

## 부인과 수술 환자에서 Sevoflurane 마취 시 Remifentanil 병용 투여가 수술 후 통증에 미치는 영향

부산대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실

조아름 · 김해규 · 김경훈 · 정규연 · 김운성 · 권재영

### Effect of remifentanil on postoperative pain in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia

Ah-Reum Cho, M.D., Hae-Kyu Kim, M.D., Kyung-Hoon Kim, M.D., Kyu-Yeon Jung, M.D., Won-sung Kim, M.D., and Jae Young Kwon, M.D.

Department of Anesthesia and Pain Medicine, School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

**Background:** Rapid development of acute opioid tolerance and hyperalgesia is well established in animal studies and is more likely to occur with large doses of short-acting drugs. Several experimental and clinical studies of varied design that have been conducted in humans comparing remifentanil with other routinely used anesthetics or placebo preparations have produced conflicting results. The aim of this study was to investigate whether remifentanil had any impact on postoperative pain after gynecologic surgery.

**Methods:** Sixty patients undergoing gynecological surgery were randomly allocated into three groups (each n=20): N group with normal saline, L group with target-controlled infusion (TCI) of 1 ng/ml remifentanil, and H group with TCI of 3 ng/ml remifentanil. All patients were anesthetized with sevoflurane to maintain mean arterial pressure within 20% of basal values. Thirty minutes before the end of surgery, patients received morphine sulfate through a patient-controlled infusion device. Pain scores, sedation scores, and analgesic requirements were recorded for 48 hours postoperatively.

**Results:** The mean remifentanil infusion dose of the H group was significantly higher than that of the L group. The VAS scores of the L and H groups were significantly higher than those of the N group only at the postanesthetic care unit and not at the ward.

**Conclusions:** Intraoperative use of remifentanil with sevoflurane may be related to increased postoperative pain during early postanesthetic period. Provision for effective preventive and therapeutic management strategies in case of intraoperative remifentanil use may be reasonable. (Korean J Anesthesiol 2008; 55: 182~9)

**Key Words:** hyperalgesia, opioid tolerance, postoperative pain, remifentanil, sevoflurane.

### 서 론

술 후 통증 관리는 임상에서 아주 큰 부분을 차지함에도 불구하고 지난 수 십 년간 술 후 통증 관리 분야의 발전은 실망스러운 수준에 머무르고 있다.<sup>1)</sup> 모든 수술 환자들의 41%에서 중등도 이상의 통증을 경험했으며 이 중 24%에서 만족스럽지 못한 통증 관리를 받았다는 보고가 있다.<sup>2)</sup> 술

후 통증 관리는 환자의 입원 중 삶의 질과 만족도 개선을 위해 결코 간과할 수 없는 문제라고 할 수 있다.

수술을 위한 마취 방법이 술 후 통증에 영향을 미칠 수가 있는데, 특히 아편유사제의 사용은 술 후 급성 내성이나 통각과민을 유발할 수 있다고 알려져 있다.<sup>3)</sup> 즉 아편유사제의 사용은 통증 조절의 효능을 잃는 내성뿐 만이 아니라 통증을 증가시키는 통각과민을 동반한다고 할 수 있다. 아직까지 논란은 있으나 최근 널리 사용되고 있는 단시간 작용 아편유사제인 remifentanil도 술 중 사용 시 기존의 아편유사제와 같이 술 후 급성 내성과 통각과민을 유발한다는 가능성이 제기되고 있다.<sup>4,6)</sup>

Remifentanil은  $\mu$ -수용체에 선택적으로 작용하는 아편유사제로 작용 발현이 신속하며 혈액 및 조직 내에 존재하는 비특이적 esterase에 의해서 대사되기 때문에 간 질환, 혹은

논문접수일 : 2008년 4월 2일

책임저자 : 권재영, 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지

부산대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 602-739

Tel: 051-240-7398, Fax: 051-242-7466

E-mail: jykwon@pusan.ac.kr

석사학위 논문임.

신 질환에 무관하며 체내에 축적되지 않고 빠르게 작용이 소실되는 특징을 가지고 있다. 또한 상황민감성 반감기가 3-5분으로 매우 짧아 장시간 수술 시 전신마취제와 함께 보조 진통제로 사용할 경우에도 총 투여량과는 상관없이 작용시간이 짧기 때문에 마취회복 시간을 연장시키거나 호흡기능 저하를 일으킬 위험성이 낮은 약물로 알려져 있다.<sup>7)</sup>

본 연구는 sevoflurane을 사용한 전신마취 하에 부인과 수술을 시행 받는 환자에서 remifentanil의 투여 유무가 수술 후 통증에 미치는 영향과 함께, remifentanil의 투여량이 수술 후 통증에 영향을 미치는 지에 대해 알아보고자 시행되었다.

### 대상 및 방법

복강경 수술을 제외한 부인과적 수술이 예정된 환자 중 미국마취과학회 신체등급 분류상 1, 2급에 해당하는 20-64세의 성인 여자 환자 60명을 대상으로 시행하였다. 술 전 신장 질환, 신경 질환, 응고장애 및 정신 질환의 병력이 있는 환자는 제외하였다. 술 전 대상 환자에게 연구의 목적과 방법에 대해 충분히 설명을 하고 연구 참여에 대해 사전 동의를 받았다.

