복강경하 담낭 절제술에서 Celecoxib의 수술 전 투여가 수술 후 통증에 미치는 영향

광주기독병원 마취통증의학과

김달용 · 안용미 · 문종필 · 최정기

Effect of preoperative administration of celecoxib on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy

Dal-Yong Kim, Yong-Mi An, Jong-Pil Moon, and Jung-Gi Choi

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gwang-ju Christian Hospital, Gwangju, Korea

Background: For laparoscopic cholecystectomy, pain is most frequent complaint and the most common cause of delayed discharge. The aim of this study was to determine the effect of preoperative administration of celecoxib on the level of postoperative pain in patient undergoing laparoscopic cholecystectomy.

Methods: We enrolled 60 patients ASA class I and II, scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy. The patients were randomized to receive celecoxib 200 mg, celecoxib 400 mg or placebo two hour before the induction of anesthesia. The patients received the same anesthetics. The intensities of abdominal pain were assessed using VAS (visual analog scale) at 1, 2, 4, 12, 24 hours after surgery.

Results: In celecoxib 200 mg group, VAS score of somatic pain compared to control group decreased at 1, 2, and 4 hours after surgery. In celecoxib 400 mg group, VAS score of somatic pain compared to control group decreased at 1, 2, and 4 hours after surgery. There was no difference between celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg in pain scores of somatic pain. Dosage of meperidine in two celecoxib groups after surgery were each 31 mg and 26 mg and that of control group was 72 mg. There was no difference between celecoxib groups and placebo group in pain scores of visceral pain.

Conclusions: The preoperative administration of celecoxib reduces the level of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy without adverse effects. (Korean J Anesthesiol 2009; 57: 327~30)

Key Words: Celecoxib, Laparoscopic cholecystectomy, Postoperative pain.

서 론

복강경 수술은 절개부위의 최소화로 술 후 통증의 경감, 회복기간과 재원 기간의 단축 등의 장점을 가지고 있어 당일 수술로 행하여지기도 한다[1]. 복강경하 담낭절제술이 개

복 하 담낭 절제술에 비해 통증을 많이 감소시키지만 일부 환자들은 심한 통증을 호소하는 경우가 있고 이러한 통증은 첫 수 시간 동안 가장 심하고, 그 이후 2-3일에 걸쳐 점점 완화된다[2]. 복강경하 담낭절제술 후 통증을 감소시키기 위해 국소 마취제의 창상침윤, 복강 내 투여, 비스테로이드 소염제(NSAIDs), 그리고 복강 내의 이산화탄소의 적극적 배출 등 다양한 방법이 시도되었다[3,4]. 그러나 실제 환자에서 이러한 방법들로 통증조절이 잘되지 않는 경우도 있었다. 이에 저자들은 복강경내 담낭 절제술시 cyclooxygenase (COX)-2 억제제인 celecoxib의 용량을 달리하여 술 전 경구 투여하여 술 후 통증에 어떠한 영향을 미치는지 알아보았다.

Received: January 8, 2009.

Revised: January 21, 2009.

Accepted: July 14, 2009.

Corresponding author: Yong-Mi An, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gwang-ju Christian Hospital, Yanglim-dong, Nam-gu, Gwangju 500-170, Korea Tel: 82-62-650-5150, Fax: 82-62-671-7447, E-mail: mimiya007@hotmail.com

