

상복부 수술후 진통을 위한 경막외 Buprenorphine의 효과

전북대학교 의과대학 마취과학교실

신감진 · 최 훈 · 한영진 · 김동찬 · 송희선

= Abstract =

Efficacy of the Epidural Buprenorphine for Postoperative Pain Control after Upper Abdominal Surgery

Kamjin Shin, M.D., Huhn Choe, M.D., Youngjin Han, M.D.
Dongchan Kim, M.D. and Hesun Song, M.D.

Department of Anesthesiology, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Korea

The use of buprenorphine by epidural route in the prevention of postoperative pain has been controversial. High lipid solubility of buprenorphine caused the same parenteral/epidural analgesic dose ratio, and the analgesic effect of epidural buprenorphine possibly due to systemic absorption, which revealed no advantages of epidural administration against parenteral injection. On the contrary, epidural buprenorphine had longer duration of action and fewer side effects than parenteral buprenorphine, which advocated the epidural use of buprenorphine. We studied the efficacy of epidural buprenorphine by comparing epidural buprenorphine with epidural morphine in terms of latency and the duration of analgesic action, and the incidence of side effects. 0.15 mg and 0.3 mg of epidural buprenorphine had shorter latency than 2 mg of morphine. 0.3 mg of buprenorphine had longer duration of action than 4 mg of morphine. The incidence of nausea and vomiting were slightly higher in buprenorphine group than in morphine group. Voiding difficulty and pruritus were little in buprenorphine group, while the incidence of somnolence was markedly higher in buprenorphine group. From our results we conclude that epidural buprenorphine may be useful in the treatment of postoperative pain, and but recognize both advantages and disadvantages as compared epidural morphine.

Key Words: Epidural morphine, Buprenorphine, Postoperative pain

서 론

수술후 통증의 완화를 위해서는 여러가지 방법들이 쓰여오고 있으나 경막외 국소마취제나 마약류의 주입이 가장 흔히 쓰이고 있는 방법 가운데 하나이다. 마

약류의 사용에 있어서는 morphine이 주류를 이루고 있으나 잘 알려진대로 오심, 구토, 소양감, 배뇨곤란, 등의 부작용을 일으키는 경우가 많으며 때로는 호흡억제를 일으키기도 하기 때문에 다른 약제의 주입이 시도되기도 한다^{1,2)}. 그중 buprenorphine은 작용시간이 길며 지방 용해도가 높은 강력한 비경구용 진통제

이다^{3,4)}. 따라서 수술후 통증 뿐만 아니라 암성 통증의 치료에도 morphine 대신에 buprenorphine을 경막 외에 주입하기도 한다. Buprenorphine을 전신적으로 투여하면 morphine보다 30~40배의 강력한 진통작용을 가지며 부작용이 거의 없이 6~8시간 동안 진통작용을 발휘한다⁵⁻⁷⁾. 그러나 buprenorphine은 지방 용해도가 매우 크기 때문에 경막외에 주입한다 하여도 전신 혈류로 흡수되어 진통작용을 나타내며, 경막외 주입량도 morphine에서처럼 소량이 아니고 전신적인 투여량과 마찬가지로이기 때문에 경막외 주입이 정맥내 주입에 비해 이로운 점이 없다는 주장이 있다⁸⁾. 반면에 buprenorphine은 조직 및 뇌척수액과의 용해성이 크며 마약 수용체와의 친화성이 강하므로 경막외 주입으로 안전하게 사용할 수 있으며 전신적인 투여보다도 장시간의 진통효과를 얻을 수 있다는 주장도 있다⁹⁾. 따라서 저자들은 상복부 수술을 받은 환자에 buprenorphine을 경막외로 주입하여 그 효과와 부작용을 경막외 morphine의 경우와 비교하여 경막외 buprenorphine의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1993년 1월부터 6월까지 전북대학교 병원에서 상복부 수술이 예정된 환자중 미국 마취과학회 전신 상태 기준상 class 1과 2에 해당하는 환자들을 선택하였으며 부위 마취가 금기되는 환자는 제외 하였다. 대상 환자 80명 중 남자 59명, 여자 21명이었으며 평균 연령은 50.6±10.5세이었다. 환자는 각 군당 20명씩 4군으로 나누어 제 1군에는 morphine 2 mg을 경막외 투여하였고, 제 2군에는 morphine 4 mg을, 제 3군

