술전 Ketamine 정주의 선행진통 효과

단국대학교 의과대학 마취과학교실 및 *서울대학교 의과대학 마취과학교실

김 동 회 · 이 상 철*

- Abstract -

Preemptive Effect of Preoperative Intravenous Ketamine

Dong Hee Kim, M.D. and Sang Chul Lee, M.D.*

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea;

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

Background: Ketamine is an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist with analgesic properties that may be important in the modulation of central sensitization to nociceptive stimulation. The aim of the present study was to determine if preemptive administration of systemic ketamine decreases postoperative pain when compared with postwound closure administration of ketamine.

Methods: Forty-five patients scheduled for total abdominal hysterectomy were divided into three groups. Before surgical incision, 0.5 mg/kg ketamine was administered alone (group 1, n=15) or followed by ketamine infusion of 10 μ g/kg/min until abdominal closure (group 2, n=15). The other patients were given 0.5 mg/kg of ketamine immediately after abdominal closure (group 3, n=15). Patient-controlled analgesia (PCA) using butorphanol and ketorolac was started after the awakening of patients. Postoperative pain and total infusion doses of the PCA drug were assessed during the 48 hr. period after awakening.

Results: The total infusion dose of the PCA drug was significantly lower in group 1 and 2. No significant intergroup differences were seen in the pain score, sedation score and incidences of side effects.

Conclusions: Preoperative and intraoperative administration of ketamine is more effective in reducing postoperative analgesic requirements than it is when given after operation. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 100~104)

Key Words: Analgesia: patient-controlled (PCA); postoperative; preemptive. Analgesics: ketamine.

서 론

선행진통의 목적은 구심성 유해한 자극들이 척수에 도달하여 중추감작(central sensitization) 혹은 wind-

up 현상이라고 알려진 과흥분상태에 도달하지 않도록 예방하는 것이다.¹⁾ 이러한 선행진통은 술후 통증 치료 효과를 증지시키기 위한 방법으로 많이 이용되고 있다.²⁾ N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체는 windup 현상을 전달하며 장기간의 자극에 대한 세포의 반응을 장시간 강화시키는 역할을 하게 된다.³⁾ 그러므로 NMDA 수용체 길항제인 ketamine은 중추감작을 예방하거나 차단하게 되는데, 특히 ketamine은 0.1~0.5 mg/kg의 적은 용량에서 NMDA수용체를

논문접수일 : 1998년 12월 28일

책임저자 : 김동회, 충남 천안시 안서동 산 29번지
단국대학병원 마취과, 우편번호: 330-714
Tel: 0417-550-6828, Fax: 0417-550-3994

차단하는 능력이 있다.⁴⁾ Roytblat등은⁵⁾ 수술시작 전 전신마취제와 더불어 0.15 mg/kg의 ketamine을 투여하여 수술 후 통증을 감소시켰다. 또한 수술전 ketamine 0.5 mg/kg 투여 후 수술 중 지속적으로 10 µg/kg/min를 투여하는 경우에도 수술 후 0.5 mg/kg투여시에 비하여 술후 진통제 소모량을 40% 감소시킬 수 있었다.⁶⁾

본 연구는 수술 전에 투여한 ketamine과 수술 후에 투여한 ketamine이 술후 통증조절에 미치는 효과를 비교하여 보아 효과적인 선행진통 방법을 알아보기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

미국 마취과학회 신체분류상 1, 2군에 해당되는 20세에서 60세 사이의 전자궁적출술 예정환자 45명을 대상으로 하여 각군 15명씩 세군으로 나누었다. 수술전 본 연구에 대한 취지와 방법을 설명하고 환자에게 서면을 통하여 동의를 받았으며, 통증자가조절기(patient controlled analgesia pump: PCA pump) 사용법과 VAS (visual analogue scale)에 대하여도 설명하였다.

