

# 대한마취약리학회

## Acute postoperative pain control

- 1) Current status of acute postoperative pain control service in Korea ..... 51  
동아의대 이수일
- 2) Are the current regimens of postoperative PCA efficacious? (focused on the factors affecting the efficacy of PCA) ..... 53  
충북의대 강 훈
- 3) Adequacy of drug delivery system for acute postoperative pain control ..... 55  
고려의대 이일옥
- 4) IV vs. Epidural PCA ..... 58  
서울의대 도상환
- 5) Preemptive (preventive) analgesia ..... 61  
이화의대 백희정

## Current status of acute postoperative pain control service in Korea

동아대학교 의과대학 마취통증의학교실

### 이 수 일

이번 수술 후 통증치료에 대한 질문서로 각 기관이 사용하고 있는 진통제와 항구토제를 어떻게 조합해서 환자에게 투여하는지를 답변해 주기를 부탁했다. 총 65개 의료기관에서 711개의 수술후통증요법으로 진료하고 있다고 보내 왔다. 가장 많은 요법수를 갖고 있는 기관의 요법수가 62개이고 세 기관이 50개 이상의 통증요법을 활용하고 한개의 요법을 제시한 기관도 있었다. 약 33%의 기관이 10개 이상의 통증요법을 운영하고 있다고 답하였다.

급성통증관리체계를 갖춘 병원은 31개이고 통증요법의 운용수 나 의료기관의 크기와 관계가 없어 보였다, 체계관리간호사를 6명 고용한 기관이 가장 많이 고용하였고 한명을 고용한 기관이 8개이고 나머지 7개 기관은 1.5명 이상을 고용하였다. 그런데 급성통증관리체계를 운용하면서도 관리간호사를 두지 않은 기관이 있었다.

VAS를 측정기록하는 기관은 65개 중 60개 기관이며 VAS의 측정을 담당하는 사람은 병동간호사(51개 기관), 마취과전공의(8개 기관), 인턴(3개 기관), 급성통증관리체계관리간호사(2개 기관), 마취과간호사(2개 기관), 회복실간호사(2개 기관), 등으로 구성되어 있었다. 몇 기관은 두 직종 이상이 VAS측정에 참여한 기관이 있었다. VAS측정방법에서 44개 기관이 categorical scale을, 10개 기관이 continuous scale을 이용해 VAS를 기록한다고 말하였다.

구제진통제(rescue analgesics)를 통증요법환자에게 투여하라고 명령하는 부서는 해당과가 하는 기간이 62개이고 마취과가 3개이었다.

수술별로 약물사용량을 다르게 투여한다고 답변한 기관이 21개이었다. 그런데 수술에 따라 투여량을 바꾸는 기관 중에 어떤 기관은 통증요법이 한 개(1개 기관), 두 개(3개 기관), 세 개(2개 기관), 네 개(1개 기관), 다섯 개(2개 기관)이었다. 이 기관들은 아마도 대표통증요법을 제시한 것으로 보였다.

총 9개 기관이 통증요법에서 약물의 용량의 안전성, 유효성을 평가한다고 답하였다. 겨우 14%의 기관이 자신들이 시행하고 있는 진료행위를 조사, 분석한다는 의미였다.

다음으로 총 711개 통증요법 중에 정맥으로 주입하는 통

증요법이 총 587개이며, 경막외통증요법이 115개, perineural 통증요법이 4개, 신경차단통증요법(sciatic NB 포함)이 3개, 수술부위에 적용하는 요법이 1개, 어깨관절내요법이 1개라고 답변되었다.

