지주막하강내 Morphine 주입 후 발생한 중추신경계 억제 임상적 보고

이화여자대학교 의과대학 마취과학교실

김 치 효 · 김 경 한 · 이 춘 희

= Abstract =

Clinical Observation of the CNS Depression following Intrathecal Injection of Morphine

Chi Hyo Kim, M.D., Kyung Han Kim, M.D. and Choon Hi Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

It had been demonstrated that injection of small doses of morphine into the subarachnoid space produces potent analgesia without signs of central nervous system depression.

Recently, however, we have had experience with 3 cases of central nervous system depression after intrathecal injection of morphine.

Small doses of morphine (two cases; 2 mg, one case; 1 mg in 1.0% tetracaine with 1:1000 epinephrine 0.2 ml) were given intrathecally to 3 patients undergoing surgical procedures.

Approximately 6 or 7 hours after administration of the local anesthetic with morphine intrathecally, slow respiration, sleepiness and pinpoint pupils, signs of central nervous system depression, developed.

Afterwards, intravenous naloxone and doxapram were given with immediate reversal of all symptoms without sequelae.

However, the safe dose of intrathecal morphine has yet to be defined in further study.

서 론

Opiate는 오래전부터 널리 사용되어 왔음에도 불구하고 이 약물의 작용기전에 대해서는 최근에야 밝혀지기 시작하였다. 1974년부터 opiate 작용과 비슷한 작용효과를 가진 내인성 신경전달체계(endogenous neurotransmitter system)가 알려졌다. 수년간 이러한 체계가 존재할 것이라는 가정이 있었으나 신경말단에 위치하는 stereospecific binding site인 opiate 수납체의 발견은 이러한 체계발견의 첫걸음이 되었다.

Opiate 약물에 대한 관심속에서 opiate 약물과 그 유도체들이 생성되었고 이들은 structure effort(구조력)에 의해 agonist, antagonist, agonist antagonist의 3등급으로 분류되었다. 정밀한 약물구조와 작용과의 관계

(structure-activity relationship) 및 특이성을 가진 agonist로 인해 약리학자들은 opiate가 특이한 인지장소(recognition site)와 결합하거나 혹은 수납체에 결합함으로써 생물학적인 효과를 나타낼수 있다고 생각하게 되었다.

Opiate 수납체에 관한 생각은 1972년 Collier¹⁾에 의해 제안되었고 1973년 Snyder 및 Pert²⁾, Terenius³⁾, Simmon 등⁴⁾이 각각 인간과 쥐의 뇌조직에서 opiate 수납체를 발견했다고 보고하였다. 1976년 Snyder 등⁵⁾은 자동방사선사진을 이용하여 쥐의 뇌속에서 강력한 opiate agonist인 [3H]diprenomorphine을 이용하여 opiate 수용체의 위치를 확인하였다. 또한 opiate 수용체는 주로 뇌조직에서는 locus coeruleus에 척수에서는 교양물질에 밀집되었다고 보고 하였다. Yaksh와 Rudy⁶⁾, Snyder 등⁷⁾은 척수의 후각에 분포되어 있는

opiate 수납제에 morphine 이 직접 작용하여 통증을 제거시킴으로써 선택적 척수진통작용(selective spinal analgesia)을 일으켰다는 동물실험보고를 발표하였다. 그후 Wang 등^{8,9)}과 Samii 등¹⁰⁾은 위의 동물실험보고를 기초로 하여 각각 0.5 mg~1 mg 과 2 mg 의 morphine 을 지주막하강내에 주입하여 운동장애 없는 지속적이면서도 우수한 진통효과를 보았고 중추신경계 억제증상은 없었다고 보고하였다. Scott 등¹¹⁾은 경막외강내로 pethidine 50~100 mg 을 주입한 후 Glynn 등¹²⁾, Davies 등¹³⁾, Liolios 등¹⁴⁾은 지주막하강내로 morphine 을 각각 3~5 mg, 1 mg, 15 mg 을 주입한 후 호흡억제, pinpoint pupil 등의 중추신경계 억제증상을 경험했다고 보고했다. 그러나 현재까지 국내에서는 경막외강이나 지주막하강내에 소량의 morphine 을 주입한후 중추신경계 억제증상이 나타났다고 보고한 예는 없었다.

