증식치료를 위한 외래마취 시 Remifentanil 단독투여와 Midazolam과 Remifentanil의 병용투여 비교

국군대전병원 마취통증의학과, 포천중문의학대학원 분당차병원 *통증클리닉, †마취통증의학과

이형석 · 조대현* · 김민구[†] · 김명희[†] · 박사현* · 정성희[†]

Comparison of remifentanil and remifentanil/midazolam for outpatient anesthesia in prolotherapy

Hyung Suk Lee, Dae Hyun Jo*, Min Gu Kim[†], Myung Hee Kim[†], Sa Hyun Park*, and Sung Hee Chung[†]

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, The Armed Forces Daejeon Hospital, Daejeon, *Pain Clinic, College of Medicine, [†]Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Pochon CHA University, Bundang CHA Hospital, Seongnam, Korea

Background: Prolotherapy is a therapeutic procedure used for chronic musculoskeletal and arthritic pain. It involves injecting an irritant solution to pain sites and causes patient discomfort, which can lead to treatment discontinuation. Remifentanil is an ultra short-acting μ -opiate receptor agonist that permits a rapid transition from intense analgesia to a minimal residual effect. Here, we evaluated the effect of remifentanil as a preoperative medication for ambulatory prolotherapy.

Methods: Eighty patients taking prolotherapy were assigned into three groups for pre-therapeutic injections: remifentanil 0.1 μ g/kg/min alone (Group R), remifentanil 0.05 μ g/kg/min with midazolam 2 mg (Group M), and normal saline (Group C). Pain and sedation scores, blood pressure, pulse oxygen saturation, heart rate, satisfaction score, and time to discharge were measured.

Results: Pain scores in groups M and R were lower than group C during and after prolotherapy. The sedation score of group M was higher than groups R and C. Nine patients in group R experienced dizziness during prolotherapy. In group M, 8 patients experienced dizziness and 2 patients experienced nausea. There was no difference in time to discharge among all groups. Satisfaction scores in group M (7.3 ± 0.8) and group R (7.0 ± 0.8) were higher than that of group C (5.3 ± 0.6).

Conclusions: Remifentanil and remifentanil/midazolam effectively reduce the pain produced by prolotherapy. (Korean J Anesthesiol 2009; 56: 175~80)

Key Words: Midazolam, Outpatient, Pain, Prolotherapy, Remifentanil, Sedation.

서 론

근골격계 통증은 임상에서 흔히 접하게 되는 증상으로 운동선수들에게서 발견되는 염좌 중 85%이상에서 부분적인 인대의 손상이 발견된다 [1]. 손상된 인대는 혈액공급이 좋지 않아 불완전한 회복이 흔하며 [2,3] 이로 인해 인대의 강도가 약해지고 관절을 지지하고 안정시키는 능력이 떨어지게 되며 관절이 과다하게 움직이게 되어 신경이나 주위 혈관을 압박하게 되고, 결과적으로 만성적인 통증을 유발하게

된다 [4,5]. 인대증식치료는 통증이 있는 인대와 힘줄이 붙는 여러 부위에 자극약물을 소량 주입하는 방법으로 [6,7], 이는 인대와 관절 이완의 치료에 이용되어 왔다 [5]. 이 치료는 주입된 자극약물이 국소적으로 염증 반응을 일으키고 이 후에 회복되는 과정에서 인대와 힘줄이 증식되고 강화되어 [8,9] 관절 이완이 감소하고 통증이 감소된다는 가설을 기초로 한다 [5,10].

인대증식치료가 비교적 안전하면서 통증을 경감시키는데 효과적인 방법이지만 [11,12] 여러 부위를 바늘로 찌르게 되어 수술 중, 수술 후의 통증이 상당하다 [13,14]. 이로 인해 환자가 수술시 불편함을 호소하기도 하고, 더 수술을 받아야 하는 경우에는 수술에 대해 부담을 갖기도 한다. 증식요법을 시행할 때 통증을 감소시키기 위한 방법은 여러 가지가 있으며, 최근 연구에서 증식요법과 근육내 자극술을 수술할 때 alfentanil과 midazolam을 정주하여 수술시 통증감소와 기억차단으로 환자의 만족도를 높였다는 보고

Received: June 26, 2008.