에는 buprenorphine 0.15 mg을, 그리고 제 4군에는 buprenorphine 0.3 mg을 경막외 주입하였다. 주입 용량은 각 군 모두 생리적 식염수를 첨가하여 6 ml로 하였다(Table 1).

경막외 catheter는 마취 유도전 환자를 수술대 위에 우측 측와위로 눕히고 제 8~9 혹은 제 9~10 흉추간에 17G Tuohy 침을 사용하여 거치하였으며, 방정중법으로 극돌기 우측에 천자하였고 저항 소실법으로 경막외강을 확인한 다음 catheter 끝을 수술대 보다 낮게하여 잠시 기다린 후 주사기로 흡인하여 혈액이나 뇌척수액이 유출 되지 않은 것을 확인하고나서 catheter를 삽입하고 반창고로 고정하였다.

마취는 thiopental sodium 5~6 mg/kg과 succinylcholine chloride 1 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 실시하였고, 아산화 질소: 산소=2L: 2L와 enflurane 1.5~3 vol%로 유지하였으며, 근이완을 위해서는 pancuronium 4~6 mg을 사용하였다. 수술 도중 다른 진통제나 진정제는 사용하지 않았다.

수술이 시작된 후 환자의 혈압과 맥박이 안정된 상태로 20~30분 동안 유지될 때까지 기다린 다음 경막외강에 거치된 catheter를 통하여 약물을 주입하였으며 약물 주입 전, 약물 주입 후 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60분에 혈압 및 맥박의 변화를 기록하였다. 수술이 끝난 후에는 환자가 의식을 완전히 회복한 후 심한 통증을 호소할 때 재차 약물을 주입하여 처음과 같은 방법으로 혈압과 맥박을 기록함과 아울러 pain score를 측정하였다. 두번째 주입시에는 1군과 3군에서는 전량을, 2군과 4군에서는 반량을 주입하였다.

Pain score는 상복부 수술시 적용되는 Prince

Table 1. Patient Characteristics

| Group | No. of subjects | Age(Mean) | Sex | | Site of Operation | |
|-------|-----------------|-----------|-----|---|-------------------|--------------|
| | | | M | F | Stomach | Gall bladder |
| 1 | 20 | 53.4 | 17 | 3 | 17 | 3 |
| 2 | 20 | 54.5 | 15 | 5 | 18 | 2 |
| 3 | 20 | 52.6 | 13 | 7 | 13 | 7 |
| 4 | 20 | 48.7 | 14 | 6 | 14 | 6 |

Group 1: morphine 2 mg; Group 2: morphine 4 mg;

Group 3: buprenorphine 0.15 mg; Group 4: buprenorphine 0.3 mg.

Henry pain score를 이용하여 측정하였다. 즉 환자가 기침을 하여도 통증이 없을 때를 0, 기침을 할 때는 통증이 있으나 심호흡을 할 때 통증이 없는 경우를 1, 심호흡을 할 때에는 통증이 있으나 휴식 상태에서는 통증이 없는 경우를 2, 휴식 시에도 약간의 통증이 있는 경우를 3, 휴식시에 심한 통증을 호소하는 경우를 4로 하였고, 진통 지속 시간은 약물 주입 후 pain score가 3에 이르는 시간까지로 하였다. 경막의 catheter는 ORX flexible catheter® (Vycon, France)와 antibacterial filter를 사용하였으며, 혈압과 맥박은 DINAMAP® vital sign monitor (Critikon 12846 SX, USA)를 사용하여 측정하였다. 통계학적 처리는 Student's t-test를 이용하였다.

