

## 최소침습 갑상선절제술에서 피부절개전 Ketorolac과 Bupivacaine 국소주사에 의한 진통효과

연세대학교 의과대학 외과학교실, 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 일반외과\*

정웅윤 · 김태진 · 이해경\* · 박정수

= Abstract =

### The Efficacy of Preincisional Surgical Site Infiltration of Ketorolac & Bupivacain in Minimally Invasive Thyroid Surgery : A Double Blind Study

Woung Youn Chung, M.D., Tae Jin Kim, M.D.,  
Hae Kyung Lee, M.D.,\* Cheong Soo Park, M.D., F.A.C.S

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea  
Department of Surgery,\* Samsung Cheil Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The reduction of the postoperative wound pain has been a concern in recent surgery, especially in various types of minimally-invasive surgeries. This study was performed to evaluate the postoperative analgesic effect of the preincisional local anesthesia with the mixture of ketorolac(Tarasyn) and bupivacaine to the surgical site in minimally-invasive thyroid surgeries. Of 491 patients who were scheduled for minimally-invasive thyroid surgeries between October 1999 and July 2000, 244 were randomly assigned to receive a mixture of ketorolac tromethamine 15mg(0.5ml) and 0.25% bupivacaine 3ml via surgical site infiltration 3 minutes prior to the skin incision. The outcomes of these patients were compared to those of the 247 controls. Total number of patients in need of post-operative analgesic requirements(n=39, 16.0%), total dose of postoperative analgesics used(19.6±8.4mg of ketorolac) and Visual Analogue Pain Score(VAS, 2.6±1.2) of the preincisional local anesthesia group were significantly lower than those of the control group(p<0.05). The mean postoperative hospital stay was 1.6±0.4 days for the preincisional local anesthesia group versus 1.9±0.7 days for the control group. The preincisional local infiltration of ketorolac and bupivacaine in the minimally invasive thyroidectomies reduces postoperative wound pain thus would be more beneficial to the patients.

**KEY WORDS** : Minimally invasive thyroid surgery · Ketorolac · Bupivacaine · Preincisional infiltration.

## 서 론

외과영역에서 수술 후 통증을 감소시키려는 노력은 계속 되어 왔으며, 특히, 최근 다양한 형태로 시도되고 있는 최소 침습 수술에서 수술 후 통증감소는 주된 목표 중 하나인 동시에 기존의 수술 방법에 대한 우월성을 대표한다.

교신저자 : 박정수, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 외과학교실  
전화 : (02) 361-5540 · 전송 : (02) 313-8289  
E-mail : ysurg@yumc.yonsei.ac.kr

Ketorolac tromethamine은 prostaglandin 합성 억제제로서 PGE2와 PGF2의 합성을 억제하여 말초 감각신경 수용체의 감각 과 활성을 최소화 시킴으로써 소염, 진통, 해열 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있으며<sup>1)</sup>, 이미 여러 외과영역에서 우수한 진통효과가 보고된 바 있다<sup>2)</sup>. 특히 작용 기전상 조직 손상으로 인한 prostaglandin 생성이전, 즉, 피부절개 전에 국소 주사시 진통효과가 더욱 우수한 것으로 알려져 있으며<sup>3,4)</sup>, 일부 보고<sup>5,6)</sup>에서는 bupivacaine과 같이 투여하는 경우 수술 후 진통작용의 상승효과를 밝힌 바 있다.

이에 본 저자들은 최근 새로이 개발하여 시행하고 있는 갑상선 절제술, 즉, 작은 절개(3.0~4.5cm)를 이용하여 subplatysmal skin flap 없이 직접 갑상선에 접근하여 시술하는 최소침습 갑상선절제술 대상환자에게 수술 전 피부절개 부위에 ketorolac과 bupivacaine을 국소 주사하여 수술 후 진통효과를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

1999년 8월부터 2000년 7월까지 최소침습 갑상선 절제술이 예정되었던 491명의 환자를 대상으로 double blind study를 시행하였다. 수술은 전신마취 하에서 실시하였으며, 피부절개 3분전 절개예정부위에 ketorolac 15mg(0.5 cc)과 0.25% bupivacaine 3cc의 혼합용액을 피하조직에 주사하였다(Fig. 1). 수술 후 통증조절은 모든 예에서 ketorolac을 정맥 주사하였다.

