

제왕 절개술후 통증 치료를 위해 경막외강에 투여된 Morphine 및 Nalbuphine-Morphine 혼합액의 비교 연구

연세대학교 의과대학 마취과학교실

이윤우 · 이자원 · 윤덕미 · 오흥근

=Abstract=

A Comparison of the Analgesic and Side Effects of Epidural Morphine and Nalbuphine-Morphine Mixture in Post-Cesarean Section Patients

Youn Woo Lee, M.D., Ja Won Lee, M.D. Duck Mi Yoon, M.D. and Hung Kun Oh, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The effect of epidural nalbuphine on pruritus, nausea, vomiting, voiding difficulties and/or analgesia induced by epidural morphine was determined in sixty Cesarian delivery patients. They were physical status 1 or 2 by ASA classification and randomly divided into three groups. They were administered morphine 3 mg only(group A), nalbuphine 5 mg with morphine 3 mg (group B), or nalbuphine 10 mg with morphine 3 mg(group C) at the time of peritoneal closure.

During postoperative 24 hours their analgesic effects were evaluated by visual analogue scale(0~10). Respiratory rates, Trieger dot test and severity of side effects(0~2) were also evaluated. The results were as follows;

- 1) Analgesic duration of the first epidural administration was significantly long in group A than other groups, but there was no difference between that of group B and group C.
- 2) Pruritus was more severe in group A than other groups but the severity was decreased by increasing nalbuphine dosage.
- 3) Nausea and/or vomiting was mild in group C and the incidence of nausea and/or vomiting combined with pruritus was decreased by increasing nalbuphine dosage.
- 4) Voiding difficulties was more severe in group A than other groups but the severity was not decreased by increasing nalbuphine dosage.
- 5) None of the patients had objective sedation or low respiration rate(<10 times/minute).

We concluded that epidural administration of nalbuphine 10 mg with morphine 3mg for post-Cesarean section pain management is one of good methods to reduce side effects induced by epidural morphine.

Key Words: Epidural nalbuphine-morphine mixture, Side effects, Analgesia

서 론

수술후 통증은 수술의 종류나 정도에 따라 다양하며

이들의 제통 방법 또한 여러가지가 있으나 안전하면서 효과적인 방법을 선택하기는 쉽지 않다. 척추강내 모 르린 투여는 다른 투여법보다 술후 제통 효과에 우수 하여 널리 쓰이고 있으며 극소량으로도 만족할 만한

결과를 얻을 수 있으나 가려움증, 구역, 구토, 뇨저류 심지어는 호흡 억제까지의 부작용을 일으킨다¹⁻⁵⁾. 따라서 척수강내 모르핀에 의한 부작용의 예방 또는 치료법은 아직도 많은 연구가 필요하다고 생각 된다.

Nalbuphine은 naloxone과 oxymorphone의 분자 구조를 동시에 가지고 있는 mu-antagonist, kappa-agonist이다. Nalbuphine의 근주시 저용량에서는 동량의 morphine과 같은 호흡 억제 작용이 있으나, 30 mg 이상에서는 천정 효과(ceiling effect)가 있다. Nalbuphine 정주는 이미 투여된 다른 opioids에 의한 호흡 억제 및 기타 부작용들을 길항시키나, 자체의 진통 작용으로 통증의 재발은 나타나지 않는다는 보고들이 있다⁶⁻¹⁰⁾.

저자들은 nalbuphine을 morphine과 함께 혼합하여 경막외강으로 투여하고 nalbuphine의 용량에 따라 morphine 단독으로 경막외 투여시의 진통 효과 및 부작용 등에 어떠한 영향을 미치는지를 알아 보고자 본 연구를 시행 하였다.

연구 대상 및 방법

1) 연구 대상

계획된 제왕 절개술을 받는 ASA 분류 1 또는 2에 속하는 만삭의 산모 60명을 대상으로 하였다. 이들은 경막외 마취와 수술후 통증 치료를 원하고 있었고 척수 신경 질환, 출혈성 질환 또는 약물 복용, 천자부위 감염 등 경막외 마취의 금기 사항이 없는 환자들이었다.

