

Buerger병 환자의 통증 치료에서 경막외 Clonidine 투여의 임상적 고찰

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

유건희 · 길현자 · 서재현 · 김성년

= Abstract =

The Clinical Evaluation of the Epidurally Administered Clonidine for the Pain Control of the Patients with Buerger's Disease

Keon Hee Ryu, M.D., Hyeon Ja Kil, M.D., Jae Hyun Suh, M.D. and Sung Nyeun Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Buerger's disease (Thromboangiitis Obliterans) is characterized by peripheral arterial occlusion of the extremities in young smokers, and leading to ischemia of the tissue and gangrene. Most of these patients suffered from severe pain. Therapy for Buerger's disease not enable to undergo reconstructive arterial surgery has been discouraging while multiple modes of analgesics have advanced.

Eight subjects who had been operated due to Buerger's disease or diagnosed with this disease were evaluated retrospectively. Continuous epidural block was done at L 2~3 or L3~4 intervertebral space and multiday continuous infusor was connected to epidural catheter. The content of the infusor was clonidine-bupivacaine or clonidine-morphine-bupivacaine mixture. The minimum dose of clonidine was 75 $\mu\text{g}/\text{day}$ and the maximum 450 $\mu\text{g}/\text{day}$.

The results were as follows:

- 1) The analgesia produced by clonidine was superior to any other analgesics.
- 2) The incidence of the side effects produced by clonidine-bupivacaine mixture were less than that of clonidine-morphine-bupivacaine mixture.
- 3) Minimum dose of clonidine for the pain relief was required more than 225 μg per day.

From the above results, we recommend that clonidine is an effective agent to provide pain relief for the patients with Buerger's disease.

Key Words: Buerger's disease, Epidural clonidine

서 론

버거병은 청장년층 남자의 중소동맥과 정맥에 염증성 폐색을 일으키는 질환으로 그 원인이 아직 정확하게 밝혀져 있지 않으며 또한 통증이 극심하고 다양하

여, 이에 대처하는 진통제의 선정도 그 정도에 따라 달라질 수 있으나 결국은 마약성 진통제의 사용이 불가피하게 된다¹⁾. 그러나 morphine과 같은 마약성 진통제를 투여했을 때 호흡억제, 요저류, 소양감, 구역 등의 부작용이 나타날 뿐만 아니라 통증에 잘 반응하지 않는 경우도 있다.

이에 저자 들은 극심한 통증을 호소하는 버거병 환자에서 경막외로 clonidine을 투여하여 우수한 제통 효과를 경험하였기에 문헌적 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 대 상

1995년 1월부터 1995년 7월까지 강남성모병원에서 버거병으로 수술을 받거나, 버거병으로 진단 받고 마취과 통증 치료실에서 치료받았던 8명의 환자를 대상으로 하였다.

2) 방 법

환자가 통증 치료실에 도착하면 환자를 측위위로 눕혀 L2~3 또는 L3~4 척추간에서 18 G Tuohy침으로 천자하여 저항 소실법에 의해 경막외강을 확인한 후 두부쪽으로 5 cm 정도 카테터를 삽입하였으며 피하로 거치하였고, 시간당 0.5 ml 속도(multiday con-

tinuous infuser; Baxter®, U.S.A.)로 투약하였다. 환자에 따라서 clonidine과 bupivacaine, clonidine, bupivacaine과 morphine을 각각 투여하였으며 통증의 정도에 따라 clonidine 및 morphine의 용량을 증가 투여하였고, 추가로 진통제를 투여하였다. 또한 경막외로 통증을 조절한 전후에 투여한 진통제의 종류와 용량을 각각 조사하였다. 약물에 의한 호흡곤란, 배뇨곤란, 소양증, 구역 등도 조사하였다.

결 과

버거병 환자의 전례가 모두 남자이었고 30대가 4명, 40대가 2명, 50대가 1명, 60대가 1명으로 주로 중장년층이었다. 과거력상 혈관 우회술을 받은 경험이 있는 환자가 3예로 가장 많았다. 입원하여 수술한 경우 수술 종류로는 교감신경 절제술이 4예, 혈관 우회술이 2예였다(표 1).

