암성통증 환자를 위한 경막외 Morphine 투여 시 적절한 Butorphanol 혼합 용량

단국대학교 의과대학 마취과학교실 및 *산부인과학교실

김 동 회 · 박 충 학*

= Abstract =

Adequate Dosage of Butorphanol Combined with Epidural Morphine for Cancer Pain Patients

Dong Hee Kim, M.D., and Choong Hak Park, M.D.*

Departments of Anesthesiology and *Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Dankook University, Cheon An, Korea

Background: Continuous epidural morphine administration (CEM) is a common method to treat the pain of terminal cancer patients, but this could produce many side effects/ such as pruritus, nausea, vomiting, constipation and urinary retention. The purpose of this study was to determine the optimal epidural butorphanol dosage to prevent side effects of CEM in terminal cancer patients.

Methods: Thirty terminal cancer patients were randomly assigned to one of three groups. After insertion of epidural catheter, morphine 2 mg and butorphanol 1 mg were injected epidurally for a loading dose and a 2 Day Infusor (2 ml/hr)(Home Pump®, I-Flow, Lake Forest, USA) containing morphine 8 mg with butorphanol 2 mg (B2 group, n = 10), 4 mg (B4 group, n = 10) or 6 mg (B6 group, n = 10) mixed with 5% D/W (total 100 ml) was connected. Severity of pain, nausea and vomiting, and pruritus were evaluated using VAS score at 1, 6, 12, 24, 36 and 48 hr after epidural infusion.

Results: Severity of pain, nausea and vomiting, and pruritus were significantly decreased in the B6 group as comparable to the other two groups ($p < 0.05$).

Conclusions: The addition of butorphanol 3 mg to morphine 4 mg in CEM in terminal cancer patients reduced nausea, vomiting and pruritus and improved the pain control effect. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 1042~1046)

Key Words: Analgesics: butorphanol; morphine. Anesthetic techniques: epidural. Pain: cancer.

서 론

말기 암환자의 통증조절 시 경막외 도관 피하매물

논문접수일 : 2000년 1월 28일

책임저자 : 김동회, 충남 천안시 안서동 산 29번지
단국대학병원 마취과, 우편번호: 330-714
Tel: 0417-550-6828, Fax: 0417-550-3994
E-mail: ybs90@unitel.co.kr

법을 이용한 경막외 지속적 morphine 투여가 이루어 지는데,¹⁾ 이 때 morphine으로 인한 소양증, 오심, 구토, 변비, 요저류 등의 부작용 발생이 적지 않다. 이중 오심, 구토 증상은 환자가 가장 괴로워하는 부작용 중의 하나로, 이로 인하여 경막외강을 통한 morphine 투여를 중단해야 하는 경우도 있다. 이의 치료 및 예방목적으로 nalbuphine,²⁾ metoclopramide, ondansetron, droperidol³⁾ 정주나 droperidol,⁴⁾ metoclopramide,⁵⁾ butorphanol,⁶⁻⁹⁾ naloxone¹⁰⁾ 등의 경막외 투

여가 이루어지고 있다.

본 연구는 경막외 morphine 투여를 시작하는 암성 통증 환자를 대상으로 오심, 구토를 예방하기에 적절한 경막외 butorphanol의 첨가 용량을 알아보기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

1997년 9월부터 1999년 8월까지 본원 통증클리닉에 경막외 카테테르 거치가 의뢰된 말기 암환자 중 일일 평균 MS-contin® 90 mg 이하 또는 codeine 270 mg 이하를 복용하고 더불어 meperidine 100 mg 이하나 morphine 10 mg 이하를 근주 또는 피하로 주사 받고 있는 환자 30명을 대상으로 하여 무작위로 각 군 10명씩 나누었다. 현재 방사선 치료나 화학요법을 받고 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 각 군 환자의 나이, 성별, 키, 몸무게, 암종의 위치, 복용했던 진통제 등은 각 군간 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

