부인과 수술후 Morphine을 이용한 정맥내 자가통증조절법에서 Ketorolac의 적정 혼합 용량

서울대학교 의과대학 마취과학교실, *관동대학교 명지병원 마취과학교실
†서울시립보라매병원 마취과

노지윤 · 서광석 · 오아영 · 임영진 · 도상환
이상철 · 이규탁* · 노영진†

= Abstract =

An Optimal Dose of Ketorolac during Patient-Controlled Analgesia (PCA) Using Morphine after Gynecologic Surgery

Ji Yoon Rho, M.D., Kwang Suk Seo, M.D., Ah Young Oh, M.D.
Young Jin Lim, M.D., Sang Hwan Do, M.D., Sang Chul Lee, M.D.
Kyu Tak Lee, M.D.*, and Young Jin Ro, M.D.†

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

*Department of Anesthesiology, Kwandong University, Myoungji Hospital, Goyang, Korea

†Department of Anesthesiology, Boramae Municipal Hospital, Seoul, Korea

Background: The aim of this study was to determine an intravenous dose of ketorolac providing augmentation of analgesia and lowering adverse events for patients using postoperative intravenous patient-controlled analgesia (IV-PCA) with morphine

Methods: One hundred and ninety eight patients who underwent an elective gynecologic operation were allocated to one of seven groups (ketorolac 180 mg K6, ketorolac 150 mg + morphine 10 mg K5M1, ketorolac 120 mg + morphine 20 mg K4M2, ketorolac 90 mg + morphine 30 mg K3M3, ketorolac 60 mg + morphine 40 mg K2M4, ketorolac 30 mg + morphine 50 mg K1M5, morphine 60 mg M6). After a loading dose of 3 ml, the PCA was started at a setting of 1 ml per demand, with a 8 minute lockout interval and 5-h limit.

Results: The total PCA volume was lower in the K3M3, K2M4 and M6 groups. Visual analogue scale pain scores were higher in the K6 and M6 groups. More additional analgesics were required in the K6, K5M1, K1M5 and M6 groups. More antiemetics were required in the M6 group, although the incidence of nausea/vomiting and pruritus was similar among the groups. The sedation scores were lower in the K6 group and higher in the M6 group, 6 h postoperatively; and higher in the M6 and K1M5 groups, 24 h postoperatively.

Conclusions: The combination of morphine 30 mg and ketorolac 90 mg, or morphine 40 mg and ketorolac 60 mg in IV-PCA with a total volume of 60 ml, is more effective in analgesia and has less adverse events. (Korean J Anesthesiol 2000; 39: 700~705)

Key Words: Analgesia: patient-controlled; morphine; ketorolac. Pain: postoperative.

논문접수일 : 2000년 1월 12일

책임저자 : 임영진, 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 마취과, 우편번호: 110-744

Tel: 02-760-3539, E-mail: limyjin@snu.ac.kr

서 론

대상 및 방법

수술후 급성통증은 환자와 의사 모두에게 무시할 수 없는 당면문제인 동시에 통증조절은 수술 이환을 감소에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 수술후 급성 통증을 조절하기 위하여 각종 말초 신경 차단 및 경막외 또는 지주막하 마약제제주입, 경막외 국소마취제 주입, 마약제제나 비스테로이드성 진통소염제의 근주 또는 정주, 마약제제의 체표 부착 등 여러 가지 방법들이 이용되고 있다. 최근 들어 관심이 증가하고 있는 자가통증조절(patient-controlled analgesia, PCA)은 기존의 방법에 비하여 환자 개인의 요구에 맞추어 효과적인 진통을 할 수 있고, 급속히 원하는 효과를 나타낼 수 있으며, 무진통 기간을 줄이고, 혈장내에서 진통제 농도를 일정하게 유지하며, 의료진의 시간을 절약해 준다는 장점을 지니고 있다.¹⁾

정맥내 자가통증조절에서 현재 가장 많이 사용되고 있는 약물은 morphine을 비롯한 마약성 제제이다. Morphine은 진통효과는 우수하지만 용량의 증가에 따라 오심, 구토, 소양증, 호흡억제 등의 부작용을 수반하게 되어 비스테로이드성 소염진통제인 ketorolac과 morphine의 병용에 대한 연구가 진행되어 왔다.¹⁻³⁾ Ketorolac은 마약제제와 유사한 진통역가를 지니는 강력한 약제로, 단독으로는 극심한 통증에 효과적이지 못하지만⁴⁾ 마약성 제제와 병용시 아편양 제제 감소효과(opioid-sparing effect), 진통작용의 향상, 마약성 제제의 부작용 감소 효과가 있다.²⁻¹³⁾ Morphine과 ketorolac의 혼합투여에 관하여 Picard 등은¹¹⁾ morphine과 ketorolac을 각각 단독투여하는 것에 비하여 혼합투여하였을 때 더 우수한 진통효과를 보인다고 하였다. 하지만 대부분의 경우, 독립적으로 ketorolac의 근주나^{3,5)} 정주^{2,7-10)} 형태의 병용이고, morphine과 ketorolac 두 약물의 혼합투여에 대한 연구는 부족한 실정이다.