Accepted: October 9, 2008.

Corresponding author: Dae Hyun Jo, M.D., Pain Clinic, College of Medicine, Pochon CHA University, 351, Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea. Tel: 82-31-780-6124, Fax: 82-31-780-4800, E-mail: pandjo@mdhouse.com
This is a thesis of master's degree.

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

가 있다 [15].

Alfentanil은 작용시간이 약 10분, 반감기가 약 100분으로 [16] morphine이나 fentanyl보다는 반감기가 짧지만 반감기가 8-10분인 remifentanil보다는 상대적으로 길다 [17]. 또한 midazolam의 반감기는 1.7-2.6시간이어서 [18] 환자들이 수술 후에 퇴실 때까지 40분-1시간이 걸리고 [14] 귀가 시에 운전이 불가능하거나 보호자가 필요한 경우도 있다.

Remifentanil은 가장 최근에 개발된 아편유사작용제로 4-anilidopiperidines 구조를 가지고 있으며, 선택적으로 μ -수용체에 작용하고, 적혈구와 조직에 분포하는 nonspecific esterase에 의해 빠르게 대사된다. Fentanyl과 비슷한 진통효과를 가지고 있으며, alfentanil보다는 20-30배 더 진통효과가 크고 [19,20], 약물을 정맥으로 지속 주입 후 유효장기에서의 농도가 반으로 감소되는 시간을 나타내는 상황민감성 반감기도 remifentanil은 약 4분정도로 약 60분정도인 alfentanil에 비해서 상당히 짧다 [21]. 이러한 remifentanil의 진통효과와 짧은 반감기는 수술 후에 바로 퇴원해야하는 외래환자에게 통증을 조절하는데 유용하다고 할 수 있다.

저자들은 외래에서 인대증식치료를 시행하는 동안 환자의 통증을 경감시키기 위해 마약성 진통제 중 가장 반감기가 짧은 remifentanil을 이용하여, remifentanil을 단독 투여한 군과, remifentanil과 midazolam을 병용 투여한 군, 대조군으로 생리식염수를 투여한 군의 수술 중과 수술 후의 통증정도, 진정정도, 환자의 만족도, 수술 후 퇴원까지 걸린 시간 등에 미치는 영향을 비교하였으며, 수술 동안 혈압, 심박수, 맥박산소포화도의 변화 등도 비교하였다.

대상 및 방법

인대 증식치료가 예정된 미국마취과학회 신체등급 분류상 1-2급에 해당하는 80명의 환자들을 대상으로 하여 마취 전에 원내 임상실험 윤리위원회의 승인 하에 본 연구 목적에 대한 설명을 하고 동의서를 받았다.

수술하려는 부위와 정도에 따라 환자를 수술대 위에 눕히거나 엎드리게 한 후 비캐놀라를 통하여 산소(3 L/min)를 투여하면서 정맥로를 확보하여 0.9% 생리 식염수 100 ml를 정주하고, 심전도, 자동혈압계, 맥박 산소 측정기를 부착하여 관찰하고 기록하였다. 심박수와 혈압, 맥박산소 포화도는 약물 투여 직전과, 약물 투여 후 5분 후, 수술하는 동안은 5분 간격으로, 수술 후에 약물투여를 중지하고 5분 경과 후에, 그리고 퇴실할 때에 기록하였다. 인대 증식치료를 하기로 한 환자들을 환자의 상태와 상관없이 무작위로 3개의 군으로 나누어 C 군은 대조군으로 생리식염수만을 정주하였고, R군은 remifentanil을 수술 5분전부터 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 속도로 정주하였고 M군은 수술 5분전에 midazolam을 2 mg

정주하고, remifentanil을 0.05 $\mu\text{g/kg/min}$ 속도로 수술기간동안 정주하였다. 수술자와 관찰자는 약물이 투여된 이후에 수술실로 들어오도록 하였으며, 미리 차단된 칸막이를 설치하여 수술자와 관찰자가 약물종류와 용량을 알 수 없도록 하였다. 수술이 끝남과 동시에 모든 약물의 주입을 정지하였다.

