경막외 Morphine, Morphine과 Nalbuphine 병용투여, Morphine과 Droperidol 병용투여가 제왕절개술 후 통증조절에 미치는 효과에 대한 비교

충남대학교 의과대학 마취과학교실

김 동 일 · 김 혜 자 · 이 정 은

= Abstract =

Effect of Epidural Morphine, Morphine with Droperidol and Morphine with Nalbuphine after a Cesarean Section

Tong-Il Kim, M.D., Hye-Ja Kim, M.D., and Jung-Un Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Background: A number of recent reports have described the usefulness of the epidural injection of narcotics for the relief of postoperative pain. Morphine, an μ -receptor agonist, produces strong analgesic effects with side effects. Nalbuphine, a μ -antagonist and κ -agonist, has an analgesic effect comparable to morphine with little side effects. The comparison of side effects and analgesic effects of epidural morphine alone and a combination of nalbuphine and droperidol respectively to morphine were studied in cesarean section patients.

Methods: We divided 45 patients into 3 groups utilizing a two-day Boxer infusor in normal saline 100 ml at 2.0 ml/hr. Group M (n = 15) initially a 1 mg bolus + 2 mg/day of maintenance morphine. Group M + D (n = 15): initially received a 1 mg bolus + 2 mg/day of maintenance morphine + 1.25 mg/day of maintenance droperidol. Group M + N (n = 15): initially received a 1 mg morphine bolus + 2 mg/day of maintenance morphine + 5 mg/day of maintenance nalbuphine. The Analgesic effect was evaluated by a visual analogue scale (0-10) at 30 min, 4 hr, 12 hr and 24 hr postoperatively and the incidence of side effects was observed too.

Results: The average VAS scores are below 3 in all groups. In addition, there are no significant changes between groups. There are no significant differences in side effects between groups except sedation of patients is significantly ($p < 0.05$) high in group M + D.

Conclusion: We concluded that the analgesic effect of epidural morphine, morphine with nalbuphine and morphine with droperidol are good in all patients and there is no significant difference even though there is a belief that a combination of nalbuphine or droperidol increases analgesic effects of morphine. Comparing the incidence of side effects in the three groups, the sedative effect of morphine with droperidol is increased significantly over the other two groups. (Korean J Anesthesiol 2001; 41: 324~329)

Key Words: Analgesia: postoperative. Analgesics: morphine; nalbuphine. Complications: nausea; postoperative; pruritis; sedation; vomiting.

논문접수일 : 2001년 8월 2일

책임저자 : 이정은, 대전시 중구 대사동 640, 충남대학교병원 마취과, 우편번호: 301-721

Tel: 042-220-7840, Fax: 042-220-7968, E-mail: julee@cnu.ac.kr

서 **론**

아편양제제를 사용한 술후 통증 억제 방법은 임상에서 점차 보편화되고 있다. 아편양제제를 경막외강으로 투여할 경우 감각, 운동, 및 교감신경의 차단이 없고, 전신적으로 투여하는 경우에서 보다 아주 적은 소량으로도 효과적인 제통이 가능하기 때문에 다량의 아편양제제의 전신적 사용에 따른 부작용을 줄일 수 있다는 장점이 있다. 그러나 경막외로 사용할 경우에도 때로는 구역, 구토, 소양증, 뇨저류 등을 초래할 수도 있으며, 간혹 지연성 호흡부전과 같은 심각한 부작용을 초래할 수도 있다. 따라서 아편양제제만을 단독으로 사용하는 것 보다 다른 약물을 적절히 병용하여 투여함으로써 이와 같은 부작용을 줄일 수 있고 제통효과를 향상시키는 방법이 고안되고 있다.

Nalbuphine은 κ 촉진제, μ 길항제로 분류되거나 κ 와 μ 수용체에 부분적인 길항제로서 알려져 있다. 따라서 nalbuphine은 진통효과를 유지하면서 호흡감소 효과를 길항하는데 사용되어 왔다. 한편 nalbuphine 사용의 가장 흔한 부작용으로는 졸림이라고 할 수 있다.

Latasch 등에 의하면,¹⁾ nalbuphine과 naloxone은 fentanyl에 의한 호흡억제를 효과적으로 길항하였는데 nalbuphine 보다는 naloxone을 투여한 환자에서 진통효과가 많이 감소되어 추가 진통제의 투여가 필요하였다고 보고하였다. 그리고 Scott와 Henderson은²⁾ nalbuphine 5-10 mg의 사용으로 경막 외 또는 지주막하 morphine의 사용에 의한 소양감을 감소시킬 수 있었다고 보고하였다.

