선행진통법: 국소 마취하 성인 편도절제술시 수술 전 투여한 Tiaprofenic Acid의 술후 제통 효과에 대한 관찰

고려대학교 의과대학 마취과학교실

이 일 욱

= Abstract =

Comparison of Preoperative with Postoperative Tiaprofenic Acid on Pain after Adult Local Tonsillectomy

Il Ok Lee, M.D.

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

Background: The aim of this study was to compare the pre-emptive effect of preoperative with postoperative tiaprofenic acid in adult local tonsillectomy.

Methods: We compared in forty adults the effect of preoperative with postoperative tiaprofenic acid on pain after tonsillectomy in a double-blind, randomized study, which was approved by the Ethics Committee. Informed consents were obtained. Patients were allocated randomly to receive a tiaprofenic acid (200 mg) intravenously either before (n=20) or immediately after (n=20) surgery. Postoperative pain was rated by self-rating visual analog scale for the first 24 hours. Tiaprofenic acid (200 mg) was given when patient complained pain. Time to the first analgesic administration, total requirement of analgesics for 48 hours and the first time of swallowing 100 ml water were checked.

Results: Postoperative 1 hour pain score of the preoperative group was significantly lower than postoperative groups ($p < 0.05$). Times to the first analgesic administration, the total requirement of analgesics for 48 hours and the times of the first swallowing of 100 ml water were not significantly different between the two groups.

Conclusions: Preoperative intravenous tiaprofenic acid (200 mg) in adult local tonsillectomy was effective on the reducing the intensity of the postoperative pain only 1 hour after operation. The use of preoperative tiaprofenic acid in adult local tonsillectomy was associated with a more calm recovery. The results of this study do not support the theory of preemptive analgesia. (*Korean J Anesthesiol* 1998; 35: 745~750)

Key Words: Analgesics, intravenous: tiaprofenic acid. Pain, postoperative: pre-emptive analgesia. Surgery, otolaryngologic: tonsillectomy.

논문접수일 : 1998년 4월 20일

책임저자 : 이일욱, 경기도 안산시 고잔동 516, 고려대학교 부속 안산병원 마취과, 우편번호: 425-020

Tel: 0345-412-5295, 5289, Fax: 0345-412-5659, E-mail: iloklee@edunet.kmec.net

서 론

최근에 발표된 보고에 의하면,^{1,2)} 수술 등 조직 손상은 신경계의 두가지 반응을 야기시킨다고 한다. 말초 감각과 중추 감각이 그 두 반응이다. 이러한 반응은 수술 후 이상 통증을 유발한다. 수술 후 통증에 대한 병태생리학적 기전은 염증성과 신경병증성 통증이라고 한다. 염증성 통증은 말초 조직의 손상에 의하여, 신경병증성 통증은 신경 조직의 병변에 의한다고 하며, 염증성 통증에서 통증의 민감도가 과민 됨을 볼 수 있다고 한다. 이는 비스테로이드성 항염증약물, 국소 마취제, 아편양제제 등을 각각 쓰거나 혹은 병용하여 쓰으로써 예방된다. 그 중 비스테로이드성 항염증약물은 cyclooxygenase를 방해하여 prostaglandin의 형성을 저지함으로써 이 말초 감각의 생성을 예방할 수 있다고 한다.³⁾

성인에서 편도 절제술은 대부분 수술실 안에서 앉은 자세로 국소 마취 하에서 시행되게 된다.⁴⁾ 수술 후 회복실에서 출혈 및 수술 부위의 부종으로 인한 통증 등을 유발할 수 있다.⁵⁾ 이 때 쓰이는 진통제는 아편양제제, 비스테로이드성 항염증약물 등이 있다.⁶⁾ Tiaprofenic acid와 같은 비스테로이드성 항염증약물은 항염, 진통 효과를 나타내어 염증성 통증의 초기 치료에 효과가 있는 반면에⁷⁾ 혈소판 기능을 억제하여 출혈을 증가시킨다.⁸⁾

