

지주막하 Morphine과 근주 Caroverine과 Tiaprofenate의 경요도 전립선 절제술후 진통효과

건국대학교 의과대학 마취과학교실

김정성 · 선금태 · 김윤수 · 이규창 · 강포순 · 이에철

= Abstract =

Postoperative Analgesia of Intrathecal Morphine and Intramuscular Caroverine and Tiaprofenate in Transurethral Resection of the Prostate

Joung Sung Kim, M.D., Keum Tae Sun, M.D., Yoon Soo Kim, M.D.
Kyu Chang Lee, M.D., Po Soon Kang, M.D. and Ye Choul Lee, M.D.*

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Konkuk University, Choongju and *Seoul, Korea

Background: Intrathecal injection of morphine is widely used in the management of postoperative pain because it provides long-lasting analgesia. Intramuscular caroverine and tiaprofenate are used to produce postoperative pain relief. This study was designed to evaluate the analgesic efficacy and quality of sleep achieved with intrathecal morphine and those of intramuscular caroverine and tiaprofenate in transurethral resection of the prostate (TURP).

Methods: Forty patients undergoing elective TURP were randomly allocated into 2 groups as follows: Group M (n=20); 0.25 mg of morphine hydrochloride mixed in 7.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine was administered at the time of induction of spinal anesthesia. Group S (n=20); 7.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine was administered intrathecally and caroverine and tiaprofenate intramuscularly at every 8 hr and 12hr postoperatively for management of postoperative pain. We evaluated the analgesic efficacy with visual analog scale (VAS), quality of sleep, and side effects.

Results: VAS at 6, 12 and 24 hours after operation were significantly less ($p < 0.01$) in the group M than in the group S. Group M was superior to group S with respect to quality of sleep ($p < 0.01$). In the group M, the incidence of nausea was 30% (6/20) and that of pruritus was 35% (7/20) and clinical respiratory depression did not occur.

Conclusions: Intrathecal 0.25 mg morphine provides good postoperative analgesic effect. but intramuscular caroverine and tiaprofenate does not.

Key Words: Analgesia: intrathecal; morphine; intramuscular; caroverine; tiaprofenate. Surgery: transurethral resection of the prostate.

서 론

양성 전립선 비대증은 남자 노인에서 수술을 요하

는 흔한 질환의 하나로 주로 척추마취하에 경요도 전립선 절제술(transurethral resection of the prostate)을 시행한다. 술후 foley 도관을 삽입하고 출혈을 감소시키기 위하여 foley 도관의 기낭을 팽창시킨 후 대부분 1일 동안 도관을 견인시켜 한쪽 하지에 고정시킨다. 술후 환자가 고통받는 것은 수술 자체보다는 도관의 견인에 의한 것으로 통증은 물론 수면 방해를 유발시키므로 술후 통증조절이 필요하다.

책임저자 : 강포순, 충북 청주시 교현동 620-5
건국대학교 의과대학 마취과학교실
우편번호: 380-701
Tel: 0441-843-9251, Fax: 0441-843-9251

지주막하 morphine의 투여는 1979년 임상적 유용성이 처음 보고된 이후로¹⁾ 만성통증과 술후 통증관리에 널리 시행되고 있다. 국소마취제와 동시에 투여하는 지주막하 morphine은 시술이 간단하고, 소량 사용으로도 작용시간이 길며, 경막외강내 카테터 거치시 카테터가 경막하강이나 지주막하강으로 이동하여 발생할 수 있는 부작용을 피할 수 있다는 장점이 있는²⁾ 반면 호흡억제, 소양증, 오심, 구토 등의 합병증을 동반할 수 있다³⁾. Caroverine HCL (spamon[®], 한림제약, 한국)은 위장관, 비뇨기계, 혈관계 등의 평활근에 직접적으로 작용하여 이를 이완시켜 진통작용을 나타내며, 위장관, 비뇨기 경련시 통증억제를 위해 정주나 근육으로 사용되고 있다⁴⁾. Tiaprofenate (surgam[®], 한독약품, 한국)는 cyclooxygenase 억제제로 작용, prostaglandin의 생합성을 억제하여 항염증, 해열 및 진통효과를 나타내며 근육 및 관절 부위의 염증과 통증해소를 위해 근육으로 사용되고 있다⁵⁾.

