복식자궁절제술 후 자가통증조절시 몰핀에 첨가한 Ketorolac에 의한 IL-6와 IL-10의 반응

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취과학교실

김 명 희 · 함 태 수 · 곽 미 숙

- Abstract -

Altered Responses of IL-6 and IL-10 by the Ketorolac as an Adjunct to Patient-Controlled Morphine after Abdominal Hysterectomy

Myung Hee Kim, M.D., Tae Soo Ham, M.D. and Mi Sook Gwak, M.D.

Department of Anesthesiology, Samsung Medical Center
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: In spite of adverse reactions, morphine has been used as a basic constituent for patient controlled analgesia (PCA). Because morphine affects various immune functions, PCA with morphine may deteriorate immune mechanisms further after surgery. In this study we decided to determine how different is the morphine PCA from the combination of morphine and ketorolac in Interleukin-6 (IL-6) and IL-10 responses, analgesia and side effects.

Methods: Twenty two patients undergoing abdominal hysterectomy were randomly divided to two groups: PCA with morphine and PCA with the combination of morphine and ketorolac. Blood samples to measure cytokines were collected before induction of anesthesia, immediately after surgery, 1, 4, 24 h after PCA. Plasma was separated and frozen until the analysis of cytokines with ELISA. Postoperative pain was assessed using a visual analog score (VAS). Sedation was checked according to our protocol.

Results: In both groups IL-6 response rose immediately after surgery and stayed increased until 24 h, and IL-10 level peaked at 1 h after PCA then progressively declined. In the comparison of cytokines between the two groups there were significant differences in IL-6 at 24 h ($P=0.026$) and IL-10 at 4 h after PCA ($P=0.03$). In morphine consumption between the two groups there were significant differences ($P=0.037$ at 4 after PCA, $P=0.015$ at 24 h after PCA), however, pain scores, sedation and side effects were unaffected by the PCA regimen.

Conclusions: We conclude that the supplementation of ketorolac with morphine modify the cytokine responses and in this way may contribute immune alterations during post-operative period. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 92~99)

Key Words: Cytokine: IL-6; IL-10. Patient controlled analgesia: ketorolac; morphine.

논문접수일 : 1999년 4월 21일

책임저자 : 김명희, 서울시 강남구 일원동 50, 삼성서울병원 마취과, 우편번호: 135-710

Tel: 3410-2468, Fax: 3410-0361

이 연구는 삼성생명과학연구소 연구비 C-97-030-3의 보조로 이루어졌음.

서 론

수술후 환자의 통증 완화를 위한 자가통증조절(patient controlled analgesia, PCA) 약물로 물핀 등의 마약성 진통제가 가장 대표적으로 사용되고 있는데 물핀은 호흡억제작용, 오심, 구토, 소변정체, 피부소양증 등의 부작용을 나타내므로¹⁾ 비스테로이드성 진통제(non-steroidal antiinflammatory drug, NSAID)를 혼합하여 사용함으로써 물핀의 소모량과 부작용을 줄이고 좋은 진통효과를 보이고 있다.²⁾

수술후 PCA 사용으로 인한 진통이 질적인 치료면에서 중요하지만 환자의 합병증을 감소시키고 조기 퇴원을 위한 환자의 회복에는 환자의 면역계 항상성 유지가 필요하다. 수술적 스트레스와 마취는 환자의 면역상태를 억제시키는데, 환자의 면역 상태가 크게 교란이 되어있는 경우에는 수술후 감염을 동반한 합병증 및 여러 장기의 기능 손상이 생겨날 수 있다. 그동안 물핀이 면역계에 미치는 영향에 대해서는 다양하게 연구되어 왔고 상반된 결과를 보이기도 하지만 일반적으로 물핀의 사용이 면역 반응을 감소시킨다고 한다. 물핀이 면역세포에 작용하는 영향을 보면 자연살세포독성(natural killer cell cytotoxicity, NKCC),³⁾ 식작용(phagocytosis),⁴⁾ 다형핵구 세포의 활성화(poly-morphonuclear cells activity)⁵⁾ 등을 감소시키고 물핀에 노출이 된 동물이 박테리아나 곰팡이에 감염이 될때 더 쉽게 사망하였다.⁶⁾ 강력한 면역매개물질인 cytokines의 분비도 물핀에 의해 영향을 받는다. Cytokines는 항상 정교한 조화를 통해 항상성을 유지하는데 대수술이나 패혈증과 같은 상태에서는 면역 기능이 감소하게 되는데 전구 염증성 cytokines이 증가하게되고 이의 생성 정도가 수술후 환자의 여러 합병증 유발과 관련이 있다고 한다.⁷⁾