외래에서 통증치료전 병실에서 사용된 약제로는 거의 대부분의 예에서 nalbuphine(nubaine®), keto-

표 1. 환자의 성, 나이, 주증상, 과거력 및 수술명

증례	성별	나이	주 증 상	과 거 력	수 술 명
1	M	64	Lt.lower leg pain	non-specific	Thrombectomy Saphenous vein patch angioplasty
2	M	49	Claudication on both calf	pulmonary Tbc	Rt. lumbar sympathectomy Rt. 4th toe amputation
3	M	34	Rt. foot pain & claudication	non-specific	Rt. lumbar sympathectomy Saphenous femoro-anterior tibial bypass
4	M	43	Ischemic rubor & pain on Lt. foot	'82Rt.lumbar sympathectomy '91Lt.lumbar sympathectomy	Epidural block
5	M	43	Pain on Rt.amputated site	'89Lt.femoro-peroneal artery bypass	Thrombectomy Roof patch angioplasty
6	M	36	Great toe pain	non-specific	Rt.lumbar sympathectomy
7	M	35	Lt.foot ulcer	Lt. lumbar sympathectomy	Femoro-dorsalis pedis artery bypass
8	M	59	Pain on rt.lower extremity	'91 Rt.femoro-popliteal bypass	Lumbar sympathectomy Amputation

표 2. 외래 통증 치료전에 사용된 약제

증례	사 용 약 제
1	Nalbuphine 10 mg IM Tramadol 50 mg PO Ketoprofen 100 mg IM Acetaminophen 300 mg PO
2	Nalbuphine 10 mg IM
3	Nalbuphine 10 mg IM Diclofenac 75 mg IM
4	Nalbuphine 10 mg IM
5	Diclofenac 75 mg IM Meperidine 50 mg IM Ketoprofen 100 mg IM
6	Nalbuphine 10 mg IM Diclofenac 75 mg IM Ketoprofen 100 mg IM
7	Nalbuphine 10 mg IM Diclofenac 75 mg IM Ketoprofen 100 mg IM
8	Nalbuphine 10 mg IM Meperidine 50 mg IM Ketoprofen 100 mg IM

profen(profenid®), diclofenac sod.(valentac®)을 근주한 경향이 있었다(표 2).

Clonidine은 최소 75 µg/일에서 최대 450 µg/일을 사용하였다. 대부분의 예에서 clonidine과 bupivacaine을 사용하였고, 4예에서는 morphine을 추가로 사용하였다(표 3). 저자들의 경우 증례 1에서는 150 µg clonidine과 0.1% bupivacaine을 사용하였으나, 심한 통증을 호소하여 240 µg clonidine과 0.25% bupivacaine을 사용하여 통증이 소멸되는 좋은 효과를 보았다. 증례 2에서는 75 µg clonidine과 0.125% bupivacaine을 사용하였으나 통증이 조절되지 않아 150 µg clonidine과 0.125% bupivacaine으로 증량하였으나, 계속 통증을 호소하여 다른 진통제를 추가로 투여하였다. 증례 3에서는 150 µg clonidine과 0.25% bupivacaine을 사용하였으나 심한 통증을 호소하여 추가로 morphine을 혼합하여 통증의 경감을 보았다. 증례 4는 과거력상 교감신경 절제술을 받은 환자로서 오로지 통증치료실 외래에서 통증치료로만 완치된 예로서 150 µg clonidine과 0.125% bupivacaine으로 전혀 다른 진통제 투여없이 조절되어 카테터를 제거하였다. 증례 5에서는 150 µg clonidine과 0.125% bupivacaine으로 심한 통증을 호소

