치핵절제술시 사용한 Ketorolac의 제통효과

메리놀병원 마취과

정상호 · 최인철 · 김영생 · 조성두 · 송남원

= Abstract =

The Analgesic Effect of Ketorolac Administered in a Hemorrhoidectomy

Sang-Ho Jeong, M.D., In-Cheol Choi, M.D., Young-Saeng Kim, M.D.
Seong-Doo Cho, M.D. and Nam-Won Song, M.D.

Department of Anesthesiology, Maryknoll Hospital, Pusan, Korea

Background: Moderate to severe postoperative pain is still treated with an intermittent intramuscular injection of narcotics. Recently introduced ketorolac is a nonsteroidal anti-inflammatory drug that has analgesic property comparable to morphine and does not increase opioid-associated side effects such as respiratory depression, nausea and vomiting. We evaluate the analgesic effect of ketorolac directly injected around the anal sphincter muscle during a hemorrhoidectomy.

Methods: Forty adult patients undergoing hemorrhoidectomy were randomly assigned to one of two groups. Both groups received the operation under saddle block and by one surgeon. We administered 60 mg of ketorolac to one group (ketorolac group, n = 20) and the other group (control group, n = 20) received no pain medication intraoperatively. Postoperative visual analogue pain scores (VAS), analgesic requirements and side effects were examined and compared between two groups.

Results: VAS at 6 hours after surgery were significantly less ($P < 0.05$) in the ketorolac group (3.1 ± 1.5) than in the control group (6.0 ± 1.2) and demerol consumption during the first 6 hours after surgery in the ketorolac group was significantly less ($P < 0.05$) than in the control group (35 mg vs 62.5 mg). The ketorolac group also showed significantly less incidence of urinary retention than the control group ($P < 0.05$).

Conclusions: 60 mg of ketorolac administered during hemorrhoidectomy was partially effective for postoperative pain control and the incidence of urinary retention was significantly reduced. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 819~824)

Key Words: Analgesia: postoperative. Analgesics: ketorolac. Complication: postoperative; urinary retention. Surgery: hemorrhoidectomy.

서 론

통증은 환자들에게 고통을 줄뿐 아니라, 심혈관계,

호흡기계, 내분비계의 기능에 생리적인 악영향을 끼쳐 수술로부터의 회복을 지연시킨다. 수술후 통증은 보통 시간이 경과하면 자연 소멸되는데, 수술후 처음 24시간이 가장 심하며, 다음 24시간에 걸쳐서 점차로 약화되어, 수술후 3~4일에는 그 정도가 미미해진다. 통증의 정도는 수술 부위에 따라서도 다른데, 상복부와 흉부 수술에서 가장 심하며, 다음으로

논문접수일: 1999년 5월 10일

책임저자: 송남원, 부산시 중구 대청동 4가 12번지
메리놀병원 마취과, 우편번호: 600-730

Tel: 051-461-2448, Fax: 051-465-7470

하복부 수술, 탈장복원술(herniorrhaphy), 두경부 수술, 사지 수술의 순서이다.¹⁾

치핵절제술의 경우 수술 범위에 비하여 수술후 통증이 심한 것으로 알려져 있어, 환자들이 수술적 치료를 기피하는 한가지 원인이 된다. 치핵절제술 후의 통증 조절을 위하여 현재 주로 사용되는 방법은 마약성 제제를 간헐적으로 근육주사하거나, 경막외 혹은 지주막하로 투여하거나 최근에 개발된 통증자가 조절장치(patient controlled analgesia device, PCA device)를 사용해서 정맥내 혹은 피하로 투여하는 것이다. 그러나 마약성 제제는 호흡억제, 오심, 구토, 변비, 요정체, 소양증 등 다양한 합병증을 일으키며, 이 중 변비는 치핵절제술 후의 통증을 악화시킬 수 있다.