저자는 이화여자대학교 의과대학 마취과학고실에서 시행한 척추마취시 tetracaine 과 함께 morphine HCl 을 2예에서는 2 mg, 1예에서는 1 mg 을 지주막하강내에 주입한후 약 6시간내지 7시간 후에 수면 및 pinpoint pupil, 호흡억제증상이 나타나 즉시 naloxone 과 doxapram 을 정맥주사하여 극적인 효과를 보았기에 이를 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바입니다.

중 례

중 례 1.

77세 여자 환자로 좌측 대퇴경부골절로 고관절 치환술을 받기 위해 입원하였다. 이학적소견과 혈액, 뇨, 전해질 및 간기능검사 소견상 특기할 사항은 없었으나 심전도상에서 완전 좌각블록의 소견을 나타냈다. 수술

Fig. 1. Anesthesia Record of case 1.

전 2일간 하루 120 mg씩 phenobarbital 을 경구투여 받았다. 마취 한시간전에 diazepam 10 mg 과 atropine sulfate 0.5 mg 을 근육주사 하였다(Table 1). 수술실에서 마취 시작전부터 지속적인 심전도 감시하에 마스크로 산소를 흡입시키면서 척추마취를 시행하였는데 이때 수축기혈압은 180 mmHg, 확장기혈압은 100 mmHg 이고 맥박은 분당 72회, 호흡은 분당 약 20회였다. 척추마취 시행은 그림 1 에 보는 바와 같으며 국소마취제로 tetracaine 12 mg, morphine 2 mg, 1:1000 epinephrine 0.2 ml 를 혼합하여 지주막하강내에 주입한후 척추마취부위는 제 6 흉추정도였다. 마취후 20분경에 혈압이 서서히 하강하여 90/60 mmHg 로 되어

ephedrine 10 mg 을 정맥주사한 후 혈압이 120/70mm-Hg 정도로 상승하여 수술을 시작하였으나 수차에 걸처서 혈압이 하강하여 ephedrine 및 effortil 을 각각 40 mg 과 5 mg 을 필요시 정맥주사하고 solu-cortef 을 전부 500 mg 정맥주사하여 혈압을 유지하면서 수술은 총 2시간 55분 걸렸으며 마취 총시간은 3시간 30분으로 회복실로 옮겨졌다(Fig. 1). 수술중 실혈량은 1070 ml, 전혈수혈량은 1000 ml 이었고, 노배설량은 총마취 시간 3시간 30분동안 1000 ml 였다. 회복실에서 환자는 의식은 명료하였고 심전도상에서 기외수축(pre-mature ventricular tachycardia)가 나타나기 시작하여 처음 0.5% lidocaine 50 mg 을 정맥주사후 35분에 다시

Table 1. Anesthesia Note

	Case I	Case II	Case III
Sex, Age	F, 77	M, 64	M, 48
Diagnosis	femur neck fracture, left	bladder tumor	femur neck fracture, right
Operation	endoprosthesis	cystoscopy & fulguration	hip nailing
Vital signs			
BP(mmHg)	160/90	150/90	130/80
PR(/min)	72	74	85
RR(/min)	16	16	16
Physical exam.			
lungs	clear breathing sound	clear breathing sound	clear breathing sound
Heart	regular heart beats	regular heart beats	regular heart beats
Lab. findings			
C.B.C.	Hgb. 12.3 gm%	11.8	12.0
	Hct. 37%	36	36
Urinalysis	sugar(—)	(—)	(—)
	protein(—)	(—)	(—)
Electrolytes	Na 136 mEq/L	136	not checked
	K 3.8 mEq/L	4.4	not checked
L.F.T.	normal	normal	normal
Chest PA	normal	pulmonary tbc, inactive	normal
E.K.G.	complete LBBB	normal	normal
	incomplete RBBB		
Past history	negative	1. partial cystectomy under general anes.(1 yr ago) 2. radiation Rx (3 months ago)	negative
ASA	1	2	1 E
premedication	diazepam 10 mg atropine 0.5 mg	vistaril 50 mg atropine 0.5 mg	demerol 50 mg vistaril 50 mg atropine 0.5 mg

