슬관절경 시술후 관절강내에 주입한 Bupivacaine과 Morphine이 술후 통증에 미치는 영향

동아대학교 의과대학 마취과학교실

이 창 열 · 정 찬 종 · 채 기 영

= Abstract =

The Effects of Intraarticular Bupivacaine and Morphine on Postoperative pain After Knee Arthroscopy

Chang Yeol Lee, M.D., Chan Jong Chung, M.D. and Ki Young Chae, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Dong-A University, Pusan, Korea

Background: An effective control of postoperative pain may contribute to success of day-case surgery. After knee arthroscopy, local anesthetics was injected into the knee joint to reduce postoperative pain, but results were variable and the duration of action may be short. The recent reports have suggested that intraarticular morphine would provide more effective and longer acting analgesia than expected from the same dose given systemically.

Methods: A randomized, controlled study was conducted in patients undergoing elective knee arthroscopy under general anesthesia to assess the analgesic effect of intraarticular bupivacaine and morphine, either alone or in combination. Patients in group I(n=20) received 20 ml of normal saline as a control; patients in group II(n=20) received 20 ml of 0.25% bupivacaine; patients in group III(n=20) received 5 mg of morphine in 20ml of normal saline; patients in IV(n=20) received a combination of 5 mg of morphine and 50 mg of bupivacaine in 20 ml of normal saline. All the drugs were injected intraarticularly. Postoperative pain was assessed using the VAS at 1, 2, 4, 8, 12, and 24h after the intraarticular injection. Whenever patients want supplemental analgesia, 90 mg of diclofenac(dicknol[®]) was injected intramuscularly and then the need for supplemental analgesia was recorded.

Results: Patients in groups III and IV had significantly lower pain scores than those in groups I and II. There was no significant difference in the pain scores or analgesics requirements between groups III and IV.

Conclusions: We conclude that intraarticular morphine(5 mg) significantly reduces postoperative pain following knee arthroscopy and there is no significant advantage of combining bupivacaine with morphine. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 975~980)

Key Words: Analgesia: postoperative. Anatomy: knee; intraarticular. Anesthetics, intravenous: morphine. Anesthetics, local: bupivacaine.

서 론

슬관절경하 수술을 받은 환자들의 수술 통증 관리하는 입원 기간을 단축시키고 환자의 운동성의 제한을 해소시켜 주기 위해 중요하다. 국소마취제를 직접 관절강내에 주입하곤 하였으나 그 효과가 일정하지 않고 작용 시간이 짧기 때문에 통증 해소를 위해 관절강내 국소마취제를 자주 주입해 주어야 하는 불편함이 있었다. 관절강내 등의 말초 조직에서 아편제 수용체의 존재가 면역조직학적¹⁾으로, 기능적²⁾으로 증명됨으로 인해 수술직후 슬관절강내에 마약제제를 소량 주입하여 관절내의 아편제 수용체를 활성화시킴으로써 비교적 장시간이고 효과적인 진통효과를 얻을 수 있음이 여러 저자들에 의해 증명되었다^{3,4)}. 국소마취제나 마약제제를 전신적으로 투여하거나 지주막하강 또는 경막외강에 투여하는 것보다 관절강내 직접 그 약물들을 투여하는 방법이 더 간편하고, 더 효과적이고, 부작용이 적기 때문에 널리 시행되어 오고 있다. 슬관절경하 수술직후 관절강내에 투여하는 약물로는 bupivacaine과 morphine 등이 주로 사용되는데 bupivacaine은 진통효과의 발현이 빠른 장점이 있으나 지속시간이 짧은 단점이 있고, morphine은 발현이 늦지만 지속시간이 긴 장점이 있다⁵⁾.

본 연구에서는 수술 후 즉시 관절강내에 bupivacaine 단독이나, morphine 단독 혹은 이 두 약제의 혼합물을 투여함으로써 각각의 약물이 갖는 장점이 부각되고, 단점이 보완될 수 있는 가를 보고자 하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 슬관절경하 수술을 받은 건강한 (ASA I, II) 남,여 환자 80명을 선택하였고 환자의 동의를 얻은 경우에만 대상으로 하였으며 수술후 배액낭(Hemo-Vac[®])을 거치하게 된 경우는 연구대상에서 제외하였다.

모든 환자에게 마취 전투약으로 diazepam 0.1 mg/kg를 경구로 투여하였고 glycopyrrolate 0.004 mg/kg, nalbuphine 0.1 mg/kg, ranitidine 0.15 mg/kg를 근주하였다. 마취유도는 thiopental 5 mg/kg, succinylcholine 1 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 하였으며, 마취

유지는 enflurane 1.5~2.0 vol%, N₂O와 O₂(2L : 2L)로 하였고 근육이완제로는 pancuronium bromide 0.07 mg/kg을 사용하였다.