마취전 투약없이 thiopental과 succinylcholine을 이용한 마취유도 후 N₂O-O₂-enflurane을 이용한 전신마취를 실시하였다. 피부절개 직전 1군은 0.5 mg/kg의 ketamine을 정주하고, 2군은 0.5 mg/kg의 ketamine을 정주 후 10 µg/kg/min의 ketamine을 수술 종료시 까지 지속 정주하였으며 3군은 수술 종료 후 ketamine 0.5 mg/kg만을 정주하였다. 수술중 아편양 제제는 사용하지 않았으며 수술 종료후 환자가 각성하면 통증점수를 기록하고, butorphanol 10 mg, ketorolac 240 mg, ondansetron 4 mg과 5% 포도당 용액이 혼합된 총 100 ml용액을 만들어 PCA pump를 통하여 환자에게 연결하였다. 연결 직후 일단 5 ml를 부하량으로 투여한 후 환자가 단추를 누를 때마다 10분의 폐쇄간격으로 1 ml씩 투여되도록 하였고, 환자 각성 후 6, 12, 24, 48시간 동안 투여된 총량을 기록하였다.

환자의 통증은 VAS로 각성후 6, 12, 24, 36, 48시간 마다 기록하였고, 진정 정도는 4 point scale (0; 무증상, 1; 경증, 2; 중간정도, 3; 중증)로 기록하고, 환각증상 발생 여부 및 기타 부작용들도 기록하였다.

모든 측정치는 평균±표준오차(mean±SEM)로 표

시하였고, 각 데이터의 통계분석은 ANOVA, Fisher's exact test와 Student's t-test를 이용하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

각 군 대상 환자의 나이, 체중, 키, 수술시간, 마취 시간, 마취회복 시간(수술 종료에서 환자 의식 각성까지의 시간) 등은 각 군간 유의한 차이가 없었으나, 투여 방법의 차이로 ketamine 총투여 용량은 2군에서 유의하게 많았다(Table 1).

수술 후 48시간 동안 PCA pump를 통하여 투여된 butorphanol과 ketorolac의 용량은 전 시간대에 걸쳐 1, 2군이 3군에 비하여 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$)(Table 2).

VAS로 나타낸 통증점수는 대상군 모두에서 각성 직후를 제외하고는 술후 48시간 동안 3 이하로 유지되어 우수한 진통효과를 보였고, 각 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

각성 직후와 각성 후 1, 2, 6, 12, 24, 48시간대에 각각 측정한 진정점수는 각 군간 유의한 차이가 없

Table 1. Patients' Characteristics

Group	1 (n=15)	2 (n=15)	3 (n=15)
Age (yr)	43.1±1.8	48.1±2.1	45.9±1.0
Weight (kg)	58.1±1.7	53.5±1.0	56.2±1.5
Height (cm)	155.3±4.0	154.3±6.0	158.1±6.4
Duration of surgery (min)	132.4±4.0	128.1±4.0	138.3±3.6
Duration of anesthesia (min)	153.4±3.9	145.1±3.8	155.7±3.9
Recovery time (min)	12.3±0.8	14.1±1.0	13.3±1.2
Total amount of ketamine administered (mg)	28.7±0.8	95.2±2.1*	28.0±1.0

Data are mean±SEM. * $P < 0.05$ vs. other groups, Recovery time means time from end of surgery to awakening of patient, Group 1: preemptive ketamine, Group 2: preemptive and intraoperative ketamine, Group 3: post-wound closure ketamine.

Table 2. Total Infusion dose (mg) of Butorphanol (B) and Ketorolac (K)

Group		1 (n=15)	2 (n=15)	3 (n=15)
6 h	B	1.3±0.1	1.1±0.1	1.8±0.1*
	K	31.2±1.2	26.4±0.8	43.2±1.5*
6~12 h	B	1.0±0.1	0.9±0.1	1.5±0.1*
	K	24.0±0.6	21.6±0.7	36.0±1.0*
12~24 h	B	1.4±0.1	1.2±0.1	2.0±0.1*
	K	33.6±0.8	28.8±0.7	48.0±1.4*
24~36 h	B	1.3±0.1	1.0±0.1	2.1±0.1*
	K	31.2±1.0	24.0±0.9	50.4±2.0*
36~48 h	B	1.0±0.1	0.9±0.1	1.8±0.1*
	K	24.0±0.8	21.6±0.7	43.2±1.5*
Total	B	6.0±0.2	5.1±0.1	9.2±0.2*
	K	144.0±6.0	122.4±5.2	220.8±7.2*

Data are mean±SEM. *P<0.05 vs. other groups, Group 1: preemptive ketamine, Group 2: preemptive and intraoperative ketamine, Group 3: postwound closure ketamine.

