

# 경막외 Naloxone 투여가 경막외 Sufentanil에 의한 가려움증에 미치는 영향

마디병원 마취통증의학과, 연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>마취통증의학교실 및 <sup>2</sup>마취통증의학연구소, <sup>3</sup>고려대학교 의과대학 마취통증의학교실

임의성 · 김기준<sup>1,2</sup> · 윤주선<sup>1</sup> · 남순호<sup>1,2</sup> · 공명훈<sup>3</sup>

## Effects of Epidural Naloxone on Pruritus Induced by Epidural Sufentanil

Eui Sung Lim, M.D., Ki Jun Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Joo Sun Yoon, M.D.<sup>1</sup>, Soon Ho Nam, M.D.<sup>1,2</sup>, and Myoung Hoon Kong, M.D.<sup>3</sup>

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Madi Hospital, <sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, <sup>2</sup>Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, and <sup>3</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Postoperative pruritus following the administration of epidural narcotics is a very common and undesirable side effect. Therefore, we evaluated the use of a combination of naloxone and sufentanil via patient controlled epidural analgesia to determine if the incidence of pruritus was decreased when compared to the use of sufentanil alone.

**Methods:** Patients scheduled for subtotal gastrectomy under general anesthesia were enrolled in a prospective, double-blinded and randomized trial. All patients received a 20 µg epidural bolus of sufentanil in 5 ml of 0.2% ropivacaine. Following administration of the epidural, patients in the sufentanil group (S) received a continuous epidural comprised of sufentanil (0.75 µg/ml) in 0.2% ropivacaine, whereas patients in the naloxone group (N) received an epidural infusion comprised of naloxone (4 µg/ml) and sufentanil (0.75 µg/ml) in 0.2% ropivacaine. The infusion rate, demand dose and lockout interval were 5 ml/hr, 0.5 ml and 15 minutes respectively. Next, the occurrence of postoperative analgesia and side effects were evaluated by blinded observers.

**Results:** The incidence of pruritus (47.4% versus 20.0%, *P* = 0.013) and nausea (42.1% versus 20.0%, *P* = 0.043) were lower in group N than in group S. In addition, there were no significant differences observed in the visual analogue scale, the incidence of vomiting or the incidence of sedation. Furthermore, epidural infusion of naloxone at 0.25-0.4 µg/kg/hr did not affect the requirement for postoperative sufentanil.

**Conclusions:** Epidural naloxone reduces epidural sufentanil induced pruritus and nausea without reversing its analgesic effects. (Korean J Pain 2007; 20: 123-129)

**Key Words:** naloxone, patient controlled analgesia, pruritus, sufentanil.

### 서 론

아편유사제를 이용한 경막외 통증조절이 널리 사용되

고 있으며 술후 통증치료로 자리잡고 있다. 하지만, 아편 유사제의 사용으로 가려움증, 오심과 구토, 배뇨곤란, 진정 그리고 호흡저하 등의 부작용이 나타날 수 있다. 그러므로 이런 부작용을 감소시키기 위하여 항구토제를 첨

접수일 : 2007년 7월 25일, 승인일 : 2007년 10월 5일  
책임저자 : 공명훈, (152-703) 서울시 구로구 구로동길 97번지  
고대구로병원 마취통증의학과  
Tel: 02-2626-3233, Fax: 02-851-9897  
E-mail: mhkong@hanafos.com  
석사학위 논문임.

Received July 25, 2007, Accepted October 5, 2007  
Correspondence to: Myoung Hoon Kong  
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Korea University College of Medicine, 97, Gurodonggil, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea  
Tel: +82-2-2626-3233, Fax: +82-2-851-9897  
E-mail: mhkong@hanafos.com  
This study is master's thesis.

가하거나 아편유사제 길항제를 투여하는 방법들이 사용되고 있다.