하여, 2차적으로 225 µg clonidine과 동량의 bupivacaine으로 제통 효과를 볼 수 있었다. 증례 6에서는 150 µg clonidine과 0.25% bupivacaine으로 조절되지 않아 450 µg clonidine, 0.25% bupivacaine에 morphine 3 mg을 추가로 사용하여 통증이 완화되었다. 증례 7에서는 150 µg clonidine과 0.2% bupivacaine으로 시작하였으나 통증조절이 되지 않아 300 µg clonidine과 0.25% bupivacaine에 morphine 2 mg을 추가로 사용하여 통증이 완화되었다. 증례 8에서는 75 µg clonidine과 0.15% bupivacaine에 morphine 3 mg을 처음 시도한 후 증량하여 240 µg clonidine과 0.125% bupivacaine으로 좋은 효과를 보았다. 특히 clonidine을 225 µg/일 이상으로 증량시킨 예에서는 환자의 통증호소가 미미하거나 없어, 병실에서 추가약제를 거의 투여하지 않았다. 이상의 결과를 볼때, 증례 1부터 5까지는 clonidine과 bupivacaine으로 통증을 조절할 수 있었고, 증례 8에서는 clonidine, morphine, bupivacaine으로 통증을 조절하였으나, morphine을 제외하고 clonidine을 증량시켜 통증 경감 효과를 보았다. 증례 6, 7에서는 clonidine과 bupivacaine으로 조절이 되지 않아, morphine을 추가하여 통증 조절이 가

표 3. 경막외강 치료중 투여된 약제의 최소 최대 용량, 추가약제, 치료기간 및 효과

증례	clonidine+bupivacaine or morphine	추가약제	치료기간	치료효과
1	① clonidine 150 µg 0.1% bupivacaine	Nalbuphine 10 mg IM	9일	severe pain
	② clonidine 240 µg 0.25% bupivacaine	없음		no pain
2	① clonidine 75 µg 0.125% bupivacaine	Nalbuphine 10 mg IM	14일	severe pain
	② clonidine 150 µg 0.125% bupivacaine	Ketoprofen 100 mg IM		
3	① clonidine 150 µg 0.25% bupivacaine	Nalbuphine 10 mg IM Meperidine 50 mg IM	9일	severe pain
	② clonidine 150 µg morphine 4 mg 0.25% bupivacaine			mild pain
4	clonidine 150 µg 0.125% bupivacaine	없음	15일	no pain
5	① clonidine 150 µg 0.125% bupivacaine	Meperidine 50 mg IM	5일	severe pain
	② clonidine 225 µg 0.125% bupivacaine	Diclofenac 75 mg IM 없음		no pain
6	① clonidine 150 µg 0.25% bupivacaine	Nalbuphine 10 mg IM	6일	severe pain
	② clonidine 450 µg morphine 3 mg 0.25% bupivacaine	Diclofenac 75 mg IM		no pain
7	① clonidine 150 µg 0.2% bupivacaine	Nalbuphine 10 mg IM	75일	severe pain
	② clonidine 300 µg morphine 2 mg 0.25% bupivacaine	Ketoprofen 100 mg IM Diclofenac 75 mg IM		mild pain
8	① clonidine 75 µg morphine 3 mg 0.15% bupivacaine	Nalbuphine 10 mg IM Meperidine 50 mg IM	56일	severe pain
	② clonidine 240 µg 0.125% bupivacaine	없음		no pain

능하였다.

고 찰

버거병은 1908년 버거²⁾에 의해 명명되었고, 한국에 서는 아직까지 확실한 통계가 미흡하나 구미 백인들보 다 빈도가 높아 전체 말초동맥질환의 약 15%정도일 것으로 추측된다³⁾. 이 병은 외견상 족부에 작은 피부 궤양이나 족지부 괴사로 나타날 수 있지만 하지의 혈 류가 개선되지 않는 경우에는 하지나 족부의 절단이라 는 심각한 결과를 초래하는 것이 특징이다. 버거병의 원인은 아직 확실히 규명되어 있지 않지만 흡연이 원 인이라고 생각되고 있다. Williams⁴⁾는 흡연이 발병 에 악영향을 미치는 인자들을 4가지로 보았다. 즉, 이 산화탄소가 혈관 특히 내피세포에 직접 독성으로 작용 하거나, catecholamine 대사에 영향을 주어 이것이

혈관수축을 일으켜 혈관손상을 일으킬 수 있으며, 말 초 조직에서 혈색소의 산소해리에 영향을 주어 혈관에 허혈을 유발하거나, 용혈상태를 증가시켜 혈전을 잘 형성하게 한다는 것이다.