Fig. 1. Patient's assessment of pain was described as VAS pain score following time after awakening.

Data are expressed as mean±SEM.

There were no significant differences among groups.

Group 1: preemptive ketamine, Group 2: preemptive and intraoperative ketamine, Group 3: postwound closure ketamine.

었으며, 각성 직후를 제외하고는 심한 진정 상태를 보인 경우는 없었다(Table 3).

각 구간 부작용 발생 중 오심 및 구토 발생은 3군에서 유의하게 많았으며(P<0.05), 현기증, 두통, 요저류, 혼란증상 등의 발생률은 각 구간 의미있는 차

Table 3. The Distribution of Sedation Score

Group Time after awakening (h)	1 (n=15)	2 (n=15)	3 (n=15)
0	2.1 (2~3)	2.4 (2~3)	1.8 (1~3)
1	1.2 (1~2)	1.3 (1~2)	1.5 (1~2)
2	1.0 (0~2)	1.1 (0~2)	1.0 (0~2)
6	0.8 (0~1)	0.9 (0~1)	0.8 (0~1)
12	0.5 (0~1)	0.6 (0~1)	0.5 (0~1)
24	0.4 (0~1)	0.4 (0~1)	0.3 (0~1)
48	0.2 (0~1)	0.3 (0~1)	0.2 (0~1)

Data are expressed as mean (range). There were no statistical differences among the groups. Sedation scores are evaluated on a scale of 0~3: 0, alert; 1, awake but sedated; 2, asleep but easily aroused; 3, comatous, Group 1: preemptive ketamine, Group 2: preemptive and intraoperative ketamine, Group 3: postwound closure ketamine.

Table 4. Incidences of Side Effects

Group	1 (n=15)	2 (n=15)	3 (n=15)
Nausea, Vomiting	3 (20%)	2 (13%)	7 (47%)*
Dizziness	1 (7%)	1 (7%)	2 (13%)
Headache	1 (7%)	1 (7%)	1 (7%)
Urinary retention	2 (13%)	1 (7%)	2 (13%)
Confusion	1 (7%)	0	1 (7%)

*P<0.05 vs. other groups, Group 1: preemptive ketamine, Group 2: preemptive and intraoperative ketamine, Group 3: postwound closure ketamine.

이가 없었다. 또한 중심성 흥분 증상인 환각이나 각성시의 섬망 등의 증상은 보이지 않았다(Table 4).

고 찰

Ketamine은 FDA (Food and Drug Administration)에서 인정한 유일한 NMDA 수용체 길항제로서, 선행 진통 목적으로 0.1~0.5 mg/kg의 소량을 수술 전 투여하는 경우 수술 후 통증 감소와 이완양 제제의 진통제 사용량을 감소시킬 수 있다.^{5,6)} 그러나 ketamine은 NMDA 수용체뿐 아니라 다른 수용체에도 작용을 하는데, 여기에는 non-NMDA 수용체, nicotinic과

muscarinic 수용체, 모르핀 수용체 등이 포함되며 이들 수용체에 대한 작용은 NMDA 수용체에 대한 작용에 비해 미미하다.⁷⁾ Ketamine은 유해한 자극이 발생되기 전에 투여하는 것이 수술 후 투여하는 경우에 비하여 진통효과가 우수한다.⁸⁻¹⁰⁾ 이것을 선행진통효과라고 부른다. 선행진통의 목적은 구심성 유해한 자극이 척수에 도달하여 중추감작의 과흥분상태인 wind-up 현상을 일으키지 않도록 막는 것이다.¹¹⁾ 그러므로서 신경계의 통증 자극에 대한 기억을 감소하거나 예방하게되어 수술 후에 사용되는 진통제의 용량을 감소시킬 수 있게 된다.¹⁾ Tverskoy등은⁸⁾ ketamine을 마취 유도시 2 mg/kg, 수술 중 20 µg/kg/min을 투여하였는데, 이 경우 대조군에 비하여 수술 후 통증과민 반응의 감소를 보았다. Choe등은⁹⁾ 경막 외강으로 ketamine 60 mg과 morphine 2 mg의 투여시 수술 전에 투여하는 것이 수술 후 투여에 비하여 수술 후 통증을 감소시킨데 효과적이라고 하였다.