정맥통증요법을 구성하고 있는 아편유사제와 NSAID제의 조합수가 모두 22개이었다. 이를 열거하면 다음과 같다(n은 통증요법의개수): 1. Fentanyl-morphine-ketorolac 조합(n=12), 2. Fentanyl-morphine 조합(n=26), 3. Fentanyl-hydromorphone-ketorolac 조합(n=6), 4. Fentanyl-hydromorphone-nefopam 조합(n=10), 5. Fentanyl-pechidine-ketorolac 조합(n=1), 6. Fentanyl-ketorolac 조합(n=184), 7. Fentanyl-nefopam 조합(n=24), 8. Fentanyl-paracetamol 조합(n=2), 9. Fentanyl-morphine-ropivacaine 조합(n=1), 10. Fentanyl-ketorolac-ketamine 조합(n=1), 11. Alfentanil-ketorolac 조합(n=3), 12. Alfentanil-nefopam 조합(n=1), 13. Sufentanil-ketorolac 조합(n=9), 14. Morphine-ketorolac 조합(n=39), 15. Morphine-nefopam 조합(n=1), 16. Pechidine-ketorolac 조합(n=1), 17. Nalbuphine-ketorolac 조합(n=3), 18. Butorphanol-ketorolac 조합(n=6), 19. Butorphanol alone (n=3), 20. Ketorolac alone (n=6), 21. Paracetamol alone (n=1), 22. Morphine alone (n=11), 23. Fentanyl alone (n=278).

경막외통증요법에 사용된 아편유사제와 국소마취제의 조합수는 17개이었다. 경막외통증요법의 조합을 다음에 기술하겠다: 1. Fentanyl-morphine-ropivacaine 조합(n=1), 2. Fentanyl-ropivacaine-ketorolac-ramosetron 조합(n=1), 3. Fentanyl-ropivacaine-ramosetron 조합(n=8), 4. Fentanyl-ropivacaine 조합(n=55), 5. Fentanyl-bupivacaine 조합(n=4), 6. Fentanyl-levobupivacaine 조합(n=5), 7. Sufentanil-bupivacaine-mepivacaine 조합(n=3), 8. Sufentanil-ropivacaine 조합(n=1), 9. Alfentanil-morphine-levobupivacaine-ondansetron 조합(n=3), 10. Morphine-ropivacaine조합(n=2), 11. Morphine-bupivacaine 조합(n=2), 12. Morphine-levobupivacaine 조합(n=3), 13. Morphine-bupivacaine-mepivacaine 조합(n=1), 14. Hydromorphone-ropivacaine 조합(n=11), 15. Ropivacaine alone (n=9), 16. Levobupivacaine alone (n=2), 17. Mepivacaine alone (n=1).

그리고 위에 열거한 통증요법조합에 사용된 약물의 용량

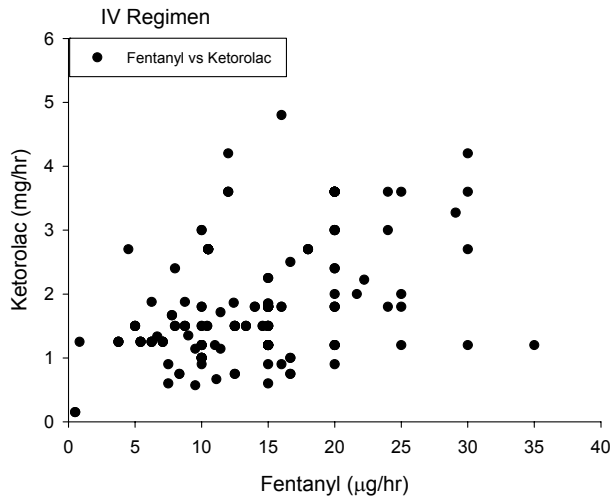


Fig. 1.

을 시간 당 투여되는 양으로 환산하였다. 정맥통증요법과 경막외통증요법의 조합에서 가장 많은 요법수를 갖고 있는 조합을 각 약물의 시간당 투여량을 XY축으로 하는 그림으로 표현했다. Fig. 1은 184개의 요법을 포함하는 Fentanyl-ketorolac조합을 그렸다. Fig. 2는 55개의 요법을 갖고 있는 Fentanyl-ropivacaine조합을 나타내었다.