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

대상 및 방법

본 연구는 병원 윤리위원회의 허가를 받고 환자의 동의

하에 시행하였다. 전신 마취하에 복강경 담낭절제술을 받는 미국마취과학회 신체등급분류 1과 2에 해당되는 20세에서 60세 사이의 성인 환자 60명을 대상으로 시행하였다. NSAIDs에 알러지가 있는 경우와 금기가 되는 환자, NSAIDs를 꾸준히 복용한 환자, 그리고 술 전 마약성 진통제를 투여한 환자, 당뇨와 같은 내분비 질환, 정신과적 문제가 있는 경우, 수술 중 개복술로 변경된 경우는 대상에서 제외하였다. 대상 환자는 무작위로 대조군과 celecoxib 200 mg군과 celecoxib 400 mg군으로 나누었다. 모든 환자에게 술 전 방문해서 VAS (visual analog scale)의 개념(0 = 통증 없음, 10 = 상상할 수 없을 정도의 심한 통증)을 충분히 설명하였으며 세 군 간에 연령, 성별, 체중 및 수술 시간에는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 모든 환자에서 수술 2시간 전에 대조군에는 위약을 celecoxib군은 각각 celecoxib 200 mg과 celecoxib 400 mg을 복용하도록 하였다. 모든 환자에서 수술 전 투약은 실시하지 않았으며, 비침습적 자동혈압기, 심전도, 맥박 산소계측기를 부착하여 활력징후를 감시하였다. 마취 유도는 propofol 2 mg/kg과 rocuronium bromide 0.6 mg/kg을 정주 후 기관 내 삽관을 시행하였고, 마취 유지는 O₂ 2 L/min, Air 2 L/min과 sevoflurane을 2–2.5%로 하였다. 수술 중 간헐적인 근이완제의 투여로 충분한 근이완을 유지하였다. 산소포화도는 98% 이상으로 호기말 이산화탄소 분압은 30–40 mmHg로 유지되도록 호흡량과 호흡수를 조절하였다. 수술은 모두 같은 집도의에 의해 시술되었고, 모든 환자에서 같은 부위에 3개의 절개창(11 mm trocar용 절개창 1곳, 5 mm trocar용 절개창 2곳)을 이용하여 시술하였다. 환자가 회복실로 이송된 시간을 기준으로하여 수술 후 1시간, 2시간, 4시간, 12시간, 24시간에 체성통증, 내장성 통증을 측정하였다. 통증의 정도는 환자에게 celecoxib의 투여 여부를 알지 못하는 마취통증의학과 의사에 의해 측정되었다. 통증은 절개 부위에 국한되는 통증을 체성통증이라 하였고, 전반적으로 쥐어짜는 듯한 통증을 내장성 통증이라 하였다. 수술 후 환자가 진통제를 요구하면 meperidine 25 mg을 근주하였고, VAS가 5점 이상인 경우를 심한 통증으

로 정의하고 최대 4시간 마다 meperidine 50 mg을 근주하였고, 수술 후 24시간 내에 투여된 횟수와 용량을 기록하였다. 수술 후 수술 부위의 출혈, 감염, 위장관 궤양, 심혈관계 등의 합병증을 관찰하였다. 얻어진 자료는 통계학적 분석은 SPSS windows for 12.0 통계프로그램을 사용하였으며, 수치는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 세 군간의 연구 결과는 비모수방법인 Kruskal-Wallis test를 이용하여 비교하였으며, 사후분석 방법으로는 Mann-Whitney U-test를 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

Celecoxib를 사용한 두 군에서 대조군에 비해 술 후 4시간까지 체성 통증의 유의한 감소를 보였으며 용량을 달리 하여 투여한 celecoxib 두 군 간에는 차이가 없었고(Table 2), 내장성 통증은 연구 기간 내내 세 군 간의 차이가 없었다(Table 3). 술 후 진통제의 요구량도 celecoxib를 사용한 군에서 각각 meperidine 31.25 $\pm$ 24.16 mg, 26.25 $\pm$ 22.18 mg으로 대조군의 77.50 $\pm$ 22.80 mg에 비하여 절반 이하로 감소

Table 2. Comparison of Postoperative Somatic Pain Score and Dosage of Meperid

	Control (n = 20)	Celecoxib 200 mg group (n = 20)	Celecoxib 400 mg group (n = 20)
After 1 hour	4.70 $\pm$ 1.78	2.40 $\pm$ 1.05*	2.05 $\pm$ 1.00*
After 2 hour	4.20 $\pm$ 1.99	1.85 $\pm$ 0.59*	1.55 $\pm$ 0.51*
After 4 hour	3.40 $\pm$ 1.64	1.15 $\pm$ 0.99*	2.05 $\pm$ 0.99*
After 12 hour	1.45 $\pm$ 1.40	0.85 $\pm$ 0.75	1.00 $\pm$ 0.73
After 24 hour	0.95 $\pm$ 0.95	0.40 $\pm$ 0.50	0.40 $\pm$ 0.50
Dosage of meperidine (mg)	77.50 $\pm$ 22.80	31.25 $\pm$ 24.16*	26.25 $\pm$ 22.18*

Values are mean $\pm$ SD. After means after end of operation.
*P < 0.05 vs control group.