Naloxone은 작용시간이 짧은 순수한 아편유사제 길항제로서 아편유사제에 의한 부작용의 치료에 효과적으로 사용될 수 있지만 과량 투여 시 진통효과도 감소시킬 수 있는 단점이 있다. 그러나 동물 실험에서 소량의 naloxone을 지속적으로 투여하면 진통효과를 보인다고 하였으며<sup>1)</sup> 사람에서도 진통효과에 영향을 미치지 않으면서 아편유사제에 의한 부작용을 줄여준다는 보고가 있다.<sup>2)</sup> Gan 등은<sup>3)</sup> morphine을 이용한 정맥내 자가통증조절(intravenous patient controlled analgesia, IV PCA)을 받는 환자에서 소량의 naloxone을 동시에 지속 정주하여 부작용을 감소시킬 뿐만 아니라 아편유사제의 요구량도 감소됨을 보고하였다. 이는 아편유사제에 의한 진통효과와 부작용이 서로 다른 용량 반응 곡선을 갖기 때문이며 소량의 naloxone이 흥분성 아편양 수용체를 억제하기 때문으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 최근에는 morphine을 사용한 경막외 자가통증조절(patient controlled epidural analgesia, PCEA)에서 소량의 naloxone을 첨가하여 진통효과에는 영향을 미치지 않으면서 아편유사제의 부작용을 감소시킬 수 있음이 보고되고 있다.<sup>5-7)</sup>

Sufentanil은 지질 용해도가 높고  $\mu$  수용체 친화도가 커서 작용 발현시간이 빠르고 지속시간이 짧으나 morphine이나 fentanyl에 비하여 강도는 더 높다.<sup>8)</sup> 따라서 경막외로 사용시 주입부위의 뇌척수액 내에 높은 농도로 국한되어 분포하여 상부 척수의 아편유사제 수용체에 대한 영향을 줄여줄 것으로 기대하여 최근에 많이 사용되고 있다. 하지만 가려움증의 경우 여전히 23-55%의 높은 발생률을 보이고 있다.<sup>9,10)</sup>

Ropivacaine은 구조적으로 bupivacaine과 비슷한 amide계 국소 마취제로 순수하게 S-이성질체로 구성되어 심혈관계와 중추신경계 부작용이 적으면서 운동신경 차단 강도는 낮으나 감각신경 차단 기간 및 정도는 유사하다.<sup>11)</sup>

본 연구는 개복하에 위아전절제술을 시행 받는 환자에서 최근 사용이 증가하는 ropivacaine과 sufentanil을 이용한 PCEA에서 소량의 naloxone을 경막외강으로 동시 투여하여 술 후 가려움증에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 전신마취 하에 개복하여 위아전절제술이

예정된 미국 마취과 학회 신체등급 분류 1, 2에 해당되는 만 20세 이상 65세 이하의 남녀 73명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 이중맹검법에 따라 무작위로 양 군으로 나누어 sufentanyl (S)군에는 ropivacaine에 sufentanil을, naloxone (N)군에는 ropivacaine과 sufentanil 그리고 naloxone을 경막외로 투여하였다. 수술전에 환자를 방문하여 연구의 목적과 방법 및 부작용을 설명 후 서면 동의를 얻었으며 PCEA 장치의 사용법과 통증의 평가 방법에 대하여 설명하였다. 환자와 연구자는 환자가 어떤 군에 속해 있는지 모르게 하고 연구와 무관한 마취통증 의학과 전공의에 의해서 PCEA 약물을 조성하였다. S군은 0.2% ropivacaine과 sufentanil (0.75  $\mu$ g/ml)의 혼합액 275 ml, N군은 0.2% ropivacaine과 sufentanil (0.75  $\mu$ g/ml) 그리고 naloxone (4  $\mu$ g/ml)이 포함된 용액 275 ml로 조성하였다.

천자부위에 염증이 있거나 출혈성 경향이 있는 환자, 간 및 신질환이 있는 환자, 심혈관계 질환자, 신체비만지수가 30 이상, 마약 복용자 및 정신과적 문제가 있는 환자 그리고 경막외 진통을 원하지 않는 환자는 대상에서 제외하였다. 모든 환자는 수술 기법에 의한 영향을 배제하기 위해 미리 정해진 외과의사 한 명의 수술만을 대상으로 하였다.