본 연구에서는 경막외 마취로 제왕절개술을 시행받는 건강한 산모에서 술후 통증 억제를 위해 경막외강으로 morphine을 투여시 nalbuphine 10 mg 혼합투여에 따른 효과를 비교 관찰해 보고자 하였다.

대상 및 방법

선택적 제왕절개술이 예정된 미국마취과학회 신체분류상 1, 2 등급에 해당하고 경막외 마취의 금기증이 없는 산모 45명을 대상으로 하였다.

모든 환자에서 수술 전에 본 연구에 대해 설명을

하고 동의를 얻은 후 실시하였다. 환자가 수술실에 도착하면 좌측와위상태에서 제 3-4 또는 4-5 요추간 사이에 18 gauge Tuohy바늘을 사용하여 저항소실법으로 경막외강을 확인하고 2.0% lidocaine 15 ml와 0.5% bupivacaine 10 ml에 epinephrine (1 : 200,000)을 함께 투여하였다. 그 후 20 gauge 카테터를 경막외강내 두부 쪽으로 3 cm 정도 진입시켜 거치시킨 후 모든 환자에서 수술이 끝나기 30분 전에 morphine 1 mg과 생리식염수 5 ml를 경막외강으로 투여하였다. 경막외 마취동안 흡입마취제는 사용하지 않았으며 환자가 출생한 신생아를 보고 확인한 후에 midazolam 2 mg을 정주하여 진정과 수면을 유도하고 100% 산소를 마스크로 투여하였다.

환자는 3 군으로 나누어 M군(n = 15)은 대조군으로 수술이 종료된 후 이틀짜리 silicone infuser (Accufuser^R, 우영, 한국)에 생리식염수 100 ml와 morphine 4 mg을 주입하여 지속적으로 투여하였으며, M + D군(n = 15)은 수술 종료 후 생리식염수 100 ml에 morphine 4 mg과 droperidol 2.5 mg을 혼합하여 지속적으로 투여하였다. 마지막으로 M + N군(n = 15)은 수술 종료 후 생리식염수 100 ml에 morphine 4 mg과 nalbuphine 10 mg을 혼합하여 지속적으로 투여하였다. 각 군간의 술후 통증 억제 효과와 부작용에 대하여 서로 비교하였다.

통증정도는 VAS (visual analogue scale, 0 = 무통, 10 = 가장 심한 통증)를 사용하여 각각 술후 회복실 도착 30분 이내, 회복실 도착 후 각각 4시간, 12시간 그리고 24시간에 환자가 휴식 시에 측정 비교하였다. 부작용으로 소양증, 구역, 구토, 진정 등의 빈도를 관찰하였는데 소양증의 경우 전혀 소양증을 호소하지 않은 경우 0, 경증(증상이 미미하여 치료가 불필요한 경우)인 경우 1, 중등도(심하지는 않으나 치료를 원할 경우)인 경우 2, 중증(잠을 못 잘 정도로 심하여 치료를 원하는 경우)인 경우 3으로 구분하였으며, 진정 정도는 4 단계로 나누어 각성 상태(awake)는 0, 졸리지만 구두 명령에 각성하는 상태(sleepy)는 1, 통증의 자극에 각성이 되는 상태(asleepy)는 2, 그리고 통증의 자극을 주어도 환자가 자는 상태(sedated)는 3으로 분류하였다. 한편 치료가 필요할 정도의 구역 및 구토시에는 metoclopramide 10 mg을 투여하였고 통증이 심하여 추가 진통제의 투여가 요구될 경우에 diclofenac sodium 75 mg을 군

육주사 하였다. 그리고 환자가 심한 소양증을 호소할 경우 경막외로 투여하던 약제를 잠시 중지하였다. 통계는 인류학적 자료는 one-way ANOVA test와 부작용은 Duncan grouping으로 하였으며 P값이 0.05 미만인 경우 통계적 의의를 부여하였다.

결 과

나이, 체중 그리고 신장 분포는 각 군간에 통계학

적으로 유의있는 차이는 없었다(Table 2). 술후 통증 상태를 보기 위한 VAS의 변화도 각 군간 통계적인 유의성이 없었다(Table 3). 소양증은 M군에서 15명 중 9명(60.0%)의 환자들이 소양증을 호소하였으며 그 중 2명은 카테터를 일시적으로 잠궤 놓았거나 본인의 희망으로 제거하였다. M + D 군에서는 15명 중 6명(40%)의 환자들에서 소양증을 호소하였으며, M+N 군에서는 15명 중 10명(66.7%)의 환자들에서 소양증을 호소하여 가장 소양증의 빈도가 높았으며 이중 2명은 카테터로 들어가는 약제를 일시적으로 잠궤 놓았으나 특별한 치료를 요하지는 않았다. 소양증을 호소하는 부위는 안면부가 가장 많았으며 그 다음 흉부, 복부 순이었다. 구역 및 구토의 발생은 M군의 경우에서만 6명에서 메스꺼움을 호소했고 2명이 구토를 경험하였으나 이 환자는 역시 심한 소양증을 동반하고 있었기 때문에 카테터를 본인의 희망으로 제거하게 되었다. 줄리는 증상은 M+D군에