투여하고 그후는 0.1% lidocaine in 5% dextrose를 점적투여하였으며 기외수축은 소실되었다. 1시간 이상 회복실에서 관찰하던중 마취 5시간후부터 환자는 졸음을 호소하면서 점차 수면상태에 들어갔고 흔들어 깨우면 다시 깨어났으나 의식상태가 혼미해지는 것 같았다. 원인을 규명하기 위해 동맥혈 가스분석, 혈당, 뇨당을 검사하였다. 마취 7시간후 호흡수가 매분 8회로 감소하면서 의식이 소실되었고 이때 동공은 pinpoint pupil이었다. 즉시 기관내삽관을 시행하였고 naloxone 0.4 mg을 정맥주사하였고 30분후 doxapram

Table 2. Fasting Blood Sugar on Operation Day

Time	FBS	UST
4:00 PM	335	卅
4:30 PM	286	+
5:30 PM	291	±
6:15 PM	249	—
7:00 PM	204	—
9:00 PM	109	—

Table 3. Arterial Blood Gas Analysis

Time	pH	PCO ₂	PO ₂	O ₂ Sat.	BE
2:20 PM	7.403	41.0	237.6	99	+1
3:40 PM	7.402	51.0	253	99	+6.4
4:40 PM	7.400	43.0	124	98	+7.5
6:00 PM	7.387	46.3	72	94.2	+2.2

Fig. 2. Recovery Room Record of case 1.

HCl 50 mg 을 정맥주사한 후 의식이 돌아오고, 호흡도 정상으로 돌아와 발관하였으나 점차 다시 수면상태로 들어갔다. 검사한 혈당치는 335 mg%, 뇨당은 (卄) 이어서 5% dextrose 1000cc 에 regular insulin 15 u 을 섞어 정맥내로 점적한 후 혈당치는 정상으로 돌아왔으나 의식상태는 호전되지 않았다 (Table 2, 3). 신경외과 상담결과 Babinski 반사가 양성인 점외에는 정상범위 내였다. 이때 phenobarbital 내지 morphine 의 중독증상으로 간주하여 처음 naloxone 투여 5시간 후 다시 naloxone 0.4 mg, doxapram HCl 50 mg 을 정맥주사하자 즉시 의식이 명료해지면서 호흡수도 증가하였다. 치료결과로 보아 morphine 과 phenobarbital 로 인한 중추신경억제증세가 나타난 것으로 간주하였

다. 그래서 naloxone 1.2 mg 과 doxapram HCl 150 mg 을 8시간 동안에 투여하여 완전히 회복된 후 병실로 옮겼으며 그후 특별한 합병증없이 13일만에 퇴원하게 되었다 (Fig. 2).

증례 2.

48세 여자환자로 우측 대퇴경부골절로 우측 대퇴골 내 고정술을 받기 위해 입원하였고 이학적 소견과 모든 검사소견은 정상범위 내였으며 가족력과 과거력에도 특기할 사항은 없었다 (Table 1). 마취 한시간 전에 전 처치를 하였고 척추마취시 tetracaine 13 mg, morphine 2 mg, 1:1000 epinephrine 0.2 cc 을 지주막하강내에 주입한 후 척추마취부위는 제10흉추였다. 수술은 2

공도 정상크기로 돌아왔다. 그후 doxapram HCl 50 mg 을 정맥주사하자 혈압이 올라가면서 환자가 두통과 오심, 구토를 유발하여 혈압이 높은 경우 doxapram HCl 은 사용해서는 안된다는 것을 다시 한번 확인하게 되었다. 환자는 그후 더 이상의 치료없이 완전히 회복되었고 7일만에 무사히 퇴원하였다(Fig. 4).

