척추 유합술 후 Rofecoxib의 선제통 효과

조선대학교 의과대학 마취통증의학교실

이 현 영 · 임 경 준

The Preemptive Analgesic Effects of Rofecoxib after Spinal Fusion Surgery

Hyun Young Lee, M.D., and Kyung Joon Lim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Background: The administration of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can significantly affect spinal fusion for the multimodal management of postoperative pain. Moreover, cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors may offer an alternative to conventional NSAIDs in the management of pain after spine stabilization surgery. This study was designed to determine the analgesic efficacy of different doses of rofecoxib.

Methods: We evaluated 60 inpatients undergoing one level spinal fusion surgery by a single surgeon. All patients received patient-controlled analgesia (PCA) morphine. Patients were divided into four groups. Preoperatively, they were given oral rofecoxib (25 mg, 50 mg, 75 mg), or oral placebo. Outcome measures included visual analogue scale (VAS) scores and 24 h morphine consumption at seven time periods during the first 24 h postoperatively.

Results: The total dose of morphine was significantly larger in the control and the 25 mg rofecoxib groups than in the other two groups. Morphine consumption was similar in groups receiving 50 mg or 75 mg of rofecoxib. No significant differences in pain scores were observed between the four groups.

Conclusions: The effective doses of rofecoxib for significant analgesia are 50 mg and 75 mg after spinal fusion surgery. (Korean J Anesthesiol 2003; 45: 343~346)

Key Words: PCA morphine, rofecoxib, spinal fusion surgery.

서 론

척추 유합술을 시행받는 환자들은 수술 후 중등도 이상의 통증을 경험하게 된다. 이러한 수술 후 통증은 퇴원을 지연시키고 일상 생활로의 복귀를 지연시킨다. 수술 후 통증 완화의 목적은 최소의 부작용으로 정상 생리학적 기능으로의 빠른 회복을 촉진하기 위해 최적의 제통을 이루는 것이다. 아편양 제제는 그들의 잘 알려진 부작용에도 불구하고 수술 후 중등도 이상의 통증에 대한 기본적인 치료제로 사용되고 있다. 최근에는 NSAIDs가 아편양 제제에 첨가하여 다

양한 통증 치료에 보조적으로 사용되고 있다. 그리고 특히 통증 예방의 개념에 NSAIDs가 중요한 역할을 한다. 수술 전 NSAIDs 투여에 의한 COX 발현 억제와 조직이 손상되기 전에 prostanooids 생성을 억제함으로써 수술 후 통증을 경감시키는데 더 효과적일 수 있다.¹⁾ 통상적인 NSAIDs는 COX-1과 COX-2 동중효소를 동시에 억제시킴으로써 항염증작용과 제통효과를 나타내는 반면 소화기계, 신장, 혈소판 기능 등에 부작용을 나타낼 수 있다. 그리고 몇몇 연구에서 척추 유합술에 NSAIDs를 이용한 제통법은 골형성에 영향을 끼쳐 수술실패 확률을 높인다고 보고되어지고 있다. 그에 반해 COX-2 억제제는 PCA morphine과 함께 사용될 때 대조군과 비교해 불유합의 차이가 없고 morphine의 사용량을 줄인다는 연구가 있다.²⁾

이에 저자들은 수술 전에 서로 다른 용량으로 투여한 rofecoxib가 척추 유합술을 시행한 환자들에서 수술 후 첫 24시간 동안 어느 정도의 제통 효과를 보이는 가를 알아 보기 위해서 본 연구를 시행하였다.

논문접수일 : 2003년 4월 14일

책임저자 : 임경준, 광주광역시 동구 서석동 588번지

조선대학교 의과대학 마취통증의학교실

우편번호: 501-717

Tel: 062-220-3223, Fax: 062-223-2333

E-mail: kjlim@chosun.ac.kr

석사학위 논문임.

대상 및 방법

선택적 척추 유합술을 시행받는, 미국마취과학회 신체분류상 1급 내지 2급에 해당하는 신경외과 환자 60명을 대상으로 하였고, 모든 환자에게 연구에 대하여 설명하고 동의를 구하였다. 모든 수술은 한명의 신경외과의가 집도하였다.

