

전슬관절치환술 후 경막외 자가조절진통 약제에 혼합한 Naloxone의 효과

*단국대학교 의과대학 마취통증의학교실, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취통증의학과

권민아* · 박효원 · 이애령 · 김태형 · 이관우* · 김석곤* · 최덕환

= Abstract =

Effects of Naloxone Mixed with Patient-Controlled Epidural Analgesia Solution after Total Knee Replacement Surgery

Min A Kwon, M.D.*, Hyo Won Park, M.D., Ae Ryong Lee, M.D., Tae Hyung Kim, M.D.,
Gwan Woo Lee, M.D.*, Seok Kon Kim, M.D.*, and Duck Hwan Choi, M.D.

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Patient-controlled epidural analgesia (PCEA), using a local anesthetic-opioid mixture, has been effectively applied after total knee replacement (TKR) surgery, which is associated with intense postoperative pain that requires postoperative analgesia for both rehabilitation and the pain itself. However, adverse opioid-related effects, such as nausea, vomiting and pruritus, are commonly encountered. It was our hypothesis that the adverse opioid-related effects could be reduced by the addition of naloxone, an opioid antagonist, to a mixture of fentanyl-ropivacaine PCEA.

Methods: In 120 patients undergoing elective TKR surgery, epidural or combined spinal-epidural (CSE) anesthesia was performed and PCEA applied. In the control group (n = 65), 0.16% ropivacaine and 3 µg/ml fentanyl (2.4 µg/ml for those older than 65 yrs) were administered. In the naloxone group (n = 55), naloxone (2 µg/ml) was coadministered with the above regimen. The incidence and severity of postoperative nausea and vomiting, and the frequency of pruritus, the visual analog score (VAS) and the PCEA volume used were assessed 6 and 24 hrs after surgery.

Results: The incidence of nausea and vomiting during the early postoperative period, and those of pruritus during the late postoperative period were significantly lower in the naloxone group. The VAS pain scores, the PCEA volume used and amount of rescue IV meperidine were similar in the two groups.

Conclusions: A small dose of naloxone mixed with an opioid significantly reduces the incidence and severity of adverse opioid-related effects in PCEA, without reducing the analgesic effect. (Korean J Pain 2006; 19: 187-191)

Key Words: naloxone, nausea, opioid-related adverse effects, patient-controlled epidural analgesia (PCEA), pruritus, vomiting.

서 론

전슬관절치환술은 수술 후 통증이 극심하고 원활한 조기 재활을 위해 수술 직후 며칠 동안에는 지속적인 수동적 운동(continuous passive motion, CPM)이 요구되며 이 운동이 또한 심한 통증을 유발하므로 효과적인 술 후 통증 조절이 필요하다.¹⁾ 전통적인 방법으로는 전신마취로 수술한 후에 아편유사제를 근육이나 정맥로를 이용해 간헐적으로 투여

하거나 혹은 최근의 환자조절통증법(patient-controlled analgesia, PCA)을 이용할 수 있으나 통증 조절이 미흡하고 부작용이 많아 환자의 만족도가 떨어지는 경우가 많다. 경막외강에 도관을 거치하여 그 도관을 통해 아편유사제나 국소마취제 혹은 두 혼합약제를 지속적인 또는 PCA를 통한 투여가 통증 조절에는 더욱 효과적인 방법으로 알려져 있으며 특히 경막외 환자조절통증법(patient-controlled epidural analgesia, PCEA)을 이용하여 아편유사제와 국소마취제의 혼합약제를 투여하는 경우 탁월한 통증 조절 뿐 아니라 부작용도

접수일 : 2006년 9월 28일, 승인일 : 2006년 11월 28일

책임저자 : 최덕환, (135-710) 서울시 강남구 일원동 50, 삼성서울병원 마취통증의학과

Tel: 02-3410-2468, Fax: 02-3410-0361, E-mail: dhchoi@smc.samsung.co.kr

Received September 28, 2006, Accepted November 28, 2006

Correspondence to: Duck Hwan Choi, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea.