결 과

1) 수술 중 약물 주입 후 시간에 따른 수축기 혈압과 맥박의 변동

4군 모두 경막의 약물 주입에 의하여 유의 있는 혈압의 변동은 보이지 않았다(Fig. 1). 맥박도 역시 3군 모두 유의 있는 변동을 보이지 않았다(Fig. 2).

2) 수술 후 약물 주입에 따른 수축기 혈압 및 맥박의 변동

수술 후에도 수술 중에서도 마찬가지로 4군에서 모

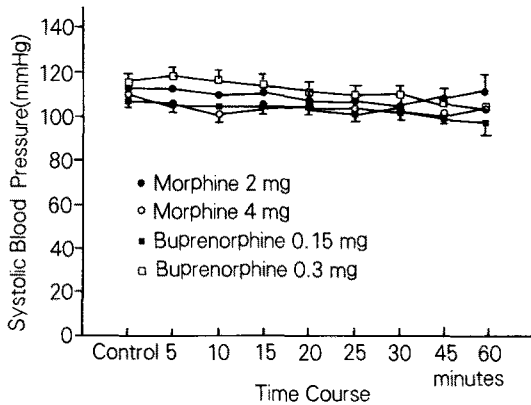


Fig. 1. Changes in systolic blood pressure after epidural administration of morphine and buprenorphine during operation. No significant changes were seen.

두 경막의 약물 주입에 의하여 혈압(Fig. 3)이나 맥박(Fig. 4)의 유의 있는 변동을 볼 수 없었다.

3) 진통 효과의 발현

약물 주입 후 pain score의 측정을 통한 진통 효과의 평가에 있어서 1군에서는 약물 주입 후 30분에 유의 있는 pain score의 감소를 보였고, 2, 3, 4군에서는 모두 약물 주입 후 15분부터 유의 있게 감소하였으며 각 군간에는 유의한 차가 없었다(Fig. 5).

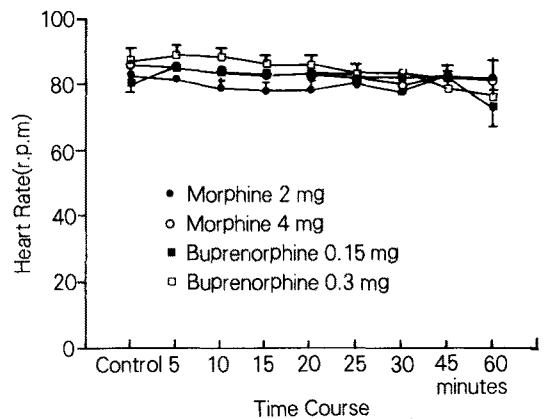


Fig. 2. Changes in heart rate after epidural administration of morphine and buprenorphine during operation. No significant changes were seen.

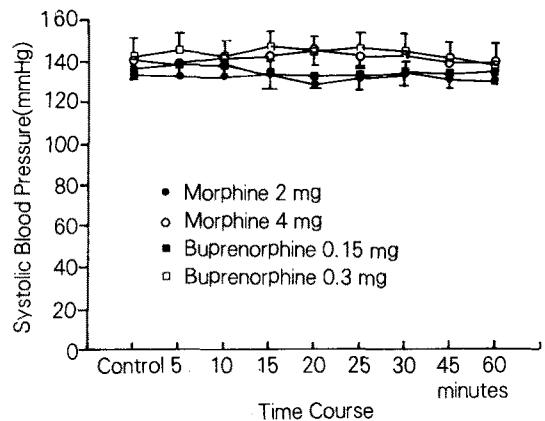


Fig. 3. Changes in systolic blood pressure after epidural administration of morphine and buprenorphine after operation. No significant changes were seen.