무작위 선택에 의해 분류된 국소 주사군과 대조군의 연령, 남녀비, 수술방법, 수술시간, 피부절개 길이, 종양의 크기 및 악성비율 등의 임상병리적 특성을 알아보았으며, 진통효과를 알아보기 위해 두 군간의 수술 후 통증정도, 수술

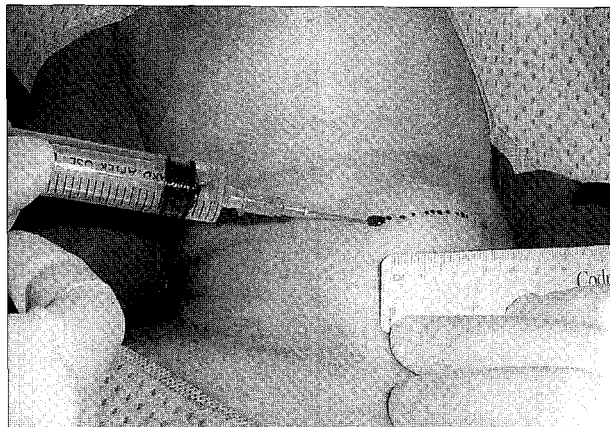


Fig. 1. A photograph showing the preincisional infiltration to the 3.5cm sized surgical site.

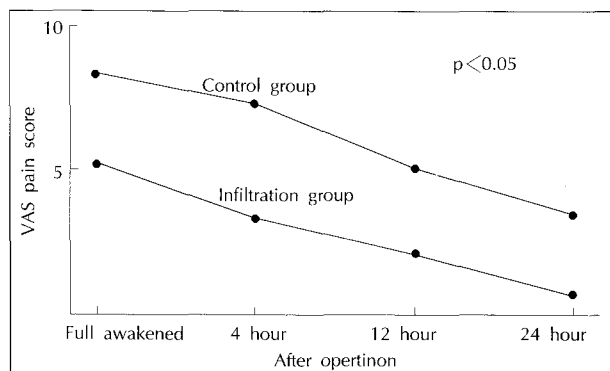


Fig. 2. Patients assessment of pain as VAS pain score following time after operation.

후 진통제(ketorolac 정맥주사) 사용환자비율, 평균 진통제 사용 양, 진통제 사용에 따른 합병증, 수술 후 재원기간을 비교 분석하였다.

수술후 통증정도는 10cm 선상의 VAS(visual analogue scale)<sup>7)</sup>을 이용하여 통증 계측치(Pain Score)를 측정하였는데, 0cm를 무통상태, 10cm를 상상할 수 있는 최고의 통증상태로 환자에게 미리 주지시킨 후 현재의 통증상태를 환자로 하여금 표시하도록 하였고, 4단계로 나누어, 즉, 환자가 완전히 각성한 시점부터 시작하여 4시간, 8시간, 24시간 후에 측정하였다. 통계분석은 standard t-test와 Chi-square test를 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 하였다.

## 결 과

국소 주사군이 244예, 대조군이 247예로 두 군간에 연령, 남녀비, 수술시간, 피부절개 길이, 종양의 크기 및 악성비율의 유의한 차이는 없었으며(Table 1)( $p > 0.05$ ). 수술방법 역시 두 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 2)( $p > 0.05$ ).

국소 주사군의 통증 계측치(Pain Score), 수술 후 진통제사용 환자수 및 수술 후 사용한 진통제량은 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 나타내었고( $p < 0.05$ ), 수술 후 재원기간은 국소주사군이  $1.6 \pm 0.4$ 일로 비교군의  $1.9 \pm 0.7$ 일보다 적었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $p > 0.05$ )(Table 3). 수술 후 진통제 사용에 따른 합병증은 국소 주사군에서는 단지 2예(0.8%)에서 구역증세가 있었고, 대조군에서는 5예의 구토증세와 1예의 소양증이 발생

Table 1. Demographic characteristics\* of thyroidectomy : Infiltration of ketorolac and bupivacain group versus control group

	Infiltration group (n=244)	Control group (n=247)
Age(yrs)	44.8±10.9	44.3±11.5
Male : Female	32 : 212	34 : 213
Op. Time(min)	64.2±10.6	56.6±11.7
Length of skin incision(cm)	3.8±0.3	3.7±0.4
Malignant : benign	47 : 197	54 : 193
Size of tumor(cm)	3.7±1.2	3.5±1.4

\* :  $p > 0.05$  versus control group

Table 2. Extent of thyroid resection\*

	Infiltration group (n=244)	Control group (n=247)
Lobectomy	141(57.8%)	139(56.3%)
Subtotal thyroidectomy	66(27.4%)	68(27.5%)
Total thyroidectomy	37(15.2%)	40(16.2%)
CCND**	41/47(87.3%)	47/54(87.0%)

