

위절제술 후 경막외 자가통증조절 시
Ropivacaine에 첨가된 Sufentanil과
Morphine의 효과 비교

연세대학교 대학원
의 학 과
김 원 주

위절제술 후 경막외 자가통증조절 시
Ropivacaine에 첨가된 Sufentanil과
Morphine의 효과 비교

연세대학교 대학원
의 학 과
김 원 주

위절제술 후 경막외 자가통증조절 시
Ropivacaine에 첨가된 Sufentanil과
Morphine의 효과 비교

지도교수 이 윤 우

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2004년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

김 원 주

김원주의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2004년 12월 일

감사의 글

이 논문을 준비하고 마무리하는 과정까지 항상 아낌없는 가르침을 베푸신 이윤우 교수님, 윤덕미 교수님, 김승민 교수님께 진심으로 감사드립니다. 바쁘신 와중에도 어려울 때마다 많은 도움과 가르침을 주신 윤경봉 교수님, 이성진 선생님께도 이 자리를 빌어 감사드립니다. 또한 마취통증 의학과 교수님들과 동료 강사 여러분들, 의국원들의 부단한 격려와 협조에 깊이 감사드립니다.

마지막으로 몸은 떨어져 있지만 항상 변함없는 사랑과 성원을 보내주시는 부모님, 장인장모님 그리고 사랑하는 아내 지현에게 그동안 못 다한 사랑과 고마움을 전합니다.

저자 올림

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 방법	5
1. 대상	5
2. 방법	6
III. 결과	8
IV. 고찰	12
V. 결론	18
참고문헌	19
영문요약	23

그림 차례

Fig. 1. Comparison of changes of VAS for pain score at rest after gastrectomy for sufentanil 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infusion group, sufentanil 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infusion group and morphine 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infusion group9

Fig. 2. Comparison of changes of VAS for pain score at cough after gastrectomy for sufentanil 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infusion group, sufentanil 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infusion group and morphine 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infusion group 10

표 차례

Table 1. Demographic data of the patients	8
Table 2. Changes of forced vital capacity before and after gastrectomy	1
Table 3. Numbers of patients with side effects receiving sufentanil or morphine combined with ropivacaine	11

국문 요약

위절제술 후 경막외 자가통증조절 시 Ropivacaine에 첨가된

Sufentanil과 Morphine의 효과 비교

수술 후 통증은 인체의 생리적 기능을 변화시키며 특히 위절제술과 같은 상복부 수술에 의한 통증은 심각한 호흡기계 합병증을 유발할 수 있으므로 수술 후 통증을 조기에 차단하여 정상기능의 장애를 최소화하여야 한다.

본 연구는 위절제술을 시행 받는 환자를 대상으로 ropivacaine과 혼합하여 지용성 아편양 제제인 sufentanil 또는 수용성 아편양 제제인 morphine을 경막외강에 지속적으로 투입하여 두 약제의 진통효과 및 부작용을 비교하고 sufentanil의 농도를 다르게 주입함으로써 부작용을 최소화하면서 충분한 진통효과를 얻을 수 있는 sufentanil의 적정 용량을 알아보려고 하였다.

모든 환자는 수술 전 강제 폐활량(forced vital capacity; FVC)을 측정하였고 제 7-8 또는 8-9 흉추 간에서 방정중점근법으로 경막외강에 카테터를 삽입하여 머리 쪽으로 5 cm 올린 후 고정하였다. 환자를 임의로 세 군(S1, S2, M군)으로 나누어 수술 전 부하(loading) 용량으로 0.375% ropivacaine 6 ml와 혼합하여 S1, S2군은 sufentanil 20 µg, M군은 morphine 2 mg을 카테터로 투여하였다. Propofol 2 mg/kg, rocuronium 0.9 mg/kg를 정맥 주사하여 마취유도 후 기관내 삽관 하에 전신 마취로 유지하였다. 수술 종료 후 ropivacaine 0.15%와 혼합하여 S1군은 sufentanil 0.5 µg/ml, S2군은 sufentanil 1.0 µg/ml, M군은 morphine 32 µg/ml의 농도가 되도록 약물을 생리 식염수와 혼합하여 총 250 ml를 자가통증조절장치에 연결하여 주입하기 시작하였다. 자가통증조절장치의 설정은 일회 주입량 4 ml, 기저주입 속도 4 ml/hour, 잠금간격 20 분으로 하였

다.

마취 각성 직후, 수술 후 6, 12, 24, 48 시간 후 통증 정도를 시각아날로그 척도(visual analog scale; VAS)로 휴식 시 및 기침 시 측정하였고, 호흡저하, 구역, 구토, 가려움증, 진정, 저림, 저혈압 등의 부작용 발생 빈도를 기록하였다. 또한 수술 후 6, 24, 48 시간의 강제폐활량을 측정하였으며 자가통증조절장치의 약물이 모두 주입된 후 카테터를 제거하였다.

휴식 시 통증 정도는 세군 모두 각 시점에서 VAS 3-4 이하로 적절한 통증조절이 되는 양상을 보였으나 각 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다

기침 시 통증 정도는 세 군 모두 각 시점에서 VAS 5-6 이하로 조절되는 양상을 보였지만 역시 각 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

강제 폐활량은 세 군 모두 수술 전보다 크게 감소하였다가 시간이 지날수록 회복되는 양상을 보였으며 각 시점에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

부작용의 발생 빈도는 M군에서 S1, S2군보다 높았으며 특히 가려움증과 진정이 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다($P < 0.05$). S2군이 S1군에 비하여 빈도가 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

결론적으로 위절제술을 시행 받는 환자의 술 후 통증관리를 위하여 0.15% ropivacaine과 혼합하여 sufentanil을 투여할 경우 morphine과 비슷한 진통효과를 나타내며 부작용, 특히 가려움증과 진정의 발생빈도가 적고, 적절한 투여용량은 20 μg 부하 후 기저주입속도 2 $\mu\text{g}/\text{hour}$, 자가조절 일회주입량 2 $\mu\text{g}/4 \text{ ml}$, 잠금시간 20분임을 알 수 있었다.