2) 연구 방법

마취 유도전 8시간 이상의 금식후 마취전 처치는 시행하지 않았으며 요추 천자 전까지 30분간 하트만씨 용액 500~1000 ml를 정주하였다. 환자를 좌측와위로 하고 L₂₋₃ 또는 L₃₋₄ 추간격 정중선에서 17G Tuohy needle을 사용하여 천자하였다. 저항소실이 있고 혈액 또는 뇌척수액이 흡인 되지 않음을 확인한 후 2% lidocaine과 0.5% bupivacaine을 차례로 주사하였다. 용량은 개인마다 달랐으며 pin prick test상 T₄ 이상 차단되도록 마취하였다.

복막 봉합시 환자들을 임의로 세군으로 나누어 morphine 3 mg(A군), nalbuphine 5 mg과 morphine

3 mg(B군), 또는 nalbuphine 10 mg과 morphine 3 mg(C군)을 0.9% 식염수와 함께 5 cc가 되도록 혼합하여 경막외 투여하였다. 회복실에서부터 6시간 간격으로 24시간 동안 통증 정도, 졸리움 정도 및 기타 부작용을 조사하였다.

통증 정도는 visual analogue scale(VAS)을 사용하여 통증이 없는 경우를 0점, 상상할 수 있는 가장 심한 통증을 10점으로하여 환자의 주관적 평가에 의존하였다. 처음 경막외 약물 투여후 통증이 참기 힘들 정도로 심해지면 처음과 같은 종류의 약물을 경막외로 다시 투여하였으며 그 성분은 주사하는 사람이 모르게 미리 준비하였다. 졸리움 정도는 객관적 측정법으로 Trieger dot test¹¹⁾를 하였으며 45개의 점을 잇는 능력을 조사하여 6시간 마다 5회 측정치중 최하의 숫자를 %로 나타냈다. 부작용은 가려움, 구역, 구토, 배뇨 곤란 및 호흡 저하 등을 조사하였다. 가려움, 구역, 구토 및 호흡수 저하의 정도는 0=없음, 1=있으나 치료가 필요 없음, 2=치료할 정도로 심함으로 나누어 평가 하였으며, 배뇨 곤란의 정도는 Nelaton 카테터의 사용 횟수로서 0=필요 없었음, 1=두번 이하로 배뇨, 2=삼회 이상 배뇨로 점수를 주어 평가하였다.

수술후 vital sign은 1시간 마다 간호사에 의해 측정 되었고 통증 또는 부작용 호소시 및 호흡수 저하시 즉각적으로 마취과 의사에게 연락을 취하도록 하였다. 심한 부작용을 호소하는 환자는 naloxone 0.2 mg 정주와 1~2 mcg/kg/hr의 지속적 정주로 치료하고 필요시 0.2 mg을 반복 정주하도록 하였다. Foley 카테터는 수술 종료시간에 관계 없이 다음날 오전 6시에 일괄적으로 제거 하였다.

3) 통계

SPSS PC⁺를 이용하여 자료를 입력하였고 repeated measures analysis of variance, One way ANOVA를 사용하여 통계 처리를 하였다. p<0.05시 통계적으로 유의하다고 가정하였다.

결 과

1) 환자들의 특징

환자들의 평균 연령, 체중, 신장, 혈색소 및 hematocrit치, 사용된 국소마취제의 용량, 그리고 수술시간

Table 1. Characteristics of Patients

| Group | Age (yr) | Wt (Kg) | Ht (cm) | Hb (g/dl) | Hct (%) | Lido. (ml) | Bupiva. (ml) | Op. time (min) |
|-------|-------------|------------|------------|--------------|------------|---------------|-----------------|-------------------|
| A | 26.8±0.6 | 65.9±1.8 | 158.6±1.1 | 11.6±0.3 | 35.3±0.7 | 16.7±1.2 | 5.5±1.4 | 82.3±3.1 |
| B | 27.5±0.6 | 65.8±1.7 | 157.9±0.7 | 11.3±0.3 | 34.6±0.8 | 16.2±1.1 | 6.5±1.4 | 81.3±5.2 |
| C | 27.3±0.7 | 158.1±2.1 | 158.1±0.9 | 11.8±0.3 | 35.5±0.9 | 15.7±1.4 | 6.4±1.5 | 80.5±3.5 |

A; epidural morphine 3mg only, B; epidural nalbuphine 5mg+morphine 3mg, C; epidural nalbuphine 10mg+morphine 3mg. Lido. & Bupiva.; lidocaine & bupivacaine volume for epidural anesthesia. Values are mean ± S.E.