환자는 수술실 도착 30분전 midazolam 2 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 근주하여 전처치 하였다. 마취유도 전에 흉추 7번과 8번 또는 8번과 9번 극돌기 사이로 17G, 8 cm Tuohy needle를 이용하여 저항 소실법으로 경막외강을 확인하고 18G 경막외 카테터(Portex Inc. USA)를 삽입하여 머리 쪽으로 3 cm 올려서 거치하였다. 시험 용량으로 1 : 200,000 epinephrine이 포함된 1.5% lidocaine 3 ml를 투여하여 카테터가 지주막 하강이나 혈관 내로 들어가지 않았음을 확인하였다. 마취유도를 위해서 propofol 2 mg/kg, rocuronium 0.6 mg/kg, 그리고 fentanyl 1.5  $\mu$ g/kg을 정맥주사한 후 기관내 삽관을 하였다. 산소와 의료용 공기를 각각 1 L/min으로 하고 sevoflurane (1-2.5 vol%)과 rocuronium (0.1-0.2 mg/kg/hr)을 사용하여 마취를 유지하였다. 호흡조절은 초기에 일회 호흡량 10 ml/kg, I : E ratio 1 : 2 그리고 호흡수는 분당 10회로 설정하고 이후 호기말 이산화탄소 분압이 30-35 mmHg가 되도록 분시환기량을 조절하였다. 마취유도 시 사용한 fentanyl 이외에 수술 중에 더 이상의 아편유사제는 사용하지 않았다. 수술 종료 전 복막을 닫을 때 sufentanil 20  $\mu$ g이 포함된 0.2% ropivacaine 5 ml를 부하용량으로 투여하고 시험약물이 들어있는 PCEA 주입기

(Automed<sup>®</sup> 3200, Acemedical, Korea)를 이용하여 경막외 진통을 시작하였다. 자가주입기의 기저 투여량은 5 ml/hr, 일회주입량 0.5 ml 그리고 폐쇄간격은 15분으로 설정하였다. 수술이 종료되면 glycopyrrolate 0.2 mg과 pyridostigmine 10 mg을 투여하여 근이완을 길항시켜 자발 호흡이 회복됨을 확인하고 발관한 뒤 회복실로 이송하였다.

경막외 통증 관리의 효과는 수술 후 회복실에서(T0), 24시간 후(T1) 그리고 48시간 후(T2)에 측정하였다. 통증의 정도는 시각아날로그척도(visual analogue scale, VAS)를 이용하여 휴식 시와 기침을 할 때 각각 평가하였는데 통증이 전혀 없는 상태를 0, 가장 통증이 심한 상태를 10으로 하여 10 cm 자에 환자 자신이 직접 표시하도록 하였다. 가려움증을 비롯한 부작용에 대한 평가는 각 항목에 대한 발생 여부와 중증도를 점수화 하였다 (Table 1).

모든 평가는 연구의 내용을 모르는 마취과 전공의에 의해서 수행되었으며 VAS가 5 이상이거나 환자가 진통제를 요구하는 경우에는 ketorolac 30 mg을 정주하고 기

록하였다. 가려움증이 심한 경우에는 chlorpheniramine maleate 25 mg을 정주하였으며 오심과 구토가 심할 경우에는 ondansetron 4 mg을 정주하고 필요시 동량을 반복 투여하고 기록하였다. 병실에서 예기치 못한 호흡저하가 발생하거나 운동신경 차단에 대비하여 naloxone을 비치하여 두고 이 경우에는 경막외 통증조절 약물의 주입을 중단하고 연구 대상에서 제외하기로 하였다.

모든 관찰 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며 통계학적 분석은 social sciences statistical software (SPSS 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL)를 사용하였다. 양 군에서 연속변수의 비교는 independent t-test를 이용하였고 부작용의 발생빈도는 Fisher's exact test 그리고 VAS와 부작용의 중증도 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 모든 경우에 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

**결 과**

S군은 38명 N군은 35명이 포함되었으며 양 군에서 성별, 연령, 체중 및 신장, 그리고 수술 및 마취시간의 차이는 없었다(Table 2).

수술 후 회복실에서, 24시간 후 그리고 48시간 후에 VAS로 측정한 통증 정도에서 휴식 시 및 기침 시 모두 양 군에서 차이가 없었으며 모두 만족할 만한 진통효과를 보여주었다(Fig. 1). 그럼에도 불구하고 양 군에서 각각 15명(S군), 12명(N군)의 환자가 추가적인 진통제로 ketorolac을 투여 받았다(Table 3). 그러나 양 군에서 ketorolac 투여 용량의 차이는 보이지 않았다.