이에 저자들은 경요도 전립선 절제술후 본원 비뇨기과에서 이용하고 있는 통증조절 방법인 caroverine과 tiaprofenate의 근육과 지주막하 morphine의 통증 및 수면방해 정도에 대한 비교 및 지주막하 morphine 투여에 따르는 부작용을 관찰하였다.

대상 및 방법

본원에서 경요도 전립선 절제술이 예정된 50세 이상의 환자중 미국 마취과학회 신체분류 제 1급 및 2급에 해당되는 척추마취에 금기가 되지 않는 환자 40명을 대상으로 하였고 본 연구의 목적과 방법에 대하여 충분히 설명하고 동의를 구하였다. 환자들은 각각 20명씩 무작위로 추출하여 S군(n=20)은 지주막하강에 0.5% 고비중 bupivacaine 7.5 mg을 주입하고, 술후 통증조절을 위해 caroverine 40 mg을 8시간 간격으로 1일 3회, tiaprofenate 200 mg을 12시간 간격으로 1일 2회 근육하였고, M군(n=20)은 지주막하강에 0.5% 고비중 bupivacaine 7.5 mg과 morphine 0.25 mg을 혼합 주입하였다.

마취전투약은 하지 않았고 환자가 수술실에 도착한 후 감시장치(Passport XG, Datascope, Newzealand)를 부착하고 활력징후를 측정하였다. 마취로 인한 혈압하강을 예방하기 위해 생리식염수 용액 500 ml 정도를 급속히 정주하면서 환자를 측와위 상태에서

23 gauge 척추 천자 바늘을 이용하여 제 3~4 또는 4~5 요추간을 천자한 뒤, 척수액이 저항 없이 나오는 것을 확인한 후 약물을 서서히 주입하였다. 약 10분 후 쇄석위(lithotomy position)를 취하고 수술을 시행하도록 하였다.

수술종료후 실험내용을 모르는 다른 마취과 의사가 환자를 방문하여 설문지를 통해 통증정도와 부작용을 관찰하였다. 통증정도는 술후 6, 12, 24시간에 visual analog scale (VAS, 0점; 통증이 전혀 없는 경우, 10점; 도저히 참을 수 없는 정도의 통증이 있는 경우)을 이용하여 평가하였다. 수면정도는 술후 24시간에 '1; 매우 잘 잤다. 2; 잘 잤다. 3; 잘 자지 못하였다. 4; 전혀 자지 못하였다.'으로 나누어 평가하였다.

부작용은 M군에서만 관찰하였는데 오심, 구토, 그리고 소양증 정도는 '0; 없었음, 1; 경증, 2; 중등도, 3; 중증'으로 나누어 평가하였으며 호흡억제는 호흡수의 관찰과 맥박산소계측기(Biox 3740, Ohmeda, USA)를 이용하여 말초동맥혈 산소포화도가 90% 이하일 때 경고음이 일어나도록 하였다.

모든 관찰 결과의 통계학적 처리는 평균±표준편차로 표시하였으며 unpaired Student's t-test와 ANOVA test를 이용하여 p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

두 군 사이에 연령, 신장, 체중 및 수술시간 등에는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

VAS는 술후 6, 12, 24시간 관찰에서 M군이 S군보

Table 1. Demographic Data

	Group S	Group M
Age (yr)	65.2±7.8	66.9±8.3
Height (cm)	159.6±6.5	161.0±7.3
Weight (kg)	57.8±6.3	56.0±9.5
Duration of operation (Min)	45.8±9.2	49.4±8.1

Values are mean±SD. No significant difference between groups. Group S: caroverine+tiaprofenate intramuscularly. Group M: morphine intrathecally.

Table 2. Visual Analog Scale

Time after operation (hour)	Group S	Group M
6	4.6±0.8	2.2±0.4*
12	4.8±0.5	2.1±0.5*
24	5.0±1.0	2.6±0.7*

Values are mean±SD. *: statistically significant difference compared with Group S (p<0.01).

Table 3. Quality of Sleep

Quality of sleep score	Group S	Group M
1		1 (5%)
2		16 (80%)
3	16 (80%)	3 (15%)
4	4 (20%)	
Mean±SD	3.2±0.4	2.1±0.3*

Values are number (%) of patients. *: statistically significant difference compared with Group S (p<0.01).

