

로피바카인 경막외 마취 시 케타민첨가 용량에 따른 마취시간의 연장

가톨릭대학교 의과대학 마취통증의학교실

주진덕 · 전연수 · 최진우 · 인장혁 · 김용신 · 강유진 · 김대우 · 임용걸 · 김기현

= Abstract =

Dose-Related Prolongation of Ropivacaine Epidural Anesthesia by Epidural Ketamine

Jin Deok Joo, M.D., Yeon Su Jeon, M.D., Jin Woo Choi, M.D., Jang Hyeok In, M.D.,
Yong Shin Kim, M.D., Yoo Jin Kang, M.D., Dae Woo Kim, M.D.,
Yong Gul Lim, M.D., and Ghi Hyun Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background: Besides its general anesthetic effect, ketamine interacts with sodium channels in a local anesthetic-like fashion, including the sharing of binding sites with those commonly used by clinical local anesthetics. This study evaluated the dose related effects of ketamine during epidural anesthesia with 0.5% ropivacaine.

Methods: Sixty ASA physical status I-II patients, scheduled for minor elective surgery under epidural anesthesia using 0.5% ropivacaine, were randomly divided into three groups (n = 20 each). The patients initially received either 0.5% ropivacaine (group 1), ketamine (0.1 mg/kg) in addition to the epidural 0.5% ropivacaine (group 2) or ketamine (0.2 mg/kg) in addition to the epidural 0.5% ropivacaine (group 3). The regression of sensory block was assessed by transcutaneous electric stimulation (TES), equivalent to a surgical incision. Motor block was assessed using the Modified Bromage's scale. Episodes of bradycardia, hypotension and sedation were also recorded.

Results: There were no significant differences among the three groups in the maximal levels of sensory block or the times taken for these levels to be reached. The mean times for the block to regress to two and four segments below the maximal level were significantly prolonged by epidural ketamine.

Conclusions: Epidural ketamine prolongs the duration of ropivacaine epidural anesthesia. These results suggest that ketamine has local anesthetic-like actions. (Korean J Pain 2005; 18: 39-42)

Key Words: epidural ketamine, sodium channel, transcutaneous electric stimulation (TES), two (four) segments regression time.

서 론

말기 암 환자, 척추 수술 후 통증환자, 대상포진 후 신경통환자 등의 신경병증성 통증으로 고통 받고 있는 많은 환자들의 통증 관리 시 모르핀이나 스테로이드의 사용량을 줄이기 위해 통증 외래에서 국소마취제의 보조약제로 케타민(ketamine)을 많이 사용하고 있다.^{1,2)} 그러나 케타민은 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체의 길항작용에 의한 진통효과 외에 국소마취제의 작용기전으로 잘 알려진 나트륨 통로(Na⁺ channel)모델에서 일반적으로 사용되는 국소마취제와 결합부위를 공유한다는 것이다.^{3,4)} 따라서 수술을 위한 경막외 마

취, 척추마취 같은 부위마취와 만성통증의 관리를 위해 함께 사용된 케타민은 국소마취제와 유사한 효과를 보이는 독특한 약리작용으로 인하여 국소마취제의 작용강도 및 작용시간 등에 영향을 미치게 된다.

이에 저자들은 수술을 위한 경막외 마취 시 국소마취제와 함께 사용된 소량의 케타민이 감각신경, 운동신경, 그리고 회복시간 등에 미치는 영향에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 미국마취과학회 신체등급 1, 2에 속하는 경막외 마취 하에 산부인과 및 정형외과 수술을 받는 환자들

접수일 : 2005년 3월 3일, 승인일 : 2005년 6월 10일

책임저자 : 인장혁, (442-723) 경기도 수원시 팔달구 지동 93, 가톨릭대학교 부속 성빈센트병원 마취통증의학과

Tel: 031-249-7214, Fax: 031-258-4212, E-mail: ijangh@hanmail.net

Received March 3, 2005, Accepted June 10, 2005

Correspondence to: Jang Hyeok In, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul 442-723, Korea. Tel: +82-31-249-7214, Fax: +82-31-258-4212, E-mail: ijangh@hanmail.net

