

하복부수술 후 경막외 부피바케인과 펜타닐에 첨가한 케타민과 미다졸람의 제통효과

원광대학교 의과대학 산본병원 마취통증의학교실, *순천향대학교 의과대학 부천병원 마취통증의학교실

정재윤·박선영*·김용익*

= Abstract =

Influence of Ketamine and Midazolam on the Analgesic Effect of Epidural Bupivacaine and Fentanyl after Low Abdominal Surgery

Jai Yun Jung, M.D., Sun Young Park, M.D.*, and Yong Ik Kim, M.D.*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Sanbon Hospital, Wonkwang University, Gunpo,
*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Bucheon, Korea

Background: There are many ways to provide superior analgesia for postoperative pain after abdominal surgery of which epidural analgesics with opioids and local analgesics are the most useful. In an effort to maximize the level of analgesia and to minimize the side effects, ketamine, midazolam, clonidine, and adrenalin can be co-administrated as an adjuvant. This study examined the analgesic effect and side effects of midazolam compared with those given an epidural injection of bupivacaine, fentanyl and ketamine.

Methods: In a double blind randomized controlled trial, 50 patients received either fentanyl 0.3 μ g/kg/h and ketamine 0.1 mg/kg/h (Group FK) or fentanyl 0.3 μ g/kg/h, ketamine 0.1 mg/kg/h and midazolam 0.4 mg/h (Group FKM), added to 0.125% of bupivacaine at a rate of as much as 2 ml/h, for patient controlled epidural analgesia (PCEA) after low abdominal surgery. Ten minutes before surgery, the patients received either 10 ml of 0.125% bupivacaine with 0.5 mg/kg of ketamine or 10 ml of 0.125% bupivacaine with the same amount of normal saline, added to fentanyl 50 μ g. The pain score and the side effects were recorded at 1, 3, 6, and 24 hours after surgery.

Results: There was no difference in the pain score except for the VAS on coughing 1 hour after surgery. FKM group had fewer side effects.

Conclusions: There was a better analgesic effect and fewer side effects with the addition of epidural midazolam to bupivacaine and fentanyl with ketamine formula. However, more study on the dose and route of administration will be needed. (Korean J Pain 2006; 19: 87-90)

Key Words: epidural PCA, ketamine, midazolam, postoperative pain control.

서 론

미다졸람은 수용성 벤조디아제핀으로 척수의 γ -aminobutyric acid (GABA) A 수용체를 통해 제통효과를 나타낸다.¹⁾ 임상연구에서 경막외로 투여된 미다졸람은 수술 후의 somatic pain에는 효과가 있으나, visceral pain에는 제통효과가 없다고 보고되고 있다.²⁾ 케타민은 N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)

수용체 길항제로 수술 후 발생할 수 있는 통각과민이나 이질통증, 중심민감 및 wind-up 현상과 같은 기전을 억제할 수 있는 것으로 알려져 있다. 복부 수술 후 통증조절을 위해 보편적으로 많이 사용되는 방법은 국소마취제와 아편양제제의 경막외 투여로 그 혼합비율과 첨가약제에 따라 다양한 효과 및 부작용을 나타내고 있다. 저자들은 경막외강으로 국소마취제와 아편양제제에 미다졸람과 케타민을 첨가하여 이전의 약물조합들에 비해 더 적은 부작용과 더 나은

접수일 : 2006년 3월 28일, 승인일 : 2006년 5월 22일

책임저자 : 정재윤, (435-040) 경기도 군포시 산본동 1142번지, 원광대학교 의과대학 산본병원 마취통증의학과

Tel: 031-390-2300, Fax: 031-390-5322, E-mail: jjjung@schbc.ac.kr

석사학위 논문임.

Received March 28, 2006, Accepted May 22, 2006

Correspondence to: Jai Yun Jung, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Sanbon Hospital, Wonkwang University, 1142 Sanbon-dong, Gunpo 435-040, Korea. Tel: +82-31-390-2300, Fax: +82-31-390-5322, E-mail: jjjung@schbc.ac.kr

This article is a thesis for the degree of master of medicine.

