Korean J Pain Vol. 22, No. 1, 2009 대한통증학회지 2009; 22: 39-46
DOI : 10.3344/kjp.2009.22.1.39 □ 원 저 □

정상인 자원자에서 목표농도조절주입법으로 투여한 저농도의 케타민이 심장박동수변이도에 미치는 영향

원광대학교 의과대학 산본병원 마취통증의학교실, *순천향대학교 의과대학 부천병원 마취통증의학교실

정재윤 · 이준호* · 이정석* · 김용익*

The Effect of a Target Controlled Infusion of Low-Concentration Ketamine on the Heart Rate Variability of Normal Volunteers

Jai Yun Jung, M.D., **Jun Ho Lee,** M.D.*, **Jeong Seok Lee,** M.D.*, and **Yong Ik Kim** M.D.*

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

Background: Ketamine has an indirect sympathetic stimulation effect. We investigated heart rate variability (HRV) as a marker of cardiac autonomic function after a target controlled infusion (TCI) of ketamine with a plasma concentration of 30 or 60 ng/ml.

Methods: In 20 adult volunteers, the mean of the R wave to the adjacent R wave interval (RRI), the range of RRI, the root mean square successive difference of intervals (RMSSD), the total power, the low frequency (LF, 0.04-0.15 Hz) power, the high frequency (HF, 0.15-0.4 Hz) power, the normal unit HF (nuHF), the normal unit LF (nuLF), the LF/HF ratio and the SD1 and the SD2 in the Poincare plot were measured before and after a TCI of ketamine. We observed for any psychedelic symptoms or sedation.

Results: There were no differences in the mean and range of the RRI, RMSSD, total power, LF power, HF power, nuHF, nuLF, LF/HF ratio, SD1 and SD2 between before and after ketamine administration. The OAA/S score was higher and there were more psychedelic symptoms with a 60 ng/ml plasma concentration than with a 30 ng/ml plasma concentration.

Conclusions: This study did not show any effect of a low plasma concentration of ketamine on the autonomic nervous system. **(Korean J Pain 2009; 22: 39-46)**

Key Words: autonomic nervous system, ketamine, target controlled infusion.

서 론

케타민은 1966년 임상마취에 소개된[1] 이후 주로 피부나 피하 조직에 국한된 짧은 수술 시에 마취제로 사용되어 왔다. 다른 정맥마취제와 달리 통증 억제 작용이 있으며, 호흡 억제가 적고,[2] 중추신경계에 있는 α-, β-아드레날린 수용체에 작용하여 혈압과 심박수, 심박출량을 증가시킨다.[3] 이러한 이유로 마취 유도 후에 혈압이 떨어질 것으로 예상되는 환자에서 마취 유도제로 사용되어 왔다. 그러나 회복기에 환각, 악몽, 기억 및 인식장애 등이 높은 빈도로 나타나면서 사용이 점점 감소하고 있다.[4]

반면 통증 발생에 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체와 glutamate가 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀지면서 이 수용체에 길항제로 작용하는 케타민이 통증 관리

접수일 : 2009년 1월 4일, 승인일 : 2009년 2월 4일
책임저자 : 정재윤, (435-040) 경기도 군포시 산본동 1142번지
원광대학교 산본병원 마취통증의학과
Tel: 031-390-2339, Fax: 031-390-2399
E-mail: pier@lycos.co.kr
이 논문은 2009학년도 원광대학교 교비지원에 의해서 수행됨.

Received January 4, 2009, Accepted February 4, 2009
Correspondence to: Jai Yun Jung
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Sanbon Hospital, College of Medicine, Wonkwang University, Gunpo 435-040, Korea
Tel: +82-31-390-2339, Fax: +82-31-390-2399
E-mail: pier@lycos.co.kr
This paper was supported by Wonkwang University in 2009.

분야에서 새로이 조명되고 있다.

유해 자극이 발생하면 척수후각에서 중추감작(central sensitization)이 일어나는데 여기에 glutamate가 중요한 역할을 한다.[5-7] 케타민은 NMDA 수용체에 결합하여 glutamate 작용을 차단함으로써 말초 손상에 의한 구심성 유해 자극을 차단할 뿐만 아니라 유해자극 수용체에 의한 중심감작작용을 예방함으로써 마취유도 시 사용되는 것보다 훨씬 적은 용량에서 강력한 제통효과를 나타낸다.[8] 케타민은 현재 사용되는 NMDA 수용체 길항제 중 가장 강한 효과를 가지고 있다.[9] 이러한 이유로 케타민은 임상에서 수술 후 통증이나[10] 신경병증성 통증[11-14] 관리에 사용되고 있다.