Table 2. Causes of Cesarean Section

| Causes | Group | A | B | C |
|--------|--------|------|-------|----|
| | M only | N5+M | N10+M | |
| PC/S | | 12 | 12 | 13 |
| CPD | | 6 | 4 | 3 |
| Breech | | 1 | 1 | 2 |
| Twin | | 1 | 1 | 1 |
| PIH | | 0 | 1 | 1 |

PC/S; previous cesarean section, CPD; cephalopelvic dissociation, PIH; pregnancy induced hypertension. M; epidural morphine 3mg, N5; epidural nalbuphine 5mg, N10; epidural nalbuphine 10mg. Values are number of cases.

등은 각 군간에 통계적으로 유의있는 차이를 보이지 않았다(Table 1).

한편 제왕 절개술의 원인은 세 군에서 모두 기왕 제왕 절개술후 재수술인 경우가 가장 많았으며, 아두골반 불균형인 경우가 그 다음으로 많았다(Table 2).

2) 진통 효과

VAS상 세군에서 모두 술후 24시간 동안 만족할 만한 제통효과를 얻었다고 평가되었으며 통계적으로 유의있는 차이를 보이지 않았다(Table 3).

한편 환자의 요구에 따라서 진통제를 추가로 투여한 관계로 경막의 진통제를 재투여받은 환자는 A군에서 9명, B 및 C군에서 7명씩이었다. 그리고 이들이 술후 24시간동안 추가로 투여받은 평균 횟수는 A군이 1회 인 반면 B군 1.28회 및 C군 1.25회로서 A군과 B군

Table 3. Visual Analogue Scale Score(0~10)

| Group | 6hr. | 12hr. | 18hr. | 24hr. |
|-------|---------|---------|---------|---------|
| A | 2.2±0.3 | 2.1±0.8 | 2.2±0.8 | 2.3±1.0 |
| B | 2.9±0.4 | 2.1±0.4 | 2.4±0.4 | 2.7±0.6 |
| C | 2.4±0.4 | 2.2±0.7 | 1.8±0.6 | 2.6±0.6 |

A; epidural morphine 3 mg only, B; epidural nalbuphine 5 mg+morphine 3 mg, C; epidural nalbuphine 10 mg+morphine 3 mg. Values are mean ±S.E.

Table 4. Number of Cases needed Additional Analgesics and Duration of First Epidural Analgesics

| Group | Cases | Frequency | Duration |
|-------|---------|--------------|-----------|
| | (No./N) | (No./24 hr.) | (hours) |
| A | 9/20 | 1.00±0.0 | 17.8±1.6 |
| B | 7/20 | 1.28±0.2* | 11.1±1.5* |
| C | 7/20 | 1.25±0.3 | 11.9±1.8* |

A; epidural morphine 3 mg only, B; epidural nalbuphine 5 mg+morphine 3 mg, C; epidural nalbuphine 10 mg+morphine 3 mg. Values are mean ±S.E., *; statistically significant comparing to group A(p<0.05).

간에는 통계적으로 유의있는 차이를 보였다. 또한 처음 진통제가 경막외로 투여된 시간부터 다음 진통제가 투여되기까지의 시간은 B 및 C군에서 각각 11.1, 11.9시간으로 A군의 17.8시간보다 유의있게 짧았다 (Table 4).

Table 5. Side Effects

| Group | Pruritus | Nausea | Vomiting | Void. D. | Trieger test |
|-------|-----------|-----------|-----------|----------|--------------|
| | (0~2) | (0~2) | (0~2) | (0~2) | (%) |
| A | 1.3±0.1 | 0.4±0.2 | 0.4±0.2 | 0.5±0.1 | 94.3±1.2 |
| B | 0.8±0.2* | 0.4±0.2 | 0.3±0.2 | 0.2±0.1* | 95.5±1.3 |
| C | 0.2±0.1** | 0.1±0.1** | 0.1±0.1** | 0.2±0.1 | 93.5±1.6 |

A; epidural morphine 3mg only, B; epidural nalbuphine 5mg+morphine 3mg, C; epidural nalbuphine 10mg+morphine 3mg. Void. D.; voiding difficulties

Values are mean±S.E. *, statistically significant comparing to group A(p<0.05). **, statistically significant comparing to group B(p<0.05).