Tel: +82-2-3410-2468, Fax: +82-2-3410-0361, E-mail: dhchoi@smc.samsung.co.kr

적으며 환자의 만족도가 높아 수술 후 통증조절의 “gold standard” 방법으로 널리 이용되고 있다.²⁾

그러나 PCEA를 사용할 경우 PCEA에 포함된 아편유사제에 의해 오심과 구토 및 소양증 등이 흔하게 나타난다.³⁾ Lorenzini 등은⁴⁾ 슬관절 수술 후 첫 24시간 동안 오심과 구토가 68%, 소양증이 58%였다고 보고하였다. TKR 환자가 대부분 여성이고 극심한 통증으로 아편유사제의 투여가 증가하므로 오심과 구토가 심하며 소양증도 흔하게 나타나며, 수술 후 통증 치료로 인한 오심과 구토가 심하여 차라리 통증을 감수하는 경우도 종종 발생하고 있다.⁵⁾

이런 아편유사제로 인한 부작용을 예방하기 위해 아편유사제의 길항제인 naloxone이 사용되어 왔는데 naloxone의 정맥내 예방적 투여로 아편유사제로 인한 부작용이 감소했다는 보고가 많이 있다.⁶⁻⁸⁾ 최근에는 경막의 naloxone의 투여로 진통 효과가 저하되지 않고 경막의 모르핀의 사용으로 인한 오심과 소양증이 감소했다는 보고들도 있다.⁹⁻¹¹⁾ 그러나 슬관절 수술 후 흔히 사용되는 PCEA를 이용한 fentanyl과 국소마취제의 혼합 투여 시 naloxone을 사용한 연구는 없었다. 본 연구에서 저자들은 TKR수술 후 fentanyl과 국소마취제의 혼합 약제인 PCEA용액에 naloxone을 소량 혼합한 경우 수술 후 통증 조절 중 나타나는 부작용인 오심, 구토 그리고 소양증의 정도와 빈도의 변화를 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 본원의 임상시험 윤리위원회의 심의를 거쳤으며 모든 환자로부터 연구에 관한 설명을 한 후 연구 동의서에 서명을 받았다. 병원에 입원하여 TKR을 선택적으로 시행 받을 예정인 환자 120명을 무작위로 두 군으로 나누어 이중 맹검법을 사용하여 전향적 연구를 시행하였다. 미국마취과학회 신체등급이 3 이상이거나 혈액응고결함 등 부위마취에 부적합한 환자, 스테로이드를 투여 받는 환자, 그리고 부위마취를 거부하는 환자 등은 대상에서 제외하였다.

모든 환자에 수술 전 투약은 하지 않았으며 환자가 수술실에 도착하면 심전도, 맥박산소측정(pulse oxymetry), 비침습적 혈압계(noninvasive blood pressure, NIBP) 등 표준 감시장치를 연결한 후 하트만 용액 300-500 ml을 마취 전 투여했다. 마취는 척추-경막외 병용마취법이나 경막외 마취법을 담당 마취과 의사의 재량대로 시행하였다. 경막외 마취 시에는 제3-4 혹은 4-5 요추간에 Tuohy침을 거치한 후 도관을 삽입하여 0.5% bupivacaine 15-20 ml과 fentanyl 50 μ g을 혼합한 약제를 5 ml씩 주입하였으며 CSEA 시에는 척추마취제로 8-10 mg의 bupivacaine과 fentanyl 20 μ g을 혼합하여 주입하였으며 경막외 도관을 통해 필요 시 마취제를 추가로 주입하였다. 감각 차단 높이가 T6-10에 이르면 midazolam 1-2 mg을 정맥주사하거나 propofol 목표 조절 주입법(target control infusion, TCI)을 이용하여 수면을 유도한 후 수술을

시작하도록 하였다.

