경막외 통증자가조절에 첨가된 소량 Ketamine의 효과

단국대학교 의과대학 마취과학교실 및 *산부인과학교실

김 동 회 · 최 금 호 · 박 충 학*

= Abstract =

The Effect of Adding Low-Dose Ketamine to a Patient-Controlled Epidural Regimen

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

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

Background: Ketamine is a noncompetitive antagonist that blocks the ion channel coupled to the N-methyl-D-aspartate receptor. This class of drugs may be useful for treatment of acute postoperative pain due to prevention of central sensitization of nociceptors. We examined the effect of adding ketamine to a patient-controlled epidural analgesia (PCEA) regimen.

Methods: Sixty parturients undergoing a Cesarean section received lumbar epidural anesthesia using 0.75% ropivacaine with 50 µg of fentanyl and a PCEA using 0.15% ropivacaine and 50 µg/mL of butorphanol with the addition of ketamine 50 mg (K50, n = 20), 100 mg (K100, n = 20), or without (control, n = 20). The PCEA device was programmed to deliver 4 mL of a regimen (total 300 mL of solution with 0.15% ropivacaine plus 50 µg/mL of butorphanol) with a 10 minute lockout interval. Visual analogue pain score, side effects and PCEA drug consumption were checked during 48 hours postoperatively.

Results: PCEA drug consumption and incidence of nausea and vomiting were decreased by 25% and 25% (K50) and 35% and 29% (K100) compared with the control group. The severity of sedation was increased in the K50, and K100 groups more than the control group ($P < 0.05$). There were no differences in visual analogue pain score and other side effects among the groups.

Conclusions: We conclude that adding low-dose ketamine in a PCEA regimen using ropivacaine and butorphanol decreases the consumption of the PCEA drug and the incidence of nausea and vomiting and increases the severity of sedation. (Korean J Anesthesiol 2001; 41: 549~554)

Key Words: Ketamine: Lumbar epidural anesthesia; Patient-controlled epidural analgesia.

서 론

논문접수일 : 2001년 7월 4일

책임저자 : 김동회, 충남 천안시 안서동 산 16-5

단국대학교 마취과, 우편번호: 330-715

Tel: 041-550-6828, Fax: 041-550-3994

E-mail: anedhkim@hanmail.net

이 연구는 2001학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

Ketamine은 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 길항제로서 반복 지속되는 c-섬유를 통한 척수 후각 신경원의 wind-up 현상 및 장기간의 증폭작용을 감소시킨다.¹⁾ 술후 통증자가조절시 소량의 ketamine을 morphine이나 butorphanol과 혼합투여하여 morphine이

나 butorphanol 단독 사용시에 비하여 소량의 투여로 우수한 진통효과를 보였으며, 부작용도 감소하였다.^{2,3)} 또한 morphine, bupivacaine을 이용한 경막외 통증자가조절(patient-controlled epidural analgesia: PCEA)시에도 소량의 ketamine 첨가로 수술 후 진통효과가 향진되었다.⁴⁾ Wong 등도⁵⁾ ketamine 10 mg과 morphine 0.5 mg의 경막외 혼합투여가 2 mg morphine 이나 10 mg ketamine 경막외 단독투여에 비하여 진통효과가 우수하다고 하였다.

그러나 수술 전 투여한 경막외 ketamine 60 mg은 선행 진통효과를 보이지 못했고,⁶⁾ 수술 후 경막외 morphine 지속투여(2 mg/day)에 첨가된 ketamine (0.4–0.6 mg/kg/day)도 수술 후 진통효과를 향진시키지 못하였으며,⁷⁾ 경막외 ketamine의 단독 지속투여도 fentanyl에 비하여 진통효과를 나타내지 못하였다.⁸⁾

이에 저자들은 경막외 마취하 제왕절개술을 받은 산모들을 대상으로 하여 ropivacaine과 butorphanol을 이용한 PCEA를 실시하면서 소량의 ketamine을 첨가하여 그 진통효과와 부작용의 변화를 알아보기 위해서 이 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