\* :  $p > 0.05$  versus control group

\*\* : Central compartment node dissection

**Table 3.** Comparison of Infiltration group and control group for postoperative outcome parameters

	Infiltration group (n=244)	Control group (n=247)	p value
Pain Score(VAS)	2.6±1.2	6.0±2.3	<.05
Analgesic requirements(number of patients)	39(16.0%)	102(41.3%)	<.05
Analgesic dosage(mg) (Ketorolac)	19.6±8.4	47.8±15.3	<.05
Hospital stay(day)	1.6±0.4	1.9±0.7	>.05

하여 모두 6예(2.4%)에서 경미한 합병증이 있었는데, 구토, 진정, 호흡억제 등의 심각한 부작용은 두 군 모두에서 없었다(p>0.05).

## 고 찰

수술 후 통증은 수술에 의한 조직 손상과 염증반응이 신경말단 부위의 수용체를 감작시키고, 척수후각의 흥분성을 증가 시켜 수술 후 통각 과민 상태가 유발됨으로써 발생하는 것으로 알려졌는데<sup>8)</sup>, 일반적으로 수술 후 통증치료는 간헐적으로 수술 후에 진통제를 경구, 근주, 정주로 투여하는 방법이 사용되었으나, 최근 여러 가지 약제 및 투여방법의 개발과 수술적 자극 및 염증반응을 최소화하려는 여러 가지 최소침습 수술법의 개발을 통해 수술 후 통증관리에 대한 다양한 시도들이 이루어지고 있다. 특히, 최근의 여러 연구<sup>9-12)</sup>에서는 마약성 진통제, 비스테로이드성 소염제 등을 수술 자극 전에 정주 혹은 수술부위에 국소침윤하여 수술에 의한 침해성 자극이 발생하기 전에 통증 경로에서 감각수용체의 감작 및 활성화를 줄임으로써 수술 후 진통효과를 극대화 시키고 진통제의 총 사용량을 감소시켜 진통제 사용에 따른 부작용을 줄일 수 있다고 보고함에 따라 수술 자극 전 통증조절에 대한 관심이 높아지고 있다.

최근 외과적 수술은 특히, 양성 질환 및 조기암에 대한 수술에서는 여러 가지 최첨단 기구들을 이용한 최소침습 수술로의 변환추세에 있으며, 다양한 복강경적 수술, 미세수술, 3차원적 영상수술 등 다양하게 발전하고 있는데, 최소침습 수술의 장점은 정확한 진단을 통해 불필요한 수술조작 및 수술에 따른 조직손상을 최소화 시킴으로써 수술시간 단축, 수술 후 회복기간 단축, 수술 후 합병증 감소, 수술 후 통증 감소라고 말할 수 있다.

본 연구대상 환자들에게 시술된 최소침습 갑상선 수술법은 기존의 갑상선 절제술에 비해 상대적으로 매우 작은 피부절개(3.0~4.5cm)를 이용하며, subplatysmal skin flap 없이 직접 갑상선에 접근하여 시술하는 방법으로서 수술적 침습도가 매우 적은 방법으로서 특히, 통증에 대한 감각신경

이 대부분 피하조직에 존재하므로 작은 피부절개와 피하조직의 손상 없이 직접 갑상선에 도달하기 때문에 기존의 수술법에 비해 매우 우수한 수술 후 통증 감소효과를 이미 확인한 바 있다<sup>13)</sup>. 이에 본 저자들은 본 수술법의 이 같은 장점을 더욱 발전시켜 수술 후 통증 감소효과를 극대화 시킴으로써 최소침습 수술로서의 가치를 더욱 높이기 위해 수술 자극 전 작은 절개부위의 대한 국소마취를 통한 통증조절에 대한 본 연구를 계획하였다. 즉, 최소침습 갑상선 수술법에서 그나마 통증이 유발될 수 있는 작은 피부절개 부위를 수술적 자극 및 손상이 발생하기 전에 국소마취함으로써 수술 후 진통효과를 극대화 시킬 수 있으리라고 생각하였다.