Table 1. Demographic Data

	Control group (n = 20)	Celecoxib 200 mg group (n = 20)	Celecoxib 400 mg group (n = 20)
Age (yr)	50.3 $\pm$ 14.3	49.6 $\pm$ 10.3	51.8 $\pm$ 12.5
Sex (M/F)	7/13	5/15	6/14
Weight (kg)	65.9 $\pm$ 9.4	66.0 $\pm$ 8.2	64.8 $\pm$ 7.9
Duration of surgery (min)	61.6 $\pm$ 12.3	60.8 $\pm$ 11.8	59.4 $\pm$ 10.9

Values are mean $\pm$ SD. There is no significant difference between groups in control and celecoxib groups.

Table 3. Comparison of Postoperative Visceral Pain Score

	Control (n = 20)	Celecoxib 200 mg group (n = 20)	Celecoxib 400 mg group (n = 20)
After 1 hour	3.60 $\pm$ 2.74	2.60 $\pm$ 1.00	2.55 $\pm$ 1.40
After 2 hour	3.05 $\pm$ 2.46	2.59 $\pm$ 1.05	2.45 $\pm$ 1.28
After 4 hour	2.80 $\pm$ 1.96	1.65 $\pm$ 0.59	1.65 $\pm$ 1.04
After 12 hour	1.05 $\pm$ 0.95	0.95 $\pm$ 0.95	0.95 $\pm$ 0.95
After 24 hour	0.60 $\pm$ 0.68	0.60 $\pm$ 0.59	0.60 $\pm$ 0.59

Values are mean $\pm$ SD. After means after end of operation. There is no significant difference between groups in control and celecoxib groups.

되었고, celecoxib 두 군 간에 술 후 진통제의 요구량에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($P < 0.05$, Table 2).

고 찰

담낭 절제술에 있어 전통적인 개복술에 의한 방법보다 복강경을 이용한 절제술이 최근에는 확산되는 추세를 보이고 있는데 이는 제한된 절개부위로 인한 통증의 경감, 재원 기간의 단축, 수술 후 장 마비의 발생빈도를 감소시키는 등의 장점이 많기 때문이다[5]. 하지만, 복강경하 담낭 절제술 후 환자들의 가장 많은 불평은 통증이며, 이는 회복을 지연시키는 가장 큰 원인이 되고 있다[6]. 이러한 통증을 조절하기 위해 전통적인 NSAIDs가 많이 사용되어 왔다. 전통적인 NSAIDs는 COX-1과 COX-2를 동시에 억제하는데 COX-1에 대한 억제 효과는 위궤양이나 심각한 출혈을 유발할 수 있으며, 실제 ketololac의 경우 소화기계와 수술부위의 출혈에 의한 사망도 보고 되었다[7].

이에 반해 선택적 COX-2 억제제는 전통적인 NSAIDs 보다 이러한 부작용을 덜 일으키는 것으로 되어있다[8]. 그래서 최근에는 COX-2 억제제인 celecoxib가 통증치료에서 기존의 NSAIDs의 대안으로서 많은 연구가 이루어지고 있다. Hawkey와 Skelly는[9] 선택적인 COX-2 억제제가 임상적으로 심한 위궤양의 발생률을 낮춘다고 하였고, Hegi 등은[10] COX-2 억제제가 혈소판 효과가 없어 기존 NSAIDs와 비교하였을 때 출혈량을 감소시킬 수 있음을 보여 주었다. 그러나, COX-2 억제제에 대한 문제점 또한 제기되었다. COX-2 억제제가 항혈소판 작용이 없어, 혈전형성에 기여한다는 문제점이 제기되었고[11], 또한 수술기 1주 이하의 단기간 사용에 비해, 12개월 이상의 celecoxib와 rofecoxib의 장기간 사용은 심혈관계의 부작용을 증가시킨다는 보고가 있었다[12]. 이런 보고도 있었으나, 심장 이외의 수술에서 COX-2 억제제의 수술 전 또는 수술 후 투약이 심혈관계 부작용 없이 수술 후 통증 조절의 측면에서 효과가 있음을 입증한 연구가 있었다[13]. 수술기 기간에 COX-2 억제제의 세계적인 광범위한 사용에도 불구하고, 심장 이외의 수술을 받는 환자에서 COX-2 억제제의 단기간 사용이 심혈관계의 부작용을 일으킨다는 보고가 없어[14] 본 연구에서도 COX-2 억제제를 통증 조절에 사용하였고 특별한 심혈관계 부작용은 없었다.