수술 직후 회복실에 도착하면 환자는 무작위 방법으로 대조군(C군, n = 65)과 naloxone군(N군, n = 55) 중 한 군에 속하도록 하여 C군에게는 0.16% ropivacaine과 2.4-3.0 μ g/ml의 fentanyl과 normal saline을 혼합해 500 ml의 용액을 만들어 PCEA 기계에 연결하여 지속주입량 4 ml/h, 일회주입량 3 ml, 폐쇄간격 15분으로 조정하여 환자에 연결시켰다. N군에게는 위의 용액에 naloxone 2 μ g/ml을 첨가하였으며 두 군의 주입약제에 대해서는 시술자와 연구자 모두 모르게 하였다. 회복실에서 수술 후 통증이 시작되면 부하용량으로 6 ml를 투여한 후 환자로 하여금 PCEA를 효율적으로 사용하게끔 교육시켰다. 심하게 오심과 구토를 나타내는 경우 metoclopramide 10 mg을 정주하였으며 계속되면 ondansetron 4 mg을 정주하였다.

병실에서는 PCEA시작 시간을 기준으로 6시간과 24시간으로 나누어 환자를 방문하여 0-6시간(전기)과 6-24시간(후기) 사이에 오심과 구토, 그리고 소양증과 어지러움증의 유무를 조사하였으며 오심의 조사 시에는 중증(severe and intolerable, need some treatment), 경증(mild and tolerable), 없음(absent)의 정도를 함께 기록하였으며 심하게 오심과 구토를 나타내는 경우 metoclopramide 10 mg을 정주하였으며 증상이 호전되지 않을 경우 ondansetron 4 mg을 정주하였다. 또 심하게 소양증을 호소하는 경우 chlorpheniramine 4 mg을 정주하고 지속되는 경우 naloxone 40 μ g을 정주하도록 하였다. 또한 각 0-6시간, 6-24시간 동안 환자의 최고 동통 정도를 0-10의 시각통증등급(visual analogue scale, VAS, 0 = 통증 없음, 10 = 상상할 수 있는 가장 심한 통증)으로 표시하였으며 통증을 호소하는 경우 meperidine을 25-50 mg을 정주하였다. 호흡수가 8회/분 미만으로 낮아지면 호흡억제로 간주하고 naloxone 0.1 mg을 정주해 하였다. 환자는 차가움이 확인된 후 음료와 음식을 섭취케 하였으며 수술 후 2일째부터 CPM과 능동적인 운동을 시작하였으며 PCEA는 수술 후 4-5일간 지속시켰다. 도뇨관은 PCEA 종료 시까지 유지하였다.

결과는 평균값 \pm SD (standard deviation) 혹은 환자수로 표시하였으며 두 군의 비교는 SAS (version 6.1)를 이용하여 분석하였다. 이 연구의 표본수는 0.8의 검정력과 0.05의 α 값으로 계산하였으며, 오심과 구토의 빈도가 60%에서 30% 이상 감소를 확인하려면 각 군당 55명 이상의 숫자가 필요하였다. 환자의 인구학적인 특징, 수술 시간, 최고 VAS값, 사용한 PCEA량, 그리고 투여된 meperidine량의 비교는 unpaired t-test나 Mann-Whitney test를 선별하여 적용하였으며 오심과 구토 그리고 소양증과 어지러움증 등의 부작용의 빈도의 비교는 Chi-square test나 Fisher's exact test를 선별하여 적용하였고 오심의 정도(severity)에 대한 비교는 Cochran-Mantel-Haenszel test를 이용하였다. 각 군 내의 6, 24시간의 부작용의 빈도와 정도의 비교는 McNemar test와 signed rank test

를 이용하였다. P값이 0.05 미만인 것을 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

모든 대상 환자 120명에 대해 연구를 마쳤으며 여자 환자가 91.6%이고 평균 나이는 68.5세였다. 인구학적인 특징, 수술 시간, 미국마취과학회 신체등급, 마취 방법, 그리고 흡연이나 수술 후 오심과 구토의 기왕력 유무 등에 있어서 두 군의 차이는 없었다(Table 1).

수술 후 전기(0-6시간)에는 오심의 발생률이 N군에서는 40%, C군에서는 52.3%였으며, 후기(6-24시간)의 오심에서

는 N군이 43.6%, C군이 43%로 두 기간 모두 유의한 차이가 없었다. 심한 오심의 빈도 비교에서는 N군과 C군이 16% : 40%로 naloxone을 투여한 군에서 유의하게 낮은 빈도를 나타내었다(P = 0.008). 오심의 정도를 감안한 비교에서도 전기 오심의 발생이 N군에서 C군에 비해 유의하게 낮았다(P = 0.012). 수술 후 전기에 구토의 빈도 역시 N군에서 16%로 C군의 34%에 비해 의미 있게 낮았다(P = 0.049)(Table 2).