핵심되는 말: 경막외 자가통증조절장치, 위절제술, morphine, ropivacaine, sufentanil

위절제술 후 경막외 자가통증조절 시 Ropivacaine에 첨가된 Sufentanil과 Morphine의 효과 비교

< 지도교수 이윤우 >

연세대학교 대학원 의학과

김 원 주

I . 서론

모든 수술 환자에서 술 후 통증이 나타나는데 술 후 통증은 호흡기계 및 소화, 비뇨기계의 활동을 억제시키고 여러 가지 호르몬 변화를 유발하여 인체의 생리적 기능을 변화시키므로 조기에 통증치료를 시행하여 이러한 정상기능의 장애를 최소화하여야 한다. 특히 위절제술과 같은 상복부 수술 후에는 그 통증의 정도가 심하여 흉곽의 운동이 제한되고 분비물 제거기능이 억제되어 무기폐, 폐렴, 호흡부전 등의 심각한 호흡기계 합병증도 올 수 있다.¹

이러한 합병증을 최소화하고 환자의 정상기능을 조기에 회복시키기 위하여 여러 가지 방법이 사용되어 왔는데 전통적으로는 경구 또는 근주, 정주에 의한 진통제의 투여를 시행하였으나 만족할만한 통증치료가 되지 않아 최근에는 새로운 기술, 즉 자가통증조절장치(patient controlled analgesia;

PCA)에 의한 지속적 경막외 차단(patient controlled epidural analgesia; PCEA)이나 정주(IV PCA), 지속적인 국소마취 등이 효과적으로 사용되고 있다.² PCEA는 경막외강에 카테터를 삽입하여 지속적으로 약물을 주입하는 방법으로 주로 국소마취제와 아편양 제제를 병용 투여하는 방법이 사용된다. 전통적으로 bupivacaine과 morphine을 혼합하여 사용해 왔으나 국소마취제의 전신독성과 morphine의 부작용이 문제가 되어 최근에는 국소마취제로서 ropivacaine, 수용성 아편양 제제보다는 지용성 아편양 제제, 예를 들면 fentanyl이나 alfentanil, sufentanil 등의 사용이 증가하는 추세이다. Ropivacaine은 bupivacaine과 작용시간이 비슷하며 운동신경 차단이 적고^{3,4} 심근 억제효과 등 전신독성이 적다.^{5,6} Sufentanil은 아편양 수용체에 대한 강한 작용제로 지용성이 강하며 경막외로 안전하게 투여할 수 있다.

본 연구에서는 위절제술 후 통증 치료를 위해 경막외강으로 ropivacaine과 혼합하여 지용성 아편양 제제인 sufentanil을 사용할 경우 수용성 아편양 제제인 morphine과 진통효과 및 부작용을 비교하여 보고 나아가 sufentanil 경막외 투여의 임상적용 실효성과 그때의 적절한 용량을 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

계획수술로서 위전, 또는 위아전절제술을 시행 받는 20세 이상의 환자로써 미국마취과학회 신체등급(ASA physical status) I 또는 II에 해당하는 환자를 대상으로 하였다. 수술 후 PCEA를 원하며 시술 방법과 합병증 등을 설명하고 이에 동의한 환자 75 명이 포함되었다. 출혈성 경향이 있는 환자, 천자부위에 염증이 있거나 심한 요통 환자, 마약 복용 환자는 연구대상에서 제외하였다. 무작위로 네 군으로 나누어 C군은 대조군으로 0.15% ropivacaine 단독 투여군, S1군은 0.15% ropivacaine + sufentanil 0.5 μ g/ml, S2군은 0.15% ropivacaine + sufentanil 1.0 μ g/ml, M군은 0.15% ropivacaine + morphine 32 μ g/ml로 하였다.

대조군(C군)으로 10 레에서 ropivacaine 단독 투여를 시행 한 결과 전 레에서 휴식시의 통증정도가 시각아날로그척도(visual analogue scale; VAS) 5/10 이상으로 더 이상의 연구를 진행 할 수 없었다. 따라서 C군을 연구대상에서 제외하였고, M군을 대조군으로 S1, S2군을 실험군으로 변경하여 비교 연구하였다.

2. 방법

수술 전 방문 시 대상이 되는 환자에게 본 연구의 취지와 약제 선정 및 연구 방법을 설명한 후 동의를 얻었다. VAS에 대해 설명하고 이를 이해하고 기억하도록 하였다. VAS는 통증이 전혀 없는 상태를 0, 가장 통증이 심한 상태를 10으로 하여 10 cm 직선에 자신이 직접 표시하도록 하였다. 폐활량측정기(spirometer)를 이용하여 강제 폐활량(forced vital capacity)의 측정방법을 교육시킨 후 측정하여 수술 전 기준치로 삼았다. 또한 환자에게 자가통증조절장치의 사용 방법에 대하여 설명하였다.