선행 진통법(pre-emptive analgesia, 이하 선행 진통법이라 함)이란 아직 그 용어의 사용에 논란의 여지가 있으나, 수술이 시작되기 전에 미리 진통을 위한 처치를 함으로써 수술 후 지속되는 통증을 감소시키는 방법이다.⁹⁾ 이 연구의 목적은 국소 마취 하에 편도 절제술을 시행 받는 성인 환자에게 비스테로이드성 항염증약물인 tiaprofenic acid를 수술 전, 혹은 수술 직후에 투여함으로써 수술 후 통증을 임상적으로 의미있게 감소시킬 수 있는 가, 수술 후 출혈 등의 합병증을 유발하는가 혹은 실제로 회복에 대한 영향을 알아보기 위한 것이다.

대상 및 방법

국소 마취 하에 편도 절제술을 받을 미국마취과학회 신체분류 등급 1에 해당하는 남녀 성인 환자

40명을 대상으로 하였다. 현재 또는 과거력상 응고장애(수술전 시행한 임상 검사 결과 bleeding time, prothrombin time, partial thromboplastin time, platelet count 등이 비정상인 경우), 비스테로이드성 항염증약물에 알레르기 소견이 있는 환자는 제외하였다. 대상 환자들은 수술 전에 적어도 8시간 이상 금식하게 하였다. 모든 환자는 수술 전 방문하여 수술 후 시각적 아날로그 통증 눈금(visual analog scale, 이하 VAS라 함: 10 cm 선의 0쪽은 "통증 없음"으로, 10쪽은 "가장 극심한 통증"으로 10 cm의 자를 이용하여 상응하는 곳의 길이를 점수로 표시함)을 이용한 통증 평가, 수술 후 통증 관리를 위한 진통제의 투여가 환자의 필요에 따라(P. R. N) 처방된다는 내용에 대하여 설명한 후 동의를 얻었다. 본 연구는 병원 내의 임상 연구 윤리 위원회의 심의를 거친 후 시행되었다.

수술 30분전에 glycopyrrolate를 0.2 mg 근주하였고, 국소마취제로 1% lidocaine과 1:100,000 epinephrine을 섞어서 편도 크기에 따라 수술자 임의로 15 ml 내외 편도 부위에 주입하였다. 혈관 내로 주입되는 것을 예방하기 위하여 주입시 자주 확인하면서 시행하도록 하였다.

수술 당일 관찰자는 같은 모양의 주사기를 이용하여 tiaprofenic acid(Surgam®, 한독약품) 200 mg를 준비하였다. 임의로 나누어 이중맹검으로 tiaprofenic acid를 수술실에 도착한 직후에(수술 시작 때 까지 15~20분 소요됨, 수술전 투여군, 20명), 혹은 수술이 끝난 직후에(수술 후 투여군, 20명) 정주 하였다. 환자가 어떠한 군에 속하는지 이들 군에 대하여 관찰자, 간호사, 환자, 및 수술자가 모르도록 하였다. 모든 환자의 수술은 동일한 한 사람의 수술자가 시행하도록 하였다. 회복실에서 구역, 구토, 졸음, 어지러움, 출혈 등의 발생 여부를 관찰하였다. 통증의 정도를 수술 후 1시간, 3시간, 그 후부터 매 3시간마다 수술 후 24시간까지 측정하였다. 수술 후 VAS가 5 이상이거나 환자가 원할 경우 tiaprofenic acid를 200 mg 근주하였다. 수술 후 통증에 대한 관찰 결과는 수술 후 1시간, 3시간, 그 후 3시간마다 24시간까지의 각각의 VAS 점수, 수술 후 처음으로 진통제를 요구할 때까지의 시간, 그 후 48시간까지의 총량으로 하였다. 수술 후 회복에 대한 효과를 보기 위하여 수술 후 환자 스스로 제일 처음 물 100 ml

