

제왕절개술 환자에서 Meperidine 정주를 이용한 술후 제통효과

¹포천의료원 마취과 및 연세대학교 의과대학 마취과학교실

이원주¹ · 이윤우 · 윤덕미 · 장원석

- Abstract -

Postoperative Analgesia with Meperidine in Cesarean Section Patients

Won Ju Lee, M.D.¹, Yoon Woo Lee, M.D., Duck Mi Yoon, M.D.
and Won Sok Chang, M.D.

¹Department of Anesthesiology, Pochun Medical Center, Pochun, Korea
Department of Anesthesiology, Yonsei University,
College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Perioperative noxious stimuli and inflammation may induce peripheral and central sensitization. Together, these changes contribute to the state of postinjury pain hypersensitivity found postoperatively. Preemptive analgesia may prevent nociceptive inputs generated during surgery from sensitizing central neurones and may therefore, reduce postoperative pain. We studied whether or not intravenous meperidine infusion before induction could affect postoperative pain and analgesic consumption when compared with intravenous meperidine infusion at peritoneum closure.

Methods: Female patients scheduled for cesarean section were randomly assigned to one of two groups for prospective study. Group I(n=10) received intravenous meperidine(0.5 mg/kg) 5 minutes before induction of anesthesia and group II(n=10) received the same treatment at peritoneal closure. Both groups had a continuous infusion of meperidine(5 mg/hr) immediately after intravenous bolus meperidine. Postoperative pain relief was provided with intravenous meperidine from a PCA system(Walkmed[®], Medex, USA). Postoperative visual analogue pain scores(VAS), meperidine consumption and side effects were examined and compared between the groups for two postoperative days.

Results: At two hours post surgery VAS at rest were below 3 in both groups and were not statistically significant. VAS on motion were slightly higher than VAS at rest in both groups and were not statistically significant. There was no significant difference in meperidine consumption. There were minor side effects such as nausea, somnolence, dizziness and pruritus, but no patients needed any treatment and all of them were satisfied.

Conclusions: Preemptive or postincisional intravenous PCA with meperidine was equally effective for postoperative analgesia after cesarean section, with minor side effects. These results suggested that there was no reason for applying preemptive analgesia for cesarean section patients. Further studies will be

논문접수일 : 1998년 3월 7일

책임저자 : 윤덕미, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세의대 마취과학교실, 우편번호: 120-752, Tel: 361-5851, Fax: 312-7185

E-mail: dmyoon@yumc.yonsei.ac.kr.

*석사학위 논문임.

needed to evaluate preemptive effects of intravenous meperidine or other analgesics in cesarean section patients. (Korean J Anesthesiol 1998; 34: 1241~1246)

Key Words: Analgesia: preemptive. Analgesics: intravenous; meperidine. Pain: postoperative.

서 론

수술 전 후의 침해성 자극과 염증반응으로 인한 말초 조직 손상은 신경계의 반응성에 변화를 초래하여 구심성 침해 수용체의 역치가 낮아지는 말초 감각과 척수신경원의 흥분성이 증가되는 중추 감각을 일으키는데, 수술후에도 이러한 변화들이 손상 부위 뿐만 아니라 그 주변의 정상 조직에까지 손상 후 통증 과민 상태를 가져오게 된다.¹⁻⁴⁾ 중추 감각의 첫 단계는 지속적인 말초 침해 수용체의 흥분으로 시작되며, A-delta와 C 섬유에 의해 전달되면 척수 후각 이차신경원에서 slow synaptic potential이 발생되는데, 이것이 점차 누적되어 척수 후각 신경원 세포의 탈분극을 점차 증가시키고 오래 지속시키게 된다.^{1,4)} 이러한 탈분극은 주로 NMDA 수용체에 흥분성 아미노산인 glutamate가 작용하여 세포내의 이차 전령 물질들을 증가시키고 유전자 표현을 변화시키므로써 침해성 자극이 끝난 후에도 오랫동안 지속된다.^{2,4)}

이와같이 말초 및 중추 감각이 형성되기 전에 예방적으로 통증 경로를 차단하여 수술 통증 과민 상태의 성립을 방지하는 선행 진통법에 대한 연구가 최근 활발하게 이루어져 오고 있으나 진통제의 선택과 투여 방법에 따라 제통 효과의 유무에 대해 논란이 많다.⁵⁻⁹⁾ 특히 제왕절개술의 마취 관리시 아편양 제제의 사용에는 산모와 태아의 양편을 고려해야 하므로 신중을 기하여야 되며 특히 수술 시작 전부터 진통제를 투여하는 선행 진통법에는 약제 선택에 어려움이 뒤따른다.