수술 전 모든 환자들에게 PCA장치의 작동법을 설명해 주었다. 그리고 morphine이나 NSAIDs에 알리지나 과민반응 그리고 금기인 환자들은 대상군에서 제외되었다. 마취 전 처치로는 midazolam 50 μ g/kg을 근주하였다. 마취 유도는 pentothal sodium 5 mg/kg와 vecuronium bromide 0.1 mg/kg로 하였으며 1-2 vol% isoflurane과 2 L/min의 N₂O와 2 L/min의 O₂로 마취를 유지하였고 수술 중 동맥 혈압은 수술 전 혈압의 20% 범위 내로 유지하였다. 모든 환자들은 수술이 끝난 후 회복실로 옮겨진 다음 PCA 장치를 연결하였다. PCA 용액에는 morphine 0.5 mg/ml가 포함되어있고 PCA 장치는 지속 주입은 하지 않았고 환자가 누를 때마다 1 ml가 투여되도록 하고 한 번 누른 후 8분 내에는 주입되지 않도록 설정하였다. 60명의 환자들은 무작위로 네 군으로 나누어 I군(n = 15)에는 위약을, II군(n = 15)에는 rofecoxib 25

mg을, III군(n = 15)에는 rofecoxib 50 mg을, IV군(n = 15)에는 rofecoxib 75 mg을 마취 유도 1시간 전에 경구투여하였다. 모든 환자는 수술 중이나 수술 후 첫 24시간 이내에는 어떤 NSAIDs도 투여하지 않았다.

수술 후 통증의 강도와 morphine 사용량의 조사는 이중 맹검법에 의해 이루어졌고 통증의 강도는 10 cm VAS score로 평가되었고 통증이 없는 경우는 0점 그리고 가장 심한 통증의 경우엔 10점으로 평가하였다. 통증의 평가와 morphine 사용량은 수술 후 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24시간까지 평가하였다. 수술 중 출혈량은 흡인기통과 거즈에 묻은 피를 근거로 계산하였다.

모든 측정값은 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. 각 군간의 나이, 체중, 키, 수술 시간, 그리고 출혈량은 분산 분석을 사용하여 분석하였다. VAS와 morphine 사용량은 Greenhouse-Geisser 검정을 이용하여 분석하였다. 모든 통계처리에서 P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

네 군 간의 나이, 체중, 키, 수술 시간, 출혈량에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 수술 후 1, 4, 8, 12,

Table 1. Demographic and Surgical Data

	Group I	Group II	Group III	Group IV
Age (yrs)	50.2 $\pm$ 5.83	48.2 $\pm$ 11.54	52.6 $\pm$ 10.89	53.0 $\pm$ 11.60
Weight (kg)	64.2 $\pm$ 7.87	65.8 $\pm$ 7.98	62.0 $\pm$ 5.62	60.2 $\pm$ 9.65
Height (cm)	161.8 $\pm$ 4.54	164.6 $\pm$ 9.16	165.2 $\pm$ 5.59	161.2 $\pm$ 7.25
Operation time (min)	237 $\pm$ 16.2	227.4 $\pm$ 28.2	247 $\pm$ 23.7	235 $\pm$ 39.4
Blood loss (ml)	632 $\pm$ 135	580 $\pm$ 120	578 $\pm$ 86	574 $\pm$ 139

Values are mean $\pm$ SD. n = 15 for each group. Group I: oral placebo, Group II: rofecoxib 25 mg, Group III: rofecoxib 50 mg, Group IV: rofecoxib 75 mg. No significant difference among the groups.