술 후 가려움증은 S군에서 18명(47.4%)이 발생한 데

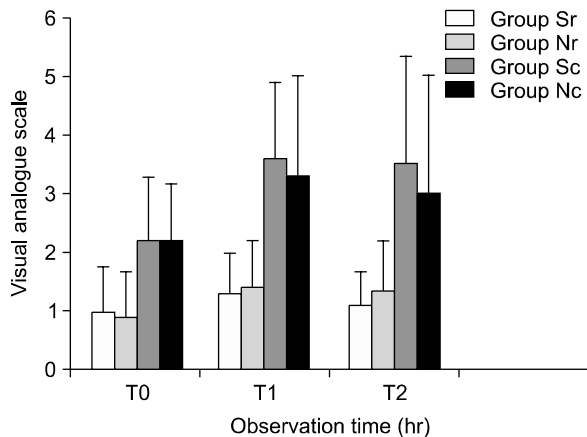
**Table 1.** Rating Scores for Pruritus, Nausea, Vomiting and Sedation

Variables	Score	Description
Pruritus	0	No itching
	1	Mild itching: Only in a small area of the body
	2	Moderate itching: Generalized pruritus but treatment not Requested
Nausea	3	Severe itching: Treatment requested
	0	No nausea
	1	Mild nausea: Queasy
Vomiting	2	Moderate nausea: Nausea but treatment not requested
	3	Severe nausea: Treatment requested
	0	No vomiting
Sedation	1	Vomiting present
	0	No sedation: Patient fully awake and oriented
	1	Mild sedation: Patient aroused by verbal stimuli; oriented to time, place, and person.
	2	Moderate sedation: Patient aroused by physical stimuli; oriented when awakened.
	3	Severe sedation: Patient aroused by physical stimuli; disoriented when awakened.

**Table 2.** Baseline Characteristics

	Group S (n = 38)	Group N (n = 35)
Age (yr)	50.9 ± 9.2	53.9 ± 7.2
Sex (M/F)	25/13	25/10
Height (cm)	166.7 ± 6.9	166.0 ± 6.5
Weight (kg)	65.3 ± 8.6	65.1 ± 8.5
ASA PS (I/II)	23/15	22/13
Time of operation (min)	142.4 ± 37.4	131.4 ± 33.8
Time of anesthesia (min)	176.3 ± 36.7	168.3 ± 33.4

Values are mean ± SD or number. ASA: american society of anesthesiologists, PS: physical status, Group S: epidural sufentanil, Group N: epidural sufentanil plus naloxone.



**Fig. 1.** Pain intensity through the 48 hours of observation in the sufentanil and sufentanil + naloxone groups using the visual analogue scale: 0: no pain, 10: worst pain imaginable. No difference in pain intensity between the groups during postoperative 48 hours. T0: in post-anesthesia care unit, T1: at 24 hours after surgery, T2: at 48 hours after surgery, Group Sr: resting in epidural sufentanil group, Group Nr: resting in epidural sufentanil and naloxone group, Group Sc: coughing in epidural sufentanil group, Group Nc: coughing in epidural sufentanil and naloxone group.

**Table 3.** Incidence of Side Effects by Treatment Groups and Medications

	Group S (n = 38) Number of patients (%)	Group N (n = 35) Number of patients (%)	P value
Pruritus	18 (47.4)	7 (20.0)	0.013
Score 0	20 (52.6)	28 (80)	
1	12 (31.6)	4 (11.4)	
2	6 (15.8)	3 (8.5)	
3	0 (0)	0 (0)	
Nausea	16 (42.1)	7 (20.0)	0.043
Score 0	22 (57.9)	27 (80)	
1	13 (34.2)	3 (8.5)	
2	1 (2.6)	5 (11.4)	
3	2 (5.2)	0 (0)	
Vomiting	3 (7.9)	0 (0)	0.092
Sedation	3 (7.9)	2 (5.7)	0.262
Medications			
Ketorolac	15 (39.4)	12 (34.3)	0.863
Chlorpheniramine	6 (15.8)	1 (2.9)	0.062
Ondansetron	4 (10.5)	1 (2.9)	0.473

Scores; 0: no complication, 1: mild complication, 2: moderate complication, 3: severe complication. Group S: epidural sufentanil, Group N: epidural sufentanil plus naloxone.

비해 N군에서는 7명(20.0%)만이 발생하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3,  $P = 0.013$ ). 또한 술 후 오심에서도 N군이 더 낮은 발생률을 나타냈다(Table 3,

**Table 4.** Cumulative Sufentanil Requirements in  $\mu\text{g}$  during 48 Hours after Surgery

Treatment group	Hours of observation	
	24 hr	48 hr
Group S (n = 38)	94.5 $\pm$ 3.0	188.3 $\pm$ 4.6
Group N (n = 35)	93.8 $\pm$ 4.2	186.1 $\pm$ 4.8

Values are mean  $\pm$  SD. hr: hours, Group S: epidural sufentanil, Group N: epidural sufentanil plus naloxone.

