

# Morphine과 Buprenorphine의 지속적 정주에 의한 술후 통증 억제효과의 비교

전북대학교 의과대학 마취과학교실

백선기 · 소상운 · 한영진 · 최 훈

= Abstract =

## Effects of Morphine and Buprenorphine Intravenous Infusion for Postoperative Pain

Sun-Ki Baek, M.D., Sang-Yoon So, M.D., Young-Jin Han, M.D. and Huhn Choe, M.D.

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

Morphine, a  $\mu$ -receptor agonist, produces strong analgesic effect with some side effects such as nausea, vomiting, urinary retention, somnolence, and respiratory depression. Buprenorphine also provides strong analgesic effects, and hemodynamic changes after continuous infusion of morphine, or buprenorphine-ketorolac combination in gynecologic patients. Analgesic effect was assessed by visual analogue scale(VAS) and Prince Henry scale(PHS). Morphine group, initial 2 mg of bolus morphine was followed by 48 mg/96 ml of continuous infusion. Buprenorphine group, initial 0.1 mg of buprenorphine was followed up with infusion by 2.3 mg/100 ml. Half dose of both initial bolus and maintenance buprenorphine with ketorolac 15mg for bolus and 60 mg for maintenance were infused in buprenorphine-ketorolac combination group. No significant hemodynamic changes were seen in any of the groups. VAS significantly decreased after 15 minutes of infusion in all three groups, and was significantly lower in morphine group than the other 2 groups, after 60 minutes. PHS was decreased significantly 15 minutes after infusion in the morphine group, and after 60 minutes in two other groups. The incidence of side effects were similar between morphine and buprenorphine groups, but significantly reduced in buprenorphine-ketorolac combination group. We concluded that buprenorphine could be an alternative to morphine for postoperative pain, and smaller dose of buprenorphine could be used if it is combined with ketorolac with less side effects.

**Key Words:** Morphine, Buprenorphine, Ketorolac, Postoperative pain

### 서 론

Morphine은  $\mu$ -receptor agonist로서 강력한 진통작용을 가짐과 동시에 호흡 억제, 배뇨 곤란, 오심 및 구토, 졸음증등의 부작용을 초래한다<sup>1-2)</sup>. Buprenorphine 역시 강력한 진통작용을 가지나 partial agonist이기 때문에 morphine이 가지는 호흡 억제

나 배뇨 곤란 또는 오심 및 구토 등의 부작용이 적지만 졸림증의 빈도가 높은 약물로 알려져 있다<sup>3-7)</sup>. Ketorolac은 최근에 개발된 비스테로이드성 항염증성 진통제(NSAID)로서 강력한 진통작용을 가지며 다른 NSAIDs와 마찬가지로 소화기계나 신장계통에 경미한 부작용을 가질 수 있는 약물이지만 중추신경계의 수용체에 대한 작용이 없기 때문에 마약류 진통제가 가지는 호흡 억제, 위장관 운동성의 저하, 습관성

정신 운동성 변화 등의 부작용이 없는 약물로 소개되어 있다<sup>8-12)</sup>.

수술후 통증을 포함한 급성 통증의 관리에는 근래에 이르러 PCA를 이용한 국소마취제나 마약류를 포함한 여러 진통제의 지속적 정주, 혹은 경막외 주입과 같은 방법들이 시행되고 있으나 아직도 마약류의 간헐적인 근육 주사가 가장 일반적인 방법으로 사용되고 있으며 많은 경우에 있어서 통증완화가 만족스럽지 못한 수가 있다. 또한 마약류의 과도한 사용은 전술한 여러가지 부작용을 일으킬 수 있으므로, 부작용이 없고 장시간의 강력한 진통작용을 가진 것으로 알려진 buprenorphine이 morphine을 대체할 수 있는지를 알아보기 위하여 본 실험을 시도하였고, 아울러 ketorolac을 병용하면 부작용을 더욱 줄일 수 있는지의 여부를 관찰하였다.

### 대상 및 방법

대상 환자는 ASA class 1, 2에 해당하는 신장과 체중이 비슷한 40세 전후의 부인과 수술을 받은 환자로 하였다(Table 1).

대상 환자는 3군으로 나누어, Baxter daymate infuser를 이용하여, 1군에는 morphine 50 mg/100 ml 용액을 만들어 4 ml(2 mg)를 초회량으로 주입하고 나머지(48 mg)를 지속적 정주하였으며, 2군에는 buprenorphine 0.1 mg을 초회량으로 정주하고 2.3 mg/100 ml 용액을 만들어 지속적으로 주입하였으며, 3군에는 2군에서 사용한 buprenorphine의 반량인 buprenorphine 0.05 mg과 상용량으로 추천되는 ketorolac의 반량인 ketorolac 15 mg을 초회량으로 주입하고 역시 반량에 해당하는(buprenorphine 1.15 mg+ketorolac 60mg)/100 ml 용액을 지속적 주

입하였다.