환자들은 술 전 8시간의 금식을 시행하였고 수술실 도착 30분 전 glycopyrrolate 0.2 mg과 midazolam 3 mg을 근주하였다. 수술실 도착 후 심전도, 비침습자동혈압기, 맥박산소 측정기를 이용하여 환자의 활력징후를 측정하였고 이중분광계수 감시 장치(Bispectral index<sup>TM</sup>, Aspect Model System Inc. USA)를 부착하여 이중분광계수(Bispectral index, BIS) 수치를 측정하였다. 이 때 비침습자동혈압기로 3회 측정된 평균혈압의 평균값을 기준값으로 하였다.

환자들을 무작위로 선택하여 N군(n = 20), L군(n = 20), 및 H군(n = 20)으로 분류하였고, 각 군 간의 나이, 체중, 신장, 마취시간, 그리고 수술시간에는 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 이 때, 마취과 간호사가 각 군 별로 remifentanil의

Table 1. Demographic Data

	N group (n = 20)	L group (n = 20)	H group (n = 20)
Age (yr)	35.6 ± 8.6	40.1 ± 11.3	41.5 ± 10.6
Weight (kg)	54.8 ± 8.0	58.1 ± 7.7	56.7 ± 8.1
Height (cm)	158.2 ± 5.1	158.3 ± 6.5	158.6 ± 6.0
Duration of anesthesia (min)	185.4 ± 48.6	172.2 ± 56.7	179.3 ± 55.3
Duration of surgery (min)	165.6 ± 50.8	155.2 ± 51.8	162.6 ± 51.6

Values are mean ± SD. There are no statistically significant differences among the groups. N group: normal saline, L group: TCI remifentanil 1 ng/ml, H group: TCI remifentanil 3 ng/ml.

목표농도주입(Target-controlled infusion, TCI)을 위한 용액을 다르게 제조하였다. N군에는 생리식염수를, L군에는 remifentanil 0.1 mg/ml의 용액을, 그리고 H군에는 remifentanil 0.3 mg/ml의 용액을 만들었으며, 마취를 하는 의사가 모르게 하였다. 마취 유도를 위해 thiopental 4 mg/kg를 정주하였고, TCI용 용액의 효과치 농도를 목표농도주입기(Orchestra<sup>®</sup> with Base Primea, Fresenius Kabi, France)의 Minto 모델을<sup>8)</sup> 이용하여 1 ng/ml로 정주하기 시작하였는데, 이 때 N군, L군, H군의 remifentanil TCI 농도는 각각 0, 1, 3 ng/ml이었다. 환자의 의식이 소실됨을 확인한 후 기관 내 삽관을 위해 근이완제로 rocuronium 0.6 mg/kg를 정주하였고 근이완이 충분히 이루어진 후 삽관을 시행하였다.

기관 내 삽관 후 마취 유지는 산소와 공기를 주입하여 적정 흡입산소분율이 0.5정도를 유지하였고 일회 환기량을 6-8 ml/kg로 하여 호기말이산화탄소분압이 30-35 mmHg를 유지하도록 기계적 환기를 시행하였다. 평균혈압이 기준값의 ±20%를 유지하도록 sevoflurane의 흡입농도를 조절하였다. 마취 유도 직후부터 마취 종료 시까지 심박수, 평균동맥압, 산소포화도, 호기말이산화탄소분압, 호기말 sevoflurane 농도, BIS 수치, 체온 등을 15분 간격으로 측정, 기록하였다.

수술 종료 30분 전에 morphine sulfate 60 mg을 포함하는 120 ml 혼합용액을, 부하용량 4 ml, 지속 주입속도 1 ml/hr, 폐쇄간격(lock-out interval) 20분, 일시 투여량(demand dose) 1 ml로 설정된 자가조절진통장치(Pain Management Provider, Abbott, USA)를 통해 주입하기 시작하였다.

피부 봉합이 끝남과 동시에 모든 약물의 주입을 중단한

Table 2. Riker Sedation-Agitation Scale

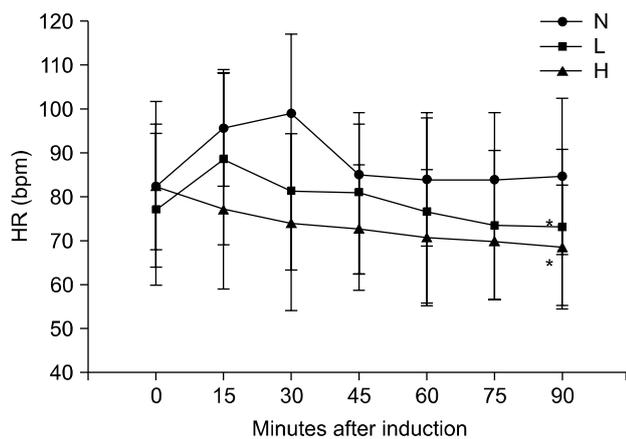
Score	Term	Descriptor
7	Dangerous agitation	Pulling at ET tube, trying to remove catheters, climbing over bedrail, striking at staff, thrashing side-to-side
6	Very agitated	Requiring restraint and frequent verbal reminding of limits, biting ETT
5	Agitated	Anxious or physically agitated, calms to verbal instructions
4	Calm and cooperative	Calm, easily arousable, follows commands
3	Sedated	Difficult to arouse but awakens to verbal stimuli or gentle shaking, follows simple commands but drifts off again
2	Very sedated	Arouses to physical stimuli but does not communicate or follow commands, may move spontaneously
1	Unarousable	Minimal or no response to noxious stimuli, does not communicate or follow commands

뒤 항 구도를 목적으로 ramosetron 0.3 mg을 정주하였고 발 관까지의 시간을 측정하였다. 발관은 BIS 수치가 80이상 되는 경우 눈 뜨기를 지시하였고 지시에 따라 눈을 뜨면 발 관하였다.