Celecoxib의 반감기는 11시간으로 하루 한번 복용으로 24 시간 동안 효과를 유지할 수 있고 약 3시간 이내에 최고 혈중 농도에 도달한다. Celecoxib의 최고 혈중 농도가 약 3 시간이므로 수술 2시간전에 복용하고 수술 시간이 대략 1-2시간 정도임을 감안하면 수술 종료 후 회복실에 있는 동안 최고 혈중 농도에 도달할 것이라 생각 되어 술 전에

celecoxib를 투여하였고, Reuben 등도[15] COX-2 억제제를 수술 전에 투여하는 것이 수술 후 통증경감을 더 오래하고 24시간 마약성 진통제의 사용을 줄여준다는 보고가 있었다. White 등은[16] 복강경수술을 받은 외래환자군에 있어서 술 후 사용한 celecoxib 400 mg이 술 후 통증관리에 효과적이고 마약성 진통제의 사용을 줄여준다고 보고하였고, Joshi 등도[17] 복강경하 담낭절제술을 받는 환자에 있어서 paracetamol 40 mg을 술 전 투여하고, 경구로 valdecoxib 40 mg을 수술 후 투여 한 것 또한 위약에 비해서 마약성 진통제의 사용을 줄이고 효과적이라고 보고 하였다.

본 연구에서도 술 전에 투여한 celecoxib가 수술 후에 meperidine의 사용량과 통증 정도에 있어 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다. 체성 통증은 술 후 1시간, 2시간, 4시간에 대조군과 비교할 때 celecoxib 두 군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었고, 술 후 12시간, 24시간은 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, celecoxib 두 군 간에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 내장성 통증은 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 celecoxib의 유효반감기가 약 11시간임을 감안할 때 술 후 12시간과 24시간에는 통증경감의 효과에 뚜렷한 차이가 없을 것이라고 생각되어지고, 내장성 통증은 복강경 수술 중 용해되는 이산화탄소에 의해 장간막이 자극되어 나타나는데 이산화탄소의 능동적인 배출을 적극적으로 시행하여 통증 정도가 평균적으로 VAS 3점 이하로 통증의 정도가 미약하여 대조군과 실험군간에 통증조절의 효과가 뚜렷하지 않은 것으로 생각되어진다.

결론적으로 복강경하 담낭절제술을 시행 받는 환자에서 수술 전 투여한 celecoxib 200 mg은 수술 후 통증을 경감시키고 추가로 투여되는 진통제의 용량을 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Schulze S, Thorup J. Pulmonary function, pain and fatigue after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* 1993; 159: 361-4.
- Slim K. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000; 87: 1249.
- Kim SB, Lee IO, Kong MH, Lee MG, Kim NS, Choi YS, et al. Preemptive analgesia of local infiltration with bupivacaine for laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Anesthesiol* 1999; 37: 1101-8.
- Elhakim M, Elkott M, Ali NM, Tahoun HM. Intraperitoneal lidocaine for postoperative pain after laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 280-4.
- Cunningham AJ, Brull SJ. Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesth Analg* 1993; 76: 1120-33.
- Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics

- and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain* 2001; 90: 261-9.
7. Storm BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996; 275: 376-82.
  8. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 2005; 95: 43-51.
  9. Hawkey CJ, Skelly MM. Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 1077-89.
  10. Hegi TR, Bombeli T, Seifert B, Baumann PC, Haller U, Zalunardo MP, et al. Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. *Br J Anaesth* 2004; 92: 523-31.
  11. Meagher EA. Cardiovascular and renovascular implications of COX-2 inhibition. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 603-11.
  12. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fowler R, Finn P, Levin B, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006; 114: 1028-35.
  13. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Joshi GP, Langford RM, Singla NK, et al. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 518-26.
  14. Naesh O. Back to the future: postoperative pain management beyond COX-2 inhibitors. *N Z Med J* 2006; 119: 2170.
  15. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The pre-emptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 55-9.
  16. White PF, Sacan O, Tufanogullari B, Eng M, Nuangchamnong N, Ogunnaike B. Effect of Short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery. *CAN J Anesth* 2007; 54: 342-8.
  17. Joshi GP, Viscusi ER, Gan TJ, Minkowitz H, Cippolle M, Schuller R, et al. Effective treatment of laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by oral COX-2 specific inhibitor. *Anesth Analg* 2004; 98: 336-42.
-