

경막외 Morphine 투여시 생기는 소양증에 대한 Propofol과 Naloxone의 효과 비교

포천 중문 의과대학 마취과학교실

박 정 현 · 정 현 정

= Abstract =

Treatment of Epidural-Morphine-Induced Pruritus: Propofol Versus Naloxone

Chung Hyun Park, M.D. and Jung Hyun Jung, M.D.

Department of Anesthesiology, Pochon CHA University College of Medicine, Pochon, Korea

Background: Pruritus is the most frequent undesirable symptom associated with epidural morphine. It is unpleasant and often difficult to treat. Naloxone is presently the drug of first choice for treating this symptom. Naloxone however decrease the pain threshold in some cases. Recently it was reported subhypnotic doses of propofol were efficient in relieving epidural-morphine-induced pruritus(EMIP).

In a prospective, randomized, double-blinded clinical trial, we compared the efficacy of propofol and naloxone for treatment of EMIP.

Methods: Forty patients with EMIP were allocated to receive either 20 mg propofol, or 1.5 μ g/kg naloxone intravenously. Pruritus and level of postoperative pain were assessed after 5 min, using pruritus rating scale and visual analogue scale.

Results: The overall success rate in treating pruritus was similar in both groups (propofol 70% vs naloxone 65%). Twenty-five percent of the patients in the naloxone group had an increase in the level of postoperative pain versus none in the propofol group(P=0.018).

Conclusions: These results suggest propofol and naloxone are equally effective in treating EMIP. However, the level of postoperative pain is significantly reduced when treated with propofol.

Key Words: Analgesics: morphine. Anesthetics, intravenous: propofol. Antagonist, narcotics: naloxone. Complications: pruritus

서 론

술후 통증관리에 경막외나 척수강내 morphine의 사용은 너무나 보편화되었으며, 다른 방법보다 우수성이 입증되었으나¹⁻³⁾, 합병증중의 하나인 소양증은 morphine이 다른 아편양제제보다 더 많이 유발한다고 보고되고있다⁴⁾. 이 소양증은 경구로 투여된 morphine에 의한 소양증과는 달리 histamine(H1) 차단제

에 잘 반응하지 않고, 다른 고식적 방법으로도 잘 치료되지 않는다⁵⁾. 현재까지는 naloxone이 소양증의 예방⁶⁾ 및 치료⁷⁾에 효과적인 약물로 알려져 있으나, 진통작용 역시 감소시킬 수도 있다는 것이 문제점이다^{8,9)}. Borgeat 등은 1991년에 propofol이 과연 경막외 morphine 투여후 발생하는 소양증에 유효한가하는 의문을 제기한 후¹⁰⁾ 1992년에는 propofol과 위약(placebo) 투여실험에서 그 유용성을 입증하였다¹¹⁾. 이에 본 저자들은 경막외 morphine 투여후 소양증이

발생한 환자에서 propofol과 기존의 치료약물인 naloxone을 투여하여 항소양 효과의 지속시간 및 술 후 진통 작용에 미치는 영향을 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

본 실험에 동의한 ASA 1급 또는 2급에 해당하는 산모 73명을 대상으로 하였다. 산모는 모두 경막외 마취로 제왕절개술을 시행받았고, 술후 진통을 위해 경막외로 morphine을 투여받았다. 수술전 소양증이 있던 경우나, 소양증과 관계된 질병이 있는 경우, propofol과 naloxone에 대한 알러지가 있는 경우, 협심증 및 고혈압이 있는 경우는 실험대상에서 제외되었다. 산모의 생리학적 특성은 Table 1과 같다.