발관 직후부터 회복실 퇴실까지 15분 간격으로 심박수, 평균혈압, 맥박산소포화도, 환자의 의식수준, 통증 정도, 오 심 정도, 구도 횡수 및 자가조절진통장치 용액의 주입 용량 등을 기록하였다. 환자의 의식수준은 Riker sedation-agitation scale (SAS)을<sup>9)</sup> 이용하여 평가하였다(Table 2). 환자의 통증 정도와 오심 정도는 시각통증등급(visual analogue scale, VAS)을 이용하여 통증이나 오심이 없는 경우를 0점으로, 참을 수 없는 아픈 통증이나 오심을 10점으로 하여 측정하였다. 자가조절진통장치 약물의 일시 투여는 환자의 통증 정도를 보고 교육된 마취간호사가 주입하였다.

환자가 병동에 도착한 뒤부터 6, 12, 24, 48시간에 자가조 절진통장치 약물의 주입 용량, 통증의 정도 및 오심의 정도 를 같은 방식으로 측정, 기록하였다.

모든 자료는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 통계분석 은 환자의 나이, 체중, 신장, 수술 시간, remifentanil 주입시 간, remifentanil의 주입량, 발관시간, 수술시간, 회복시간 등 은 분산분석을 이용했으며 사후검증으로 Scheffe's test를 이 용하였다. 활력징후, 호기말 sevoflurane 농도 및 BIS 수치는 repeated measures ANOVA test를 이용하였다. VAS 점수와 오심의 정도(VAS)는 Kruskal-Wallis test를 이용하였고, SAS 점수는 chi-square test를 이용하여 비교하였다. 환자의 P값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 모든 통계분석은 StatView statistical software package를 이용



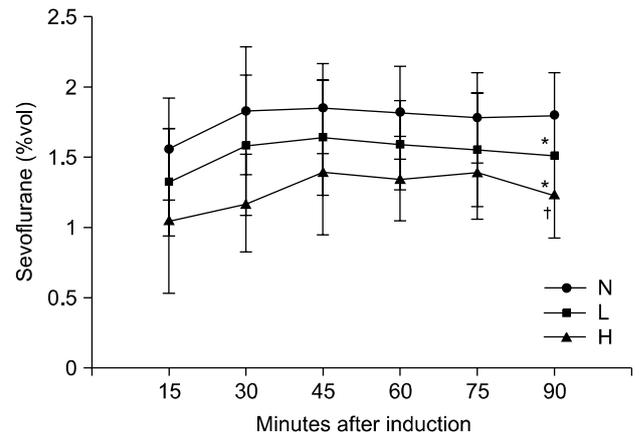
**Fig. 1.** This Figure shows the changes of heart rates during anesthesia. The heart rates of L and H groups are significantly lower than those of N group. Values are mean ± SD. N group: normal saline, L group: TCI remifentanil 1 ng/ml, H group: TCI remifentanil 3 ng/ml. \*P < 0.05 compared to N group.

하였다.

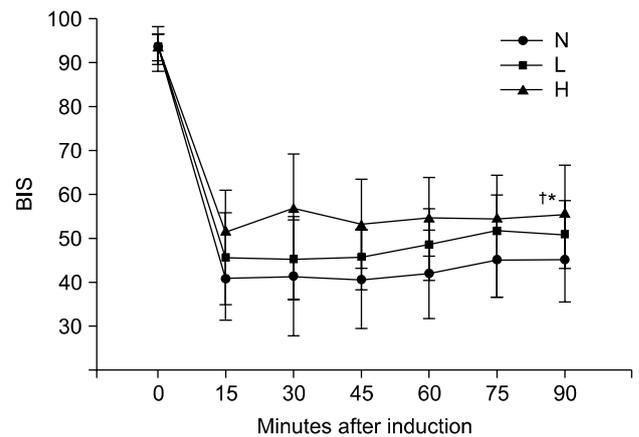
**결 과**

각 군당 20명 씩 60명의 환자들 중 N군에서 한 명, L군 에서 한 명, 그리고 H군에서 두 명이 심한 오심으로 24시간 까지만 연구 진행이 가능하였다.

술 중 활력징후는 세 군에서 큰 차이가 없었으나 심박동



**Fig. 2.** This Figure shows the changes of sevoflurane during anesthesia. The concentration of sevoflurane of H group is significantly lower than that of N and L groups. The concentration of sevoflurane of L group is significantly lower than that of N group. Values are mean ± SD. N group: normal saline, L group: TCI remifentanil 1 ng/ml, H group: TCI remifentanil 3 ng/ml. \*P < 0.05 compared to N group, †P < 0.05 compared to L group.