모든 환자는 전 투약으로 glycopyrrolate 0.2 mg과 midazolam 3.0 mg을 근주하였다. 수술실에 도착하면 심전도, 비침습적 혈압계, 맥박산소 측정기를 부착하여 생체 징후에 이상이 없음을 확인하였다. 수술 전 각성상태에서 환자에게 좌위를 취하게 하고 제 7 또는 8 흉추 극돌기 하연을 촉지 후 우측 1 cm 측면을 18 G, 8 cm Touhy needle로 천자하였다. 공기를 채운 주사기를 부착하여 저항 소실법으로 경막외강을 확인 후 20 G 경막외 카테터(Perifix[®], B. Braun, Melsungel, Germany)를 삽입하여 머리 쪽으로 5 cm 올려서 거치하였다. 수술 전 부하(loading) 용량으로 0.375% ropivacaine 6 ml와 혼합하여 S1, S2 군은 sufentanil 20 µg, M군은 morphine 2 mg을 경막외 카테터를 통해 투여하였다.

마취유도를 위하여 환자를 다시 양와위로 한 뒤 propofol 2 mg/kg, rocuronium 0.9 mg/kg를 정맥주사 후 기관내 삽관하였다. 마취유지는 sevoflurane, O₂, N₂O를 흡입시키며 rocuronium 3-5 µg/kg/hour를 지속적으로 정주하였다. 자가통증조절장치에 사용되는 아편양 제제 이외에는 수술 중 어떠한 아편양 제제도 사용하지 않았다. 수술 종료 전 복막을 닫을 때 rocuronium의 정주를 중단하였고, 수술 종료 후 pyridostigmine 10 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 혼합하여 근 이완을 길항시켜 자발 호흡이 회복됨을 확인하고 발관하였다. 회복실에 도착 후 경막외 통증 관리를 위하

여 0.15% ropivacaine에 혼합하여 S1군은 sufentanil 0.5 µg/ml S2군은 1.0 µg/ml, M군은 morphine 32 µg/ml의 농도가 되도록 생리식염수와 혼합하여 기계식 PCA pump (Walkmed[®], Medex inc. Duluth, USA)에 충전하여 경막외 카테터에 연결 후 주입을 시작하였다. PCA장치의 설정은 일회 부하량 4 ml, 기저 주입량 4 ml/hour, 잠금간격 20 분, 총 투여량은 250 ml로 하였다.

통증 정도는 VAS를 사용하여 수술 후 완전히 각성이 이루어진 직후, 그리고 6, 12, 24, 48 시간 후 휴식 시와 기침 시로 나누어 측정하였다. 또한 강제 폐활량을 수술 후 6, 24, 48 시간 후 측정하였다.

부작용(호흡저하, 구역, 구토, 가려움증, 진정, 저림, 저혈압)의 발생빈도는 수술 후 6, 12, 24, 48 시간에 파악하여 기록하였다. 호흡수가 분당 8 회 이하 시에는 즉시 마취통증의학과에 연락하도록 조치하였으며 naloxone을 병실에 비치시켰다. 구역, 구토가 심한 경우에는 ondansetron 4 mg을 정주하고 필요시 동량을 반복 정주하였으며 소양증이 심한 경우에는 pheniramine maleate 25 mg을 정주하였다.

통증 정도와 강제 폐활량, 부작용의 빈도는 PCEA를 장치하지 않은 연구자 본인이 직접 측정하였다.

수술 후 2-3 일째 PCEA장치의 약물이 모두 주입된 후 경막외 카테터를 제거하였다.

본 연구의 모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표기하였고 각 자료의 통계분석은 VAS와 강제 폐활량은 Kruskal-Wallis test, 부작용의 빈도는 Chi-square test를 이용하여 비교하였다. 또한 P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있다고 판정하였다.

III. 결과

최종적으로 총 65 명의 대상 환자 중 60 명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 제외된 5 명의 환자 중 4 명은 병실에서 경막외 카테터가 빠져서, 나머지 1 명은 경막외 자가통증조절장치의 기계적 결함으로 수 시간 동안 약물이 주입되지 않은 경우였다.

S1, S2, M군의 환자 수는 각 20 명씩이었으며 각 군 간의 성별, 평균연령, 신장, 체중, 수술의 종류는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Demographic data of the patients

	Group S1 (n = 20)	Group S2 (n = 20)	Group M (n = 20)
Sex(M/F) ¹	12 / 8	13 / 7	12 / 8
Age(years) ²	57 ± 12	55 ± 12	54 ± 13
Height(cm) ²	161 ± 8	165 ± 8	163 ± 7
Weight(kg) ²	64 ± 16	66 ± 10	63 ± 9
Type of operation ¹			
Total gastrectomy	4	6	5
Subtotal gastrectomy	16	14	15

1. Values are number of the subject
2. Values are mean ± SD

휴식 시 통증정도는 수술 직후, 수술 후 6, 12, 24, 48 시간 후 S1, S2, M 군 모두 VAS 3-4 이하로 유지되었으나 서로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