암위치에 따라 흉추와 요추 부위의 경막외강을 천자하여 경막외 카테테르를 거치한 후 1% lidocaine 2 ml를 시험량으로 투여하여 카테테르가 척수강이나 혈관 내에 거치되지 않았음을 확인하고, 추가로 6 ml를 투여한 후 경막외 도관 피하매몰법을 시행하였

다. 경막외 카테테르를 통하여 morphine 2 mg과 butorphanol 1 mg을 부하량으로 투여하고, 2 Day Infusor (Home Pump®, I-Flow, Lake Forest, USA)에 morphine 8 mg과 함께 butorphanol 2 mg (B2군), 4 mg (B4군) 또는 6 mg (B6군)을 5% D/W용액을 혼합하여 총 100 ml를 만들어 연결하였다.

시술 1, 6, 12, 24, 36, 48시간 후 환자의 통증, 오심, 구토, 소양증에 대한 VAS (visual analogue scale) score와 기타 발생된 부작용 여부를 기록하였다. 환자가 심한 통증을 호소하는 경우 경막외강으로 morphine 2 mg을 투여하였고, 그 투여 횟수를 기록하였다. 심한 구토로 약물 투여가 필요한 경우에는 droperidol 1.25 mg씩을 정주하였고, 심한 소양증 시에는 pheniramine 45.5 mg씩을 정주하고 기록하였다.

본 연구의 결과는 평균 $\pm$ 표준오차(mean $\pm$ SE)로 표기하였고, 각 데이터의 통계분석은 χ^2 -test, ANOVA와 Kruskal-Wallis test를 이용하였고, $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

경막외 카테테르를 거치 후 48시간 동안 경막외강으로 일시 주입되거나 2 Day Infusor를 통하여 투여된 총 morphine 용량은 각 군간 의미있는 차이가 없었

Table 1. Patients Characteristics

		B2 (n = 10)	B4 (n = 10)	B6 (n = 10)
Age (yr)		59.3 $\pm$ 3.2	57.2 $\pm$ 12.9	61.0 $\pm$ 3.2
Sex (m/f)		4/6	3/7	4/6
Height (cm)		160.9 $\pm$ 5.5	159.3 $\pm$ 4.0	163.2 $\pm$ 3.9
Weight (kg)		60.3 $\pm$ 2.3	59.4 $\pm$ 2.1	61.1 $\pm$ 2.4
Cancer site (n)	stomach	5	3	4
	colorectum	1	2	2
	cervix	2	2	2
	hepatobiliary tract	1	2	1
	pancreas	1	1	1
Previous medication (n)	M-S contin® P.O.	8	9	9
	codeine P.O.	2	1	1
	meperidine IM	5	4	6
	morphine IM	1	1	2

Data are mean $\pm$ SE. B2: butorphanol 2 mg added, B4: butorphanol 4 mg added, B6: butorphanol 6 mg added.

Table 2. Medication during 48 hrs (mg)

	B2 (n = 10)	B4 (n = 10)	B6 (n = 10)
Epidural morphine	14.8 ± 1.5	13.6 ± 1.4	12.9 ± 1.3
Droperidol	2.7 ± 1.2	2.0 ± 1.0	1.1 ± 0.4*
Pheniramine	24.9 ± 2.6	20.0 ± 1.3	10.4 ± 1.0*

Data are mean ± SE. B2: butorphanol 2 mg added, B4: butorphanol 4 mg added, B6: butorphanol 6 mg added.

*: $p < 0.05$ vs other groups.

Fig. 1. The change of pain score was expressed as VAS. Data are mean ± SE. B2: butorphanol 2 mg added, B4: butorphanol 4 mg added, B6: butorphanol 6 mg added. VAS: visual analogue scale. *: $p < 0.05$ vs other groups.

다. 그러나 환자의 심한 오심, 구토 증세로 투여된 droperidol 정주 용량은 B6군이 의미있게 적었으며 심한 소양증 호소 시 투여된 pheniramine 용량도 B6군이 의미있게 적었다($p < 0.05$)(Table 2).