한편 NSAIDs의 주된 작용 기전은 arachidonic acid cascade에 작용하는 cyclooxygenase 작용을 차단함으로써 prostaglandin 생성을 억제하여 진통 효과를 나타낸다.⁸⁾ 수술로 인해 손상된 조직에서 prostaglandin이 생성되는데 특히 PGE₂는 여러 중요한 면역 작용을 억제하는 일종의 suppressor cytokine 역할을 한다. 그러므로 수술 및 외상과 관련된 면역위축 상태에는 PGE₂가 관련되어 있고 NSAID (Indomethacin)을 투여한 경우 대수술 후에 환자의 예후가 호전되었다고

한다.⁹⁾ 이때 prostanoids는 여러 cytokines의 분비에 영향을 미친다고 보고되고 있다.¹⁰⁾ 이에 본 연구에서는 자궁근종으로 복식전자궁적출술을 받은 환자에서 PCA 약물로 물핀과 ketorolac의 1:1 혼합 사용이 물핀 단독 사용에 비해 환자의 통증 완화 정도, 부작용의 정도와 아울러 면역 변화에는 어떤 차이가 있는지 알아보기 위해 대표적인 전구염증성 cytokine, interleukin-6 (IL-6)와 항염증성 cytokine, IL-10의 반응을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

본 연구는 병원윤리위원회와 환자의 동의를 받은 자궁적출술을 받기로 계획된 미국 마취과 학회 신체 분류상 1~2급에 속하는 환자로 심혈관, 호흡기, 소화기, 내분비, 신경계 질환이 없는 환자, 출혈성 소인이 없는 환자 그리고 아편양 제제 및 NSAID 등의 약물에 과민성 반응이 없는 환자만을 포함시켰다. 환자의 미취전처치는 하지 않았으며 마취 유도는 thiopental sodium 5 mg/kg, pancuronium 0.08 mg/kg를 정주하고 enflurane 농도를 서서히 올리면서 3분간 양압 환기를 한후 기관내 삽관을 시행하였다. 마취 유지는 O₂와 N₂O를 각각 0.5 L/min의 저유량(low flow)에서 enflurane 2.5~4 vol%의 농도로 환자의 병실 심박수와 혈압의 $\pm 20\%$ 수준을 유지하는 범위에서 유지하였고 환자의 호기말 이산화탄소 분압은 30~35 mmHg를 유지하였다. 수술이 끝나면서 근이완은 pyridostigmine으로 길항시켰다. 환자가 회복실에 도착하면 진통을 위해 처음에 물핀 0.1 mg/kg를 정주하고 환자가 통증을 호소하기 시작하면 바로 PCA pump (Abbott PCA plus, Abbott Laboratories, North Chicago, IL)를 달아준다. PCA 용액은 두 군으로 나누어, M 군은 물핀만을 포함하고 1 mg/ml의 농도로 하고, MK 군은 물핀 0.5 mg/ml과 ketorolac 1.5 mg/ml의 농도로 섞어서 총 50 ml을 PCA pump에 연결한다. 약물의 지속적 주입은 없이 환자의 요구시 1 ml/일회 요구량, lockout time을 10분으로 지정하였다. PCA 내용물에 대해서는 이중검맹으로 행하였다.