저자들은 제왕절개술후 정맥내 자가 통증 조절법을 시행할 때 morphine보다 신생아의 호흡 저하가 드물고 산모의 구역, 구토 등 부작용이 적으며 통증 치료 효과에는 차이가 없다고 보고된¹⁰⁾ meperidine을 사용하여 마취 유도 5분 전부터 정주한 군과 복막 봉합시부터 정주한 군 사이에 수술 통증 정도와 진

통제 투여량을 비교하므로써 수술 제통 효과를 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1996년 11월 1일에서 1997년 6월 30일 사이에 철원 길병원 산부인과에서 제왕절개술을 시행받은 환자로서 미국 마취과학회의 전신 상태 분류상 1, 2군에 해당하고 수술후 통증 치료를 원했던 환자 20명을 대상으로하여 무작위로 두 군으로 나누었다.

이들의 평균 연령은 28.7세로 25세부터 35세까지 분포되어 있었으며, 체중은 평균 66.5 kg, 키는 160.2 cm이었고, 평균 수술 시간은 43.3분이었다. 전처치는 glycopyrrolate 0.2 mg(글리코피롤레이트[®])을 마취 유도 15분전에 정주하였으며, 분당 8 l의 산소를 마스크를 통해 5분간 공급한 후 thiopental sodium(펜토달 소디움[®]) 4 mg/kg과 suxamethonium chloride(석시콜린[®]) 1~1.5 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 시행하였다. O₂-N₂O-enflurane(아리레인[®])-vecuronium bromide(베카론[®])로 마취를 유지하였고, 수술 종료시 pyridostigmine bromide(피리놀[®]) 20 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg, atropine(황산아트로핀[®]) 0.5 mg을 투여하여 근이완 효과를 길항한 후 기관내 튜브를 발관하였다. 환자의 의식과 지남력이 회복되고, 머리를 들거나 기침을 할 수 있을 때 병실로 이송하였다.

Meperidine(염산페치딘[®]) 500 mg과 생리식염수 40 ml를 혼합하여 10 mg/ml로 희석한 후 PCA pump(Walkmed[®], Medex, USA)에 연결하였다. I군은 마취 유도 5분전에 meperidine 0.5 mg/kg을 bolus 정주하고 PCA pump를 통해 시간당 5 mg을 지속적으로 정주하였다. II군은 복막 봉합시에 meperidine 0.5 mg/kg을 bolus 정주하고 지속적으로 PCA pump를 통해 시간당 5 mg을 정주하였다. 양 군 모두 수술후 환자가 통증을 느낄 때 자가 조절 장치를 누르도록 하는데 수술이 끝난 직후에 연구자가 자가 조절 장치를 1회 눌러 주었고, 환자가 완전히 각성하여 스스

로 자가 조절 장치를 누를 수 있을 때까지는 10분 간격으로 통증 정도를 물어 보아서 연구자가 자가 조절 장치를 눌러주었다. 자가 조절 장치의 PCA bolus 용량은 5 mg, lock-out time은 10분으로 설정하였고, 시간당 4회로 제한하였다. 통증의 정도는 VAS (visual analogue score)를 이용하여 전혀 아프지 않음을 0점, 도저히 못참겠다를 10점으로 하여 수술후 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48시간에 휴식시와 운동시의 통증을 각각 측정하였으며, 부작용 발생 여부(구역, 구토, 졸리움, 현기증, 소양증, 호흡억제 등)와 치료를 기록하였다. 술후 48시간에 PCA pump를 제거하고 환자의 만족도를 매우 만족, 만족, 그저 그렇다, 매우 불만족으로 나누어 기록하였다. 신생아 평가는 출생 1분과 5분의 Apgar 점수 측정으로 시행하였다.

양 군의 환자의 특성, 수술 시간은 Mann-Whitney U-test(nonparametric variables)와 unpaired, two-tailed t tests(parametric variables)를 이용하였다. Meperidine 투여량과 통증의 정도는 unpaired, two-tailed t tests를 이용하였고, 부작용 발생 유무와 환자의 만족도는 Mann-Whitney U-test를 이용하였다. P-value 0.05 미만을 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

환자의 나이, 체중, 키, 수술 시간 등은 모두 양 군에서 통계학적으로 의미있는 차이가 없었다(Table 1). 출생 1분과 5분의 Apgar 점수는 모두 8점 이상

으로 양 군에서 차이가 없었다.