Table 4. Incidence of Side Effects in Group M

	Pruritus	Nausea
Mild	7	4
Severe	0	2
Incidence	7/20 (35%)	6/20 (30%)

Values are number (%) of patients.

다 유의한 감소를 나타냈다(p<0.01)(Table 2).

수면정도에 대한 점수는 M군이 S군보다 유의한 감소를 나타냈다(p<0.01)(Table 3).

M군에서만 관찰한 부작용 중 소양증은 경증 7명(35%)이 발생하였으며 얼굴 부위가 가장 많았다. 오심은 경증 4명(20%), 중증 2명(10%)이 발생하였으며 중증 2명은 naloxone 0.1 mg 정주로 치료하였다(Table 4). 호흡억제는 분당호흡수가 10회 이하거나 말초동맥혈 산소포화도가 90% 이하로 감소된 경우는 없었다.

고 찰

심폐기능이 저하된 노인환자에서 행해지는 경요도

전립선 절제술의 경우 대부분의 마취과와 비뇨기과 의사는 전신마취보다 부위마취를 더 선호하는 데 그 이유는 부위마취시 절제된 전립선 조직당 실혈량이 더 적고, 환자가 각성상태이므로 의사와 대화가 가능하여 수술중 수분중독, 방광천공 같은 합병증을 조기에 진단할 수 있으며, 시술중 분비물 등으로 인한 기도자극의 문제점이 없고, 지혈에 아주 중요한 시기인 수술 직후에 환자에게 더 편안함을 줄 수 있기 때문이라고 한다⁶⁾. 부위마취 중에서도 지주막하 morphine을 이용한 척추마취는 첫째, 국소마취제와 동시 투여하므로 간편하고, 둘째, 소량의 morphine 사용으로도 24시간 이상 지속되는 술후 진통효과를 얻을 수 있으며, 셋째, 경막외 카테터 거치시 카테터가 경막하강이나 지주막하강으로 이동하여 발생될 수 있는 부작용을 피할 수 있다는 점에서 경막외마취보다 우위에 있다고 할 수 있으나²⁾ 경막천자후 두통이 발생할 수 있고, 일회성이므로 필요시 약물의 추가투여가 불가능하다.

1973년 인간의 중추신경계에서 아편양 수용체의 존재가 증명되고⁷⁾, Wang등¹⁾이 임상적 유용성을 처음 보고한 이후로 지주막하 morphine의 투여는 불인성 통증이나 술후 통증관리에 널리 사용되고 있다.

지주막하로 투여된 morphine은 지질용해도가 가장 낮은 아편양제제이므로 뇌척수액내에 장시간 남아 있어서 작용시간이 길며, 척추후각의 교양질에 있는 아편양 수용체에 작용하여 진통효과를 나타낸다³⁾. 지주막하 morphine 0.25~1.0 mg의 투여는 효과적인 진통효과를 나타내며 0.25~0.5 mg의 용량범위에서는 호흡억제의 가능성을 최소화할 수 있다^{8,9)}. Ab-boud등¹⁰⁾은 제왕절개 수술시, 지주막하강에 morphine 0.25 mg을 투여하여 27.7시간 동안 지속되는 술후 진통효과를 관찰하였으며 호흡억제는 발생하지 않았다고 보고하였다. Kalso등¹¹⁾에 의하면 60~80세 환자의 정형외과 수술시, 지주막하 morphine 0.4 mg이 0.2 mg에 비해 술후 통증관리에 더 효과적이었으며 호흡억제는 나타나지 않았다고 보고하였다. 위 보고 들을 근거로 하여 본 실험에서는 지주막하 morphine 0.25 mg을 선택하여 투여하였다.