Table 1. Verbal Rating Scale

Side effect	Score	Expression
Emesis	0	No nausea, retching, vomiting
	1	Nausea
	2	Retching
	3	Vomiting
Pruritus	0	No pruritus
	1	Localized to one area, not troubling the patient
	2	Affecting a larger area, but not disturbing the patient
	3	Extensive or generalized, often disturbing the patient
Sedation	0	Spontaneous communication, not sleepy
	1	Slight sleepy, spontaneous communication
	2	Respond to verbal command, no spontaneous communication
	3	Only respond to physical contact, no spontaneous communication
	4	No response

Table 2. Patient Data

	Group M (N = 15)	Group M + D (N = 15)	Group M + N (N = 15)
Age (yr)	33.7 ± 5.1	29.6 ± 1.9	32.1 ± 4.5
Weight (kg)	68.9 ± 12.5	67.3 ± 6.5	67.7 ± 8.7
Height (cm)	159.7 ± 4.2	159.6 ± 5.5	158.4 ± 5.5

Data are mean ± SE. N: Number of Patients. Group M: epidural morphine 4 mg in normal saline 100 ml, Group M + D: epidural morphine 4 mg with droperidol 2.5 mg in normal saline 100 ml, Group M + N: epidural morphine 4 mg with nalbuphine 10 mg in normal saline 100 ml. There were no significant differences among three groups.

Table 3. Changes of Visual Analogue Scale

	Postop 30 min	4 hr	12 hr	24 hr
Group M (15)	0.2 ± 0.6	1.6 ± 1.9	1.9 ± 2.1	1.3 ± 1.7
Group M + D (15)	0.5 ± 0.8	0.5 ± 0.8	1.6 ± 1.8	1.9 ± 1.8
Group M + N (15)	0.1 ± 0.3	1.5 ± 1.3	2.2 ± 2.4	1.5 ± 2.2

Values are mean ± SE. Group M: epidural morphine 4 mg in normal saline 100 ml, Group M + D: epidural morphine 4 mg with droperidol 2.5 mg in normal saline 100 ml, Group M + N: epidural morphine 4 mg with nalbuphine 10 mg in normal saline 100 ml.

Table 4. Incidence of Side Effects

	Group M (N = 15)	Group M + D (N = 15)	Group M + N (N = 15)
Pruritis	9 (60.0)	6 (40)	10 (66.7)
Nausea	6 (40.0)	1 (6.7)	5 (33.3)
Vomiting	2 (13.3)	3 (20.0)	5 (33.3)
Sedation	6 (40.0)	11 (73.3)*	3 (20.0)

Values are mean $\pm$ SE. N: Number of patients. Values in parenthesis are percentage. Group M: epidural morphine 4 mg in normal saline 100 ml, Group M + D: epidural morphine 4 mg with droperidol 2.5 mg in normal saline 100 ml, Group M + N: epidural morphine 4 mg with nalbuphine 10 mg in normal saline 100 ml. *: $p < 0.05$; compared with other two groups.

Fig. 1. This graph shows the Changes of Visual Analogue Scale. Group M: epidural morphine 4 mg in normal saline 100 ml, Group M + D: epidural morphine 4 mg with droperidol 2.5 mg in normal saline 100 ml, Group M + N: epidural morphine 4 mg with nalbuphine 10 mg in normal saline 100 ml. Values are mean $\pm$ SE. The average VAS score are below 3 in all groups, and there is no significant changes between groups.

서 11명(73.0%)에서 발생하여 이는 다른 군에 비하여 통계학적으로 유의성을 나타내었다(Table 4).

고 찰

수술 후 통증이 가장 심한 처음 24시간 동안의 통증 관리는 환자의 고통을 덜어준다는 의미뿐만 아니라 통증 때문에 유발될 수 있는 여러 가지 합병증을

Fig. 2. This graph shows the Incidence of side effects. Group M: epidural morphine 4 mg in normal saline 100 ml, Group M + D: epidural morphine 4 mg with droperidol 2.5 mg in normal saline 100 ml, Group M + N: epidural morphine 4 mg with nalbuphine 10 mg in normal saline 100 ml. Values are mean $\pm$ SE. *: $p < 0.05$; compare with control. Incidence of sedation is significant ($P < 0.05$) in group M + D compare with control group.

