

경막외 Morphine에 의한 통증 조절 환자에서 Butorphanol의 첨가시 부작용 감소 효과

부산 성분도병원 마취과

이 중 남 · 조 인 찬 · 박 영 철

=Abstract=

Addition of Butorphanol Reduces the Degree of Pruritus in Pain-controlled Patients by Epidural Morphine

Jong Nam Lee M.D., In Chan Cho, M.D. and Young Chul Park, M.D.

Department of Anesthesiology, St. Benedict Hospital, Pusan, Korea

Background: Nowadays, epidural morphine is commonly used in postoperative pain control. But epidural morphine may produce some side-effects, e.g. pruritus, nausea, vomiting, urinary retention and respiratory depression. Especially, pruritus is the most common complaint in pain-controlled patients by epidural morphine. So we evaluated whether addition of epidural butorphanol affects the degree of pruritus and pain score in pain controlled patients who by epidural morphine after hysterectomy.

Methods: Group 1(N=15) received postoperative epidural 0.1% bupivacaine 100 ml plus morphine 10 mg, group 2(N=15) received the mixture of butorphanol 2 mg with same regime as in group 1, group 3(N=15) received the mixture of butorphanol 4 mg with same regime as in group 1. All of the three groups received these solutions by infusion pump, 1 ml /hour, for postoperative 4 days. All groups received additional morphine 1.2 mg in 0.2% bupivacaine 6 ml epidurally when the peritoneum was closed under general anesthesia. The severity of pain, pruritus, nausea and vomiting was estimated by 10 cm VAS(visual analogue scale) and somnolence by positive or negative during postoperative 4 days.

Results: Severity of pruritus, but not nausea and vomiting was decreased in group 2 and 3 compared with group 1($p < 0.05$). Pain score was increased in group 3 at postoperative day (POD) 0 and 2 compared with group 1($p < 0.05$). Incidence of somnolence in group 1, 2 and 3 were 2.7 ± 0.7 , 5.3 ± 0.7 and 10.0 ± 1.0 respectively.

Conclusions: These results suggest that butorphanol reduce the degree of pruritus, the most common side effect of morphine, but increase the incidence of somnolence.

Key Words: Analgesia: postoperative. Analgesics: morphine; butorphanol. Anesthetic technique: epidural.

서 론

수술후 환자의 통증을 경감시키는 방법은 진통제의

경구 투여, 근육내 투여, 정맥내 투여 등 고식적인 방법과 흉막강내 투여, 척수강내 투여법 등 여러가지가 있으나, 경막외 morphine의 투여는 뛰어난 진통 효과로 인해 많이 사용되어지고 있다¹⁻⁴⁾.

그러나 그에 따른 소양감, 오심과 구토, 호흡 억제, 뇨저류 등의 부작용은 술후 통증 감소에 대한 환자의 만족을 경감시키고, 환자의 또다른 고통으로 자리잡는다^{3,6)}. 특히 소양감의 경우 가장 많은 빈도의 환자에서 호소하고 있어 경막의 morphine의 사용을 위축시킨다.

이러한 부작용을 줄이기 위해 morphine 사용량의 감소, 국소 마취제와의 혼용 및 타약물로의 대체 등의 노력이 기울어져 왔다.

이에 저자들은 복식 자궁절제술이 예정된 환자에서 morphine군과 morphine과 butorphanol tartrate(Butophan[®], 명문제약) 혼주군을 구분하여 소양감, 오심과 구토, 졸림 그리고 통증의 정도를 비교하였기에 참고문헌과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상은 중추 신경계 질환과 요추 질환이 없는 미국 마취과학회 신체 등급 분류 1급 또는 2급의 복식 자궁 절제술이 예정된 성인 환자 45명을 대상으로 하였다.

대상자 모두는 morphine 1.2 mg이 함유된 0.2% bupivacaine 6 ml를 수술 종료 30분 전에 주입하고, 술후에 1군은 유지량 0.1% bupivacaine 100 ml에 morphine 10 mg을 섞어 시간당 1 ml의 속도로 4일간 투여하였으며, 1군의 용액에 butorphanol 2 mg을 첨가한 군을 2군(15명), 1군의 용액에 butorphanol 4 mg을 첨가한 군을 3군(15명)으로 나누어 조사하였다. 대상 환자의 특성은 Table 1과 같다.