이 연구에서는 IV-PCA장치에 morphine과 ketorolac을 여러 가지 비율로 혼합투여하여, 수술후 IV-PCA에서 morphine 사용량을 줄이고 마약제제 사용에 따른 부작용을 최소화하면서 진통효과를 높일 수 있는 morphine과 ketorolac의 적정 혼합용량을 알아보고자 하였다.

산부인과에서 정규수술로 전신마취하에 복식전자궁적출술, 자궁근종절제술, 난소절제술 등을 시행받으며, 수술후 통증조절을 신청한 미국마취과학회 신체등급 분류 1 혹은 2의 환자로서 연구의 내용을 듣고 이에 동의한 환자 198명을 대상으로 하였다. 정신질환이나 약물 남용의 과거력, 간·신장 등의 질환이 있는 환자, 그리고 기타 PCA 사용에 적합하지 않은 환자들은 대상에서 제외하였다. 대상환자들은 수술 전날 방문한 마취과의사에 의해 정맥내 자가통증조절의 효과 및 부작용, PCA 장치 사용법에 대해 충분한 설명을 들도록 하였다.

모든 환자에서 마취전 투약은 하지 않았으며 수술실에 도착한 후 fentanyl 2-3 $\mu\text{g/kg}$, thiopental 4-5 mg/kg, vecuronium 0.15 mg/kg로 마취를 유도하였으며 아산화질소와 산소, enflurane으로 마취를 유지하였다. 수술중 및 수술후에 진정제나 마약성 제제는 사용하지 않았으며 수술이 끝날 무렵 항구토제인 granisetron 2 mg을 정주한 후 수술종료직전 IV-PCA장치(Walkmed®, Medex, USA)를 정맥로를 통해 연결하고 PCA 단독모드로 작동시켰다. Morphine 및 ketorolac을 생리식염수 54 ml와 혼합하여 총 60 ml로 만들어 IV-PCA를 실시하였다. PCA 장치의 기본설정은 초회량(loading dose) 3 ml, 폐쇄간격(lockout time) 8분, 시간당 제한횟수(one hour limit) 5회 및 일회 주입량(bolus dose) 1 ml로 하였고 지속주입은 하지 않았다. Ketorolac (30 mg/ampule)과 morphine (10 mg/ampule)의 혼합용량에 따라 환자를 무작위 배정법으로 다음과 같이 일곱 군으로 분류하였으며, 대상 환자의 나이, 신장, 체중, 수술시간은 유의한 차이가 없었다(Table 1).

K6군: ketorolac 180 mg

K5M1군: ketorolac 150 mg과 morphine 10 mg

K4M2군: ketorolac 120 mg과 morphine 20 mg

K3M3군: ketorolac 90 mg과 morphine 30 mg

K2M4군: ketorolac 60 mg과 morphine 40 mg

K1M5군: ketorolac 30 mg과 morphine 50 mg

M6군: morphine 60 mg

수술후 6시간과 24시간에 각각 환자를 방문하여 각 군간에 PCA 약물 주입량, visual analogue scale

Table 1. Demographic Data

	K6 (n = 40)	K5M1 (n = 19)	K4M2 (n = 32)	K3M3 (n = 40)	K2M4 (n = 28)	K1M5 (n = 19)	M6 (n = 20)
Age (yr)	42.4 ± 10.2	39.8 ± 7.5	42.3 ± 8.9	40.8 ± 9.7	41.7 ± 6.7	43.5 ± 6.3	42.4 ± 8.3
Weight (kg)	58.3 ± 7.1	58.4 ± 8.3	57.6 ± 8.7	57.8 ± 9.7	60.6 ± 9.1	60.2 ± 10.1	58.5 ± 6.4
Height (cm)	157.0 ± 5.0	158.9 ± 4.5	156.4 ± 5.2	157.2 ± 6.1	160.0 ± 6.0	156.3 ± 5.0	157.1 ± 6.2
Duration of surgery (min)	145.4 ± 43.5	152.7 ± 37.1	134.5 ± 25.9	136.8 ± 29.5	141.4 ± 26.6	155.0 ± 29.9	154.7 ± 34.8

Values are expressed as mean ± SD. n = number of patients.