환자의 휴식시 평균 통증 점수는 수술후 2시간 이후부터는 양군 모두 3점 이하로 나타났으며 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다(Fig. 1). 운동시의 통증 점수는 휴식시 보다 다소 높게 나타났으며, 양 군 사이에 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다(Fig. 2).

수술후 48시간 동안의 meperidine 소모량은 II군이 I군 보다 낮게 나타났으나 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다(Table 2).

부작용의 발생 빈도는 Table 3과 같다. 양 군 모두에서 호흡 억제는 발생하지 않았으며, 구역/구토, 현훈과 같은 부작용이 있었으나 치료를 필요로 하지 않는 정도였다.

I군에서는 매우 만족이 5명, 만족이 5명이었고 II 군에서는 매우 만족이 2명, 만족이 8명으로서 양 군

Table 1. Patients' Characteristics

Variable	Group I	Group II
Age (yr)	29.2±3.0	28.1±1.9
Weight (kg)	67.7±3.9	65.3±5.9
Height (cm)	161.1±4.8	159.3±6.0
Duration of Operation (min)	42.4±6.3	44.1±9.5

Group I and II received intravenous meperidine before induction of anesthesia and at closure of peritoneum, respectively. The values are mean±S.D.

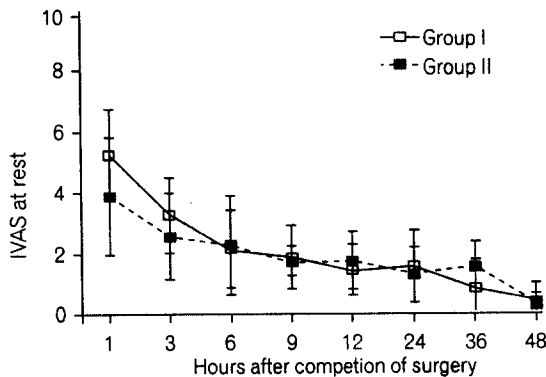


Fig. 1. Visual analogue pain scores(VAS) for group I and II at resting state. Data are presented as the mean±S.D bar. No difference was found between the groups.

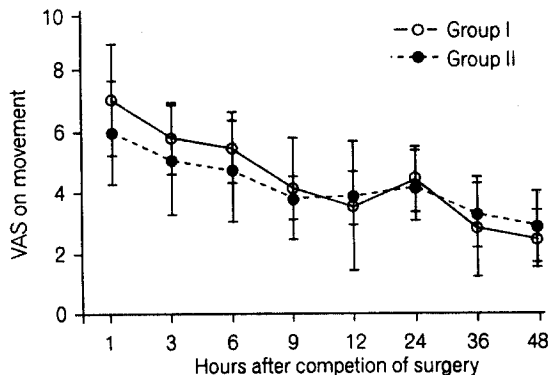


Fig. 2. Visual analogue pain scores(VAS) for group I and II on movement. Data are presented as the mean±S.D bar. No difference was found between the groups.

Table 2. Cumulative Meperidine Consumption

Postoperative time	Group I	Group II
6 hrs	86.1 ± 26.7	70.5 ± 26.9
12 hrs	134.2 ± 28.9	113.3 ± 42.5
24 hrs	240.9 ± 50.5	186.8 ± 48.5
36 hrs	332.3 ± 58.5	270.4 ± 61.7
48 hrs	396.9 ± 60.9	345.5 ± 74.1

Postoperative cumulative meperidine consumption(mg) at each time interval for group I and II. Data are presented as the mean ± S.D. No difference in the PCA meperidine consumption was found between the groups.

Table 3. Side Effects

	Group I	Group II
Nausea/Vomiting	4	2
Dizziness	2	3
Sedation	1	1
Pruritus	0	1
Respiratory depression	0	0

Number of patients

모두 불만족은 없었다(Table 4).

고 찰

말초조직 손상은 신경계의 반응성에 있어서 구심성 말단 수용체의 역치가 낮아지는 말초감작과 척수 신경원의 흥분성이 증가되는 중추감작을 일으키는데, 이러한 변화들이 수술후 나타나는 지속적 통증과민 상태를 야기한다.^{2,4)} Woolf와 Chong에 의하면 말초감작은 손상받은 조직 주위의 말초 수용기의 감작과 염증반응에 의한 부산물로 계속적인 자극이 통증의 악순환을 일으켜서 통증 역치가 감소하여 자극에 대한 통증 반응이 증강되고 보다 오래 지속되는 것이다. 병적 통증은 조직 손상시 말초 감작뿐만아니라 중추 신경계에 다소 영구적인 변화를 일으켜서 비교적 드물지만 만성 통증의 병리적 상태를 야기시키고 원인되는 손상이 치유된 후에도 오랜 기간 남게 되는데, 이것은 중추 감작에 의한 것으로 시냅스에서 여러 형태의 병태 생리적 변화에