마취 전투약은 하지 않았으며, 수술실 도착즉시 하트만 용액을 500 ml 주입하였다. 산모를 좌 측과 위로하여 요추에 17G Tuohy 바늘로 저항소실법을 이용하여 경막외강에 20G의 카테터를 거치하였다. 환자를 바로눕힌후 2% lidocaine 20 ml, 산모의 신장에 따라 0.5% bupivacaine 2~4 ml, fetanyl 50 µg을 카테터를 통해 투여하였다. 모든 환자에서 수술이 끝날때 morphine 3 mg을 증류수 3 ml에 희석하여 bolus로 투여하였으며 지속적 주입기(Two day infusor®, Baxter healthcare cooperation, USA)에 morphine 8 mg과 생리적 식염수 100 ml를 섞어 카테터에 연결하여 하루에 morphine이 4 mg씩을 투여하였다. 이후 실험이 끝날 때까지 어떠한 정맥용 아편양제제도 사용하지 않았다. 환자가 호소하는 소양감의 정도는 전혀 가렵지 않은 경우를 1점, 참을 수 없이 심하게 가려운 경우를 5점으로 하여 5단계로 나눈 5 point pruritus rating scale(PRS)로 평가하였다(Table 2). Morphine투여후 처음 24시간내에 PRS가 3점이상인

산모를 무작위로 두군으로 나누고, 이중맹검법을 사용하여 propofol 20 mg이나 1.5 µg/Kg의 naloxone을 각각 정맥으로 투여하였다. 5분후 PRS를 다시 평가하여 2점 이상 감소한 경우를 효과가 있는 경우로 하였으며, 효과가 있는 경우 다시 소양감이 나타날 때까지의 시간을 측정하였다. Propofol투여후 4 point sedation rating scale (SRS)(Table 3)을 이용하여 propofol에 의한 진정정도를 평가하였으며, 진통작용의 변화여부를 약물투여후 5분후 visual analogue scale(VAS)로 평가하였다. 또한 약물투여 전후의 혈압 및 맥박의 변화를 측정하였다. 모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 각 군간의 비교는 independent t-test와 Mann-Whitney U-test를 이용하였으며, 각 군내에서의 비교는 paired t-test를 이용하였다.

결 과

73명의 산모에서 PRS는 3점 이상인 경우가 40명(54%)으로 이중 3점이 29명, 4점이 9명, 5점이 2명이었다. 소양증은 morphine 투여후 1시간 15분에서 12시간사이에 나타나기 시작했으며 이중 5시간이내가 27명(67%)으로 가장 많았으며 소양증이 나타난 부위는 안면이 29명(72%)로 가장 많았다. 이들 40명을 무작위로 20명씩 propofol투여군과 naloxone투여

Table 2. Pruritus Rating Scale

1. No(or disappearance of)pruritus.
2. Pruritus without itching and scratching; treatment not necessary.
3. Pruritus with itching; treatment desirable.
4. Severe pruritus and itching; treatment necessary.
5. Intractable pruritus and itching.

Table 1. Demographic Data

	Propofol group	Naloxone group
Number of patients	20	20
Age(yrs)	31.1± 4.5	32.8±4.4
weight(kg)	61.7±10.8	61.4±8.3
Height(cm)	158.7± 3.2	157.4±4.1

All values are mean±SD.

Table 3. Sedation Rating Scale

1. Patient full awake.
2. Patient somnolent; response to call.
3. Patient somnolent; no response to call; response to verbal stimulation.
4. Patient asleep; response to painful stimulation.

군으로 나누었으며 각 군의 특성은 Table 1과 같다.

항소양효과는 propofol군이 14명(70%), naloxone군이 13명(65%)으로 propofol군이 약간 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 항소양작용 지속기간은 propofol이 169.9±146.5분, naloxone이 114.1±125.4분으로 propofol군이 길었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 4). 약물 투여전 VAS는 propofol군과 naloxone군이 비슷하였으나, 약물 투여후 propofol군에서는 변화가 없는 반면, naloxone군에서는 5명

(25%)에서 VAS의 증가를 보였다(P=0.018). SRS는 두군 모두 1점을 보였으나, propofol군에서 5명(25%)의 환자가 약물주입시 약간의 어지러움을 호소하였는데, 약 1분후에는 사라졌다(Table 5). 약물주입 전후의 혈압의 변화는 두군 모두에서 관찰되지 않았으나, 맥박은 naloxone군에서 통계적으로 유의하게 증가되었다(P<0.01, Table 6).