를 삼킬 수 있었던 시간에 대하여 문진한 후 기록하였다. 이 때 마시는 물의 양을 일정하게 하기 위하여 병원에서 사용하는 검사물 통(스페시멘컵®, 녹십자의료공업)에 100 ml를 표시하여 주었으며, 조금씩 여러 번이라도 100 ml를 모두 삼킨 시간을 적도록 하였다. 모든 측정치의 비교는 평균±표준편차, 혹은 중앙값(25%~75%의 범위값)으로 하였고 통계처리는 Jandel Scientific사의 Sigmastat(version 1.2)로 하였다. t-test 혹은 Mann-Whitney rank sum test를 시행하였으며, Nominal nonparametric 관찰값은 Chi-square 혹은 Fisher's exact test를 시행하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

두 군사이의 나이, 몸무게, 수술 시간 사이의 차이는 없었다(Table 1). 수술 후 출혈로 인하여 재수

Table 1. Demographic Data of Patients

	Preoperative (n=20)	Postoperative (n=20)
Age(year)	25±5	28±9
Weight(kg)	62±2	63±5
Surgery time(min)	60(50~67)	55(48~60)

Data are expressed as mean±standard deviation or median(25%~75% range). Postoperative: postoperative tiaprofenic acid 200 mg treatment group, Preoperative: preoperative tiaprofenic acid 200 mg treatment group.

Table 2. Postoperative Complications

	Preoperative (n=20)	Postoperative (n=20)
Nausea	2	0
Somnolence	1	1
Dizziness	0	2
Bleeding(reoperation)	1	0

Data are expressed as number of patients. Postoperative: postoperative tiaprofenic acid 200 mg treatment group, Preoperative: preoperative tiaprofenic acid 200 mg treatment group.

술을 받은 경우는 수술전 투여 군에서 1명, 수술후 투여 군에서는 연구 기간 이후 추적 조사 결과 없었다(Table 2).

수술후 1시간에 관찰한 VAS는 수술전 투여 군에서 수술후 투여 군에 비하여 낮았다($p<0.05$)(Fig. 1). 수술후 3시간마다 24시간동안 관찰한 때 VAS에서 두 군사이의 유의한 차이가 없었다. 회복 후부터 제일 처음 진통제를 요구할 때까지의 시간, 수술후 48 시간까지 필요에 의해서 투여된 tiaprofenic acid의

Fig. 1. The visual analog scale score at 1 hour after operation was significantly lower for those subjects who received tiaprofenic acid 200 mg preoperatively than postoperatively. Error bars indicated standard deviation. *: $p<0.05$ vs. postoperative group.

Table 3. Pain-related Variables and Recovery

	Preoperative (n=20)	Postoperative (n=20)
Time to the first analgesic* after operation(hours)	3.5(3~4)	2(1~4)
Total requirement of analgesics* for postoperative 48 hours(mg)	0(0~0)	0(0~350)
Time to the first swallowing 100 ml water(hours)	6.5(2~17)	5(3~13)

Data are expressed as median(25%~75% range). *: tiaprofenic acid administration on demand. Postoperative: postoperative tiaprofenic acid 200 mg treatment group, Preoperative: preoperative tiaprofenic acid 200 mg treatment group.

합, 수술후 제일 처음 물 100 ml를 삼킬 수 있었던 시간에서 두 군사이의 유의한 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

본 실험의 결과, 국소 마취 하에 편도 절제술을 받는 성인 환자에게 tiaprofenic acid 200 mg을 수술 시작 전에 투여한 결과 수술 직후에 투여한 군에 비하여 수술 후 1시간 때의 통증 점수가 낮은 점 이외의 제통 효과는 없음을 알았다. 이는 선행 진통법을 위하여 수술 시작 전에 투여한 tiaprofenic acid의 효과를 볼 수 없었음을 나타내는 것이라 할 수 있다.

