Effect of Preemptive Analgesia on the Post-operative Pain

Eun Kyoung Ahn, M.D., Duck Mi Yoon, M.D., Jong Boon Kim, M.D.
Youn Woo Lee, M.D., Jong Rae Kim, M.D. and Mi Ja Seouk, M.D.*

Department of Anesthesiology, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Anesthesiology, Incheon Christian Hospital

Background: Preemptive analgesia may prevent nociceptive inputs generated during surgery from sensitizing central neurons and, therefore, may reduce post-operative pain. But, preemptive analgesia has been shown to decrease postinjury pain in animals, studies in human have provided controversial results. We studied whether intravenous morphine infusion before induction could affect post-operative pain and analgesic demands, when compared with intravenous morphine infusion after the closure of the peritoneum.

Method: Female patients scheduled for total abdominal hysterectomy were randomly assigned to one of two groups of prospectively studied in a double-blind manner. Group I (n=23) and II (n=20) received intravenous morphine (0.1 mg/kg) before induction of anesthesia and after the closure of the peritoneum, respectively. Either group had continuous infusion of morphine (1.5 mg/hr) immediately after i.v. bolus morphine. Postoperative pain relief was provided with i.v. morphine from a PCA system (Medex Walkmed®). Postoperative visual analogue pain scores (VAS), analgesics requirements and side effects were examined and compared between groups for 2 postoperative days.

Results: VAS were significantly less in group I (3.3±0.4) than in group II (5.3±0.5) 2hrs after surgery (p< 0.01). Patient-controlled morphine cumulative consumption in group I was significantly less than in group II for 24hours (21.9 mg vs 35.3 mg) and 48hours (37.4 mg vs 55.0 mg) after operation (p<0.01).

Conclusions: Preemptive analgesia with intravenous morphine reduces postoperative pain and analgesic requirements. Lower postoperative analgesic requirements in preemptive analgesic group indicate that intravenous morphine prevents development of injury-induced peripheral or central sensitization. (Korean J Anesthesiol 1996; 30: 479-486)

서론

술 후 통증은 교감신경계 항진, 호흡기계 억제, 소화기계 및 비뇨기계 억제와 호르몬 변화 등 여러 가지 생리적 영향\[1\]을 나타내므로 환자의 고통 완화 목적 이외에도 정상적인 생리 기능의 회복을 촉진시키기 위해서 적절한 통증 치료가 요구된다. 적절한 술 후 통증 관리의 합병증 감소를 통해 술 후 사망률과 유병률을 낮추고 조기 회복을 가능케 한다\[4,6\]. 이와 같은 이유로 술 후 통증은 수술 후 당연히 걱정되어야 하는 증상이며 아니고 적절한 치료를 통해 조절되어야 할 증상으로 받아들여져야 한다. 술 후 통증 관리에 대한 새로운 관심과 연구로 다양한 통증 관리 방법의 개발과 급성 통증의 발생기전과 경로를 밝히기 위한 많은 연구가 수행되었다. 수술 등의 착색 손상은 신경 말단부의 정해수용체를 잡아서 순환 수축기고 척수 후각의 홍분성을 증가시키며 술 후 통증 과민 상태를 야기하며\[10\], 수술 등의 자극이 발생하기 전에 미리 적절한 약제를 투여함으로써 이와 같은 통증 과민 상태의 발생을 예방할 수 있으리라 기대된다\[11,12\]. 이와 같은 Preemptive analgesia(선제적으로 통증 관리 방법)의 이론은 과거의 통증 완화를 위한 증상적인 치료 방법들과는 달리, 통증의 발생 기전을 차단하는 방법에 대한 관심이 유도되었으며, 임상적 연구를 통한 검증을 필요로하게 되었다.

본 저자 등은 수술 전부터 정맥로로 투여한 모르핀이 조직 손상에 의한 통증의 말초나 중추신경계의 감각을 예방하는 효과가 있는지 알아보고자 다음과 같은 임상 연구를 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1995년 2월부터 1995년 10월까지 신촌 세브란스병원에서 전자공기출혈이 계획된 환자(미국 마취과학회 분류법에 따른 1, 2군)를 대상으로 하여 환자와 보호자에게 설명 후 서면 동의를 얻었으며, 임의로 두군을 나누었다. 76세이상, 몸무게 100 kg이상과 판상동맥 질환, 혈류성 심부전증, 심판막질환, 신, 간 질환이나 정신과적 질환이 있는 환자는 제외하였다.

