

제왕절개술 환자에서 Clonidine과 Neostigmine이 Bupivacaine에 의한 척수마취에 미치는 영향

전북대학교 의과대학 마취통증의학교실

조혜영 · 장선영 · 한영진 · 최 훈 · 김동찬

= Abstract =

Hemodynamic and Analgesic Effects of Intrathecal Clonidine and Neostigmine on Bupivacaine Spinal Anesthesia in Patients Undergoing Cesarean Section

Hye-Young Cho, M.D., Sun-Young Jang, M.D., Young-Jin Han, M.D.
Huhn Choe, M.D., and Dong-Chan Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chonbuk National University
Medical School, Jeonju, Korea

Background: Clonidine is well known to stimulate both peripheral and central alpha-2 adrenergic receptors. After intrathecal administration, a marked analgesic effect and side effects of hypotension, bradycardia, sedation and dryness of mouth would be observed. Unlike direct acting agonists, neostigmine inhibits the breakdown of an endogenous neurotransmitter, acetylcholine, which was shown to cause analgesia. Neostigmine revealed dose-dependent analgesia and also dose-dependent side effects, chiefly nausea, vomiting and motor weakness. This study was designed to evaluate the effects of intrathecal neostigmine and clonidine in patients with cesarean delivery under bupivacaine spinal anesthesia.

Methods: Eighty healthy parturients were divided randomly into 4 groups; Group B (n = 20) received 1.6 ml (8 mg) of 0.5% bupivacaine plus 0.55 ml of normal saline. Group BN (n = 20) received 1.6 ml (8 mg) of 0.5% bupivacaine plus 0.05 ml (25µg) of neostigmine plus 0.5 ml of normal saline. Group BC (n = 20) received 1.6 ml (8 mg) of 0.5% bupivacaine plus 0.5 ml clonidine (75µg) plus 0.05 ml of normal saline. Group BNC (n = 20) received 1.6 ml (8 mg) of 0.5% bupivacaine plus 0.05 ml of neostigmine (25µg) plus 0.5 ml of clonidine (75µg). The maximum sensory block level, duration of motor block and analgesia, side effects (hypotension, nausea and vomiting, sedation), and visual analog pain score during rest and movement were recorded.

Results: Maximum spread segment, time for maximal segment spread, and the incidence of side effects were similar among the all groups. The duration of analgesia was significantly prolonged in the BNC group compared with other groups (BNC; 165 ± 40 min, B; 81 ± 24 min, BN; 91 ± 26 min, BC; 129 ± 28 min, $P < 0.05$). The duration of motor block was significantly prolonged in the BC and BNC groups than the B group ($P < 0.05$). Visual analogue pain scores at 2 hours after operation were significantly lower in the BNC group than the B and BN groups at rest, and than the B, BN and BC groups during movement.

Conclusions: Intrathecal neostigmine (25µg) and clonidine (75µg) prolonged the duration of analgesia and motor block in spinal anesthesia with 0.5% bupivacaine. (*Korean J Anesthesiol* 2003; 44: 65~72)

Key Words: Analgesia; cesarean section; clonidine; neostigmine; spinal anesthesia.

논문접수일 : 2002년 7월 24일

책임저자 : 김동찬, 전주시 덕진구 금암동 634-18번지, 전북대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 561-712

Tel: 063-250-1241, Fax: 063-250-1240, E-mail: dckim@moak.chonbuk.ac.kr

석사학위 논문임.

서 론

지주막하 또는 경막외로 투여하는 소량의 아편양 제제는 지각 또는 운동신경의 차단없이 진통효과를 보여 술 후 통증 치료 목적으로 흔히 사용하고 있지만, 아편양제제의 약리작용에 기인하여 동반되는 구역, 구토, 가려움, 요저류, 호흡억제 등의 문제점이 있다. 따라서 이러한 문제점이 없이 진통효과를 보이는 비아편양제제의 지주막하 또는 경막외 투여에 대한 관심이 증가하게 되었고, α_2 -항진제인 clonidine을 지주막하로 투여하면 진통효과가 있음은 이미 알려진 사실이며,¹⁻³⁾ cholinesterase 길항제인 neostigmine도 지주막하로 투여하면 진통작용이 있는 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 그러나 이 약물들을 지주막하로 투여했을 때 clonidine은 진정, 서맥, 저혈압을,^{6,7)} neostigmine은 운동신경차단, 구역, 구토, 어지러움 등의 부작용을 일으킬 수 있어서 사용에 제약을 받고 있다.^{4,8)}