경막외 morphine 투여 48시간 동안의 진통 효과는 투여 12시간 후부터 B6군이 의미있는 우수함을 보였으며($p < 0.05$)(Fig. 1), 오심 및 구토는 투여 1시간 후부터 B6군이 의미있게 적었다($p < 0.05$)(Fig. 2). 또한 소양증도 투여 6시간 후부터 B6군에서 의미있는 감소를 보였다($p < 0.05$)(Fig. 3).

발생된 기타 부작용으로는 진정, 요저류, 변비, 두통, 현기증, 호흡곤란 등이 있었으나, 각 군간 발생 빈도면에서 의미있는 차이는 없었고, 특별한 치료없이 호전되었다(Table 3).

Table 3. Side Effects

	B2 (n = 10)	B4 (n = 10)	B6 (n = 10)
Sedation	3	4	4
Urinary retention	4	3	3
Constipation	3	4	4
Headache	1	1	2
Dizziness	2	1	1
Dyspnea	1	0	1

B2: butorphanol 2 mg added, B4: butorphanol 4 mg added, B6: butorphanol 6 mg added.

Fig. 2. The change of nausea and vomiting score was expressed as VAS. Data are mean ± SE. B2: butorphanol 2 mg added, B4: butorphanol 4 mg added B6: butorphanol 6 mg added. VAS: visual analogue scale. *: $p < 0.05$ vs other groups.

Fig. 3. The change of itching score was expressed as VAS. Data are mean ± SE. B2: butorphanol 2 mg added, B4: butorphanol 4 mg added, B6: butorphanol 6 mg added. VAS: visual analogue scale. *: $p < 0.05$ vs other groups.

고 찰

경막외 morphine 투여 시 생길 수 있는 부작용으로는 호흡저하, 오심 및 구토, 소양증, 졸음, 장운동 감소, 담도관압 증가, 요저류, 변비 등이 있다.³⁾ 이중 오심, 구토는 morphine의 부분적 도파민 수용체 촉진 효과로 인한 연수의 화학 수용체 유발 영역 (chemoreceptor trigger zone)의 자극과 전정기(vestibular apparatus)의 감각 증가 및 위장관 전이 시간 (gastrointestinal transit time)의 연장으로 인하여 발생된다.³⁾ 위장관 전이 시간의 연장 및 위팽만감을 동반한 구토 시에는 metoclopramide와 cisapride가 사용되고, 움직임 시 구토가 유발되는 경우(특히 외래마취 환자)에는 scopolamine과 meclizine이 투여되며, 상기 경우를 제외한 비특이성 오심, 구토에는 도파민 수용체 길항제인 prochlorperazine과 metoclopramide가 투여된다.³⁾ 이 외에도 항히스타민제인 diphenhydramine, hydroxycine과 신경이완제인 haloperidol, chlorpromazine, droperidol과 dexamethasone 또는 serotonin 길항제인 ondansetron, tropisetron 등이 사용된다.¹¹⁾

소양증은 척수강 내 아편양제 투여 시 가장 흔히 발생되며, 신경억제 전달경로의 억제 및 신경통 분로의 촉진과 glycine 길항작용 등이 관여된다.¹²⁾ 이 기전에는 μ -수용체가 관여되며 naloxone과 nalbuphine 투여로 치료한다.¹³⁾

경막외 morphine 투여 시 발생하는 오심, 구토 및 소양증을 감소시키기 위하여 아편양제 길항제와 부분 작용 길항제(partial agonist-antagonist)가 경구, 정주나 근육, 또는 경막외강으로 투여되었는데, 그 결과에서는 대조군에 비하여 커다란 차이가 없는 경우에서부터 우수한 효과를 보인 경우까지 다양하게 나타났다.^{8,9,14-17)} 아편양제의 μ -수용체의 활성화가 오심, 구토, 소양증 발생의 주요 발생기관으로 생각되어 지는데,¹⁸⁾ butorphanol은 μ -수용체의 길항작용과 κ -수용체의 항진작용을 가지므로, morphine 진통 효과는 항진시키면서 부작용을 감소시킬 수 있다.¹⁹⁾ 그러나 이러한 효과는 butorphanol의 투여 용량에 따라 변화를 보이는데 Lawhorn 등의⁹⁾ 연구에서 morphine 4 mg과 함께 butorphanol 1 mg을 경막외 투여하는 경우에는 부작용 발생에 아무런 효과가 없었으나, butorphanol 3 mg을 투여 시 오심, 구토 및 소양