$P = 0.043$ ). 그리고 이에 대한 치료를 위해서 약물이 투여된 경우도 S군에서 많았지만 통계적 의의는 없었다 (Table 3). 구토를 한 경우와 진정을 보인 경우는 양군에서 차이를 보이지 않았으며 진정을 보인 5에는 모두 술 후 회복실에서 평가된 것으로 이후 병실에서 진정을 보인 경우는 없었다. 예기치 못한 sufentanil의 부작용으로 인해 naloxone을 사용한 예도 없었다.

연구 기간 동안 총 투여된 sufentanil의 용량에서도 양군에서 차이를 보이지 않았다(Table 4).

### 고 찰

본 연구는 ropivacaine과 sufentanil을 이용한 PCEA에서 소량의 naloxone (0.25-0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ )을 경막외강으로 동시 투여하였을 때 술 후 진통 효과에는 영향을 미치지 않으면서 sufentanil의 부작용인 가려움증이 감소함을 보여주었다.

경막외 아편유사제의 투여는 술 후 급성기의 통증치료에 효과가 인정되어 널리 사용되고 있다. 그러나 아편유사제로 인한 가려움증, 오심과 구토, 요저류, 호흡억제 등과 같은 부작용 때문에 그 사용이 제한적이기도 하다. 특히 아편유사제로 인한 부작용 중에서 가려움증은 가장 흔하게 나타나지만 발생기전의 이해가 아직 부족하다. 현재까지 밝혀진 바에 의하면 중추신경계에 ‘가려움 중추’의 존재, 척수 수질 후각의 활성화, 억제성 신경 전달물질의 길항, serotonin계 경로의 조절 그리고 prostaglandin의 작용 등이 가려움증의 발생에 관여하는 것으로 보인다.<sup>12)</sup> 이처럼 발생기전이 다양하기 때문에 예방 및 치료에 naloxone ( $\mu$  receptor antagonist), droperidol ( $D_2$  receptor antagonist),<sup>13)</sup> clonidine ( $\alpha_2$ -agonist),<sup>14)</sup> ondansetron (5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist),<sup>15)</sup> propofol<sup>16)</sup> 등 여러 가지 약물들이 사용되고 있다. 그러나 이러한 다양한 방법에도 불구하고 경막외 아편유사제 투여로 인한 가려움증의 빈도는 사용되는 약물에 따라 약 30-100%로

여전히 높은 실정이다.<sup>9)</sup>

경막외강으로 투여하는 아편유사제는 morphine이 가장 많이 사용되고 있다. 그러나 morphine은 수용성이어서 경막외강으로 투여하더라도 뇌척수액을 통해 척수 상부까지 널리 작용할 수 있어 부작용의 발생률이 높게 나타난다. Kim 등은<sup>17)</sup> 위절제술을 받는 환자에서 경막외강으로 morphine과 sufentanil을 사용한 경우 sufentanil을 사용한 군에서 배뇨곤란 등의 부작용이 적게 나타났다고 보고하였다. Sufentanil은 morphine에 비하여 지질 용해도가 높아 강도가 강하며 작용시간이 짧고 특히 부작용의 발생이 적은 이점이 있어 최근에 경막외 통증 조절에 많이 사용되고 있다.<sup>8)</sup> 하지만 가려움증의 경우 sufentanil을 사용할 때도 적게는 23%에서<sup>10)</sup> 많게는 55%의<sup>9)</sup> 높은 발생률이 보고되고 있다. 그러나 sufentanil을 이용한 PCEA에 소량의 naloxone 투여에 대한 효과를 평가한 연구는 보고된 바 없어 본 연구에서 naloxone의 경막외 투여가 sufentanil에 의한 가려움증의 예방에 도움이 되는지 알아보았다. 그리고 작용시간이 짧은 sufentanil을 사용하고 환자의 요구량을 설정하여 연구기간 동안 아편유사제 요구량에 소량의 naloxone 투여가 영향을 미치는지도 함께 평가하였다.