모든 환자는 수술 중과 수술 후의 통증과 진정의 정도를 측정하였는데, 통증은 시각통증등급(Visual Analog Scale, VAS)으로 측정하였고, 진정정도는 modified Ramsey sedation scale을 이용하여 환자가 불안해하거나 초조해 하면 1점, 협조적이고 진정되어 있으면 2점, 명령에만 반응하면 3점, 미간을 건드리거나 큰 소리를 낼 때 활발한 반응을 보이면 4점, 미간을 건드리거나 큰소리를 낼 때 둔한 반응을 보이면 5점, 반응이 없으면 6점으로 하였다. 수술이 끝난 후 수술과정과 통증에 대한 기억의 유무를 확인하고, 수술하는데 걸리는 시간과 수술이 끝나고 퇴원하는데 걸리는 시간을 측정하였다. 약물을 주입하는 동안과 약물 주입을 정지한 후 회복되는 동안에 호흡곤란, 오심, 구토, 어지러움, 두통, 가려움, 근육강직 등 부작용의 유무를 확인하였다. 수술 동안의 만족도의 측정은 10점 시각 아날로그 눈금(Visual Analog Scale, 0 = 매우 불만족스러움, 10 = 매우 만족스러움)을 사용하여 환자로 하여금 나타내어보도록 하였다. 환자의 퇴원은 변형된 마취 후 퇴원점수체계(modified postanesthetic discharge scoring system)를 이용하여 9점 이상인 경우에만 하였다 [22].

통계적 검정은 SPSS 프로그램(SPSS for windows, version 12.0, SPSS Inc., USA)을 이용하여 세 군 간의 나이, 키, 몸무게, 수술시간, 그리고 수술시작부터 귀가까지의 시간 차이는 one-way ANOVA로, 각 군에서의 시간대별 수축기 혈압, 이완기 혈압, 심박수, 맥박산소포화도는 repeated measures of ANOVA, 각 군 간의 비교에는 one-way ANOVA와 사후 검정으로 Tukey's test를 시행하였다. 통증과 진정의 정도는 Chi square test를 이용하여 비교하였고, P값이 0.05 미만인 경우만을 통계적으로 유의한 것으로 판단하였으며 모든 자료는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다.

결 과

총 80명의 환자를 대상으로 하였으며 M군은 28명, R군은 28명, C군은 24명이었다. 세 군 간에 성별, 나이, 키, 체중, 수술부위, 수술시간, 수술-퇴원 시간의 차이는 없었으며 (Table 1) 인대증식치료 동안의 산소포화도, 혈압, 심박수 등도 세 군간에 유의한 차이가 없었다. 수술중의 진정 정도는 M군(2.6 ± 0.5)과 R군(2.4 ± 0.5)간에는 차이가 없었고, M군(2.6 ± 0.5)과 C군(2.0 ± 0.0), R군(2.4 ± 0.5)과 C군($2.0 \pm$

Table 1. Demographic Data

	Group M (n = 28)	Group R (n = 28)	Group C (n = 27)
Sex (male/female)	12/16	11/17	9/15
Age (yr)	45.1 ± 15.2	46.9 ± 13.1	45.6 ± 15.4
Weight (kg)	57.7 ± 8.2	60.7 ± 5.9	60.0 ± 8.2
Height (cm)	163.7 ± 7.5	162.6 ± 7.3	163.1 ± 8.5
Injection time (min)	6.8 ± 2.3	7.6 ± 2.3	6.9 ± 1.5
Injection site, n (%)			
Neck & shoulder	6 (21.4)	6 (21.4)	4 (16.7)
Back & lumbar	16 (57.1)	17 (60.7)	15 (62.5)
Knee & ankle	6 (21.4)	5 (17.9)	5 (20.8)
Time to discharge (min)	32.7 ± 7.5	35.1 ± 7.8	32.9 ± 4.2
Pain score before injection	2.8 ± 1.1	2.3 ± 0.6	2.5 ± 1.0