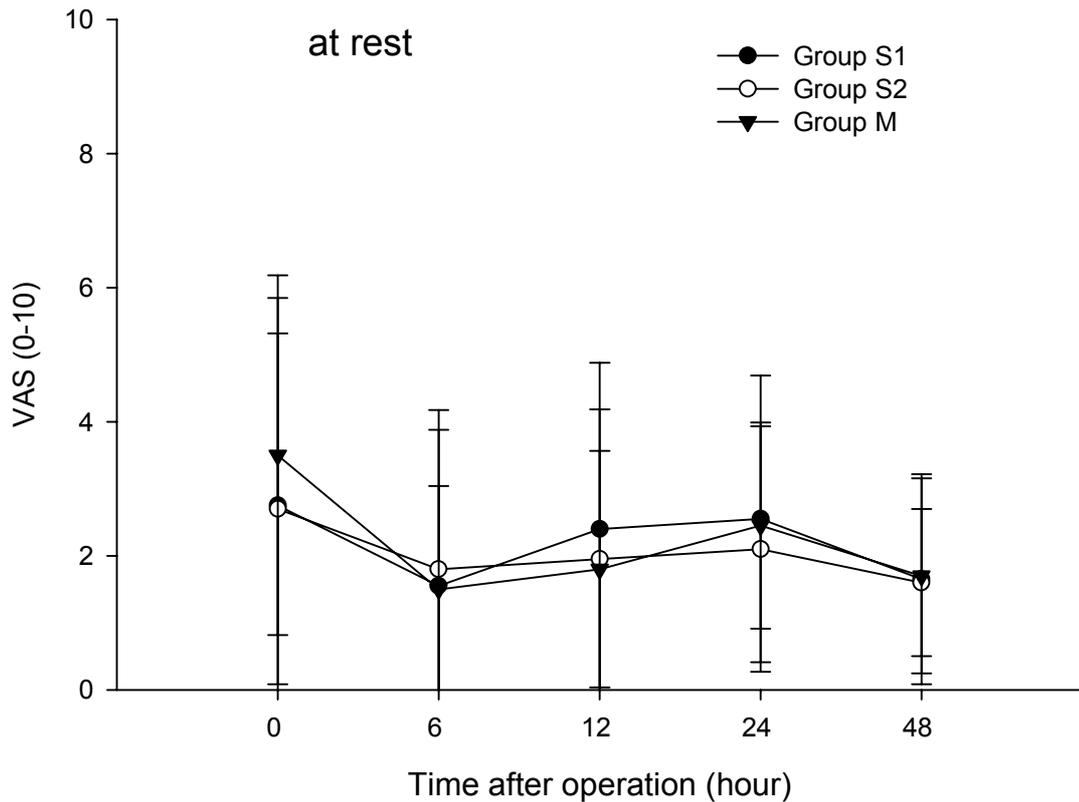


Fig. 1. Comparison of changes of VAS for pain score at rest after gastrectomy for sufentanil 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infusion group (● group S1), sufentanil 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infusion group (○ group S2) and morphine 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ infusion group (▼ group M). There were no significant differences in VAS scores among three groups.

기침 시 통증정도는 수술 직후, 수술 후 6, 12, 24, 48 시간 후 S1, S2, M 군 모두 VAS 5-6 이하로 유지되었으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

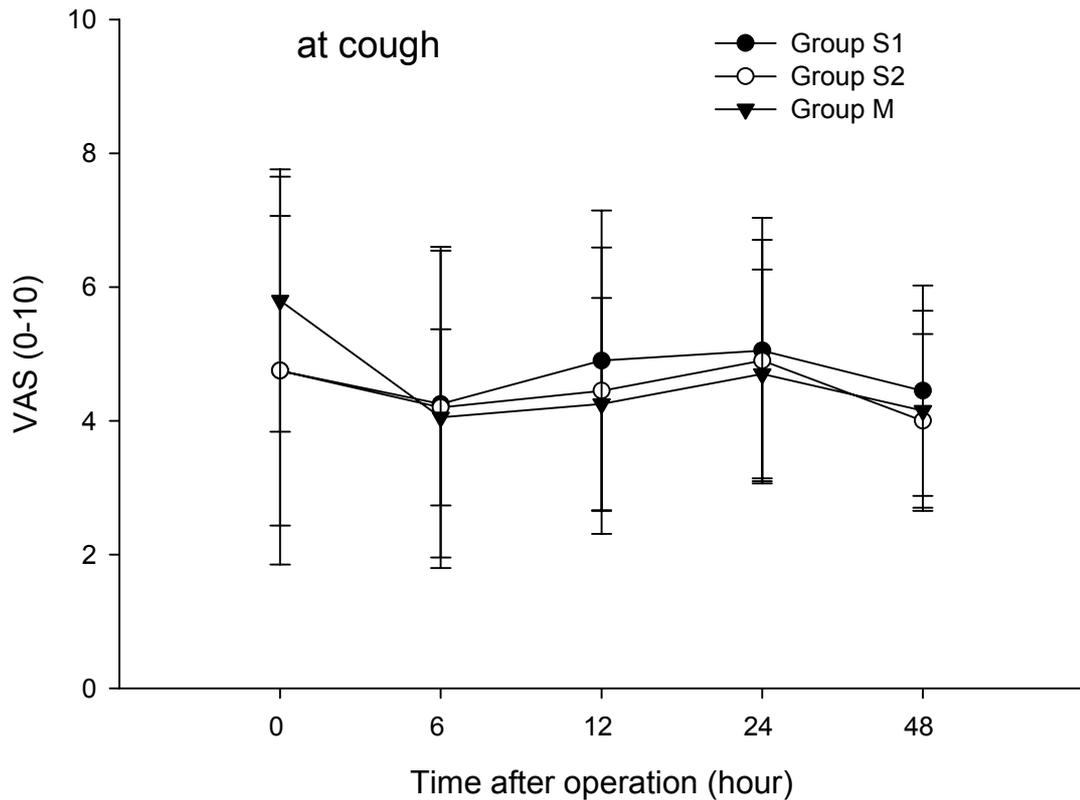


Fig. 2. Comparison of changes of VAS for pain score at cough after gastrectomy for sufentanil 0.5 $\mu\text{g/ml}$ infusion group (● group S1), sufentanil 1.0 $\mu\text{g/ml}$ infusion group (○ group S2) and morphine 32 $\mu\text{g/ml}$ infusion group (▼ group M). There were no significant differences in VAS scores among three groups.