(VAS)에 의한 통증점수, 술후 오심 및 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV), 소양증, 호흡억제의 발생유무와 진정상태의 정도, 추가진통제 및 항구토제 정주 빈도를 조사하여 비교하였다. 통증에 대한 평가는 100 mm VAS (0 mm = 전혀 통증이 없는 상태, 100 mm = 상상할 수 있는 최대의 통증)로 하였으며 VAS가 70점 이상이거나 환자가 요구하는 경우에 ketorolac 30 mg을 추가로 정주하였다. PONV의 발생유무를 기록하고 심한 정도를 4등급(0 = 없음, 1 = 경도, 2 = 중등도, 3 = 중증)으로 분류하여 2등급 이상이거나 환자가 요구시 metoclopramide 10 mg을 정주하였다. 진정상태는 4등급으로 분류하여 완전히 각성된 상태를 0, 깨어 있으나 졸리운 상태를 1, 수면 중이지만 깨울 수 있는 상태는 2, 수면상태이고 깨울 수 없을 때를 3으로 평가하여 기록하였다. 호흡억제는 분당 호흡수가 8회 이하인 경우로 정의하고, 진정상태 등급이 3이거나 호흡억제가 발생한 경우에는 PCA 장치를 멈춘후 마취과로 연락하고 집중 관찰하면서 naloxone 0.1-0.4 mg을 정주하도록 하였다.

군간의 나이, 체중, 신장 및 수술시간과 술후 24시간의 PCA 약물 주입량의 비교는 분산분석을 이용하였으며, 술후 24시간의 VAS의 비교는 Kruskal-Wallis test를, 술후 6시간과 24시간의 진정상태의 비교는 cumulative logistic 모델을 이용하였다. 그리고 각 군간 술후 24시간의 PONV 발생, 소양증 발생, 항구토제 및 추가진통제 정주 빈도의 비교는 logistic 분석을 이용하였다. $P < 0.05$ 일 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

Fig. 1. Total PCA volume administered during postoperative 24 h. Total PCA volume was lower in the K3M3, K2M4 and M6 groups. *: $P < 0.05$ compared with K6 and K5M1 group.

결 과

PCA 약물 주입량은 술후 24시간에 K3M3군에서는 30.2 ± 12.7 ml, K2M4군에서는 29.7 ± 11.0 ml, M6군에서는 22.6 ± 12.3 ml로서 K6, K5M1군에 비해 이 세 군이 유의하게 적었다(Fig. 1). VAS에 의한 통증점수는 중위값으로 나타내었을 때 술후 24시간에 K6군이 49.0, M6군이 50.0으로 K3M3군의 25.0에 비해 유의하게 높았다. 진통이 불충분하여 추가적 진통제가 필요했던 경우는 K6군에서 18예, K5M1군에서 10예, K1M5군에서 8예, M6군에서 9예로서 다른 군에 비해 유의하게 많았다(Table 2).

PONV 빈도는 술후 24시간에 각 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 정도가 2등급 이상으로 심하여 metoclopramide를 추가로 정주하여야 했던 경

Table 2. Pain Score (VAS), Incidence of PONV, Pruritus, and Use of Antiemetics and Additional Analgesics during the Postoperative 24 Hours

	K6 (n = 40)	K5M1 (n = 19)	K4M2 (n = 32)	K3M3 (n = 40)	K2M4 (n = 28)	K1M5 (n = 19)	M6 (n = 20)
VAS	49.0*	50.0	37.5	35.0	40.0	45.0	50.0*
PONV	16	9	21	23	15	6	15
Pruritus	0	1	0	2	1	2	3
Antiemetics	6	3	4	4	2	2	8 [†]
Additional analgesics	18 [†]	10 [†]	9 [†]	4	4	8 [†]	9 [†]

Values are number of patients except VAS, which are expressed as median. VAS: visual analogue scale, PONV: postoperative nausea and vomiting. *: P < 0.05 compared with K3M3 group. [†]: P < 0.05 compared with other groups. [‡]: P < 0.05 compared with K3M3 and K2M4 groups.

Fig. 2. Sedation score at postoperative 6 h and 24 h. At 6 h postoperatively, the sedation scores were lower in the K6 group and higher in the M6 group. At 24 h postoperatively, they were higher in the M6 and K1M5 groups. *, [†]: P < 0.05 compared with other groups. [‡]: P < 0.05 compared with K6, K5M1, K4M2, K3M3, K2M4 groups.