저자들은 만성 통증 환자에게 치료 목적으로 케타민을 0.2 mg/kg/hr로 5일간 지속적으로 정맥주사 했을 때 환자의 통증이 극적으로 감소하였고 적외선 체열 영상에서 반대편보다 1−2℃ 낮게 측정되었던 통증 부위 피부 체온이 케타민 투여 후에는 오히려 반대편보다 높게 나타난 경우를 경험했다. 이에 저자들은 체온 변화가 교감신경계 활성과 관계 있는 것으로 보고 심장박동수변이도를 측정한 결과 전체적인 심장박동수변이도가 감소하였으며 고주파수 및 저주파수 대역 파워 스펙트럼이 모두 감소하는 것을 발견하였다.

케타민은 상반된 두 가지 작용을 가지고 있다. 케타민 자체는 직접적인 혈관 확장 작용을 가지고 있으며[15] 반면 교감신경에 작용하여 혈관을 수축시키는 작용이 있다.[16] 이 두 가지 상반된 작용의 무게 중심이 어디에 있는가에 따라 실제적인 효과는 다르게 나타난다.

마취 용량에서 케타민은 교감신경계를 활성화시키는 것으로 보인다.[17] 그러나 위에 언급한 것과 같이 소량에서는 다른 결과가 나올 수도 있을 것이다. 이에 저자들은 임상 경험을 토대로 소량의 케타민이 교감신경계 활성을 억제할 것이라 가정하고 이를 증명하기 위하여 본 연구를 계획하였다. 또한 케타민과 관련된 부작용을 평가하기 위해 진정 상태와 환각 반응을 관찰하기로 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

식품의약품안정청에서 케타민 사용 허가를 받은 후 본원 임상실험 윤리위원회의 심의를 거쳐 연구를 시작하였다. 간질환, 심장질환, 신장질환, 뇌혈관 질환이 없는 남녀 각각 10명씩 20명의 자원자를 모집하였고, 최소 6시간 이상 음식, 음주, 흡연을 금하였고, 커피, 홍차 등 카페인이 들어 있는 음료를 마시지 않게 하였고, 실험 방법에 대해 자세히 설명한 후 자필 동의서를 받았다.

2. 케타민 투여 방법

자원자를 수술 침대에 바른 자세로 눕힌 후 왼쪽 손등에 정맥로를 확보하고 0.9% 생리식염수 100 ml를 연결하였다. 심전도, 혈압계, 맥박산소계측기를 거치하고, 오른쪽 손목 안쪽에 체온계를 붙였다.

케타민(케토민 주, 대한약품공업주식회사, 대한민국)을 투여하기 위해 컴퓨터 소프트 웨어인 Asan pump (version 1.5, Bionet co, 대한민국)를 사용하였으며 주입펌프는 Pilot Anesthesia (Fresinius Kabi, France)를 사용하였다. 케타민의 약동학적 모델인 Domino 등의[18] 모델을 이용하여 혈중 농도를 30 ng/ml에서 20분간 유지시킨 후 평가를 시행하였으며, 이후 혈중 농도를 60 ng/ml로 설정한 후 20분간 유지시킨 후 평가를 재시행 하였다.

3. 혈압, 체온, 동맥혈산소포화도

Ketamine 투여전 및 혈중 농도 30 ng/ml 및 60 ng/ml에서 20분간 유지시킨 후 심전도 데이터를 추출하는 시점에 상완에서 간접적으로 수축기, 이완기, 평균 동맥압을 측정하였고, 피부체온, 고막체온, 동맥혈산소포화도를 각각 측정하였다.

4. 심장박동수변이도 측정

심전도 감시는 Solar 8000 (GE, USA)을 이용하였다. 심전도 데이터를 추출하기 위해 Solar 8000의 analogue output 단자에 analogue/digital 변환기(PowerLab, AD instrument co, Australia)를 연결하였고, 컴퓨터 소프트웨어인 Chart 5 (AD instrument co, Australia)를 이용하여 1,024 Hz로 심전도 데이터를 추출하였다.