최근에 개발된 비스테로이드성 소염제(NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drug)인 ketorolac은 morphine에 필적할 만한 우수한 제통효과를 가진 반면,²⁾ 호흡억제나 활력징후에 대한 영향이 적어서^{3,4)} 수술을 전후한 통증 조절 목적으로 다양하게 사용되고 있다. Ketorolac은 작용부위가 말초부이므로 수술중 노출된 수술부위에 직접 주사하여 우수한 제통효과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

이에 저자들은 치핵절제술시 ketorolac을 사용하여 수술후 통증의 정도와, 통증 조절을 위해 사용되는 demerol 절감효과와의 유무를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1998년 3월부터 12월까지 본원에 입원하여 안장마취하에 치핵절제술이 예정된 20-60세의 환자 중 미국마취과학회 신체분류 1급 또는 2급에 해당되는 40명의 환자를 대상으로 하였다. 환자들에게는 충분한 설명을 한 뒤 동의를 얻어 시행하였으며, 신장 혹은 간질환이 있거나 출혈성 경향이 있는 환자, 소화성 궤양 환자, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 약물에 과민반응이 있는 환자, 약물 남용의 과거력이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 대상환자를 수술 중 ketorolac을 사용하지 않을 대조군과, 사용할 ketorolac군으로 무작위 분류하여 관찰하였다.

마취전투약으로써 glycopyrrolate 0.1 mg과 midazolam 0.05 mg/kg를 예상 수술시작 1시간 전에 근육

하였다. 환자가 수술실에 도착한 후에는 심전도, 비침습적 혈압, 맥박산소포화도를 감시하였으며, 마취전에는 하트만 용액 300-500 ml를 빠른 속도로 정주하였다.

마취시 환자는 좌위를 취하게 한후 무균조작하에 23 gauge 척추바늘을 사용하여 정중접근 방법으로 요추천자를 시행하였으며, 뇌척수액이 자유로이 흘러 나오는 것을 확인하고 0.5% 고비중 bupivacaine (Marcaine heavy[®], 한국 아스트라, 한국) 1.0-1.5 cc를 주입하였다. 약물 주입 후 바늘을 빼고 2분간 좌위를 유지한 후 곧바로 복와위를 취하게하여 jack-knife 체위에서 수술을 시행하였다.

Ketorolac군에 속한 환자에서는 수술시 치핵조직을 절제한 후 집도 외과의사의 협조를 받아서 항문 내 팔약근에 네 방향에 걸쳐서 ketorolac (Tarasyn[®], 한국 로슈, 한국) 60 mg을 조직 봉합전에 주사하였으며, 대조군에서는 수술중에 ketorolac을 사용하지 않았다. 양 군 모두 동일한 시술자에게 동일한 방법으로 수술을 받았으며, 수술시간에는 유의한 차이가 없었다.

수술후 통증의 정도는 10점 visual analogue scale (VAS - 10 cm)을 사용하여, 통증이 없을 때를 0점, 상상할 수 있는 가장 심한 통증을 10점으로하여 수술후 6, 12, 24시간에 환자를 직접 방문하여 평가하였다. 그리고 양 군 모두 수술후에 환자가 통증을 호소할 경우 demerol 50 mg을 근무하게 하여, 수술후 24시간 동안 투여된 demerol의 총량을 비교하였다. 이러한 평가는 환자가 어느 군에 속해있는지 모르는 마취과 의사에 의해서 이루어졌다.

통계처리시 모수적 통계량은 Student's *t*-test, 비모수적 통계량은 Mann-Whitney's *u*-test를 사용하여 양군간의 차이를 비교하였으며, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

각 군의 환자와 관련된 변수들이 Table 1에 요약되어 있다. 환자의 평균 나이는 대조군이 40.3세, ketorolac군이 42.5세로 유의한 차이가 없었으며, 양 군 모두 남자 환자의 수가 여자 환자보다 많았다.

수술전에 측정된 VAS 통증점수는 ketorolac군에서 3.9로 대조군의 3.2보다 유의하게 높았다.