Hood 등은⁹⁾ 사람에서 neostigmine과 clonidine을 혼합 사용하였을 때 진통효과가 증진되고, 부작용은 각 용량에 관계되어 나타난다고 하였으며, Pan 등은¹⁰⁾ 제왕절개술을 시행받는 임산부에서 neostigmine 50 μ g과 clonidine 150 μ g을 각각, 또는 혼합하여 지주막하로 투여했을 때 bupivacaine에 의한 척수마취 효과가 증진됨을 보고하였다. 또한 Hood 등과⁵⁾ Lauretti 등은¹¹⁾ 이보다 더 적은 25 μ g의 neostigmine을 투여하였을 때 부작용과 효과면에서 더 나았다고 하였다.

따라서 저자들은 neostigmine과 clonidine의 용량을 줄여서 지주막하로 투여하여 부작용을 더욱 감소시키면서 진통효과를 얻을 수 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

선택적 제왕절개 수술이 예정된 미국 마취과 학회 신체 분류 등급 1 또는 2에 해당되는 임산부 중에서 본 연구의 목적과 방법에 대하여 자세히 설명하고 동의를 구한 80명을 대상으로 하였다. 실험군은 무작위로 20명씩 4군으로 나누었으며, 전치태반, 임신 유도성 고혈압 및 척수마취의 금기에 해당되는 환자는 제외하였다.

마취 전투약은 투여하지 않았으며, 환자가 수술실

에 입실하면 안정된 상태에서 심전도, 비침습적 자동혈압 측정기, 맥박산소계측기를 연결하여 지속적으로 감시하였다. 환자를 우측으로 눕힌 상태에서 제 3-4 요추간 또는 제 4-5 요추간에 24 gauge 척추바늘을 사용하여 정중법으로 지주막 천자를 시행하였다. 척수액이 자유로이 흐름을 확인한 후 실험군에 따라 각각 약물을 투여하였다. 1군은 0.5% bupivacaine 8 mg (이하 B군), 2군은 0.5% bupivacaine 8 mg + neostigmine 25 μ g (이하 BN군), 3군은 0.5% bupivacaine 8 mg + clonidine 75 μ g (이하 BC군), 4군은 0.5% bupivacaine 8 mg + clonidine 75 μ g + neostigmine 25 μ g (이하 BCN군)을 척수강 내에 투여하였는데 군에 관계없이 투여량은 saline을 첨가하여 2.15 ml로 만들어 20초 이상에 걸쳐 투여하였다. 지주막 천자와 약물 투여는 3년 이상의 마취경험이 있는 동일인이 하였고, 투여 직후 앙와위에서 10도 정도의 좌경사를 유지하였다. 척수강 내에 약물을 투여한 직후부터 혈압, 맥박을 처음 10분간은 1분 간격으로, 다음 10분은 2분 간격으로, 그 이후부터는 5분 간격으로 측정하였다. 모든 환자는 비케닐라를 통하여 100% 산소 3 L/min를 공급하면서 호흡하도록 하였고, 수축기 혈압이 100 mmHg 이하로 하강하면 저혈압으로 간주하여 ephedrine 5 mg씩 교정될 때까지 반복 정주하였다. Pin-prick 방법을 이용하여 감각차단 정도와 최고 감각차단이 이루어진 시간을 측정하였다. Hunt 등의¹²⁾ 정의에 따라 척수강 내에 약물을 투여한 직후부터 환자가 처음으로 통증을 호소하는 시간까지를 절대감각차단 시간으로, 척수강 내에 약물을 투여한 직후부터 환자가 자기 힘으로 다리를 들어올릴 수 있는 시간까지를 운동신경차단으로 하여 기록하였다. VAS (Visual analogue scale, 0 = 무통, 10 = 가장 심한 통증)를 사용하여 술 후 2, 4, 12, 24시간에 휴식 시와 운동(한쪽에서 다른 한쪽으로 돌아눕거나, 심한 기침유도)시의 통증정도를 측정, 기록하였다. 구역이나 구토, 서맥, 어지러움 및 호흡억제 등의 부작용도 기록하였다. 발현 빈도가 높은 구역과 구토는 그 심각성에 따라 2등급으로 나누었는데, 1등급은 정도가 심하지 않아 치료를 하지 않은 경우, 2등급은 정도가 심하여 droperidol 0.125 mg을 정주하였던 경우로 하였다.