소양증의 빈도에 있어서는 전기에는 양 군의 차이가 없으나 후기에서는 N군에서 6%로 C군에서의 22%보다 유의하게 낮았다(P = 0.024)(Table 2). 심한 소양증의 경우는 N과 C군에서 각각 1, 2명으로 매우 드물었으며 항히스타민제의 정주로 호전되었다.

C군에서는 시간에 따라 심한 오심과 구토의 빈도가 차이를 보여 전기에 더욱 많이 발생했으나(각각 P = 0.026와 P = 0.004), N군에서는 부작용의 빈도가 시간에 따라 큰 차이가 없었다. 반면에 소양증의 빈도는 역시 C군에서만 유의한 차이가 있어 후기 소양증의 빈도가 더 높았다(P = 0.046)(Table 2).

최고 VAS값, PCEA량과 meperidine량에 있어서는 전기나 후기에 양 군의 차이가 없었다. 그러나 최고 VAS값은 C군에서 시간에 따라 차이를 보여 전기에서 후기보다 중간값(median)이 각각 6 : 4로 의미 있게 높았다(P = 0.004)(Table 2). 양 군에서 어지러움증의 빈도 차이는 없었으며 호흡억제가 심한 경우도 없었다.

고 찰

이번 연구에서 저자들은 TKR수술 후 통증 조절 약제로 fentanyl과 ropivacaine의 혼합약제에 naloxone을 첨가하여 PCEA로서 주입한 결과 naloxone을 섞지 않은 대조군에 비해 수술

Table 1. Demographic Data

	Group C (n = 65)	Group N (n = 55)
Age (yr)	68.73 ± 5.94	68.22 ± 4.79
Sex (M/F)	7/58	3/52
Height (cm)	152.0 (148.0-156.7)	153.0 (150.0-155.3)
Weight (kg)	61.4 ± 6.9	62.7 ± 8.3
Duration of surgery (min)	70.0 (60.0-92.2)	65.0 (57.7-75.7)
ASA classification (I/II)	15/49	13/42
Type of anesthesia (E/CSE)	28/37	22/33
Smoking status (Y/N)	6/59	1/54
Hx of PONV or MS (Y/N)	7/58	7/48

Values are mean ± SD, n, or median (range). No differences between groups. C/N: control/naloxone group, ASA: American Society of Anesthesiologists, E: epidural anesthesia, CSE: combined spinal-epidural anesthesia, Hx of PONV or MS: history of postoperative nausea and vomiting or motion sickness.

Table 2. Incidences of Adverse Effects and the PCA Profiles between the Groups

	Early postoperative period (0-6 hr)		Late postoperative period (6-24 hr)	
	C group (n = 65)	N group (n = 55)	C group (n = 65)	N group (n = 55)
Nausea				
0	31 (48)	33 (60)	37 (57)	31 (56)
1	8 (12)	13 (24)	13 (20)	10 (18)
2	26 (40)*	9 (16)	15 (23)	14 (25)
Vomiting	22 (34) [†]	9 (16)	9 (14)	11 (20)
Pruritus	7 (11) [‡]	2 (4)	14 (22) [†]	3 (6)
Dizziness	14 (22)	7 (11)	12 (18)	9 (16)
VAS score (0-10)	6 (3.0-8.0) [‡]	5 (3.0-5.7)	4 (2.7-6.2)	5 (3.2-5.7)
PCEA volume used (ml)	34.3 (29.6-39.1)	33.9 (28.7-37.8)	124.5 (115.3-132.3)	130.0 (119.1-141.8)
Demerol used (mg)	0.0 (0.0-35.0)	0.0 (0.0-50.0)	0.0 (0.0-50.0)	0.0 (0.0-50.0)

Values represent the number (%) or median (range). C/N: control/naloxone group, Nausea; 0 = none, 1 = mild, tolerable without treatment, 2 = severe and needs adequate treatment, VAS: visual analog scale, 0 = no pain, 10 = worst pain imaginable, PCEA: patient-controlled epidural analgesia. *: P < 0.05 compared to the severity of nausea in N group, [†]: P < 0.05 compared to the N group, [‡]: P < 0.05 compared to the late postoperative period.