고 찰

술후 통증조절을 위해 사용되는 경막의 opioid의 투여는 그 효과는 우수하나 오심 및 구토, 소양증, 뇨저류, 호흡억제등의 합병증이 발생할 수있으며¹⁻³⁾, 이중 소양증은 치명적이지는 않지만 발생빈도가 높으며, 환자들에게 많은 불편감을 줄 수 있다. Morphine에 의한 소양증의 정확한 원인에 대해서는 아직 알려진 바가 없지만¹²⁾ 지주막하나 경막외로 투여하는 경우에^{13,14)}, 또한 다른 opioid보다는 morphine을 투여하는 경우에 더 높은 소양증의 빈도를 보인다고 보고되고 있으며⁴⁾, histamine(H1)길항제는 morphine이 경구투여된 경우에는 효과가 있지만 경막외로 투여된 경우에는 소용이 없다고 알려져 있다⁵⁾. 현재 가장 널리 쓰이는 치료제는 순수한 morphine 수용체 길항제인 naloxone이지만 이는 morphine의 진통작용을 감소시킬 수있어 사용에 제한이 되고있다. 한편, 척수의 posterial horn에 대한 morphine의 작용을 차단하는 propofol이 항소양작용이 우수하면서도 진통작용에 영향이 없다는 장점 때문에 많이 연구되고 있다.

본 연구에서는 propofol과 naloxone의 항소양효과, 항소양효과의 지속시간 및 진통작용에 미치는 영향

Table 4. Comparisons of Effect

	Propofol group	Naloxone group
Success Rate(%)	70%	65%
(number of pateints)	(14/20)	(13/20)
Duration of Effect(min)	169.9±146.6	114.2±125.4

All values are mean ± SD.

Table 5. Changes of VAS and SRS

	Propofol group	Naloxone group
Change of VAS more than 2	0 (0%)	5 (25%)*
Change of SRS more than 1	0 (0%)	0 (0%)
Dizziness	5 (25%)*	0 (0%)
Hallucination	0 (0%)	0 (0%)
Change of mood	0 (0%)	0 (0%)

All values are number of patients(%). VAS; visual analogue scale, SRS; sedation rating scale, *p<0.05

Table 6. Hemodynamic Changes

	Propofol group		Naloxone group	
	before	after	before	after
Systolic Blood Pressure(mmHg)	118.5±15.7	119.5±14.1	111.0±15.0	111.5±12.7
Diastolic Blood Pressure(mmHg)	74.4±13.8	73.9±11.9	68.0±11.9	67.5±9.1
Heart Rate(beat/min)	75.8±7.9	76.9±9.4	73.7±7.6	76.7±7.6*