최근 외과영역에서 많이 사용되고 있는 ketorolac tromethamine은 cyclooxygenase를 억제함으로써 prostaglandin(PGE2, PGF2) 생성을 억제하여, 말초신경 수용체의 감작과 활성화를 최소화시켜 진통, 소염, 해열작용을 나타내는 비스테로이드성 소염진통제이다<sup>1)</sup>. Ketorolac 30mg은 수술후 통증 조절에서 morphine sulphate 12mg 정도의 효과를 보이고<sup>14-16)</sup>, 외상성 연조직 손상에 대한 진통작용은 Phenylbutazone보다 약 10배, Ibuprofen보다 약 40배 강한 것으로 보고되고 있다<sup>17)</sup>. ketorolac 30mg을 정주시 6분 내에 혈중 농도가 최고가 되며, 반감기는 5시간 정도로 보고되었고<sup>18)19)</sup>, 아편양 제제에 비해 합병증이 적은 것으로 알려져 있으나 중등도 이상의 통증에는 단독으로 사용되기에는 진통효과가 부족한 것으로 알려져 있다<sup>20)21)</sup>. 따라서 보통 morphin 등의 아편양 제제와 병용투여 사용되는데 많은 보고에서 placebo와 비교 시 복부 수술에 사용시 morphine sparing effect와 우수한 통증감소 효과가 있다고 증명되었다<sup>22-27)</sup>.

Ketorolac의 국소 진통효과에 대하여 김과 박은<sup>28)</sup> ketorolac을 관절경 수술시 관절강내 투여한 결과 정맥투여에 비해 더 우수한 진통효과를 나타내었고, 이는 이 약제가 수술 부위에서 통증 및 염증 반응을 억제하기 때문인 것으로 보고하였으며, Reuben과 Connelly는<sup>5)</sup> 관절강 내 투여된 ketorolac이 관절 표면의 염증 반응을 감소시킴으로써 정맥 투여한 경우 보다 더 우수한 진통효과를 보였다고 하였다. 또한, 국소마취제와 ketorolac의 병행 사용한 경우는 상승효과로 인하여 진통효과가 더욱 우수한 것으로 알려졌는데, 즉, lidocaine에 첨가된 ketorolac을 정맥 투여시 단독투여에 비해 수술부위에 대한 우수한 진통효과를 나타내었다고 보고되었다<sup>29)</sup>.

이처럼 국소 진통효과 및 국소마취제와의 상승효과가 우수한 ketorolac은 최근 수술 전 국소 침윤에 따른 진통효과의 우수성에 대해서도 일부 연구를 통해 밝혀진 바 있다. Connelly 등<sup>2)</sup>은 lidocaine을 이용한 국소마취 탈장수술에서 ketorolac을 정맥 혹은 수술부위 침윤한 경우 수술부위

침윤군이 정맥투여군에 비해 진통효과가 월등히 좋았다고 보고하였으며, 김 등의 연구<sup>6)</sup>에서는 복식 전자궁 절제술 환자의 수술 전 절개 예상부위의 0.25% bupivacaine과 ketorolac의 침윤 마취는 선행진통으로 인한 임상적으로 의미 있는 통증경감과 수술 후 진통제 사용의 감소효과를 보였다고 보고한 바 있다. 본 연구에서도 ketorolac과 bupivacaine을 혼합하여 수술 전 작은 피부절개부위 피하조직에 주사한 후 그 진통효과를 대조군과 비교하였는데, 국소주사군의 통증 계측치(Pain Score), 수술 후 진통제사용 환자수 및 진통제 사용양에서 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 확인함으로써 우수한 진통효과를 알 수 있었다. 또한 이 같은 진통효과로 인해 수술 후 진통제 사용을 감소시킴으로써 진통제 사용에 따른 합병증의 발생도 감소시킬 수 있었다.

결론적으로 최소침습 갑상선 절제술에서 수술 전 ketorolac과 bupivacaine의 수술부위 침윤법은 그 진통효과가 우수하여 최소침습 갑상선 절제술의 수술 후 통증 감소효과를 극대화시킴으로써 환자의 수술 후 회복에 더욱 많은 도움을 줄 것으로 사료된다.

본 논문의 요지는 제12차 일본 내분비외과학회 학술대회에서 발표되었음.