후 6시간까지의 전기에는 오심과 구토의 정도가 유의하게 감소하였으며 수술 후 6-24시간 동안에는 소양증의 빈도가 감소하였음을 알 수 있었다. 그러나 수술 후 통증 점수는 naloxone의 투여로 더 심해지지 않았음을 확인하였다.

TKR수술 후 조기 재활이 슬관절의 기능회복에 도움이 되고 재원기간도 단축시킨다고 알려져 있다.^{1,12)} 그러나 수술 직후 조기 재활을 위한 CPM 시 극심한 통증이 동반하므로 효과적이고 적절한 통증조절이 중요한데, 표준적인 통증조절로는 경막의 도관을 통해 아편유사제와 국소마취제의 혼합약제를 자가 조절 진통법으로 투여하는 방법을 들 수 있다.¹⁾ 그러나 아편유사제로 인한 부작용으로 인해 효율적인 통증조절이 어려운 경우가 있으므로 naloxone과 같은 길항제의 사용으로 부작용의 빈도를 줄일 수 있을 거라는 가정을 해 볼 수 있다.

그러나 naloxone의 사용은 진통 효과가 반감될 수 있는 위험이 있다.¹³⁾ 몇몇 동물실험에서는 naloxone의 이중적인 효과(biphasic effect)가 보고되기도 했다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 즉, 높은 농도에서는 진통효과에 길항하나 아주 낮은 농도에서는 오히려 수용체를 상향 조정(upregulation)하여 진통효과를 촉진시킨다고 한다. 사람에서는 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 정도의 고농도의 naloxone을 정맥내 투여할 때 아편유사제의 효과가 반전되었다는 보고가 있으나,¹⁷⁾ 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 의 아주 작은(ultra low) 농도로 정맥내 투여한 연구에서는 아편유사제로 인한 부작용이 줄었고 진통효과도 촉진되었다고 하였다.⁷⁾ 또, Cepeda 등의⁸⁾ 연구에 따르면 naloxone 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 와 morphine 1 mg/ml의 IV-PCA (patient-controlled analgesia)를 통한 혼합투여로 진통효과의 반전 없이 오심과 소양증의 빈도를 줄일 수 있었다고 한다.

최근에는 경막의 경로를 통한 naloxone의 투여로 경막의 morphine으로 인한 부작용을 줄인다고 발표되고 있다. Lee 등과⁹⁾ Choi 등은¹¹⁾ 각각 0.208 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, 0.167 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 의 경막의 naloxone의 투여로 진통 효과의 저하 없이 morphine 투여로 인한 내장운동 저하 등의 부작용이 감소하였다고 보고하였다. Jeon 등은¹⁰⁾ 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ 의 투여로 진통 효과의 저하 없이 경막의 morphine으로 인한 소양증을 줄였다고 보고했다. 반면에 0.412 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 의 경막의 투여로 경막의 morphine의 진통 효과가 감소했다는 보고도 있다.¹⁸⁾ 이처럼 naloxone의 경막의 투여 용량에 대해서는 정확한 추천 용량이 확립되지 않았는데 이번 연구에서 저자들은 위 연구들의⁹⁻¹¹⁾ 주입량을 참조하여 PCEA 약제의 투여가 일회주입량의 차이에 따라 4-16 ml/h이므로 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 혼합하여 8-32 $\mu\text{g}/\text{h}$ 의 naloxone이 주입되도록 하였다.