자료 분석은 상용화된 통계 프로그램 SigmaStat (Jandel Scientific, USA)를 이용하여 혈압과 맥박은 One-way

repeated measures Analysis of Variance with multiple comparison (Turkey test), VAS는 Kruskal-Wallis one way Analysis of Variance on Ranks with multiple comparison (Dunn's method), 진통기간과 운동차단 기간의 군간 비교는 Mann-Whitney Rank Sum Test, 부작용의 비교는 Chi-square test로 비교 분석하였다. 결과는 평균값 ± 표준편차로 표시하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

선택적 제왕절개술이 예정된 대상 임신부 80명의 연령, 신장, 체중은 각 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 척수강 내에 약제를 투여한 이후 측정된 최고 감각차단높이와 최고 감각차단높이에 도달한 시간은 각 군간에 유의한 차이가 없었다. 절대 감각차단시간은 clonidine과 neostigmine을 함께 첨가한 BNC군에서 165 ± 40분으로 가장 길었으며, bupivacaine만을 투여한 B군이나 neostigmine을 첨가한 BN군에 비해서는 유의한 차이를 보였으나, clonidine을

첨가한 BC군에 비해서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 운동차단 시간, 역시 clonidine과 neostigmine을 함께 첨가한 BNC군에서 182 ± 39분으로 가장 길었으며, bupivacaine만을 투여한 B군이나 neostigmine을 첨가한 BN군에 비해서는 유의한 차이를 보였으나, clonidine을 첨가한 BC군에 비해서는 유의한 차이를 보이지 않았다. clonidine을 첨가한 BC군에서 bupivacaine만을 투여한 B군에 비하여 유의한 차이를 보였다(Table 2).

구역과 구토의 발생 빈도는 각 군간에 차이가 없었으나, droperidol을 투여하여 조절할 정도로 심했던 경우는 neostigmine을 첨가한 BN군과 BNC군에서만 관찰되었다(Table 3).

수술 중 저혈압의 빈도와 ephedrine 사용량에 있어서도 각 군간에 유의한 차이는 없었다. 혈액학적 변동을 보면, 척수강 내에 약물 투여 이후 모든 군에서 유의한 혈압의 하강을 보였는데 B, BN, BC군에서는 약물 투여 2분 이후에, BNC군은 약물 투여 1분 이후에 모두 유의하게 감소하였다. 또한, 약물 투여 초기에는 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나,

Table 1. Demographic Data

Variables	Bupivacaine (B)	Bupivacaine + Neostigmine (BN)	Bupivacaine + Clonidine (BC)	BN + Clonidine (BNC)
Number	20	20	20	20
Age (yr)	30 ± 4	31 ± 4	30 ± 3	30 ± 4
Height (cm)	157 ± 6	158 ± 5	158 ± 6	157 ± 4
Weight (kg)	66 ± 8	67 ± 6	67 ± 9	72 ± 11

Values are mean ± SD. There were no significant differences between groups.

Table 2. Comparison of Maximal spread segment, Time for Maximum Segmental Spread, and Duration of Analgesia and Motor Block

Variables	Bupivacaine (B)	Bupivacaine + Neostigmine (BN)	Bupivacaine + Clonidine (BC)	BN + Clonidine (BNC)
Maximal spread segment	18.3 ± 0.8	18.6 ± 0.6	18.8 ± 0.6	18.6 ± 0.7
Time for maximum segmental spread (min)	6.2 ± 1.5	5.4 ± 1.7	5.6 ± 1.4	5.8 ± 1.5
Duration of analgesia (min)	81 ± 24	91 ± 26	129 ± 28	165 ± 40* [†]
Duration of motor block (min)	110 ± 24	131 ± 25	168 ± 35*	182 ± 39* [†]

Values are Mean ± SD, *P < 0.05 compared with the B group, [†] P < 0.05 compared with the BN group.