Fig. 1에서 fentanyl 7-15 µg/hr와 ketorolac 0.5-2 mg/hr를 투여하는 통증요법이 가장 많았다. 그러나 같은 투여량의 fentanyl 이나 ketorolac에서 동시에 투여되는 다른 약물의

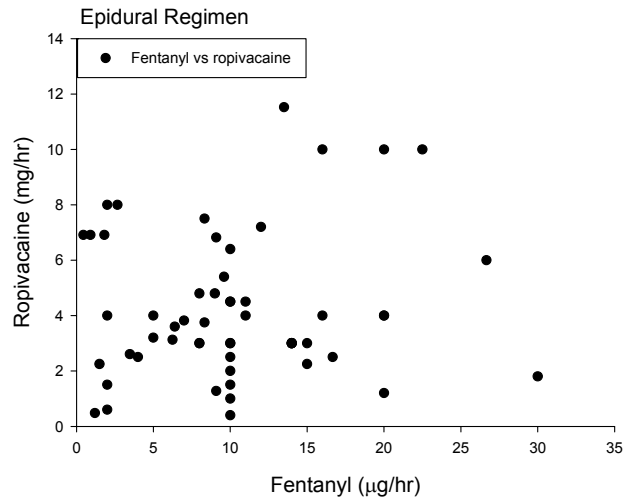


Fig. 2.

투여량의 차이가 너무 컸다. 수술의 크기에 따라 시간당 투여량이 다를 수 있다고 하나 너무 변화가 크다고 생각하였다.

Fig. 2에서 fentanyl과 ropivacaine의 조합이 이루는 점들이 여러 곳에 흩어져 섬을 이루고 있지만 대체로 fentanyl 5-10 µg/hr와 ropivacaine 2-5 mg/hr 사이에 많이 분포되어 있었다. 그렇지만 두 약물이 함께 적게 투여되는 요법이 2-3개 눈에 띄었다. 그 반대로 두 약물이 과도하게 투여되는 요법도 있었다. 수술의 크기에 따라 예상되는 투여량의 차이를 증가하는 것 같았다.

# Are the current regimens of postoperative PCA efficacious? (focused on the factors affecting the efficacy of PCA)

충북대학교 의과대학 마취통증의학교실

강 훈

## Basic mechanisms of postoperative pain

### A. Pathophysiology of pain

1. The threshold of pain detection; stimulus-specific and reproducible both in different individuals and in the same individuals at different times
2. Pain tolerance; dependent upon many variables (mostly psychological), and varies among individuals and in the same individual under different circumstances

### B. The primary afferent nociceptors ( $A\alpha$ , $A\delta$ , C)

1. Transduction; the process of depolarization of  $A\delta$  and most of C fiber nociceptors
2. Sensitization and primary hyperalgesia; a decreased threshold for eliciting pain

### C. The dorsal horn

### D. Sympathetic nerves and nociception

Reflex increases in sympathetic activity in spinal cord and sympathetic ganglia by nociceptive input to dorsal horn

### E. Postoperative pains

1. Musculoskeletal pain;  $A\delta$ , C (cutaneous, muscle, etc)
2. Visceral pain;
  - a. Viscera; insensitive to heat, cutting, pinching but responds to stretching
  - b. Slow onset and mostly dull and aching
  - c. Poorly localized and felt in an area remote from the stimulus (referred pain)
3. Persistent post-surgical pain (chronic pain)

## Assessment of postoperative pain

## Treatments of postoperative pain

1. Interruption of sensation
2. Prevention of hyperalgesia
3. Activation of pain-modulating pathways
4. Augmentation of pain-modulating pathways
5. Combination therapies

### The major factors affecting the efficacy of Patient-controlled analgesia (PCA)

#### A. The variables and variants

##### 1. Pharmacologic variables

###### a. Selection of the drug for PCA

; Most important variable of PCA

Systemic variables are all dependent on the choice of drug

- ① NSAID/opioid (iv)
- ② Epidural local anesthetic and opioid
- ③ Epidural local anesthetic and opioid with iv NSAID
- ④ Etc