4) 진통 효과의 지속 시간

진통 지속 시간은 morphine 2 mg을 주입한 제 1

군에서는 10.79 ± 3.64 시간이었고, morphine 4 mg을 주입한 제 2군에서는 21.13 ± 4.36 시간, buprenorphine 0.15 mg을 주입한 제 3군에서는 15.19 ± 3.12

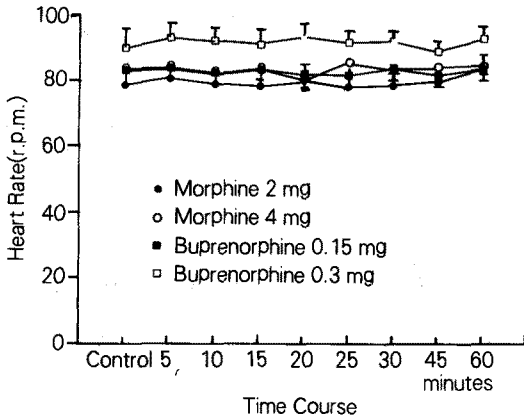


Fig. 4. Changes in heart rate after epidural administration of morphine and buprenorphine after operation. No significant changes were seen.

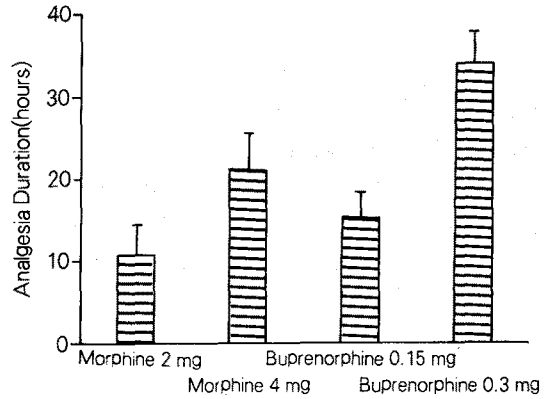


Fig. 6. Duration of analgesic action.

Group 1: morphine 2 mg; Group 2: morphine 4 mg; Group 3: buprenorphine 0.15 mg; Group 4: buprenorphine 0.3 mg.

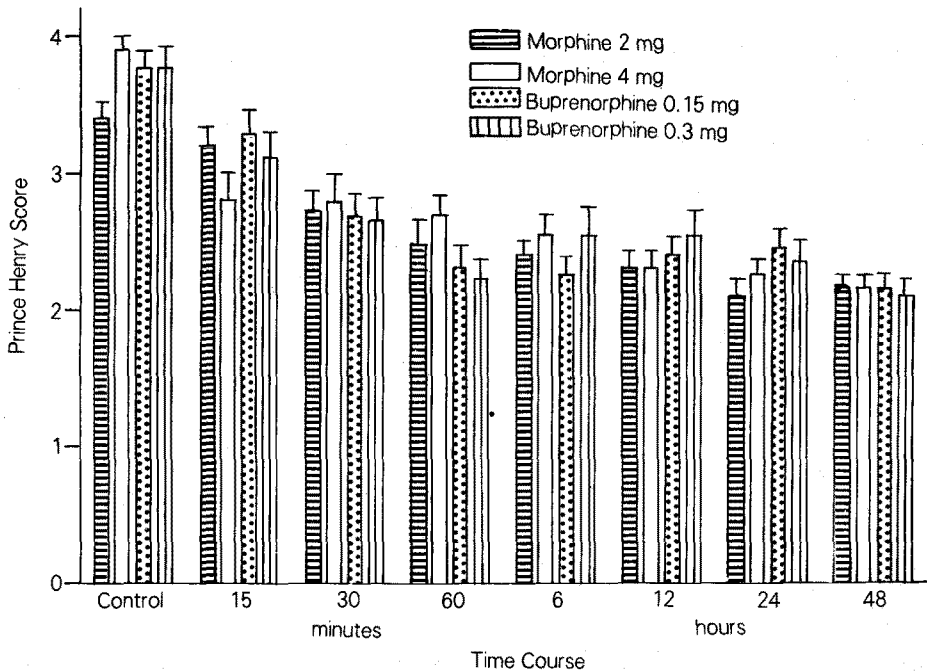


Fig. 5. Changes in Prince Henry pain score after epidural administration of morphine and buprenorphine. Significant changes were seen 30 minutes after administration in morphine 2 mg group, while all other groups showed significant changes 15 minutes after drug administration.