All values are mean ± SD. *,p<0.01

을 비교해 보고자한 결과 항소양효과는 각각 70%, 65%였으며, 항소양효과의 지속시간은 169.9 ± 146.5 분, 114.5 ± 125.4 분이었고, propofol은 진통작용에 영향이 없었던 반면, naloxone은 25%의 환자에서 통증이 증가함을 관찰하였다. 소양증의 기전은 아직 확실히 규명되어 있지 않으나, 가장 신빙성있는 가설은 높아진 morphine의 농도가 척수에 국소적인 흥분작용 (excitatory effect)을 일으키기 때문이라고 하며, 척수의 posterior horn의 nonnociceptive neuron에 facilitatory action을 하는 것으로 보인다는 것이다¹⁵⁾. Propofol은 다른 전신마취제와는 달리 dorsal horn과 ventral horn에 뚜렷한 억제작용을 보이는 약제로¹⁶⁾ naloxone이 주로 central enkephalinergic transmission을 차단하여 항소양작용을 보이는 것¹²⁾과는 대조적으로 morphine의 posterial horn에 대한 작용을 차단함으로써 소양증을 억제하는 것으로 추측되고 있다¹¹⁾. 그러나 정확한 전달경로와 기전에 대해서는 보다 많은 연구가 진행되어야 할 것이다. 경막의 morphine 투여후 나타나는 소양증의 발생빈도는 연구자마다 다양하며, 제왕절개술을 시행받은 산모에서의 소양증의 발생 빈도는 다른 수술을 받은 환자에서 보다 높다고 보고되어 있는데¹⁷⁾ 산모를 대상으로 한 경우, 김동희등이 3 mg의 morphine을 한번 투여받은 경우에서 55%¹⁸⁾, Harrison등이 72%¹⁹⁾라고 보고하였으며, 본 연구에서는 54%의 빈도를 보였다. 또한 Fuller등은 4880명의 산모를 대상으로 한 연구에서 경막외로 투여된 morphine의 용량이 많을수록 소양증의 발생빈도가 증가한다는 보고를 하였다²⁰⁾. 소양증이 나타나기 시작하는 시간도 연구마다 차이를 보이는데, Saiach등²¹⁾은 평균 4.2~5.3시간, 김동희등¹⁸⁾은 4시간 정도로 본 연구에서의 4.5시간과 비슷한 보고를 하였으며, 이등은 5~10시간 사이에 69.8%의 환자가 소양증을 호소하였으며 8시간 정도 경과후가 가장 많았다고 보고하였다²²⁾.

Propofol은 마취유도나 유지에 사용되는 정맥마취제로 높은 지질용해도를 가지고 있어, 작용시간이 빠르고 2~8분 정도의 짧은 반감기를 가지고 있어, 각성이 빨라 점점 사용이 늘고 있는 약제이다. 1991년 Borgeat등은 경막외나 척수강내로 morphine주입 후 소양증이 나타난 환자에서 저최면 용량의 propofol이 항소양효과를 보이는 것을 발견하고¹⁰⁾, 1992년에는 propofol과 위약의 비교실험에서 그 유용성을

입증하였다¹¹⁾. Propofol의 치료율은 보고마다 약간씩의 차이를 보이는데, 1992년 Borgeat의 연구에서는 10 mg투여시 84%였으며¹¹⁾, 1994년 Saiach의 연구에서는 첫 10 mg투여시 55%, 5분이 경과하여도 효과가 없는 경우 다시 10 mg을 반복투여시 80%로 증가했다고 보고하였으며²¹⁾, 1997년 이등은 10mg 투여시 75%였다고 보고하였다²²⁾. 또한 1994년에는 Saiach가 propofol과 naloxone의 효과를 비교하였는데, propofol (10+10 mg)이 naloxone (2.0+2.0 μ g/kg)과 (각각 80%) 비슷한 정도의 항소양작용이 있으면서도 진통작용에는 영향이 없었다고 보고하였다²¹⁾. 본 연구에서는 Saiach등이 10 mg씩 두번까지 투여했던 용량에 근거하여 propofol 20 mg을 투여하였으며, naloxone의 경우 2.0 μ g/kg의 용량에서 45%의 환자가 통증의 증가를 호소하였다는 결과에 근거하여 진통작용 유지를 위해 이보다 적은 용량인 1.5 μ g/kg을 투여한 결과, propofol(20 mg)의 치료율이 70%, naloxone (1.5 μ g/kg)의 치료율이 65%로 비슷했으며, propofol의 경우 통증의 증가를 보인 예는 한 예도 없었다.