고 안

1971년 Goldstein 에 의해 생쥐의 뇌조직에서 morphine 과 같은 성질을 가진 levophanol 을 이용하여 opiate 수납체를 발견하려는 노력이 시작되었고 1973년 Snyder 와 Pert²⁾, Terenius³⁾, Simmon 등⁴⁾이 각각 radioactive ligand binding 방법으로 opiate 수납체를 인간과 쥐에서 증명하였다.

1976년 Snyder 등⁵⁾은 자동방사선사진으로 opiate 수납체를 쥐의 뇌조직과 척수에서 확인하였다. 이 opiate 수납체는 뇌조직내에서는 locus coeruleus 와 척수의 교양물질(substantia gelatinosa)에 가장 밀접해 있고 그 외 candate-putamen, amygdala 와 periventricular gray matter 에 많이 분포해 있다고 발표했다. 중추신 경계를 제외한 말초조직에서는 guinea pig 의 회장내 의 장근층과 생쥐의 수정관 두곳에만 있는 것으로 알려져 있다.

Yaksh⁶⁾은 척수의 교양물질에서 opiate 수납체가 발견된후 쥐에서 morphine 과 fentanyl 등을 지주막하강내에 주입하여 naloxone 에 의해 길항되는 진통효과를 보았다고 발표하였다.

Melzack 등¹⁵⁾은 사람에서 경막의강내에 주입한 morphine 이 수막을 통과 하여 후각의 교양물질에 직접 작용하여 신경전달의 촉진, 확대, 통합을 제거함으로써 동통의 정상전달과정을 방해한다고 추측하였다. 사람에서 소량의 morphine 이나 pethidine 을 지주막하강내와 경막의강내에 주입하여 동통을 제거하는데 좋은 효과를 보았다는 많은 보고가 있다^{8-10, 16)}.

Behar 등¹⁶⁾은 10명의 암환자에게 morphine 2 mg 과 5% glucose 나 생리식염수 10 ml 를 혼합하여 경막의강내에 주입하여 6~24시간의 진통효과를 보았고 이들중 교감신경장단, 체온, 측각, 감각소실, 운동장애, 중추신경억제증세를 나타낸 사람은 없었다고 보고하였다.

Wang 등⁹⁾은 8명의 암환자에게 morphine 0.5~1.0 mg 과 생리식염수를 섞어 지주막 하강내에 주입한후 우수한 진통효과를 보았으나 수면, 호흡억제 증세나 다른 행동의 변화를 나타낸 사람은 없었다고 보고하

였다.

Samii 등¹⁰⁾도 1% morphine 20 mg 과 15% dextrose 를 섞어서 지주막하강내에 주입한 후 감각소실, 운동장애, 심박수, 혈압, 호흡수의 변화가 없이 좋은 진통효과를 얻었다고 보고하였다.

Magora 등¹⁷⁾도 morphine 2~3 mg 을 경막의강내에 주입시 80%에서 진통효과를 보았으며 체온근, 측각, 감각소실이나 운동, 호흡, 혈액학적 장애를 나타낸 사람은 한 사람도 없었다고 보고하였다.

국내에서도 소량의 morphine(1.5~5 mg)을 경막의강내로 주입한후 만족할만한 진통효과를 보았다는 문 등¹⁸⁾, 우등¹⁹⁾, 김등²⁰⁾, 석등²¹⁾, 황등²²⁾의 보고가 있었으나 중추신경계 억제증 상같은 부작용은 없었다고 보고하였다.

Lioliou 등¹⁴⁾은 morphine 15 mg (0.75 ml)과 10% dextrose 1.5 ml 를 지주막하강내에 주입하고 나서 7시간후에 알고 느린 호흡이 나타났다고 하였고, Glynn 등¹²⁾은 두명의 환자에게 morphine 3 mg 과 5 mg 을 지주막하강내에 주입한 후 각각 6시간, 11시간후에 호흡수의 감소를 보고하였다.