Table 2. Number of Drug Administration

| Number | Group 1 | Group 2 | Group 3 | Group 4 |
|--------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | 2 | 7 | 2 | 11 |
| 2 | 6 | 12 | 13 | 5 |
| 3 | 12 | 1 | 10 | 4 |

Group 1: morphine 2 mg; Group 2: morphine 4 mg; Group 3: buprenorphine 0.15 mg; Group 4: buprenorphine 0.3 mg.

시간, buprenorphine 0.3 mg을 주입한 제 4군에서는 33.94 ± 3.97 로 buprenorphine 0.3 mg을 주입한 군에서 가장 길었다(Fig. 6). 이와 일치되는 소견으로서 48시간 동안 1회의 주입만으로 충분했던 경우는 1군에서 2예, 2군에서 7예, 3군에서 2예, 4군에서 11예이었으며, 3회의 주입을 요했던 경우는 1군에서 12예, 3군에서 10예였던 반면에, 4군에서는 4예이었고 2군에서는 1예 뿐이었다(Table 2).

5) 약물 주입에 따른 부작용

약물 주입에 따르는 부작용은 morphine군에서는 배뇨 곤란과 소양감이 많았던 반면에, buprenorphine군에서는 오심, 구토가 많았고 졸림증이 현저하게 많았으며 소양감은 1예 뿐이었고 배뇨곤란은 전혀 없었다(Table 3).

고 찰

통증의 정도를 객관적으로 측정하는 것은 매우 어려운 일이며 더구나 수술후에 의식이 완전히 회복되지 못한 상태에서는 더욱 힘들다. 그러나 대부분은 visual analogue scale(VAS) 또는 verbal rating scale(VRS)을 사용하여 통증을 평가하고 있으며 이 두가지는 상관 관계가 깊다고 한다¹⁰⁾. 본 연구에 사용했던 Prince Henry Score(PHS)도 일종의 VRS이며, 환자에게 특별한 교육이 없이도 간단하게 심호흡이나 기침을 시켜서 통증의 유무를 가리는 간편하면서도 비교적 객관적인 통증의 평가 방법이다. 이 PHS로 평가한 통증의 발현 시간에서 morphine 2 mg군에서는 30분 부터 유의하게 감소하였으나 morphine 4 mg군과 buprenorphine 0.15 mg군 및 0.3 mg군

Table 3. Side Effects after Epidural Drug Administration

| Side effects | Group 1 | Group 2 | Group 3 | Group 4 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|
| Nausea vomiting | 1 | 1 | 3 | 4 |
| Urinary retention | 6 | 3 | | |
| Pruritus | 3 | 3 | | |
| Somnolence | 4 | 5 | 13 | 15 |
| Headache | 1 | | | |
| Backache | | | | |
| Hiccup | | | | 2 |

Group 1: morphine 2 mg; Group 2: morphine 4 mg; Group 3: buprenorphine 0.15 mg; Group 4: buprenorphine 0.3 mg.