그러나 투여용량과 투여방법에 따른 효과에 대해서는 보다 연구가 되어야 할 것으로 생각된다. 현재 치료제로 널리 쓰이는 naloxone은 propofol과는 달리 morphine과 같은 수용체에 작용하는 길항제로 μ 수용체에 높은 친화력을 갖는 반면에 진통작용에 관여하는 κ 수용체에는 친화력이 낮으므로 적절한 용량을 쓰는 경우 진통작용을 유지시킬 수 있다²³⁾. 그러나 어느정도가 진통작용을 유지하면서 합병증만을 치료하는 적절한 용량인지는 많은 대조적인 보고들이 있다. Saiach등은 2 μ g/kg의 naloxone을 투여 후 소양증은 호전되었으나 45%의 환자에서 통증이 증가한다는 보고를 하였으며²¹⁾, Gowan등은 0.1 mg/kg의 경막외 morphine을 투여받은 환자에서 bolus로 2.0 μ g/kg, 4.0 μ g/kg의 naloxone을 투여후 각각 2.0 μ g/kg/hr, 4.0 μ g/kg/hr로 지속주입한 결과 진통작용만 감소하였고, morphine의 부작용에 대한 예방적 효과는 없었다고 보고하였다⁹⁾. 반면에 Dailey등은 산과환자에서 bolus로 5 μ g/kg를 주입후 7 μ g/kg/hr로 지속주입하였는데, 진통작용에 영향없이 우수한 항소양작용을 얻었다고 보고하였으며²⁴⁾ Penning등도 제왕절개술을 시행받은 환자에서 2~3 μ g/kg/hr로 naloxone을 지속주입한 결과 각각 우수한 진통효과

를 유지하면서 소양증을 예방하였다고 보고하였다⁷⁾.

한편 Rawal 등은 naloxone 0.2 mg을 bolus로 투여후 5 μ g/kg/hr의 속도로 주입한 결과 진통작용에 영향 없이 호흡억제 작용은 감소시킬 수 있었으나, 소양증에는 효과가 없었다고 보고하였다⁸⁾. 본 연구에서는 진통작용억제를 최소화 하기위해, 1.5 μ g/kg의 naloxone을 1회만 투여하여 65%의 환자에서 소양증에 효과가 있었는데, 대부분의 연구에서 naloxone을 bolus로 투여후 지속적인 투여를 계속하였기 때문에 효과를 비교하기가 용이하지 않으나, Saiach의 경우 2.0 μ g/kg를 1회 투여하였을 때 55%에서 항소양효과가 있었다고 했으며, 1회 투여에 반응이 없는 경우 동량의 naloxone을 반복투여하여 80%의 치료율을 얻었다고 보고하였다²¹⁾. 진통작용 억제에 있어서는 Saiach가 보고한 바에 따르면 45%에서 통증의 증가를 보인 반면, 본 연구에서는 이보다 낮은 25%를 보였다. 이는 본 연구에서 naloxone의 용량이 적었던 이유도 있겠지만, 하복부 수술이라는 점과 응급수술을 시행받았던 산과환자의 경우 술전 진통증에 의해 통증의 역치가 높아져 있는 상태라는 점이 작용한 결과라고 사료된다. 실제로 Saiach 등²¹⁾은 같은 보고에서 연구대상인 일반외과, 산부인과, 흉부외과, 정형외과 환자중에서 산부인과 환자들이 다른 과 환자보다 naloxone투여후 통증이 증가하는 정도가 낮았다고 하였다. Propofol의 항소양효과 지속시간은 169.9 \pm 146.5분으로 약물자체의 작용시간보다 훨씬 길게 나타났는데, 이등²²⁾의 155 \pm 69.4분, Borgeat¹¹⁾의 3시간에서 6시간과 비슷하였다. Naloxone의 경우는 지속주입한 경우가 많아서 항소양효과의 지속시간에 대한 언급은 없으나, 본 연구에서는 114.1 \pm 125.4분으로 naloxone의 종말반감기인 1~2시간²³⁾과 비슷하며, propofol보다는 짧은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 결론적으로 저자들은 저최면용량의 propofol (20 mg) 정주가 naloxone(1.5 μ g/kg)와 유사하게 경막외 morphine투여후 생기는 소양증에 효과가 있으며, propofol의 항소양효과 지속시간 역시 naloxone과 비슷한 한편, 진통작용에는 전혀 영향이 없음을 관찰하였다.