자원자를 침상에 바로 누운 상태에서 10분간 안정을 취하게 한 후 케타민 투여하였다. 케타민 투여 전, 그리고 혈중 농도 30 ng/ml 및 60 ng/ml에서 20분간 유지한 후 마지막 5분간의 심전도를 심장박동수변이도 분석 소프트웨어인 Advanced Heart Rate Variability Analysis 10.0 (aHRV analysis, Nevrokard, Slovenia)을 이용하여 시간 영역과 주파수 영역, Poincare plot 분석을 하였다. 시간 영역 분석에서는 심전도에서 R파와 이웃한 R파 사이의 간격(R wave to adjacent R wave interval, RRI)의 평균치와 범위, 연속된 RRI의 차이를 제곱하여 평균을 구한 후 다시 제곱근을 구한 root mean square successive difference of intervals (RMSSD)를 구하였고, 주파수 영

역 분석에서는 Fast Fourier Transformation (FFT) 방법과 Hanning window를 통하여 저주파수 대역(low frequency, LF, 0.04－0.15 Hz)과 고주파수 대역(high frequency, HF, 0.15－0.4 Hz)의 파워를 구하였고, 이를 통해 normal unit LF (nuLF)와 normal unit HF (nuHF) 파워, 그리고 LF/HF 비를 계산하였다. Poincare plot 분석에서는 동시적인 RRI 변이도의 표준편차인 SD1과 연속적인 장시간 RRI 변이도의 표준편차인 SD2를 측정하였다.

5. 진정 상태 및 환각 반응(psychedelic responses) 평가

케타민 용량에 따른 진정 상태를 객관적으로 평가하기 위해 Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) Scale에 따라 관찰 기록하였다(Appendix 1).[19] 환각 반응들을 평가하기 위해 13가지 질문을 하였고 각각 100 mm visual analogue scale (VAS)로 기록하였다 (Appendix 2).[20]

6. 통계분석

측정치는 변수에 따라 평균 ± 표준편차 또는 중위수로 표시하였고 통계분석은 SPSS 14.0 (SPSS co. USA)을 이용하였으며 혈압, 체온, 동맥혈산소포화도, 심박수변이도 관련 변수들은 성별을 공변수로 하여 공분산분석을 하였다. OAA/S 점수와 환각 반응 점수는 Friedman test로 하였고 남녀 간 분석은 Mann-Whitney 검정으로 비교하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

자원자들의 신체적 특성은 Table 1과 같다.

1. 혈압, 체온, 동맥혈산소포화도(Table 2)

수축기, 이완기 및 평균 동맥압은 케타민 투여 전 및 두 혈중 농도 사이에 모두 차이가 없었다.

고막에서 측정한 중심체온과 오른쪽 손목에서 측정한 피부 체온은 케타민 투여 전 및 두 혈중 농도 사이에 모두 차이가 없었다.

동맥혈산소포화도는 케타민 투여 전 및 두 혈중 농도 사이에 모두 차이가 없었다.

2. 심박수변이도(Table 3)

1) **시간 영역 분석**: RRI 평균치 및 분포범위, RMSSD는 케타민 투여 전 및 두 혈중 농도 사이에 모두 차이가 없었다.

2) **주파수 영역 분석**: 총 파워, LF 및 HF 파워, nuLF 및 nuHF 파워, LF/HF 비는 케타민 투여 전 및 두 혈중 농도 사이에 모두 차이가 없었다.

3) **Poincare Plot 분석**: SD1 및 SD2는 케타민 투여 전 및 두 혈중 농도 사이에 모두 차이가 없었다.

세 영역 모두 성별이 결과에 영향을 주지 않았다.