마취전투약으로 수술 전날 밤에 hydroxyzine 50 mg을 경구 투여하고 glycopyrrolate 0.2 mg을 마취 유도 30분전에 근차하였다.

마취유도전 측와위 자세에서 첫번째와 두번째 요추 간에 18 gauge Tuohy needle을 저항소실법으로 경막외강을 확인한 후 카테테르 3~4 cm을 경막외강에 거치시키고, 2% lidocaine 3 ml를 주입하여 pin prick방법으로 신경차단을 확인하였다. 마취유도는 thiopenthal sodium 4 mg/kg, succinylcholine 1.5 mg/kg으로 하였고, 기관내 삽관 후 마취유지는 enflurane과 atracurium으로 하였다. Morphine의 발현 시간을 고려하여 복막 봉합시에 0.2% bupi-

Table 1. The demographic data of patients (mean \pm SD)

	Group 1	Group 2	Group 3
Age	38.5 \pm 10.5	41.7 \pm 11.3	39.2 \pm 10.3
Height	158 \pm 7.8	157 \pm 8.1	159 \pm 7.4
Body weight	53.1 \pm 8.9	54.3 \pm 9.4	54.1 \pm 9.8

N=15 in each group.

Group 1 is epidural morphine 10mg for 4 days.

Group 2 is the mixture of butorphanol 2mg to group 1 solution.

Group 3 is the mixture of butorphanol 4mg to group 1 solution.

vacaine과 morphine 1.2 mg, 1:20만 epinephrine혼합액 6 ml를 경막의 카테테르를 통해 주입하고, 각 군은 주입 속도 1 ml/hour인 infusion pump (PARAGON[®], I-Flow Corporation, USA)를 사용하여 투여하였으며 수술 종료후 환자는 병실로 이송되었다.

술후 당일, 1일, 2일, 3일에 통증, 소양감, 오심과 구토는 10 cm visual analogue scale(VAS)로, 졸림은 유무로 관찰하였다.

자료의 통계학적 검증은 ONE WAY ANOVA를 이용하였으며, $p < 0.05$ 를 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였으며 모든 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다.

결 과

1) 소양감

수술후 당일에 1군은 3.4 \pm 2.2, 2군은 1.4 \pm 1.1, 3군은 1.5 \pm 1.0으로 1군에 비해 2군과 3군이 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 수술후 첫날에 1군은 2.8 \pm 1.7, 2군은 0.9 \pm 0.7, 3군은 1.1 \pm 0.8로 1군에 비해 2, 3군이 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 수술후 둘째날에 1군은 2.3 \pm 1.8, 2군은 1.0 \pm 0.8, 3군은 0.9 \pm 0.8로 1군에 비해 2, 3군이 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 수술후 세째날에 1군은 2.4 \pm 1.8, 2군은 0.9 \pm 0.7, 3군은 0.9 \pm 0.8로 역시 1군에 비해 2, 3군이 유의하게 낮았다($p < 0.05$) (Fig. 1).

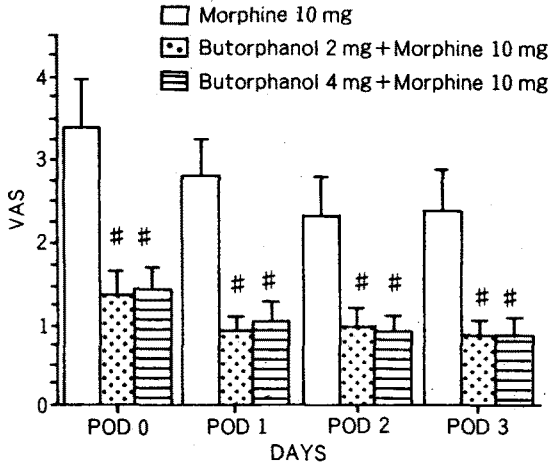


Fig. 1. The comparison of severity of pruritus during postoperative four days. Butorphanol 2mg plus morphine 10 mg group and butorphanol 4 mg plus morphine 10 mg group had been significantly decreased, compared with morphine 10 mg group ($p < 0.05$) during postoperative four days. #: $P < 0.05$ compared with morphine 10 mg group. VAS: visual analogue scale, POD: postoperative day.