중 수술 소요 시간이 2시간 이내로 예상되는 연령 20세에서 60세, 신장 150 cm 이상에서 180 cm 이하를 대상으로 60명의 환자에서 시행하였다. 경막외 마취 금기증이 있거나 심혈관계 질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 수술 전 방문 시에 시행되는 연구목적에 대해 개략적으로 설명하고 환자의 동의를 구하였다. 환자를 무작위로 각 20명씩 세 군으로 나누었으며 군 간 나이, 성별, 체중, 신장 및 기초 심박수와 평균 혈압에 차이는 없었다(Table 1). 환자가 수술실에 도착한 후 심전도 및 맥박산소계측기를 설치하였으며 비 침습적 혈압측정기를 상완에 설치한 후 5분 간격으로 혈압을 측정하였다. 마취 전 수술실에서 하트만 수액 300 ml를 정주하였다. 체위를 측와위로 하여 제 3-4 요추 간에 18 G Tuohy 바늘을 사용하여 저항 소실법으로 경막외강을 확인하고 바늘을 통하여 경막외 도관(epidural catheter)을 두부방향으로 2-3 cm 더 삽입한 후 고정하였다.

환자의 경막외 마취에 필요한 로피바카인(ropivacaine)의 용량을 신장에 따라 T6에서 S5까지 17분절로 계산하여 투여하였다(Table 2). 제 1군은 0.5% 로피바카인의 계산된 용량을, 제 2군은 계산된 0.5% 로피바카인에 케타민 0.1 mg/kg을 혼합하여, 제 3군은 계산된 0.5% 로피바카인에 케타민 0.2 mg/kg을 혼합하여 경막외 도관을 통하여 주입하였다. 감각신경의 차단높이는 양측으로 정중 쇄골 선에서 마취가 고정될 때까지 2분 간격으로 pin prick test를 하여 최대감각 차단(maximal sensory block, MSB) 높이에서 통각이 없어지는 시간을 측정하였고 2분절 회복시간(two-segment regression time)과 4분절 회복시간(four-segment regression time)은 매 5분마다 외과적 절개와 동일한 경피적 전기자극(transcutaneous

electrical stimulation, TES)인 60 mA, 50 Hz의 전류를 신경 자극기(Innervator, Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand)로 5초 동안 자극하여 환자에 대한 반응으로 감각의 회복정도를 측정하였다. 운동신경의 차단 정도는 Modified Bromage Scale (Table 3)을 사용하여 평가하였으며, 환자의 진정정도는 four point scale (1 = awake; 2 = drowsy but responsive to verbal stimulus; 3 = drowsy but arousable to physical stimulus, 4 = unarousable)로 평가하였다. 경막외 마취 후 심박수와 평균 동맥압을 5분 간격으로 측정하였고 심박수가 분당 45회 이하거나 수축기 혈압이 90 mmHg 이하 또는 30% 이상 감소할 때 아트로핀(atropine) 0.5 mg 또는 ephedrine 5-10 mg을 정주하고 이를 기록하였다. 모든 관찰결과는 평균값 ± 표준편차로 나타냈으며 통계적 처리는 Student's t-test를 이용하여 P값이 0.05 이하인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

Pin prick test를 이용한 최대 감각신경 차단(MSB)의 높이나 걸리는 시간에 있어서는 각 군 간에 차이가 없었다(Table 4)(Fig. 1).