증을 효과적으로 감소시키면서, 진통효과, 진통기간에 아무런 영향이 없었고, 호흡저하 발생률의 증가도 일어나지 않았다. 그러나 경막외강으로 3 mg의 morphine 투여 시 1-3 mg의 경막외 butorphanol을 혼합 투여하여도 morphine의 부작용을 감소시키지 못하였다는 보고도 있다.¹⁴⁾ 또한 제왕절개술 후 butorphanol 2 mg의 정주 또는 경막외 투여는 모두 morphine을 이용한 통증자가조절을 시행중인 환자의 오심과 소양증 예방에 효과적이었으며, morphine 소모량의 감소도 가져왔다.¹⁷⁾ 이정순 등의²⁰⁾ 연구에서는 정형외과 하지수술 환자를 대상으로 경막외강으로 morphine 3 mg과 butorphanol 1 mg 또는 3 mg을 부하량으로 투여한 후 2일만에 걸쳐 morphine 6 mg과 butorphanol 2 mg 또는 6 mg을 투여 시, morphine 단독 투여군에 비하여 오심, 구토, 소양증 감소 효과는 있었으나 진정작용이 증가되고, 술후 제통에는 차이가 없었다. 장동기 등의²¹⁾ 연구에서는 제왕절개술 후 경막외강으로 morphine 2 mg과 butorphanol 1.5 mg을 투여하고, 유지량으로 morphine 5 mg과 butorphanol 4 mg을 지속 투여한 결과 대조군에 비하여 소양증과 구토는 감소되었으나, 진통작용에는 차이가 없었다. 이와 같이 morphine에 첨가된 butorphanol의 효과 및 사용 용량에 대하여 다양한 보고가 있어, 이를 암성통증 환자를 대상으로 실시하여 보기로 하고 본 연구를 실시하였다. 본 연구에서는 암성통증 환자를 대상으로 하여 부하량으로 morphine 2 mg과 butorphanol 1 mg 투여 후 2일에 걸쳐 주입기를 이용하여 morphine 8 mg과 butorphanol 2, 4, 6 mg을 투여하였으며, pain이 있는 환자에게는 경막외 morphine 2 mg을 추가 투여하였다. 그 결과 2일간의 morphine 투여량은 12.9-14.8 mg였으며, butorphanol 6 mg 투여군이 타 군들에 비하여 droperidol 요구량이나 pheniramine 투여량이 의미있게 적었으며, 투여 12시간 후부터 진통효과가 높았고 투여 1시간 후부터 오심, 구토가 감소를 보였으며 투여 6시간부터 소양증도 감소를 보였다. 이의 결과를 볼 때 butorphanol은 투여 용량에 비례하여 morphine의 부작용을 감소시키면서 진통 효과를 증진시키고, 일일 3 mg의 투여에서 의미있는 차이를 나타내는 것으로 보인다. 그러나 butorphanol은 진통효과와 호흡저하 발생에 대하여 한정효과(ceiling effect)를 가지므로,²²⁾ 본 연구에서는 일일 3 mg 이상의 투여는 시

도하지 않았다.