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

약물의 주입은 수술이 끝나고 회복실로 환자를 옮긴 후 환자의 의식이 깨어나 통증을 호소할때 초회량을 투여 하였으며, 약물 투여 직전과 투여후 5분, 15분, 30분, 60분, 2시간, 6시간, 12시간, 24시간 및 48시간에 혈압과 맥박을 측정함과 동시에 통증의 정도와 부작용을 측정하였다. 통증의 정도는 0~10 cm scale인 visual analogue scale(VAS)와 복부수술에 통용되는 Prince Henry 0~4 verbal scale<sup>13)</sup>을 이용하여 측정하였다. 즉 환자에게 질문하여 기침을 하여도 통증이 없으면 0, 심호흡을 하여도 통증이 없으나 기침을 하면 통증이 있는 경우 1, 휴식상태에도 약간의 통증이 있는 경우 3, 휴식상태에서 심한 통증이 있는 경우를 4로 하였다. 수술도중에는 다른 진통제나 진정제는 사용하지 않았다.

통계학적 검정은 군내 비교는 paired student test로, 군간의 비교는 one way ANOVA로 하였으며 p<0.05를 의미있는 것으로 간주하였다. 혈압과 맥박의 측정은 DINAMAP<sup>(R)</sup> vital sign monitor (Critikon 12846 SX, USA)를 사용하여 측정하였다.

### 결 과

#### 1) 평균동맥압의 변화

평균동맥압은 약물투여중 각 구간 및 군내에 통계적으로 의미있는 증가나 감소는 보이지 않았다(Fig. 1).

#### 2) 맥박수의 변화

심박동수는 각 구간 및 군내에 통계적으로 의미있는 증가나 감소는 보이지 않았다(Fig. 2).

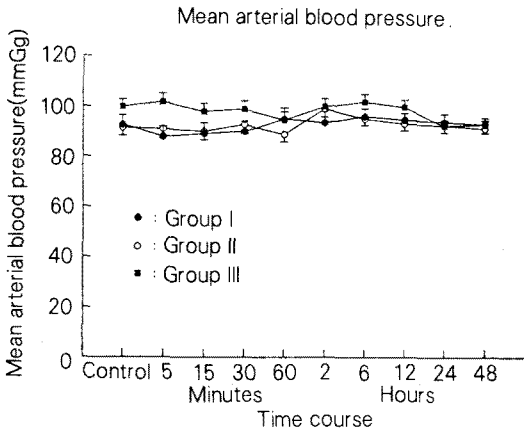
#### 3) Visual analogue scale의 변화

Visual analogue scale은 각군에서 모두 약물 투여 15분 후에 의미있게 감소하였으며 60분 부터는 1군에서 2군과 3군에 비해 유의하게 낮았다(Fig. 3).

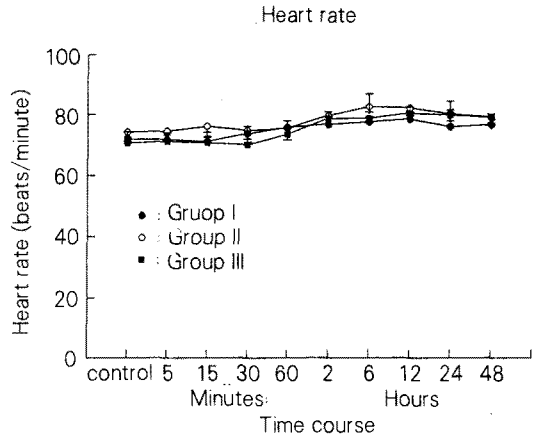
Table 1. Demographic Data (mean±S.D)

Group	Age(yr)	weight(kg)	Height(cm)
I	44.7±13.2	58.1±4.9	155.3±4.9
II	40.4± 9.1	57.8±8.3	155.5±9.5
III	39.6± 6.1	57.1±8.5	158.1±3.6