이 연구는 수술 후 통증치료를 원하고 경막외 마취하 제왕절개술이 예정된, 미국마취과학회 전신상태 분류상 1, 2급에 해당하는 산모 60명을 대상으로

하였다. 이들은 모두 이 연구의 방법과 취지에 대하여 설명 받고 서면으로 동의하였다. 대상환자의 연령, 체중, 신장, 출산횟수, 반복제왕절개술 횟수 등은 각 군간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

이들은 전처치 없이 수술장에 도착하여 15–20분 간에 걸쳐 1 L의 하트만씨 용액을 정주 받은 후 마스크를 통하여 5 L/min의 산소를 흡입하고, 심전도, 혈압계, 맥박산소 측정기를 부착하였다.

좌측와위 상태로 환자의 제 3, 4요추간 정중선에 17 G Tuohy 침으로 경막외강을 천자하고, 19 G 카테테르를 경막외강 내로 4–5 cm 삽입한 후 고정하였다. 환자를 좌경사 양과위로 눕힌 후 1 : 20만 epinephrine이 첨가된 0.75% ropivacaine 3 ml를 시험주입하여 지주막하강이나 혈관내로 삽입하지 않은 것을 확인한 후, 0.75% ropivacaine을 서서히 투여하여 감각소실이 제 4흉추에 이르도록 하고, 총 투여된 ropivacaine과 최고 마취높이를 기록하고 경막외로 fentanyl 50 µg을 추가 투여하였다.

필요에 따라 ephedrine을 투여하고 혈압의 변화가 마취유도 전 수치의 20% 이내가 되도록 하였으며, 수술 중 환자의 통증 호소시 fentanyl 50 µg을 추가로 정주하며, 그 투여량을 기록하였다. 각 군의 수술 중 사용된 0.75% ropivacaine 용량, 최고마취높이, 총 수술시간, 총 ephedrine과 fentanyl 투여량 등은 각 군간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

수술이 끝난 후 회복실에서 환자의 통증 정도를

Table 1. Patient Characteristics

	Group 1 (n = 20)	Group 2 (n = 20)	Group 3 (n = 20)
Age (yrs)	29.7 ± 5.3	30.4 ± 5.1	27.3 ± 6.3
Weight (kg)	64.9 ± 6.2	65.2 ± 8.0	67.3 ± 6.3
Height (cm)	159.1 ± 10.9	157.6 ± 16.2	158.3 ± 13.0
Parity (nulli/multi)	8/12	7/13	10/10
Repeated C/S (number of patient)	10	12	9
0.75% ropivacaine used (ml)	23.2 ± 8.2	22.6 ± 7.2	21.3 ± 10.9
Maximum level of analgesia	T4 (2–6)	T3 (2–5)	T4 (2–6)
Duration of OP (min)	58.9 ± 10.4	53.1 ± 12.2	57.3 ± 13.4
Total fentanyl (µg)	63.9 ± 20.4	79.6 ± 27.4	72.3 ± 26.2
Total ephedrine (mg)	14.3 ± 6.2	16.9 ± 9.4	14.9 ± 9.0

Values are mean ± SD. Group 1 (n = 20): no ketamine added, Group 2 (n = 20): ketamine 50 mg added, Group 3 (n = 20): ketamine 100 mg added. C/S: cesarean section, OP: operation.

평가하고 60명의 환자를 무작위로 3군으로 나누어 PCEA를 실시하였는데, 1군(n = 20)은 0.15% ropivacaine (Naropin[®], Astra, Australia)과 butorphanol (Busphen[®], 초당약품) 50 µg/ml만을 혼합하고, 2군(n = 20)은 여기에 ketamine (Ketalar[®], Parke-Davis, USA) 50 mg, 3군(n = 20)은 ketamine 100 mg을 첨가하여 총 300 mL 용액을 만들어 PCA pump에 연결하였다. PCA pump는 환자가 버튼을 누를 때마다 10분의 폐쇄간격으로 4 ml씩 주입되도록 하여 술후 24시간 및 48시간 동안 투여된 용량을 기록하였다.