Fig. 1. Visual analogue scale (VAS) pain score was significantly less in the ketorolac group than the control group at 6 hours after surgery, but at 12 hours and 24 hours, VAS pain score was not significantly different between two groups. All values are mean $\pm$ SEM. Control group: did not receive analgesics before the end of surgery. Ketorolac group: received 60 mg of ketorolac injection on internal sphincter muscle of anus after resection of hemorrhoidal tissue.

VAS 통증 점수

수술후 경과시간에 따른 VAS 통증 점수를 Fig. 1에 요약하였다. 수술후 6시간의 평균 VAS 통증 점수는 ketorolac군에서 3.1 ± 1.5 로 대조군의 6.0 ± 1.2 보다 유의하게 낮았다. 수술후 12시간, 24시간의 VAS 통증 점수는 ketorolac군에서 각각 4.0 ± 1.0 , 3.6 ± 0.9 로 대조군의 4.2 ± 1.0 , 3.8 ± 0.7 보다 낮았으나 통계적 유의성은 없었다.

Demerol 소모량

수술후 24시간 동안에 투여된 demerol의 양을 Fig. 2에 요약하였다. 수술 직후부터 6시간 사이에 투여된 demerol의 양은 ketorolac군에서 대조군보다 유의하게 낮았고(35.0 mg vs 62.5 mg), 6-12시간(32.5 mg vs 37.5 mg), 12-18시간(37.5 mg vs 40.0 mg), 18-24시간(22.5 mg vs 25.0 mg) 및 총량(127.5 mg vs 165.0 mg)에서는 ketorolac군이 대조군보다 투여량이 적은 경향을 보였으나 양 군간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

Fig. 2. The result of comparing the amount of used demerol during each time interval was demonstrated. Between 0 to 6 hours the difference was statistically significant, but others and total amount used during 24 hours showed no significant difference between two groups. All values are mean $\pm$ SEM. Control group: did not receive analgesics before the end of surgery. Ketorolac group: received 60 mg of ketorolac injection on internal sphincter muscle of anus after resection of hemorrhoidal tissue.

Table 1. Patient Results

	Control group	Ketorolac group
No.	20	20
Age (yr)	40.3	42.5
Sex (male : female)	13 : 7	11 : 9
Preoperative VAS score	3.2	3.9
Postoperative urinary retention (%)	35	10
Postoperative nausea (%)	20	5

Control group: did not receive analgesics before the end of surgery. Ketorolac group: received 60 mg of ketorolac injection on internal sphincter muscle of anus after resection of hemorrhoidal tissue.

합병증

수술후 24시간 내에 요정체(urinary retention)가 발생한 빈도는 대조군이 35%로 ketorolac군의 10%보다 유의하게 높았다($P < 0.05$, Table 1). 술후 오심(nausea)의 발생빈도는 대조군이 20%로 ketorolac군의 5%보다 높았으나 통계적 유의성은 없었다.

고 찰

여러 가지 원인에 의해서 수술후 통증의 조절이 불완전하게 되는 경우가 있는데, 마약성 약물의 경우 호흡억제, 구역, 구토, 의존성, 내성 등 부작용 발생에 대한 불안이나 마약사용에 대한 사회적인 엄격성이 그 원인이 될 수 있다. 또, 환자가 통증을 느낀 후 진통제를 요구한 후부터 약물 투여로 효과가 발현되기까지 소요되는 시간도 문제가 된다.

현재 수술후의 급성 통증을 치료하기 위해서 널리 사용되는 마약성 약물은 주로 간헐적인 근육주사에 의해 투여되는데, 이 경우 직접 정맥주사나 통증자가 조절장치(PCA device)로 투여하는 경우보다 중추성 호흡억제의 발생은 적지만 통증조절이 효과적이지 못하다.