수술직후 대상 환자를 20명씩 무작위로 네 군으로 나누어 생리적 식염수 20 ml(I 군, 대조군), 0.5% bupivacaine 10 ml(II 군), morphine 5 mg(III 군) 혹은 0.5% plain bupivacaine 10 ml와 morphine 5 mg(IV 군)을 관절강내 투여하였는데, II, III 및 IV 군에서는 생리적 식염수를 사용하여 총용량이 20 ml 되도록 하였다. 수술이 끝난 직후 관절강내로 지정된 약물을 투여하였으며, 그후 즉시 모든 흡입마취제를 끊고 자발호흡이 살아나면 pyridostigmine 0.3 mg/kg, glycopyrrolate 0.004 mg/kg을 정주하였다. 모든 환자는 수술 1시간까지 회복실에서 관찰한 후 일반 병실로 전실하였다.

수술 통증 평가는 visual analogue scale(VAS)을 이용하여 통증이 전혀 없는 경우를 0으로 하고 상상할 수 없는 가장 극심한 통증을 10으로 하였고, 수술후 통증의 정도를 0에서 10까지의 수치를 눈금으로 표시한 자에 표시하도록 술전에 환자에게 설명하였다. 통증의 평가는 투약후 1, 2, 4, 8, 12 및 24 시간에 환자에게 직접 물어 통증의 정도를 VAS로 표시하게 하였고 수술 초기에 통증의 정도를 자의로 표시하지 못하는 경우는 대상에서 제외하였다. 수술 진통제는 diclofenac(dickno[®])으로 한정하였고 환자가 견딜 수 없는 통증을 호소할 때는 언제든지 1 앰플(90 mg)을 근주하도록 하였다. 또한 진통제의 사용 여부와 총 투여한 진통제의 양을 위와 같은 시간 간격으로 조사하였다.

모든 측정치는 평균±표준편차 또는 빈도로 표시하였고, 통계처리는 환자의 신체적 변수와 수술 시간을 ANOVA로, VAS에 대한 평가는 Kruskal-Wallis test와 Mann-Whitney U test(Bonferroni 수정)로, 진통제 사용 빈도는 χ^2 -test로 하였으며, $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자들의 나이, 체중, 신장, 및 수술시간과 종류에 각 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

VAS평가상 bupivacaine을 사용한 II 군에서는 I 군에 비해 첫 2시간은 낮은 점수를, 4시간 이후에는

Table 1. Demographic and Clinical Data

	Group			
	I	II	III	IV
Sex(M/F)	11/9	14/6	12/8	12/8
Age(yr)	35.2 ± 11.5	29.2 ± 10.0	32.8 ± 12.1	37.8 ± 13.0
Weight(kg)	63.9 ± 11.4	66.5 ± 8.6	66.2 ± 8.3	66.3 ± 9.8
Height(cm)	162.9 ± 7.7	168.5 ± 7.2	167.7 ± 7.6	263.7 ± 10.4
Operation name(diagnostic/menisectomy)	14/6	12/8	11/9	12/8
Operation time(min)	81.5 ± 30.4	55.4 ± 22.2	64.0 ± 37.7	63.0 ± 41.0

Fig. 1. Visual analogue scores(VAS)(mean ± S.D.) at various times(1, 2, 4, 8, 12, 24hour) after arthroscopy expressed by multiple bars(*: $p < 0.05$ Group I vs II, III or IV. \$: $p < 0.05$ Group II vs III or IV).

높은 점수를 보였지만 통계적으로 유의한 차이가 보이지 않았다. Morphine을 사용한 III 군에서는 전 시간대에 걸쳐 대조군에 비해 유의있게 낮은 점수를 나타내었고, II 군에 비해 4시간 이후 유의한 낮은 점수를 나타내었다($p < 0.05$). Bupivacaine과 morphine을 사용한 IV 군은 대조군에 비해서는 첫 4시간까지 유의한 낮은 점수를, II 군에 비해서 4, 8, 24 시간에 유의한 낮은 점수를 나타내었고 morphine을 단독 사용한 III 군과 비교시 두 군간에 차이를 보이지 않았다(Fig 1).

시간 간격에 따라 살펴본 진통제 투여는 I 군에서 수술 후 4시간까지 20명의 환자중 절반인 10명이, II 군에서는 술 후 1시간부터 12시간에 이를 동안 20명

중 7명이, III 군에서는 20명 중 한명 만이, IV 군에서는 진통제를 필요로 했던 환자가 한명도 없었으며, 첫 24시간까지 진통제를 사용한 환자의 수는 III, IV군에서 I, II군 보다 유의하게 적었다($p < 0.05$ Fig 2).