2) 전신 마취 수기

전 체처는 glycopyrrolate 0.2 mg를 술 전 1 2시간에 근주하였으며, 신경안정제나 마약은 투여하지 않았다. 산소 마스크 하에서 환자는 thiopental sodium 3 5 mg/kg과 succinylcholine chloride 1 1.5 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 시행하였다. O2:N2O-Enflurane-Pancuronium으로 마취를 유지하였다. 수술 종료시 pyridostigmine 10 mg-glycopyrrolate 0.2 mg를 투여하여 근원 효과를 급강하여 기관내 투어를 발판한 후 회복실로 이송하였다.

3) 수술실에서 회복실까지의 통증의 투여

양군은 모두 morphine chloride (모르핀, 제일 제약)을 1 mg/ml로 회석(모르핀 70 mg을 생리식염수 63 ml에 혼합)하여 PCA pump (Medex Walkmed\[5\])에 연결하였다. 1군은 마취 유도 전에 모르핀을 kg 당 0.1 mg을 bolus로 정주하고 pump을 이용하여 수술이 끝날 때까지 지속적으로 1.5 mg/시간의 속도로 정주 하였다. 2군은 복막 통합 후 모르핀을 0.1 mg/kg를 정주하고 수술이 끝날 때까지 1.5 mg/시간의 모르핀을 지속적으로 정맥 투여하였다.

4) 회복실 도착에서 48시간까지의 통증 관리

양군은 모두 회복실에서부터 pump을 통해 시간당 모르핀 0.5 mg을 지속 주입하였으며, bolus dose 1.5 mg과 lock-out time 10분으로 환자와 필요시마다 통증 자가조절장치 PCA module을 눌러 모르핀을 추가로 투여 받도록 하였다. 통증 자가조절장치 module을 환자가 스스로 누를 수 있을 때까지는 10분마다 환자에게 통증 완화를 위해 전통적 투여가 필요한 지를 물어 판찰자가 투여하였다.

모르핀 투여량과 통증의 정도를 수술 후 2, 4, 6, 9, 12, 24, 36시간과 48시간에 측정하였으며, 통증의 정도는 Visual Analogue Scale (VAS)을 이용하여 측정하였고, 휴식 시간과 운동이나 큰이점 시의 통증을 각기 측정하였다. 이와 구역, 구토, 요천, 소양증, 진정 정도와 호흡 억제 등의 부작용 발생 유무와 치료를 기록하였으며, 술 후 48시간에 PCA pump을 제거하였다. 이때 환자의 만족도를 매우만족, 만족 입


즉, 보통, 불안적으로 나누어 기록하였다.

5) 통계
두 군간의 demographic and clinical data는 Mann-Whitney U-test (nonparametric variables)와 unpaired, two-tailed t tests (parametric variables)를 이용하였다. 모르핀의 투여량과 통증의 정도는 unpaired, two-tailed t tests를 이용하였으며, 부작용의 발생 유무와 환자의 만족도는 Mann-Whitney U-test를 이용하였 다. p-value 0.05이하일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결과
1) 환자의 특성
양군의 특성은 Table 1과 같으며, 이들 사이에 연령, 성별, 체중의 차이는 없었다. 평균 수술 시간은 1군은 107.5분, 2군은 95.3분으로 1군이 다소 길었으나 통계학적 유의성은 없었다. 또한 피부 절개 방법에 있어서도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

2) VAS
양군간의 통증 정도에 있어서는 수술 후 2시간에 휴식시 통증은 1군에서 평균 VAS 3.3±0.4 (mean±SEM)점, 2군에서 평균 VAS 5.3±0.5점으로 1군에서 통계적으로 유의하게 그 점수가 낮았다. 또한 운동이나 큰 움직임 동종에 있어서도 1군에서는 평균 5.3±0.5점, 2군에서는 평균 7.2±0.4점으로 1군에서 유의하게 낮았다. 이외 술후 48시간까지의 통증 정도는 전체적으로 1군에서 낮은 듯하였으나 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 1).