예방할 수 있다는 매우 중요한 의미를 갖고 있다.³⁾ Atweh 와 Kuhar에⁴⁾ 의해 뇌와 척수에 아편양제제의 수용체가 고농도로 존재하는 것이 확인되었고 뇌에서는 뇌수도관주위회백(Periaqueductal gray)에, 척수의 경우 척수 후각의 교양질(Substantia Gelatinosa)속에 고농도의 아편양제제 수용체의 발견으로 새로운 통증 관리의 방법들이 소개되었다.

일반적으로, 경막외강으로 주입하는 이상적인 아편양제제의 조건으로는 지질 용해도가 커서 신경조직으로의 확산이 빠르고, 전신 혈류로의 흡수가 적어야 하며, 분자량이 크고 수용체 단백질과의 결합력이 커서 장시간의 진통작용을 나타낼 수 있어야 하며 또한 강력한 진통 작용이 있어야 한다.⁵⁾ 이 중에서도 경막외 아편양제제의 약역학에 가장 큰 영향을 미치는 것이 약물의 지질 용해도이다. Fentanyl, sufentanil, meperidine 또는 nalbuphine같이 지방에 잘 녹는 약물은 신경조직 안으로 신속히 들어갈 수 있어 효과 발현이 빠른 반면에 지주막을 쉽게 통과하여 척수혈관에 빨리 흡수되므로 작용시간이 짧다. 그러나 morphine과 같이 지방에 비교적 잘 녹지 않는 약물은 작용 발현이 늦고 작용시간이 길어서 경막외강에 투여 시 멀리 떨어진 부위에 나타나는 제동 효과가 크기 때문에 요부 경막외 주입으로 흉부의 통증까지 완화시킬 수 있다. 그러나 이러한 두부

로의 이동이 오심, 구토, 소양감, 호흡 억제 등의 부작용을 나타내는 계기가 되기도 한다.⁶⁾

Nalbuphine의 아편양제제 수용체에 대한 작용을 살펴보면 상부 척추 무통각증, 호흡억제, 다행증 등의 기능을 가진 μ -수용체에 길항제로 작용하고, 척추 무통각증과 진정 기능을 가진 κ -수용체에 촉진제로 작용하며, 불쾌감, 환각 및 혈관 운동계 자극의 기능을 가진 σ -수용체에는 거의 효과가 없는 것으로 알려져 있다(σ -수용체는 opioid 수용체로 더 이상 받아들여지지 않는다). Nalbuphine의 호흡 감소는 μ -수용체에 의한 효과로 보며, 진통효과는 κ 와 μ 수용체 모두에 의한 효과로 보여진다. 이러한 이유로 nalbuphine은 전신적 또는 척수강내로 투여된 마약제에 의한 호흡억제와 기타 부작용을 길항시키지만 진통작용은 유지한다고 보고되어 있다.²⁾

Barash 등은⁷⁾ nalbuphine 4-10 mg으로 경막외 또는 지주막하에 투여한 morphine의 소양감을 길항시킨다고 하였지만, 아편양제제에 신체적 의존성이 있는 환자에서는 nalbuphine 사용은 금단증상이 조장되므로 금기시 하고 있다. 또한 nalbuphine과 naloxone의 double-blind study에서 모두가 fentanyl에 의한 술 후 호흡감소를 효과적으로 길항하나 naloxone을 투여받은 환자에서 추가적인 진통제 사용이 필요했다고 하였고 이러한 길항제들은 심장 수술동안 고용량의 fentanyl에 의한 호흡저하를 효과적으로 길항하여 왔다고 했다. Romagnoli와 Keats는⁸⁾ nalbuphine은 각종 혈액학적 지수의 변화를 초래하지 않아 심근경색 환자의 진통제로 morphine 보다 우월한데 특히 저혈압이 있는 환자에서 유리하다고 하였다. Wang 등은⁹⁻¹²⁾ nalbuphine 10 mg을 요추 경막외에 단독 투여했을 때 진통 발현 시간은 5-10분, 작용 시간은 평균 6.4시간 그리고 혈중 제거 반감기는 5시간이라고 보고하였고 histamine을 유리시키지 않아 혈액학적 변화를 일으키지 않는다고 하였다. 그리고 nalbuphine은 정맥주사 시 그 통증 억제 효과가 morphine의 50-80% 정도인데, 이는 nalbuphine이 갖는 높은 지용성(morphine의 24배)으로 인해 경막외로 주입된 약물 중 상당부분이 경막외 지질층에 흡착되기 때문인 것으로 생각된다. 그리고 Etches 등은¹³⁾ 경막외로 nalbuphine를 단독 투여시 척수의 κ -수용체를 통한 진통작용이 morphine에 비해 열등하다고 하였고, morphine (0.1 mg/kg) 투여군과 nalbuphine (0.15