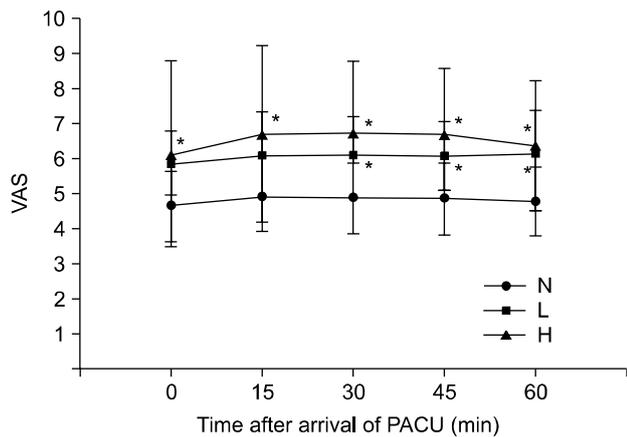
**Fig. 3.** This Figure shows the changes of BIS during anesthesia. The BIS of H group is significantly higher than that of N and L group during anesthesia. Values are mean ± SD. N group: normal saline, L group: TCI remifentanil 1 ng/ml, H group: TCI remifentanil 3 ng/ml. \*P < 0.05 compared to N group, †P < 0.05 compared to L group. BIS: Bispectral index.

수만이 L군과 H군에서 N군에 비해 유의하게 낮은 수치를 보였다(Fig. 1). 그러나 atropine의 투여는 L군과 H군에서 각각 한 명에게만 투여되었다. 호기말이산화탄소분압은 세 군

**Table 3.** Anesthetic Characteristics, Postoperative PCA Use, and Postoperative Antiemetic Use

	N group (n = 20)	L group (n = 20)	H group (n = 20)
Duration of remifentanil infusion (min)	0	155.2 ± 51.8	162.6 ± 51.6
Remifentanil dose (μg)	0	380.8 ± 171.1	1,168.4 ± 448*
Extubation time (s)	527 ± 166	388 ± 151 <sup>†</sup>	353 ± 119 <sup>†</sup>
Recovery time (min)	51.3 ± 13.5	48.0 ± 15.8	47.3 ± 14.8
PCA dose in PACU	1.95 ± 0.91	2.4 ± 0.82	2.47 ± 0.94
SAS in PACU (number of 3, 4 / number of 5, 6)	97/3	93/7	89/11 <sup>†</sup>
Antiemetics (number of patient)	0/20	3/20	6/20 <sup>†</sup>

Times (extubation, recovery) are defined from sevoflurane and remifentanil discontinuations. Values are Mean ± SD, or the number of patients. N group: normal saline, L group: TCI remifentanil 1 ng/ml, H group: TCI remifentanil 3 ng/ml. \*P < 0.05 compared to L group, <sup>†</sup>P < 0.05 compared to N group. PACU: Postanesthetic care unit; PCA: Patient-controlled analgesia; SAS: Sedation-agitation scale.



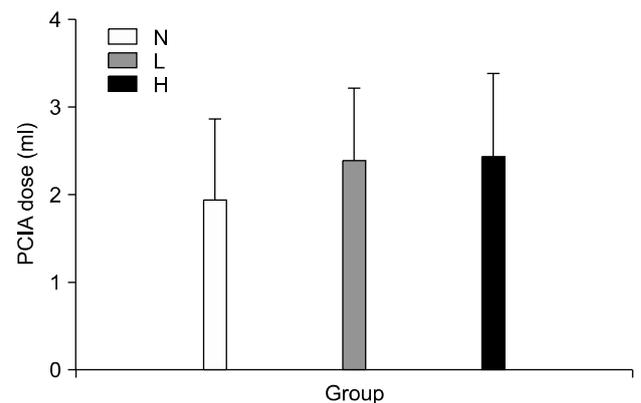
**Fig. 4.** This Figure shows the visual analog scale (VAS) scores of each group at PACU. The VAS scores of H group are significantly higher than those of N group at PACU. The VAS scores of L group are significantly higher than those of N group at 30, 45, and 60 minutes after arrival of PACU. Values are mean ± SD. N group: normal saline, L group: TCI remifentanil 1 ng/ml, H group: TCI remifentanil 3 ng/ml. \*P < 0.05 compared to N group. PACU: Postanesthetic care unit.

간에 유의한 차이가 없었으나 호기말 sevoflurane 농도는 마취 중 L군과 H군에서 N군에 비해 유의하게 낮은 수치를 보였고 H군과 L군 비교 시에도 H군이 L군에 비해 유의하게 낮은 수치를 보였다(Fig. 2). 반면에 BIS 수치는 마취 중 계속 H군에서 L군과 N군보다 유의하게 높은 수치를 보였다(Fig. 3).

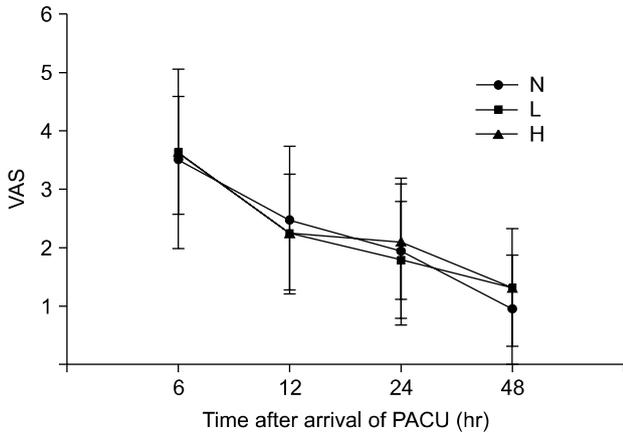
발관시간은 N군이 527 ± 166초, L군이 388 ± 151초, H군이 353 ± 119초로 L군과 H군이 N군에 비해 유의하게 짧았다. Remifentanil의 총 주입량은 L군이 380.8 ± 171.1 μg인데 비해 H군에서는 1,168.4 ± 448.0 μg으로 3배 이상 많았다(Table 3).