Values are mean ± SD. There are no significant differences among the groups. Group M: remifentanyl + midazolam, Group R: remifentanyl, Group C: saline. n: number of patients.

Fig. 1. This graph shows the changes of sedation score. Group C: saline, Group M: remifentanyl + midazolam, Group R: remifentanyl. *P < 0.05 compared with Group C.

0.0)은 유의한 차이가 있었다. 시술 후의 진정 정도도 C군(2.0 ± 0.0)과 R군(2.0 ± 0.0)은 유의한 차이가 없었지만, M군(2.2 ± 0.4)과 C군(2.0 ± 0.0)은 유의한 차이가 있었다(Fig. 1). 시술 중의 통증은 M군(1.7 ± 1.1)과 R군(1.2 ± 0.6) 사이에는 차이가 없었지만, C군(4.8 ± 1.2)은 다른 두 군과 유의한 차이가 있었다(Fig. 2). 시술 후의 통증도 C군(2.8 ± 1.1)이 M군(1.5 ± 1.0)과 R군(1.1 ± 0.8)에 비해 높았다(Fig. 2). 환자의 만족도는 M군이 7.3 ± 0.8, R군이 7.0 ± 0.8로 두 군 간에는 차이가 없었으나 C군은 5.3 ± 0.6로 다른 두 군과 유의한 차이가 있었다. 부작용은 시술 중에 어지러움을 호소한 환자가 M군 9명, R군 8명, C군 0명이었으며, M군과 R군은 C군과 유의한 차이가 있었다. 다른 부작용으로는 R

Fig. 2. This graph shows the changes of pain score. Group C: saline, Group M: remifentanyl + midazolam, Group R: remifentanyl. *P < 0.05 compared with Group C.

군에서만 오심이 2명 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

고 찰

인대는 관절에 여러 방향으로 붙어서 관절의 안정성을 유지하는 중요한 역할을 하는데 과도한 관절움직임이나 충격 등에 의해 손상 받기 쉬우며 손상된 후 이들의 손상과 관절의 이완에 의해 만성 통증이 생긴다. 인대증식치료는 인대에 자극약물을 주사하여 인위적으로 일시적인 염증반응을 일으켜 일련의 회복단계에서 인대의 증식과 강화로 관절의 안정성을 회복시켜 통증의 원인을 제거하는 것을 목적으로 한다 [5,8,23]. 자극약물로는 phenol, glycerine, dextrose 등을 단독 혹은 국소마취제와 섞어서 사용하는데 [24-26], 주로 dextrose를 lidocaine과 섞어서 사용한다. 저자들은 2% lidocaine 1 ml와 50% dextrose in water 3 ml, 생리식염수 6 ml를 섞어서 사용하였다. dextrose는 삼투압에 의해 국소적으로 인대조직의 손상을 유발시켜 염증반응이 생기게 하거나 정상보다 높은 농도를 사용함으로써 조직을 당화(glycosylate)시켜 면역체계에 이물질로서 작용하게끔 하여 이것이 염증반응을 유발시키는 역할을 한다 [26].