참 고 문 헌

- 1) Rawal N, Sjostrand U, Dahlstrom B, Nydahl PA, Ostelius J: Epidural morphine for postoperative pain relief: a comparative study with intramuscular narcotic and intercostal nerve block. *Anesth Analg* 1982; 61: 93-8.
- 2) Martin R, Salbaing J, Blaise G, Tetrault JP, Tetrault L: Epidural morphine for postoperative pain relief: a dose response curve. *Anesthesiology* 1982; 56: 423-6.
- 3) Rawal N, Sjostrand U, Christoffersson E, Dahlstrom B, Arville A, Rydman H: Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Analg* 1984; 63: 583-92.
- 4) Ackermann WE, Juneja MM, Kaczorowski DM, Colclough GW: A comparison of the incidence of pruritus following epidural opioid administration in the parturient. *Can J Anaesth* 1989; 36: 388-91.
- 5) Kraus L, Shuster S: Mechanism of action of anti-pruritic drugs. *Br Med J* 1983; 287: 1199-200.
- 6) Davis GG, From R: A blinded study using nalbuphine for prevention of pruritus induced by epidural fentanyl. *Anesthesiology* 1988; 69: 763-5.
- 7) Penning JP, Samson B, Baxter AD: Reversal of epidural morphine induced respiratory depression and pruritus with nalbuphine. *Can J Anaesth* 1988; 35: 599-604.
- 8) Rawal N, Schott U, Dahlstrom B: Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. *Anesthesiology* 1986; 64: 194-201.
- 9) Gowan JD, Hurtig JB, Fraser RA: Naloxone infusion after epidural morphine: effects on incidence of postoperative side-effects and quality of analgesia. *Can J Anaesth* 1988; 35: 143-8.
- 10) Borgeat A, Saiah M, Rifat K: Does propofol relieve epidural or subarachnoid morphine-induced pruritus? (letter). *Reg Anesth* 1991; 16: 245.
- 11) Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Rifat K: Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1992; 76: 510-2.
- 12) Scott PV, Fischer HBJ: Spinal opiate analgesia and facial pruritus: a neural theory. *Postgrad Med J* 1982; 58: 531-5.
- 13) Abboud TK, Dror A, Mosaad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F, et al: Minidose intrathecal morphine for the relief of post-cesarean section pain: Safety, efficacy and ventilatory response to carbon dioxide. *Anesth Analg* 1988; 67: 137-43.

- 14) Writer WDR, Hurtig JB, Edelist G, Evans D, Fox FS, Needs RE, et al: Epidural morphine prophylaxis of postoperative pain: Report of a double-blind multi-centre study. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 330-8.
- 15) 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.
- 16) Cavazzuti M, Porro CA, Barbieri A, Galetti A: Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 66: 490-5.
- 17) Kotelko DM, Dailey PA, Snider SM, Rosen MA, Hughes SC, Brizgys RV. Epidural morphine analgesia after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 409-13.
- 18) 김동희, 김영도, 이상철: 경막외 모르핀의 진통효과는 투여용적과 무관하다. *대한마취과학회지* 1996; 30: 217-23.
- 19) 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.
- 20) Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L: Epidural morphine for analgesia after cesarean section: A report of 4880 patients. *Can J Anaesth* 1990; 37: 636-40.
- 21) Saiach M, Borgeat A, Wilder-Smith OH: Epidural-morphine-induced pruritus: propofol versus naloxone. *Anesth Analg* 1994; 78: 1110-3.
- 22) 이미경, 임상호, 이인호, 윤석민, 최영석: Propofol이 경막외 Morphine투여에 의한 소양증에 미치는 영향: 대한마취과학회지 1997; 32: 423-6.
- 23) Hensel JJ, Albrecht RF, Meletich DJ: The reversal of morphine mediated respiratory depression but not analgesia in rats(abstract). 1983; 59: A195.
- 24) Dailey PA, Brookshire L, Snider SM: The effects of naloxone associated with the intrathecal use of morphine in labor. *Anesth Analg* 1985; 64: 658-66.
- 25) Hahn EF, Lahita M, Kreek MJ, Duma C, Inturrisi CE: Naloxone radioimmunoassay: an improved antiserum. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35: 833-6.