회복실에서의 활력징후는 세 군 간에 유의한 차이는 없었다. 회복실에서의 SAS 수치 상 환자들은 모두 3-6점을 받아 질문에 협조가 가능한 상태였으나 N군에 비해 H군에서 통계적으로 유의하게 5, 6점을 더 많이 받아 흥분된 상태를 보였다(Table 3). VAS 수치는 회복실에 머무는 60분 동안 계속 H군이 N군보다 유의하게 높은 수치를 보였고 L군에서도 발관 후 30분, 45분, 60분에서 N군보다 유의하게 높은 VAS 수치를 보였다(Fig. 4). 그러나 회복실에서의 자가조절진통장치의 약물 주입량은 N군이 1.95 ± 0.91 ml, L군은 2.4 ± 0.82 ml, 그리고 H군은 2.47 ± 0.94 ml로 유의한 차이가 없었다(Fig. 5). 오심의 정도도 발관 후 회복실에서 유의한 차이가 없었다.

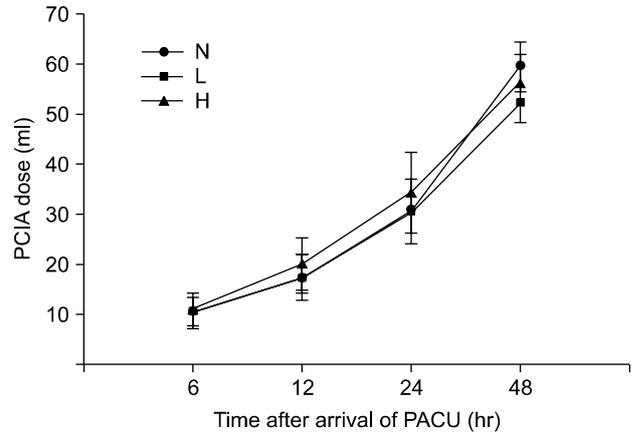
병실에서의 VAS 수치(Fig. 6), 자가조절진통장치 약물의 주입량(Fig. 7) 및 오심의 정도는 세 군 간에 유의한 차이가 없었으나 추가적인 항 구토제를 투여 받은 경우가 N군에서는 한 명도 없었고 L군에서는 세 명, H군에서는 여섯 명이 있었다(Table 3).



**Fig. 5.** This Figure shows the infused PCA dose of each groups at PACU. There are no significant differences among the groups. Values are mean ± SD. N group: normal saline, L group: TCI remifentanil 1 ng/ml, H group: TCI remifentanil 3 ng/ml. PACU: Postanesthetic care unit, PCA: Patient-controlled analgesia.



**Fig. 6.** This Figure shows the visual analog scale (VAS) scores of each groups at the ward. There are no significant differences among the groups. Values are mean  $\pm$  SD. N group: normal saline, L group: TCI remifentanyl 1 ng/ml, H group: TCI remifentanyl 3 ng/ml. PACU: Postanesthetic care unit.



**Fig. 7.** This Figure shows the infused PCA dose of each groups at a ward. There are no significant differences among the groups. Values are mean  $\pm$  SD. N group: normal saline, L group: TCI remifentanyl 1 ng/ml, H group: TCI remifentanyl 3 ng/ml. PACU: Postanesthetic care unit, PCA: Patient-controlled analgesia.

**고 찰**

이 연구는 술 중 remifentanyl의 사용이 술 후 통증에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행하였다. Remifentanyl의 수술 중 사용이 수술 후 통증을 증가시키는데 대해서 이견이 있다. 직장과 결장수술을 받은 환자의 경우 수술 중 remifentanyl의 투여량이 클수록 수술 후 첫 24시간 동안 통증 정도가 보다 더 강하게 나타났고 통증조절을 위한 morphine의 요구량 역시 증가하였다는 보고가 있다.<sup>4)</sup> 반면에 자원자들을 대상으로 3시간 동안 remifentanyl을 지속 투여한 후 전 기적 통증유발 실험을 시행한 결과 remifentanyl 투여가 통증을 증가시키지 않았다는 보고가 있으며,<sup>10)</sup> 또한 부인과 수술을 받는 환자에서 sevoflurane 마취 시 remifentanyl 투여군과 비투여군 간에 수술 후 morphine의 투여량은 두 군에서 차이를 보이지 않았다는 보고도 있다.<sup>11)</sup>

아편유사제에 대한 내성은 용량 의존적이라고 알려져 있는데<sup>12)</sup> 동물 실험에서도 척수강 내에 투여한 morphine 주입이 항침해수용에 대하여 용량 의존적으로 내성을 유발하는 것으로 밝혀졌다.<sup>13)</sup> 또한 수컷 Sprague-Dawley 흰쥐를 이용한 실험에서 통증 정도를 일정하게 유지하기 위해 alfentanil을 50% 증가시킬 필요가 있는 시점이 첫 alfentanil 투여 용량이 높은 군에서 더 빨리 나타났다는 보고가 있다.<sup>14)</sup> 이는 아편유사제에 대한 내성이 주입 용량이 증가함에 따라 발생 시간도 빨라진다는 보고와 일치한다.<sup>15)</sup> 본 연구에서 H군과 L군 사이의 회복실에서의 VAS는 유의한 차이를 보이지 않았으나 아편유사제에 대한 내성 발생 시간이 L군에서 H

군보다 30분 늦었다는 점은 용량 증가에 따라 아편유사제 내성 발생 시간이 빨라질 수 있다는 학설을 뒷받침하는 것이다.