자극약물을 인대나 혹은 힘줄에 주사를 할 때 환자들이 통증을 호소하는데 Dagenais 등의 [13] 연구에 의하면 인대증식치료를 받은 환자들이 가장 많이 호소하는 부작용은 시술 시 통증으로 70%를 차지했으며 다음으로 관절 경직이 25%이었다. 인대증식치료시의 통증으로 인해 환자들은 시술에 대해 불안감을 갖게 되고, 만족도 또한 떨어지게 되며 시술이 더 필요한 경우에 환자들이 부담을 갖게 된다. 이번 연구에서 대조군의 경우 생리식염수만을 정주 하였는데, 시술 전에 연구 동의서를 받을 때, 마취를 하더라도 통증이

상당할 수 있다는 점을 주지시켰으며, 시술 중에도 통증으로 인해 환자가 마취를 원할 경우에는 연구에서 제외하고 opioid를 투여하였다. Jo 등은 [15] 인대증식치료와 근육내 자극술 등의 시술에서 midazolam과 alfentanil을 이용하여 시술시의 통증을 감소시키고 환자의 만족도를 높였다고 보고했으며, midazolam 단독사용과 alfentanil과 midazolam의 병용투여가 통증의 차이는 있지만, 만족도의 차이는 없다고 보고하였다. 저자들은 midazolam의 단독투여가 통증을 제거해주지 못한다는 점에서 이번 연구에서 midazolam의 단독투여는 포함하지 않았다. 하지만 연구에서 midazolam의 단독투여도 포함하여, remifentanil 단독투여와 midazolam 단독투여를 비교해보지 못해서 아쉬움이 남는다. Jo 등의 [15] 연구에서 alfentanil과 midazolam을 투여한 경우는 시술시간이 5.3 ± 2.4 분이었고, 퇴원까지의 시간은 36.8 ± 9.7 분이였다. 이번 연구에서 평균 시술시간은 7.1 ± 2.1 분, 평균 시술-퇴원 시간은 33.6 ± 6.8 분으로 Jo 등의 [15] 연구에 비해 시술시간이 약 2분정도 짧고, 퇴원까지 걸린 시간도 약 3분정도 빨랐다. 이는 Jo 등의 [15] 연구에서는 인대증식치료뿐만 아니라 근육내 자극술을 함께 시술 하였고 시술 전에 alfentanil을 1회 주사한 후 시술 중에 추가로 더 주사하는 등의 연구방법이 다소 달랐기 때문에 직접적으로 비교하기는 힘들며, 앞으로 인대증식치료에서 remifentanil과 alfentanil을 비교하는 연구도 필요하다고 생각된다.

Remifentanil은 fentanyl, alfentanil, sufentanil 등의 유사아편 진통제와 유사한 구조를 가지고 있으며 더불어 고유한 4-anilidopiperidines 구조를 가지고 있다. Anilidopiperidine의 piperidine ring의 N-acyl side chain에 methyl ester group이 결합하고 있어 esterase에 의해 hydrolytic metabolism이 잘 일어나며 이러한 특징으로 remifentanil은 적혈구와 조직에 분포하는 nonspecific esterase에 의해 빠르게 대사된다. Remifentanil의 반감기는 8-10분이고 대부분이 GI-90291로 대사되며 이는 remifentanil의 1/2,000-1/4,000의 효과를 가지고 있다 [20]. Kapila 등은 [21] 건강한 성인 남자를 대상으로 remifentanil과 alfentanil을 3시간동안 정맥주입한 후 두 약물의 상황민감성 반감기를 측정하였는데 remifentanil은 3.2분, alfentanil은 47.3분으로 큰 차이를 보였다. 이와 같이 remifentanil은 빠른 대사와 짧은 상황민감성 반감기를 가지고 있기 때문에 마약성 진통제의 축적 작용이 거의 없어서 외래에서 시술받은 환자의 퇴원 시간을 단축시키고 빠르게 일상생활로 복귀할 수 있게 도와주는 매우 이상적인 진통제라고 할 수 있다.