경피적 전기자극(TES)을 이용해 측정된 2분절 감각회복시간은 제 1, 2, 3군에서 각각 78 ± 15분, 105 ± 29분, 124 ± 24분으로 의미 있게 시간이 연장되었다(Table 4)(Fig. 1). 4분절 감각회복시간은 제 1, 2, 3군에서 각각 112 ± 19분, 145 ± 49분, 169 ± 42분으로 케타민 용량에 비례하여 의

Table 1. Demographic Data and Baseline Heart Rate and Mean Blood Pressure

Group (n)	1 (20)	2 (20)	3 (20)
Age (yr)	41 ± 11	39 ± 12	42 ± 11
Sex (M/F)	4/16	5/15	5/15
Height (cm)	159 ± 9	160 ± 8	161 ± 8
Weight (kg)	61 ± 10	63 ± 12	62 ± 9
Heart rate (beats/min)	78 ± 7	76 ± 11	76 ± 11
MBP (mmHg)	95 ± 12	97 ± 14	94 ± 10

Values are as mean ± SD, MBP: mean blood pressure.

Table 2. Dosage of Local Anesthetics according to Patient Height by Bromage

Height	Dose	Height	Dose
-150 cm	1.0 ml/seg	-155 cm	1.1 ml/seg
-160 cm	1.2 ml/seg	-165 cm	1.3 ml/seg
-170 cm	1.4 ml/seg	-175 cm	1.5 ml/seg
-180 cm	1.6 ml/seg	-185 cm	1.7 ml/seg

Table 3. Modified Bromage Scale of Motor Block

No block (0%)	Full flexion of knees and feet possible
Partial (33%)	Just able to flex knees, still full flexion of feet possible
Almost complete (66%)	Unable to flex knees. Still flexion of feet
Complete (100%)	Unable to move legs or feet

Table 4. Characteristic of Sensory Block during Spinal Anesthesia in 60 Patients

	Group 1	Group 2	Group 3
Mean of MSB (dermatome)	T6.5 ± 0.8	T6.3 ± 1.1	T6.3 ± 0.9
Time to maximal level of sensory block (min)	46 ± 6.0	42 ± 8.2	45 ± 5.3
Time for two-segment regression (min)	78.5 ± 15	105 ± 29*	124 ± 24* [†]
Time for four-segment regression (min)	112 ± 19	145 ± 49*	169 ± 42* [†]

All values are mean ± SD. MSB: maximal sensory block, T: thoracic segment. *: Significantly different from Group 1 (P < 0.05), [†]: Significantly different from Group 2 (P < 0.05).

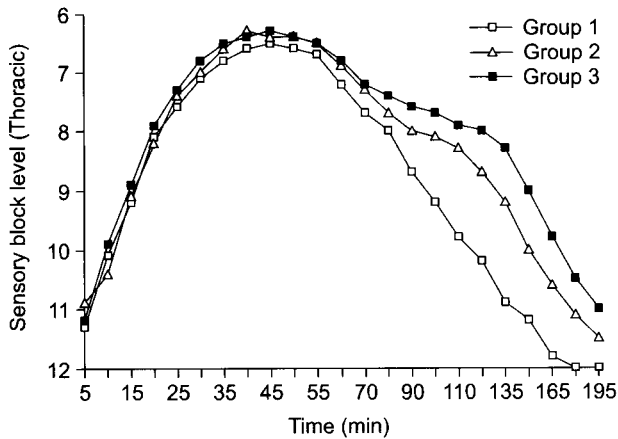


Fig. 1. Regression of sensory block to pinprick and TES during ropivacaine epidural anesthesia. Group 1: only epidural 0.5% ropivacaine, Group 2: ketamine 0.1 mg/kg in addition to epidural 0.5% ropivacaine, Group 3: ketamine 0.2 mg/kg in addition to epidural 0.5% ropivacaine.

미 있게 시간이 연장되었다(Table 4)(Fig. 1).

운동신경에 대한 영향으로는 약제 주입 후 1시간과 2시간에서 각 군 모두 66%의 운동마비를 보였고 3시간 후에는 세 군 모두에서 33%로 운동신경이 회복되는 양상을 보였다.