“선행 진통법”에 대한 Kissin의 보고에 의하면 최초의 임상 보고는 1913년 Crile에 의한 발표였다고 한다.¹⁰⁾ 그는 부위 마취의 병용이 수술후 통증을 치료하는데 효과가 있다고 발표하였다. 그 후 이 개념은 1983년 Woolf에¹¹⁾ 의하여 선행 진통법이 수술후 통증을 치료하는데 효과가 있다고 다시 주장되었다. 선행 진통법은 중추 감각을 예방하는 목적이 있다. 이러한 중추의 변화는 생리적 통증이 아닌 병리적인 통증을 야기시키며 중추 감각을 예방하기 위하여 선행 진통법이 임상적으로 여러 가지 시행되었다.^{12,13)} 수술 전에 진통을 위한 처치를 한 경우와 그렇지 않은 경우를 비교하는 것은 넓은 의미의 선행 진통 효과를 비교하는 것인 반면에 단순히 수술전, 혹은 수술 직후에 진통을 위한 처치를 한 후에 비교하는 것은 좁은 의미의 선행 진통이라 할 수 있다고 한다.⁹⁾ 아직 그 정의에 대하여도 통일이 이루어지지 않았을 뿐더러, 선행 진통이란 수술 전에 예방적으로 진통 처치를 한 경우에 국한하자는 의견도 있다.⁹⁾ 본 연구는 편도 절제술 받는 성인 환자가 tiaprofenic acid 200 mg을 수술 시작 전에 투여한 군과 수술 직후에 투여한 군을 비교한 선행 진통법의 후자에 해당하는 방법을 이용하였다.

선행 진통 효과를 보기 위한 임상 실험들의 서로 다른 결과에 대한 요인들 중에 수술 자체의 요인도 있다고 한다.⁹⁾ 수술자, 수술 종류, 수술 시간 등의¹⁴⁾ 관여될 수 있는 요인들을 되도록 단일화하는 것이 좋은 방법이라고 할 수 있다. 편도 절제 수술 방법에 따라 수술 후 통증의 정도가 다르다고 한다.¹⁵⁾ 본 연구는 동일한 사람의 이비인후과 의사로 하여

금 시행하도록 한 편도 절제술을 관찰하였다. 방법은 국소 마취제인 lidocaine과 epinephrine의 혼합액을 절개 전에 편도 크기에 따라 일정량 주입하였고, 지혈은 bipolar electrodes(Erbe Elektromedizin®, Erbotom T400C, Germany)를 이용하였다. 또한 이 편도 절제술은 1시간 내외의 강도 높은 유해 자극이고⁵⁾ 수술 후 감염 통증이 심한 수술이라고 생각하였기 때문이다.¹⁶⁾

성인의 편도 절제술은 국소 마취로도 충분히 시행될 수 있기 때문에 외래 마취로도 할 수 있다고 한다.¹⁷⁾ 그러나 수술 후 “안전”에 문제가 될 수 있는 통증, 구토, 발열, 출혈 등의 원인으로 현 실정으로는 평균 3~4일 입원 기간이 필요한 경우가 대부분이다. 수술 후 통증을 치료하기 위한 여러 가지 시도를 보면, 국소 마취제인 0.25% bupivacaine을 절개 전에 편도 주위에 주입¹³⁾ 혹은 0.5% bupivacaine을 절개 전에 편도 주위에 표면 마취,¹⁸⁾ corticosteroids를 국소 마취제와 같이 절개 전에 편도 주위에 주입¹⁹⁾ 등 모두 통증을 조절하지 못하였다. Tiaprofenic acid는 비스테로이드성 항염증약물 중 propionic acid derivative로써 편도염, 인 후두염, 급성 발열 등에 효과적이라는 보고가 있다.⁷⁾ 이는 tiaprofenic acid가 투여 후 상기도 점막에 쉽게 다다를 수 있기 때문이다. 즉, 600 mg 투여후 수술 중 같은 시간에 채취한 혈장 농도와 상기도 조직내 농도를 비교한 결과 혈장에서 12~26 $\mu\text{g/ml}$, 조직에서 3.9~5.4 $\mu\text{g/g}$ 로 투여 후 비강 및 기도 점막으로 통과가 잘 되었다는 것을 알 수 있었다고 한다. 또한 tiaprofenic acid 300 mg 투여후 흡수 반감기(absorption half life)는 0.249 ± 0.1 hour, 혈장 최고 농도는 40.1 ± 13.2 $\mu\text{g/ml}$ 이며,²⁰⁾ 통증을 조절하기 위하여 보통 200 mg씩 하루에 세번 투여한다고 한다.²¹⁾ 본 연구에서 tiaprofenic acid 200 mg을 사용하였다. 그 결과 수술 전에 투여한 경우가 수술 후에 투여한 경우에 비하여 수술 후 1시간 때의 통증 점수가 낮은 점 이외의 수술 후 24시간동안의 통증 점수, 수술 후 진통제를 요구할 때까지의 시간, 수술 후 48시간동안 진통제의 총량은 수술후 투여한 군에 비하여 유의한 차이가 없었다. 수술 후 퇴원할 때까지 진통제를 한 번도 투여하지 않은 경우를 보면, 수술전 투여 군에서 17명, 수술후 투여 군에서 9명이었다.