Remifentanil은 이러한 장점 때문에 외래마취영역에서 사용이 광범위하게 시도되어 왔다. Greilich 등은 [27] 노인을 대상으로 한 대장 내시경에서, Ganzberg 등은 [28] 구강 수술에서 remifentanil 0.05 $\mu\text{g/kg/min}$ 을 midazolam 2 mg과 함

께 사용하여 효과적으로 통증을 없앴다고 보고하였고, Gold 등은 [29] 유방 생검 및 유방 종괴 제거술과 비뇨기, 혈관, 피부, 말초신경, 근육질환 등의 다양한 외래수술에서 remifentanil 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 혹은 remifentanil 0.05 $\mu\text{g/kg/min}$ 과 midazolam 2mg을 이용하여 진통효과를 보았다고 보고하였다. 이번 연구에서 저자들도 remifentanil 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 혹은 remifentanil 0.05 $\mu\text{g/kg/min}$ 과 midazolam 2 mg을 비교하였는데, 두 군 간에 진통이나 만족도의 차이가 없었다. remifentanil의 용량을 0.05 $\mu\text{g/kg/min}$ 혹은 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 등으로 똑같이 하고 midazolam 투여한 군과 투여하지 않은 군을 비교하는 연구, midazolam의 투여 용량을 바꿔보는 등의 연구들도 필요하다고 생각된다.

Remifentanil은 다른 유사아편 진통제처럼 μ -수용체 부작용이 있다. 다소의 서맥과 15-20%의 동맥압 감소가 보고되었고 [30] 용량에 비례해서 호흡억제가 보고되었다 [31]. 그리고 오심과 구토, 가려움, 근육강직 등도 나타난다 [18-20]. 그러나 remifentanil의 매우 짧은 반감기로 인해 이러한 부작용은 remifentanil의 주입을 중단하면 10-15분 이내에 사라지게 되어 [20] 외래에서 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 이번 연구에서 환자들이 시술 중에 어지러움(M군: 9명, R군: 8명)과 오심(R군: 2명)을 호소하였는데 어지러움은 M군과 R군 모두 C군에 비해서 통계적으로 유의하였으나 오심은 다른 군에 비해 통계적 유의성이 없었다. 시술이 끝나고 remifentanil의 주입을 정지한 이후로는 환자들이 더 이상 어지러움과 오심을 호소하지 않았다. Gold 등의 [29] 연구에서 remifentanil만 사용한 군에서 오심이 36%, remifentanil과 midazolam을 함께 투여한 군에서 오심이 16%로 저자들의 연구보다 오심의 빈도가 더 많았는데, 이는 Gold 등의 [29] 연구에서는 환자가 통증을 느끼거나 움직이거나 불편해 할 때마다 remifentanil을 처음 용량보다 50% 증량해서 주었기 때문이라고 생각된다. 또한 Gold 등의 [29] 연구에서 remifentanil 군은 78명, remifentanil과 midazolam 군은 81명인 반면 저자들의 경우는 각각 28명으로 상대적으로 환자 수가 적었기 때문에 시험환자의 수를 늘린다면 Gold 등의 [29] 연구 결과와 비슷한 결과가 나올 수도 있을 것이라고 생각된다. 이번 연구에서 시술 중에 호흡억제나 산소포화도가 떨어지는 경우는 없었으나 Gold 등의 [29] 연구에서 remifentanil 군에서 4명(5%), remifentanil과 midazolam 군에서 2명(2%)이 호흡수가 감소되거나 산소포화도가 90% 이하로 감소되었다. 그러므로 opioid와 benzodiazepine을 투여하는 경우에는 반드시 외래에 산소를 공급할 수 있는 시설과 환자 감시 장비가 준비된 상태에서 하는 것이 필요하다.