Table 3. The Incidence of Side Effects

Variables	Bupivacaine (B)	Bupivacaine + Neostigmine (BN)	Bupivacaine + Clonidine (BC)	BN + Clonidine (BNC)
Nausea/vomiting				
Mild	5 (25%)	8 (40%)	5 (25%)	5 (25%)
Severe	0	2 (10%)	0	2 (10%)
Hypotention	14 (70%)	15 (75%)	18 (90%)	17 (85%)
Amount of ephedrine used (mg)	13.6 ± 11.7	10.0 ± 6.1	14.5 ± 11.7	18.7 ± 12.3

Values are Mean ± SD.

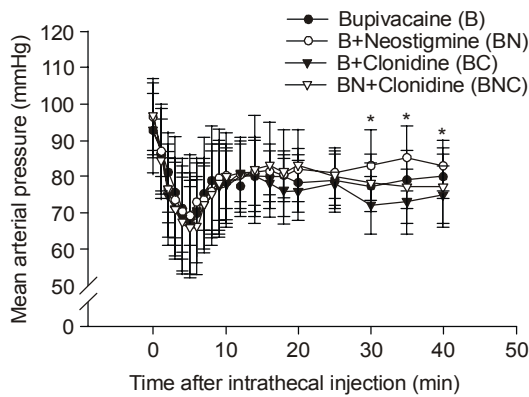


Fig. 1. The changes in mean arterial pressure (MAP). In the groups B, BN and BC, MAP decreased significantly from 2 min in comparison with baseline. In the group BNC, MAP decreased significantly from 1 min in comparison with baseline. Vertical statistics revealed significant differences from 30 min between the groups BN and BC (*: $P < 0.05$, Turkey test).

약물 투여 30분 이후에 neostigmine을 첨가한 BN군에 비해 clonidine을 첨가한 BC군에서 유의한 차이를 보였다(Fig. 1). 맥박은 각 군에서 약물 투여 전에 비해 약물 투여 후 유의한 변동이 없었으며, 각 군간에도 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

VAS로 측정된 진통 정도는 neostigmine과 clonidine을 첨가한 BNC군에서 휴식 시, 운동 시 VAS 모두 술 후 2시간까지 다른 군에 비하여 유의하게 낮은 점수를 보였으나 이후에는 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3, 4).

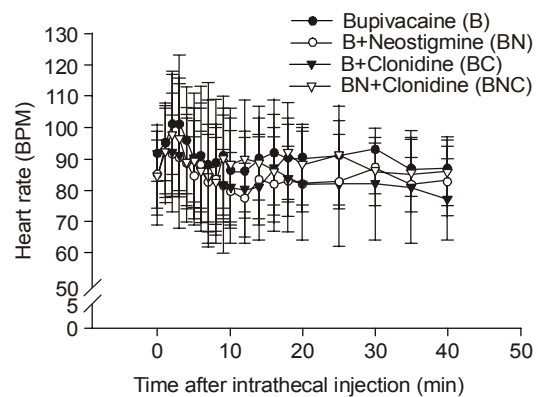


Fig. 2 The changes in heart rate. In all groups, HR did not differ significantly in comparison with baseline throughout the study period. There were no significant difference between the groups.

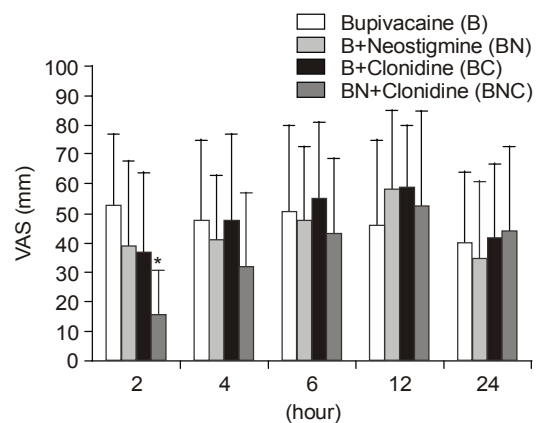


Fig. 3 The changes in visual analogue scale pain score at rest. In the group BNC, significant reductions in pain score at rest compared with group B, BN and BC was observed at 2 hours (*: $P < 0.05$, Dunn's method).