3) 모르핀 투여량
수술 시간이나 절개 방법과 술 후 진통제 요구량간에는 상호 연관성이 없었다. 양군간의 술후 진통제 요구량은 술후 0~2시간, 2~4시간, 4~6시간과 12~24시간 사이의 모르핀 투여량이 있어서 통계적으로 유의하게 적었다. 특히 술후 2시간에는 1군에서 통증의 정도와 모르핀 투여량이 모두 통계적으로 유의하게 낮았다(Fig. 2). 또한 모르핀 두세 동동 투여량의 비교에 있어서는 수술중 투여한 모르핀의 양이 1군에서 9.2±0.4 mg, 2군에서 6.4±0.2 mg으로 통계적으로 유의하게 적었으나, 술후 12시간, 24시간과 48시간까지의 두세 동동 요구량에 있어서는 1군에서 통계적으로 유의하게 적었다(Fig. 3). 이때, 수술중 투

<table>
<thead>
<tr>
<th>Table 1. Patients' Characteristics</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Variable</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No. of patient (Midline / Pfannen)</td>
</tr>
<tr>
<td>Age (yr)</td>
</tr>
<tr>
<td>Height (cm)</td>
</tr>
<tr>
<td>Body Weight (kg)</td>
</tr>
<tr>
<td>Duration of surgery (min)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Group I and II received intravenous bolus morphine before induction of anesthesia and after the closure of the peritoneum, respectively. Morphine was infused continuously immediately after IV bolus morphine. The values are mean±SEM.

Fig. 1. Visual analogue pain scores (VAS) for group I and II (mean±SEM). R: VAS at resting state. M: VAS on movement. * p<0.01.
여한 모르핀의 양을 하하여 술후 6시간까지의 총모
르핀 누적 투여량은 1군 18.6 mg±1.2 mg, 2군 24.4
mg±1.3 mg으로 1군에서 통계적으로 유의하게 적었
으며 (p<0.01), 수술 중 투여한 모르핀의 양을 하하여
술후 24시간과 48시간까지의 총 모르핀 누적 투여
량을 비교할 때 역시 24시간에 1군 31.1±1.5 mg, 2
군 41.7±1.6 mg, 48시간에 1군 46.6±2.0 mg, 2군
61.0±3.6 mg으로 1군이 2군에 비해 통계적으로 유
의하게 그 투여량이 적었다(Fig. 3).

4) 부작용

부작용의 발생 반도는 Table 2와 같다. 양군 모두
에서 호흡 억제는 발생하지 않았으며, 구역/구토는
1군에서 7예(30%), 2군에서 10예(50%)로 평균 40%
의 환자에서 발생하였으며, 2군의 2예에서는 meto-
clopromide를 2차례 투여한 후에도 지속적인 증상이
있었으며, 15에는 1~2회의 metoclopramide투여로 증
세의 소실이 있었다. 그러나, 양군간에 상기 증상의
발생 반도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
요지류는 1군에서 26%, 2군에서 30%의 환자에서 발
생하였으며, 이중 Foley 카테터를 제 심입한 경우는
1군에서 4예, 2군에서 3예 있으며 통계학적인 차이
는 없었다. 현기증은 1군에서 1예(4%) 2군에서 3예
(15%)의 환자에서 발생하였으며, 소양증은 1군에서
1예(4%) 2군에서 4예(20%) 발생하였으나, 역시 양군
간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

5) 자가 투여 사기 및 만족도

양군에서 시간당 0.5 mg의 모르핀의 지속적 주입
이외에 PCA pump을 이용하여 처음 자가 투여를 받
은 시간은 1군에서 306.5±145.6분, 2군에서 45±1.7
분으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 특히
회복실 도착 즉시 진통제의 추가 투여를 받은 환자
는 1군에서 8명 2군에서는 14명이었으며, 2군의 경
우는 전 예가 20분 이내에 추가 투여를 받았다. 환
자의 만족도는 PCA pump을 제거 당시 기록을 하지
없었던 3예(1군 2예, 2군 1예)를 제외하였으며, 나머
지 환자중 1군에서는 크게 만족 혹은 만족이 100%
Table 3. Grading of Patients’ Satisfaction for Analgesic Effect

<table>
<thead>
<tr>
<th>Patient’s expression</th>
<th>Group 1</th>
<th>Group 2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Very satisfied</td>
<td>9</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>Satisfied</td>
<td>12</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>Undetermined</td>
<td>0</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Unsatisfied</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Numbers of patients.