강제 폐활량은 S1, S2, M군 모두 수술 전에 비하여 급격히 감소하였다가 시간이 지남에 따라 회복되는 양상을 보였으나 각 시점에서 세 군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Changes of forced vital capacity before and after gastrectomy (ml)

	Group S1 (n = 20)	Group S2 (n = 20)	Group S3 (n = 20)
Preop.	3106 ± 643	3260 ± 710	3226 ± 838
Postop. 6 hour	1757 ± 508	1859 ± 505	1948 ± 734
Postop. 24 hour	1622 ± 594	1740 ± 440	1728 ± 610
Postop. 48 hour	2057 ± 595	2096 ± 493	2166 ± 653

Values are mean ± SD

부작용의 발생 빈도는 M군에서 S1, S2군보다 높았으며 특히 가려움증과 진정이 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(P<0.05). S2군이 S1군에 비하여 약간 빈도가 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 호흡저하는 한 레도 나타나지 않았다.

Table 3. Numbers (%) of patients with side effects receiving sufentanil or morphine combined with ropivacaine

	Group S1 (n = 20)	Group S2 (n = 20)	Group M (n = 20)
Nausea/Vomiting	3 (15%)	4 (20%)	6 (30%)
Pruritus	4 (20%)	6 (30%)	14 (70%)*
Hypotension	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
Sedation	3 (15%)	5 (25%)	12 (60%)*
Numbness	1 (5%)	0 (0%)	2 (10%)

Values are mean ± SD. * : There are significant differences among the groups (P<0.05)

IV. 고찰

본 연구는 위절제술 후 자가통증조절을 위하여 경막외강으로 ropivacaine 과 혼합한 morphine 또는 sufentanil 각 0.5, 1.0 µg/ml를 지속적으로 주입 하여 약물간의 진통효과와 부작용을 비교하고 sufentanil의 경막외강 주입 시 적절한 농도를 알아보려고 하였다. 수술 후 통증 점수와 강제폐활량에 있어서 세 군 간의 차이를 보이지 않았고 부작용의 발생 빈도, 특히 가려움증과 진정에서 morphine을 투여한 군이 더 많이 발생하였다.

수술 후 조기에 통증을 차단하여 정상기능의 장애를 최소화하기 위한 목적으로 경막외 통증조절장치가 널리 사용되고 있으며 위절제술과 같은 상복부 수술에서 특히 효과적인 방법이다. 경막외 통증조절 시에는 전신 효과를 나타내는 정맥내 통증조절과 달리 약제가 척수후각에 직접 작용하므로 소량으로 충분한 진통작용을 얻을 수 있으며, 국소마취제와 아편양 제제를 병용 투여할 수 있어 두 약제의 상승효과를 얻을 수 있어 더욱 우수한 진통효과를 나타낼 수 있다. 따라서 전신 작용 또는 과량투여로 인한 부작용을 줄일 수 있다.

이때 약물이 실제 통증이 전달되는 경로의 척수분절에 직접 도달하는 것이 중요한데, 위절제술과 같은 상복부 수술의 경우 이러한 통증 전달의 경로가 중 흉부(T6-T10)에 위치한다. 중 흉부에서의 척추 극돌기는 각이 저 있어 정중접근법을 시행하기 어렵기 때문에 이전에는 하 흉부나 상 요부에서 접근하여 카테터를 머리 쪽으로 올리는 방법이 많이 사용되었다. 이 경우 카테터가 먼 거리를 이동하여야하므로 카테터가 꼬이거나 추간공으로 빠질 가능성이 있다. 본 연구에서는 통증 경로와 가장 가까운 중 흉부에서 방정중접근법을 사용하여 카테터를 거치하였다.

Ropivacaine은 최근 그 사용이 증가하고 있는 국소마취제로 경막외강으로 투여했을 경우 bupivacaine과 비슷한 진통효과를 보이나 운동신경 차단

효과가 적고 전신독성에 의한 여러 가지 합병증, 특히 중추 신경계나 심혈관계 및 환자의 회복속도 등에서 bupivacaine보다 우수한 것으로 보고되고 있다.^{7,8} 본 연구에서의 투여 농도는 운동신경 차단이 없는 ropivacaine의 적정 농도가 0.1-0.2%가 적당한 것으로 보고된 연구들을^{8,9} 참고하여 결정하였다.

Morphine은 수용성의 아편양제제로 전통적으로 술 후 통증 관리에 널리 사용되어 왔으며 μ 수용체 촉진 작용으로 진통 효과가 우수하지만 그 수용성이 커서 장기간 뇌척수액에 잔류하여 척수상부로 확산하므로 호흡저하, 가려움증, 구역, 구토 및 요저류 등의 합병증의 발생이 문제가 된다. 한편 지용성 아편양 제제는 경막외강에 투여 시 해당 분절 주위의 지방 조직 또는 혈관내 흡수율이 높아 척수강내 뇌척수액 잔류 시간이 짧으며 척수상부로의 이동이 적다. 따라서 수용성 아편양 제제보다 부작용이 적은 지용성 아편양 제제의 사용이 증가되었다.

Sufentanil은 최근 사용이 증가되는 약물로서 지방 친화도가 morphine의 1000 배, fentanyl의 8-10 배로 현재까지 가장 강력한 지용성 아편양 제제로 알려져 있다. 대개 morphine과 fentanyl의 약역가 비율은 1 : 80-100 정도이나 경막외강 투여 시 이보다 감소하며 sufentanil과 fentanyl의 역가는 정주 시 8-9 : 1 이나 경막외강 투여 시는 5 : 1 혹은 그 이하로 감소한다.¹⁰ 이는 지방 용해도가 높은 약물일수록 경막외강 지방 조직으로의 흡수율이 높아 역가가 감소하는 것으로 생각되어진다.¹¹ Broekema 등은¹² 상복부 수술 전 경막외강으로 morphine : sufentanil을 1 : 100 역가로 부하용량을 투여하고 수술 후에 1 : 50 의 역가로 지속적 주입하여 동일한 진통효과를 얻을 수 있었다고 보고하였다. 본 연구에서도 그 결과를 참조하여 morphine과 sufentanil의 역가를 결정하였으며 동일한 역가비에서 벗어나지 않는다.