Davies 등¹³⁾도 morphine 1 mg 과 0.5% bupivacaine 4 ml 를 지주막하강내에 주입하고 나서 약 10시간 경과 후부터 호흡수의 감소내지는 무호흡을 나타냈다고 보고하였다. 이들은 호흡기계작용의에도 서맥¹³⁾, 저혈압¹⁴⁾, pinpoint pupil^{13, 14)}을 나타내었다.

Cousin 등³⁾은 pethidine 100 mg 을 경막의강내로 준 두명의 환자에서는 5~15분간의 일시적인 경미한 수면효과가 나타나서 naloxone 을 정맥주사한 후 즉시 회복되었다고 보고하였다.

Scott 등¹¹⁾은 pethidine 50~100 mg 을 경막의강내로 준 두명의 환자에서 30분후 호흡감소내지는 무호흡상태가 되어 naloxone 0.2~0.4 mg 을 정맥주사한 후 즉시 회복되었다고 보고하였다.

본 저자도 3예에서 모두 중추신경계억제, 특히 호흡기능장애가 나타나 Naloxone 을 정맥주사한 후 회복된 점으로 미루어 보아 여러 학자들의 보고와 일치하였다. 특히 중례 3의 경우 중추신경계억제증상이 나타날 것을 염려하여 마취후 매시간 관찰한 바 약 7시간 후부터 환자는 먼저 졸음을 호소하였고 이때 호흡수도 분당 12회로 감소하였으며 동공크기는 pinpoint 이었다. 이때 naloxone 0.4 mg 을 정맥주사하자 환자 스스로 졸음이 사라졌다고 이야기하였고 동공크기도 정상으로 돌아왔다.

morphine 을 지주막하강내로 주입한 후 호흡억제증

상이 나타난 시간은 마취후 약 6시간과 11시간¹²⁾, 7시간¹⁴⁾, 10시간¹³⁾인 점은 본 저자가 경험한 6~7시간과도 일치하였다.

이러한 호흡중추억제증상이 나타난 원인으로는 Glynn 등¹²⁾, Davies 등¹³⁾, Liolios 등¹⁴⁾은 지주막하강내로 주입한 morphine 이 뇌로 전달되면서 나타났다고 추정하였다. Davies 등¹³⁾은 광범위한 동물실험과 초기의 임상실험에서 지주막하강내로 주입한 morphine 이 뇌간이나 high center 로 향한 cephalad 쪽으로 확산될 수 있다는 것을 증명하지는 못했다고 보고하였다. Liolios 등¹⁴⁾은 지주막하강내에 주입한 morphine 이 역류에 의해 뇌실내로 전달됐다고 가정하여 upright position 을 취할 것을 강력히 권고 하였다.

Samii 등¹⁰⁾은 morphine 20 mg 을 지주막하강내에 주입한 후 전혀 중추신경억제증상이 나타나지 않았다는 점은 그들이 환자를 40도정도 upright position 을 유지하도록 한 것과 관련이 있는 것으로 보인다.

Davies 등¹³⁾은 약물을 지주막하강내에 주입한 시간과 호흡억제증상이 나타난 시간사이의 간격은 척수액순환의 작용에 기인하는 것이라고 지적했다. 지주막하강내나 경막외강내에 주입한 약물이 척수액으로부터 어디서 어떻게 제거되는지는 아직 알려져 있지 않다.

Glynn 등¹²⁾은 만약 지주막하강내에 주입한 약물이 주로 맥락막층에서 제거된다면 약물은 호흡중추가 있는 제 4 뇌실을 거쳐야만 맥락막층에 도달하게 되므로 다량약물 주입시는 호흡억제가 나타날 수 있다고 하였다.

아직은 잘 알려져 있지 않은 척수액순환의 기전이 매우 중요한 것으로 생각되며 척수액내에 주입된 약물의 생체대사과정에 대한 증거가 있어야 호흡억제가 오는 정확한 원인을 알아낼 수 있으리라 추측된다. 또한 morphine 이 지주막하강내로 주입시 부작용없이 진통효과만 일으킬 수 있는 안전한 용량기준을 정하는 것이 앞으로 더 연구해야 될 과제라고 생각된다.