수술 종료 후 0, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48시간마다 통증정도를 VAS (visual analogue scale)로 평가하고, 오심, 구토, 소양증, 진정 등의 부작용 발생 여부를 기록하였다. 더불어 호흡수, 혈압, 맥박수, 말초 동맥 산소 포화도를 측정하였다. 수면장애, 호흡곤란, 다 리저림, 뇨정체 등 기타 부작용 발생 여부를 기록하고, 증상이 심할 때는 PCA pump 작동을 중지하고, 마취과로 연락하도록 하였다. 오심, 구토가 심하면 droperidol 1.25 mg, 호흡수가 분당 8회 이하일때는 naloxone 0.1 mg을 투여하도록 하였다.

이 연구의 측정치는 평균 ± 표준편차로 표기하였

고, 각 자료의 통계분석은 ANOVA, Fisher's exact test와 Student's t-test를 이용하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

술후 48시간 동안 PCA pump를 통하여 경막외강으로 투여한 평균 약물 용량은 1군 292.4 ml, 2군 219.1 ml, 3군 189.8 ml로서 1군에 비하여 2군은 25%, 3군은 35%의 의미있는 투여량 감소효과를 보였다(P < 0.05). 그러나 첫 24시간 동안 투여된 butorphanol과 ropivacaine 용량이 1군에 비하여 2, 3군에 의미있는 감소를 보인 반면, 술후 24시간에서 48시간 동안 투여된 용량은 각 군간 의미있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

술후 48시간 동안의 오심과 구토 발생은 1군 45%, 2군 20%, 3군 15%로 1군에 비하여 2군에서 25%, 3군에서 30%의 의미있는 감소를 보였다(P < 0.05). 또한 진정 발생은 1군 10%에서 2군 20%, 3군에서 25%의 의미있는 증가를 보였다(P < 0.05). 부작용 중 호흡곤란은 발생되지 않았으며, 심한 오심,

Table 2. Total Infusion Doses of Epidural Butorphanol, Ropivacaine and Ketamine

	Group 1	Group 2	Group 3
Butorphanol (mg)			
First 24 hr	9.0 ± 3.4	6.3 ± 2.8*	5.4 ± 2.9*
Second 24 hr	5.6 ± 1.4	4.7 ± 2.0	4.1 ± 1.3
Total	14.6 ± 2.8	11.0 ± 3.0*	9.5 ± 2.5*
Ropivacaine (mg)			
First 24 hr	270.4 ± 89.4	187.5 ± 69.2*	160.5 ± 59.1*
Second 24 hr	168.0 ± 62.9	141.2 ± 52.1	124.2 ± 50.3
Total	438.4 ± 82.4	328.7 ± 69.3*	284.7 ± 58.4*
Ketamine (mg)			
First 24 hr	—	20.8 ± 8.3	35.7 ± 10.2 [†]
Second 24 hr	—	15.7 ± 5.2	27.6 ± 8.4 [†]
Total	—	36.5 ± 8.9	63.3 ± 11.3 [†]

Values are mean ± SD. *: P < 0.05 compared with Group 1, [†]: P < 0.05 compared with Group 2. Group 1 (n = 20): no ketamine added, Group 2 (n = 20): ketamine 50 mg added, Group 3 (n = 20): ketamine 100 mg added.

구토로 droperidol이 투여된 환자도 없었다. 기타 부작용으로 다리저림, 수면장애, 어지러움, 두통 등이 발생되었는데, 각 군간 의미있는 발생률의 차이는 보이지 않았다(Table 3).

수술 후 환자의 통증정도를 VAS로 표시하였는데, 술후 48시간 동안 VAS 3 이하로 유지되었으며, 각 군간 의미있는 차이는 없었다(Fig. 1).

Table 3. Incidences of Adverse Events

	Number (%)		
	Group 1	Group 2	Group 3
Nausea, vomiting	9 (45%)	4 (20%)*	3 (15%)*
Pruritus	2 (10%)	1 (20%)	2 (10%)
Sedation	2 (10%)	4 (20%)*	5 (25%)*
Numbness of L/E	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)
Sleep disturbance	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)
Headache	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)
Dizziness	2 (10%)	3 (15%)	2 (10%)
Shivering	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

*: $P < 0.05$ compared with Group 1. Group 1 (n = 20): no ketamine added, Group 2 (n = 20): ketamine 50 mg added, Group 3 (n = 20): ketamine 100 mg added. L/E: lower extremities.