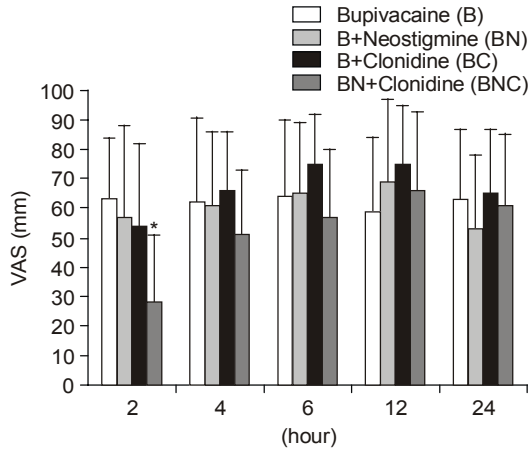


Fig. 4. The changes in visual analogue scale pain score during movement. In the group BNC, significant reductions in pain score during movement compared with group B, BN and BC was observed at 2 hours (*: $P < 0.05$, Dunn's method).

고찰

보조 약제의 첨가를 통하여 척수마취의 효과를 연장시키고, 술 후 효과적인 진통 효과를 얻고자하는 노력이 계속되어 왔다. 이러한 목적으로 주로 쓰이는 보조 약제로는 morphine 등의 아편양제제가 대표적인데, 아편양제제는 한번의 주입으로 오랜 시간 진통 효과가 지속된다는 장점이 있으나 지연된 호흡 억제, 구역, 구토, 뇨 저류 및 소양감 등 많은 부작용을 동반하는 문제점을 가지고 있다. 이에 보조 약제로써 clonidine과 neostigmine을 척수마취 시에 첨가하여 아편양제제로 인하여 초래되는 부작용을 최소화하면서 효과적인 진통 효과를 얻고자하는 노력이 계속되고 있으나 아직 적정 용량에 대해서는 논란이 많다. 본 연구에서는 고비 중 bupivacaine을 이용하여 척수마취를 시행하는 제왕절개술 환자에서 clonidine이나 neostigmine을 단독 또는 함께 첨가하여 진통 효과의 연장과 부작용의 빈도 등을 관찰하였는데 clonidine과 neostigmine을 함께 첨가하였을 때 부작용의 빈도에서는 유의한 차이가 없이 우수한 진통 효과의 연장을 볼 수 있었다.

Clonidine은 α_2 -수용체 항진제로 경막외나 척수강내로 투여하였을 때 진통 효과를 보이는데 이러한 진통 효과는 중추신경계의 청반(locus coeruleus)에 위

치하는 α_2 -수용체를 활성화시키고, 척수의 후각(dorsal horn)에 있는 α_2 -수용체에 작용하여 substance P의 분비를 억제하기 때문에 나타난다고 알려져 있다.^{1,6)} 이에 근거하여 여러 연구에서 clonidine의 투여에 따른 진통 효과를 보고하고 있으며,^{1-3,7)} 아편양제제와 같은 부작용은 없으나 저혈압, 서맥, 졸림증 등이 나타날 수 있다고 한다.^{7,13)}