환자의 통증 정도는 visual analog pain scores (VAS)로 측정하고 통증이 없을 경우 0점; 통증이 가장 심할때를 100점으로 표시하였다. 환자의 진정(sedation) 정도는 1~5까지 등급을 나누어 표시하였다: 1, 완전

히 깨어있을 때; 2, 깨어있으나 졸리움; 3, 졸립지만 묻는 말에 대답할 수 있음; 4, 졸립지만 만지는 자극에 반응할 수 있음; 5, 졸립고 자극에 반응할 수 없음. 그다음 소변정체의 정도를 알아보고 장의 운동성 여부를 알기 위해 가스가 처음 나온 시간을 측정하였다. 만약 PCA에 사용한 약물에 의한 부작용이 발생시 다음과 같은 치료 지침을 정하였다: 호흡수가 10회/분 미만이고 깊은 진정의 동반시에는 naloxone 0.2 mg을 정주하고 효과가 없으면 반복 투여한다. 소양증이 있으면 avil 45.5 mg을 정주하고 심하면 naloxone 0.1 mg을 정주한다. 오심 및 구토가 있으면 droperidol 0.8 mg을 정주하고 혹은 macperan 10 mg을 정주한다. 수축기 혈압이 90 mmHg 이하로 떨어지면서 현기증이 동반되면 하트만 용액을 500 ml 재빨리 주고 ephedrine 5 mg을 정주한다.

환자의 혈중 cytokines, IL-6, IL-10의 측정은 마취 시작전, 수술 후 즉시, PCA pump 달고난 후 2, 4, 24시간후에 antecubital 정맥에서 2 ml의 혈액을 채취하여 즉시 4°C 냉장고에 보관하고 30분 이내에 원심 분리(4,000 rpm, 10 min)하여 혈장을 -70°C에 보관하여 두었다가 모든 표본이 다 모이면 상판화되어 있는 enzyme immunosorbent assay technique (Quantikine Human Cytokine Assays, R&D Systems, USA)를 이용하여 측정하였다. IL-6의 가장 낮은 값은 1.98 pg/ml이었고 IL-10의 가장 낮은 값은 4.2 pg/ml이었다.

자료가 모수분포인 경우는 평균값(표준오차로 표시하였고 비모수분포인 경우는 중앙값(범위)로 표시하였다. 통계처리는 두 군간의 비교는 Student's t-test 또는 Mann-Whitney U-test를 시행하였고 같은 군내에서 기본값에 대한 비교는 Friedman repeated measures analysis of variance와 Dunnett's test를 시행하였다. P 값이 0.05 이하이면 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

연구 환자의 나이, 몸무게 등의 인구역동학적 자료와 그의 수술시간, 수술중 출혈량, 정주한 수액량 등의 임상 자료에 두 군간에 차이가 없었다(Table 1).

PCA로 사용된 약물의 용량은 M 군에서 사용된 몰핀의 총량과 MK 군에서 사용한 몰핀과 ketorolac의 총량간에 PCA 후 1, 4, 24시간에 두 군에 차이가 없었으며 두 군 사이에 몰핀만의 사용량을 비교하면

Table 1. Demographic and Clinical Data

	M Group (n=11)	MK Group (n=11)
Age (yr)	43.2±1.2	44.5±1.4
Height (cm)	157.3±1.3	154.1±1.1
Weight (kg)	61.1±2.9	54.9±1.8
Duration of anesthesia (min)	113.6±6.5	103.2±5.1
Total fluid (crystalloid, ml)	1150±134	1027±81
Estimated blood loss (ml)	273±62	255±34

M Group: PCA with morphine, MK Group: PCA with morphine and ketorolac. Values are mean±SE. No statistical differences between the two groups

M 군과 MK 군에서 4시간에 각각 9 mg, 4.5 mg이었고, 24시간에는 28 mg, 10 mg으로 MK 군에서 의의 있게 적었다. 그러나 두 군에서 통증 점수와 진정 정도에 24시간 동안 차이가 없었고(Table 2), 양군에서 모두 PCA 사용으로 인한 심각한 부작용은 없었으며 경미한 오심 및 구토가 M 군에서는 5명있었고 MK 군에서는 6명이었다(Table 2). 소변 정체를 호소한 환자가 M 군에서 1명있었다. 수술후 장 운동이 재개되어 가스가 배출될 때까지 걸린 시간은 M 군에서 55.0±5.7시간이었고 MK 군에서는 51.7±3.5시간으로 두 군간에 통계적 차이가 없었다(P=0.628).