Table 6. Site of Pruritus

| Sites of pruritus | Group | | |
|--------------------------|----------|----------|---------|
| | A(18/20) | B(12/20) | C(4/20) |
| Face | 7 | 1 | 1 |
| Face & Chest | 0 | 3 | 0 |
| Face, Chest & Abd. | 3 | 2 | 1 |
| Face, Chest, Abd. & Ext. | 1 | 2 | 0 |
| Face & Thigh | 1 | 1 | 0 |
| Face, Back & Leg | 0 | 1 | 0 |
| Chest | 2 | 0 | 2 |
| Chest & Back | 1 | 0 | 0 |
| Shoulder & Thigh | 1 | 0 | 0 |
| | 0 | 1 | 0 |

Abd; abdomen, Ext; extremities. A; epidural morphine 3mg only, B; epidural nalbuphine 5mg+morphine 3mg, C; epidural nalbuphine 10mg+morphine 3mg. Values are number of cases.

3) 부작용

(1) 소양증: A군에서 20명중 18명의 환자들이 소양증을 호소하였으며 그중 6명은 naloxone 치료를 필요로 하였다. 따라서 부작용 점수도 B 및 C군보다 의의 있게 많았다. B군에서는 12명이 소양증을 호소하였으며 그중 4명이 치료를 필요로 하였다. 한편 C군중 4명이 소양증을 호소하였으나 치료를 필요로 하는 환자는 없었다(Table 5). 가려운 부위는 안면부가 가

장 많았으며 그다음 흉부, 복부 순으로 많았다(Table 6).

(2) 구역 및 구토: A군에서 6명의 환자가 구역과 구토를 동시에 호소하였으며 또한 이들은 모두 소양증을 동반하고 있었고 그중 3명은 치료를 필요로 하였다. B군에서 구역 또는 구토를 호소한 환자는 각각 6명과 4명이었다. 소양증과 동반되지 않은 심한 구역과 구토증 환자 1명이 있었으며, 심한 소양증과 구역 구토를 호소한 다른 1명은 naloxone 치료를 필요로 하였다. C군에서는 2명의 환자가 소양증 없이 구역 및 구토를 호소하여 부작용 점수는 A 및 B군보다 의의있게 적었다(Table 5).

(3) 배뇨 곤란: A군에서 9명의 환자가 배뇨 곤란을 호소하였으며 그중 1명은 3회이상의 Nelaton 카테터를 이용한 배뇨가 필요하였으며 부작용 점수가 B 또는 C군에 비해 의의있게 많았다. B 및 C군에서는 각각 3명과 4명의 환자가 배뇨곤란으로 2회 이하의 Nelaton 배뇨가 필요하였으며 양군간의 부작용 점수는 통계적으로 의의있는 차이를 보이지 않았다(Table 5).

(4) 진정 작용: 세군의 모든 환자들에서 술후 24시간의 Trieger dot test 점수는 객관적으로 졸리운 상태라고 판정할 만한 점수를 보이지 않았다(Table 5).

(5) 호흡수: 세군의 모든 환자들에서 술후 24시간 동안 호흡수가 분당 10회 이하를 보인 환자 또는 호흡곤란을 호소하는 환자는 한명도 없었다.

(6) 기타: B 및 C군에서 각각 1명의 환자가 보행시의 이명증 또는 현기증을 호소하였으나 특별한 치료 없이 자연 소멸되었다.

고 안

경막의 모르핀 투여는 제통 효과와 작용 시간 면에서 양질의 통증 치료법으로 보고되고 있으나 사용량 증가에 따라 부작용의 발현 빈도도 증가되므로 부작용을 줄일 수 있는 방법이나 대체 약물에 대한 연구가 계속되고 있다. 수술후 통증 치료를 위한 경막의 모르핀의 용량에 대한 보고는 다양하나 제왕 절개술후 사용량은 대체로 5mg⁹⁾이며 그이상에서는 용량의 증가에 비례되는 잇점이 없고 부작용이 커진다. Lanz등¹²⁾은 하지수술 환자에서 경막외 마취시 모르핀 2mg이상 투여받은 경우 그 미만의 용량 사용시보다 술후 통증 정도가 의의있게 작았으며 모르핀 5mg 사용시 제통시간은 가장 길었으나 소양증과 배뇨 곤란 등의 부작용이 증가하므로 하지 수술후 통증 치료에는 3mg이 최적 용량이라고 보고하였다.