수술 전 투여된 ketamine은 수술 후 사용되는 아편양 진통제의 용량을 40~50%까지 감소시켰는데,^{3,6)} 수술 전 0.25 mg/kg을 단독 투여한 경우나⁵⁾ 수술 전 0.5 mg/kg 투여 후 수술 중 10 µg/kg/min을 지속투여한 경우⁶⁾ 모두 ketamine을 투여받지 않거나, 수술 후 투여받은 군에 비하여 수술 후 진통효과가 우수하였으며 ketamine 투여로 인한 중추감작은 발생되지 않았다.

본 연구에서 2군의 경우 ketamine을 수술 전 투여와 수술 중 투여를 실시하여 1, 3군과 투여량에서 의미있는 차이를 보였는데도 불구하고, 1군과 2군 사이에는 수술 후 PCA pump를 통하여 투여된 진통제 용량이나, 통증 정도, 진정 정도, 기타 부작용 발생 등에 의미있는 차이를 보이지 않았다. 이는 Woolf 등이¹¹⁾ 수술 전 진통제 일회 주입으로는 수술 종료시 그 효과가 이미 사라져 버릴 수 있으므로, 수술 자극이 지속되는 동안 선행 진통을 계속 유지시키는 것이 진통효과가 우수하다고 한 점과 차이를 보인다. Fu등은⁶⁾ ketamine을 수술 전 부하량 투여 후(0.5 mg/kg) 수술 중 지속적으로도 투여하여(10 µg/kg/min) 대조군에 비하여 수술 후 진통제 투여량 감소를 가져왔는데, 이때 수술 전 ketamine 단독만을 실시하지는 않아, 이의 비교는 이루어지지 않았다. 실제로 수술 후 나타나는 지속적인 과흥분상태는 직접적인 수술 자극뿐만 아니라 수술 후에도 계속되는

상처부위의 단백질 분해 물질이나 염증 물질들의 작용에 의해서도 나타나므로, ketamine이나 fentanyl을 수술 전 뿐 아니라 수술 중에도 계속 투여하는 것이 우수한 선행진통을 보였다.⁸⁾ 그러나 이때도 수술 전 단독투여와의 비교는 이루어지지 않았다. 본 연구에서 2군이 1군에 비하여 진통제 투여량의 감소와 진통효과 등이 우수하였으나, 통계적으로는 의미있는 차이를 보이지 않았다. Roytblat등도⁵⁾ 소량 ketamine (0.15 mg/kg)의 수술 전 단독 투여만으로도 대조군에 비하여 우수한 진통효과를 보았으므로, 본 연구 결과로 볼 때 선행진통 목적으로 ketamine을 투여시 수술 전 단독 투여만을 실시해도 충분한 효과를 얻을 수 있다고 사료된다.

본 연구에서 수술 후 투여된 진통제 용량은 수술 후 48시간 동안 선행진통을 실시한 군에서 의미있는 감소를 보인 반면, 통증 정도는 각 군간 의미있는 차이를 보이지 않았다. 이는 3군에서 선행진통은 실시하지 않았으나 ketamine이 수술 직후 투여되었으므로 회복실에서는 ketamine의 혈중 농도가 계속 유지되어 진통효과를 나타내었기 때문으로 사료된다. 또한 그 후 시간대에서는 환자가 필요에 따라 PCA pump를 통하여 약물을 투여받았으므로, 자동적으로 환자의 통증조절이 이루어져 통증 점수가 각군에서 차이를 보이지 않았다. 그러나 같은 정도의 통증 경감 효과를 얻기 위하여 전시간대에서 선행진통을 하지 않은 3군이 유의하게 많은 진통제가 투여되었다. 그러므로 3군에 비하여 1군에서는 34.8%, 2군에서는 44.6%의 진통제 경감효과를 얻을 수 있었는데, 이는 Fu등의⁶⁾ 40%, Roytblat등의⁵⁾ 60% 진통제 경감효과와 거의 상응되는 결과였다.