본 연구에서는 sufentanil 0.5 μ g/ml, 1.0 μ g/ml를 사용한 군과 morphine을 사용한 세 군 모두에서 휴식 시 VAS와 기침 시 VAS, 술 후 강제 폐활량의 차이가 없었다. Sufentanil은 강력한 지용성으로 인하여 차단하고자

하는 척수분절에 최대한 가깝게 투여하여야 그 진통효과가 뛰어날 것으로 생각되어진다. 실제로 sufentanil을 수술 후 PCEA에 이용한 연구들이 대부분 하복부의 산부인과 수술이나 개흉술과 같이 피부절개가 피부분절을 따라 횡으로 이루어지는, 즉 차단해야 할 피부분절이 좁은 범위로 한정되어 있는 수술에서 이루어져 왔다. 위절제술의 경우 피부 절개가 종으로 이루어져 차단해야 할 피부분절이 비교적 넓어 지용성, 특히 sufentanil처럼 강력한 아편양 제제는 수용성의 아편양 제제보다 통증조절이 불리하다는 가설도 가능하며 이에 대한 연구가 별로 이루어지지 않은 실정이다.

경막외로 투여한 지용성 아편양 제제의 작용기전에 대해서는 이견이 존재한다. Keith 등은¹³ 앞십자인대 재건술 후 fentanyl 100 µg/hour를 경막외강, 그리고 정맥내로 지속적 투입하였을 경우 진통효과 및 부작용에 있어 별다른 차이를 보이지 않는 것으로 보아 경막외 fentanyl은 주로 전신흡수에 의하여 효과를 보인다고 하였다. 즉, 그 지용성으로 인하여 혈관 흡수가 촉진되어 전신흡수가 빠르게 일어난다는 주장이다. 반면 Cooper 등은¹⁴ 제왕 절개술 후 PCEA와 IV PCA에 fentanyl 30 µg을 1 회 투여량으로, 잠금 간격 10 분으로 투여한 결과 PCEA 군에서 진통효과가 좋았고 약의 주입량도 적었던 점으로 미루어 경막외 fentanyl은 주로 척수에 작용한다고 하였다. 또한 투여 용량 및 방법의 차이에 따라 작용 기전이 달라지는 것으로 생각된다. Barbara 등은¹⁵ 요추 경막외 sufentanil 30, 100 µg를 투여하고 비교한 결과 100 µg 투여 군에서 발 뿐 아니라 손에 전기 자극을 주었을 때도 진통 효과가 있었으며 30 µg 투여 군과 비교하여 통계학적으로 유의하지는 않았으나 진정의 부작용이 증가하고 최소 작용농도에 미치지 못하는 못하나 혈중 sufentanil 농도도 더 증가하는 것으로 보고하였다. 한편 Ginosar 등은¹⁶ 건강한 자원자를 대상으로 요추 경막외 fentanyl 0.03 mg을 투여하고 210 분 후 0.1 mg을 투여한 후 열, 전기 자극을 다리와 머리에 가했을 경우 다리에서만 진통효과를 보였으나 같은 양의 fentanyl을 지속적으로 주입하였을 경우엔 머리 쪽에도 진통효과를 보였다. 즉, 일회 고용량 투여의 경우 경막외강과 지주막하강의 농도차이가 커져 척수의 작용부

위로 쉽게 확산되어 도달할 수 있다는 주장이다. 대체적으로 고용량의 sufentanil을 일회 용량으로 투여하였을 경우 주로 척수 진통작용을 나타내며 저용량을 지속적으로 투입하였을 경우 혈관 흡수에 의한 전신 진통작용을 나타내는 것으로 생각되어진다.

본 연구에서는 sufentanil을 일회 부하용량과 저용량 지속적 주입을 함께 적용하였다. 비교적 차단해야할 피부 분절이 넓은 위절제술에서 국소마취제에 혼합하여 어느 정도의 용량이 투여되지만 4 ml/hour는 전체 차단 범위에 도달할 수 있는 용량이 아니다. 따라서 본 연구에서 위절제술 후에 설정한 sufentanil 용량이 morphine과 동일한 진통효과를 보인 것은 척수에서의 작용이 일차적이고 주된 진통작용이 되겠으나 어느 정도 전신 흡수에 의한 진통 효과를 나타낸 것으로 사료된다. 물론 sufentanil의 정확한 전신 흡수를 정량하기 위해서는 혈중 농도의 측정이 필요하나 여건 상 불가능하였던 점이 아쉬운 점이고 앞으로 더 연구가 필요한 부분이 되겠다.

본 연구에서 sufentanil 0.5 µg/ml를 투여한 군과 1.0 µg/ml를 투여한 군에서 통증 점수 및 강제 폐활량의 차이가 없었다. Sufentanil의 적절한 경막외 용량에 대하여는 다양한 연구 결과가 보고되고 있는데, 대부분 sufentanil 0.5 µg/ml - 1.0 µg/ml의 농도로 적절한 진통효과를 볼 수 있었다고 보고하고 있으며^{9,10,17,18} 하복부나 하지의 수술, 분만 시 보다는 개흉술 등의 큰 수술에서 더 고농도가 필요하다. 상복부 수술 후 경막외 자가통증 조절을 위한 sufentanil의 적정 농도에 대하여 Cosmo 등은¹⁹ 상복부 수술을 시행 받는 환자들을 대상으로 흉추 경막외 카테터를 통하여 0.2% ropivacaine과 혼합하여 sufentanil을 각 0.5, 0.75, 1.0 µg/ml를 투여한 결과 0.75, 1.0 µg/ml를 투여한 군이 더 진통효과가 좋았으며 0.75 µg/ml를 투여한 군이 1.0 µg/ml를 투여한 군보다 소양증의 빈도가 더 낮은 것으로 보아 적절한 sufentanil의 농도는 0.75 µg/ml라 하였다. 본 연구에서 이보다 낮은 농도에서 진통효과를 보였는데 이는 환자 군의 평균 몸무게가 Cosmo 등의¹⁹ 연구 대상자보다 10 kg 정도 적어 약물의 분포 용적이 적고, 통상적으로 한국인의 아편양 제제에 대한 예민도가 높다는 차이가 있다. 또 다른