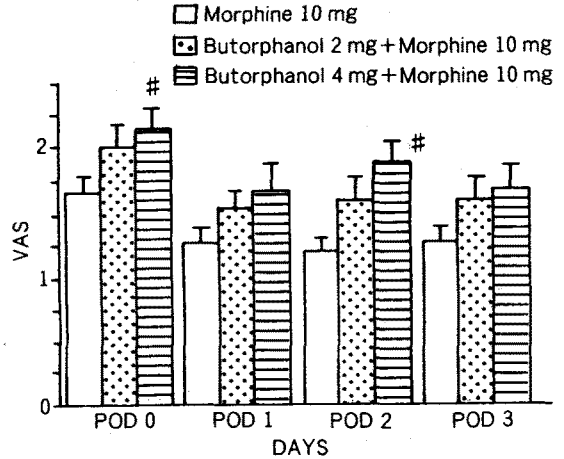


Fig. 3. The comparison of severity of pain during postoperative four days. Butorphanol 4 mg plus morphine 10 mg group had been significantly increased, compared with morphine 10 mg group at POD 0 and POD 2 ($p < 0.05$). #: $p < 0.05$ compared with morphine 10 mg group. VAS: visual analogue scale, POD: postoperative day.

2) 오심과 구토

수술후 전 기간에서 각 군간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

3) 통증

수술후 당일에 1군은 1.7 ± 0.5 , 2군은 2.0 ± 0.7 , 3군은 2.1 ± 0.6 으로 3군이 1군에 비해 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 수술후 둘째날에 1군은 1.2 ± 0.4 , 2군은 1.6 ± 0.6 , 3군은 1.9 ± 0.6 으로 3군이 1군에 비해 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 수술후 첫날과 세째날은 각 군간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

4) 졸림

전신 마취의 영향 때문에 수술후 당일은 관찰 대상에서 제외하였다. 졸림을 호소한 환자는 1군, 2군, 3군이 각각 2.7 ± 0.7 명, 5.3 ± 0.7 명, 10.0 ± 1.0 명으로 나타났다.

고 찰

통증을 감소시키기 위해 경막외 morphine을 주입

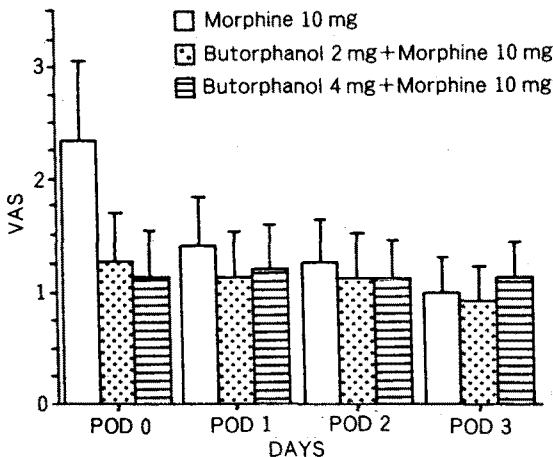


Fig. 2. The comparison of severity of nausea and vomiting during postoperative four days. There are no significant difference among the groups. VAS: visual analogue scale, POD: postoperative day.

하는 방법은 1979년에 척수의 *substantia gelatinosa*에 opioid 수용체가 발견된 이후 1980년대부터 이용되기 시작하여 그 효과적인 진통 작용으로 인하여 지금은 술후 통증을 제거하기 위해 널리 쓰이는 방법이 되어 있다. 그러나 그에 따른 부작용으로 소양감, 오심과 구토, 뇨저류, 지연성 호흡 부전 등은 경막의 morphine 시술의 한 결림돌이 된다. 그중 소양감은 정도의 차이는 있으나 거의 모든 환자에서 호소하고 있고, 제왕절개술을 받은 환자는 그 빈도가 62~93%라고 하였다^{7,8)}.

El-Baz등⁹⁾은 경막의 morphine을 지속적으로 주입하는 방법이 일정량을 한번에 주입하는 방법에 비해 진통 효과의 차이 없이 부작용이 적다고 하였으며, Logas등¹⁰⁾은 경막외강 morphine과 bupivacaine의 혼주가 morphine의 근주 방법보다 제통 효과는 우수하나 부작용의 빈도에 있어서는 차이가 없었다고 하였다. 또한 저농도의 bupivacaine과 morphine의 경막의 혼주시에 morphine의 단독 주입시 보다 더 나은 제통 효과가 있다고 하였다¹¹⁾.