3. 진정 상태 평가(OAA/S)

케타민 혈중 농도가 30 ng/ml일 때 OAA/S 점수는 중위수 20이었고 분포 범위는 17－20점으로 케타민 투여 전과 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

Table 1. Volunteers Characteristics

	Total	Male	Female
Age (yr)	27.3 ± 3.4	28.9 ± 4.1	25.8 ± 1.9
n	20	10	10
Weight (kg)	64.9 ± 14.3	76.7 ± 9.8	53.0 ± 5.1
Height (cm)	169.7 ± 7.3	175.6 ± 3.2	164.4 ± 5.6

Table 2. Changes in Blood Pressure, Temperature and Arterial Oxygen Saturation

	Before ketamine	Plasma concentration of ketamine	
		30 ng/ml	60 ng/ml
SAP (mmHg)	117.9 ± 14.0	116.3 ± 14.5	119.4 ± 14.1
MAP (mmHg)	82.1 ± 8.6	80.6 ± 9.6	82.3 ± 10.7
DAP (mmHg)	61.8 ± 8.5	60.1 ± 9.2	62.5 ± 11.2
Skin temperature (°C)	32.0 ± 1.1	31.7 ± 1.4	31.6 ± 1.6
Tympanic temperature (°C)	36.9 ± 0.3	36.9 ± 0.3	36.9 ± 0.4
SaO_2 (%)	98.4 ± 1.2	98.2 ± 1.0	98.5 ± 0.9

Data are expressed as mean ± SD. SAP: systolic arterial pressure, MAP: mean arterial pressure, DAP: diastolic arterial pressure, SaO_2: arterial oxygen saturation, ng/ml: plasma concentration of ketamine in nanogram.

Table 3. Parameters of Heart Rate Variability

	Before ketamine	Plasma concentration of ketamine	
		30 ng/ml	60 ng/ml
Mean RRI (ms)	879.3 ± 99.2	916.9 ± 118.3	897.6 ± 99.2
Range of RRI (ms)	295.9 ± 115.3	312.1 ± 135.1	271.6 ± 115.4
RMSSD (ms)	41.7 ± 18.1	49.5 ± 31.3	42.4 ± 24.7
Total power (ms^2)	1,778.9 ± 1,259.2	2,462.3 ± 2,274.0	1,893.2 ± 1,760.9
LF power (ms^2)	532.3 ± 443.1	759.6 ± 1,015.9	543.8 ± 565.7
HF power (ms^2)	776.9 ± 655.5	1,078.3 ± 988.8	893.3 ± 955.4
nuLF	0.45 ± 0.19	0.39 ± 0.15	0.40 ± 0.14
nuHF	0.55 ± 0.19	0.61 ± 0.15	0.60 ± 0.14
LF/HF	1.25 ± 1.46	0.75 ± 0.51	0.75 ± 0.46
SD1 (ms)	29.5 ± 12.8	35.6 ± 22.2	30.1 ± 17.5
SD2 (ms)	65.7 ± 28.2	65.8 ± 26.0	58.2 ± 23.3

Data are expressed as mean ± SD. RRI: R wave to adjacent R wave interval, RMSSD: the root mean square successive difference of intervals, LF: low frequency, HF: high frequency, nu: normal unit, SD1: standard deviation of instantaneous RR interval variability, SD2: standard deviation of continuous RR interval variability, ng/ml: plasma concentration of ketamine in nanogram.

Table 4. Psychedelic Effects after Ketamine in 100 mm VAS

Question	Before ketamine (a)	Plasma concentration of ketamine		*P* value
		30 ng/ml (b)	60 ng/ml (c)	a&b/a&c/b&c
Q1	0 (0)	10.6 ± 20.7 (5)	23.3 ± 30.0 (8)	0.025/0.005/0.005
Q2	0 (0)	0 (0)	2.8 ± 8.3 (2)	ns
Q3	0 (0)	6.1 ± 12.4 (4)	19.4 ± 24.4 (8)	0.046/0.005/0.005
Q4	0 (0)	8.3 ± 20.4 (3)	12.8 ± 28.0 (4)	ns/0.046/ns
Q5	0 (0)	5.0 ± 15.4 (2)	8.3 ± 24.3 (2)	ns
Q6	0 (0)	2.2 ± 9.4 (1)	4.4 ± 14.6 (2)	ns
Q7	0 (0)	2.2 ± 6.5 (2)	6.1 ± 12.0 (4)	ns/0.046/0.046
Q8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
Q9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
Q10	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
Q11	0 (0)	3.3 ± 8.4 (3)	12.8 ± 19.6 (6)	ns/0.014/0.025
Q12	0 (0)	27.8 ± 24.4 (14)	51.1 ± 27.0 (17)	0.001/0.001/0.001
Q13	0 (0)	1.1 ± 4.7 (1)	7.2 ± 14.9 (4)	ns/0.046/0.046
Total	0	59.5 ± 83.3	131.6 ± 138.1	0.001/0.001/0.001

Data are mean ± SD (n). VAS: visual analogue scale, ns: no significance.