Midazolam은 benzodiazepine계 약물로 중추신경계의 GABA 수용체에 작용하여 진정, 수면, 항불안, 기억상실, 항경련,

중추성 근육이완 효과가 있으며 [18], opioid와 benzodiazepine을 함께 사용하면 상승작용으로 opioid를 단독으로 사용할 때보다 용량을 감소시킬 수 있다 [32-34]. 이번 연구에서도 remifentanil과 midazolam을 병용 투여한 경우에 remifentanil 단독 투여한 군보다 remifentanil의 용량이 절반임에도 불구하고 진통 효과의 차이는 없었다. 이는 Gold 등의 [29] 결과와도 일치해 remifentanil과 midazolam의 상승효과를 확인할 수 있었다. Gold 등은 [29] remifentanil 단독 사용은 remifentanil과 midazolam을 병용한 것과 비교하여 환자에게 불안감을 주었다고 보고하였는데, Avramov 등의 [35] 연구에서도 midazolam을 사용한 군에서 수술중의 기억상실과 환자의 만족도가 높다고 보고 하였다. Avramov 등의 [35] 연구에서 midazolam을 각각 2 mg, 4 mg, 8 mg을 주었을 때 대조군과 midazolam 2 mg 군에 비해서 midazolam 4 mg 과 8 mg 군들은 호흡억제와 과도한 진정이 있어 건강한 성인의 외래마취에서 midazolam 2 mg과 remifentanil 0.05-0.1 μ g/kg/min 지속주입이 진정, 기억상실, 진통 효과에 적절하다고 주장하였다. 이번 연구에서는 수술중의 진정의 정도는 M군과 R군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 환자들의 만족도가 M군이 7.3 ± 0.8 점, R군이 7.0 ± 0.8 점으로 두 군 간에 차이가 없었으나, C군은 5.3 ± 0.6 점으로 다른 두 군과 통계적으로 유의한 차이를 보여, 인대증식치료에서 remifentanil 혹은 remifentanil과 midazolam의 병용투여가 환자의 만족도를 높였다고 볼 수 있다.

인대증식치료 등과 같이 자극이 심한 수술에서 remifentanil은 환자의 통증을 경감시키고, 수술의 만족도를 높이는 데 효과적이며 수술자나 환자의 선호도에 따라 remifentanil의 단독사용이나 midazolam의 병용투여가 모두 가능하다고 생각된다.

REFERENCES

1. Woo SL, Buckwalter JA. AAOS/NIH/ORS workshop. Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues. Savannah, Georgia, June 18-20, 1987. J Orthop Res 1988; 6: 907-31.
2. Frank CB, McDonald D, Shrive N. Collagen fibril diameters in the rabbit medial collateral ligament scar: a longer term assessment. Connect Tissue Res 1997; 36: 261-9.
3. Frank CB, Amiel D, Woo SL, Akeson WH. Normal ligament properties and ligament healing. Clin Orthop Relat Res 1985; 196: 15-25.
4. Palesy PD. Tendon and ligament insertions-a possible source of musculoskeletal pain. Cranio 1997; 15: 194-202.
5. Hackett GS, Hemwall GA, Montgomery GA. Ligament and tendon relaxation treated by prolotherapy. 5th ed. Springfield, Charles C. Thomas Publisher. 1993, pp 117-8.
6. Rabago D, Best TM, Beamsley M, Patterson J. A systemic review of prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. Clin J Sport Med 2005; 15: 376-80.
7. Reeves KD. Prolotherapy. Regenerative injection therapy. In: Pain management. Edited by Waldman SD: Philadelphia, Saunders. 2007, pp 1106-27.
8. Liu YK, Tipton CM, Matthes RD, Bedford TG, Maynard JA, Walmer HC. An in situ study of the influence of a sclerosing solution in rabbit medial collateral ligaments and its junction strength. Connect Tissue Res 1983; 11: 95-102.
9. Maynard JA, Pedrini VA, Pedrini-Mille A, Romanus B, Ohlerking F. Morphological and biochemical effects of sodium morrhuate on tendons. J Orthop Res 1985; 3: 236-48.
10. Linetsky FS, Rafael M, Saberki L. Pain management with regenerative injection therapy (RIT). In: Pain Management: A Practical Guide for Clinicians. 6th ed. Edited by Weiner RS: Washington DC, CRC Press. 2002, pp 381-402.
11. Jo DH, Kim MH. Effects of prolotherapy on knee joint pain due to ligament laxity. Korea J Pain 2004; 17: 47-50.
12. Jo DH, Ryu KH, Yang SJ, Kim MH. The effects of prolotherapy on shoulder pain. Korean J Anesthesiol 2004; 46: 589-92.
13. Dagenais S, Ogunseitan O, Haldeman S, Wooley JR, Newcomb RL. Side effects and adverse events related to intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for back and neck pain: a survey of practitioners. Arch Phys Med Rehabil 2006; 87: 909-13.
14. Jo DH, Kim SJ, Lee HS, Kim MH. Comparison of sedation anesthesia between midazolam and midazolam/alfentanil: for prolotherapy and intramuscular stimulation. Korean J Anesthesiol 2007; 52: 306-9.
15. Jo DH, Kim MH, Hong JH. The sedation anesthesia for prolotherapy and intramuscular stimulation. Korean J Pain 2006; 19: 77-80.
16. Larijani G, Goldberg M. Alfentanil hydrochloride: a new short acting narcotic analgesic for surgical procedures. Clinical Pharmacy 1987; 6: 275-82.
17. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. Anesthesiology 1993; 79: 893-903.
18. Revers JG, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller's anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier. 2005, pp 317-78.
19. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). Anesth Analg 1993; 77: 1031-40.
20. Burkle H, Dunbar S, Aken HV. Remifentanil: a novel, short-acting, μ -opioid. Anesth Analg 1996; 83: 646-51.
21. Kapila A, Muir KT, Herman DJ, Shiraiishi M, Leonard MD, Glass PSA. Measured context sensitive half times of remifentanil and alfentanil. Anesthesiology 1995; 83: 968-75.
22. Chung F. Discharge criteria - a new trend. Can J Anaesth. 1995; 42: 1056-8.
23. Klein RG, Dorman TA, Johnson CE. Proliferant injections for low