결론적으로 암성통증 환자를 위한 경막외 morphine 투여 시작 시 morphine 4 mg 당 butorphanol 3 mg을 혼합하여 지속 주입하고 필요에 따라 경막외 강으로 morphine 2 mg씩을 반복 투여함으로써, 진통 효과를 높이고, 오심, 구토, 소양증 등의 부작용을 예방할 수 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 류시정, 한상미, 김두식, 박세훈, 김정환, 장태호 등: 경막외 도관 피하매몰법에 의한 말기 암환자의 통증조절. 대한통증학회지 1999; 12: 95-100.
- 한찬수, 최일석, 김일호: 경막외 morphine 부작용 치료를 위한 nalbuphine의 적정 정주 용량. 대한통증학회지 1997; 10: 48-53.
- Ashburn MA, Rice LJ: The management of pain. New York, Churchill-Livingstone. 1998, pp 121-40.
- 박진우, 이동근, 최영균, 김영재, 신치만, 박 명 등: 술후 경막외 morphine으로 인한 오심 및 구토에 대한 경막외 droperidol의 효과. 대한통증학회지 1996; 9: 380-4.
- 박진우, 이상화, 정순호, 최영균, 신치만, 박주열 등: 술후 경막외 morphine으로 인한 오심 및 구토에 대한 경막외 droperidol과 metoclopramide의 효과 비교. 대한통증학회지 1998; 11: 86-90.
- 장동기, 장원영, 윤소영, 김경배: 수술후 경막외 통증관리시 butorphanol 첨가에 의한 morphine의 부작용 감소 효과. 대한마취과학회지 1997; 33: 297-303.
- 이종남, 조인찬, 박영철: 경막외 morphine에 의한 통증조절환자에서 butorphanol 첨가시 부작용 감소효과. 대한통증학회지 1996; 9: 385-9.
- Lawhorn CD, McNitt JD, Fibuch EE, Joyce JT, Leadley RJ: Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after cesarean delivery. Anesth Analg 1991; 72: 53-7.
- Wittels B, Glosten B, Faure EAM, Moawad AH, Ismail M, Hibbard J, et al: Opioid antagonist adjuncts to epidural morphine for postcesarean analgesia: maternal outcomes. Anesth Analg 1993; 77: 925-32.
- 최종호, 이재민, 김태현: Morphine과 naloxone의 경막외 동반투여가 morphine의 제통효과와 부작용에 미치는 효과. 대한통증학회지 1998; 11: 47-53.
- Cherny NI: The medical treatment of pain in the terminal stages of cancer and other illnesses. Pain, 2nd ed. Edited by Campbell JN. Seattle, IASP Press. 1996, pp 469-84.
- Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates. Pain 1988; 33: 149-53.
- Henderson SK, Cohen H: Nalbuphine augmentation of analgesia and reversal of side effects following epidural hydromorphone. Anesthesiology 1986; 65: 216-9.
- Gambling DR, Howell P, Huber C, Kozak S: Epidural butorphanol does not reduce side effects from epidural morphine after cesarean birth. Anesth Analg 1994; 78: 1099-104.
- Konieczko KM, Jones JG, Barrowcliffe MP, Jordan C, Altman DG: Antagonism of morphine-induced respiratory depression with nalmefene. Br J Anaesth 1988; 61: 318-23.
- Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, Archer JH, Mignano LR: Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. Anesth Analg 1992; 75: 747-52.
- Camann WR, Loferski BL, Fanciullo GJ, Stone ML, Datta S: Does epidural administration of butorphanol offer any clinical advantage over the intravenous route? Anesthesiology 1992; 76: 216-20.
- Kotelko DM, Dailey PA, Shnider SM, Rosen MA, Hughes SC, Brizgys RV: Epidural morphine analgesia after cesarean delivery. Obstet Gynecol 1984; 63: 409-13.
- Justins DM, Knott C, Luthman J, Reynolds F: Epidural versus intramuscular fentanyl. Analgesia and pharmacokinetics in labor. Anaesthesia 1983; 38: 937-42.
- 이정순, 김효정, 최환영: 하지 수술후 재통을 위한 경막외 마취에서 Morphine 단독 투여와 Butorphanol 첨가 투여시의 효과의 비교. 대한마취과학회지 1999; 36: 979-84.
- 장동기, 장원영, 윤소영, 김경배: 수술후 경막외 통증관리시 butorphanol 첨가에 의한 morphine의 부작용 감소 효과. 대한마취과학회지 1997; 33: 297-303.
- Zuckermann LA, Ferrante FM: Nonopioid and opioid analgesics. The management of pain, 1st ed. Edited by Ashburn MA, Rice LJ. New York, Churchill Livingstone. 1998, pp 130.