Klimscha 등은⁷⁾ 척수마취 시 clonidine을 혼합하여 사용한 경우 척수마취 효과가 증가되었다고 하였으며, Gautier 등과¹⁴⁾ Mercier 등은¹⁵⁾ 무통 분만을 위하여 sufentanil을 척수강내로 투여할 때 clonidine을 혼합하여 투여하면 sufentanil만 투여했을 때보다 진통 효과가 연장되었다고 하였다. 또한 Forgarty 등은¹⁾ bupivacaine을 사용한 척수마취 시에 clonidine 75 μ g과 morphine 1 mg을 각각 혼합 투여하여 비교한 연구에서, L4 피부분절 이하로 마취높이가 감소할 때까지의 시간이 clonidine을 혼합한 군에서는 216분, morphine을 혼합한 군에서는 109분, bupivacaine만을 사용한 군에서는 138분으로 clonidine을 혼합 투여했을 때 진통 효과가 유의하게 연장되었다고 하였다. Bonnet 등은¹⁶⁾ 고비중 tetracaine을 사용한 척수마취 시에 clonidine 75 μ g, 150 μ g을 혼합하여 척수강내로 투여한 경우, tetracaine만을 사용한 군에 비하여 75 μ g을 혼합한 군에서는 25%, 150 μ g을 혼합한 군에서는 72% 정도 L2 피부분절 이하로 마취높이가 감소하는 시간이 연장되었으며, 150 μ g을 혼합한 군에서 tetracaine만을 사용한 군에 비해 혈압 하강의 빈도가 유의하게 높았다고 하였다.

Neostigmine은 cholinesterase 길항제로 척수강내에 투여할 때 척수후각의 muscarine 수용체에 작용하는 척수내 내인성 신경전달물질인 acetylcholine (Ach)의 파괴를 방해하여 진통작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.^{17,18)} 그러나 Ach은 척수의 여러 부위에 작용하여 운동신경 및 교감신경의 활성을 감소시킬 수 있으므로 척수강내로 투여한 neostigmine이 각각의 부위에 얼마만큼 Ach의 농도와 작용시간을 증가시키는가에 따라 진통효과 및 부작용에 영향을 줄 수 있다고 한다.¹⁹⁾ Pan 등은⁴⁾ 제왕절개술을 위하여 척수마취를 시행하는 환자에서 neostigmine 100 μ g을 고비중 tetracaine 12 mg에 첨가하여 척수강내로 투여할 때, 척수마취 발현시간을 단축하고 진통 효과가 6시간까지 연장되었지만, 구역 및 구토, 어지럼증 등 부작용

의 발현빈도가 높았으며 운동차단시간도 연장되었다고 하였다. Krukowski 등은²⁰⁾ 제왕절개술을 위하여 lidocaine을 사용한 경막외마취 시에 척수강내로 neostigmine 10, 30, 100 μ g을 투여하고 비교한 연구에서 10시간까지 neostigmine 투여용량에 관계없이 대조군에 비하여 통증자가조절장치로 투여한 morphine의 양을 유의하게 감소시켰으나 부작용의 빈도에 있어서는 유의한 차이를 관찰할 수 없었다고 하였다. 조 등은²¹⁾ 고비중 bupivacaine을 사용한 척수마취 시 첨가한 neostigmine 12.5, 25 μ g에 의해 통증자가조절장치로 투여한 fentanyl의 양을 유의하게 감소시키는 진통 효과가 있었으나, 대조군에 비하여 구역, 구토 등 부작용의 빈도가 유의하게 높았다고 하였다.

Hood 등은⁹⁾ 건강한 자원자를 대상으로 척수강내로 neostigmine을 투여하고 이후 1시간에 경막외로 clonidine을 투여하여 인위적인 통증 자극에 대한 반응을 관찰한 연구에서 경막외 clonidine은 용량에 비례하는 진통 효과를 보였으며, neostigmine과 clonidine의 혼용은 첨가적인(additive) 진통 강화 효과가 있었으나, 혼용에 의한 각각의 약물에 의한 부작용을 증가시키지는 않으면서 clonidine에 의한 저혈압은 감소되었다고 하면서 두 약물 혼용의 임상적 유용성을 제시하였다. 또한 Pan 등은¹⁰⁾ bupivacaine을 사용한 척수마취 시에 첨가한 clonidine 150 μ g과 neostigmine 50 μ g의 효과를 관찰한 연구에서 두 약물을 혼용한 군에서 bupivacaine만을 사용한 대조군에 비하여 3 피부분절 정도 감각차단높이가 높았고, 진통효과 지속 시간도 유의하게 연장되었으나 구역, 구토, 어지러움 등 부작용의 빈도는 높았다고 하였다.