Table 2. Postoperative VAS Scores for the Seven Time Periods

	Group I	Group II	Group III	Group IV
1 hr	7.6 $\pm$ 1.09	7.6 $\pm$ 0.58	8.0 $\pm$ 0.67	7.8 $\pm$ 0.77
4 hrs	6.6 $\pm$ 1.08	6.4 $\pm$ 1.08	5.4 $\pm$ 1.58	5.6 $\pm$ 1.75
8 hrs	4.4 $\pm$ 0.84	4.4 $\pm$ 1.43	3.6 $\pm$ 1.08	3.8 $\pm$ 1.03
12 hrs	3.4 $\pm$ 0.57	3.6 $\pm$ 1.06	3.2 $\pm$ 1.40	3.0 $\pm$ 0.94
16 hrs	2.6 $\pm$ 0.53	2.8 $\pm$ 0.42	2.4 $\pm$ 0.72	2.4 $\pm$ 0.52
20 hrs	2.4 $\pm$ 0.55	2.2 $\pm$ 0.41	2.2 $\pm$ 0.79	2.2 $\pm$ 0.47
24 hrs	2.2 $\pm$ 0.42	1.8 $\pm$ 0.44	2.0 $\pm$ 0.68	2.0 $\pm$ 0.67

Values are mean $\pm$ SD. n = 15 for each group. Group I: oral placebo, Group II: rofecoxib 25 mg, Group III: rofecoxib 50 mg, Group IV: rofecoxib 75 mg. No significant difference among the groups.

Table 3. Postoperative Morphine Consumption (mg) for the Seven Time Periods

	Group I	Group II	Group III	Group IV
1 hr	2.1 ± 0.70	2.1 ± 0.70	2.5 ± 1.33	1.8 ± 0.54
4 hrs	6.4 ± 0.91	6.1 ± 0.52	4.9 ± 1.43 [†]	5.1 ± 0.84 [†]
8 hrs	3.2 ± 0.86	3.3 ± 0.42	2.5 ± 0.94	2.8 ± 0.71
12 hrs	2.4 ± 0.91	2.3 ± 0.85	1.6 ± 0.39	1.5 ± 0.47
16 hrs	2.1 ± 0.52	1.6 ± 1.02	1.8 ± 1.23	1.3 ± 0.42
20 hrs	1.6 ± 1.02	1.4 ± 0.62	1.0 ± 0.33	0.9 ± 0.51
24 hrs	1.0 ± 0.33	1.8 ± 0.26	0.9 ± 0.21	0.9 ± 0.52
Total	18.8 ± 2.25	18.6 ± 1.71	15.2 ± 3.97 [†]	14.3 ± 1.72 [†]

Values are mean ± SD, n = 15 for each group. Group I: oral placebo, Group II: rofecoxib 25 mg, Group III: rofecoxib 50 mg, Group IV: rofecoxib 75 mg. *P < 0.05 for comparisons between Group I and the others, † P < 0.05 for comparisons between Group II and the others.

16, 20, 24시간에 각각의 VAS의 차이는 네 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2). 수술 후 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24시간에 각각의 morphine 사용량과 24시간동안의 총사용량은 I군과 II군, III군과 IV군 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나 morphine의 총 사용량은 I군과 III군, I군과 IV군, II군과 III군, II군과 IV군 사이에는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(P < 0.05). 특히 I, II군과 비교했을 때 III군과 IV군에서 수술 후 4시간 경과 시의 morphine 사용량이 가장 큰 차이를 나타냈다(P < 0.001). 수술 후 1시간 경과 때의 morphine 사용량은 별 차이를 보이지 않았으며 수술 후 8시간부터 모든 군에서 morphine 사용량은 감소를 보였고 네 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

수술이 예정된 환자는 수술 후 통증에 대해 두려움을 느끼며, 술 후 초기에는 심한 통증을 경험하게 되므로 수술 후 통증 제거는 매우 중요하다. 현대인의 통증에 대한 인식의 증가와 역치의 하강으로 인하여 통증 조절에 대한 요구가 증가되고 있다. 과거에는 NSAIDs와 아편양 제제를 경구 또는 정맥 내로 간헐적으로 투여하는 고식적인 방법들이 많이 이용되었다.³⁾ 그러나 이러한 방법들은 통증을 지속적으로 조절하지 못하고 전신적인 합병증을 초래하였다. 최근에는 지속적 정맥내 자가 조절법이 많이 이용되고 있고 아편양 제제와 수술 후 호흡 저하, 과 진정, 수술 후 장 폐쇄 등의 연장과 같은 아편양 제제의 부작용을 줄이고 제통 효과가 있는 비아편양 제제를 함께 사용하는 방법이 추천되고 있다.^{4,5)} 이 방법에 주로 사용되는 약물이 NSAIDs이다. 비경구적 NSAIDs와 PCA morphine의 조합은 대수술 후 아편양 제제의 사용을 줄이고 좋은 제통 효과를 보였다는 연