Caroverine은 아편(opium) 중에 들어 있는 isoquinoline 유도체로서 중추신경계에 대한 작용은 없고 위장관, 비뇨기계, 혈관계 등의 평활근에 직접적으로 작용하여 이를 이완시키는 작용을 지니고 있어 위장

관, 비노기 경련시 통증억제를 위해 사용되며 성인은 1회 40 mg을 투여하고 1일 최대량은 120 mg이다⁴⁾. Tiaprofenate는 cyclooxygenase 억제제로 작용하여 prostaglandin의 생합성 억제를 통해 항염증, 해열 및 진통효과를 나타내는 propionic acid 유도체이다. 임상용도는 근육 및 관절부위의 염증과 통증해소를 목적으로 류마티스성 관절염, 골관절염 및 강직성 척추염 등에 사용하고, 또한 근육 및 연조직 손상에 의한 통증에도 사용되며 성인은 1회 200 mg을 투여하고 1일 최대량은 400 mg이다⁵⁾. 본 실험에서는 caroverine은 1회 40 mg씩 1일 3회 근육주사하였고, tiaprofenate는 1회 200 mg씩 1일 2회 근육주사하였다.

본 실험에서 지주막하 morphine을 투여한 M군의 VAS는 6, 12, 24시간 관찰에서 2.2, 2.1, 2.6을 보여 caroverine과 tiaprofenate를 근육한 S군의 4.6, 4.8, 5.0 보다 유의한 통증감소를 보였을 뿐만 아니라 우수한 진통효과를 보였고, 수면정도도 2.1로 S군의 3.2보다 비교적 숙면을 취하였다. 이규탁등¹²⁾은 경요도 전립선 절제술에 척추마취와 경막외 카테터의 거치를 병용하는 척추-경막외 병용마취(combined spinal-epidural anesthesia)를 이용하여 마취의 질적 정도와 수술 통증조절에서 우수한 효과를 얻었다고 보고하였다. 따라서 경막외 카테터를 거치 하는 것과 지주막하 morphine을 투여하는 방법은 각각의 장단점이 있으므로 선호와 필요에 따라 선택할 수 있을 것이다.

지주막하 morphine은 소량으로도 장시간 지속되는 강력한 진통작용을 나타내는 반면 호흡억제, 소양증, 오심, 구토 등의 합병증이 동반될 수 있다.

부작용 중 가장 위험한 호흡억제는 morphine이 수용성이기 때문에 혈뇌장벽을 통과하기 어려워 척수강내에 오래 남아 있고 뇌척수액 내에서 두경부쪽으로 이동, 호흡중추에 작용하여 지연성 호흡억제를 나타내게 된다고 한다³⁾. 호흡억제의 위험성은 지주막하 morphine 투여량에 따라 증가되며 1 mg 이하의 용량에서는 나타나지 않는다는 보고가 있다^{13,14)}. Gustafsson등¹⁵⁾은 0.3 mg 이하의 용량에서는 호흡억제가 없었다고 보고하였고, 본 실험에서도 임상적으로 유의한 호흡억제는 나타나지 않았다.

지주막하 morphine은 두경부쪽으로 이동, 뇌속의 아편양 수용체로 확산되어 오심, 구토 및 소양증 같은 전신증상이 나타나게 된다. 이 같은 부작용은 전신적 흡수 때문은 아닌 것으로 생각되는 데 이는 지

주막하강내로 주입된 morphine의 양이 아주 소량이고 혈류로의 유입이 극히 제한되기 때문이다¹⁶⁾. 오심 및 구토는 제 4뇌실 바닥 부분의 area postrema에 위치해 있는 화학수용체 유발 영역의 dopamine 수용체를 자극하여 발생하므로 dopamine 수용체 길항제를 투여하거나 소량(0.05~0.1 mg)의 naloxone 정주로 치료할 수 있다^{9,17)}. Abboud등¹⁰⁾의 보고에서는 제왕절개 수술시 오심/구토의 빈도가 지주막하 morphine 0.1 mg을 사용한 군이 10%, 0.25 mg을 사용한 군이 27%로 나왔다고 보고하였다. Jacobson등¹³⁾은 슬관절 혹은 고관절 전치환술 환자에서 오심/구토의 빈도가 지주막하 morphine 0.3 mg에서 50%, 1 mg에서는 100%로 용량이 높을수록 높게 나왔다. 본 실험에서는 M군에서 경증 4명(20%), 중증 2명(10%)이 발생하였으며 중증 2명은 naloxone 0.1 mg 정주로 치료하였다. 소양증에 대한 기전은 명확히 밝혀지지는 않았지만, 지주막하 morphine의 직접적인 histamine 유리와는 관련이 없으며 척수에서 지각유입의 광범위한 변화(extensive alteration of sensory input)에 의해 일어난다고 추측되고 있다⁹⁾. 심지연등¹⁸⁾은 항문 수술 환자에서 지주막하 morphine 0.3 mg 투여시 수술 12시간에 소양증이 53% 발생하였다고 보고하였고, Kalso등¹¹⁾은 60~80세의 정형외과 수술환자에서 소양증의 빈도가 지주막하 morphine 0.2 mg에서 10%로 나왔다고 보고하였다. 본 실험에서는 M군에서 경증 7명(35%)이 발생하여 치료를 요하지는 않았다.