에서는 다같이 약물 주입 후 15분부터 유의한 감소를 보였다. 이는 경막외로 약물을 주입할 때 buprenorphine이 morphine보다 작용의 발현이 빠르다는 것을 나타내고 있다. 이것은 buprenorphine의 지방 용해도가 크기 때문에 buprenorphine의 지방 용해도는 morphine에 비해 약 5배에 이른다¹¹⁾. 따라서 fentanyl과 마찬가지로 buprenorphine도 경막외강으로 주입하면 척수내와 혈류내로의 확산이 빠르기 때문에 신속한 진통 작용을 나타낸다. 그러나 이 빠른 작용의 발현이 척수내의 마약 수용체에 대한 작용인지 또는 혈류로의 흡수에 의한 전신 작용인지는 알기 어렵다. 또 같은 PHS로 관찰한 작용시간은 buprenorphine 0.3 mg군에서 morphine 4 mg군보다 50% 이상 길었는데 이는 buprenorphine의 마약 수용체에 대한 친화성 때문인 듯하다. 실제로 buprenorphine의 마약수용체에 대한 친화성은 morphine의 약 50배에 이른다고 하며¹¹⁾, 이때문에 경막외 주입에 의하여 신속하고 오랜동안의 진통작용을 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 경막외강으로 주입하는 buprenorphine의 양이 전신적으로 투여하는 양과 같은 것도 buprenorphine의 지방 용해도가 크기 때문이다. 경막외로 투여하는 morphine의 양이 전신적인 투여량에 비해 소량인 것은 morphine은 지방 용해도가 낮아 전신 혈류와 척수강내로의 흡수가 느리기 때문이지만 buprenorphine이나 fentanyl과 같은 지방 용해도가 큰 약물은 그 반대이다.

경막외로 투여한 buprenorphine의 부작용은 경막의 morphine보다 오심 및 구토가 약간 많았으나 약물치료를 요할 정도로 심하지는 않았다. 또한 배뇨 곤란은 한 예에서도 없었으며, 오로지 1예에서만 가벼운 소양감을 호소하였다. 심혈관계의 부작용이나 호흡억제는 볼 수 없었다. 이러한 소견은 0.15 mg의 경막외 buprenorphine 주입으로 전혀 부작용이 없었고 0.3 mg 주입시에는 졸림증 외에는 아무런 부작용이 없었다는 보고¹¹⁾와는 다소 차이는 있으나, 본 연구에서의 부작용도 그 정도가 심하지 않았기 때문에 큰 결점으로는 생각되지 않았으며, buprenorphine 0.15 mg군(65%)과 0.3 mg군(75%)에서 다같이 졸림증의 빈도가 현저히 증가되었다는 것은 앞서의 보고와 일치하고 있다. 수술 후의 졸림증은 통증 관리의 면에서는 그다지 바람직하지 못한 일은 아니나, 전체적인 슬루 관리의 면에 있어서는 기침을 시키거나 조기 보행을 유도하는데 지장이 되며, 빨리 깨어나기를 바라는 주변 사람들의 바람에도 거스르는 일이다. 따라서 경막외 buprenorphine은 부작용의 발생 면에 있어서 morphine에 비해 장점과 단점을 분명하게 가지고 있다. 경막외의 fentanyl에 비해서는 buprenorphine이 만족할 만한 진통작용을 얻을 수 있는 용량에서 비슷한 정도의 졸림증을 나타내며, 소양감의 빈도는 적으나 오심, 구토의 빈도는 더 높다는 보고¹²⁾도 있으므로 본 연구에 있어서 buprenorphine군에서 morphine군보다 오심, 구토의 발생률이 다소 높게 나타난 결과가 정확한 것으로 본다.

일반적으로 경막외에 주입하는 이상적인 진통제는 지방 용해도가 커서 신경 조직으로의 확산이 빠르고 전신 혈류로의 흡수가 적어야 하며, 분자량이 커야하고, 수용체 단백질과의 결합력이 커서 장시간의 진통작용을 나타낼 수 있어야 하며, 강력한 진통작용이 있어야 한다¹²⁾. 이점에 있어서는 이론적으로 buprenorphine과 lofentanil이 적합한 약물이나 buprenorphine은 lofentanil에 비해 진통작용이 약하며 지속시간도 짧다고 한다¹³⁾. 그러나 lofentanil도 경막외 주입로로의 사용에 있어서 그 안정성과 유용성이 확립되어 있는 약물이 아니기 때문에 일상적으로 사용할 수는 없을 것이다.