그러나 이 연구에서는 회복실에서와는 달리 6시간 후부터 48시간까지 병실에서의 아편유사제 내성의 발생은 볼 수 없었다. Guignard 등의<sup>4)</sup> 실험에서도 발판 후 4시간까지 remifentanyl 투여군에서 높은 VAS 수치를 보여준 것과 유사한 결과를 얻을 수 있었으나 용량에 따라 아편유사제 내성의 발생 기간이 달라질 수 있는 지, 그 발생 기간까지는 측정할 수 없었다.

이 연구에서는 마취 유지를 위해 수술 중 투여하는 sevoflurane 농도를 평균 혈압의 기준값의 20% 내외를 유지하도록 조절하였다. Remifentanyl과 sevoflurane을 함께 사용한 많은 연구에서 sevoflurane 흡입 농도를 혈액학적으로 조절한 경우 sevoflurane의 투여량이 보다 더 감소하였으며, 마취 회복 시간도 상대적으로 짧았다고 보고하고 있다.<sup>16,17)</sup> 본 연구에서도 H군과 L군에 비해 N군에서 sevoflurane의 흡입 농도가 마취 중 계속 높게 측정되었고 그 결과 발판 시간이 N군보다 L군과 H군에서 더 짧았으나 회복 시간은 세 군 간에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 sevoflurane의 흡입 농도차가 통증에 미치는 영향을 배제할 수 없는데 아주 낮은 농도의 흡입마취제가 통증에 미치는 영향에 대해 여러 가지 보고가 발표되어 있으나 아직까지는 논쟁이 되고 있다.<sup>18,23)</sup> 흡입마취제가 통각 역치를 높인다는 보고가 있는 반면,<sup>18,19)</sup> 흡입 마취제가 용량 의존적으로 morphine의 진통 작용을 억제한다는 보고도 있다.<sup>20)</sup> 또 다른 보고에서는 subanesthetic concentration의 흡입마취제가 통증에 미치는

영향이 없다고 보고하였다.<sup>21-23)</sup> 비록 본 연구에서 술 중 sevoflurane의 흡입농도가 각 군 간 유의한 차이를 보였지만 기관 내 튜브를 발관할 때에는 거의 동등한 흡입 농도를 보이므로 잔여 sevoflurane이 본 연구에 미치는 영향은 미미하다고 생각할 수 있다.

반면 BIS 수치는 H군에서 N군과 L군에 비해 유의하게 높은 수치를 보였는데 이는 remifentanil의 투여가 sevoflurane과 propofol로 마취할 때 BIS 수치에 영향을 미치지 않는다는 이전 보고와 일치하는 결과라고 할 수 있다.<sup>24-26)</sup> Propofol과 remifentanil을 이용한 전정맥마취에서 BIS 값을 기준으로 주입농도를 조절한 결과 propofol과 함께 투여한 저 용량 및 중간 용량의 remifentanil이 BIS 측정에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있다.<sup>24)</sup> 또한 소아에서 sevoflurane 마취 시 기관내삽관 목적으로 투여한 remifentanil이 BIS 수치에 영향을 미치지 않는다는 보고도 있으며,<sup>25)</sup> 경막외 자가조절진통을 시행한 위부분절제술 환자에서 sevoflurane과 함께 투여한 remifentanil의 지속 투여가 BIS 측정값에 영향을 미치지 않았다는 보고도 있다.<sup>26)</sup>

술 후 통증에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 아편유사제 사용에 의한 내성 발생 뿐 만이 아니라 통각과민도 큰 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다. 통각과민은 크게 침해수용 유발 통각과민과 약물 유발 통각과민으로 분류할 수 있다. 침해수용 유발 통각과민은 수술한 조직과 신경의 손상으로 인한 결과라고 알려져 있는데,<sup>27)</sup> 본 연구에서는 복강경 수술을 제외한 부인과 수술, 즉 전 자궁 절제술, 난소 종양 제거술만을 대상으로 하였으므로 각 군 간의 조직과 신경 손상의 차이는 미미하다고 생각된다. 약물 유발 통각과민은 아편유사제 사용 시 내성 발생 못지않게 간과할 수 없는 현상으로 내성이 진통 효능의 소실이라고 한다면 통각과민은 pronociception mechanism의 활성화로 통증에 대한 감각이 비정상적으로 높아져 있는 것을 말한다. 이 연구에서 H군과 L군에서 N군보다 회복실에서의 VAS 수치가 유의하게 높은 결과를 보인 것은 아편유사제의 내성 뿐 만이 아니라 침해수용성 통각과민도 관여하였을 가능성이 있으나 이 두 가지를 구별하지는 못하였다. 통각과민의 신뢰할 만한 공식적인 측정 방법으로는 Quantitative sensory testing (QST)이 유일하며, QST는 VAS나 아편유사제 요구량과의 상관관계가 약한 것으로 알려져 있다.<sup>27-29)</sup> 따라서 이들의 구별과 어느 현상이 수술 후 통증에 더 큰 영향을 미치는 지 등을 알기 위해서는 앞으로 다른 연구가 시행되어야 한다고 생각한다.