이상의 결과는 

고찰

최근의 많은 연구들\(^7,8,10,11\)은 자극에 대한 맥초 혹은 중추신경계의 반응은 고정된 것이 아니라 역동적임을 보고하였다. 수술 중의 조작에 의한 맥초 조작 손상은 화학적 mediators를 분비하여 말초 첨두수용체를 감각시키고, 지속적인 맥초 첨두수용체의 홍분 전달은 중추에서 이차 전형물질들과 유전자 표현을 변화시키면서 순환 지속적 통증 과민 상태를 야기한다. 중추에서의 이같은 변화는 A-δ & C-fibers에 의해 척수 후각세포에서 형성된 slow synaptic potentials에 의하며, 손상된 조직에서의 저강도 반복적 첨두수용체 전도에 의해 이같은 slow synaptic potentials이 축적됨으로써 척수 후각 신경세포의 탄분말은 점점 증가되였고 오랜 시간 지속되어지게 된다. 수술 후 통증 과민 상태는 Tachykinins 수용체에 substance P나 neurokinin A등이 결합되어 일어나기도 하나 주로 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체에 glutamate같은 홍분성 아미노산이 작용하여 세포 내의 이차 전령 물질을 증가시키므로써 야기된다.\(^1,11\)

이와 같은 통증의 기전에 근거하여 자극에 의한 맥초 혹은 중추신경계의 감각이 발생하기 전부터 예방적으로 통증 경로를 차단하면 보다 약질의 통증 관리가 행할 수 있으리라 기대하게 되었다. 이것

이 앵간의 preemptive analgesia이다.

많은 실험\(^13,15\)에서 NMDA 수용체 결합제를 투여하여 중추신경계의 감각을 약화할 수 있었다. Woolf와 Thompson\(^13\)는 취죄에서 NMDA 결합제인 MK-801과 D-CPP를 자극 전 투여하여 조직 손상 후의 통증 과민을 예방하였다고 보고하였고, Tverskoy\(^16\)은 전 자궁경출술을 시행 받은 환자에서 NMDA 결합제인 ketamine를 습진 투여하여 습진 통증 요구량을 0 ~ 3시간 사이에서 감소시켰으며, 통증 억제를 증가시켰다고 보고하였다. 그러나, 이 결합제는 임상적으로 ketamine의 넓게 알려진 사망에 대한 정신적인 부작용을 나타내므로 아직 그 임상 적용에 있어서는 더 많은 연구가 필요하다\(^16\). 따라서, 수술 자극 전에 국소적, 전신적 혹은 저속주사로 비스테로이드 소염진통제\(^17,18\)이나 국소마취제\(^19,20\) 혹은 아편관제\(^21\)을 투여하는 등 다양한 방법들이 보다 중추의 감각을 예방하는지에 대한 연구가 진행되었다.