Shionoya⁵⁾는 진단기준으로 흡연자, 50세 이전의 발병, 슬와부 하방의 동맥폐쇄, 이행성 정맥염(phle bitis migrans) 또는 상지의 병변, 동맥경화증의 위 험인자의 배제, 다섯 가지를 들고 있다. 또한 버거병의 특징은 사지 말단부의 동맥순환 정체에 있는데 말초순 환 장애가 지속됨으로써, 미세혈관계의 조직을 붕괴시 켜 허혈성 괴사를 야기시킨다. 이 허혈성 괴사시에는 동맥관류압 감소와 모세혈관 혈류의 정체로 인해, 백 혈구와 혈소판이 활성화되고 혈관내피에 손상을 입히 고 결국 국소적인 저산소증과 대사변화를 초래한다⁶⁾.

버거병의 치료에는 크게 외과적 치료 방법과 내과적 약물치료 방법이 있다. 외과적 치료로는 교감신경 절

제술(sympathectomy)과 동맥 내막 박리술(endarterectomy), 혈관 우회술이 이용되고 있다. 내과적 약물치료를 위하여 항응고제, dextran, phenylbutazone, persantine, 부신피질 호르몬, 면역 억제제 등 여러 약제들이 응용되어 왔으나 아직까지 특효한 약제는 없는 실정이다. 1973년 Carson과 Eriksson⁷⁾이 심한 동맥폐색 질환 환자에서 prostaglandin E1 (PGE1)의 동맥내 투여와 1976년 Carson과 Olsson⁸⁾이 정맥내 투여하고 이들 환자들의 허혈성 증상이 호전되는 것을 보고한 이후 많은 임상인들의 주목을 끌어들여 버거병 환자에서의 많은 PGE1의 임상 경험들이 보고되었다⁹⁾. PGE1이 말초혈관 질환을 호전시키는 기전은 아직 확실히 규명되어 있지 않지만 이 약제의 강력한 말초혈관 확장작용(vasodilatation)과 혈소판 응집차단(inhibition of platelet aggregation)의 효과가 그 기전으로 알려져 있다¹⁰⁾. 또한 고용복 등¹¹⁾에 의하면 동맥혈류 재건술이 불가능한 하지 버거병 환자에서 PGE1 경구 투여제 Opalmon (OP-1206- α -CD)가 안전하고 유효한 치료약제라고 하였다.

버거병에서 나타나는 동통은 냉감에서부터 신경통 양상의 동통, 한랭 노출 시의 통증, 보행시 근육의 허혈로 오는 간헐적 파행증, 심한 허혈로 오는 조직괴사 또는 궤양 형성 때 오는 통증등 통증의 정도가 다양하고 극심하기 때문에 이들 질환의 치료에 있어서 궁극적인 목적은 허혈성 괴사로부터 하지의 구제와 휴식성 동통이 있는 환자에서의 통증의 제거라고 할 수 있다. 상기 8예의 환자들에서도 다른 버거병 환자와 마찬가지로 병실에서 통증과의 전쟁이라고 할 수 있을 정도로 통증에 시달리고 지쳐 있는 상태였다. 버거병의 통증을 치료하는 방법으로 7예에서는 수술적 방법을 시행한 후에도 마약성 진통제를 경구적 또는 근육, 정주로 흔히 투여해 왔으나, 통증의 종류가 다양하고 지속적이어서 별다른 효과가 없었다. 수술 후 통증치료를 위해 경막외로 투여한 마약류는 강력한 진통효과를 나타내지만 오심, 구토, 소양감, 운동 및 감각신경 차단, 요저류 등과 호흡 억제를 초래한다¹²⁾. 또한 수술 후 경막외에 저농도의 국소마취제와 소량의 마약류를 혼합하여 주입하는 방법이 각각 약물에 대한 부작용을 줄이고, 진통효과를 증대시키고, 진통지속 시간을 연장시키기 위해 근래에는 clonidine을 첨가하여 주입하는

방법이 이용되고 있다¹³⁾.