최근에 개발된 비스테로이드성 소염제인 ketorolac은 arachidonic acid cyclooxygenase에 의한 prostaglandin 생합성을 억제하여 강력한 항염증 작용과 진통 작용을 나타낸다. 진통적으로 마약성 약물만이 강력한 제통효과를 가지고 있다고 생각되어 왔지만, Brown 등의⁵⁾ 보고에 의하면 ketorolac 30 mg이 morphine 12 mg과 동등한 효과를 나타낸다고 하였으며, Gin 등은⁶⁾ ketorolac 30 mg이 demerol 75 mg과 같은 진통효능이 있다고 보고하였다. Yee와 Waterbury는⁷⁾ ketorolac이 시험관내에서 μ , κ , δ opioid 수용체에 결합하지 않았으며 약물 투여 후 환자가 느끼는 주관적인 변화가 없다는 점에서, 신체적 의존성을 유발하지 않으며 남용의 가능성이 없다는 것을 시사한다고 하였다. 또, Kenny 등은³⁾ 상복부수술 환자에서 ketorolac 투여시 심박수와 동맥혈압에 유의한 변화를 보이지 않았고, 동맥혈 가스분석상 PaCO_2 의 유의한 변화가 없었으며, 수술후 통증자가 조절장치를 이용한 morphine 소모량을 40% 이상 절감시키는 효과가 있었다고 하였다.

Ketorolac은 경구 혹은 근육, 정주에 의해서 투여가 가능한데, Jung 등의⁸⁾ 연구에 의하면 경구투여나 근육주사에도 1시간 이내에 최고 혈중농도에 이른다고 하였으며 그 반감기는 3가지 투여 방법 모두에서 5시간 정도라고 보고하였다.

본 연구에서 VAS 통증 점수는 수술후 6시간에서 만 ketorolac군이 대조군에 비해서 유의있게 낮은 수

치를 보였고, demerol 소모량 비교에서도 수술 직후부터 6시간 사이에 투여된 양에서만 차이가 나타났으며 그 이후에는 차이를 보이지 않았는데, 이는 수술중 ketorolac을 1회만 투여하였기 때문인 것으로 추측되며, 수술후에 투여 계획을 세워 지속적 정주를 하거나 경구 투여를 하면 제통효과가 더 연장될 것으로 생각된다.

Ketorolac은 prostaglandin E_2 , I_2 의 생성에 기인된 말초 통증감각기(nociceptor)의 감각을 감소시키고, 말초의 흥분 자극이 중추로 전달되는 것을 방지함으로써 제통 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 동물 실험에서 비스테로이드성 소염제가 중추성으로 작용하였다는 보고가 있기는 하나,^{9,10)} 비스테로이드성 소염제의 주된 작용기전은 말초성이므로 Murphy는¹¹⁾ 조직 손상이 있기 전, 또는 prostaglandin이 생성되기 전에 비스테로이드성 소염제를 투여하는 것이 효과적이라고 하였다. 이에 반해 Rogers 등은¹²⁾ 복식자궁절제술(abdominal hysterectomy)을 시행받는 환자들을 대상으로한 연구에서 ketorolac의 투여 시기가 수술후의 마약성 약물 절감효과에 미치는 영향이 작아서, 수술전 투여가 임상적으로 이점이 없으며 오히려 실험량을 증가시킨다고 하였다. 그러나 Mansfield 등은¹³⁾ 선행진통 효과의 연구 중 부정적 결과를 보고한 연구들의 이유로 투여 용량이 적었던 점과 작용이 발현되기 전에 수술이 시작되었을 가능성을 제시하였다. 또, Green 등은¹⁴⁾ 다양한 산과적 수술시 투여한 ketorolac의 수술후 제통효과가 일정하지 않다는 점에서, ketorolac이 수술에 따른 수술후통증의 종류에 따라 제통효과가 다르게 나타날 것이라고 하였다. 과거로부터 치핵절제술 후 발생하는 항문 괄약근의 경련과 자극이 통증의 주 원인이 된다고 생각되고 있어, 본 연구에서는 수술중 노출된 항문 내괄약근에 근육하기 위해서 어느 정도 수술이 진행된 시점에서 ketorolac을 투여하였는데, 투여 전에 조직 손상에 의한 prostaglandin 생성을 방지하지 못하였을 것이므로, 수술 시작전에 ketorolac을 투여하여 나타나는 제통효과를 함께 비교하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