본 연구에서는 고비중 bupivacaine을 사용한 척수마취 시에 neostigmine 25 μ g과 clonidine 75 μ g을 단독 또는 함께 첨가하여 약물의 효과를 관찰하였다. Pinprick 방법을 이용하여 측정된 감각차단높이와 최고 감각차단에 이르는 시간에서는 각 군간에 유의한 차이를 발견할 수 없어 Pan 등의¹⁰⁾ 연구 결과와는 다른 결과를 보였다. 진통 연장 효과에 있어서는 neostigmine 25 μ g을 첨가한 군, clonidine 75 μ g을 첨가한 군, bupivacaine만을 투여한 군에서 서로 유의한 차이를 관찰할 수 없었으나 clonidine과 neostigmine을 함께 첨가한 군에서 bupivacaine만을 투여한 군에 비하여 유의한 연장 효과를 보여 다른 연구 결과와^{9,10)} 일치하는 결과를 보였다.

척수강내로 투여한 neostigmine은 motor neuron outflow에 직접 작용하여 운동신경 약화를 유발하며,⁸⁾ clonidine 또한 운동신경섬유에서 임펄스 전달을 직접 억제하는 것으로 알려져 있는데²²⁾ 본 연구 결과에서도 운동차단시간은 neostigmine만을 첨가한 군에서는 bupivacaine만을 사용한 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었으나, clonidine을 첨가한 군, clonidine, neostigmine을 함께 첨가한 군은 neostigmine만을 첨가한 군과 대조군에 비하여 유의한 운동차단시간 연장을 보였다.

척수강내로 투여된 clonidine, neostigmine의 심혈관계에 미치는 영향을 보면 척수강내로 clonidine을 투여하였을 때 평균동맥압(MAP)을 감소시키는데, 이는 척수에서 신경절전 교감신경 활동의 억제와 뇌간에서의 작용 때문으로 알려져 있다.⁷⁾ Filos 등은⁶⁾ clonidine 150 μ g을 척수강내로 투여하였을 때는 평균동맥압을 감소시키지만 300, 450 μ g 등 다량의 clonidine을 투여했을 경우는 비교적 안정된 혈액학적 변화를 보였다고 하면서, clonidine의 말초에서의 승압 효과와 직접적인 말초혈관 수축작용 때문으로 설명하였다. Klimscha 등도⁷⁾ clonidine 2-3 μ g/kg을 척수강내로 투여하였을 때 맥박과 평균동맥압을 감소시켰다고 하였다. Krukowski 등은²⁰⁾ 제왕절개술 후 진통을 위해 척수강내로 neostigmine 10, 30, 100 μ g을 투여하였을 때 평균 동맥압과 맥박에 영향을 주지 않았다고 하였으나, Hood 등은⁸⁾ 인간에서 750 μ g 이상 투여하였을 때에 맥박과 혈압이 증가했다고 하였다. Pan 등의¹⁰⁾ 연구에서는 bupivacaine 단독투여에 비해 clonidine 투여군에서는 평균 동맥압이 감소하였으나 neostigmine을 투여한 경우는 변화를 보이지 않았다고 하였다.

본 연구 결과에서는 약물을 투여하기 전에 측정된 평균동맥압을 대조치로 하여 비교할 경우 모든 군에서 약물을 투여한 이후 대조치에 비하여 유의한 평균동맥압 하강을 보였으나 군간에 유의한 차이를 보이지는 않았다. 약물을 투여하기 전에 측정된 심박수를 대조치로 하여 비교할 경우 모든 군에서 약물을 투여한 이후 대조치에 비하여 유의한 심박수 변동을 보이지 않았으며, 군간에도 유의한 차이를 보이지 않았다.

척수강내로 neostigmine을 투여하였을 때 구역과 구토는 가장 흔하고 귀찮은 부작용인데 용량에 비례하

여 발생빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다.^{8,21)} 본 연구에서는 모든 군에서 구역과 구토가 25-50% 나타났는데 neostigmine을 투여한 BN군과 BNC군에서 증가하는 경향이 있었고 droperidol로 치료한 경우도 있었으나 전체적인 발현빈도는 각 군간에 유의한 차이를 보이지는 않았다. α_2 -항진제인 dexmedetomidine을 척수강내로 투여하면 중추신경계 청반에 작용하여 진정작용을 보이는 것으로 보아 clonidine도 같은 부위에 작용하여 진정 효과가 있을 것으로 추측할 수 있으나,²³⁾ clonidine 30 μ g과 neostigmine 10 μ g을 투여했을 때 진정의 발생빈도에 차이가 없었다는 보고와²⁴⁾ 일치하는 결과로 본 연구에서도 모든 군에서 진정상태를 보인 경우는 없었다.