고 찰

슬관절경하 수술법이 개발된 이래 환자에게 고통스러움을 줄 뿐아니라 환자의 운동성을 감소시키고 회복도 지연시키는 술 후 통증을 관리하기 위해 다양한 방법들이 시도되어 왔다.

Fig. 2. The number of patients not requiring supplemental analgesia postoperatively at various times expressed by multiple bars. Grouping are same as shown in Table 1.

관절강내에 국소마취제 혹은 아편양제제를 투여하는 방법은 종래의 진통제 정맥주사, 근육주사법보다 진통효과가 균일하고 지속시간이 길어 우수한 것으로 알려져 있고, 국소마취제나 아편양제제 등을 지주막하강 또는 경막외강에 투여하는 것보다는 요저류, 저혈압, 호흡저하, 오심, 구토, 소양증 등의 부작용이 없고 시술자체가 간단할 뿐 아니라 안전하다는 잇점이 있는 것으로 나타나 있다.

국소마취제는 신경막에 작용하여 활동전압의 생성과 진행을 차단함으로써 진통효과를 나타낸다. 관절강내에 투여한 bupivacaine은 비교적 지질에 잘 녹기 때문에 작용 발현시간이 빠르고 쉽게 혈관내로 흡수되어 대사되기 때문에 작용시간이 길지 않은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 생리적 식염수를 투여한 군은 약물 투여후 1시간에 가장 높은 VAS를 보이다가 점차 VAS가 감소한 반면에, bupivacaine 투여군은 약물 투여후 4시간까지는 중 정도의 진통효과를 보였으나 이후에는 오히려 대조군보다 높은 VAS를 기록하여 진통효과가 부적절함을 보였다. 이것은 bupivacaine의 약효 소멸로 인해 새삼스럽게 급격한 통증을 느끼게 되는 일종의 반동현상(rebound phenomenon)이 아닌가 추측된다.

아편양제제의 진통효과는 아편제수용체를 통해 나타나는데 이 수용체는 medullary dorsal root ganglion

에 있는 nerve cell body에서 합성되어 신경수초를 따라 말초로 이동된다^{3,6)}. 슬관절내에 morphine을 주입하면 진통효과는 늦게 나타나지만 오래도록 지속되며, 또 우수하다는 사실이 밝혀졌다. 관절강내에 투여한 morphine의 효과발현이 늦고 지속적으로 나타나는 이유는 아래와 같이 설명되고 있다. 첫째, 국소적으로 주입된 아편양제제는 항염증효과를 나타내는데 이것은 아편양제제가 구심성신경 말단에서 흥분성 신경전달 물질인 substance P의 분비와 bradykinin의 생성을 억제하고 백혈구의 활동을 억제하며 혈관이 혈관 밖으로 이동하는 것을 방해하여 수술 후 염증반응으로 인한 통증을 차단해 주기 때문이며^{7,8)} 둘째, morphine은 친수성이며 지방용해도가 낮기 때문에 활막의 통과가 늦고 혈관내로의 흡수도 늦어 대사가 지연되기 때문이다⁹⁾. 본 연구에서는 morphine이 투여된 III 군과 IV 군은 전체 측정기간 동안 지속적으로 낮은 VAS를 보였고, 진통제 투여를 기준으로 조사한 진통효과도 I 군에서 10명, II 군에서 7명이었던데 비해 III 군에서 1명, IV 군에서는 없었던 것으로 나타났다. 따라서 어떤 형태로든 morphine이 투여되었던 군이 대조군과 bupivacaine 단독 투여군에 비해 상대적으로 우수한 진통효과를 보인 것으로 나타났고 이것은 여러 저자들의 보고^{10,11)}와 일치하는 것이다.

따라서 약효 발현시간이 늦지만 약효가 오래 지속되는 morphine의 장·단점과 발현은 빠르지만 지속시간이 짧은 bupivacaine의 장·단점은 서로 상반되는 데 착안하여 이 두 약물을 혼합 투여함으로써 각 약물의 단점을 보완하고 장점을 부각시키려는 연구가 여러 저자들이 의해 시도되었다^{10,11)}. Stein등⁴⁾은 morphine의 최대 효과의 발현 시간이 3~6시간으로 보고하였고, 많은 연구에서 다양한 용량으로 관절강내 morphine을 사용해 왔지만, 고용량의 morphine사용의 추가적인 효과는 증명하지 못하였다^{4,5,11)}. 하지만 진통의 강도는 morphine의 용량에 의존하며 그 효과는 opioid 길항제에 의해 역전(reversal)되어 진다¹¹⁾. 본 연구에서 morphine사용군이 대부분 술후 1시간 이후부터 통증을 호소하지 않은 것은 이러한 이유 때문이지 않는가 추측된다. 또 한가지 흡입마취제의 잔류효과로 인해 대부분의 환자는 술후 초기에 VAS의 신빙성이 떨어진다고 여겨진다. 우연하게도 초기에 통증을 호소하며 진통제를 요구한 몇몇 환자들은 이후에 그 당시 통증을 기억하지 못하였고 진통제의 요구사실 조차 부정하였다.