급성 요정체(acute urinary retention)는 양성 항문-직장 질환의 가장 흔한 합병증이며,¹⁵⁾ 그 빈도는 연구자들에 따라 0-70%로 보고되고 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 척추마취가 전신마취에 비해 도뇨관 삽입 빈도를 증가시키지

않는다는 보고가 있기는 하지만,¹⁸⁾ 지대립 등은¹⁹⁾ 척추마취와 수액투여량을 치핵절제술 후 요정체의 유발원인이라고 하였다. 본 연구에서 ketorolac을 투여 받은 환자들은 요정체의 발생률이 10%로, 투여받지 않은 환자들의 35%보다 의의있게 낮았다. O'Donovan 등은²⁰⁾ 치핵절제술시 ketorolac의 항문 괄약근내 근주와 경구투여를 병용하여 요정체 없이 효과적으로 통증을 치료하여 성공적인 외래수술이 가능하였음을 보고하였으며, 요정체가 발생하지 않은 원인으로 통증 자극의 기시부에 ketorolac을 국소적으로 침윤시켜 통증의 생성을 막고, 항문관(anal canal)의 구심성 신경섬유를 통한 전도를 차단하여 방광삼각부 기능이상(trigone dysfunction)을 최소화하였기 때문이라고 하였다.

Ketorolac 투여시 마약성 약물 사용으로 인한 부작용을 피할 수 있고, 그 투여량을 감소시킬 수 있으나, 비스테로이드성 소염제의 부작용인 소화성궤양, 기관지경련, 신장장애 등의 부작용을²¹⁾ 일으킬 수 있으며 혈소판 기능 억제와 출혈성 경향을 증가시킬 수 있다고 한다.²²⁾ Steinberg과 Tessier는²³⁾ ketorolac 주사 후 발생한 위장관계 출혈을 보고하였다. 그러나, Greer는²⁴⁾ ketorolac으로 인한 출혈시간의 연장이 임상적으로 큰 중요성이 없고 수치도 정상 범위내에서 유지되었다고 하였으며, 오완수와 길호영 등²⁵⁾ 이와 같은 결과를 보고하였다. 또한 Thwaites 등은²⁶⁾ thromboxane A₂의 생성이 완전히 없어져도 ketorolac 투여 후 혈소판 억제기능과 출혈시간의 변화가 없다고 하였으나, 연구대상이 수술전 정상적인 혈소판 수치와 기능을 가진 환자였으므로 혈소판 기능이상 환자에게는 적용되지 않는다고 하였다. 따라서 수술 후 통증조절 목적으로 ketorolac을 투여하는 경우 출혈로 인한 문제가 발생되지 않도록, 환자 선택과 투여 용량 결정에 신중할 필요가 있을 것이다.

