

## 관절경을 이용한 전 십자 인대 성형술 후 관절강내로 투여한 Morphine과 Ketorolac의 진통효과

단국대학교 의과대학 정형외과학교실

유 석 주 · 권 순 행

### Analgesic Effect of Intraarticular Morphine or Ketorolac Injection after Arthroscopic ACL Reconstruction

Suk Joo Lyu, M.D., Soon Haeng Kwon, M.D.

Department of Orthopedic Surgery,  
Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

**ABSTRACT :** In order to obtain a good result in Arthroscopic ACL Reconstruction by immediate postoperative physical therapy, sufficient analgesia was needed. This study analyzes the analgesic effect of the intra-articular injection with ketorolac, Morphine together with bupivacaine in 80 male patients who had Arthroscopic ACL Reconstruction.

On completion of the surgery under spinal anesthesia, the knee was injected with 30ml of 0.25% bupivacaine. Each of the study group received ketorolac and/or morphine, either through parenteral or intra-articular. Total amount of the drug used by Patient Controlled Analgesia(PCA) and Visual Analgesia Scale(VAS) for pain were measured and analyzed. The group which received intra-articular ketorolac or Morphine had a better analgesic effect than other group which received none. The group which received both did not do better in analgesic effect.

Intra-articular infusion with either ketorolac or Morphine improved postoperative analgesia in Arthroscopic ACL Reconstruction surgery.

However, combined injection did not offer more advantage.

**Key Words :** Knee, Arthroscopic ACL reconstruction, Postoperative analgesia

### 서 론

슬관절의 전방 불안정으로 인한 장애의 교정과 이차 골관절염을 예방하기 위하여 전방 십자 인대의 재건술은 꼭 필요하며 최근 관절경 수술 수기의 발달과 술후 물리치료의 발전에 힘입어 좋은 결과를 얻게 되었고 따라서 재건술의 빈도가 증가되고 있는 추세에 있다. 또한 술후 물리치료의

중요성이 강조되면서, 술후 즉시 완전 슬 신전 및 보다 강화된 물리치료를 시행하여 좋은 결과를 얻었다고 보고된 이후<sup>1)</sup> 술후 빠른 운동을 위한 충분한 진통 효과를 얻는데 관심이 고조되고 있다.

관절강내의 morphine과 ketorolac, 혹은 ketorolac과 bupivacaine의 병용 투여는 morphine, bupivacaine, ketorolac 각각의 관절강내 단독 투여 시보다 술후 진통 효과가 우수하여, 술후 진통제 투여량 감소와 진통기간의 연장을 가져온다고 보고되고 있다.<sup>2)</sup>

Ketorolac은 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal antiinflammatory drug: NSAID)로 아편양제제와 함께 정맥투여시 진통 효과의 증진과 함께 아편양제

\*통신저자 : 유 석 주  
단국대학교 의과대학 정형외과학교실

\* 본 논문의 요지는 1998년도 대한관절경학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

\* 이 연구는 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

제의 사용량 감소 효과를 갖는데<sup>5)</sup>, 정맥내 ketorolac 투여와 관절강내 bupivacaine 투여의 병용도 술후 통증 감소에 효과적이라고 한다<sup>6)</sup>.

본 연구는 관절경을 이용한 슬관절의 전 십자 인대 성형술 후 관절강내 bupivacaine을 투여하는 환자에게 morphine이나 ketorolac을 관절강내에 투여하여 그 진통 효과를 살펴본 후 효과적인 진통 조절 방법을 알아보려고 하였다.

**연구대상 및 방법**

1995년 2월부터 1996년 12월까지 본 단국대병원에서 관절경을 이용한 전 십자 인대 성형술을 시행한 80명의 환자를 실험하였다. 환자는 신장 165-180cm, 체중 55-75kg의 20세에서 55세사이로 평균 43.5세이었다. 이들은 본 연구의 취지를 설명 받고 동의하였으며, 무작위로 각 군 20명씩 4군으로 나누어 실험하였다. 대상 환자의 나이, 키, 몸무게 등은 각 군간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

마취는 척추 마취를 시행하였으며 수술이 끝난 후 0.25% bupivacaine 30ml를 동일한 집도의에 의해 수술한 관절강내로 주입하였는데, 이때 1군(M(IA) K(IA))은 morphine 3mg과 ketorolac 60mg을 관절강내로, 2군(M(IA) K(IV))은 morphine 3mg을 관절강내, ketorolac 60mg을 정맥내로, 3군(M(IV) K(IA))은 morphine 3mg을 정맥내, ketorolac 60mg을 관절강내, 4군(M(IV) K(IV))은 morphine 3mg과 ketorolac 60mg을 정맥내로 투여하였다. 수술 후 통증 자가 조절 장치(PCA pump)에 fentanyl 500µg과 ketorolac 150mg을 5% 포도당에 섞어 연결하여 fentanyl과 ketorolac이 환자가 버튼을 누를 때마다 5분 간격으로 각각 5µg과 1.5mg씩 정맥 투여될 수 있도록 하여 술후 12, 24, 36, 48시간 동안 투여된 총량을 기록하였다.