Butorphanol은 1978년에 처음 소개된 mu opioid 수용체 부분 길항제, kappa와 sigma opioid 수용체 작용제로서 mu2 수용체를 차단하여 소양감, 오심과 구토를 약화시킬 수 있으며¹²⁾, mu1 수용체에는 약한 차단을 보인다¹²⁾. 그리고 kappa 수용체에 작용하여 무통과 졸음을 일으키는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

본 연구에서는 morphine 1.2 mg과 0.2% bupivacaine 6 ml 혼합액을 새군 모두에 초기 용량으로 경막의 투여하였고, 유지 용량으로 morphine 2.5 mg/day를 0.1% bupivacaine에 1 ml/hour의 속도로 지속적 투여한 1군과 1군의 용액에 butorphanol 2 mg, 4 mg 첨가한 군을 각각 2군과 3군으로 나누었고, 제통 정도와 부작용의 발현 빈도 그리고 그 정도를 비교하였다.

Wittels등¹⁴⁾과 Lawhorn등¹⁵⁾은 morphine 4 mg 투여군보다 morphine 4 mg과 butorphanol 3 mg 혼주군 비교에서 소양감이 의미있게 감소하였다고 하였다. Ackerman등¹⁶⁾은 경막의 morphine 5 mg이 투여된 환자 60%에서 소양감을 일으킨다고 하였고, 본 연구에서는 1군은 78%, 2군과 3군은 70%의 빈도로 소양감이 발생하였으나, 소양감의 강도는 butor-

phanol이 혼주된 2, 3군에서 1군에 비해 의미있게 감소하였다. 소양감은 아편양 약제를 경막외 혹은 척수강내 투여시 흔히 나타날 수 있으며, 안면부에 호발하나 심하면 전신적으로 나타난다. 원인은 정확히 알려져 있지 않지만 아편양 약제에 의한 histamine유리 때문이라는 가설과, 경막외강의 약제가 척수와 뇌를 직접 자극하여 소양감을 발생시킨다는 설이 있으며^{17,18)}, 또한 아편양 약제의 보존제에 의해서도 소양감을 일으킬 수 있다는 설이 있다^{19,20)}.

Lawhorn등¹⁵⁾은 경막의 morphine 4 mg 투여군의 40%에서 오심에 대한 치료를 받았으나, morphine 4 mg과 butorphanol 3 mg 혼주군에서는 거의 치료를 하지 않았다고 하였다. 그러나 Wittels등¹⁴⁾은 morphine 4 mg 투여군과 morphine 4 mg과 butorphanol 3 mg 혼주군을 비교하여 오심에 대한 통계학적 유의성이 없었다고 하였으며, 본 연구에서도 오심과 구토는 통계학적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

통증은 술후 당일과 이틀째 날에서만 1군에 비해 3군에서 의미있게 증가하였다. 이는 butorphanol이 mu1 수용체를 약하지만 어느 정도 길항함으로써 통증이 증가한 것으로 추측되며, butorphanol 2 mg군 보다는 4 mg군에서 보다 강한 효과를 나타낸 것으로 보여진다. 그러나 경막의 morphine 투여군과 morphine과 butorphanol 혼주군을 비교한 다른 연구들에서는 통증의 정도에 대해 유의한 차이가 없었다는 견해도 있다^{14,15)}. 따라서 경막의 morphine의 진통 작용은 강화되고, 부작용은 경감시키는 butorphanol의 적정량에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 여겨진다.

졸림을 호소한 환자는 1군, 2군, 3군이 각각 2.7±0.7명, 5.3±0.7명, 10.0±1.0명이었으며 전신 마취의 영향 때문에 수술후 당일은 관찰 대상에서 제외하였다. morphine 역시 졸림을 일으키지만 butorphanol 투여 군에서 졸림이 더 많이 나타났으며, 2 mg군 보다는 4 mg군에서 보다 그 효과가 강하게 나타났다. 졸림은 butorphanol의 kappa 수용체 작용에 의한 것으로 생각되어진다²¹⁾. Abboud등⁷⁾은 경막외강 butorphanol 4 mg, 2 mg, 1 mg이 각각 67%, 72%, 48%의 졸림을 일으켰다고 보고하였다. 본 연구에서도 butorphanol을 투여받은 환자중 많은 수에서

졸림으로 인하여 조기보행이 방해되는 것을 관찰할 수 있었다.