요 약

수술후 통증관리에 있어서 경막외의 buprenorphine의 유용성을 알아보기 위하여 상복부 수술을 받은 환자에 있어서 morphine 2 mg 및 4 mg, buprenorphine 0.15 mg, 및 0.3 mg을 경막외로 각각 투여하여 혈압과 맥박의 변화, 작용발현기간, 작용 지속 시간, 부작용의 발생을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 모든 군에서 혈압 및 맥박의 유의한 변동은 초래하지 않았다.

2) 작용 발현은 morphine 2 mg군에서는 약물 주입후 30분에, 나머지 군에서는 15분에 유의하게 나타났다.

3) 진통 지속 시간은 morphine 2 mg군에서는 10.79 ± 3.64 시간이었고, morphine 4 mg군에서는 21.13 ± 4.36 시간, buprenorphine 0.15 mg군에서는 15.19 ± 3.12 시간, buprenorphine 0.3 mg군에서는 33.94 ± 3.97 시간이었다.

4) 부작용의 발생은 buprenorphine군에서 오심, 구토가 많았으며, 졸림증이 현저하게 많았고, 소양감과 배뇨 곤란은 morphine군에서 많았다.

이상의 결과로 수술후의 통증관리에 있어서 경막외로의 buprenorphine 주입은 유용한 방법이며, 경막외의 morphine에 비해 장점과 단점을 아울러 포함하고 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Lanz E, Theiss D, Riess W, et al. Epidural morphine for postoperative analgesia: a double-blind study. *Anesth Analg* 1982; 61: 236-40.
- 2) Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse side effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nation-wide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982; 54: 479-86.
- 3) Downing JW, Leary WP, White ES. Buprenorphine: a new potent long-acting synthetic analgesic. Comparison with morphine. *Br J Anaesth* 1977; 49: 251-5.
- 4) Dobkin AB. buprenorphine hydrochloride: determi-

- nation of analgesic potency. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 186-94.
- 5) Marcus AW, Ward AE, Smith DW. *Buprenorphine in postoperative pain: results in 7500 patients. Anaesthesia* 1980; 35: 382-6.
 - 6) Kay B. *Double-blind comparison of morphine and buprenorphine in the prevention of pain after operation. Br J Anaesth* 1978; 50: 605-9.
 - 7) Tigerstedt I, Tammisto T. *Double-blind, multiple dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain. Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 462-8.
 - 8) Fox AW. *Epidural buprenorphine. Can J Anaesth* 1990; 37: 273-4.
 - 9) Lanz E, Simko G, Theiss D, et al. *Epidural buprenorphine-a double-blind study of postoperative analgesia and side effects. Anesth Analg* 1984; 63: 593-8.
 - 10) Huskisson EC. *Measurement of pain. Lancet* 1974; ii: 1127-32.
 - 11) De Castro J, Lecron L. *Peridurale Opiat-Analgesie. Verschiedene Opiate. Komplikationen und Nebenwirkungen. In; Lanz E, Simko G, Theiss D, et al. Epidural buprenorphine-a double-blind study of postoperative analgesia and side effects. Anesth Analg* 1984; 63: 593-8.
 - 12) Cohen S, Amar D, Pantuck CB, et al. *Epidural patient-controlled analgesia after cesarean section: buprenorphine-0.015% bupivacaine with epinephrine versus fentanyl-0.015% bupivacaine with and without epinephrine. Anesth Analg* 1992; 74: 226-30.
 - 13) Bilsback P, Rolly G, Tampubolon O. *Efficacy of the extradural administration of lofentanil, buprenorphine, or saline in the management of postoperative pain. Br J Anaesth* 1985; 57: 943-8.