IL-6의 농도는 M 군과 MK 군에서 모두 수술 후 즉시 채취한 혈중 농도가 각군의 수술전 기본값에 비해 급격한 증가를 보였으며 PCA 사용후 1, 4, 24 시간까지 상당히 증가된 상태로 있었다(P<0.05). 두 군 모두 시간 변화에 따른 농도 차이는 현저히 나타났다(P<0.001). M 군과 MK 군간의 IL-6 농도의 비교에서 수술전, 수술직후, PCA 시작 후 1, 4시간에서는 차이가 없었으나 PCA 후 24시간에서는 MK 군이 M 군에 비해 IL-6의 농도가 1.6배 정도 의의있게 감소하였다(P<0.05). 한편 IL-10의 혈중 농도의 변화를 보면 M 군과 MK 군의 같은 시간대의 비교에서 PCA 후 4시간에서 MK 군의 농도가 M 군에 비해 의의있게 증가하였다 (P<0.05). 같은군 내에서의 IL-10 농도의 변화를 보면, 두 군 모두 PCA 후 1시간에(P<0.05) 최고로 증가한 후 4시간부터는 감소하

Table 2. Mean Cumulative Analgesic Consumption, Analgesic Effect and Sedation Score at 2, 4, 24 h Postoperative Periods

	M Group (n=11)	MK Group (n=11)	Significance ([†])
Total analgesic consumption (ml)			
2 h	3.0±0.7	2.5±0.6	NS
4 h	3.0±0.7	10.7±1.5	NS
24 h	27.0±4.3	23.5±4.2	NS
Morphine consumption (ml)			
2 h	3.0 (0.0~6.0)	1.0 (0.0~2.5)	NS
4 h	9.0 (3.0~20.0)	4.5 (1.5~10.0)	[†] (P=0.037)
24 h	28.0 (9.0~42.0)	10.0 (2.0~22.5)	[†] (P=0.015)
Analgesic effect (VAS)			
2 h	63.6±3.9	56.3±4.4	NS
4 h	48.9±5.4	49.5±4.2	NS
24 h	29.5±3.9	36.4±3.1	NS
Sedation score			
2 h	3.0±0.3	2.9±0.2	NS
4 h	1.5±0.2	2.1±0.3	NS
24 h	1.1±0.1	1.5±0.2	NS

M Group: PCA with morphine, MK Group: PCA with morphine and ketorolac, VAS: visual analog scale
 Values are mean±SE except for morphine consumption which is median (range). [†]P<0.05 comparison of morphine usage between the two groups. NS: not significant

Table 3. Plasma Concentration of Interleukin-6 and Interleukin-10 (pg/ml)

	M Group (n=11)	MK Group (n=11)	Significance ([†])
Interleukin-6			
Before anesthesia	2.1 (2.0~3.1)	2.7 (1.7~3.4)	NS
Post-surgery			
immediate	23.9 (13.5~47.1)*	18.4 (6.2~50.5)*	NS
2 h	45.0 (11.8~95.5)*	38.4 (22.0~53.7)*	NS
4 h	37.1 (12.2~99.7)*	43.7 (20.7~96.6)*	NS
24 h	38.4 (22.9~156.2)*	24.5 (9.5~106.6)*	[†] (P=0.026)
Interleukin-10			
Before anesthesia	5.4 (4.3~6.7)	7.6 (4.4~13.1)	NS
Post-surgery			
immediate	7.0 (4.5~29.6)*	7.9 (4.5~57.4)*	NS
2 h	10.5 (5.3~43.0)*	23.2 (5.4~96.1)*	NS
4 h	5.7 (4.8~7.4)*	9.3 (4.8~19.2)*	[†] (P=0.045)
24 h	6.3 (4.6~8.1)*	7.3 (4.7~15.2)*	NS