모든 환자의 진정 정도는 four point scale 2로 이름을 부르는 소리에 반응하는 정도였다. 평균 심박수는 모든 군에서 마취 후 50분까지 시간이 지남에 따라 감소했으나 군 간에 차이는 없었으며, 평균 동맥압의 경우 마취 후 40분 전후에서 가장 감소하는 양상을 보였으나 각 군 간에 의미 있는 차이는 없었다.

고 찰

케타민은 거의 30년 동안 진통작용 및 고용량에서 해리성 정맥마취제로 임상에서 사용되어왔다. 케타민은 아주 다른 약리적 특성을 보이는 S(+)-와 R(-)- ketamine 2종류의 이성질체를 가지며, 작용부위가 넓고 다양하지만 일반적인 마취작용은 일차적으로 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체의 길항작용에 의하는 것으로 인식되어 왔다.^{5,7)}

NMDA 수용체는 통증의 전달과정에서 중요한 역할을 하는데, 흥분성 아미노산이 이 수용체에 결합하여 수용체가 활성화되면 Ca^{2+} 과 Na^{+} 의 세포 내 유입으로 세포 내 2차 전령에 의해 생물학적, 유전학적 반응을 유도하고 이차 뉴런의 변형을 초래한다고 한다.⁸⁾ 케타민은 흥분성 아미노산과는 비경쟁적으로 작용하는 NMDA 수용체 길항제로 수술 후 통증 치료를 위해 단독,⁹⁾ 또는 모르핀 등과 함께 경막외강으로 투여되어 좋은 결과를 보여주고 있다.¹⁰⁾ 또한, 거미막 밑으로 주입된 고용량의 케타민은 임상적으로 국소

마취제의 특성을 가진다.¹¹⁾ 케타민의 국소마취제와 유사한 작용을 설명하는 전기 생물학적 기전으로는 전압작동 나트륨 통로(voltage-operated sodium channels)의 차단이다. 즉, 케타민은 국소마취제의 작용기전으로 잘 알려진 나트륨 통로 모델에서 일반적으로 임상에서 사용되는 국소마취제와 결합부위를 공유한다는 것이다.¹²⁾ 실험실에서 휴식기(resting state)의 나트륨 통로에 작용하는 케타민의 강도는 리도카인 만큼인 반면에 안정기 또는 불활성화기(inactivated state)의 나트륨 통로에서는 리도카인 같은 국소마취제의 효과보다 훨씬 덜한 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 통증조절 기능과 관련이 있는 NMDA 수용체의 차단 효과와 더불어 국소마취제와 유사한 효과를 보이는 독특한 약제의 작용은 수술 후 만성통증이나 신경병증성통증을 관리하는데 있어 케타민의 경막외 또는 척수내 주입에 대한 또 다른 관심을 불러일으키고 있다.^{13,14)} 본 연구의 경우 케타민은 나트륨 통로 모델에서 일반적으로 사용하는 국소마취제와 결합부위를 공유한다는 위의 주장에 근거하여 수술을 위한 경막외 마취 시 국소마취제와 함께 사용된 소량의 케타민이 감각신경, 운동신경, 그리고 회복시간 등에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다. 또한, 금번 연구에 사용한 케타민 제제는 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 라세믹 혼합물 이었으며 향후 NMDA 수용체와 친화력이 높고 진통역가가 더 큰 S(+)-ketamine의 사용에 대하여 고려해 보아야 할 것이다. 그러나 경막외로 소량의 케타민을 단독으로 주입 시에는 적절한 수술 후 통증조절이 되지 않는다는 보고도 있다.⁶⁾