Joshi등¹⁰⁾은 두 약물을 혼합 투여해도 각 약물의 단점이 보완되고 장점이 부각되지 않은 것으로 보고하였고, Khoury등¹²⁾은 효과가 있다고 보고하였다. 이와 조¹³⁾는 척추마취하에서 두 약물을 관절강내에 단독 혹은 혼합투여한 연구에서 비록 척추마취의 효과로 인해 bupivacaine의 장점인 진통효과 발현의 신속성은 알 수 없었지만 관절강내에 약물 투여 5시간 후부터는 bupivacaine 투여군에서 현저히 진통효과가 소실되었고 morphine과 혼합 투여도 morphine 단독 투여에 비해 뚜렷한 잇점이 없었기에 슬관절경하 수술후 통증관리에 bupivacaine은 부적절하며 bupivacaine을 혼합해서 사용할 필요가 없다고 주장하였다.

본 연구에서는 morphine 단독 투여군과 morphine과 bupivacaine의 혼합 투여군은 약물 투여후 8시간까지는 두 군에서 모두 우수한 진통 효과를 보였고, 24시간 동안 두 군간에 VAS는 유의한 차이가 없었다. 이후의 시간대에서는 morphine 단독 투여군은 VAS가 대조군에 비해 유의하게 낮았지만, 혼합 투여군은 약물 투여후 8시간 이후에 가서는 대조군의 VAS와 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과가 나타난 이유는 여러 가지로 분석할 수 있으나

추정되는 것은 bupivacaine 단독 투여군에서와 같은 일종의 반동현상과 VAS의 주관성에 의한 편차로 생각된다.

따라서 본 연구 결과로 보면 전신마취하 슬관절경 수술후 관절강내에 morphine 5 mg을 단독 투여하는 것이 bupivacaine을 단독 투여한 경우보다 지속적인 진통작용을 보였으며 진통발현의 차이를 보이지 않았다. 그리고 morphine과 bupivacaine의 혼합 투여는 morphine 단독 투여보다 추가적인 잇점을 보여주지 못하였다. 향후 더욱 많은 환자를 대상으로 더 포괄적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Bartho L, Stein C, Herz A: Involvement of capsaicin-sensitive neurones in hyperalgesia and enhanced opioid antinociception in inflammation. *Haynyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990; 342: 666-70.
- Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A: Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 5935-9.
- Dalsgaard J, Seven F, Palle J: Low dose intraarticular morphine analgesia in day case knee arthroscopy: A randomized double blinded prospective study. *Pain* 1994; 56: 151-4.
- Stein C, Comisel K, Halmerl F, Yassouridis A, Herz A, Peter K, et al: Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991; 325: 1123-6.
- Dickstein R, Raja SN, Johnson C: Comparison of intraarticular bupivacaine and morphine for analgesia following arthroscopic knee surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: A767.
- Basbaum AI, Levine JD: Opiate analgesia: How central is a peripheral target? *N Engl J Med* 1991; 325: 1168-9.
- Gyires K, Budavari I, Furst S, Molnar I: Morphine inhibits the carrageenan-induced oedema and the chemoluminescence of leucocytes stimulated by zymosan. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 100-4.
- Stein C, Millan MJ, Shippenberg TS, Peter K, Herz A: Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation: Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 1269-75.

9. Jaffe JH, Martin WR: Opioid analgesics and antagonists: the pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. New York, Pergamon. 1990, pp485-521.
 10. Joshi GP, McCarroll SM, O'Brien TM, Lenane P: Intraarticular analgesia following knee arthroscopy. *Anesth Analg* 1993; 76: 333-6.
 11. Heard SO, Edwards WT, Ferrari D, Hamma D, Wong PD, Liland A, et al: Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 1992; 74: 822-6.
 12. Khoury GF, Chen ACN, Garland DE, Stein C: Intraarticular morphine, bupivacaine, and morphine/bupivacaine for pain control after knee videoarthroscopy. *Anesthesiology* 1992; 77: 263-6.
 13. 이상철, 조현성: 슬관절 관절경 수술후 관절내에 투여한 Bupivacaine과 Morphine의 진통효과. *대한마취과학회지* 1995; 28: 228-33.
-