mg/kg) 투여군과의 비교시 동일한 통증 억제효과를 보였지만 morphine군에서는 16.7시간 nalbuphine군에서는 지속시간이 6.5시간으로 nalbuphine군에서 의의 있게 짧았다고 보고하였다. 따라서 본 연구에서는 이러한 문제점을 해결하기 위하여 지속적으로 약제를 주입하는 방법을 이용하였다. Wallace 와 Norris는³⁾ 수술 후 동통은 처음 24시간 내에 가장 심하고 점차 감소하여 3-4일째는 거의 소실된다고 보고하였는데 통증의 정도를 객관적으로 측정한다는 것은 매우 어려운 일로 특히, 수술 후에 의식이 완전히 회복되지 못한 상태에서는 더욱 힘들다고 하였다. 따라서 임상 효과의 지침으로 통증 정도의 확인 방법은 환자의 주관적인 평가 방법 중 하나인 VAS 또는 verbal rating scale (VRS)을 사용하여 통증을 평가하고 있으며 이 두 가지는 상관관계가 깊다. 본 연구에서도 VAS와 VRS를 사용하여 각각 측정하였다.

결론적으로 저자들은 제왕절개술 후의 통증 억제를 위하여 경막외강내로의 morphine과 nalbuphine의 지속적 주입시 morphine에 대한 부작용을 줄이면서 morphine 단독 사용시와 비슷한 통증 억제 효과를 얻을 수 있는지 알아보하고자 경막외로 morphine 단독, morphine과 nalbuphine 혼합용액 그리고 morphine과 droperidol 혼합용액을 각각 투여하여 관찰한 결과 세 군 모두에서 만족할 만한 통증 억제 효과를 보였으며 통계적 유의성은 없지만 morphine 단독 사용시 보다 morphine과 nalbuphine 또는 morphine과 droperidol을 투여한 군에서 통증 억제가 더 우수하였고, 소양증, 구역 및 구토, 진정과 같은 부작용은 morphine과 droperidol을 혼합 투여한 군에서 술 후에 통계적으로 유의하게 진정작용이 증가된 것을 제외하고는 각 군간에 유의한 차이는 없었다.

참 고 문 헌

1. Latasch L, Probst S, Dudziak R: Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. *Anesth Analg* 1984; 63: 814-6.
2. Scott K, Henderson HC: Nalbuphine augmentation of analgesia and reversal of side effects following epidural hydromorphone. *Anesthesiology* 1986; 65: 216-8.
3. Wallace PG, Norris W: The management of post-operative pain. *Br J Anaesth* 1975; 47: 113-20.

4. Atweh SF, Kuhar MJ: Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla. *Brain Res* 1977; 124: 53.
5. Bilsback P, Rolly G, Tampubolon O: Efficacy of the extradural administration of lofentanil, buprenorphine or saline in the management of postoperative pain. A double-blind study. *Br J Anaesth* 1985; 57: 943-8.
6. Mitchell RW, Smith G: The control of acute post-operative pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 147-58.
7. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical Anesthesia*. Fourth edition. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins. pp 337.
8. Romagnoli A, Keats AS: Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 478.
9. Wang JJ, Mok MS, Lippmann M, Shwei SP: Post-operative pain relief with various epidural narcotics; demerol, butorphanol, nalbuphine, and morphine. *Ma Zui Xue Za Zhi* 1988; 26: 15-24.
10. Doenicke A, Moss J, Lorenz W, Hoernecke R: Intravenous morphine and nalbuphine increase histamine and catecholamine release without accompanying hemodynamic change. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 81-9.
11. 신증수, 윤덕미, 이경민, 오흥근: Nalbuphine 천골강내 주입에 의한 수술 제통효과. *대한통증학회지* 1993; 3: 44-50.
12. 전소영, 권병연: 경막외강 Morphine과 Nalbuphine의 지속 주입에 의한 수술 제통효과와 부작용의 비교. *대한마취과학회지* 1996; 31: 764-770.
13. Etches RC, Sandler AN, Lawson SL: A comparison of the analgesic and respiratory effects of epidural nalbuphine or morphine in postthoracotomy patients. *Anesthesiology* 1991; 75: 9-14.