M Group: PCA with morphine, MK Group: PCA with morphine and ketorolac
 Values are median and range. *P<0.05 compared baseline value within the groups, [†]P<0.05 comparison between the two groups. NS: not significant

기 시작하였다(Table 3). IL-10의 농도도 같은 군 내에서 시간의 흐름에 따라 유의있게 변화하였다($P < 0.001$).

고 찰

본 연구에서는 전자궁적출술 후 통증관리를 위해 ketorolac 1.5 mg/ml과 몰핀 0.5 mg/ml을 1 : 1 비율로 섞은 혼합 PCA를 사용한 경우, 몰핀 단독 PCA에 비해 몰핀 자체의 사용량은 유의있게 적었지만 통증의 정도에는 차이가 없었다. 그동안 수술후 통증 조절을 위해 기본제제로 사용되는 몰핀이 오심, 구토, 호흡 억제, 소양증 등의 부작용을 나타내고¹⁾ NSAID (ketorolac) 단독 사용으로는 통증 경로를 차단하는데 시간이 걸리며, 심한 통증에는 효과가 없고⁵⁾ 과량의 NSAID로 인한 출혈성 문제와 신장독성이 문제가 될 수 있어¹¹⁾ 몰핀과 NSAID를 혼합 사용함으로써 이들 단독사용에 비해 각 약물의 사용량이 줄어 부작용이 감소되고 진통효과도 탁월하다고 제시되었다.²⁾ 그러나 본 연구에서와 같이 전자궁적출술을 받는 환자에서 수술중 ketorolac의 주입이 수술후 몰핀 PCA에 의한 통증 조절에 있어 몰핀 단독 PCA군에 비해 몰핀 소모량은 감소하였지만 진통 효과에 차이가 없다는 보고가 있고¹²⁾ 노인 환자에서는 수술중 사용한 ketorolac이 수술후 몰핀 소모량이나 진통 효과에 모두 차이가 없었다고 한다.¹³⁾ 이는 수술후 PCA를 이용한 진통 방법이 환자 본인의 통증 인식의 정도에 따라 통증을 조절하기 때문에 통증 정도에는 차이가 없는 것으로 사료된다. 본 연구에서 오심 구토 등의 몰핀 부작용도 두 군에서 차이가 없었다.

그러나 본 연구에서 ketorolac과 몰핀 혼합 PCA 사용군에서 몰핀 단독군에 비해 면역매개물질인 IL-6와 IL-10의 반응에는 차이가 있었다. 아편양제제가 면역계에 미치는 영향을 보면 수술 중 사용한 fentanyl이 용량에 의존적으로 자연살세포 활성도를 억제시키고¹⁴⁾ 건강한 인체에서도 몰핀을 지속적으로 대량 정주한 경우, 몰핀 주입을 중단하고 24시간까지 자연살세포 활성도가 감소되었고¹⁵⁾ 몰핀에 의한 면역 억제 작용과 몰핀에 의한 진통효과 사이에 유사한 시간의 경과를 보임을 알 수 있었다.¹⁶⁾ 그러므로 수술과 마취로 인해 면역 기능이 억제되어 있는 상황에서 수술후 진통을 위해 사용되는 약물이 환자

의 면역체계에 미치는 영향에 대해 고려해야 한다. 아편양제제에 의한 면역 억제는 자연살세포의 활성도 뿐만 아니라 cytokines의 반응을 변화시킴으로써 나타내는데 몰핀이 IFN- γ 나 TNF- α 의 생성을 억제하였다.⁴⁾