본 연구에서는 제왕 절개술후 모르핀 3mg을 경막외 투여한 결과 만족할 만한 제통 효과와 평균 17.8시간의 지속 효과가 있음을 알 수 있었다. 호흡수 저하나 호흡 곤란을 호소한 환자는 없었으나 소양증, 구역 및 구토 그리고 배뇨 곤란의 발생률은 각각 90, 30 및 45%였다. 더우기 구역 및 구토의 경우는 모두 소양증을 동반한 사실로 미루어 보아 심한 소양증 예에서 naloxone 치료를 받음으로써 구역 구토가 예방된 경우를 포함하면 실제의 구역 구토 발생률은 더 크리라 생각된다. 이에 반해서 nalbuphine을 모르핀에 혼합한 B 및 C군에서는 그 혼합량에 따라 부작용의 발생률과 부작용 정도가 통계적으로 의의있게 작아짐을 보여 주었다.

척추강내 투여된 국소마취제는 척수신경을 통한 자극 전도를 차단하는 반면, opioids는 척수에서의 모르핀 수용체에 작용하여 통증 전달 경로만 선택적으로 억제하여 교감 신경계와 감각 및 운동 신경의 차단 효과는 나타나지 않는다는 것이 과거의 이론이다. 그러나 그와 함께 소양감, 구역, 구토, 배뇨 곤란, 및 호흡 억제 등 진통작용 이외의 증상들이 동반되고 있으므로 척추강내에 투여된 opioids는 통증 전도 차단에만 작용하는 것이 아니라 최초의 이론보다 더 광범위한 신경계에 작용한다고 말할 수 있다¹⁾.

척추강내 opioids 투여후 발생하는 소양증, 구역,

구토 및 호흡억제는 opioids가 두측으로 확산하여 척수 상부의 중추 신경계의 mu 수용체에 작용하여 나타난다. 강력한 mu 수용체 작용제인 모르핀은 요추경막외에 투여된 경우 6시간 후 뇌간과 제 4뇌실의 모르핀 수용체에 도달한다^{1,2)}. Bromage등¹³⁾은 10mg의 모르핀을 경막외에 투여한 경우 소양증, 구역과 구토 그리고 호흡 저하가 각각 3시간, 5시간, 그리고 6시간 후에 발생함을 보고하였다. 또한 Scott등¹⁴⁾은 central enkephalinergic component가 소양증의 기전으로 생각되어지며 척수 반사는 삼차신경의 spinal nucleus에 근접 연결된 연수의 소양감 중추를 통해 전달된다고 하였다. 이들은 두측으로의 모르핀 확산과 부작용이 나타나는 시간이 일치함을 잘 보여주는 결과들이다.

부작용의 발생률은 척수 상부까지 도달하는 opioids의 능력에 관계된다¹⁰⁾. 확산 능력은 여러 가지 요소에 기인되며 그중 가장 중요한 것이 지질 용해도이다^{3,15)}. 지질 용해도가 클수록 척수 경막 투과 능력이 크므로 발현 시간이 빠르며 작용 시간은 반대로 짧다. 모르핀은 opioids중 지질 용해도가 가장 작아서 서서히 척수 경막을 통과하며 뇌척수액에 오래 잔류하므로 척수 상부까지 퍼질 수 있다. 따라서 척수 분절에 상관 없이 광범위하게 진통 작용을 나타내며 용량에 따라 부작용이 증가한다.

본 연구에서는 3mg의 모르핀을 사용하여 호흡 억제된 환자는 없었다. 소양증, 구역 및 구토는 호흡 저하에 비해 비교적 작은 문제라고 간과 하기 쉬우나 심하면 통증보다 더 괴로울 수 있는 증상이며, 두측으로의 확산에 의해 시간이 감에 따라 차례로 나타난다고 볼 때 호흡 억제의 전구 증상으로 심각하게 고려되어야 할 것으로 생각된다.

Naloxone의 정주로 척추강내 opioids의 부작용을 감소시킨다는 보고들이 많이 있으나 진통 작용까지 길항시킬 수 있다는 점에서는 문제의 여지가 있다¹⁰⁾. Nalbuphine은 kappa agonist이면서 mu antagonist로서 전신적 또는 척수강내로 투여된 마약제에 의한 호흡 억제와 기타 부작용을 길항시킬 수 있으며 진통 작용은 유지한다고 보고되고 있다⁵⁻¹⁰⁾. 그러나 이들 보고는 모두 정맥 투여한 것이고 본 연구는 모르핀과 혼합하여 경막외로 투여한 결과이다. 경막외 nalbuphine이 경막외 모르핀의 부작용을 줄일 수 있는 정

확한 기전을 밝혀려면 연구가 더 필요하나 두가지를 가정할 수 있다. 첫째는 전신작용이며 둘째는 척수 경막과 뇌척수액을 통한 opioids 수용체에의 직접 작용이다.