Carabine 등¹⁴⁾은 clonidine과 bupivacaine을 혼합하여 사용한 군에서 clonidine, bupivacaine 단독 군보다 진통효과가 강력하고 진통 지속시간도 오래 간다고 하였다. 이때 사용하는 bupivacaine의 농도는 최소한의 감각 및 운동 신경을 차단하는 0.25% 이하로 사용하는 것이 좋다고 하였다. 본 교실에서도 8례의 전환자에서 0.25% 이하의 bupivacaine을 사용하여 만족할 만한 결과를 얻었다. 항고혈압제로 사용되었던 α_2 -agonist인 clonidine은 경막외강 혹은 정맥내로 투여시 진통효과를 나타내는데 이는 척수의 후각에 있는 α_2 수용체에 작용하여 substance P의 분비를 억제하기 때문이라고 생각되어진다¹⁵⁾. Glynn 등¹⁶⁾은 경막외 clonidine이 급성통증의 제통효과에서 경막외 morphine보다는 못하지만 신경성 통증 및 경막외 morphine에 저항이 있는 통증에 효과가 탁월하다고 하였다. Clonidine의 주입경로는 경구, 정맥내 또는 근육내 투여, 척수강내나 경막외강 투여가 있는데 정맥내 투여나 근육내 투여보다 경막외강으로 투여한 경우에 있어서 진통시간이 오래 지속된다. 이는 clonidine이 작용하는 수용체와 밀접해 있는 뇌척수액내에서 약물의 농도가 가장 높은 반면 혈중 농도는 낮기 때문에¹⁷⁾ 경막외 주입방법이 더 적합하다고 할 수 있다. 본 교실에서는 지속적 경막외 주입기구인 Baxter 회사의 지속적 주입기를 사용하여 좋은 효과를 보았다.

Eisenach 등¹⁸⁾은 지주막하 clonidine은 호흡억제 없이 진통효과를 기대할 수 있으나, 저혈압, 진정등의 부작용을 초래할 수 있으므로 clonidine과 neostigmine을 동시에 사용하면 저혈압을 피할 수 있다고 하였다¹⁹⁾. 또한 경막외 clonidine을 장시간 사용하여도 척추의 혈류량에는 변화가 없었고²⁰⁾ 척추와 주위조직에 영향이 없어 안심하고 사용할 수 있다고 하였다²¹⁾. 수술 후 급성통증 및 압성 통증 환자에게 경막외 clonidine을 장기간 사용함으로써 병용되는 morphine양을 감소시켜 마약제에 의한 부작용의 발생빈도를 최소화할 수 있다고 보고하였다^{22,23)}. 저자들의 경우 8예중 4예에서 morphine과 같이 사용하였는데 배뇨곤란, 구토, 소양감이 4예중 3예에서 동반되었다. 앞으로 허혈성 괴사를 동반한 버거병 환자에서 morphine투여는 신중히 고려해야 할 것이다. clonidine

을 경막외 단독 주사하는 경우에는 150 μg 이상은 거의 투여하지 않았는데 이는 저혈압 등의 합병증을 방지하기 위함이었다. 버거병 환자에서 clonidine을 국소마취제와 혼합하여 지속적 주입기를 통해 투여하는 경우에는 상당량을 증량시켜 사용할 수 있었다. 저자들의 임상적 결과로는 통증에 대한 환자들의 통증호소 정도는 환자마다 다르고 다양하였지만, 하루에 지속적으로 투여되는 clonidine의 총용량이 75~150 μg 인 환자에서는 심한 통증을 호소하였던 반면, clonidine을 225 μg 이상 투여했던 환자에서는 통증호소가 거의 없어 병실에서도 추가약제가 투여되지 않았다.

결 론

극심한 통증을 호소하는 버거병 환자 8예에서 clonidine을 지속적 주입기를 사용하여 투여한 후 관찰한 결과,

1) 버거병 환자는 병실에서 여러 종류의 진통제를 사용했으나 효과가 전혀 없었으며, 경막외로 bupivacaine 또는 morphine을 단독으로 사용했을 때 효과가 없었으나, clonidine과 bupivacaine을 혼합 투여했을 때에는 제통효과가 우수하였다.