고 찰

Ketamine은 NMDA 수용체를 차단하여 침해수용성 자극의 유입을 억제함으로써 진통효과를 갖는데, 이는 침해수용성 자극 전달이 NMDA 수용체의 흥분성 glutamate 수용체의 작용과 연관됨으로 NMDA 수용체의 변화를 최소화함으로써 통증을 예방할 수 있기 때문이다.⁹⁾ 술후 진통을 위하여 morphine과 함께 투여한 소량의 ketamine은 morphine 단독 투여시에 비하여 진통 효과가 우수하고, 부작용 발생은 감소되었으며,¹⁰⁾ 경막외 아편양제제와 국소마취제에 첨가된 ketamine도 술후 진통 효과를 향진시켰다.^{11,12)} 또한 슬관절 수술을 위한 경막외 마취시 ropivacaine과 함께 투여한 ketamine도 술후 24-48시간 동안 진통 효과를 증진시켰고, 술후 48시간 동안 투여된 진통제 용량을 감소시켰으며, 부작용 발생의 증가도 없었다.¹³⁾ 경막외 ketamine과 bupivacaine의 혼합 투여는 각각 투여시에 비하여 진통 효과와 지속 시간이 증진되었으며,¹⁴⁾ morphine 0.02 mg/ml, bupivacaine 0.8 mg/ml, epinephrine 4 µg/ml을 이용한 PCEA에 첨가된 0.4 mg/ml의 ketamine은 수술 후 진통효과 증진과 진통제 소모량 감소 효과가 있었다.⁴⁾

그러나 수술 전 경막외로 투여한 50 mg의 ketamine은 수술 후 진통제 소모량을 감소시키지 못하였고,⁶⁾ 경막외 ketamine 투여는 경막외 morphine같은 진통효

Fig. 1. Patient's assessment of pain is described as visual analogue pain score (VAS) following time after operation. Data are expressed as mean $\pm$ SE. There were no significant differences among the groups. Group 1 (n = 20): no ketamine added, Group 2 (n = 20): ketamine 50 mg added, Group 3 (n = 20): ketamine 100 mg added.

과를 얻지 못하였다는 보고와¹⁵⁾ diamorphine보다 우수한 진통을 보이지 못하였다는 보고,¹⁶⁾ fentanyl보다 우수하지 못하였다는 보고 등이 있다.⁸⁾

이 연구에서는 경막외 마취로 수술을 받은 산모를 대상으로 하여 수술 후 ketamine을 부하량 투여없이 0.15% ropivacaine과 50 µg/ml의 butorphanol로 이루어진 PCEA 용액에 첨가하여 투여하였는데, 그 결과 48시간 동안 36.6–63.3 mg의 ketamine이 투여되었고, 이로 인하여 PCEA 약물 투여량이 대조군에 비하여 25–30% 감소되었다. 또한 오심과 구토 발생률이 대조군에 비하여 25–30% 감소되었으며, 진정 발생은 증가되었다. 이 결과로 볼 때 ketamine이 경막외 아편양제제와 국소마취제의 진통 효과를 항진시켜 수술 후 진통제 투여량을 감소시키고, 그 결과 진통제로 인한 부작용 감소 효과를 가져오는 것으로 생각된다. 또한 비교적 소량의 ketamine (48시간 동안 36.5–63.3 mg 투여)이 사용되었음에도 불구하고, 진정 발생이 대조군의 10%에서 25–30%로 증가되었는데, 이는 ketamine이 아편양제제의 진통 효과 뿐 아니라 진정 효과도 항진시키기 때문인 것으로 생각된다.¹⁷⁾

경막외 ketamine 사용시 주의하여야 할 문제는 신경독성 효과로, 실제로 과량을 척수강내 투여시 척수병증 발생의 보고가 있었으나,¹⁸⁾ 보조제가 포함되지 않은 ketamine의 척수강내 반복 투여시에는 신경손상이 없다고 보고되었다.¹⁹⁾

Pedraz 등은²⁰⁾ 개에서 경막외로 투여된 ketamine이 신속하게 척수액과 혈액내로 흡수되어 정주시보다 혈액내에서 장기간의 반감기를 갖는다고 하였는데, 아직 경막외 ketamine의 약동학적 분포에 대하여는 정확히 알려진 바가 없다.