점으로 Cosmo 등은¹⁹ 약물을 지속적으로 주입하기만 한 반면 본 연구는 자가통증조절장치를 이용하여 부하용량 투여 후 지속적 주입만으로 적절한 진통이 이루어지지 않을 때 환자들이 직접 단추를 눌러 추가량의 약물이 신속하게 투여될 수 있었기 때문이라 사료된다.

부작용의 발생 빈도에 있어 morphine군이 전반적으로 sufentanil군에 비하여 많았으며 특히 가려움증과 진정에 있어 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 부작용으로 인하여 PCEA의 주입을 중단하거나 naloxone을 투여한 경우는 없었으나 구역 및 구토로 ondansetron을 투여한 경우는 M군 3례, S2군 1례, S1군은 한례도 없었으며 소양증이 심하여 pheniramine maleate를 투여한 경우는 M군 4례 S1, S2군은 없었다. 이처럼 morphine을 사용한 군에서 부작용이 많고 심하게 나타난 이유는 앞서 얘기한 바 morphine의 척수상부확산효과로 볼 수 있겠고 sufentanil군에서도 어느 정도 부작용이 나타난 점은 sufentanil의 전신흡수효과로 생각되어진다. 환자에 따른 반응의 차이는 있겠으나 본 연구에서도 고농도의 sufentanil을 투여한 군에서 통계학적으로 차이는 없으나 부작용의 빈도가 좀 더 많았던 점이 통증점수의 결과와 함께 sufentanil의 전신 흡수를 강력히 시사한다.

본 연구 진행 중에 제기되었던 한 가지 문제점으로 진통 작용이 아편양 제제보다 국소마취제의 효과가 우세할 수도 있으므로 국소마취제만을 사용한 대조군이 있어야하지 않는가 하는 점이였다. 그러나 PCEA에 국소마취제만을 사용할 경우 수술 후 통증조절 효능이 적은 반면 교감신경 차단과 운동신경 차단에 연관된 부작용이 증가함은 주지의 사실이다. 이는 PCEA에 국소마취제만을 사용한 다른 연구 결과가 이를 뒷받침한다.²⁰ 실제 본 연구 설계 중 아편양 제제를 혼합하지 않고 국소마취제만을 사용한 군을 대조군으로 설정하고 10례에서 추적해 본 결과 휴식 시 통증 정도가 VAS 5/10 이상으로 통증조절이 잘 되지 않아 즉시 중단하고 연구에서 제외했으며 이러한 문제점을 배제할 수 있었다. 다만 Gottschalk 등이²¹ 하복부 부인암 수술 후 0.375% ropivacaine만을 중 흉부 경막외강으로 주입한 경우, 0.125% bupivacaine과 0.5 µg/ml의 sufentanil을 혼합하여 주입했을

때와 동일한 진통효과를 보이며 하지의 운동신경 차단은 없었다고 보고한 것처럼 국소마취제의 농도를 더 올려서 단독으로 투여하는 방법은 앞으로 더 연구가 필요한 부분이 되겠다.

V. 결론

본 연구는 위절제술 후 0.15% ropivacaine과 혼합하여 sufentanil 또는 morphine을 경막외로 지속 투여할 경우 그 진통효과와 부작용의 차이를 비교하고 sufentanil의 적절한 경막외 투여 용량을 알아보하고자 하였다.

0.15% ropivacaine과 혼합하여 sufentanil 0.5 µg/ml, sufentanil 1.0 µg/ml, morphine 32 µg/ml를 각각 경막외로 투여한 결과 수술 후 VAS score, 강제폐활량은 각 시점에서 유의한 차이를 보이지 않았으며 부작용, 특히 가려움증과 진정의 빈도가 morphine을 투여한 군에서 많았다.

결론적으로 위절제술 후 경막외로 투여한 sufentanil은 morphine과 동일한 진통효과를 나타내며 부작용의 발생빈도가 적고 적절한 투여용량은 20 µg 부하 후 기저주입속도 2 µg/hour, 자가조절 일회주입량 2 µg/4 ml, 잠금시간 20분임을 알 수 있었다.

참고문헌

1. 대한마취과학회. 마취통증의학. 서울, 여문각. 2003: 227-235.
2. Wieback A, Brondner G, Aken HV. The effect of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 124-129.
3. Bader AM, Datta S, Flanagan H, Covino BG. Comparison of bupivacaine-and ropivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesth Analg* 1989; 68: 724-727.
4. Khalil M. Ropivacaine 0.25% compared with bupivacaine 0.25% by the caudal route. *Pediatr Anaesth* 1999; 9: 229-233.
5. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GMR, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared to that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69: 563-569.
6. Stuart GM, Javier JD, Phipippe F, Sehnstian R. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1308-1314.
7. 박은경, 김종학, 백희정. 술 후 경막외 통증관리 시 0.375% bupivacaine/fentanyl과 0.125% ropivacaine/fentanyl의 비교. *대한마취과학회지* 2001; 40: 751-755.