진통 효과는 자기가 속한 군을 알지 못하는 환자가 술후 0, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48시간마다 VAS(visual analogue scale)통증 점수를 이용하여 기록하였고, 통증 치료 기간중 발생한 기타 부작용들의 빈도도 비교하여 보았다.

통계분석은 ANOVA, Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U-test를 이용하였으며 p값이 0.05미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 하였다.

**결 과**

PCA pump를 통하여 투여된 fentanyl과 ketorolac은 술후 12시간 동안 4군(정맥내 ketorolac과 morphine을 투여한 군)에서 각각 132.4±7.1µg과 39.8±4.7mg이 투여되었으며, 1군에서 98.8±3.3µg과 29.6±2.4mg, 2군에서 97.9±3.4µg과 29.3±3.9mg 그리고 3군에서 98.2±3.4µg과 29.5±3.5mg이 투여되어 1군, 2

**Table 1. Demographic Characteristics**

	M(IA)K(IA) (n=20)	M(IA)K(IV) (n=20)	M(IV)K(IA) (n=20)	M(IV)K(IV) (n=20)
Age(yr)	41.3±3.1	44.1±2.4	42.3±1.9	46.2±5.9
Height(cm)	162±1.3	168.4±2.9	170.1±1.9	168.6±1.1
Weight(kg)	65.3±2.8	61.4±4.9	63.3±4.4	64.1±1.1
Spinal bupivacaine used(mg)	13.1±1.4	14.6±0.8	14.8±0.2	13.8±0.4
Analgesia level	T6(5-8)	T5(4-8)	T6(5-7)	T6(4-8)
Operation time (min)	120.3±2.4	110.1±5.5	129.1±4.8	124.4±5.1

Values are mean±SEM. No significant difference among the groups.

M: morphine K: ketorolac IA: intraarticular IV: intravenous.

**Table 2. Total Infusion Doses of PCA Fentanyl(µg) and Ketorolac(mg)**

Time after operation	M(IA)K(IA) (n=20)	M(IA)K(IV) (n=20)	M(IV)K(IA) (n=20)	M(IV)K(IV) (n=20)
<b>Fentanyl</b>				
0-12h	98.8±3.3	97.9±3.4	98.2±3.4	132.4±7.1*
12-24h	93.8±6.9	94.1±2.4	94.3±1.8	121.0±5.8*
24-36h	95.2±3.3	92.1±2.9	94.2±3.9	105.3±4.0
36-48h	91.8±2.0	92.2±3.1	94.0±2.8	92.4±3.3
<b>Ketorolac</b>				
0-12h	29.6±2.4	29.3±3.9	29.5±3.5	39.8±4.7*
12-24h	28.1±6.9	28.2±6.0	28.3±2.1	36.3±5.0*
24-36h	28.5±3.1	27.6±8.1	28.3±4.4	31.6±4.4
36-48h	27.5±1.2	27.7±1.2	28.2±4.0	27.7±3.0

Values are mean±SEM. \*Significantly different from other three groups(p<0.05).

M: morphine K: ketorolac IA: intraarticular IV: intravenous.

군 그리고 3군에서는 비슷한 결과를 보였으나 4군에서는 나머지 세군 모두에 비하여 유의하게 많았다(p<0.05). 술후 12시간에서 24시간 동안에는 4군에서 각각 121.0±5.8µg과 36.3±5.0mg이 투여되었으며 1군에서 93.8±6.9µg과 28.1±6.9mg, 2군에서 94.1±2.4µg과 28.2±6.0mg 그리고 3군에서는 94.3±1.8µg과 28.3±2.1mg이 투여되어 1군, 2군 그리고 3군에서 비슷한 결과를 나타냈으며 4군에서 나머지 세군 모두에 비해 유의하게 많았다(p<0.05). 술후 24시간에서 36시간 동안에는 4군에서 각각 105.3±4.0µg과 31.6±4.4mg 투여되어 나머지 세군 보다 높은 수치를 나타냈으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p<0.05). 술후 36시간에서 48시간 동안에는 네군 모두에서 비슷한 결과를 나타내었다(Table 2). 즉 PCA pump의 사용량에 대한 비교 결과 제 4군이 다른 군보다 통증 감소 효과가 의미있게 적다는 것을 알 수 있었다.