한편, 아편유사제로 인한 내성과 통각과민은 주 기전이 유사한 것으로 알려져 있는데 크게 세 기전이 관여한다고 한다. 첫 째, 주로 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체가 활성화되어 발생하는데, 이는 아편유사제와 연관이 있다.<sup>3)</sup> 둘

째, 통각과민 물질인 spinal dynorphin의 방출인데 이는 직접적으로 통각과민을 유발한다고 알려져 있다.<sup>30)</sup> 셋째, rostral ventromedial medulla 내에 있는 opioid-sensitive on-cells를 통한 descending spinal facilitation이 관여한다고 알려져 있다.<sup>31)</sup> 이러한 기전을 바탕으로 최근에는 수술 후 발생할 수 있는 통각과민이나 아편유사제 내성으로 발생하는 통증을 조절할 수 있는 방법들이 보고되고 있다. 수술 전부터 아편유사제를 투여하는 경우 수술 후 통각과민이 감소하였다는 보고가 있으며,<sup>27)</sup> NMDA 수용체 길항제인 ketamine을 투여하여 통증을 감소시켰다는 보고도 있다.<sup>32)</sup> 수술 중에 고용량의 remifentanil을 사용할 때, 수술기 48시간동안 소 용량의 ketamine을 투여함으로써 수술 후 통각과민을 성공적으로 억제하였다는 보고도 있는데, 이 연구에서는 급성 통증을 호전시킬 뿐만이 아니라 수술 후 아편유사제의 요구량도 감소시켰다고 보고하였다.<sup>33)</sup>

술 후 발생할 수 있는 통각과민과 아편유사제의 내성은 통증 경험을 증가시킨다. 이는 환자의 통각을 계속적으로 자극하여 환자의 스트레스, 면역, 그리고 조직 영양에도 악영향을 미치며 이러한 영향은 결국 더 많은 합병증, 운동 제한, 그리고 입원기간의 연장 등으로 이어지게 된다. 또한 더 큰 통증은 더 많은 진통제, 특히 아편유사제를 요구하게 되고 이로 인한 부작용도 많아진다. 그 중 아편유사제로 인한 통각과민이나 내성은 약물 용량을 적정하기 어렵게 만들므로 수술 후 급성 통증을 위한 용량-반응 곡선을 이용하여 아편유사제 용량을 적정하는 것이 추천된다.<sup>34)</sup> 이러한 수술 후 발생할 수 있는 비정상적인 통증은 만성 통증에도 영향을 미칠 수 있는데 술 후 만성 통증에 관여하는 인자로 알려진 것은 신경 손상과 술 후 초기의 지속적으로 증가된 통증이다.<sup>35)</sup> 따라서 수술 후 통각과민과 아편유사제의 내성으로 발생한 비정상적으로 증가된 통증의 진단, 예방 및 치료는 술 후 급성 및 만성 통증을 호전시킬 수 있다.

이 연구 결과 세 군 간에 회복실에서의 VAS에는 유의한 차이가 있었다. 자가조절진통장치를 통한 약물 투여량에는 세 군 간에 유의한 차이가 없었으나 H군에서  $2.47 \pm 0.94$  ml, L군에서  $2.4 \pm 0.82$  ml가 투여되어  $1.95 \pm 0.91$  ml가 투여된 N군보다 많은 양이 투여되었다. 이는 회복실에서 환자들이 마취에서 완전히 회복되었고, PCA 사용에 대해 교육된 마취간호사들이 일시 투여량을 주입한다고 하더라도 환자들의 통증에 대한 반응만으로 이를 시행하기에는 어려움이 있었기 때문인 것으로 생각된다. 회복실에서 SAS를 통해 환자의 마취에서의 회복상태를 측정된 결과 N군에 비해 H군에서 통계적으로 유의하게 흥분상태를 나타내는 경우가 많았다. 이런 흥분 상태를 보이는 원인이 통각과민이나 급성 내성으로 인한 증가된 통증 때문인 지, 혹은 remifentanil의 빠른 작용소실에 의한 일시적인 현상인 지는

감별할 수 없었다.

병실에서의 VAS 수치와 자가조절진통장치를 통한 약물 투여량에는 유의한 차이가 없었다. 회복실에서의 VAS와 자가조절진통장치의 사용은 교육된 간호사에 의해 시행되어 졌으나 병실에서의 자가조절진통장치의 사용은 환자와 환자의 보호자, 그리고 주위 환경의 특수성 등으로 인하여 그 측정이 부정확할 수 있다. 그 외에도 VAS 측정이 주관적인 통증의 정도를 객관화하기 힘든 것도 원인이 될 수 있다.

Remifentanil과 같은 아편유사제 사용 후 나타날 수 있는 급성 내성 및 통각과민 증상을 진단하기 위해서는 QST와 같은 보다 객관화된 통증 측정 방법을 통해 이루어져야 하고, 만약에 그것이 진단되는 경우 적절한 관리가 필요하다. 또한 급성 내성 및 통각과민 증상이 술 후 몇 시간까지 나타날 수 있는 지에 관한 연구가 시행되어 적절한 술 후 통증 관리 기간을 규명하는 것도 필요할 것으로 생각된다.