케타민 혈중 농도가 60 ng/ml일 때 OAA/S 점수는 중위수 19였고 분포 범위는 12−20점으로 케타민 투여 전 및 30 ng/ml일 때에 비해 의미 있게 높았다(각각 $P = 0.002$, 0.004).

남녀 간에는 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

4. 환각 반응(Table 4)

13가지 질문에서 나온 VAS 점수를 합산하여 비교한 결과 케타민 투여전 0점에 비해 혈중 농도 30 ng/ml일 때 59.5 ± 82.3, 60 ng/ml일 때 131.6 ± 138.1로 의미 있게 높았다(각각 $P < 0.001$, $P < 0.001$).

또한 혈중 농도 30 ng/ml일 때보다 60 ng/ml일 때 점수가 의미 있게 높았다($P < 0.001$).

의미 있는 차이를 보인 항목은 Q1, Q3, Q4, Q7, Q11, Q12, Q13이었다.

남녀 간에는 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

고 찰

건강한 성인 남녀 자원자 각 10명씩 20명을 대상으로

하여 목표농도조절주입법으로 케타민 혈중 농도를 30 ng/ml 또는 60 ng/ml로 각각 20분간 유지한 후 마지막 5분 동안의 심장박동수변이도를 측정한 결과 케타민 투여 전과 비교하여 증가 또는 감소하지 않았다. 진정 상태와 환각 반응들은 60 ng/ml일 때 의미 있게 높게 나타났다.

케타민은 진정 작용과 함께 통증 차단 작용이 있음에도 불구하고 환각이나 악몽과 같은 불쾌한 부작용 때문에 임상 마취에서 사용이 점차 감소하고 있는 반면, 마취 용량보다 적은 용량으로 수술 후 통증이나 만성 통증 치료에 사용되고 있다.

Anis 등과[21] Lodge 등은[22] NMDA 수용체 작동제인 *N*-methyl D-aspartate로 척수 신경에 활성전위를 만든 후 소량의 케타민을 정맥주사했을 때 이 전위가 억제되는 것을 발견하였다. 후에 Zukin 등은[23] 케타민이 NMDA 수용체의 이온채널에 있는 특수 부위(phencyclidine-site)에 결합하는 비경쟁적인 길항제라는 것을 발견하였다. 이 결합부위는 이온채널 안쪽에 있기 때문에 수용체가 활성화되어 있을 때에만 케타민이 결합할 수 있으며[24,25] 이러한 상호 작용을 열린채널차단(open channel block)이라고 부른다.

NMDA 수용체는 glutamate, glycine, aspartate과 같은 흥분성 아미노산과 결합하는 양이온채널로 개방되면 주로 Ca^{2+}를 통과시키고 Na^{+}와 K^{+}도 통과시킨다.

말초 조직이 손상되면 중추감작에 의해 통각과민과 이질통이 발생하는데 여기에 NMDA 수용체가 관여한다. 따라서 NMDA 수용체 길항제인 케타민이 이러한 증상들을 완화시켜 급성 및 만성 통증을 억제하는 작용이 있을 것으로 기대되었으며 실제로 임상에 적용하고 있다.

케타민은 다른 여러 수용체에도 작용한다. 무스카린성 acetylcholine 수용체를 차단하며[26] γ-aminobutyric acid의 작용을 강화하기도 한다.[21] 또한 μ-아편양제제 수용체에 결합하여 통증 완화 효과와 호흡 억제를 나타낸다.[27]

임상적인 경험으로 볼 때 소량의 케타민이 각종 통증 치료에 사용되고 있지만 효과가 아주 좋은 환자, 부분적인 효과만 나타나는 환자, 효과가 나타나지 않는 환자 등 그 반응은 다양하다. 저자들의 경험에서 효과가 아주 좋았던 환자들은 적외선체열검사에서 통증 부위 체온이 현저히 증가하고 심장박동수변이도가 감소하는 것을 발견하였다. 저자들은 통증 감소와 자율신경계 활성이 서로 연관되어 있기 때문에 이러한 현상이 나타나는 것이라고 가정하였다. 이에 저자들은 임상적으로 통증 치료에 사용되는 용량인 0.1 mg/kg/hr 및 0.2 mg/kg/hr를[28] 선택하여 Asan pump를 통해 Domino 등의[18] 모델을 이용하여 시뮬레이션 한 결과 약 20－30분 후에 혈중 농도가 각각 30 및 60 ng/ml에 도달하는 것을 발견하였고 이 농도들을 실험 농도로 하여 목표농도조절주입법으로 20분간 유지한 후에 심장박동수변이도를 측정하기로 하였다.