고 찰

통증 점수는 술후 48시간 동안 전군에서 0-3정도로 유지되어 통증 조절이 어느 정도 잘 되었는데, 술후 12시간에 가장 높은 통증 점수를 보였는바 1군에서 평균 1.82, 2군에서 1.91, 3군에서 1.82 그리고 4군에서 3.09를 보여 4군에서 나머지 세군에 비해 유의하게 높은 점수를 보였다( $p < 0.05$ ). 이러한 경향은 술후 36시간까지 계속 되었다(Fig. 1).

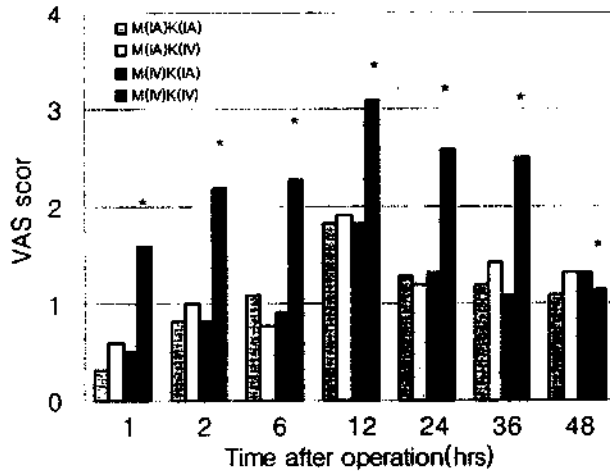


Fig. 1. Patients' assessment of pain, described as VAS pain scores as the passage of time after operation. Data are expressed as mean ± SD.

\* Significantly different from other groups( $p < 0.05$ ).

부작용 발생 빈도는 1군에서 13례, 2군에서 13례, 3군에서 13례 그리고 4군에서 17례로 각 군간 큰 차이가 없었다. 졸림증 증상이 19례로 가장 많았고, 소양증 14례, 오심, 구토 13례가 발생되었으나, 모두 증상이 경미하였고 통증 치료 종료후 증상이 소실되었다. 호흡 저하 현상이 나타난 환자는 없었다(Table 3).

Table 3. Incidence of Adverse Events

	M(IA)K(IA) (n=20)	M(IA)K(IV) (n=20)	M(IV)K(IA) (n=20)	M(IV)K(IV) (n=20)
Nausea, Vomiting	3	3	3	4
Drowsiness	5	4	4	6
Pruritus	3	3	4	4
Dizziness	1	1	0	1
Headache	0	0	1	1
Urinary retention	1	1	0	0
Constipation	0	1	1	1

No significant difference among the groups.

M: morphine, K: ketorolac, IA: intraarticular, IV: intravenous

관절경을 이용한 전 십자 인대 성형술에서 최근 그 수술 수기가 발달되고 효과적인 물리치료의 도입으로 보다 나은 결과를 얻고 있다고 보고되고 있다. 특히 과거에는 술후 전 십자 인대의 부하를 줄여주기위해 초기 완전 신전을 제한하였으나, 최근에는 조기 물리치료를 시행함으로써 술후 발생할 수 있는 합병증을 줄여 좋은 결과를 얻고 있다. Shelbourne 등<sup>19)</sup>은 최근 수술 수기의 발달로 인대의 튼튼한 고정을 얻을 수 있으므로 초기에 슬관절의 완전 신전을 시켜도 인대에 무리가 없으며 관절운동 장애를 줄이고 합병증이 적다고 주장하였으며 저자들도 같은 방법으로 좋은 결과를 얻고 있다. 그러나 술후 통증이 심한 경우 즉각적인 물리치료의 시행에는 많은 어려움이 있어, 최근 통증 조절을 위한 여러 연구가 시행되고 있다. 그 대표적인 약물로는 국소 마취제인 bupivacaine과 아편양 제제인 morphine 그리고 NSAID인 ketorolac 등이 있다.