결론적으로 치핵절제술 중에 항문 괄약근에 주사한 ketorolac 60 mg은 수술후 환자가 느끼는 통증의 정도를 감소시키고 통증 조절을 위해 소요되는 demerol을 절감하는데 부분적인 효과가 있었다. 더 나은 통증 조절 효과를 얻기 위해서는 수술후에도 지속적으로 ketorolac을 투여하는 방법이 효과적일 것으로 생각되며, 투여시점과 방법, 용량에 대해서는 앞으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Loan WB, Dundee JW: The clinical assessment of pain. *Practitioner* 1967; 198: 759-68.
2. Yee JP, Koshiver JE, Albon C, Brown CR: Comparison of intramuscular tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 253-61.
3. Kenny GNC, McArdle CS, Aitken HH: Parenteral ketorolac: Opiate-sparing effect and lack of cardio-respiratory depression in the perioperative patient. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 127S-31S.
4. Brandon LJC, Mattie H, Spierdijk J, Bovil JG, Burm AGL: The effect on ventilation of ketorolac in comparison with morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 491-4.
5. Brown CR, Mazzulla JP, Mok MS, Nussdorf TN, Rubin PD, Schwesinger WH: Comparison of repeated doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 45S-50S.
6. Gin T, Kan AF, Lam KK, O'Meara ME: Analgesia after caesarean section with intramuscular ketorolac or pethidine. *Ane Int Care* 1993; 21: 420-3.
7. Yee JP, Waterbury LD: Ketorolac tromethamine is a new analgesic with efficacy comparable to morphine that does not bind to opioid receptors and has low addictive potential. *Clin Res* 1987; 35: 163A.
8. Jung D, Mrosczak E, Bynum L: Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 423-5.
9. Jurna I, Brunke K: Central effect of the nonsteroidal anti-inflammatory agents indomethacin, ibuprofen and diclofenac, determined in C fibre-evoked activity in single neurons of the rat thalamus. *Pain* 1990; 41: 71-80.
10. Malmberg AB, Yaksh TL: Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 136-46.
11. Murphy DF: NSAID and postoperative pain; the sooner the better. *BMJ* 1993; 306: 1493-4.
12. Rogers JEG, Fleming BG, Macintosh KC, Johnston B, Morgan JO: Effect of timing of ketorolac administration on patient-controlled opioid use. *Br J Anaesth* 1995; 75: 15-8.
13. Mansfield M, Meikle R, Miller C: A trial of pre-

- emptive analgesia: Influence of timing of perioperative alfentanil on postoperative pain and analgesic requirements. *Anaesthesia* 1994; 49: 1091-3.
 14. Green CR, Pandit SK, Levy L, Kothary SP, Tait AR, Schork MA: Intraoperative ketorolac has opioid-sparing effect in women after diagnostic laparoscopy but not after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1996; 82: 732-7.
 15. Prasad ML, Abcarian H: Urinary retention following operations for benign anorectal disease. *Dis Colon Rectum* 1978; 21: 490-2.
 16. Salvati EP, Kleckner MS: Urinary retention in anorectal and colonic surgery. *Am J Surg* 1957; 94: 114-7.
 17. Scoma JA: Catheterization in anorectal surgery. *Arc Surgery* 1975; 110: 1506.
 18. Walts LF, Kaufman RD, Moreland JR, Weiskopf M: Total hip arthroplasty: an investigation of factors related to postoperative urinary retention. *Clin Orthop* 1985; 194: 280-2.
 19. 자대립, 서동혁, 송선옥: 치핵 절제술 마취후 발생하는 요정체의 유발 인자. *대한마취과학회지* 1997; 33: 491-6.
 20. O'Donovan S, Ferrara A, Lalach S, Williamson P: Intraoperative use of Toradol[®] facilitates out patient hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 793-9.
 21. Ganon R: Focus on ketorolac: A nonsteroidal, anti-inflammatory agent for the treatment of moderate to severe pain. *Hospt Formul* 1989; 24: 695-702.
 22. Roe RL, Bruno JJ, Ellis DJ: Effect of a new non-steroidal anti-inflammatory agent on platelet function in male and female subjects (Abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29:277.
 23. Steinberg RB, Tessier EG: Gastrointestinal bleeding after administration of ketorolac. *Anesthesiology* 1993; 79: 1146-7.
 24. Greer IA: Effect of ketorolac tromethamine on hemostasis. *Pharmacology* 1990; 10: 715-65.
 25. 오완수, 길호영: 술중 투여된 Ketorolac의 술후 통증조절을 위한 Fentanyl의 절감효과. *대한마취과학회지* 1997; 33: 1142-7.
 26. Thwaites BK, Nigus DB, Bouska GW: Intravenous ketorolac tromethamine does not worsen platelet function during general anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 81: 119-24.
-