수술 후 오심과 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV)의 발생에는 많은 위험 인자가 복합적으로 작용하고 있으며 특히 여성, 비흡연, 멀미나 PONV의 기왕력 등 환자의 특징에 따라 발생 빈도가 높아진다.^{5,19,20)} 환자의 특징 이외에는 흡입마취제의 사용이나 수술 중, 후의 아편유사제의 사용이 PONV의 발생률을 높인다고 알려져 있다.⁵⁾ 본 연구

에서는 부위마취를 시행하였고 부위마취 후에는 진토제로 알려진 propofol 혹은 midazolam 등을 투여하였으며 morphine이 아닌 지용성이 강한 fentanyl을 사용하였으므로 PONV의 발생이 감소할 것으로 예상하였지만 대조군의 오심과 구토의 발생률이 수술 후 전기에 52%로 나타나 매우 높은 빈도를 보였다. 이는 환자 대부분이 비흡연 여성이고 TKR수술이 극심한 통증을 야기할 뿐 아니라 조기 재활을 위한 CPM의 사용 등이 PONV의 발생을 높였으며 아울러 심한 통증으로 수술 후 아편유사제의 투여가 늘었을 것이기 때문으로 보인다.¹⁹⁾ 또한 아편유사제는 위장관 운동을 억제하여 수술 후 전기에는 오심과 구토의 발생에 기여했다고 보여지며 수술 직후에 통증이 심한 것도 그 자체가 오심과 구토의 역치를 낮추어 오심과 구토를 유발하는 요인이 될 수 있다.²¹⁻²³⁾ 또한 심한 통증은 교감신경을 흥분시켜 위장관 운동을 억제하므로 오심과 구토의 발생을 촉진하기도 한다.²⁴⁾

본 연구에서 naloxone투여가 PONV의 정도는 유의하게 감소시켰지만, 예상과는 달리 PONV의 발생률은 수술 후 전기에 두 군 간 차이가 없었는데 이는 PONV를 유발시키는 여러 위험 인자 중 수술 후 사용한 opioid 외에도 다른 인자들의 영향이 상당히 크기 때문으로 보인다. 또한 naloxone 투여 군에서 PONV의 정도가 경한 것으로 볼 때 대조군에서는 opioid의 투여로 PONV가 더욱 심해졌다고 볼 수 있겠다. 또, 수술 후 후기에는 naloxone 사용에도 불구하고 양 군에서 PONV의 발생률 뿐만 아니라 오심 정도(severity)도 차이가 없었는데, 그 발생기전에 대해서는 수술 후 급성 마약 내성²⁵⁾ 등이 거론되고 있지만 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

수술 후 통증조절 환자에서 나타나는 소양증은 대부분 아편유사제의 사용에 기인하며 가장 흔한 부작용 중 하나로 많은 환자가 이로 인해 수술 후 통증관리에 대해 불만족을 나타내기도 한다.⁴⁾ 아편유사제가 소양증을 유발하는 기전에 대해서는 논란의 여지가 있지만 약한 유해자극(noxious stimuli)에 의한다는 기존의 이론 보다는 소양증을 유발하는 별도의 신경통로가 있으며 이는 통증경로와는 기능적으로 다르다는 주장이 최근 더 신빙성을 얻고 있다.²⁶⁾ 임상에서 중심신경계에 주입된 μ -수용체의 작용제(agonists)는 전형적으로 소양증을 야기하는데 이때 일차 구심성 뉴런은 활성화되지 않는다. 그래서 소양증은 아편유사제의 중심성 억제기능에 의한다고 설명되는데 혈액 내 히스타민의 농도와는 무관하다.²⁶⁾ 보통 통증유발경로가 활성화되면 소양증을 유발시키는 뉴런은 억제된다. 그러나 아편유사제가 통증 전달경로를 강하게 억제하면 이때 소양증 유발 뉴런의 억제가 완화되어 소양증의 발현이 촉진될 수 있다. 그러므로 μ -수용체의 길항제인 naloxone이 아편유사제로 인한 소양증을 감소시킬 수 있다.⁸⁾

본 연구에서 대부분의 환자에서 소양증의 정도는 경하였

고 N군에서 1명 C군에서 2명 등은 심한 소양증을 나타냈으나 항히스타민제의 투여로 치료되었다. 역시 naloxone 투여군에서 소양증의 발생이 적었으며 특히 수술 후 후기에서는 그 발생률이 대조군의 반으로 줄었다. 통증점수가 낮았던 수술 후 후기에서 소양증이 심해지는데 이는 통증 감소로 인해 소양증이 활성화되기도 하지만 fentanyl의 축적효과와도 관련이 있어 보인다. 또한 propofol 등의 투여로 수술 후 초기에 소양증의 발생이 어느 정도 억제될 수도 있겠다.²⁷⁾