관절경을 이용한 슬관절 수술후 관절강내 투여된 bupivacaine은 술후 2-3시간의 짧은 기간 동안 진통 효과를 갖고 관절강내의 morphine투여는 주입후 약 2시간으로 작용 발현은 늦으나, 술후 약 2일 정도로 상당히 오랜 기간 진통 효과를 갖는다. Joshi 등<sup>6)</sup>의 연구에 의하면 적은 양인 morphine 5mg을 관절강내에 투여하는 경우 전신 부작용이 거의 없이 빠른 진통 발현 시간을 얻었다고 주장하였다. 신 등<sup>1,2,4)</sup>은 bupivacaine과 morphine을 관절강내에 혼합 투여하여 우수한 진통 효과를 얻었다고 보고하였다. 관절강내에서의 이 두 약제의 작용 기전은 서로 다른데, bupivacaine등의 국소마취제는 신경 막에서 활동 전위의 발생과 전파를 막아 구심성 유해 자극의 전달을 차단하여 진통 효과를 나타낸다<sup>20)</sup>. Morphine등의 아편양 제제는 침해 수용을 감소시키는 두개의 말초 기전을 갖는데, 그중 하나는 백혈구에 대한 작용, bradykinin 형성 억제, 혈장의 혈관의 유출 억제 등으로 인한 국소부위 외상후 염증 반응의 감소이고<sup>7)</sup>, 또 다른 기전은 일차 구심성 신경원에 존재하는 아편 수용체의 활성화이다<sup>5,9,14)</sup>. 이 수용체는 말초 조직의 흥분성이나 유해 자극의 수용을 감소시키고<sup>6,18,21)</sup>, 흥분성 신경 전달 물질의 분비를 억제하여 침해 자극의 수용을 막는다<sup>16,22)</sup>. 그러나 이 아편 수용체는 염증성 활액 조직에만 존재하므로, 국소적으로 주입된 아편양 제제의 만족할 만한 진통 효과가 나타나기 위해서는 말초 조직의 염증 반응이 존재하여야 한다고 한다<sup>23)</sup>.

관절경 수술후 NSAID인 ketorolac의 정맥 투여는 관절강내 투여된 bupivacaine과 같은 진통 효과를 지니며, 이 두 방법을 병용하는 경우 그 진통 효과가 증진된다고 한다<sup>20)</sup>. 그러나 ketorolac의 관절강내 투여시 정맥투여시보다 더 우수한 진통 효과를 나타내어 관절강내 bupiva-

caine과 ketorolac을 함께 투여하는 경우 각각을 투여하는 것보다 술후 진통 효과의 증진, 술후 사용되는 진통제의 용량 감소, 진통 기간의 연장 등을 보였다고 한다<sup>16)</sup>. 이는 ketorolac이 중심성으로는 척수 glutamate와 substance P 수용체의 활성화로 나타나는 통각과민(hyperalgesia)현상을 차단함으로써 직접 척수에 작용을 하지만<sup>11)</sup>, 말초적으로도 cyclooxygenase를 억제하여 prostaglandin생성을 막음으로써 수술로 인한 슬관절 표면의 염증 반응을 감소시키기 때문인 것으로 생각되어지고 있다<sup>13)</sup>.

본 연구의 결과 관절강내 bupivacaine만 투여하고 morphine과 ketorolac을 정맥 주사하는 것보다(4군), morphine이나 ketorolac을 관절강내 투여하는 경우 술후 진통 효과가 더 우수하였으나, morphine과 ketorolac을 함께 관절강내 투여하여도(1군) 그 효과가 더 이상 증진되지는 못하였다. 이는 ketorolac의 관절강내 투여로 인한 활액조직의 염증 감소로 관절강내 투여한 morphine의 진통 효과가 감소된 때문으로 사료된다<sup>17)</sup>.

결론적으로, 척추마취하 관절경을 이용한 슬관절 수술후 0.25% bupivacaine과 함께 관절강내로 투여한 morphine이나 ketorolac은 모두 우수한 진통 효과를 지니며, 술후에 투여되는 진통제의 요구량을 감소시키는데, 이 효과는 거의 술후 36시간 지속되었다. 그러나 이 두 약제를 함께 관절강내 투여한다고 하여 각각의 투여시보다 진통 효과나 진통 기간이 증진되지 않았고, 진통제 요구량도 감소되지 않았다.

따라서 본 연구의 결과 수술 직후 관절강내 bupivacaine과 morphine 3mg 혹은 bupivacaine과 ketorolac 60mg을 투여하고 fentanyl 400 $\mu$ g과 ketorolac 120mg을 5% 포도당에 섞어 총 80ml를 만들어 PCA pump에 연결하여 술후 48시간 동안 투여하는 것이 관절경 환자의 술후 통증 치료에 적절하다고 사료된다.