경막의 투여된 opioids는 경막의 지방 조직과 전신 순환계로 흡수될 수 있다. 이는 뇌척수액내 농도를 결정 짓는 중요한 요소가 된다. 이들 compartment로의 이동이 많을수록 척수 경막을 통해 확산되는 양은 감소된다. 경막의 모르핀은 빠르고 광범위하게 혈관에 흡수되어 혈장 농도-시간과의 곡선상 근주후 변화와 비슷한 양상을 띤다. 즉 극소량만이 척수 경막을 통과한다. 지용성이 큰 약물은 모르핀 보다 더 소량만이 경막을 통과한다.

Wang등¹⁶⁾은 여러가지 opioids를 요추 경막외에 투여하였을 때 nalbuphine 10 mg의 진통 발현 시간은 5~10분, 작용 시간은 평균 6시간, meperidine 50 mg의 경우 비슷한 발현시간과 8.3시간의 작용시간 그리고 모르핀 5 mg은 15분 및 16.5시간으로 보고하였다. 이로써 유추하여 보면 nalbuphine은 meperidine과 비슷한 비교적 높은 지용성을 가진 약물이거나 생각되나 Etches등¹⁷⁾은 모르핀의 octanol water partition coefficient가 0.98, meperidine 39, 그리고 nalbuphine 9.75라는 자료를 제조회사로부터 얻었다고 하였다. 지용성이 큰 opioids는 척수의 수용체에 쉽게 작용하나 혈류로의 제거 또한 신속히 이루어지므로 뇌척수액에서 빨리 제거되어 광범위한 확산이 적어져 결과적으로 부작용이 적게 나타난다고 한다^{3, 10, 18)}.

모르핀은 뇌척수액을 통해 제 4뇌실 바닥 근처의 호흡 기능과 관계된 부위까지 도달할 때 척수의 모르핀 수용체에서의 농도와 연수의 호흡 억제 수용체에서의 농도 차이는 상당하다. 따라서 모르핀 부작용 발생시 nalbuphine을 정주하면 nalbuphine:모르핀 농도 비율이 연수에서는 nalbuphine이 우세하고 척수에서는 모르핀이 우세하기 때문에 nalbuphine 0.1 mg/kg 정주로도 모르핀의 진통 효과에는 변화를 주지 않으면서 소양증 치료가 가능하며 대량의 nalbuphine을 보다 빠르게 투여하면 척수에서의 모르핀 mu 수용체 작용도 길항시킬 수 있다고 한다⁶⁾. 따라서 nalbuphine의 혈액내 흡수가 많아 전신 작용으로 모르핀의 부작용을 길항시킬 수 있는 가능성은 크다.

그러나 지용성이 큰 fentanyl의 경우 근주보다 경막의 투여시 혈장내 농도가 낮다. Fentanyl보다 지용성이 작은 nalbuphine의 경우 혈장 농도는 더 낮으리라 생각된다. 또한 경막의 모르핀 투여후 예방적으로 정맥 주사한 nalbuphine은 경막의 모르핀의 부작용을 억제하지 못한다는 보고¹⁹⁾가 있으며 이는 모르핀의 척수 상부까지의 도달 시간과 정맥 주사된 nalbuphine의 작용시간이 어긋나기 때문이라고 생각된다. 따라서 본 연구결과가 nalbuphine의 혈류로의 흡수로 인한 전신 작용이라고만 보기에는 부족된 점이 있다고 생각된다. 보행시 이명증 또는 어지러움증이 nalbuphine의 전신 작용인지는 대상수가 작은 관계로 더 많은 연구가 필요하다. Nalbuphine 0.3 mg 정주시 나타나는 진정 작용은 본 연구에서 한 명도 없었다.