제통효과를 얻을 수 있을 것으로 생각하여 본 연구를 계획하게 되었다.

대상 및 방법

본 연구는 2005년 5월부터 12월까지 본원에 입원하여 하복부수술을 시행받기로 하고 수술 후 통증관리를 원하는 미국 마취과학회 신체등급 분류상 1, 2등급에 해당하는 50명의 환자를 대상으로 무작위로 fentanyl과 케타민만 사용한 군(FK; n = 25)과 fentanyl과 케타민에 미다졸람을 첨가한 군(FKM; n = 25)으로 나누었다. 이 연구는 병원 임상연구위원회 회의 허락하에 환자로부터 동의를 받은 후 시행하였다. 연구에 실험자와 환자의 의지가 반영되는 것을 막기 위해 약물은 제 3자가 만들어 실험자나 환자 모두 알 수 없도록 하였다. 술 전 방문을 통해 연구에 대한 환자의 동의를 구하도록 하였으며 경막외 카테터 거치의 일반적 금기에 해당하는 환자는 제외하였다.

환자들은 수술실에 도착하기 30분 전 전처치로 glycopyrrolate 0.2 mg을 근주하였고, 수술실 도착 후 좌측와위를 취한

다음 T12-L1 혹은 L1-L2 간격에 저항소실법을 이용하여 18 G Tuohy 바늘을 삽입하고 경막외 카테터를 거치하였다. 수술시작 10분 전에 거치된 경막외 카테터로 0.5% bupivacaine 3 ml와 생리식염수 7 ml, fentanyl 50 ug을 혼합해 주입하였다. 양와위로 체위를 바꾼 후 마취유도를 위해 propofol 2 mg/kg을 투여하고 마취유지는 sevoflurane과 O₂-N₂O, 근이완제는 rocuronium bromide (Esmeron[®]; 0.5 mg/kg)를 이용해 전신마취를 시행하였다.

수술이 끝남과 동시에 경막외 카테터로 FK군에는 0.125% bupivacaine 2 ml/h와 fentanyl 0.3 ug/kg/h과 케타민 0.1 mg/kg/h을 혼합해 지속 주입하였고, FKM군에는 0.125% bupivacaine 2 ml/h, fentanyl 0.3 ug/kg/h과 케타민 0.1 mg/kg/h과 미다졸람 0.4 mg/h을 혼합해 지속 주입하였다.

술 후 통증의 측정은 마취 종료 후 회복실에서, 술 후 1시간, 3시간, 6시간, 24시간에 환자를 방문하여 각각 측정하였다. 휴식 시 시각 아날로그척도(0-100)와 기침시 시각 아날로그척도(0-100)로 측정하였고, 진정점수(sedation score; 0: 졸림증을 전혀 호소하지 않는 경우, 1: 졸리는 상태인 경우, 2: 잠들어 있지만 쉽게 깨는 경우, 3: 깊게 잠들어 잘 깨지 않는 경우)를 이용해 환자의 진정 정도를 측정하였다. 동시에, 예상되는 부작용인 구역, 구토, 가려움증, 현기증 등의 발생빈도를 관찰하고, 부적절한 진통과 구역, 구토 등의 부작용이 나타난 경우에는 ketorolac 30 mg이나 ondansetron 8 mg을 투여하였다.

부작용과 추가 진통제 사용 빈도는 환자의 수로, 통증점수와 인구학적 자료의 측정치는 평균값 ± 표준편차로 표시하였다. 인구학적 자료 및 양 군의 시각통증등급의 통계적 검증은 independent samples t-test, 양 군 간의 부작용은 chi-square test를 적용하여 P값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

Table 1. Demographic Data of Patients

	Group FK (n = 25)	Group FKM (n = 25)	P value
Age (yr)	44.44 ± 8.83	42.80 ± 7.78	0.49
Height (cm)	155.54 ± 4.54	157.02 ± 5.79	0.32
Weight (kg)	59.20 ± 9.30	59.84 ± 9.47	0.80
OP time (min)	79.80 ± 20.89	75.80 ± 18.57	0.47

Values are mean ± SD. n: number of patients, Group FK: Control group with fentanyl and ketamine only, Group FKM: Experimental group with fentanyl, ketamine and midazolam.