케타민은 혈관에 직접 작용하여 혈관을 이완시킨다.[15] 반면 아드레날린 수용체에 작용하여 혈압과 심장박동수를 증가시킨다. 이 작용은 주로 중추신경계에서 일어나는 것으로 케타민이 교감신경에 작용하여 혈중에 epinephrine과 norepinephrine을 분비하게 함으로써 나타난다.[16] 또한 신경에 norepinephrine이 재흡수 되는 것을 억제하며[29,30] 뇌하수체를 통해 부신을 자극하여 혈중 catecholamine을 증가시킨다.[31] 이런 작용으로 혈관이 수축되고 전신혈관저항이 증가하여 혈압이 상승된다. 이러한 자율신경계에 대한 케타민의 작용은 심장박동수변이도를 통하여 분석할 수 있다.

심장박동수변이도는 자율신경계가 심장에 있는 동방결절에 미치는 영향을 분석하는 방법으로 심장 박동과 박동 사이의 시간 간격이 얼마만큼 변화하는지를 평가하여 외부 환경 변화나 예상치 못한 자극에 대해 심장이 대처할 수 있는 능력을 간접적으로 관찰하는 비침습적인 방법으로 심장의 전반적인 건강 상태와 심장 활동을 조절하는 자율신경계의 상태를 파악할 수 있는 유용한 도구이다.[32]

교감-부교감신경계 활성 균형이 심혈관계 활동성을 좌우한다. 교감신경계 활성이 증가하거나 부교감신경계 활성이 감소하면 심장의 활동성은 증가한다. 반대로 교감신경계 활성이 감소하거나 부교감신경계 활성이 증가하면 심장의 활동성은 감소한다.

반면 혈관에는 부교감신경계가 영향을 주지 않기[33] 때문에 교감신경계 활성에 의해 혈관이 수축되거나 이완된다. 따라서 만성 통증이 있을 때 나타나는 혈류 감소는 심장박동수변이도 변수 중 교감신경계 활성을 나타내는 지표를 관찰함으로써 분석할 수 있을 것으로 생각된다.

Komatsu 등은[17] 케타민 2 mg/kg을 일회 정맥 주사했을 때 총파워와 HF 및 LF 파워 모두 감소했으며 nuLF는 증가되었으므로 교감신경계를 활성화시킨다고 하였다. 이 결과는 본 연구 결과와 다르다. 본 연구 결과에서는 총파워와 HF 및 LF 파워 모두 변화가 없었으며 nuLF와 LF/HF 비는 통계적 의미는 없었지만 약간 감소되었다. 이렇게 차이가 나는 원인은 알 수 없지만 케타민 용량과 관련되어 있을 수 있다. 총 투여량에서 약 10－20배 차

이가 나며 투여 시간도 일회 투여와 40분 지속 투여라는 차이가 있다.

본 연구에서 다른 심장박동수변이도 지표들도 케타민 용량과 관계없이 증가하거나 감소하지 않았고 피부 체온도 변하지 않은 것으로 볼 때 본 연구에서 사용한 혈중 농도는 심장박동수변이도에 영향을 주지 않았고 따라서 교감신경계에 대한 영향이 거의 없다고 판단된다.