**결 론**

관절경을 이용한 슬관절의 전 십자 인대 성형술 후 관절강내에 bupivacaine을 투여한 환자에게 그와 함께 morphine이나 ketorolac을 투여한 결과 관절강내로 morphine이나 ketorolac을 주입한 경우 이를 정맥내로 주입하는 경우보다 그 진통 효과가 높았으며 발현 시간도 36내지 48시간 정도로 길어 더욱 효과적인 방법이었다. 그러나 관절강내 bupivacaine과 더불어 morphine과 ketorolac을 동시에 주입하는 것은 별 상승 작용이 없었다.

**REFERENCES**

1. 신동민, 현기철 : 슬관절경 수술 후 관절내 투여한 Bupivacaine과 Morphine의 진통효과 비교. *대한슬관절학회지*, 10:114-118, 1998.

2. 이상철, 조현성 : 슬관절 관절경 수술후 관절내에 투여한 bupivacaine과 morphine의 진통 효과. *대한마취과학회지*, 28:228-233, 1995.

3. Allen GC, St Amand MA, Lui ACP, Johnson DH and Linsay P : Postarthrosopy analgesia with intraarticular bupivacaine/morphine. *Anesthesiology*, 79:475-480, 1993.

4. Boden BP, Fassler S, Cooper S, Marchetto PA and Moyer RA : Analgesic effect of intraarticular morphine, bupivacaine, and morphine/bupivacaine after arthroscopic knee surgery. *Arthroscopy*, 10:104-107, 1994.

5. Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RFT and Iversen LL : Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature*, 284:351-353, 1980.

6. Frank GB : Stereospecific opioid receptors on excitable cell membrane. *Can J Physiol Pharmacol*, 63:1023-1032, 1985.

7. Gyires K, Budávi I, Fürst S and Molnar I : Morphine inhibits the carrageenan induced oedema and the chemoluminescence of leukocytes stimulated by zymosan. *J Pharm Pharmacol*, 37:100-104, 1985.

8. Joshi GP, McCarroll SM and Cooney CM : Intraarticular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg*, 74-B:749-751, 1992.

9. Lamotte C, Pert CB and Snyder SH : Opioid receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. *Brain Res*, 112:407-412, 1976.

10. Lembeck F and Donnerer J : Opioid control of the function of primary afferent substance P fibres. *Eur J Pharmacol*, 114:241-246, 1985.

11. Malmberg AB and Yaksh TL : Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology*, 79:270-281, 1993.

12. Miller RD : *Anesthesia*, 4th ed, New York, Churchill Livingstone Co:496-500, 1994.

13. Morgan GE and Mikhail MS : *Clinical Anesthesiology*, 2nd ed, New Jersey, Prentice-Hall International Inc:281-282, 1996.

14. Ninkovic M, Hunt SP and Gleave JRW : Location of opiate and histamine H1-receptors in the primary sensory ganglia and spinal cord. *Brain Res*, 241:197-206, 1982.

15. Ready LB, Brown CR, Stahlgren LH, Egan KJ, Ross B and Wild L : Evaluation of intravenous

- ketorolac administered by bolus or infusion for treatment of postoperative pain. *Anesthesiology*, 80:1277-1286, 1994.
16. Reuben SS and Conelly NR : Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg*, 80:1154-1157, 1995.
  17. Reuben SS and Connelly NR : Postarthroscopic meniscus repair analgesia with intraarticular ketorolac or morphine. *Anesth Analg*, 82:1036-1039, 1996.
  18. Russell NJW, Schaible HG and Schmidt RF : Opiates inhibit the discharges of fine afferent units from inflamed knee joint of the cat. *Neurosci Lett*, 76:107-112, 1987.
  19. Shelbourne KD and Patel DV : Rehabilitation after autogenous bone-patellar tendon- bone ACL reconstruction. *Instructional Course Lectures*, 45:263-273, 1996.
  20. Smith L, Shively RA and White PF : Effects of Ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg*, 75:208-212, 1992.
  21. Werz MA and Mac Donald RL : Heterogenous sensitivity of cultured dorsal root ganglion neurons to opioid peptides selective for  $\mu$ - and  $\delta$ -opiate receptors. *Nature*, 299:730-733, 1982.
  22. Yaksh TL : Substance P release from knee joint afferent terminals: modulation by opioids. *Brain Res*, 458:319-324, 1988.
  23. Joris JL, Dubner R and Hargreaves KM : Opioid analgesia at peripheral sites: a target for opioids released during stress and inflammation. *Anesth Analg*, 66:1277-1281, 1987.