Table 2. Visual Analogue Scales (0-100) on Resting Status

Time (h)	1	3	6	24
Group FK (n = 25)	14.64 ± 19.76	7.36 ± 14.25	9.16 ± 14.78	10.48 ± 18.63
Group FKM (n = 25)	8.64 ± 16.14	5.12 ± 12.85	8.68 ± 18.42	9.60 ± 17.19

Values are mean ± SD. n: number of patients. Group FK: Control group with fentanyl and ketamine only, Group FKM: Experimental group with fentanyl, ketamine and midazolam.

Table 3. Visual Analogue Scales (0-100) on Coughing Status

Time (h)	1	3	6	24
Group FK (n = 25)	31.84 ± 25.08	26.60 ± 22.53	27.92 ± 23.60	36.48 ± 29.49
Group FKM (n = 25)	17.80 ± 23.63*	22.68 ± 24.57	25.48 ± 28.56	33.00 ± 27.17

Values are mean ± SD. n: number of patients, Group FK: Control group with fentanyl and ketamine only, Group FKM: Experimental group with fentanyl, ketamine and midazolam. *: P < 0.05 compare with Group FK.

결 과

대상 환자들의 연령, 신장, 체중 및 수술소요시간은 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 진통효과를 비교하기 위한 휴식 시와 기침 시 시각 아날로그척도에서는 전체적으로 수치의 감소는 있었으나 통계학적으로 의미있는 감소는 술 후 1시간째 기침 시 시각 아날로그척도에서만 보였다(Table 2, 3). 그러나 부작용으로 케타민 사용으로 인해 가장 흔히 나타나는 현기증이 25명 중 13명인 FK군에 비해 FKM군에서 6명으로 의미있게 적었으며 오심, 구토 역시 적었다. 그러나 소양증은 양 군에서 차이가 없었다(Table 4). 추가 진통제 사용 건수는 FK군에서 1명, FKM군에서는 0명으로 큰 차이를 보이지 않았으나, 항구토제 투여에서는 FK군 9명, FKM군 3명으로 FKM군에서 의미있게 더 적었다(Table 5).

Table 4. Side Effects

	Group FK (n = 25)	Group FKM (n = 25)
Dizziness	13	6*
Nausea/Vomiting	11	5*
Pruritus	6	7
Sedation score (1 h)		
0	11	10
1	8	7
2	5	6
3	1	2

Values are number of patients. Group FK: Control group with fentanyl and ketamine only, Group FKM: Experimental group with fentanyl, ketamine and midazolam. *: P < 0.05 compare with Group FK.

고 찰

술 후 제통을 위해 경막외강으로 국소마취제와 아편양제제를 주입하는 방법은 이미 1980년대부터 널리 사용되고 있다. 조사에 의하면 영국 마취통증의학과 의사의 80%가 경막외강을 통한 방법이 상복부 수술에서 가장 이상적인 제통방법이라고 생각하고 있으나³⁾ 상복부 수술을 받는 환자의 15%에서만 적용되고 있다고 한다.⁴⁾ 경막외 제통법의 사용을 가로막는 가장 큰 이유 중의 하나는 수기의 위험성과 얻을 수 있는 이익을 합리적으로 분석하는 것이 어렵다는 것을 들 수 있다.