Dickenson\(^22\)는 포르말린 자극 전 투여한 척수감 내 opioid는 포르말린 자극 후 투여한 포르말린 보다 C-fiber반응을 70%이상 더 억제하였다고 보고하였으나, Yaksh\(^23\)에 의하면 취죄 과정에 포르말린을 투여하기 전에, 척수감내로 포르말린을 투여하여 포르말린 투여에 의한 통증 과민반응을 예방할 수 있었다고 보고하였다. 임상에서 Katz\(^24\)은 수술 자극전 경막외강으로 fentanyl 4 μg/kg를 투여한 경우가 수술 자극 15분후 경막외강으로 통암의 fentanyl을 투여한 군에 비해 습진 진통제요구량을 감소시켰다고 보고하였다. 따라서, 척수감내로 투여한 마약성 진통제는 동물이나 임상 실험을 통해 중추적 감각을 예방하는데 효과적이며, 습진 통증 과민 상태를 예방한다고 생각되어진다. 또한 Tolle\(^25\)은 취죄에서 자극 전에 포르말린을 체중당 5 mg이나 7.5 mg 혹은 10 mg을 정주 할으므로써 척수 내에서의 유전자 표현 반응을 70% 감소 시켰다고 보고하였다. 그러나 대부분의 동물실험의 결과와는 달리 수술 자극 전 전신적으로 투여한 마약성 진통제가 발효 혹은 중추성 과민반응을 예방할 수 있는지, 즉 전신적으로 투여한 마약성 진통제가 습진 통증 과민 상태의 발생을 예방하는데에 대하여 임상 연구는 아직 그 논란의 여지가 많다.\(^14,26,28\) Tverskoy\(^16\)은 전자궁경출을 시행 받은 환자에서 fentanyl을 투여하여 습진 통증 농도가 감소되었다고 할지라도, 그의 표현은 과감한 신경학적 효과를 보여주지 않았다.
첫 수확 후각의 집합 전 신경세포에서의 신경 전달물질의 분비를 감소시키며, 집합 후 신경세포 과부분극시킨다. Wilson 등은 수술 동안 자극에 의한 총수신경전의 역동적인 변화는 수술 후 발생하여 마약 진통제를 예방 목적으로 두어하는 경우 대부분 필요할 것이라고 주장하였다. 그러나, 본 연구에서 보인 전신적 모르핀에 의한 수술 후통증의 예방 효과는 Wilson 등에도 주장과는 달리 수술 전의 총수 감각을 억제할 뿐 아니라, 말초 감각재와도 연관이 있었으니 생각된다. 이는 본 연구의 경우 정맥으로 투여한 모르핀의 양이 수술 후 그 작용을 나타내기에는 적은 양이었음에도 불구하고 수술 진통제 요구량을 유의하게 감소시킬 수 있었던 것 같다. 최근의 연구31-33은 모르핀을 손상된 말초 조직에 투여함으로써 통증의 정도와 진통제 요구량을 감소시킬 수 있음을 보고하였다. Stein 등31은 조직 손상 후 말초 opioid 수용체에 접근한 opioid는 첨예수용체의 홍분성을 억제시키며, 말초나 총수에의 홍분성 신경 전도물질인 substance P의 분비를 감소시켜 통증을 감소시킨다고 설명했다. 또한 Heine 등32 역시 관절염에 손 관절 수술 후 1 mg의 모르핀을 손 관절내로 투여하여 손상 통증의 정도와 진통제 요구량을 감소시켰다고 보고하였다. Stein 등33은 또한 관절내로 모르핀과 naloxone을 같이 투여하여 모르핀 투여에 의한 통증 감소를 강화시켰다고 보고하였으며, 이는 관절내로 투여한 모르핀의 작용은 주로 말초 opioid 수용체를 통하여 진통 작용을 보이기 때문이라고 주장하였다. 따라서 본 저자는 정맥으로 투여한 모르핀은 말초의 opioid 수용체에 결합하여 말초의 첨예수용체의 감각을 억제함으로써 손후 통증을 감소시킨다는 일부 역할을 했으리라 생각한다.

본 연구에서는 모르핀의 혈중농도를 측정하지는 않았으나, 양군 모두에서 심각한 부작용은 없었으며 비슷하거나 보다 적은 부작용 빈도와 48시간 동안 누적투여량의 차이를 볼 때 모르핀의 자극전 투여가 모르핀의 요구량을 감소시켜 결과적으로 더 낮은 혈중농도에서도 효과적인 손후 통증를 억제효과를 나타내었다고 생각한다.

결론적으로 정맥으로 0.1 mg/kg의 bolus 모르핀과 시간당 모르핀 1.5 mg를 투여하여 말초 혹은 종추
감작을 예방함으로써 솔후 전통체의 요구 량을 감소시킬 수 있으려 생각하며, 모르쁜 정주에 의한 방법으로 솔후 통증과 관련성을 예방하기 위해서는 본 연구에서 투여한 용량 이상이 효과적이라 생각한다. 이와 같은 모르뿐의 정주 투여에 의한 솔후 통증의 감소는 그 수가 간단하므로 앞으로의 솔 후 통증 관리에 있어서 많은 응용이 있lararası 기대하는 바이다.

참고 문헌