수술 등의 자극에 의한 통증은 A delta와 C 통각

수용기에서 받아들여지고, 적은 강도의 자극은 A beta 신경 섬유에 의하여 전달되어 순수한 감각으로 받아들여지는 것이 정상이다.¹⁾ 말초 감각과 중추 감각에 의하여 신경에 비정상적인 과민이 일어나면 A delta와 C 통각 수용기가 감각되며 이 상태에서는 적은 강도의 자극으로도 통각 과민 등이 발생하게 된다. 따라서 유해 자극을 받은 부위에 적은 강도의 자극을 준 후 그 양상을 보는 것이 중요하다. 이러한 검사는 수술 후 음료 섭취,²²⁾ 턱을 크게 벌릴 때의 통증의 정도 등이²³⁾ 있다. 본 연구는 이를 위하여 수술 후 처음으로 물 100 ml를 삼킬 수 있었던 시간을 관찰하였다. 수술전 투여 군에서 중앙값 6시간 30분(2~17.3시간, 25~75%의 범위값)으로 수술 후 투여군의 중앙값 5(3~13시간, 25~75%의 범위값)시간에 비하여 유의한 차이가 없었다. 이로써 수술 전 투여가 수술 후 투여 보다 수술 후 통증을 감소시킨다는 선행 진통 효과가 적었음을 알았다.

비스테로이드성 항염증약물의 부작용은 혈소판의 cyclooxygenase를 억제하여 adenosine diphosphate, collagen, epinephrine에 의해 유도되는 혈소판 응집 작용을 억제하는 것이다.²⁴⁾ 본 연구 결과 수술전 투여 군에서 수술 후에 출혈로 인한 재수술을 한 경우가 1명(5%)이었으며 이 환자는 수술 후 6일째 되는 날 재수술하였다. 성인에서 편도 절제술 후 출혈의 빈도는 0.14~3.5%라고 한다.¹⁷⁾ 이 정도의 발생 빈도를 갖는 출혈 여부를 보기 위하여 유의 수준 α 를 0.05, β 오류를 0.2(즉, 검정력 power=0.8)로 할 때, 실험군 사이의 빈도를 두 배(5%와 2.5%)로 가정하고 이를 검증하기 위한 충분한 표본 크기는 900여개 이상이어야 한다(Sigmastat 표본 크기 참조). 따라서 본 연구에서 시행된 마흔 경우의 빈도를 근거로 tiaprofenic acid의 수술 전 혹은 수술 후 투여가 편도 절제술 후 출혈의 빈도에 대하여 결론짓는 것은 위험하다고 생각된다. 또한 수술 후 6시간 이내의 출혈은 전체 출혈 환자 중 75%, 24시간 이내의 출혈은 25%이며 드물게 수술 후 6~7일째에도 나타날 수 있다고 한다는 점을²⁵⁾ 감안한다면 여러 가지 요인이 관여된다는 점을 알 수 있다.

이상으로 편도 절제술을 받은 환자가 tiaprofenic acid 200 mg을 수술 전에 투여한 결과 수술 직후에 투여한 군에 비하여 수술 후 1시간 때의 통증 점수를 낮게 함으로써 조용한 회복이 되었으나, 그 이외

의 수술 후 진통 효과 혹은 회복에 대한 효과는 수술 직후에 투여한 군에 비하여 유의한 차이를 볼 수 없었으므로, 선행 진통 효과가 적었다는 것을 알았다.