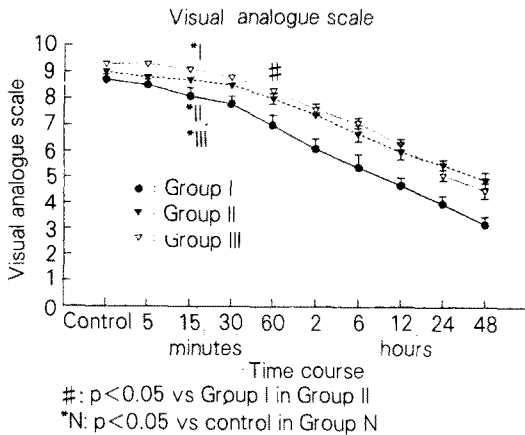
Group I: morphine, Group II: buprenorphine  
Group III: buprenorphine+ketorolac



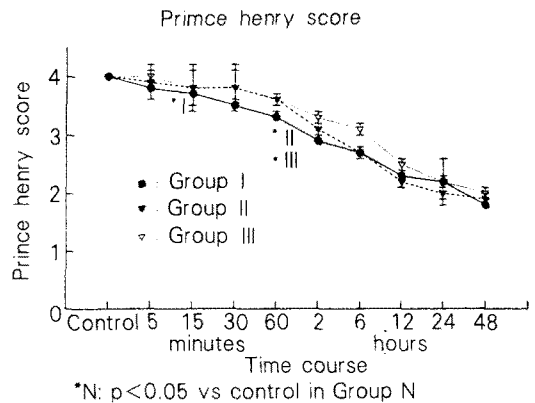
**Fig. 1.** Changes in mean arterial pressure after continuous infusion of morphine (group I), buprenorphine (group II), and buprenorphine-ketorolac combination (group III). No significant changes were seen in all groups, and there was no significant difference among groups.



**Fig. 2.** Changes in heart rate after continuous infusion of morphine (group I), buprenorphine (group II), and buprenorphine-ketorolac combination (group III). No significant changes were seen in all groups, and there was no significant difference among groups.



**Fig. 3.** Changes in visual analogue scale (VAS) after continuous infusion of morphine (group I), buprenorphine (group II), and buprenorphine-ketorolac combination (group III). VAS was significantly decreased after 15 minutes of infusion in all three groups, and was significantly lower in morphine group than two other groups after 60 minutes.



**Fig. 4.** Changes in Prince Henry pain scale (PHS) after continuous infusion of morphine (group I), buprenorphine (group II), and buprenorphine-ketorolac combination (group III). PHS was decreased significantly 15 minutes after infusion in morphine group, and after 60 minutes in two other groups.

#### 4) Prince Henry Scale의 변화

Prince Henry Score는 1군에서 15분부터, 2군과

3군에서는 60분부터 유의있게 감소하였으나 각군간의 차이는 없었다(Fig. 4).

**Table 2. Complications Associated with Drug Administration**

Complication	Group		
	I	II	III
Nausea, vomiting	13	11	6
Somnolence	13	12	2
Respiratory depression	2	0	0
Hypotension	1	0	0
Pruritus	1	3	2
Urinary retention	1	1	2
Urticaria	1	0	0

### 5) 부작용의 발생

호흡 억제제는 morphine 투여군인 1군에서만 2예 있었으나 다른 군에서는 없었으며, 오심 및 구토는 morphine군과 buprenorphine군에서 각각 13예와 12예로 비슷하였다. 졸림증이나 오심 및 구토는 buprenorphine과 ketorolac을 반량으로 혼합하여 사용한 3군에서 현저하게 감소되었으나 소양감과 배뇨곤란은 전 군에서 비슷하였고, 저혈압과 두드러기는 morphine 군에서만 각각 1예씩 볼 수 있었다(Table 2).

## 고 안

흔히 쓰이고 있는 마약류로는 morphine을 비롯하여 pethidine, fentanyl, pentazocine 등이며, 그밖에도 methadone, dihydromorphine, alfentanil, sufentanil 등이 쓰이고 호흡억제, 오심 및 구토, 배뇨곤란, 소양감, 졸림증 등의 부작용이 약제에 따라 정도의 차이는 있으나 거의가 가지고 있는 것은 오래 전부터 알려져 온 사실이다<sup>14)</sup>. 수술후 통증 관리에 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<sup>1,2)</sup>.