결 론

본원에서는 척추마취시 3예에서 tetracaine 과 함께 2예에서는 morphine 2 mg, 1예에서는 1 mg 을 지주막하강내에 주입한 후 약 6시간내지 7시간후 수면, pinpoint pupil, 호흡억제증상을 나타내어 즉시 naloxone 과 doxapram 으로 치료하여 급적인 효과를 보았기에 이를 보고하는 바입니다.

참 고 문 헌

- 1) Collier HOJ: *In pharmacology and the future of man*. G. H. Acheson Ed. vol. 1 1972, p65
- 2) Pert CB, Snyder: *Opiate receptor demonstration in nervous tissue*. Science 179:1011, 1973
- 3) Terenius L: *Characteristics of the "receptor" for narcotics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain*. Acta Pharmacol Toxicol 32:377, 1973
- 4) Simon EJ, Hiller JM, Edelman I: *Stereospecific binding of the protein narcotic analgesics 3H-etorphine to rat brain homogenate*. Proc Natl Acad Sci USA 70:1947, 1973
- 5) Pert CB, Kuhar MJ, Snyder SH: *Opiate receptor; auto radiographic localization in rat brain*. Proc Natl Acad Sci USA 73:3729, 1976
- 6) Yaksh TL, Rudy TA: *Analgesia Mediated by a direct spinal action of narcotics*. Science 192:1357, 1976
- 7) Snyder: *Opiate receptors in the brain*. N Engl J Med 296:266, 1977
- 8) Wang K: *Analgesic effect of intrathecally administered morphine*. Regional Anesth 2:3, 1977
- 9) Wang JK, Nauss LA, Thomas JE: *Pain relief by intrathecally applied morphine in man*. Anesthesiology 50:149, 1979
- 10) Samii K, Feret J, Harati A, Viars P: *Selective spinal analgesia*. Lancet 1:1142, 1979
- 11) Scott DB, McClure: *Selective epidural analgesia*. Lancet 1:1410, 1979
- 12) Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Wilson PR, Grahm JR: *Spinal narcotics and respiratory depression*. Lancet 2:356, 1979
- 13) Davies GK, Tolhurst CL: *CNS depression from intrathecal morphine*. Anesthesiology 52:280, 1980
- 14) Liolios A, Andersen FH: *Selective spinal analgesia*. Lancet 2:357, 1979
- 15) Melzack R, Wall PD: *Pain mechanism: A new*

- theory. Science* 150:971, 1965
- 16) Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT: *Epidural morphine in treatment of pain. Lancet* 10:527, 1979
 - 17) Magora F, Olshwang D, Eimerl D, Shorr J, Katzenelson R, Cortev S, Davidson JT: *Observation of extradural morphine analgesia in various pain condition. Br J Anesth* 52:247, 1980
 - 18) 문광진, 황경호, 전용애, 박압, 김성열 : 미량의 *morphine* 과 국마제의 혼주의 의한 수술 진통효과에 대한 임상적 고찰. 대한마취과학회지 13: 119, 1980
 - 19) 우남식, 이희천, 오홍근 : 경막의 *morphine* 주입이 수술 제통 및 동맥혈중 기체분압에 미치는 영향. 대한마취과학회지 13:128, 1980
 - 20) 김명숙, 윤주식, 김미연, 김교상, 김홍대, 김영석, 박동호, 김완식 : 지속적 경막의 *morphine* 에 의한 압성 동통 치료 경험. 대한마취과학회지 13: 135, 1980
 - 21) 석민호, 김지영, 차영덕, 김홍대, 박동호, 김완식 : 경막의 *morphine* 에 의한 동통관리. 대한마취과학회지 13:410, 1980
 - 22) 황경호, 문광진, 전용애, 박압, 김성열 : 추궁절제 술시 소량의 *morphine* 과 국마제를 혼주한 경막의 마취 및 수술 진통 효과. 대한마취과학회지 13: 415, 1980
 - 23) Cousin MJ, Mather LE, Glynn CJ, Wilson PR, Graham JR: *Selective analgesia. Lancet* 1: 1141, 1979