이상의 결과로 보아 Caroverine과 tiaprofenate의 투여는 부작용에 대한 관찰은 없었으나 통증경감도와 수면정도가 만족스러운 결과를 얻지 못하여 경요도 전립선 절제술후 통증조절로 사용하기에는 부적절한 것으로 생각된다. 그러나 경요도 전립선 절제술전 0.5% 고비중 bupivacaine과 병용 투여한 지주막하 morphine 0.25 mg은 caroverine 및 tiaprofenate 군주에 비하여 출혈감소를 위한 foley 도관의 기낭 팽창후 견인에 의한 통증 및 수면방해를 조절할 수 있는 시행상 간편하고 유용한 방법으로 사료된다. 하지만 노인환자를 대상으로 하였기 때문에 동맥혈 산소분압치의 변화에 의한 호흡억제 평가 및 견인정도가 일정치 않으므로, 견인정도에 따른 통증정도 및 통증조절에 적절한 투여용량에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Wang JK, Nauss LA, Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-51.
- 2) Abouleish E, Rawal N, Falloon K, Hernandez D: Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1988; 67: 370-4.
- 3) Cousins MJ, Mather LE: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
- 4) Needleman P, Corr PB, Johnson EM Jr: Drugs used for the treatment of angina: Organic nitrates, calcium channel blockers, and β -adrenergic antagonists. The pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. Edited by Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. New York. Macmillan publishing company. 1985, pp806-26.
- 5) Flower RJ, Moncada S, Vane JR: Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; Drugs employed in the treatment of gout. The pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. Edited by Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. New York. Macmillan publishing company. 1985, pp674-715.
- 6) 김종학, 김치효, 이춘희, 최희령: 양성 전립선 비대증 환자 401예의 임상적 고찰. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1786-94.
- 7) Pert CB, Snyder SH: Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-4.
- 8) Lubenow TR, Ivankovich AD, Mccarthy RJ: Management of acute postoperative pain. *Clinical anesthesia*, 3rd ed. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. New York. Lippincott-Raven publishers. 1997, pp1305-37.
- 9) VandeBoncouer TR: Management of postoperative pain. *Introduction to anesthesia*, 9th ed. Edited by Dripps RD, Eckenhoff JF, Vandam LD. Philadelphia, WB Saunders. 1997, pp456-65.
- 10) Abboud TK, Dror A, Mossad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F, et al: Minidose intrathecal morphine for the relief of post cesarean section pain: safety, efficacy and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesth Analg* 1988; 67: 137-43.
- 11) Kalso E: Effects of intrathecal morphine, injected with bupivacaine, on pain after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1983; 55: 415-22.
- 12) 이규탁, 정춘근: 경요도 전립선 절제술에 사용한 척추-경막외 병용마취. *대한마취과학회지* 1998; 35: 473-8.
- 13) Jacobson L, Chabal C, Brody MC: A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose and side effects. *Anesth Analg* 1988; 67: 1082-8.
- 14) Robert K, Stoelting RK: Intrathecal morphine-an underused combination for postoperative pain management. *Anesth Analg* 1989; 68: 707-9.
- 15) Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K: Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anesth* 1982; 54: 479-86.
- 16) Baraka A, Noueihid R, Hajj S: Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1981; 54: 136-40.
- 17) Kramer TH: Opioids in anesthesia practice. *Introduction to anesthesia*, 9th ed. Edited by Dripps RD, Eckenhoff JF, Vandam LD. Philadelphia, WB Saunders. 1997, pp99-109.
- 18) 심지연, 이소영, 최인철: 척수강내 morphine의 진통효과와 부작용에 대한 ondansetron의 영향. *대한마취과학회지* 1997; 32: 996-1002.