참 고 문 헌

1. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
2. Woolf CJ: Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 139-46.
3. Dahl JB, Kehlet H: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe post-operative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66: 703-12.
4. Agren K, Engquist S, Danneman A, Feychting B: Local versus general anaesthesia in tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 1989; 14: 97-100.
5. Husband AD, Davis A: Pain after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 1996; 21: 99-101.
6. Nordbladh I, Ohlander B, Björkman R: Analgesia in tonsillectomy: a double-blind study on pre and post-operative treatment with diclofenac. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 554-8.
7. Mira E, Benazzo M, Galioto P, Crema A, D'Angelo L, Zavattini G: Tiaprofenic acid: levels in plasma and upper airway tissues. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1990; 28: 47-52.
8. Stage J, Jensen JH, Bonding P: Post-tonsillectomy haemorrhage and analgesics. A comparative study of acetylsalicylic acid and paracetamol. *Clin Otolaryngol* 1988; 13: 201-4.
9. Kissin I: Preemptive analgesia: why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9.
10. Cril GW: The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association(shockless operation). *Lancet* 1913; 185: 7-16. In: Kissin I: Preemptive analgesia: why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9.
11. Woolf CJ: Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 308: 686-8.
12. 이일욱: 선행진통법: 소아 편도·아데노이드절제술시 수술 전 혹은 후에 투여한 tiaprofenic acid의 제통 효과 비교. *대한마취과학회지* 1998; 35: 341-7.
13. Molliex S, Haond P, Baylot D, Prades JM, Navez M, Elkhoury Z, et al: Effect of pre- vs postoperative tonsillar infiltration with local anesthetics on postop-

- erative pain after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1210-5.
14. Holthusen H, Eichwede F, Stevens M, Willnow U, Lipfert P: Pre-emptive analgesia: comparison of pre-operative with postoperative caudal block on post-operative pain in children. *Br J Anaesth* 1994; 73: 440-2.
15. Trent CS: Electrocautery versus epinephrine-injection tonsillectomy. *Ear Nose Throat J* 1993; 72: 520-2.
16. Cannon CR: The efficacy of a single dose antibiotic regimen in adults undergoing tonsillectomy. *J Miss State Med Assoc* 1996; 37: 817-21.
17. Pringle MB, Cosford E, Beasley P, Brightwell AP: Day-case tonsillectomy--is it appropriate? *Clin Otolaryngol* 1996; 21: 504-11.
18. Violaris NS, Tuffin JR: Can post-tonsillectomy pain be reduced by topical bupivacaine? Double blind controlled trial. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 592-3.
19. Egeli E, Akkaya S: The effect of peritonsillar corticosteroid infiltration in tonsillectomy. *Auris Nasus Larynx* 1997; 24: 179-83.
20. Pini LA, Bertolotti M, Bergonzini G, Casalgrandi L, Girolodi L, Sternieri E: Pharmacokinetics of tiaprofenic acid after oral administration in fasting patients during and between migraine attacks. *Headache* 1990; 30: 672-5.
21. Jamali F, Russell AS, Lehmann C, Berry BW: Pharmacokinetics of tiaprofenic acid in healthy arthritic subjects. *J Pharm Sci* 1985; 74: 953-6.
22. Kotecha B, O'Leary G, Bradburn J, Darowski M, Gwinnutt CL: Pain relief after tonsillectomy in adults: intramuscular diclofenac and papaveretum compared. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 345-9.
23. Kristensen S, Tveteraas K, Hein P, Poulsen HB, Outzen KE: Relief of pain and trismus in patients treated with naproxen or acetylsalicylic acid after tonsillectomy. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 39-42.
24. 유 빈: 임상에서 비스테로이드성 항염제의 사용. *대한의사협회지* 1998; 41: 69-75.
25. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical anesthesia*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Press. 1996, pp 930-1.