본 연구에서는 M 군이나 MK 군 모두 수술후 즉시 측정된 IL-6 농도가 유의있게 증가하여 24시간 후까지 증가 상태로 있었는데 자궁적출술을 받는 환자를 대상으로 한 지난 연구에서도 수술 시작후 2~4시간에 IL-6의 농도가 최고에 달했다.^{17,18)} IL-6는 대표적인 전구염증성 cytokine으로써 면역 반응의 초기에 분비되고 면역 조절 기능이 있어 거의 모든 일상적인 수술후에 증가하며 그 분비량은 수술로 인한 조직 손상의 정도와 대충 비례한다.¹⁹⁾ 본 연구에서 ketorolac의 첨가가 24시간 후에 IL-6의 농도를 유의있게 감소시켰는데 세포내의 cAMP에 의한 신호전달이 IL-6를 분비시키는 기전의 하나로 알려졌다.²⁰⁾ 몰핀이 IL-6의 반응에 미치는 영향에 관한 연구를 보면, 몰핀이 면역세포에 있는 몰핀 수용체에 결합하면 adenylyl cyclase가 억제되어 cAMP 합성이 감소되고 따라서 IL-6의 분비가 감소된다고 하였다.²¹⁾ Crozier등은¹⁷⁾ 자궁적출술을 받는 환자에서 alfentanil/propofol을 사용한 군에서 isoflurane을 사용한 군보다 IL-6의 반응이 적었다고 보고하면서 이것은 alfentanil이 아편양제제의 수용체에 결합하여 세포내 cAMP를 감소시킴으로써 IL-6 분비가 감소되었을 것이라고 추정하고 있으나 그들은 propofol을 같이 사용하였기 때문에 propofol의 어떤 작용 가능성을 배제할 수가 없다. 최근 Taylor등은²²⁾ 자궁적출술을 받는 환자에서 수술중 사용한 아편양제제(fentanyl)의 사용량에 따른 IL-6의 분비 정도를 알아본 연구에서 fentanyl을 대량 사용한 군이나 소량 사용한 군에서 수술로 인한 IL-6의 변화에 차이가 없다고 하였다. 그러나 몰핀에 의해 IL-6의 반응이 증가한다는 상반되는 연구 결과가 있다. 몰핀을 이용한 체내연구에서 IL-6 분비를 증가시켰다는 보고가 있고²³⁾ 건강한 사람의 면역에 중요한 역할을 하는 대식세포를 몰핀에 노출 시킨 결과 IL-6의 분비가 증가됨을 알 수 있었다.²⁴⁾ 한편 IL-6를 분비시키는 것으로 알려진 cAMP의 합성은 prostaglandin에 의해 증가하는데 본 연구에서 수술중 마취는 두 군에서 똑같이 N₂O와 enflurane을 사용하였고, 수술중 실혈량이나 마취 시

간도 두 군간에 차이가 없었으므로 ketorolac을 물핀과 혼합 사용한 군에서 24시간 후에 IL-6 농도가 감소함이 ketorolac에 의한 prostaglandin 합성 억제에 기인한다고 볼 수 있겠다. NSAID가 IL-6 생산에 미치는 영향에 대한 다른 저자의 연구에서도 인간의 성상세포를 이용한 체외실험에서 NSAID가 IL-1b에 의한 IL-6의 분비를 감소시켰다고 보고하였는데 PGE₂를 투여한 경우 IL-1에 의한 IL-6의 생성이 상당히 증가하는 것을 보면 NSAID에 의해서 IL-1으로 유도된 IL-6의 감소는 PGE₂ 분비 감소에 의한 것이었다.²⁵⁾ 본 연구에서 IL-6 농도 증가는 크지 않았지만, IL-6가 TNF, IL-1b 등과 함께 대량 생성될 경우에 cytokine storm을 발생시켜 숙주의 면역이 감소되고 여러 장기의 기능이 상실된다는 보고가 있으므로 패혈증이나 대수술 후에 혈중 IL-6 농도가 많이 증가하므로 이런 환자에서 아편양제에 NSAID 혼합 사용은 임상적으로 적용해 볼만한 가치가 있다고 하겠다.