Buprenorphine은 작용시간이 길며 지방 용해도가 높은 강력한 비경구용 진통제이다<sup>3-4)</sup>. 따라서 수술후 통증 뿐만 아니라 암성 통증의 치료에도 morphine

대신에 buprenorphine을 주입하기도 한다. Buprenorphine을 전신적으로 투여하면 morphine보다 30~40배의 강력한 진통 작용을 가지며 부작용이 거의 없이 6~8 시간 동안 진통작용을 발휘한다<sup>3,5-7)</sup>. Buprenorphine은 경막외에 주입하기도 하는데 지방 용해도가 매우 크기 때문에 경막외에 주입한다 하여도 전신 혈류로 흡수되어 진통작용을 나타내며, 경막외에 주입량도 morphine에서 처럼 소량이 아니고 전신적인 투여량과 마찬가지로이기 때문에 경막외 주입이 정맥 내 주입에 비해 이로운 점이 없다는 주장이 있다<sup>15)</sup>. 반면에 buprenorphine은 조직 및 뇌척수액과의 용화성이 크며 마약 수용체와의 친화성이 강하므로 경막외 주입으로 안전하게 사용할 수 있으며 전신적인 투여보다도 장시간의 진통효과를 얻을 수 있다는 주장도 있다<sup>16)</sup>. 실제로 buprenorphine의 마약수용체에 대한 친화성은 morphine의 약 50배에 이른다고 하며<sup>17)</sup>, 이때문에 경막외 주입에 의하여 신속하고 오랜동안의 진통작용을 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

Ketorolac tromethamine은 비교적 최근에 개발된 비스테로이드성 항염증성 진통제(NSAID)로서 경구 투여<sup>12,18)</sup>, 정주<sup>12,18)</sup> 직장내 투여<sup>12)</sup> 및 국소 도포(각막)<sup>18)</sup>가 가능한 약물이다. Ketorolac은 동물실험에서 aspirin 계열의 약물과 마찬가지로 진통작용, 해열작용, 항염증작용을 가지며<sup>19)</sup> 그 작용기전은 확실히 밝혀지지 않는다고 주로 cyclo-oxygenase 효소를 억제하여<sup>20)</sup> prostaglandin의 합성을 예방하는 것이라고 하며, 부분적으로 내인성 마약류의 유리를 촉진시켜 진통작용을 가진다고 추측되기도 한다<sup>21)</sup>. Prostaglandins은 인체내에서 여러가지 생리적인 역할을 하기 때문에 ketorolac은 다른 NSAIDs와 마찬가지로 소화성 궤양, 기관지 경련, 신장 장애 등의 부작용을 일으킬 가능성이 있고<sup>21)</sup> 혈소판의 응집과 혈관 수축에 관여하는 thromboxan A<sub>2</sub>의 생성에 필수적인 혈소판 cyclo-oxygenase를 억제하기 때문에 혈소판 기능을 떨어뜨려 수술시의 출혈을 증가시킬 가능성도 있다<sup>22,23)</sup>. 그러나 임상적으로 중요한 부작용을 일으키는 일이 거의 없는 것으로 보고되고 있으며<sup>12,24)</sup> 가장 흔한 합병증으로는 신경계와 소화기계에 가벼운 증상을 일으킨다고 한다<sup>25)</sup>. Ketorolac은 그 자신과 대사산물이 모두 주로 신장을 거쳐 소변으로 배설되며 아주 소량만이 대변으로 배설되기 때문에 노인이나 신장기능

에 장애가 있는 환자에는 용량을 줄여야 한다고 한다<sup>26~27)</sup>. 그러나 ketorolac이 신장기능에 미치는 영향을 알아보기 위한 한 연구에서 K<sup>+</sup>의 배설만이 의의있게 감소되었을뿐 그밖에도 아무런 이상이 없었고 출혈 시간이 연장되었으나 이로 인한 수술적 출혈의 증가는 없었다고 한다<sup>27)</sup>. Ketorolac은 마약수용체에 결합하지 않고 중추적으로 작용하는 약물이 아니기 때문에 마약류의 일반적인 부작용인 호흡억제<sup>8)</sup>나 위장관 운동성의 저하<sup>9)</sup>가 없으며 습관성<sup>10)</sup>이나 정신운동성 작용<sup>5)</sup>이 없는 것은 당연하다.

이와 같이 각 약물마다 장단점이 있으므로, 각 약물을 소량씩 혼합 사용하여 부작용을 줄이면서 소기의 목적을 달성할 수 있는 균형 진통법이 바람직하다. 따라서 본 연구에서는 buprenorphine의 진통작용과 부작용을 morphine과 비교하고, ketorolac과 혼합 사용하여 바람직한 균형 진통을 얻을 수 있는지의 여부를 알아보고자 하였다. 그 결과 buprenorphine은 진통작용이 morphine에 미치지 못하였고, 부작용은 비슷하였다. 그러나 buprenorphine과 ketorolac을 상용량의 반량씩 혼합하여 주입하면 buprenorphine 단독 사용시와 비슷한 진통작용을 얻을 수 있었으며 부작용은 현저히 감소되었다. 따라서 buprenorphine은 morphine을 대체하여 사용할 수는 있으나, 단독으로 사용하는 것 보다 ketorolac과 혼합하여 사용하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