부인과 수술에서 전신마취하의 remifentanil의 사용은 회복실에 머무는 60분 동안 술 후 통증을 증가시킨다는 결과를 도출할 수 있었다. 또한, H군은 L군보다 주입된 remifentanil의 용량이 약 3배 더 많은데, N군보다 유의하게 높은 통증이 H군에서 L군보다 30분 더 빨리 나타난다는 것도 알 수 있었다. 이는 회복실에서 주입된 morphine sulfate를 포함하는 자가조절진통장치의 약물이 세 군 간에 유의한 차이 없이 주입되었으면서도 VAS는 유의하게 N군보다 L군과 H군에서 높게 나타난다는 점에서 아편유사제 내성이 발생한 것으로 추정된다.

결론적으로 sevoflurane을 이용한 부인과 수술에서 remifentanil의 수술 중 사용은 술 후 통증을 증가시키며 이는 농도 의존적으로 빨리 발생할 수 있다. 따라서 sevoflurane을 이용한 마취 시 remifentanil의 사용은 신중하게 결정되어야 하고 사용 시에는 내성 및 통각과민으로 증가된 술 후 통증 발생을 예방 및 치료하는 노력을 아끼지 말아야 한다.

### 참 고 문 헌

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ: Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97: 534-40.
2. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM: Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409-23.
3. Simonnet G, Rivat C: Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003; 14: 1-7.
4. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al: Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93: 409-17.

5. Vinik HR, Kissin I: Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg* 1998; 86: 1307-11.
6. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M: Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003; 106: 49-57.
7. Thompson JP, Rowbotham DJ: Remifentanil--an opioid for the 21st century. *Br J Anaesth* 1996; 76: 341-3.
8. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
9. Riker RR, Fraser GL, Cox PM: Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994; 22: 433-40.
10. Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG: The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers. *Anesth Analg* 2002; 94: 1223-8.
11. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M: No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 866-9.
12. Gardmark M, Ekblom M, Bouw R, Hammarlund-Udenaes M: Quantification of effect delay and acute tolerance development to morphine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 1061-7.
13. Saito Y, Kaneko M, Kirihara Y, Sakura S, Kosaka Y: Interaction of intrathecally infused morphine and lidocaine in rats (part II): effects on the development of tolerance to morphine. *Anesthesiology* 1998; 89: 1464-70.
14. Kissin I, Lee SS, Arthur GR, Bradley EL Jr: Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth Analg* 1996; 83: 600-5.
15. Fennessy MR, Rattray JF: Cardiovascular effects of intravenous morphine in the anaesthetized rat. *Eur J Pharmacol* 1971; 14: 1-8.
16. van Delden PG, Houweling PL, Bencini AF, Ephraim EP, Frietman RC, van Niekerk J, et al: Remifentanil-sevoflurane anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: comparison of three dose regimens. *Anaesthesia* 2002; 57: 212-7.
17. Breslin DS, Reid JE, Mirakhor RK, Hayes AH, McBrien ME: Sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia supplemented with remifentanil: effect on recovery and cognitive function. *Anaesthesia* 2001; 56: 114-9.
18. Dundee JW, Love WJ: Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. XIV: Effects of subnarcotic concentrations of methoxyflurane. *Br J Anaesth* 1953; 35: 301-4.
19. Siker ES, Wolfson B, Ciccarelli HE, Telan RA: Effect of subanesthetic concentrations of halothane and methoxyflurane on pain threshold in conscious volunteers. *Anesthesiology* 1967; 28: 337-42.
20. Goto T, Marota JJ, Crosby G: Volatile anaesthetics antagonize nitrous oxide and morphine-induced analgesia in the rat. *Br J Anaesth* 1996; 76: 702-6.
21. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, et al: Alterations in pain threshold and psychomotor response

- associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993; 70: 684-6.
22. Roth D, Petersen-Felix S, Bak P, Arendt-Nielsen L, Fischer M, Bjerring P, et al: Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by evoked potentials. *Br J Anaesth* 1996; 76: 38-42.
  23. Galinkin JL, Janiszewski D, Young CJ, Klapka JM, Klock PA, Coalson DW, et al: Subjective, psychomotor, cognitive, and analgesic effects of subanesthetic concentrations of sevoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1997; 87: 1082-8.
  24. Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, Kurowski I, Brandon EL: Low and moderate remifentanil infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2007; 104: 325-31.
  25. Weber F, Fussel U, Gruber M, Hobbhahn J: The use of remifentanil for intubation in paediatric patients during sevoflurane anaesthesia guided by bispectral index (BIS) monitoring. *Anaesthesia* 2003; 58: 749-55.
  26. Ryu SH, Lee DW, Kwon JY: The effect of remifentanil with sevoflurane in subtotal gastrectomy patients with patient controlled epidural analgesia. *Korean J Anesthesiol* 2007; 53: 35-41.
  27. Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Crul BJ, Arendt-Nielsen L: Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology* 2003; 98: 1214-22.
  28. Wilder-Smith OH: Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Prog Brain Res* 2000; 129: 505-24.
  29. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA: Multiple session experimental pain measurement. *Pain* 1996; 67: 327-33.
  30. Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Malan TP Jr, Porreca F: Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin. *Pain* 2001; 92: 5-9.
  31. Gebhart GF: Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27: 729-37.
  32. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H: Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 813-20.
  33. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al: Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103: 147-55.
  34. Tverskoy M, Oren M, Dashkovsky I, Kissin I: Alfentanil dose-response relationships for relief of postoperative pain. *Anesth Analg* 1996; 83: 387-93.
  35. Macrae WA: Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87: 88-98.