주로 국소마취제와 아편양제제를 혼합해 투여하며, 그 보조제로 NMDA 수용체 길항제인 케타민, GABA (γ -aminobutyric acid) 작용제인 미다졸람, α -2 작용제인 clonidine과 아드레날린 등이 경막외 제통의 효과를 높이기 위해 사용되어 왔다. Table 6은 국소마취제와 아편양제제에 보조제를 첨가해 시행한 무작위대조시험의 결과들이다.⁵⁻⁹⁾

미다졸람은 수용성 벤조디아제핀으로 척수에 존재하는 γ -aminobutyric acid (GABA) A 수용체를 통해 제통효과를 나

Table 5. Additional Analgesics and Antiemetics

Drug	Group FK (n = 25)	Group FKM (n = 25)
Ketorolac 30 mg	1	0
Ondansetron 8 mg	9	3

Values are number of patients. Group FK: Control group with fentanyl and ketamine only, Group FKM: Experimental group with fentanyl, ketamine and midazolam.

Table 6. RCTs of Adjuvant Therapy Plus Local Anesthetics-Opioid Combinations with Dynamic Pain Relief as an Outcome Measure

Reference	No. of patients	Epidural regimen	Site of insertion	Type of surgery	Adjuvant	Dynamic pain relief
5	91	PCEA morphine 20 μ g/ml + 0.08% bupivacaine + epinephrine 4 μ g/ml	Thoracic	Major surgery	Ketamine 400 μ g/ml	Better in ketamine group
6	24	Fentanyl 20 μ g/h + 0.1% bupivacaine 10 mg/h	Thoracic	Major abdominal surgery	Epinephrine 2 μ g/ml	Better in epinephrine group
7	24	Morphine 100 μ g/h + bupivacaine 5 mg/h	Thoracic	Lower abdomen	Clonidine 18.75 μ g/h	Better pain relief but more hypotension
8	100	Fentanyl 10 μ g/h + 0.125% bupivacaine 7.5 mg/h + PCEA fentanyl	Thoracic	Lower abdomen	Clonidine 10, 15 or 20 μ g/h	Better pain relief with clonidine 20 μ g/h but more hypotension
9	55	PCEA fentanyl 0.3 μ g/kg/h + 0.125% bupivacaine 2 ml/h	Lumbar	Lower abdomen	Ketamine 0.1 mg/kg/h	Not different but more dizziness

타낸다. 경막외강으로 투여된 미다졸람은 빠르게 체순환으로 이동하나, 뇌척수액 농도는 혈중 농도의 약 3% 정도밖에 되지 않는다. 경막외 미다졸람은 점진적으로 혈압을 낮추고 심박수를 상승시킨다.¹⁰⁾ 그러나 경막공간내(intrathecal)로 주입된 미다졸람은 혈압이나 심박수, 그리고 체-교감 반사(somato-sympathetic reflex)를 변화시키지 않는다고 한다.¹¹⁾ Nishiyama와 Hanaoka는 경막외강으로 투여된 미다졸람은 투여 방법이 1회성인지 지속주입인지에 관계없이 부피바케인의 진통효과를 강화시킨다고 하였고,¹²⁾ 그 효과는 부피바케인의 용량에 의존한다고 하였다.¹³⁾ 또 Nishiyama 등은 부피바케인과 함께 사용한 미다졸람의 용량에 관해 보고하였는데, 경막외강으로 1회성 주입을 할 경우는 0.25% 부피바케인 6 ml와 0.05 mg/kg의 미다졸람이 상복부 수술 후 체통에 이상적인 용량이라고 하였으며,¹⁴⁾ 부피바케인과 함께 지속주입한 경우에도 술후 체통에 더 나은 효과를 보였다고 하였다.¹⁵⁾

케타민은 NMDA 수용체 길항제로 수술 후 발생할 수 있는 통각과민이나 이질통증 같은 중심민감 및 wind-up 현상과 같은 기전을 억제할 수 있는 것으로 알려져 있다. 통증 억제 반응을 일으킬 수 있는 ED (effective dose) 50은 1.3 mg/kg으로 알려져 있으나 급, 만성 통증제거를 위해서 최소 3-4 ug/kg/min의 지속적 정주로 가능하다고 한다.¹⁶⁾ 또 마약성 진통제와 사용 시 아편양제제는 조직의 손상, 염증에 기인하는 뉴런의 초기 반응을 감소시키고 만성 신경손상에 의한 신경병증성 통증에 관여하므로 아편양제제의 항 침해 수용효과를 강화시킨다고 하였다.^{17,18)} 케타민은 그 부작용으로 마취밀용량으로 사용 시 졸림, 어지러움, 환각, 환청 등이 나타날 수 있으나 벤조디아제핀 계통의 신경안정제를 같이 사용함으로써 예방될 수 있다고 하였다.^{19,20)}

