원 수술실에서 선택 수술을 받은 환자를 대상으로 전통적인 P.R.N.으로 진통제를 근주한 1군, morphine만을 지속 정주한 2군과 morphine-ketorolac을 혼합하여 지속 정주한 3군을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 대조군 1군에서 수술전 가장 큰 걱정은 통증(40

%)였고, 수술 합병증(39%), 마취에서 안 깨어날지도 모른다(20%), 기타(1%)순 이었다.

2) P.R.N.으로 Valentac<sup>®</sup>을 근주한 1군에서 환자의 만족도는 심한 통증으로 고통스러웠던 경우가 11%였고, 중등도 통증으로 불만족스러운 경우가 42%, 경미한 통증으로 만족스러웠던 경우가 42%, 통증이 없어서 아주 만족스러웠던 경우가 5%로 중등도 이상의 통증을 호소한 환자가 53%를 차지했다.

3) NRS로 평가한 통증정도는 1군에 비해 2, 3군에서 현저한 통증 억제를 보였고 2군과 3군간에는 유의하는 차이는 없었다.

4) Morphine에 의한 부작용은 morphine 단독 사용한 2군에 비해 ketorolac을 혼합하여 morphine의 용량을 줄인 3군에서 소양감을 보인 환자는 없었고, 구역과 구토 그리고 소양감을 호소한 빈도는 차이가 없었으나 그 정도가 더 미약했다.

이상의 결과로 P.R.N.으로 진통제를 근주한 경우보다 morphine이나 morphine-ketorolac을 혼합하여 지속적 정주한 경우가 수술 통증치료에 더 효과적이었고 morphine 단독 사용보다 ketorolac의 혼합에 의해 morphine 사용량을 줄임으로써 부작용을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

#### 참 고 문 헌

- 1) Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Multiple intramuscular injection: a major source of variability in analgesic response to meperidine. *Pain* 1980; 8: 47-62.
- 2) Rosen M. Patient controlled analgesia. *Br Med J* 1984; 289: 640-1.
- 3) Rawal N, Sjostrand U, Christofferson E, Dahlstrom B, Arvil A, Rydman H. Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese. Influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Anal* 1984; 63: 583-92.
- 4) Addison NV, Brear FA, Budd K, Whittaker M. Epidural analgesia following cholecystectomy. *Br J Surg* 1974; 61: 850-2.
- 5) Vickers MD, Schineden H, Wood-Smith FG. *Drugs in anesthetic practice*. 6th ed. London Butter Worths 1984; 181-6.
- 6) Lanz E, Theiss D, Riess W. Epidural morphine for postoperative analgesia: A double-blind study. *Anesth Anal* 1982; 61: 236-40.
- 7) Gustafsson LL, Schidt B, Jacobsen K. Adverse side effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nation-wide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982; 54: 479-86.
- 8) Jung D, Mroszczak EJ, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 6: 62-5.
- 9) Jung D, Mroszczak EJ, Wu A, Ling TL, Sevelius H, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac and p-hydroxy-ketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac tromethamine. *Pharmaceut Res* 1989; 6: 62-5.
- 10) Rooks WII II, Tomolonis AJ, Maloney PJ, Wallach MB, Schuler ME. The analgesic and anti-inflammatory profile of (+/-)-5-benzyl-1, 2-dihydro-3H-pyrrolo-1-carb-oxylic acid(Rs-37619). *Agents and Actions* 1982; 684-90.
- 11) Domer F. Characterization of the analgesic activity of ketorolac tromethamine of hemostasis in volunteers. *Eur J Pharmacol* 1990; 27: 127-35.
- 12) Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ, Mayshar PV. Effects of ketorolac tromethamine of hemostasis in volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 542-6.
- 13) Spowart K, Greer IA, McLaren M, Lloyd J, Bullingham RES, Forbes CD. Haemostatic effects of ketorolac with and without concomitant heparin in normal volunteers. *Thromb Haemost* 1988; 60: 382-6.
- 14) Stouten EMM, Armbruster S, Houmes RJ. Comparison of ketorolac and morphine for postoperative pain after major surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1992; 36: 716-21.
- 15) Dahl JB, Rosenberg J, Drinkes WE. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 518-20.
- 16) Brandon Bravo LJC, Mattie II, Spierdijk J, Bovill JG, Burm AGL. The effects on ventilation of ketorolac in comparison with morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 491-4.
- 17) Murray AW, Brockway MS, Kenny GNC. Comparison of the cardiorespiratory effects of ketorolac and alfentanil during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 602-3.