한편으로는 IL-6가 증가하는 상황하에서는 항염증성 cytokine인 IL-10의 생성도 증가한다. IL-10은 대표적인 항염증성 cytokine으로 자극된 면역세포에서 과량 생산되는 전구염증성 cytokines, TNF α , IL-1b, IL-6, IL-8 등의 생성을 하향 조절함으로써 면역억제 작용을한다.^{26,27)} 전처치로 IL-10을 사용한 경우 내독소로 인한 전구염증성 cytokines의 분비가 IL-10 사용량에 의존적으로 감소하였고,²⁸⁾ 치사량의 내독소에 노출된 동물이 IL-10을 투여 받은 경우는 사망하지 않았다.^{29,30)} 인공적으로 합성된 IL-10도 안전하여 사람에게 사용할 수 있으므로 전구염증성 cytokines가 증가되는 여러 병리 상태에서 치료 효과를 기대할 수 있겠다. 본 연구에서는 M 군과 MK 군 모두 수술후 1시간에 IL-10이 최고로 증가하였고 4시간 부터는 감소하기 시작하였는데, ketorolac이 IL-10에 미치는 영향을 보기 위해 두 군을 비교한 결과 PCA 후 4시간에 IL-10의 분비가 MK 군이 M 군에 비해 유의있게 증가하였다. IL-10이 내독소로 자극된 단핵구에서 PGE₂의 생산을 억제하였고³¹⁾ NSAID가 IL-10의 생성에 미치는 영향에 대해 알아본 체외실험에서는 NSAID가 쥐의 대식세포에서 IL-10을 상당히 억제하였다.³²⁾ 이는 NSAID가 IL-10을 통해서 항염증 효과를 나타낸다고 볼 수 있겠다. 한편 아편양제제가 IL-10에 미치는 영향을 보면 수술중 사용한 아편양

제제의 사용량에 따라 생성되는 IL-10의 양이 변하지는 않았다.³³⁾

결론적으로 자궁적출술후 통증관리를 위해 물핀과 ketorolac을 1 : 1 혼합한 PCA를 사용한 결과 두 약물간에 화학적 변화가 없었고 ketorolac과 물핀의 혼합군이 물핀 단독군에 비해 IL-6 농도는 PCA 후 24시간에 감소를 보였고 IL-10의 농도는 PCA 후 4시간에 유의있게 증가하였다. Ketorolac이 수술후 사용한 물핀에 의한 IL-6 와 IL-10 면역 반응을 조절하는데 관여하므로 면역상태가 위축된 수술 환자의 면역상태 개선을 도우기 위하여 NSAID의 혼합 사용을 고려해 볼 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Kehlet H: Postoperative pain relief. *Br J Anaesth* 1994; 72: 375-8.
2. Picard P, Bazin JE, Conio N, Ruiz F, Schoeffler P: Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. *Pain* 1997; 73: 401-6.
3. Shavit Y, Lewis JS, Terman GW, Gale RP, Liebestkind JC: Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984; 223: 188-90.
4. Peterson PK, Molitor TW, Chao CC: Mechanisms of morphine-induced immunomodulation. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 343-8.
5. Cepeda MS, Vargas L, Ortegón G, Sanchez MA, Carr D: Comparative analgesic efficacy of patient controlled analgesia with ketorolac versus morphine after elective intraabdominal operations. *Anesth Analg* 1995; 80: 1150-3.
6. Tubaro E, Borelli G, Croce C, Cavallo G, Santiangeli C: Effect of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 1983; 148: 656-66.
7. McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ: Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 1996; 51: 465-73.
8. Fredman B, Olsfanger D, Jedeikin R: A comparative study of ketorolac and diclofenac on post-laparoscopic cholecystectomy pain. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 501-4.
9. Faist E, Ertel W, Cohnert T, Huber P, Inthorn D, Geberer G: Immunoprotective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma. *J Trauma* 1990; 30: 8-18.
10. Hua XY, Chen P, Fox A, Myers RR: Involvement of