Naloxone은 작용시간이 짧은 순수한 아편유사제 길항제로서 아편유사제에 의한 부작용의 치료에 효과적으로 사용될 수 있지만 진통효과도 감소시킬 수 있는 단점이 있다. 그러나 Gan 등의<sup>3)</sup> 보고에 의하면 morphine 정주를 이용한 IV PCA 사용시 naloxone (0.25-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ )을 지속적으로 정주한 결과, 생리식염수를 이용한 대조군에 비하여 술 후 오심, 구토, 가려움증 등의 부작용을 의의 있게 감소시키면서 진통 정도는 대조군과 비교해 차이가 없었다고 하였다. 이는 naloxone의 통증에 대한 효과가 이상성 용량 의존적으로 나타나서 저용량에서는 진통 효과를 보이고 고용량에서는 통각 과민 효과를 나타내기 때문이다. 즉, 소량의 naloxone 투여가 내인성 아편유사제인 endorphin과 enkephalin의 유리를 촉진하며 아편유사제의 내성과 연관된 흥분성 아편양 수용체를 억제하기 때문으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 그러나 본 연구기간 동안 투여된 총 sufentanil의 용량은 양군에서 차이가 없었다. 기저주입량에 환자의 요구량이 포함된 것이 환자에게 투여된 sufentanil의 합이므로 소량의 naloxone 투여가 환자의 요구량에 영향을 미치지 않는 것을 의미한다. Kjellberg와 Tramer는<sup>9)</sup> 경막외 아편유사제에 의한 가려움증의 치료에 naloxone (0.25-2.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  i.v.)이 가장 효과적으로 그 발생률을 감소시켜 준다고 하였지만 가

려움증에 대한 명확한 예방법과 아편유사제와 naloxone의 용량 반응 관계를 수립하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다고 하였다. Cepeda 등은<sup>18,19)</sup> morphine과 naloxone을 이용한 IV PCA에서 사용된 naloxone의 용량에 따라 상반된 결과를 보였는데 소량의 naloxone (0.06-0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ )을 사용한 경우에는 아편유사제의 요구량을 증가시키고 진통효과도 감소되는 등 효과가 없다고 하였으나 극소량의 naloxone (0.05-0.006  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ )을 사용한 경우에는 진통효과 및 아편유사제의 요구량에는 영향이 없으면서 부작용의 발생을 감소시킨다고 하였다. 즉, 투여되는 naloxone의 용량이 중요한 요소가 된다는 사실을 확인하였다. Sartain 등은<sup>20)</sup> morphine을 사용한 IV PCA에 naloxone을 투여하여 이득을 보지 못하였는데 이 경우에는 naloxone의 투여방법에 있어 기저주입은 하지 않고 간헐적으로 투여하였는데 이로 인해 반감기가 짧은(55분)<sup>21)</sup> naloxone의 혈중농도가 일정하게 유지되지 않을 수 있고 이것이 결과에 영향을 미쳤을 수 있었다. 본 연구에서 naloxone은 환자의 체중에 따라 0.25-0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 의 속도로 투여되었으며 이는 naloxone을 경막외강으로 투여한 선행 연구들<sup>5-7)</sup>과 비슷한 수준이다. 본 연구에서 술후 가려움증의 빈도가 naloxone을 투여한 군에서 20%로 대조군(47.4%)보다 낮게 나타났으나 이 역시 임상적으로는 높은 빈도로서 naloxone의 용량을 더 세분하여 연구할 필요가 있겠다.

Naloxone은 주로 정맥내 또는 피하로 투여한다. 그러나 본 연구에서는 PCEA 주입기에 혼합하여 경막외로 투여하였다. Kakinohana 등은<sup>22)</sup> rat에서 척수강내로 naloxone을 투여하여 morphine에 의해 유발된 일시적인 운동차단을 역전시킬 수 있었다고 보고하였으며 Okutomi 등은<sup>23)</sup> 산모에서 분만시에 경막외로 투여한 fentanyl에 의해 발생한 가려움증을 경막외로 naloxone을 투여하여 감소시켰다고 하였다. Choi 등은<sup>5)</sup> 자궁절개술을 받는 환자를 대상으로 한 연구에서 naloxone을 0.125-0.167  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 의 속도로 경막외로 투여하여 naloxone 용량 의존적으로 morphine에 의한 부작용을 감소시켰다. Jeon 등도<sup>6)</sup> 제왕절개술을 받는 환자에서 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 의 naloxone을 경막외로 투여하여 진통효과에 영향을 미치지 않으면서 가려움증의 발생률과 중증도를 감소시켰다고 하였다. Naloxone의 경막외 투여에 대한 안전성은 동물실험 및 임상적 경험에 의존하여 현재까지 독성이 보고된 예가 없다는 것에 근거하여 사용되고 있다.<sup>24)</sup> 그러나 보다 안전한 사용을 위해서 어떠한 이성질체로 구성할 것인지 그리고 보존제는 사용할 것인지 또한 아편유