로피바카인은 이전에 많이 사용하던 부피바카인(bupivacaine)에 비해 중추 신경계와 심장에 대한 독성이 적으며,¹⁵⁾ A 섬유에 비해 상대적으로 C 섬유를 많이 차단함으로써 운동신경 차단이 적은 적절한 농도 조절로 환자가 안전한 상태에서 움직임이 수월하며, 진통효과는 동일한 장점이 있다.¹⁶⁾ 1988년 이후 세계적으로 2,000명 이상의 자원자들에게 시험된 결과 로피바카인은 심혈관계 독성이 적어서 부피바카인보다 안전하게 사용할 수 있다는 것이 알려지게 되었다.¹⁷⁾ Brodner 등은¹⁸⁾ 복부 수술 환자에서 0.2% 로피바카인이 0.175% 부피바카인 보다 운동신경의 차단이 적고, 조기에 운동기능의 회복이 가능하다고 보고하였다. 본 연구에서는 0.5%의 로피바카인을 사용하였으며 이에 의한 처음 2시간까지의 운동신경 차단은 각 군 모두에서 발을 움직일 수 있을 정도인 Bromage's scale 66%의 마비를 나타냈다.

경막외 마취 시 마취의 지속 시간에 영향을 미치는 요인으로는 함께 사용하는 약제의 진통작용, 혈관수축으로 국소마취제의 혈관 내 흡수를 제한하는 정도 그리고 국소마취제의 작용기전인 나트륨 통로에 대한 영향 등이 있을 수 있다.^{19,20)} 실제 임상에서는 척추마취의 지속시간을 연장시키기 위한 방법으로 시술 시 epinephrine, phenylephrine 또는 clonidine을 국소마취제와 혼합하여 척수강 내로 주입하는 방법이 흔히 사용되고 있다. 본 연구의 결과 경피적 전기자극

(TES)을 이용해 측정된 2분절 감각회복시간과 4분절 감각회복시간이 케타민 용량에 비례하여 연장되었는데, 이는 케타민의 진통작용과 더불어 나트륨 통로에 대하여 국소마취제와 유사한 작용에 기인한 것으로 생각된다.

TES (transcutaneous electric stimulation)은 외과 수술시 피부 절개 만큼의 강력한 통증 반응을 일으킬 수 있으므로 이전에도 피부자극의 대체 모델로써 이용되어 왔으며, 실제로 임상에서 간단하게 사용할 수 있는 신경 자극기로 60 mA에서 50 Hz로 5초 동안 강직성 자극을 가할 때 피부절개 시의 통증반응 정도로 인식되어 왔다.²¹⁾ 본 연구에서도 pin prick test와 더불어 TES를 사용하여 최대 감각신경 차단도의 높이와 감각신경의 회복시간을 측정하였다.

케타민은 정상적인 신경계에서 심혈관계나 호흡기능의 억제 효과가 거의 없는 약제로 마취 효과를 일으키지 않은 소량 사용 시 항정신 작용효과인 졸림, 환각, 환청 등의 부작용이 나타날 수 있으나, benzodiazepine계통의 신경안정제를 함께 사용함으로써 이런 부작용들이 예방될 수 있다고 하였다.²²⁾ Takahashi 등은²³⁾ 0.3 mg/kg를 경막외강 투여 시 오심, 두통, 현기증, 거북한 느낌 등의 부작용을 보고하였다. 경막외로 주입된 케타민의 수술 후 통증조절 기능은 1 mg/kg 이상의 고용량에서도 부작용 없이 진통작용을 나타냈다는 보고도 있으나,²⁴⁾ 상대적으로 안전한 0.1-0.2 mg/kg 정도의 저 용량으로도 만족할 만한 진통작용을 보였다고 하였다.²⁵⁾ 본 연구에서도 저 용량의 케타민 사용으로 심각한 부작용 없이 국소마취제의 감각신경 회복시간의 연장을 가져왔다.