우는 다른 군에 비하여 M6군에서 8명으로 유의하게 많았다. 소양증은 각 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 2). 진정상태의 정도가 3등급인 경우가 K2M4 군에서 1예 발생하였지만, 호흡억제로 인하여 IV-PCA를 중단한 경우는 모든 군에서 한 명도 없었다. 진정상태의 정도에 있어서는 술후 6시간에 K6군이 유의하게 낮고 M6군이 유의하게 높았으며, 술후 24 시간에는 K1M5, M6군이 유의하게 높았다(Fig. 2).

고 찰

이 연구의 결과로 볼 때 K3M3군과 K2M4군이 술 후 통증 조절에 가장 효과적이었다. 술후 24시간 동

안 주입된 PCA 총량이 이 두 군에서 다른 군에 비해 유의하게 적었고 진통이 불충분하여 추가 진통제 정주회수도 이 두 군에서 적었다. 또한 K6M0군과 K0M6군의 VAS 통증 점수가 타군에 비해 유의하게 높게 나타났다. 이 결과는 여러 논문들에서 ketorolac과 morphine의 단독투여보다는 혼합투여가 진통효과의 상승이 있다고 보고한 것과^{3,5,7,8,10,11,13-15} 일치하는 소견으로, 이 연구에서는 K3M3, K2M4의 비율로 혼합했을 때 적은 양으로 효과적인 진통 작용을 얻을 수 있었다.

Picard 등은¹¹⁾ ketorolac과 morphine을 1 : 1로 혼합 투여했을 때 각각 단독투여시 용량 - 효과 관계 직선에서 유추할 수 있는 것에 비하여 2.6배의 진통효과

가 있다고 보고하였다. 즉 ketorolac과 morphine의 적정비율 혼합은 진통효과의 단순한 산술적 합이 아니라, 다양한 말초와 중추기전을 통하여 각각의 성분에 대한 상승과 강화작용을 발생시킨다고 하였다. 본 연구에서도 ketorolac과 morphine의 1:1 혼합이 뛰어난 진통효과를 보여 Picard 등의¹¹⁾ 보고와 일치하였다.

1회에 1.5 mg의 morphine이 투여되는 PCA 장치로 통증조절을 받고 있는 환자에게 다양한 용량의 ketorolac을 6시간마다 정주하여 적절한 ketorolac의 병합 용량을 찾는 연구에서, Sevarino 등은⁷⁾ 6시간마다 ketorolac을 15 mg씩 정주하는 것이 30 mg씩 정주하는 만큼의 효과가 있다는 보고를 하였으며, Reuben 등은¹⁵⁾ ketorolac을 7.5 mg씩 정주하는 것도 30 mg씩 정주하는 만큼의 효과가 있다고 하였다. 본 연구의 24시간 PCA 약물소모량으로 계산하여 보면 K3M3군과 K2M4군이 각각 ketorolac을 6시간마다 11.3 mg, 7.4 mg씩 정주한 경우에 해당되었으며, 이때 morphine의 양은 24시간 동안 각각 15.1 mg, 19.8 mg이 사용되었다. 또한 Reuben 등은¹⁴⁾ 6시간마다 ketorolac을 따로 정주한 군과 PCA기계에 혼합하여 준 군간에 효과가 같았다고 보고하였다. 이러한 결과는 임상에서 특히 간호인력 면에서 편리하게 이용될 수 있을 것이다. K5M1군에서 술후 24시간 동안 주입된 ketorolac 투여량은 유럽의약품 기준인 하루 90 mg을¹⁵⁾ 초과하는 108 mg이었다. 이 용량은 비스테로이드성 소염진통제의 부작용인 궤양과 출혈경향 발생의 위험도가 높은 배합이며, 이 연구의 결과로 볼 때 진통작용도 효과적이지 못하였다.

각 군간에 오심, 구토, 소양증의 발생빈도는 차이가 없었지만, M6군에서 항오심제를 요구한 환자가 많았다. 이는 morphine만을 단독으로 투여하였을 때, 오심, 구토의 빈도는 동일했지만 그 정도가 심했기 때문으로 판단되며, 실제로 진정정도가 술후 6시간과 24시간 모두 M6군에서 유의하게 높았다. 또한 오심, 구토 및 심한 진정상태와 같은 morphine의 부작용 때문에 환자가 PCA 단추를 누르지 않고 다른 진통수단을 찾게 되었으며, 그 결과 M6군에서 24시간 PCA 주입량은 비록 적었지만 추가진통제의 요구량은 K3M3, K2M4군에 비해 유의하게 높게 되었다고 생각된다. 이러한 마약제제 관련 부작용은 이 연구에서와 같이 ketorolac을 적정용량 혼합하여 사용

함으로써 감소시킬 수 있을 것이다.