사제와의 농도비는 어떻게 할 것인지 등 더 연구할 과제가 많다.<sup>24)</sup>

본 연구에서 국소마취제로 ropivacaine을 사용하였는데 ropivacaine은 bupivacaine에 비해 중추 신경계와 심장에 대한 독성이 적으며, A 섬유에 비해 상대적으로 C 섬유를 많이 차단함으로써 운동신경의 차단이 적은 장점이 있다.<sup>25)</sup> Brodner 등은<sup>26)</sup> 복부 수술 환자에서 0.2% ropivacaine이 0.175% bupivacaine보다 운동신경의 차단이 적고, 조기에 운동기능의 회복이 가능하다고 보고하였다. 본 연구에서는 0.2% ropivacaine에 sufentanil을 ml 당 0.75  $\mu$ g이 되게 첨가하여 시간당 3.75  $\mu$ g (5 ml/hr)이 주입되도록 하였는데 이는 개복 수술 후의 통증조절 시에 진통효과와 부작용의 균형이 가장 알맞은 것으로 알려져 있다.<sup>27,28)</sup>

본 연구의 결과 소량의 naloxone (0.25-0.4  $\mu$ g/kg/hr)을 sufentanil과 함께 혼합하여 경막외로 투여하는 것이 통증의 강도를 증가시키지 않으면서 가려움증과 오심의 빈도를 통계적으로 유의하게 감소시켜 줌을 알 수 있었다. 또한 통계적 의의는 없지만 chlorpheniramine maleate 사용량의 차이로 가려움증의 중증도도 어느 정도 감소시켜 준다고 할 수 있다. 그리고 경막외 naloxone 투여로 우려할 만한 부작용은 발견되지 않았다. 그러나 본 연구에서 술 후 가려움증을 평가할 때 심한 가려움증을 호소한 환자가 양 군에서 한 명도 없었음에도 불구하고 가려움증의 치료로 S군에서 chlorpheniramine maleate를 6인에게 사용하였고 N군에서는 1인에게 투여되었다(Table 3). 이는 가려움증의 평가시간(T1, T2)과 환자가 심한 가려움증을 호소하여 약물이 투여된 시간이 달라서 생긴 것으로 보이며 이러한 연구를 할 때 보다 정확한 약물 투여 원칙이 적용되었어야 할 것으로 사료되며 약물에 반응을 보이지 않아서 재차 투여한 경우 등 약물이 투여된 환자의 반응에도 관심을 가져야 할 것이다. 그리고 본 연구에서 naloxone 투여로 가려움증과 더불어 오심의 빈도는 감소시켜 주었지만 구토와 진정의 빈도에는 차이가 없었다. 이는 오심 및 구토 그리고 진정을 일으킬 만한 다른 변수가 고려되지 않은 점 그리고 통계적으로 아편유사제에 의한 구토와 진정의 빈도가 가려움증이나 오심보다 적기 때문에 나타나는 표본의 크기로 인한 문제를 고려해야 하겠다. 소량의 naloxone 투여가 아편유사제의 요구량에 영향을 미치지 않는다고 하였지만 정맥내로 투여한 선행 연구에서<sup>3,18,19)</sup> 보았듯이 더 다양한 농도로 연구할 필요가 있겠다.