요약하면 고비중 bupivacaine을 사용하는 척수마취 시에 소량의 clonidine, neostigmine을 함께 첨가하면 부작용의 빈도에 유의한 차이가 없이 척수마취 효과를 강화시키고 진통 연장 효과를 볼 수 있어 임상적으로 유용한 방법으로 이용 가능하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Forgarty DJ, Carabine UA, Milligan KR: Comparison of the analgesic effects of intrathecal clonidine and intrathecal morphine after spinal anesthesia in patients undergoing total hip replacement. *Br J Anaesth* 1993; 71: 661-4.
2. Carabine UA, Milligan KR, Mulholland D, Moore J: Extradural clonidine infusions for analgesia after total hip replacement. *Br J Anesth* 1992; 68: 338-43.
3. 함혜수, 박남기, 김정수, 이정진, 김갑수, 조현심: 제왕절개술 후 지속적으로 경막외강에 투여한 clonidine의 진통효과. *대한마취과학회지* 1997; 33: 1077-83.
4. Pan PM, Mok MS: Efficacy of intrathecal neostigmine for the relief of post-cesarean pain (abstract). *Anesthesiology* 1995; 83: A786.
5. Hood DD, Krukowski MD, Eisenach JC, Mallak KA: Intrathecal neostigmine for cesarean section analgesia: dose response (abstract). *Reg Anesth* 1996; 21(supply): 78.
6. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V: Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. *Anesthesiology* 1994; 81: 591-601.
7. Klimscha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi R, Mayer N, et al: Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg* 1995; 80: 322-7.
8. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R: Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1995; 82: 331-43.
9. Hood DD, Mallak KA, Eisenach JC, Tong C: Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology* 1996; 85: 315-25.
10. Pan PM, Huang CT, Wei TT, Mok MS: Enhancement of analgesic effect of intrathecal neostigmine and clonidine on bupivacaine spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1998; 23: 49-56.
11. Lauretti GR, Eisenach JC, Hood DD, Pfeifer BL: Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia: dose response (abstract). *Reg Anesth* 1996; 21(supply): 74.
12. Hunt CO, Stephan Naulty J, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S, et al: Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl- bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1989; 71: 535-40.
13. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W: Alpha-2 adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine. *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
14. Gautier PE, Kock MD, Fanard L, Steenberge AV, Hody JL: Intrathecal clonidine combined with sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 651-6.
15. Mercier FJ, Dounas M, Bouaziz H, Mesnards-Smaja VD, Foiret C, Vestermann MN, et al: The effect of adding a minidose of clonidine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 594-601.
16. Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C: Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg* 1989; 68: 619-22.
17. Hartvig P, Gillberg PG, Gordh T Jr, Post C: Cholinergic mechanisms in pain and analgesia. *Trends Pharmacol Sci* 1989; Suppl: 75-9.
18. Eisenach JC: Muscarinic-mediated analgesia. *Life Sci* 1999; 64: 549-54.
19. Shafer SL, Eisenach JC, Hood DD, Tong C: Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1998; 89: 1074-88.
20. Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL: Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. *Anesth Analg* 1997; 84: 1269-75.
21. 조상선, 김지수, 정찬종, 한인숙, 장사춘: 제왕절개술 후 진통을 위한 지주막하 neostigmine의 효과. *대한마취과학회지* 1998; 35: 545-52.
22. Butterworth JF, Strichartz GR: The α_2 adrenergic ago-

- nists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg* 1993; 76: 295-301.
23. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M: A hypnotic response to dexmedetomidine, an α_2 -agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-52.
24. Owen MD, Ozsarac O, Sahin S, Uckunkaya N, Kaplan N, Magunaci I: Low-dose clonidine and neostigmine prolong the duration of intrathecal bupivacaine-fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 361-6.
-