구들이 보고되었다.⁶⁻⁸⁾ 예를 들어 ketorolac은 하복부 수술 후 아편양 제제의 사용을 20-30% 정도 감소시킨다고 보고되었다.^{7,8)} 그리고 특히 NSAIDs가 통증 예방의 개념에 중요한 역할을 한다. 수술 동안과 수술 후 기간동안 절개와 염증 손상에 의한 중추 감각화를 막기 위해⁹⁾ 수술 전 NSAIDs 투여에 의한 COX 발현의 억제제는 척수에서 α-amino-3-hydroxy-5-methyl isoxazolepropionic acid (AMPA) 수용체와 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체의 활성화를 예방하여 수술 후 통증을 줄일 수 있다. 그래서 수술 전 NSAIDs의 투여가 조직 손상이 되기 전에 prostanoids의 조기 생성을 억제함으로써 수술 후 통증 조절에 더 효과적일 수 있다. 그러나 NSAIDs가 수술 후 아편양 제제의 사용을 감소시키고 뛰어난 제통 효과를 나타내지만 위장관계나 신장 그리고 혈액학적 부작용을 나타낼 수 있기 때문에 사용에 제약을 받는다. Ketorolac의 경우에는 소화기계와 수술부위의 출혈에 의한 사망이 보고되었다.¹⁰⁾ 또한 NSAIDs는 골형성에도 영향을 나타내어 척추 유합술을 시행한 환자에서 예후에 영향을 줄 수 있다. 후방 척추 유합술 후 3개월 이상 NSAIDs 투여가 척추의 불유합을 증가시킨다는 보고가 있다.^{11,12)} 더 나아가 Glassman 등은¹³⁾ 척추 유합술 후 단기간의 ketorolac의 투여만으로도 불유합을 5배 정도 증가시킨다고 보고하였고 수술 후 초기에는 NSAIDs의 사용을 하지 말 것을 권장하였다.

그러나 최근의 Lewis 등에 의하면¹⁴⁾ COX-2 억제제는 토끼 모델의 연구에서 척추 유합술 후 회복에 해로운 영향을 끼치지 않았다고 보고하였는데 celecoxib는 대조군과 비교해서 불유합의 차이가 없었던 반면에 indomethacin은 불유합의 경우가 50% 이상이었다고 하였다. 그리고 Reuben에 의하면¹⁵⁾ 수술 1년 후 조사에서 척추 유합술 시 rofecoxib를 투여한 군의 불유합의 비는 NSAIDs를 투여받지 않은 군과 비