이상의 결과로 보아 자궁적출술을 시행한 환자에서 경막외강을 통한 morphine과 butorphanol의 혼주는 morphine에 의한 소양감의 강도를 줄여 주었고, morphine 10 mg과 butorphanol 4 mg 혼주군에서는 morphine 10 mg군에 비해 수술후 당일과 2일째 날에 일시적으로 통증이 증가하는 양상을 보여, morphine 10 mg과 butorphanol 2 mg의 혼주가 소양감의 강도를 감소시키고 제통에도 영향을 주지 않는 술후 통증 경감법이라고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 하한수, 박영철, 김해규, 백승완, 정규섭. 경막외 물품 단독 투여와 국소마취제 혼주가 술후 진통 효과에 미치는 영향. 대한통증학회지 1994; 7: 188-92.
- 2) 조병진, 윤영준, 진상호. Baxter를 이용한 morphine과 bupivacaine의 지속적인 경막외 투여가 술후 제통 효과에 대한 임상적 고찰. 대한통증학회지 1994; 7: 193-8.
- 3) Akerman B, Arwestrom E, Post C. Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg* 1988; 67: 943-8.
- 4) Hjortso N-C, Lund C, Mogensen T. Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. *Anesth Analg* 1986; 65: 1033-6.
- 5) Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient-controlled analgesia following cesarean section: A comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 1988; 68: 444-8.
- 6) Harrison DM, Sinatra R, Morgese L, Chung JH. Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for post-cesarean section pain relief. *Anesthesiology* 1988; 68: 454-7.
- 7) Abboud TK, Moore M, Zhu J. Epidural butorphanol or morphine for the relief of post-cesarean section pain: Ventilatory response to carbon dioxide. *Anesth Analg* 1987; 66: 887-93.
- 8) Writer WDR, Hurtig JB, Edelist G. Epidural morphine prophylaxis of postoperative pain: Report of a double-blind multicenter study. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 330-8.
- 9) El-Baz N, Faber LP, Jensik RJ. Continuous epidural infusion of morphine for treatment of pain after thoracic surgery: A new technique. *Anesth Analg* 1984; 63: 757-64.
- 10) Logas WG, El-Baz N, El-Ganzouri A, Cullen M. Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy: A randomized prospective study. *Anesthesiology* 1987; 67: 787-91.
- 11) Yaksh TL. Opioid receptor systems and the endorphines: A review of their spinal organization. *J Neurosurg* 1987; 67: 157-76.
- 12) Pasternak GW. Multiple morphine and enkephaline receptors and the relief of pain. *JAMA* 1988; 259: 1362-7.
- 13) American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug information* 95. 1995; 1403-5.
- 14) Wittels B, Glosten B, Faure EAM, Moawad AH, Ismail M, Hibbard J, et al. Opioid antagonist adjuncts to epidural morphine for postcesarean analgesia: Maternal outcome. *Anesth Analg* 1993; 77: 925-32.
- 15) Lawhorn CD, McNitt JD, Fibuch EE, Joyce JT, Leadley RJ. Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1991; 72: 53-7.
- 16) Ackerman WE, Juneja MM, Kaczorowski DM, Colclough GW. A comparison of the incidence of pruritus following epidural opioid administration in the parturient. *Can J Anesth* 1989; 36: 388-91.
- 17) Belcher G, Ryall RW. Differential excitatory and inhibitory effects of opiates on non-nociceptive and nociceptive neurons in the spinal cord of the cat. *Brain Res* 1978; 145: 303-14.
- 18) Koenigstein H. Experimental study of itch stimuli in the animal. *Arch Dermatol Syphi* 1948; 57: 828-49.
- 19) Reiz S, Ahling J, Ahrenfeldt B, Andersson M, Andersson S. Epidural morphine for postoperative pain relief. *Acta Anesthesiol Scand* 1981; 25: 111-4.
- 20) Reiz S, Westberg M. Side-effects of epidural morphine. *Lancet* 1980; 1: 203-4.
- 21) Vogelsang J, Hayes SR. Butorphanol tartrate (Stadol®): A review. *Journal of Post Anesthesia Nursing* 1991; 6: 129-35.