케타민을 투여하면 건강한 성인에서도 정신분열증에서 나타나는 증상들과 유사한 반응을 볼 수 있다.[34] 감각장애, 생각 조절 및 언어 장애, 주의력 결핍, 기억 장애 등이 나타날 수 있다. 이러한 부작용은 NMDA 수용체 차단과 관련된 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 이러한 부작용을 평가하기 위해 Bowdle 등이[20] 사용한 방법을 적용하여 13가지 항목을 100 mm VAS로 측정하였다. Tucker 등에[35] 의하면 환각 반응과 진정(sedation)이 문제를 야기할 수 있는 케타민의 혈중 농도는 60 ng/ml 정도이다. 이러한 점은 본 연구 결과와 일치한다. 특히 'I felt drowsy'항목은 다른 항목들보다 높은 빈도로 나타났고 점수도 높았다. 이러한 점은 OAA/S에서도 확인된다. 따라서 60 ng/ml 농도가 통증 치료에 적용된다면 이러한 점을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

만성 통증 치료에 케타민을 사용할 때 다양한 반응이 나타난다는 점을 고려하면 본 논문에서 나타난 결과를 직접 적용하는 것은 상당한 주의가 필요할 것으로 생각된다. 우선 대부분의 만성 통증에서는 통증 부위에 교감신경계가 활성화 되어 있어서 혈관이 상당 부분 수축되어 있을 가능성이 높다. 이럴 경우 케타민이 직접 혈관에 작용하여 이완 작용을 일으킬 수 있다.[15] 반대로 신경병증성 통증에서는 교감신경이 손상되어 있을 가능성이 높다.[36] 이런 점들로 인해 케타민에 대한 치료 효과가 다양하게 나타나는 것일 수도 있을 것이다.

결론적으로 본 연구에서 소량의 케타민이 교감신경계 활성을 증가시킬 것이라는 가정은 증명할 수 없었다. 그러나 본 연구는 자원자를 대상으로 한 소규모의 연구로 제한된 분석만이 가능하므로 앞으로 큰 규모의 무작위 눈가림법을 이용한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Baughman VL: Brain protection during neurosurgery. Anesthesiol Clin North America 2002; 20: 315-27.
2. Soliman MG, Brindle GF, Kuster G: Response to hypercapnia under ketamine anaesthesia. Can Anaesth Soc J 1975; 22: 486-94.
3. Bevan RK, Rose MA, Duggan KA: Evidence for direct interaction of ketamine with alpha 1- and beta 2-adrenoceptors. Clin Exp Pharmacol Physiol 1997; 24: 923-6.
4. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: Clinical anesthesia. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006, p 345.
5. Harris J, Joules C, Stanley C, Thomas P, Clarke RW: Glutamate and tachykinin receptors in central sensitization of withdrawal reflexes in the decerebrated rabbit. Exp Physiol 2004; 89: 187-98.
6. Ishikawa T, Nakanishi O, Funatsu N, Kameyama H: Nerve growth factor inducer, 4-methyl catechol, potentiates central sensitization associated with acceleration of spinal glutamate release after mustard oil paw injection in rats. Cell Mol Neurobiol 1999; 19: 587-96.
7. Neugebauer V, Chen PS, Willis WD: Role of metabotropic glutamate receptor subtype mGluR1 in brief nociception and central sensitization of primate STT cells. J Neurophysiol 1999; 82: 272-82.
8. Warncke T, Stubhaug A, Jørum E: Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. Pain 1997; 72: 99-106.
9. Chizh BA: Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. J Psychopharmacol 2007; 21: 259-71.
10. Schmid RL, Sandler AN, Katz J: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain 1999; 82: 111-25.
11. Webster LR, Walker MJ: Safety and efficacy of prolonged outpatient ketamine infusions for neuropathic pain. Am J Ther 2006; 13: 300-5.
12. Benrath J, Scharbert G, Gustorff B, Adams HA, Kress HG: Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. Br J Anaesth 2005; 95: 247-9.
13. Vranken JH, van der Vegt MH, Kal JE, Kruis MR: Treatment of neuropathic cancer pain with continuous intrathecal administration of S-ketamine. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 249-52.
14. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson BM, Gordh T: The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47: 868-77.
15. Lee TS, Hou X: Vasoactive effects of ketamine on isolated rabbit pulmonary arteries. Chest 1995; 107: 1152-5.
16. White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 1982; 56: 119-36.
17. Komatsu T, Singh PK, Kimura T, Nishiwaki K, Bando K, Shimada Y: Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. Can J Anaesth 1995; 42: 1003-9.
18. Domino EF, Domino SE, Smith RE, Domino LE, Goulet