교해서 큰 차이는 없었다고 하였다. 그래서 최근에는 COX-2 억제제인 celecoxib와 rofecoxib가 척추 유합술 후 통증치료에서 기존의 NSAIDs의 대안으로서 많은 연구가 이루어지고 있다. 특히 rofecoxib는 경구 투여 시 생체이용률이 93%이고 2-3시간 이내에 최고 혈중 농도에 도달한다. 반감기는 17시간으로 하루 한 번 복용으로 24시간 동안 효과를 유지할 수 있다. Rofecoxib 50 mg은 치과 수술, 월경 곤란증, 그리고 슬관절 수술의 경우에서 주로 연구되어져 왔고, 효과는 대조약으로 사용한 ibuprofen 400 mg이나 naproxen 550 mg 등과 동등하였고 위약보다 우월하였으며 안정성은 대체로 우수하였다.^{16,17)} Morrison 등에 의하면¹⁸⁾ rofecoxib의 제통 효과는 약의 용량과 관련이 있었으며 rofecoxib 50 mg이 NSAIDs의 최대 효과를 나타내는 최소용량이었다. Reuben 등에 의하면²⁾ 척추 유합술 1시간 전에 rofecoxib 50 mg의 투여는 위약군과 celecoxib 200 mg 군과 비교했을 때 수술 후 24시간동안의 morphine 사용량과 통증 정도에 있어 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다고 하였다. 특히 celecoxib 200 mg 군과 비교했을 때 수술이 끝난 4시간 이후부터 더 뛰어난 제통효과를 나타내었다. 하지만 본 연구에서는 VAS에 있어서 네 군 모두에서 유의한 차이는 보이지 않았다. 그리고 morphine 총사용량에 있어 대조군과 25 mg 군, 50 mg 군과 75 mg 군 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나 대조군과 50 mg, 75 mg 군에서는 유의한 차이를 보였다. 또한 수술 후 4시간 경과 시 rofecoxib 50 mg 군과 75 mg 군에서 morphine 사용량이 대조군과 25 mg 군에 비해 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다. 그러나 수술 후 8시간 부터 시간대 별로 각 군간의 morphine 사용량은 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 그 이유로는 본 연구에서의 morphine의 총 사용량이 Reuben 등의²⁾ 연구와 비교해 봤을 때 월등히 낮은 용량이었다고 사료되며 이는 연구에 참가한 환자들의 통증에 대한 인식과 역치의 차이에 있다고 여겨진다. 본 연구에서 수술 중 출혈량에 있어 네 군간의 유의한 차이는 보이지 않았으며 술 후 심각한 NSAIDs의 합병증은 관찰되지 않았다.

결론적으로 수술 전 rofecoxib 50 mg과 75 mg의 경구 투여가 척추 유합술을 시행받는 환자에서 술 후 초기의 아편양 제제의 사용량을 줄일 수 있으며, 선택할 수 있는 최소 용량으로 rofecoxib 50 mg이 통증을 경감시키는데 적절할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- McCory CR, Lindahl SG: Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 169-76.
- Reuben SS, Connelly NR: Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000; 91: 1221-5.
- Spence AA, Smith G: Postoperative analgesia and lung function: a comparison of morphine with extradural block. *Br J Anaesth* 1971; 43: 144-8.
- Kehlet H, Dahl JB: The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
- Souter AJ, Fredman B, White PF: Controversies in the postoperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994; 79: 1178-90.
- Etches RC, Warriner CB, Badner 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.
- Parker RK, Holtmann B, Smith I, White PF: Use of ketorolac after abdominal surgery: effect on analgesic requirement and surgical outcome. *Anesthesiology* 1994; 80: 6-12.
- Blackburn A, Stevens JD, Wheatley RG, Madej TJ, Hunter D: Balanced analgesia with intravenous ketorolac and patient-controlled morphine following lower abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1995; 7: 103-8.
- Kissin I: Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-43.
- Storm BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H, et al: Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative bleeding. *JAMA* 1996; 275: 376-82.
- Dimar JR, Ante WA, Zhang YP, Glassman SD: The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. *Spine* 1996; 21: 1870-6.
- Deguchi M, Rapoff AJ, Zdeblick TA: Posterolateral fusion for isthmic spondylolisthesis in the adults: analysis of fusion rate and clinical results. *J Spinal Disord* 1998; 11: 495-64.
- Glassman SD, Rose SM, Dimar JR, Puno RM, Campbell MJ, Johnson JR: The effects of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on spinal fusion. *Spine* 1998; 23: 834-8.
- Lewis SJ, Long J, Kuklo TR, Riew KD: The effect of COX-2 inhibitors on spinal fusion: proceedings from the north american spinal society 15th meeting, Oct, 2000: 64-5.
- Reuben SS: Considerations in the use of COX-2 inhibitors in spinal fusion surgery: In response. *Anesth Analg* 2001; 93: 803-4.
- Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B: Analgesic efficacy of the COX-2-specific inhibitor rofecoxib in postdental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21: 943-53.
- Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J: The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 55-9.
- Morrison BW, Fricke J, Brown J, Yuan W, Kotey P, Mehlich D: The optimal analgesic dose of rofecoxib: overview of six randomized controlled trials. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 1729-37.