## References

- 1) Malmberg AB, Yaksh TL : *Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. Science.* 1992 ; 257 : 1276-1279
- 2) Connelly NR, Reuben SS, Albert M, Page D : *Use of preincisional ketorolac in hernia patients : intravenous versus surgical site. Reg Anesth.* 1997 ; 22 : 229-232
- 3) Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K, Mogensen T : *A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. Anesth Analg.* 1992 ; 74 : 495-498
- 4) Murphy DF : *NSAID and postoperative pain : the sooner the better. BMJ.* 1993 ; 306 : 1493-1494
- 5) Reuben SS, Connelly NR : *Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. Anesth Analg.* 1995 ; 80 : 1154-1157
- 6) 김동희 · 오현양 · 이상윤 등 : 피부절개전 Bupivacaine 침윤과 병행한 Ketorolac의 수술부위 침윤과 정맥투여의 비교. 대한마취학회지. 1998 ; 34 : 1237-1240
- 7) Grass JA, Sakima NT, Valley M et al : *Assessment of Ketorolac as an adjuvant to fentanyl. Patient controlled epidural analgesia after radical retropubic prostatectomy. Anesthesiology.* 1993 ; 73 : 642-648
- 8) Igor K : *Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. Anesthesiology.* 1996 ; 84 : 1015-1019
- 9) McQuay HJ, Carroll D, Moore RA : *Postoperative orthopaedic pain, The effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. Pain.* 1988 ; 33 : 291-295
- 10) Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ : *Preoperative morphine preempts postoperative pain. Lancet.* 1993 ; 342 : 73-75
- 11) Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N : *Ibuprofen given pre and postoperative for the relief of pain. Int J of Oral Maxillofacial Surgery.* 1987 ; 16 : 420-424
- 12) Nissen I, Jensen KA, Ohstrom JK : *Indomethacin in the management of postoperative pain. Br J Anesthesia.* 1992 ; 69 : 304-306
- 13) Park CS : *Minimally-invasive open thyroidectomy : The role in the surgical management of thyroid cancer. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Conference on Head and Neck Cancer 2000 : 265-271*
- 14) Yee JP, Koshiver JE, Albon C, Brown CR : *Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulphate in the treatment of postoperative pain after major surgery. Pharmacotherapy.* 1986 ; 6 : 253-261
- 15) Brown CR, Moodie JE, Dickie G et al : *Analgesic efficacy and safety of single dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine for postoperative pain. Pharmacotherapy.* 1990 ; 10 : 59S-70S
- 16) O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D : *Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. Clin Pharmacol Ther.* 1987 ; 41 : 556-561
- 17) Art B, Wong HY : *Multiple dose safety and efficacy comparison of Ketorolac Tromethamine with Iuprofen and Phenylbutazone in the treatment of pain from acute sprains and strains. CL-8 545, Syntex Research, Palo. Alto, January, 1986*
- 18) Jung D, Mroszozok EJ, Bynum L : *Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. Eur J Clin Pharmacol.* 1988 ; 35 : 423-425
- 19) Mroszozok EJ, Lee FW, Combs D et al : *Ketorolac tromethamine absorption, distribution, metabolism, excretion and pharmacokinetics in animals and humans. Drug Metab Dispos.* 1987 ; 15 : 618-626
- 20) Cepeda MS, Vargas L, Ortegón G et al : *Comparative analgesic efficacy of patient controlled analgesia with ketorolac versus morphine after elective intraabdominal operations. Anesth Analg.* 1995 ; 80 : 1150-1153
- 21) Power I, Noble DW, Douglas E et al : *Comparison of IM ketorolac tromethamine and morphine sulfate for pain relief after cholecystectomy. Br J Anaesth* 1990 ; 65 : 448-455
- 22) Ready LB, Brown CR, Stahlgren LH et al : *Evaluation of intravenous ketorolac administered by bolus or infusion for treatment of postoperative pain. Anesthesiology.* 1994 ; 80 : 1277-1286
- 23) Gillies GWA, Kenny GNC, Gullingham RES, McArdle CS : *The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine. Anesthesia.* 1987 ; 42 : 727-731
- 24) Parker RK, Holtmann B, Smith I, White PF : *Use of ketoro-*

- lac after lower abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1994 ; 80 : 6-12
- 25) Kinsella J, Moffat AC, Patric JA et al : *Ketorolac trometamol for postoperative analgesia after orthopaedic surgery*. *Br J Anaesth*. 1992 ; 69 : 19-22
- 26) Burns JW, Aitken HA, Bullingham RES, McArdie CS, Kenny GNC : *Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent IM administration of ketorolac*. *Br J Anaesth*. 1991 ; 67 : 235-238
- 27) Black AMS, Goodman NW, Bullingham RES, Llyoid J : *Intramuscular ketorolac and morphine during patient controlled analgesia after hysterectomy : Does PCA lockout time reveal an efficacy limitation of ketorolac?* *Eur J Anaesthesiol*. 1990 ; 7 : 9-17
- 28) 김동희 · 박미성 : 관절경을 이용한 슬관절 수술후 관절강 내로 투여한 morphine과 ketorolac의 진통효과. *대한통증학회지*. 1997 ; 10 : 28-33
- 29) Reuben SS, Steinberg RB, Kreitzer JM, Duprat KM : *Intravenous regional anesthesia using lidocaine and ketorolac*. *Anesth Analg*. 1995 ; 81 : 110-113