Table 4. Patients' Satisfaction

Patients' expression	Group I	Group II
Very satisfied	5	2
Satisfied	5	8
Undetermined	0	0
Unsatisfied	0	0

Number of patients

의해 중추 신경계의 변화가 발생하기 때문이다.⁴⁾

Hylden등은 척수 후각 신경원 수용체 영역의 특성은 고정되어 있지 않고 변화 가능하여 일차 구심성 A delta와 C 섬유를 통해 전달된 침해성 자극 전도에 의해 척수 후각신경원에서 slow synaptic potential이 생성되고 오랫동안 지속적으로 증가한다고 하였는데, Woolf와 Thompson은 이렇게 축적되는 탈분극이 주로 glutamate에 의한 NMDA(N-methyl-D-aspartic acid) 수용체의 활성화로 인한 것이며 그외에 substance P나 neurokinin에 의해 tachykinin 수용체가 활성화 되어서 일어나기도 한다고 하였다.^{1,3)} 이들 수용체의 활성화는 ligand-gated ion channel을 통한 calcium 유입과 GTP-결합 단백질의 활성화를 일으켜 척수 신경원의 이차 전령 물질 수준과 유전자 표현에 변화가 일어나고 척수 후각 수용체 부분이 확대되므로써 중추감작이 일어나게 된다.³⁾

이러한 통증의 기전에 근거하여 말초감작과 중추감작이 형성되기 전에 예방적으로 통증의 경로를 차단하여 수술 통증 과민 상태의 발생을 방지하려는 것이 선행진통법이다.²⁾ Formalin test를 이용한 여러 동물 실험에서는 자극이 발생하기 전에 아편양 제제를 척수강내로 투여^{11,12)}하거나 정주¹³⁾하여 말초 및 중추감작을 예방하였다고 보고하였다. 임상에서도 Katz등은 수술 시작전에 경막외강으로 fentanyl 4 µg/kg를 투여한 군에서 수술 진통제 요구량이 감소 되었다고 보고하였다.⁵⁾ Dickenson에 따르면 아편양 제제는 척수 후각의 접합전 신경 세포에서의 신경 전달 물질의 분비를 감소시키며, 접합후 신경 세포를 과분극시켜 침해성 자극의 전도를 억제한다.¹⁴⁾ Stein은 말초 opioid 수용체에 결합한 아편양 제제는 조직 손상후 침해 수용체의 흥분성을 억제시키며 말초나 중추에서의 흥분성 신경 전도 물질인 substance P의 분비를 감소 시켜서 통증을 감소시

킨다고 설명했다.¹⁵⁾

이와 같이 경막외강이나 척수강내로 투여한 아편양 제제는 동물이나 사람에서 그 작용 기전이 확실하나 사람에서 정맥으로 투여한 아편양 제제가 수술 통증과민 상태를 방지할 수 있는지에 대해서는 아직 논란이 많다. Richmond등은 마취 유도전 morphine 10 mg 정주로 술후 24시간 동안의 진통제 요구량이 감소되었고 이차적 통증 과민 상태의 발생이 예방되었다고 보고하였으며, 안은경등은 전자궁적출술 환자에서 마취 유도 전에 morphine을 0.1 mg/kg bolus 정주하고 시간당 1.5 mg 지속 정주하여 말초 혹은 중추감작을 예방하므로써 술후 진통제 요구량을 감소시켰다고 보고하였다.^{6,16)} Tverskoy등도 전자궁 적출술을 시행 받는 환자에서 fentanyl 정주로 술후 통증 과민 상태를 예방하였다고 보고하였다.¹⁷⁾

그러나 Campbell등은 아편양 제제를 술전과 술후에 정주한 군 사이에 술후 통증의 정도와 진통제 요구량에 차이가 없었다고 보고 하였으며, Wilson등도 전자궁적출술을 시행 받는 환자에서 alfentanil을 수술 자극전과 자극후에 정주한 군 사이에 술후 진통제 요구량에 차이가 없었다고 보고하였다.^{8,18)}

그런데 이러한 연구들은 주로 전자궁적출술 환자를 대상으로 한 것이며 제왕절개술 환자에서는 신생아 호흡 억제 등의 위험성으로 아편양 제제 사용에 제약받기 때문에 술전부터 진통제를 투여해야 하는 선행 진통법 시행에 대해서는 보고된 바가 없는 실정이다. 저자들은 제왕절개술 환자에서 morphine보다 신생아의 호흡 저하가 드물고, 산모의 구역, 구토 등 부작용이 적으며 통증 치료 효과에는 차이가 없다고 보고된¹⁰⁾ meperidine을 사용하여 정맥내 자가 통증 조절법을 시행하였는데, 선행 진통법의 효과를 알아보기 위해 마취 유도 5분전에 시작한 군과 복막 봉합시에 시작한 군을 비교해 보았으나 양 군 사이에는 술후 통증 정도와 meperidine 소모량에 차이가 없었다.