- back pain: histologic changes of injected ligaments and objective measurements of lumbar spine mobility before and after treatment. *J Neurol Orthop Med Surg* 1989; 10: 123-6.
24. Klein RG, Eek BC, DeLong WB, Mooney V. A randomized double-blind trial of dextrose-glycerin-phenol injections for chronic, low back pain. *J Spinal Disord* 1993; 6: 23-33.
25. Yelland M, Glasziou P, Bogduk N, Schluter PJ, Mckernon M. Prolotherapy injections, saline injections and exercises for chronic low-back pain: a randomized trial. *Spine* 2004; 29: 9-16.
26. Reeves KD, Hassanein KM. Long-term effects of dextrose prolotherapy for cruciate ligament laxity. *Ther Health Med* 2003; 9: 58-62.
27. Greilich PE, Virella CD, Rich JM, Kurada M, Roberts K, Warren JF, et al. Remifentanyl versus meperidine for monitored anesthesia care: a comparison study in older patients undergoing ambulatory colonoscopy. *Anesth Analg* 2001; 92: 80-4.
28. Ganzberg S, Pape RA, Beck FM. Remifentanyl for use during conscious sedation in outpatient oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 244-50.
29. Gold MI, Watkins WD, Sung YF, Yarmush J, Chung F, Uy NT, et al. Remifentanyl versus remifentanyl/midazolam for ambulatory surgery during monitored anesthesia care. *Anesthesiology* 1997; 87: 51-7.
30. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, et al. Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterase. *Anesth Analg* 1995; 81: 619-23.
31. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LF, Batenhorst RL, Fox AW, et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 34-9.
32. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I. Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg* 1989; 69: 213-7.
33. Kissin I, Vinik HR, Castillo R, Bradley EL Jr. Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. *Anesth Analg* 1990; 71: 65-9.
34. Ben-Shiomo I, Abd-El-Khalem H, Ezry J, Zohar S, Tverskoy M. Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *Br J Anesth* 1990; 64: 45-7.
35. Avramov MN, Smith I, White PF. Interactions between midazolam and remifentanyl during monitored anesthesia care. *Anesthesiology* 1996; 85: 1283-9.