JR, Domino KE, et al: Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. Clin Pharmacol Ther 1984; 36: 645-53.
19. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 244-51.
20. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP: Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. Anesthesiology 1998; 88: 82-8.
21. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D: The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. Br J Pharmacol 1983; 79: 565-75.
22. Lodge D, Anis NA, Burton NR: Effects of optical isomers of ketamine on excitation of cat and rat spinal neurones by amino acids and acetylcholine. Neurosci Lett 1982; 29: 281-6.
23. Zukin SR, Fitz-Syage ML, Nichtenhauser R, Zukin RS: Specific binding of [3H]phencyclidine in rat central nervous tissue: further characterization and technical considerations. Brain Res 1983; 258: 277-84.
24. MacDonald JF, Bartlett MC, Mody I, Pahapill P, Reynolds JN, Salter MW, et al: Actions of ketamine, phencyclidine and MK-801 on NMDA receptor currents in cultured mouse hippocampal neurones. J Physiol 1991; 432: 483-508.
25. MacDonald JF, Miljkovic Z, Pennefather P: Use-dependent block of excitatory amino acid currents in cultured neurons by ketamine. J Neurophysiol 1987; 58: 251-66.
26. Durieux ME: Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. Anesth Analg 1995; 81: 57-62.
27. Sarton E, Teppema LJ, Olievier C, Nieuwenhuijs D, Matthes HW, Kieffer BL, et al: The involvement of the mu-opioid receptor in ketamine-induced respiratory depression and antinociception. Anesth Analg 2001; 93: 1495-500.
28. Goodchild CS: Nonopioid spinal analgesics: animal experimentation and implications for clinical developments. Pain Rev 1997; 4: 33-58.
29. Spotoft H, Korshin JD, Sorensen MB, Skovsted P: The cardiovascular effects of ketamine used for induction of anaesthesia in patients with valvular heart disease. Can Anaesth Soc J 1979; 26: 463-7.
30. Byrne AJ, Tomlinson DR, Healy TE: Ketamine and sympathetic mechanisms in cardiac and smooth muscle. Acta Anaesthesiol Scand 1982; 26: 479-84.
31. Lundy P, Colhoun EH, Gowdey CW: Pressor responses of ketamine and circulating biogenic amines. Nat New Biol 1973; 241: 80-2.
32. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS: Heart rate variability: a review. Med Biol Eng Comput 2006; 44: 1031-51.
33. Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical physiology. 11th ed. Philadelphia, Elsevier Inc. 2006, p 755.
34. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al: Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 199-214.
35. Tucker AP, Kim YI, Nadeson R, Goodchild CS: Investigation of the potentiation of the analgesic effects of fentanyl by ketamine in humans: a double-blinded, randomised, placebo controlled, crossover study of experimental pain [ISRCTN83088383]. BMC Anesthesiol 2005; 5: 2.
36. Wasner G, Schattschneider J, Baron R: Skin temperature side differences--a diagnostic tool for CRPS? Pain 2002; 98: 19-26.

Appendix

Appendix 1. Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) Scale[19]

Response	Speech	Facial expression	Eyes	Score
Responds readily to name spoken in normal tone	Normal	Normal	Clear, no ptosis	5
Lethargic response to name spoken in normal tone	Mild slowing or thickening	Mild relaxation	Glazed or mild ptosis (less than half the eye)	4
Responds only after name is called loudly or repeatedly	Slurring or prominent slowing	Marked relaxation (slack jaw)	Glazed and marked ptosis (half the eye ormore)	3
Responds only after mild prodding or shaking	Few recognizable words			2
Does not respond to mild prodding or shaking				1
Does not respond to noxious stimulus				0

Appendix 2. Questionnare for Psychotomimetic Effects of Ketamine[20]

Q1. My body or body parts seemed to change their shape or position (BODY).
Q2. My surroundings seemed to change in size, depth, or shape (SURROUNDINGS).
Q3. The passing of time was altered (TIME).
Q4. I had feelings of unreality (REALITY).
Q5. It was difficult to control my thoughts (THOUGHTS).
Q6. The intensity of colors changed (COLORS).
Q7. The intensity of sound changed (SOUND).
Q8. I heard voices or sounds that were not real (VOICES).
Q9. I had the idea that events, objects, or other people had particular meaning that was specific for me (MEANING).
Q10. I had suspicious ideas or the belief that others were against me (SUSPICIOUS).
Q11. I felt high (HIGH).
Q12. I felt drowsy (DROWSY).
Q13. I felt anxious (ANXIOUS).