Ketorolac 사용이 morphine 감소 효과가 있다는 결과들은 여러 연구에서 제시되었다.^{3,6,8,10-12)} 이 연구에서도 술후 24시간 동안 약물주입량으로 계산할 때 K1M5군을 제외한 모든 ketorolac 혼합군에서 morphine 감소효과를 보였다. 즉 M6군에서는 술후 24시간 동안 morphine이 22.6 mg 소모되었고 K1M5군에서는 27.3 mg이 사용되었지만, M6군에 비하여 K1M5군을 제외한 다른 모든 군에서 morphine 소모량이 적었다. 이와 같이 K1M5군에서 M6군에 비하여 오히려 morphine 사용량이 증가하게 된 원인으로, 앞에서 언급한 바와 같이 M6군에서는 morphine의 부작용 때문에 환자들이 PCA보다는 추가진통제에 더 많이 의존하게 되어 morphine 총 소모량이 줄었을 가능성을 배제할 수 없다.

결론적으로 부인과 환자의 수술에서 정맥내 자가통증조절시 ketorolac 단독투여는 만족할만한 진통효과가 없었으며, morphine 단독투여도 술후 오심, 구토와 진정정도가 심하여 진통효과 면에서 효과적이지 못하였다. 총 용량 60 ml의 IV-PCA 장치에 morphine 30 mg과 ketorolac 90 mg을 혼합하거나 morphine 40 mg과 ketorolac 60 mg을 혼합한 경우 부작용을 줄이면서 안전하게 진통효과를 높일 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Lebedeva RN, Nikoda VV, Maiachkin RB: The problem of adequate analgesia in the postoperative period. *Anesteziol Reanimatol* 1999; 5: 66-9.
2. Bosek V, Miguel R: Comparison of morphine and ketorolac for intravenous patient-controlled analgesia in postoperative cancer patients. *Clin J Pain* 1994; 10: 314-8.
3. Gillies GW, Kenny GN, Bullingham RE, McArdle CS: The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine. A study of a new, parenteral non-steroidal anti-inflammatory agent after abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42: 727-31.
4. Watcha MF, Jones MB, Lagueruela RG, Schweiger C, White PF: Comparison of ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. *Anesthesiology* 1992; 76: 368-72.
5. Cataldo PA, Senagore AJ, Kilbride MJ: Ketorolac and patient controlled analgesia in the treatment of postoperative pain. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176:

- 435-8.
 6. Kenny GN, McArdle CS, Aiken HH: Parenteral ketorolac: opiate-sparing effect and lack of cardiorespiratory depression in the perioperative patient. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 127s-31s.
 7. Sevarino FB, Sinatra RS, Paige D, Silverman DG: Intravenous ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia (PCA) for management of postgynecologic surgical pain. *J Clin Anesth* 1994; 6: 23-7.
 8. Etches RC, Warriner CB, Badter N, Buckley DN, Beattie WS, Chan VW, et al: Continuous intravenous administration of ketorolac reduces pain and morphine consumption after total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1995; 81: 1175-80.
 9. Beattie WS, Warriner CB, Etches R, Badner NH, Parsons D, Buckley N, et al: The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgetic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997; 84: 715-22.
 10. Suttters KA, Shaw BA, Gerardi JA, Hebert D: Comparison of morphine patient-controlled analgesia with and without ketorolac for postoperative analgesia in pediatric orthopedic surgery. *Am J Orthop* 1999; 28: 351-8.
 11. Picard P, Bazin JE, Conio N, Ruiz F, Schoeffler F: Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. *Pain* 1997; 73: 401-6.
 12. O'Hara DA, Fanciullo G, Hubbard L, Maneatis T, Seuffert P, Bynum L, et al: Evaluation of the safety and efficacy of ketorolac versus morphine by patient-controlled analgesia for postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 891-9.
 13. 백선기, 한영진, 최 훈: 술후 통증에 대한 Morphine, Ketorolac, Droperidol의 혼합정주에 의한 균형진통의 효과. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1448-56.
 14. Reuben SS, Connelly NR, Steinberg R: Ketorolac as an adjunct to patient-controlled morphine in postoperative spine surgery patients. *Reg Anesth* 1997; 22: 343-6.
 15. Reuben SS, Connelly NR, Lurie S, Klatt M, Gibson CS: Dose-response of ketorolac as an adjunct of patient-controlled analgesia morphine in patients after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 1998; 87: 98-102.
-