본 연구에서는 케타민과 미다졸람을 함께 환자 자가조절 진통장치를 통하여 지속주입하여 미다졸람을 첨가하지 않은 대조군과 체통효과, 부작용을 비교하여 보았다. 그 결과 케타민과 미다졸람을 혼합하여 지속주입한 경우 약간의 체통효과의 상승과 케타민의 부작용인 어지럼증을 의미 있게 감소시켰다. 사용한 케타민과 미다졸람의 각각의 용량에 관해서는 여러 연구들이 시행되어 왔으나 혼합주입한 경우의 연구는 아직까지는 없었다. 저자들은 본 연구에서 상복부 수술 후 48시간동안 케타민과 함께 지속주입한 미다졸람이 술 후 통증에 미치는 효과를 알아보았다. 향후 케타민과 미다졸람의 용량에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Edwards M, Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS: On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. *Anesthesiology* 1990; 73: 273-7.
2. Nishiyama T: The post-operative analgesic action of midazolam following epidural administration. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 369-74.
3. Cook TM, Eaton JM, Goodwin AP: Epidural analgesia following upper abdominal surgery: United Kingdom practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 18-24.
4. Clinical standards advisory group: Services for patients with pain. London, United Kingdom Stationery Office. 1999, pp 11-37.
5. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS: Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces post-operative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998; 86: 1245-9.
6. Niemi G, Breivik H: Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery: a randomised, double-blind, cross-over study with and without adrenaline. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 897-909.
7. Mogensen T, Eliassen K, Ejlertsen E, Vegger P, Nielsen IK, Kehlet H: Epidural clonidine enhances postoperative analgesia from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen. *Anesth Analg* 1992; 75: 607-10.
8. Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Lim W, Evans SF: Postoperative epidural infusion: a randomized, double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. *Anesth Analg* 1997; 84: 1323-8.
9. Jung JY, Bang KH, Kim SH, Kim YI: Influence of ketamine on the analgesic effect of epidural bupivacaine and fentanyl after a trans-abdominal hysterectomy. *Korean J Pain* 2005; 18: 138-41.
10. Nishiyama T, Tamai H, Hanaoka K: Serum and cerebrospinal fluid concentrations of midazolam after epidural administration in dogs. *Anesth Analg* 2003; 96: 159-62.
11. Goodchild CS, Noble J: The effects of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man-a pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 279-85.
12. Nishiyama T, Hanaoka K: Midazolam can potentiate the analgesic effects of intrathecal bupivacaine on thermal- or inflammatory-induced pain. *Anesth Analg* 2003; 96: 1386-91.
13. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K: Effects of adding midazolam on the postoperative epidural analgesia with two different doses of bupivacaine. *J Clin Anesth* 2002; 14: 92-7.
14. Nishiyama T, Hirasaki A, Odaka Y, Mikane T, Kobayashi O, Seto K: Epidural midazolam with bupivacaine-optimal dose for postoperative pain relief. *Masui* 1992; 41: 1113-8.
15. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K: Continuous epidural administration of midazolam and bupivacaine for postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 568-72.
16. Yamamoto T, Yaksh TL: Spinal pharmacology of the thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve: Excitatory aminoacid antagonists. *Pain* 1992; 49: 121-8.
17. Chapman V, Dickenson AH: The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res* 1992; 573: 321-3.
18. Finck AD, Ngai SH: Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 291-7.
19. White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-36.
20. Johnstone M: The prevention of ketamine dreams. *Anaesth Intensive Care* 1972; 1: 70-4.