8. Asik I, Goktug A, Gulay I, Alkis N, Uysalel A. Comparison of bupivacaine 0.2% and ropivacaine 0.2% combined with fentanyl for epidural analgesia during labor. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 263-270.
9. Kampe S, Kiencke P, Delis A, Auweiler M, Konig DP, Kasper SM. The continuous epidural infusion of ropivacaine 0.1% with 0.5µg/ml sufentanil provides effective postoperative analgesia after total hip replacement. *Can J Anaesth* 2003; 50: 580-585.
10. Hansdotirr V, Bake B, Nordberg G. The analgesic efficacy and adverse effects of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 394-400.
11. Capogna G, Camorcia M, Columb MO. Minimum analgesic doses of fentanyl and sufentanil for epidural analgesia in the first stage of labour. *Anesth Analg* 2003; 96: 1178-1182.
12. Broekema AA, Veen A, Fidler V, Gielen MJ, Hennis PJ. Postoperative analgesia with intramuscular morphine at fixed rate versus epidural morphine or sufentanil and bupivacaine in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1998; 87: 1346-1353.
13. Keith A, Brian R, Mark D, Alan N, Michael N, Suzanne R et al. Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth Analg* 1990; 70: 72-75.

14. Cooper DW, Ryall DM, Desira WR. Extradural fentanyl for postoperative analgesia: predominant spinal or systemic action?. *Br J Anaesth* 1995; 74: 184-187.
15. Barbara A, Mary C, Randy S, Gary D, Robert J, Barbara H et al. Pharmacology of epidural fentanyl, alfentanil, and sufentanil in volunteers. *Anesthesiology* 1994; 81: 1149-1161.
16. Ginosar Y, Riley ET, Angst MS. The site of action of epidural fentanyl in humans: The difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg* 2003; 97: 1428-1438.
17. Ledin ES, Gentile C, Olofsson CH. PCEA compared to continuous epidural infusion in an ultra-low-dose regimen for labour pain relief: a randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1085-1090.
18. 김동희, 강승환. 흉부 경막외 통증자가조절 시 ropivacaine에 첨가된 sufentanil과 fentanyl의 비교. *대한통증학회지* 2003; 16: 185-189.
19. Cosmo GD, Primieri P, Adducci E, Fiorenti M, Beccia G. Epidural analgesia in abdominal surgery: 0.2% ropivacaine with sufentanil. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70: 503-508.
20. Pouzeratte Y, Delay JM, Braut G, Boccara G, Vergne C, Jaber S et al. Patient-controlled epidural analgesia after abdominal surgery: ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg* 2001; 93: 1587-1592.
21. Gottschalk A, Freitag M, Burmeister MA, Becker C, Horn EP,

Standl T. Patient-controlled thoracic epidural infusion with ropivacaine 0.375% provides comparable pain relief as bupivacaine 0.125% plus sufentanil after major abdominal gynecologic tumor surgery. *Reg Anesth & Pain Med* 2002; 27: 367-373.

Abstract

Comparison of sufentanil and morphine with ropivacaine
for patient-controlled epidural analgesia after gastrectomy

Won Ju Kim

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Youn Woo Lee)

Postoperative pain changes the physiologic function of the body. Especially, inadequate pain relief after upper abdominal surgery such as gastrectomy may lead to severe pulmonary complication. So, early pain control is essential and it can minimize the alteration of normal body function.

In a prospective and randomized study, we have compared the analgesic efficacy and side effects of sufentanil versus morphine for postoperative epidural analgesia. And we investigated an optimal dosage of sufentanil.

We recorded forced vital capacity before operation. After patients' approval of the operation room, a thoracic epidural catheter was inserted at T 7-8 or 8-9 level with paramedian approach and moved

upward 5 cm. 60 patients underwent gastrectomy were randomly allocated into three groups to receive ropivacaine 0.15% + sufentanil 0.5 µg/hour in group S1, or ropivacaine 0.15% + sufentanil 1.0 µg/hour in group S2 or ropivacaine 0.15% + morphine 32 µg/hour in group M. We injected sufentanil 20 µg in group S1 and S2 or morphine 2 mg in group M via the epidural catheter for loading dose. General anesthesia was induced with 2 mg/kg of propofol and 0.9 mg/kg rocuronium and maintained with sevoflurane in air and oxygen. After completion of surgery, continuous epidural infusion was started using PCEA device. The bolus dose was 4 ml, basal infusion rate 4 ml/hour, total amount 250 ml, and the lock-out time 20 minutes.

The quality of analgesia was assessed using resting and coughing VAS at five times : immediate after awakening, 6, 12, 24, 48 hours after surgery. The number of side effects including respiratory depression, nausea, vomiting, pruritus, sedation, numbness, hypotension was recorded. FVC was assessed at 6, 24, 48 hours after surgery.

Patients did not differ with respect to demographic data. Resting VAS was maintained below 3-4 at every time of record in three groups but no significant differences among groups were seen. Coughing VAS was maintained below 5-6 at every time of record in three groups and no significant differences among groups were seen either. There were no significant differences in FVC among three groups. The number of side effects, especially pruritus and sedation were significantly more in group M than group S1 and S2. No difference was seen between group S1 and S2.

In conclusion, the present study shows that thoracic epidural application of sufentanil combined with ropivacaine provides effective postoperative analgesia after gastrectomy, which is comparable to the

analgesia with ropivacaine plus morphine and it provides less side effects especially pruritus and sedation. In addition, the optimal dosage of sufentanil was 20 µg loading dose, basal rate 2 µg/hour, PCA bolus 2 µg/4 ml, lock out time 20 min.

Key Words: gastrectomy, morphine, PCEA, ropivacaine, sufentanil