Ketamine 단독 마취시(2 mg/kg, IV) 용량증가와 비례하여 심혈관 흥분이나 정신적 장애 또는 혈중 cortisol 농도 상승 등의 부작용이 나타날 수 있다.¹²⁾ 이러한 부작용을 줄이기 위하여는 thiopental과 같은 진정제 또는 전신마취제(할로탄, 아산화질소) 또는 아편양제제 등을 병용 투여하는 것이 좋고, ketamine 총 투여용량을 감소시키는 것이 필요하다.¹³⁾ 실제로 진통효과를 나타내는 ketamine의 혈중농도(100 ng/ml)는 마취효과를 나타내는 혈중농도(700 ng/ml)에 비하여 훨씬 낮기 때문에¹⁴⁾ 본 연구에서 처럼 적은 용량을 진통목적으로 사용한 경우, ketamine의 상기와 같은 부작용은 나타나지 않았다.

홍정연등은¹⁵⁾ 전자궁적출술 환자를 대상으로 하여 ketamine을 수술전 1 mg/kg, 수술중 10 μ g/kg/min 투여하여, 생리식염수를 사용한 대조군에 비해 수술후 PCA pump를 통한 morphine 소모량의 20~50% 감소 효과를 얻었다. 또한 양현정등¹⁶⁾ 수술전 경막외강 fentanyl 투여시 ketamine 30 mg을 첨가하면 수술후 진통효과가 강화된다고 하였다.

본 연구 결과 수술 전 ketamine 0.5 mg/kg을 단독 투여하거나, 수술 중 10 μ g/kg/min를 병용 투여하는 경우 모두 우수한 선행진통 효과를 나타내어 수술 후 ketamine 0.5 mg/kg을 단독 투여하는 경우에 비하여 수술 후 진통제 투여량을 35~45% 감소시킬 수 있었다. 그러므로 전신마취시 ketamine을 진통 목적으로 보조적으로 투여하는 경우 수술 시작 전에 단독 투여하거나, 수술 중 투여를 병용하여 선행 진통 효과를 얻는 것이, 수술 후 투여에 비하여 수술 후 진통제 투여량을 감소시키는데 효과적이라고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-90.
2. Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K, Mogensen T: A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg* 1992; 74: 495-8.
3. Pockett S: Spinal cord synaptic plasticity and chronic pain. *Anesth Analg* 1995; 80: 173-9.
4. Dickenson AH: Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 193-200.
5. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A: Postoperative pain: The effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1161-5.
6. Fu ES, Miguel R, Scharf JE: Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 1086-90.
7. Kohrs R, Durieux ME: Ketamine: Teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87: 1186-93.
8. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-9.
9. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, et al: Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: Improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997; 84: 560-3.
10. Wong CS, Lu CC, Cherng CH, Ho ST: Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996; 21: 534-41.
11. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
12. Oyama T: Endocrine responses to anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1973; 45: 276-81.
13. Slogoff S, Allen GW, Wessels JV, Cheney PM: Clinical experiences with subanesthetic ketamine. *Anesth Analg* 1974; 53: 354-8.
14. Clements JA, Nimmo WS: Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53: 27-30.
15. 홍정연, 이윤우, 박윤근, 임용철, 강희륜: Ketamine 정주에 의한 선행진통 효과. *대한마취과학회지* 1998; 35: 1073-9.
16. 양현정: 경막외 마취시 fentanyl과 함께 사용한 ketamine의 선행진통 효과. *대한마취과학회지* 1999; 36: 112-7.