2) Morphine의 경막외 투여는 일반 환자에서는 제통효과가 우수하나, 버거병 환자와 같이 허혈성 괴사의 극심한 통증을 초래한 경우 제통효과가 적었으며, clonidine과 같이 사용한 경우에도 배뇨곤란, 구토, 발적, 가려움증 등의 합병증이 동반되었다.

3) Clonidine을 75~450 μg /일을 사용하였으며 통증의 충분한 조절을 위해서는 clonidine용량을 225 μg /일 이상이 필요하였다.

이상의 결과로 버거병의 통증 조절에 경막외 clonidine의 투여는 여러가지 통증 조절 방법중에서도 매우 좋은 방법으로 사료되며 실제 임상에 많이 사용될 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1) 김승남. 버거씨병의 치료. 대한맥관학회지 1986; 1: 2.
 2) Buerger L. Thromboangiitis obliterans: A study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. Am J Med Sci 1908; 136: 567.

3) 고용복. 버거씨병. 대한의학협회지, 1987; 30: 486-90.
 4) Williams G. Recent views on Buerger's disease. J Clin Path 1969; 22: 573.
 5) Shinoya S. What is Buerger's disease. World J Surgery 1983; 7: 544.
 6) Shinoya S. Buerger's disease. The university of Nagoya Press 1990; 80-81.
 7) Carlson LA, Eriksson I: Femoral artery infusion E1 in severe peripheral vascular disease. Lancet 1973; i: 155-6.
 8) Carson LA, Olsson AG: Intravenous prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease. Lancet 1976; ii: 810-1.
 9) 고용복, 김동구, 김인철, 이용각. Ischemic ulcer나 Gangrene을 동반한 만성 폐색성 동맥질환에서 Prostaglandin E1의 정맥내 투여의 임상 경험. 1985; 31: 87-94.
 10) Rhodes RS, Heard SE. Detrimental effect of high-dose prostaglandin E1 in the treatment of ischemic ulcers. Surgery 1983; 93: 839.
 11) 고용복, 박장상, 홍민광, 김인철. 하지 Buerger씨병에서 Prostaglandin E1 경구 투여 제제 Opalmon(OP-1206- α -CD)의 임상경험. 1993; 9: 42-57.
 12) Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient controlled analgesia following cesarian section; a comparison with epidural and intramuscular narcotics. Anesthesiology 1988; 68: 444-8.
 13) Vercanteren M, Lauwer E, Meert T, Hert SD, Adriaensen H. Comparison of epidural sufentanil plus clonidine with sufentanil alone for postoperative pain relief. Anesthesia 1990; 45: 531-4.
 14) Carabine UA, Milligan KR, Moore J. Extradural clonidine and bupivacaine for postoperative analgesia. Br J Anesth 1992; 68: 132-5.
 15) Howe JR, Wang JY, Yaksh TL. Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied α_2 -adrenergic agonist by intrathecal prazocin and intrathecal Yohimbine. J Pharmacol Exp Ther 1983; 224: 552-8.
 16) Glynn CJ, Dawson D, Sanders R. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. Pain 1988; 34: 123-8.
 17) Gustaffson L. Spinal opiate analgesia; Clinical and experimental aspects. Stockholm Karolinska inc 1985; 45.
 18) Eisenach JC, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered

- clonidine. Anesthesiology* 1993; 78: 277-87.
- 19) Williams JS, Tong C, Eisenach JC. *Neostigmine counteracts spinal clonidine-induced hypotension in sheep. Anesthesiology* 1993; 78: 301-7.
- 20) Eisenach JC, Grice SC. *Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. Anesthesiology* 1988; 68: 335-40.
- 21) Eisenach JC, Castro MI, Dewan DM, et al. *Epidu-
ral clonidine analgesia in obstetrics: sheep studies. Anesthesiology* 1989; 70: 51-6.
- 22) Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. *Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. Anesthesiology* 1989; 71: 640-6.
- 23) Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, et al. *Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. Anesthesiology* 1989; 71: 647-52.