척수에는 kappa 수용체가 mu 수용체보다 많이 존재한다^{1, 17)}. Agonistant-agonist인 butorphanol을 모르핀과 혼합 경막의 투여시 용량에 따라 모르핀의 mu 수용체 작용을 길항시켜 모르핀 부작용을 억제하나 진통 작용에는 변화를 일으키지 않았다²⁰⁾. 또한 경막의 nalbuphine이 요추에서 C₇-T₁까지의 뇌척수액내 두측 확산은 2~3시간으로 모르핀과 비슷하다¹⁷⁾. 따라서 용량 증가에 따라 nalbuphine이 척수 경막을 통해 뇌척수액에 확산해 들어가 척수 및 척수 상부의 모르핀 수용체에 충분히 도달할 수 있다고 생각된다.

본 연구가 butorphanol의 경우와 다른 점은 진통 작용 시간이 감소되었으며 이는 용량 증가와 상관 관계가 없었다는 것이다. 이는 추가로 진통제를 투여한 환자의 경우만을 조사한 결과이며 그 환자수는 nalbuphine 혼합 투여군에서 오히려 적었다. 한편 약물에 따라 opioid 수용체에서의 친화성(affinity)과 효능(efficacy)에 차이가 있기 때문이라고 생각할 수도 있다. 저자에 따라서는 경막의 nalbuphine이 척수의 kappa 수용체를 통한 진통작용이 모르핀보다 열등하다고¹⁷⁾ 하는 반면, 작용 시간이 짧으나 진통 효과는 비슷하다고²¹⁾ 보고하기도 한다. 따라서 경막의 nalbuphine의 자체 약리 작용뿐 아니라 모르핀과의 상호 작용에 대해서 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

경막의 모르핀에 의한 배뇨 곤란의 발생을 또한 다양하나 수술환자에서는 다른 요인들이 더 많이 작용하

므로 모르핀에 의한 경우는 적다¹⁾. 경막외 모르핀을 투여받은 모든 건강한 성인 남자에서 gas cystometry를 시행한 결과, 모르핀의 용량에 관계 없이 방광 배뇨근 수축력이 상당히 감소하며 이 반응은 방광 용적 증가에 비례하고 주사후 수분내에 나타난다. 이들 수축력은 14 내지 16시간 후 자연적으로 정상화된다²⁾. 경막외 모르핀 투여에 의한 방광 배뇨근의 수축력 감소는 진통 작용 발현 시간과 같이 15분 내지 30분이므로 척수의 공통된 부위 즉 척수의 부교감 신경 조절 작용에 척수의 enkephalinergic system이 일부 작용하는 것으로 생각된다고 하였다¹⁾. 지주막하로 투여된 mu 또는 delta 수용체 작용제는 방광 수축 억제 작용을 보이나 kappa 수용체 작용제는 그런 작용이 없다. kappa 수용체에 작용하는 opioids를 경막외에 투여하면 배뇨 곤란을 예방할 수 있다고 생각되며 본 저자들은 경막외 nalbuphine 단독 사용으로는 배뇨 곤란이 드물게 나타난다는 것을 이미 입증한 바 있다²⁾.

결 론

지속적 경막외 마취하에 제왕 절개술을 시행한 60명의 산모에서 술후 통증 치료를 위해 경막외 모르핀 3 mg 단독 투여군(A군)과 nalbuphine 5 mg과 모르핀 3 mg 혼합 투여군(B군) 또는 nalbuphine 10 mg과 모르핀 3 mg 혼합 투여군(C군)을 비교한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 환자 특성 및 술후 24시간 동안의 통증 점수는 각 군간 유의있는 차이를 보이지 않았다.
- 2) 초회 투여한 진통제의 작용 시간은 A군에서 가장 길었으며(17.8시간), 타군과 유의있는 차이를 보였다. 그러나 B군과 C군간에는 차이가 없었다.
- 3) 소양증은 A군에서 가장 심했으며 타군과 유의있는 차이를 보였다. B군과 C군간에도 유의있는 차이를 보여 nalbuphine 혼합량에 따라 모르핀에 의한 소양증이 감소함을 나타냈다.
- 4) 구역 또는 구토 정도는 C군에서 타군보다 유의있게 작았으며, 소양증을 동반한 구역 또는 구토는 nalbuphine 혼합량에 따라 감소함을 나타냈다.
- 5) 배뇨 곤란은 A군에서 가장 심했으며 타군과 유의있는 차이를 보였다. 그러나 B군과 C군간에는 의

있는 차이를 보이지 않았다.