결론적으로 경막외 마취시 로피바카인과 함께 사용한 케타민은 용량에 비례하여 감각신경의 회복시간을 연장시켰으며 이는 케타민의 진통작용과 더불어 국소마취제와 유사한 작용에 의한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST: Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996; 43: 379-83.
2. Joo JD, Kim DW, Kang YJ: Low-dose ketamine and midazolam as an adjuvant to iv morphine for control of pain in cancer terminal life care. *Korean J Pain* 2003; 16: 79-83.
3. Gertud H, Diana T, Johannes B, Reinhard D, Sinikka M, Hartmut H, et al: Blockade of voltage-operated neuronal and skeletal muscle sodium channels by S(+)- and R(-)- ketamine. *Anesth Analg* 2003; 96: 1019-26.
4. Wagner LE, Gingrich KJ, Kullli JC, Yang J: Ketamine blockade of voltage-gated sodium channels; Evidence for a shared receptor site with local anesthetics. *Anesthesiology* 2001; 95: 1406-13.
5. White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-36.
6. Schmid RL, Sandler AN, Katz J: Use and efficacy of low dose ketamine in management of acute postoperative pain. *Pain* 1999; 82: 111-25.
7. Meller ST: Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor? *Pain* 1996; 68: 435-6.
8. Woolf CJ, Thompson SW: The induction and maintenance of central sensitization is dependant on the N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
9. Islas JA, Astorga J, Laredo M: Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985; 64: 1161-2.
10. Peat SJ, Bras P, Hanna MH: A double-blind comparison epidural ketamine and diamorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 555-8.
11. Bion JF: Intrathecal ketamine for war surgery: a preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984; 39: 1023-8.
12. Brau ME, Sander F, Vogel W, Hempelmann G: Blocking mechanism of ketamine and its enantiomers in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single channel experiments. *Anesthesiology* 1997; 86: 394-404.
13. Hartrick CT, Wise JJ, Patterson JS: Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. *Anesth Analg* 1997; 86: 557-60.
14. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, Martin J, Jelen-Esselborn S: Small dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2001; 92: 1290-5.
15. Reiz S, Haggamark S, Johansson G, Nath S: Cardiotoxicity of ropivacaine: a new amide local anesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 93-8.
16. Brockway MS, Bannister J, McClure JH, McKeown D, Wildsmith JAW: Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991; 66: 31-7.
17. Finucane BT, Sandler AN, McKenna J, Reid D, Milner AL, Friedlander M, et al: A double-blind comparison of ropivacaine 0.5%, 0.75% 1.0% and bupivacaine 0.5%, injected epidurally, in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth* 1996; 43: 442-9.
18. Brodner G, Mertes N, Aken HV, Pogatzki E, Buerkle H, Marcus MA: Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: Earlier motor recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine. *Anesth Analg* 1999; 88: 128-33.
19. Ora K, Namiki A, Iwasaki H, Takahashi I: Dose-related prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine in humans. *Anesth Analg* 1994; 79: 1121-5.
20. Tverskoy M, Oren M, Vasovich M, Dashkovsky I, Kissin I: Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. *Neurosci Lett* 1996; 215: 5-8.
21. Liu S, Chiu AA, Neal JM, Carpenter RL, Bainton BG, Gerancher JC: Oral clonidine prolongs lidocaine spinal anesthesia in human volunteers. *Anesthesiology* 1995; 82: 1353-9.
22. Ramani S, Karnad AB: Long-term subcutaneous infusion of midazolam for refractory delirium in terminal breast cancer. *South Med J* 1996; 89: 1101-3.
23. Takahashi H, Miyazaki M, Nanbu T, Yanagida H, Morita S: The NMDA receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain* 1998; 75: 391-4.
24. Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, Kumar L: Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia in major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2001; 13: 339-44.
25. Lauretti GR, Oliveira AP, Rodrigues AM, Paccola CA: The effect of transdermal nitroglycerin on spinal S(+)-ketamine anti-nociception following orthopedic surgery. *J Clin Anesth* 2001; 13: 576-81.