- cytokines in lipopolysaccharide-induced facilitation of CGRP release from capsaicin sensitive nerves in the trachea: studies with interleukin-1 β (and tumor necrosis factor- α). *J Neurosci* 1996; 16: 4742-8.
11. Dahl JB, Kehlet H: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66: 703-12.
12. Gabbott DA, Cohen AM, Mayor AH, Niemi LAK, Thomas TAT: The influence of timing of ketorolac administration on post-operative analgesic requirements following total abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 610-5.
13. Fredman B, Olsfanger D, Flor P, Jedeikin R: Ketorolac does not decrease postoperative pain in elderly men after transvesical prostatectomy. *Can J Anaesth* 1996; 43: 438-41.
14. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al: Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996; 82: 492-7.
15. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J: Morphine inhibits spontaneous and cytokine enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83:500-8.
16. Nelson CJ, Dykstra LA, Lysle DT: Comparison of the time course of morphine's analgesic and immunologic effects. *Anesth Analg* 1997; 85: 620-6.
17. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D: Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 280-5.
18. 김명희, 김진경, 한태형, 박종도, 신백효, 이병달, 김유홍: Clonidine 경구 투여가 복식자궁절제술을 받는 환자의 cytokines와 스트레스 호르몬의 반응에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1998; 35: 327-33.
19. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, Van Damme J, Shenkin A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-5.
20. Zhang Y, Lin J-X, Vilcek J: Synthesis of interleukin 6 (interferon- β /B-cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intracellular cyclic AMP. *J Biol Chem* 1988; 263: 6177-82.
21. Kavelaars A, Ballieux RE, Heijnen CJ: Differential effects of beta-endorphine on cAMP levels in human peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 1990; 4: 171-9.
22. Taylor NM, Lacoumenta S, Hall GM: Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 112-5.
23. Bertolucci M, Perego C, De Simoni MG: Central opiate modulation of peripheral IL-6 in rats. *Neuro Report* 1996; 7: 1181-4.
24. Thomas PT, Bhargava HN, House RV: Immunomodulatory effects of in vitro exposure to morphine and its metabolites. *Pharmacology* 1995; 50: 51-62.
25. Blom MA, van Twillert MG, de Vries SC, Engeks F, Finch CE, Veerhuis R, et al: NSAIDS inhibit the IL-1 β induced IL-6 release from human post-mortem astrocytes: the involvement of prostaglandin E $_2$. *Brain Res* 1997; 777: 210-8.
26. Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S: Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist from lipopolysaccharide stimulated polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 1994; 179: 1695-9.
27. Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G: Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of pro-inflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 β in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993; 178: 2207-11.
28. Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, et al: A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. *J Immunol* 1995; 154:92-9.
29. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vanderbeeke P, Delvaux A, et al: Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177: 547-50.
30. Røyg MA, Auffenberg T, Espat NJ, Philip R, Remick D, Wollenberg GK: Human tumor necrosis factor receptor (p55) and interleukin 10 gene transfer in the mouse reduces mortality to lethal endotoxemia and also attenuate local inflammatory responses. *J Exp Med* 1995; 181: 2289-93.
31. Niino H, Otsuka T, Kuga S, Nemoto Y, Abe M, Hara N, et al: IL-10 inhibits prostaglandin E $_2$ production by lipopolysaccharide-stimulated monocytes. *Int Immunol* 1994; 6: 661-4.
32. Shimizu T, Sano C, Sato K, Tomioka H: Effects of various steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs on in-vitro IL-10 production of murine peritoneal macrophages infected with mycobacterium avium complex. *Kansenshogaku Zasshi* 1997; 71: 910-7.

33. Brix-Christensen V, Tonnensen E, Sorensen LJ, Bilfinger TV, Sanchez RG, Stefano GB: Effects of anesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 63-70.
-