6) 모든 환자에서 객관적인 진정 작용 또는 호흡수 감소는 나타나지 않았다.

이상의 결과를 보아 제왕 절개술후 통증 치료를 위해 경막외 모르핀 3 mg 투여시 nalbuphine 10 mg 혼합은 모르핀에 의한 부작용을 예방할 수 있는 또 다른 좋은 방법이라고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Sjöstrand UH, Rawal N. *Regional opioids in anesthesiology and pain management. IAC International Anesthesiology Clinics* 1986; 24: 78-91.
- 2) Morgan M. *The rational use of intrathecal and extradural opioids. Br J Anaesth* 1989; 63: 165-188.
- 3) Mitchell RWD, Smith G. *The control of postoperative pain. Br J Anaesth* 1989; 63: 147-158.
- 4) Chadwick HS, Ready LB. *Intrathecal and epidural morphine sulfate for post Cesarean analgesia- a clinical comparison. Anesthesiology* 1988; 68: 925-929.
- 5) Rosen MA, Hughes SC, Shnider SM, et al. *Epidural morphine for the relief of postoperative pain after Cesarean delivery. Anesth Analg* 1983; 62: 666-672.
- 6) Penning JP, Samson B, Baxter AD. *Reversal of epidural morphine induced respiratory depression and pruritus with nalbuphine. Can J Anaesth* 1988; 35: 599-604.
- 7) Latasch L, Probst S, Dudziak R. *Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. Anesth Analg* 1984; 63: 814-816.
- 8) Zsigmond EK, Durrani Z, Barabas E, et al. *Endocrine and hemodynamic effects of antagonism of fentanyl induced respiratory depression by nalbuphine. Anesth Analg* 1987; 66: 421-426.
- 9) Henderson SK, Cohen H. *Nalbuphine augmentation of analgesia and reversal of side effects following epidural hydromorphone. Anesthesiology* 1986; 65: 216-218.
- 10) Chalmers PC, Lang CM, Greenhous BB. *The use of nalbuphine in association with epidural narcotics. Anesthesiology Review* 1988; 2: 21-27.
- 11) Newman MG, Trieger N, Miller JC. *Measuring recovery from anesthesia- a simple test. Anesth Analg*

- 1969; 48: 136-140.
- 12) Lanz E, Kehrberger E, Theiss D. *Epidural morphine: a clinical double blind study of dosage. Anesth Analg* 1985; 64: 786-791.
 - 13) Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC, et al. *Non-respiratory side effects of epidural morphine. Anesth Analg* 1982; 61: 490-495.
 - 14) Scott PV, Fischer HBJ. *Intraspinal opiates and itching: a new reflex? Br Med J* 1982; 284: 1015-1018.
 - 15) Moore RA, Bullingham ES, McQuay HJ, et al. *Dural permeability to narcotics: in vitro determination and application to extradural administration. Br J Anaesth* 1982; 54: 1117-1128.
 - 16) Wang JJ, Mok MS, Lippmann M. *Comparative analgesic efficacy of epidural nalbuphine, butorphanol, meperidine and morphine. Anesth Analg* 1988; 67: S248.
 - 17) Etches RC, Sandler AN, Lawson SL. *A comparison of the analgesic and respiratory effects of epidural nalbuphine or morphine in postthoracotomy patients. Anesthesiology* 1991; 75: 9-14.
 - 18) Camporesi EM, Redick LF. *Clinical aspects of spinal narcotics; postoperative management and obstetrical pain. Clin Anaesthesiol* 1983; 1: 57-70.
 - 19) Morgan PJ, Mehta S. *Prophylactic nalbuphine in Cesarean section patients treated with epidural morphine. Anesth Analg* 1989; 68: S203.
 - 20) Lawhorn CD, McNitt JD, Fibuch EE, et al. *Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after Cesarean delivery. Anesth Analg* 1991; 72: 53-57.
 - 21) Weksler N, Ovadia L. *Preliminary study of epidural nalbuphine treatment of postoperative pain: a comparison with equipotent dose of epidural morphine. J Anesth* 1989; 3: 54-57.
 - 22) Rawal N, Möllefors K, Axelsson K, et al. *An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. Anesth Analg* 1983; 62: 641-647.
 - 23) 이 윤우, 윤 덕미, 오 흥근. 제왕 절개술후 통증 치료를 위한 경막외 nalbuphine 투여. *대한통증학회지* 1992; 5: S147.