그 이유는 첫째, 제왕절개술 환자를 대상으로 한 본 연구의 한계로서 태아에 영향을 미칠지도 모른다는 우려로 인하여 충분한 용량의 meperidine을 투여하지 못한 점을 들 수 있다. 이해우등은 제왕절개술후 정맥내 자가 통증 조절법을 시행할 때 meperidine을 체중 kg당 1 mg bolus 정주하고 시간당 9 mg

에서 45 mg사이로 지속 정주하였는데, 저자들은 초회량으로 체중 kg당 0.5 mg의 meperidine을 bolus 정주하고 시간당 5 mg을 지속 정주하였다.¹⁰⁾ 이외에도 전체 수술 시간이 짧기 때문에 수술전 정주와 복막 봉합시까지의 침해성 자극 억제의 차이가 양군에서 뚜렷하게 나타나지 않았다고 생각된다. 또한 복막 봉합시부터 meperidine 정주를 시작한 경우 수술 종료전 10분 내외가 되므로 bolus 정주의 효과가 수술 직후에 높게 발현되어 진통 효과를 높인 것으로 생각된다.

따라서 제왕절개술 환자에서는 태아에 영향을 줄 수도 있는 아편양 제제를 수술 전부터 투여하는 선행 진통법을 굳이 시행할 필요는 없다고 생각되며 진통제의 적절한 용량과 투여방법 등에 대해서는 더욱 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Hylden JLK, Nabin RL, Traub RJ, Dubner R: Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant induced inflammation, the contribution of dorsal horn mechanisms. *Pain* 1989; 37: 229-43.
- McQuay HJ, Dickenson AH: Implications of nervous system plasticity for pain management. *Anaesthesia* 1990; 45: 101-21.
- Woolf CJ, Thompson SWN: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
- Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
- Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nievenberg H, Boylan JF, Friedlander M, Shaw BF: Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-46.
- Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ: Preoperative morphine preempts post-operative pain. *Lancet* 1993; 342: 73-5.
- Katz J, Clairoux M, Kavanagh BP, Roger S, Nierenberg H, Redahan C, Sandler AN: Pre-emptive lumbar epidural anesthesia reduces postoperative pain and patient controlled morphine consumption after lower abdominal surgery. *Pain* 1994; 59: 395-403.
- Wilson RJ, Leith S, Jackson IJB, Hunter D: Preemp-

- tive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. *Anaesthesia* 1994; 49: 591-3.
9. 김두식, 안길수, 류시정, 김경한, 장태호, 김세환: 경막외 fentanyl에 의한 선행 진통법이 술후 통증 완화에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1997; 32: 104-9.
 10. 이해우, 김종일, 반종석, 민병우: 제왕절개술후 통증 관리를 위해 morphine과 meperidine을 사용한 정맥내 자가통증조절법의 비교 연구. *대한마취과학회지* 1996; 31: 91-5.
 11. Dickenson AH, Sullivan AF: Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 1987; 30: 349-60.
 12. Abram SE, Yaksh TL: Morphine, but not inhalation anesthesia blocks post-injury facilitation: the role of preemptive suppression of afferent transmission. *Anesthesiology* 1993; 78: 713-21.
 13. Tolle TR, Schadrack J, Castro-Lopes JM, Evan G, Roques BP, Zieglansberger W: Effect of ketatorphan and morphine before and after noxious stimulation on immediate-early gene expression in rat spinal cord neurons. *Pain* 1994; 56: 103-12.
 14. Dickenson AH: Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. *British Medical Bulletin* 1991; 47: 690-702.
 15. Stein C: Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-91.
 16. 안은경, 윤덕미, 김종훈, 이윤우, 김종래, 석미자: 선제 무통법에 의한 술후 통증 완화. *대한마취과학회지* 1996; 30: 479-86.
 17. Tverskoy M, Oz Y, Isakon A, Finger J, Bradley EL, Kissin I: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-9.
 18. Campbell WI, Kendrick R, Patterson C: Intravenous diclofenac sodium: does its administration before operation suppress postoperative pain? *Anaesthesia* 1990; 45: 763-6.
-