### 요 약

수술후 통증치료에 morphine과 buprenorphine의 효과를 알아보기 위하여 morphine과 buprenorphine을 단독 투여하거나(1, 2군) buprenorphine과 ketorolac을 반량씩 혼합하여 지속적으로 정주(3군)하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 각군에서 모두 혈압과 맥박의 의의있는 변화는 초래하지 않았다.
- 2) Visual analogue scale으로 평가한 진통 발현은 각군에서 모두 비슷하였다.
- 3) Visual analogue scale과 Prince Henry Scale로 평가한 진통효과는 morphine군에서 가장 우수하였고, buprenorphine군과 buprenorphine + ketorolac의 반량 투여군에서는 비슷하였다.

4) 부작용의 발생은 1군과 2군에서 비슷하였으나 3군에서 가장 낮았다.

이상의 결과로 보아 지속적 정주에 의한 슬후 통증의 억제에 있어서 buprenorphine은 morphine을 대체할 수는 있으나 morphine보다 우수하지는 못한 것으로 사료되며, buprenorphine 사용시는 ketorolac을 병용하여 사용량을 줄임으로써 부작용을 줄일 수 있을 것으로 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: determination of analgesic potency. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 186-94.
- 5) Harcus 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 in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 462-8.
- 8) Brandon Bravo LJC, Mattie H, Spierdijk J, Bovill JG, Burm AGL. The effects on ventilation of ketorolac in comparison with morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 491-4.
- 9) Rubin P, Yee JP, Murthy VS, Seavey W, Ketorolac tromethamine (KT) analgesia: no post-operative respiratory depression and less constipation. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 182.
- 10) Lopez M, Waterbury LD, Michel A, Seavey W, Yee JP. Lack of addictive potential of ketorolac tromethamine. *Pharmacologist* 1987; 29: 136.

- 11) Macdonald FC, Gough KJ, Nicoll RAG, Dow RJ. *Psychomotor effects of ketorolac in comparison with buprenorphine and diclofenac. Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 453-9.
- 12) Stouten EMM, Armbruster S, Houmes RJ, et al. *Comparison of ketorolac and morphine for postoperative pain after major surgery. Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 716-21.
- 13) Torda TA, Pybus DA. *Extradural administration of morphine and bupivacaine. Br J Anaesth* 1984; 56: 141-146.
- 14) Vickers MD, Schiniden H, Wood-Smith FG. *drugs in Anesthetic practice. 6th ed. London Butter Worths* 1984; 181-186.
- 15) fox AW. *Epidural buprenorphine. Can J Anaesth* 1990; 37: 273-4.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) buckley MM, Brogden RN. *ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. Drugs* 1990; 39: 86-109.
- 19) Vane JR. *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature (London)* 1971; 231: 232-235.
- 20) Rooks WH II, Tomolonis AJ, Maloney PJ, Wallach MB, Schuler ME. *the analgesic and anti-inflammatory profile of (+/-)-5-benzoyl-1, 2-dihydro-3H-pyrrolo-1-carboxylic acid (RS-37619). Agents and Actions* 1982; 12: 684-690.
- 21) Domer F. *Characterization of the analgesic activity of ketorolac in mice. Eur J Pharmacol* 1990; 27: 127-35.
- 22) Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ, Mayshar PV. *Effects of ketorolac trometamine on hemostasis in volunteers. Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 542-6.
- 23) Spowart K, Greer IA, McLaren M, Lloyd J, Bullingham RES, Forbes CD. *Haemostatic effects of ketorolac with and without concomitant heparin in normal volunteers. Thromb Haemost* 1988; 60: 382-6.
- 24) Power I, Noble DW, Douglas E, et al. *Comparison of I. M. ketorolac trometamol and morphine sulphate for pain relief after cholecystectomy. Br J Anaesth* 1990; 65: 448-55.
- 25) Dahl JB, Rosenberg J, dirkes WE. *Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. Br J Anaesth* 1990; 64: 518-20.
- 26) lassen K, Ebstein-Stiles M, Olsson GL. *Ketorolac, a new parenteral nonsteroidal anti-inflammatory drug for postoperative pain management. J Post Anesth Nurs* 1992; 7: 238-42.
- 27) Resman-targoff BH. *Ketorolac: A parenteral non-steroidal antiinflammatory drug. DICP* 1990; 24: 1098-104.
- 28) Aitken HA, Bruns JW, McArdle CS, et al. *Effects of ketorolac trometamol on renal function. Br J Anaesth* 1992; 68: 481-5.