결론적으로, 경막외로 소량의 naloxone을 sufentanil을

이용한 PCEA에 혼합하여 지속 주입함으로써 경막외 sufentanil의 부작용인 가려움증과 오심의 빈도가 감소되었다. 그러나 투여하는 naloxone의 적정 용량과 투여 방법 및 경로에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Ueda H, Fukushima N, Kitao T, Ge M, Takagi H: Low doses of naloxone produce analgesia in the mouse brain by blocking presynaptic autoinhibition of enkephalin release. *Neurosci Lett* 1986; 65: 247-52.
2. Rawal N, Schott U, Dahlstrom B, Inturrisi CE, Tandon B, Sjostrand U, et al: Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. *Anesthesiology* 1986; 64: 194-201.
3. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R: Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997; 87: 1075-81.
4. Crain SM, Shen KF: Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000; 84: 121-31.
5. Choi JH, Lee J, Choi JH, Bishop MJ: Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine. *Can J Anaesth* 2000; 47: 33-7.
6. Jeon Y, Hwang J, Kang J, Han S, Rhee K, Oh Y: Effects of epidural naloxone on pruritus induced by epidural morphine: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2005; 14: 22-5.
7. Lee JM, Choi JH: Effects of epidural naloxone on intestinal hypomotility caused by epidural morphine after gastrectomy. *Korean J Anesthesiol* 1999; 37: 73-8.
8. Cousins MJ, Mather LE: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
9. Kjellberg F, Tramer MR: Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 346-57.
10. Tuncel G, Ozalp G, Savli S, Canoler O, Kaya M, Kadiogullari N: Epidural ropivacaine or sufentanil-ropivacaine infusions for post-thoracotomy pain. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 375-9.
11. Schug SA, Scott DA, Payne J, Mooney PH, Hagglof B: Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of ropivacaine after upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 487-91.
12. Szarvas S, Harmon D, Murphy D: Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth* 2003; 15: 234-9.
13. Sanansilp V, Areewatana S, Tonsukchai N: Droperidol and the side effects of epidural morphine after cesarean section. *Anesth Analg* 1998; 86: 532-7.
14. Vercauteren MP, Vandepuut DM, Meert TF, Adriaensen HA:

- Patient-controlled epidural analgesia with sufentanil following caesarean section: the effect of adrenaline and clonidine admixture. *Anaesthesia* 1994; 49: 767-71.
15. Waxler B, Mondragon SA, Patel SN, Nedumgottil K: Prophylactic ondansetron does not reduce the incidence of itching induced by intrathecal sufentanil. *Can J Anaesth* 2004; 51: 685-9.
  16. Horta ML, Morejon LC, Da Cruz AW, Dos Santos GR, Welling LC, Terhorst L, et al: Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth* 2006; 96: 796-800.
  17. Kim JY, Lee SJ, Koo BN, Noh SH, Kil HK, Kim HS, et al: The effect of epidural sufentanil in ropivacaine on urinary retention in patients undergoing gastrectomy. *Br J Anaesth* 2006; 97: 414-8.
  18. Cepeda MS, Africano JM, Manrique AM, Fragoso W, Carr DB: The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the postoperative period. *Pain* 2002; 96: 73-9.
  19. Cepeda MS, Alvarez H, Morales O, Carr DB: Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107: 41-6.
  20. Sartain JB, Barry JJ, Richardson CA, Branagan HC: Effect of combining naloxone and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 148-51.
  21. Glass PS, Jhaveri RM, Smith LR: Comparison of potency and duration of action of nalmefene and naloxone. *Anesth Analg* 1994; 78: 536-41.
  22. Kakinohana M, Marsala M, Carter C, Davison JK, Yaksh TL: Neuraxial morphine may trigger transient motor dysfunction after a noninjurious interval of spinal cord ischemia: a clinical and experimental study. *Anesthesiology* 2003; 98: 862-70.
  23. Okutomi T, Saito M, Mochizuki J, Amano K: Prophylactic epidural naloxone reduces the incidence and severity of neuraxial fentanyl-induced pruritus during labour analgesia in primiparous parturients. *Can J Anaesth* 2003; 50: 961-2.
  24. Blaise G: Should we use naloxone epidurally? *Can J Anaesth* 2003; 50: 875-8.
  25. Scott DA, Blake D, Buckland M, Etches R, Halliwell R, Marsland C, et al: A comparison of epidural ropivacaine infusion alone and in combination with 1, 2 and 4  $\mu$ g/ml fentanyl for seventy-two hours of postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 857-64.
  26. Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Pogatzki E, Buerkle H, Marcus MA, et al: Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: Earlier motor recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine. *Anesth Analg* 1999; 88: 128-33.
  27. De Cosmo G, Primieri P, Adducci E, Fiorenti M, Beccia G: Epidural analgesia in abdominal surgery: 0.2% ropivacaine with sufentanil. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70: 503-8.
  28. Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Mollhoff T, Zahl M, Wirtz S, et al: What concentration of sufentanil should be combined with ropivacaine 0.2% wt/vol for postoperative patient-controlled epidural analgesia? *Anesth Analg* 2000; 90: 649-57.