결과적으로 이 연구에서의 경막외 ketamine 투여로 인한 진통효과 항진은 함께 사용된 butorphanol과 ropivacaine의 항침해 수용 효과에 대한 강화작용에 기인된다고 생각된다. 즉, butorphanol이나 0.15%의 ropivacaine 단독 사용만으로 모든 통증을 차단할 수는 없으며, 또한 경막외 ketamine 단독으로도 수술 후 통각과민상태를 완전히 억제할 수 없으므로, 세 가지 약제의 병용투여가 진통효과 항진에 주요 요인으로 작용하였다고 사료된다.

결론적으로 수술 후 통증치료를 위한 PCEA시 소량의 ketamine 첨가는 진통제 소모량 감소효과가 있

어, 오심, 구토 등과 같은 진통제로 인한 부작용의 발생을 감소시키나, 투여량 증가에 따른 진정증상의 항진이 있으므로 용량선택에 신중함이 필요하다고 생각되며, 술후 48시간 동안 36.6 ± 8.9 mg, 63.3 ± 11.3 mg의 투여는 모두 적절하였으므로, 48시간의 PCA pump 용량에 ketamine 50 mg을 첨가하는 것이 적절하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Woolf CJ, Thompson SW: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on the N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
2. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW: Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 212-5.
3. 김동희, 박진완, 이원기: 수술 후 통증자가조절에 첨가된 소량 ketamine의 효과. *대한마취과학회지* 2000; 38: 657-62.
4. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS: Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998; 86: 1245-9.
5. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF, Ho ST: Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996; 21: 534-41.
6. Kucuk N, Kizilkaya M, Tokdemir M: Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. *Anesth Analg* 1998; 87: 103-6.
7. 윤영대, 김혜자, 최세진, 이정은, 윤석화, 이상웅: 경막외 morphine과 morphine-ketamine 혼용주입시 술후 진통 효과 비교. *대한마취과학회지* 2000; 39: 91-7.
8. 이현정, 박상현, 정창영, 임웅모: 수술 후 통증관리에 대한 경막외 ketamine의 효과. *대한마취과학회지* 1998; 34: 376-82.
9. Woolf C, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
10. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW: Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 212-5.
11. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, et al: Epidural morphine plus ketamine for upper

- abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997; 84: 560-3.
 12. Wong CS, Lu CC, Cherng CH, Ho ST: Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth* 1997; 44: 31-7.
 13. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, Martin J, Jelen-Esselborn S, Kochs E: Small-dose S (+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2001; 92: 1290-5.
 14. Naguib M, Sharif AM, Seraj M, El Gammal M, Dawlatly AA: Ketamine for caudal analgesia in children: Comparison with caudal bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991; 67: 559-64.
 15. Kawana Y, Sato H, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayashi A, et al: Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecological operations: A double-blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987; 66: 735-8.
 16. Peat SJ, Bras P, Hanna MH: A double-blind comparison of epidural ketamine and diamorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 555-8.
 17. Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE: Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia* 1993; 48: 124-7.
 18. Karpinski N, Dunn J, Hansen L, Masliah E: Subpial vacuolar myelopathy after intrathecal ketamine: report of a case. *Pain* 1997; 73: 103-5.
 19. Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST: Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996; 43: 379-83.
 20. Pedraz JL, Calvo MB, Gascon AR, Hernandez R, Muriel C, Torres LM, et al: Pharmacokinetics and distribution of ketamine after extradural administration to dogs. *Br J Anaesth* 1991; 67: 310-6.
-