결론적으로 본 연구에서 저자들은 TKR환자의 수술 후 통증 조절에 사용 시 소량의 naloxone을 PCEA 용액인 fentanyl-ropivacaine의 혼합약제에 첨가하여 진통효과의 감소 없이 아편유사제의 부작용인 오심과 구토 및 소양증의 발생을 줄일 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F: Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 8-15.
2. Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW: A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4 microg/ml, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 1497-503.
3. Barrington MJ, Olive D, Low K, Scott DA, Brittain J, Choong P: Continuous femoral nerve blockade or epidural analgesia after total knee replacement: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2005; 101: 1824-9.
4. Lorenzini C, Moreira LB, Ferreira MB: Efficacy of ropivacaine compared with ropivacaine plus sufentanil for postoperative analgesia after major knee surgery. *Anaesthesia* 2002; 57: 424-8.
5. Tramer MR: Strategies for postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 693-701.
6. Maxwell LG, Kaufmann SC, Bitzer S, Jackson EV, Jr, McGready J, Kost-Byerly S, et al: The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study. *Anesth Analg* 2005; 100: 953-8.
7. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R: Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997; 87: 1075-81.
8. Cepeda MS, Alvarez H, Morales O, Carr DB: Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107: 41-6.
9. Lee J, Shim JY, Choi JH, Kim ES, Kwon OK, Moon DE, et al: Epidural naloxone reduces intestinal hypomotility but not analgesia of epidural morphine. *Can J Anaesth* 2001; 48: 54-8.
10. Jeon Y, Hwang J, Kang J, Han S, Rhee K, Oh Y: Effects of epidural naloxone on pruritus induced by epidural morphine: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2005; 14: 22-5.
11. Choi JH, Lee J, Choi JH, Bishop MJ: Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine. *Can J Anaesth* 2000; 47: 33-7.
12. Colwell CW, Jr, Morris BA: The influence of continuous passive motion on the results of total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 225-8.
13. Kendrick WD, Woods AM, Daly MY, Birch RF, DiFazio C: Naloxone versus nalbuphine infusion for prophylaxis of epidural morphine-induced pruritus. *Anesth Analg* 1996; 82: 641-7.
14. Paronis CA, Holtzman SG: Increased analgesic potency of mu agonists after continuous naloxone infusion in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 582-9.
15. Ueda H, Fukushima N, Kitao T, Ge M, Takagi H: Low doses of naloxone produce analgesia in the mouse brain by blocking presynaptic autoinhibition of enkephalin release. *Neurosci Lett* 1986; 65: 247-52.
16. Yoburn BC, Nunes FA, Adler B, Pasternak GW, Inturrisi CE: Pharmacodynamic supersensitivity and opioid receptor upregulation in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 132-5.
17. Rawal N, Schott U, Dahlstrom B, Inturrisi CE, Tandon B, Sjostrand U, et al: Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. *Anesthesiology* 1986; 64: 194-201.
18. Kim ES, Lee J, Choi JH: Optimal dose range of epidural naloxone to reduce nausea in patients receiving epidural morphine. *Can J Anaesth* 2004; 51: 1048-9.
19. Kovac AL: Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000; 59: 213-43.
20. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
21. Jorgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J, Wettterslev J, Andreasson B, Dahl JB: Effect of peri- and postoperative epidural anaesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2001; 87: 577-83.
22. Sinclair DR, Chung F, Mezei G: Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999; 91: 109-18.
23. Steinbrook RA: Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998; 86: 837-44.
24. Cepeda MS, Africano JM, Polo R, Alcalá R, Carr DB: What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 2003; 105: 151-7.
25. Bot G, Blake AD, Li S, Reisine T: Fentanyl and its analogs desensitize the cloned mu opioid receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 1207-18.
26. Ikoma A, Rukwied R, Stander S, Steinhoff M, Miyachi Y, Schmelz M: Neurophysiology of pruritus: interaction of itch and pain. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1475-8.
27. Borgeat A, Stirnemann HR: [Antiemetic effect of propofol]. *Anaesthesist* 1998; 47: 918-24.