###### b. Selection of the dose for PCA

##### 2. Systemic variables

###### a. Background infusion

###### b. Demand

- ① (Bolus) demand dose (size)
- ② Demand rate

###### c. Loading dose

###### d. Lock-out interval

###### e. Increment

##### 3. Other variables

###### a. Route of administration

###### b. Duration of administration

###### c. The psychology of PCA

###### d. Adverse effects of PCA

The postoperative pain control in the country is currently dependent on IV PCA, but there is still a remarkable difference from complete pain relief. While it is nearly hard to carry out extensive nationwide survey regarding the efficacy of the current regimens of postoperative PCA in all hospitals, here is a brief account of a few of the current problems.

- **Currently, there is a shortage of analgesic effect of IV PCA, with more or less side effects, in most of the hospitals.**
- **The quality and preciseness of the dose and regimen of pain killers being given to the patients are considered to be low, and there are no set rules that are followed.**
- **Although the drug regimens differ for every hospital, unless the drug is a cure-all or elixir, there is a need to open up the regimens to public to discuss and improve upon them.**
- **Although the regimens may differ for every hospital, there is a need to decrease the number of regimens rather**

**than to increase its numbers and make the regimens overly varied.**

- **The mixing of drugs with PCA should be prepared and provided by, under the responsibility of the hospital's pharmacy.**
- **ETC**

According to the results of surveys that are carried out at our hospital (CBNUH APS) every 3–4 years about patients' satisfaction to IV PCA and Epidural PCA, at postoperative 8–10 hours the satisfaction of the Epidural PCA rated higher than that of the IV PCA. The reasonable explanation for this would be that the drug regimens of IV PCA are not good. Because the patients' satisfaction is too low, it is thought that the assessment and research regarding these should be given the top priority. Some of the PCA regimens will be analyzed based on the factors affecting the efficacy of PCA mentioned above in the panel discussion.

## Adequacy of drug delivery system for acute postoperative pain control

고려대학교 의과대학 마취통증의학과

### 이 일 옥

수술 후 급성 통증을 조절하기 위하여 자가조절 진통법(patient-controlled analgesia)을 시행할 때 사용하는 electric(기계식이라 함)과 non-electronic(elastometric, disposable, 풍선식이라 함)의 두 가지 system에 대하여 알아보려고 한다.

기계식 장치는 1960년대부터 사용되어 왔다고 하며 풍선식 장치들은 지난 20년 동안 기계식을 대체하여 사용량이 점점 증가하고 있다고 한다. 그 당시에 비하여 오늘날과 같은 다양하고 향상된 기계식과 풍선식의 장치들은 지난 5년 동안의 발전에 기인한다[1]. 기계식 장치들은 안전성, 정확성, 신뢰성, 수행 능력, 사용자 편의를 향상시키기 위하여 기술자들에 의해 발전되어 왔다[2,3]. 이에 비하여 풍선식 장치들은 기계식에 비하여 주입 속도의 정확성은 제한 받는다. 영향을 주는 원인들은 온도, 용매의 점도, 대기압, 역류압, 기구의 용량을 다 채우지 않은 경우 등의 압력 등이 있으며, 이외에도 이미 전체 용량이 정해져 있고, 주입 속도와 일회 주입량을 다양하게 조절할 수 없으며, 주입 이력을 추적하는 것이 쉽지 않다는 단점이 있다[4]. 이러한 제한 점들에 비하여 가벼워서 휴대하기 좋고, 일회용으로 사용이 가능하며, 조작이 간단하고, 전력 등의 동력이 필요 없으며, 프로그램 오류가 발생하지 않는다는 장점들이 있다[5,6].

현재 대한민국에서 사용하고 있는 장치들 중 가장 시장 점유율이 높은 3개사 제품의 기계식 장치의 비교와 4개사 제품의 풍선식 장치의 비교를 보면, 각각 작동 원리에 따른 태생적 한계점들에 기인한 장, 단점 들을 보여주고 있음을 알 수 있다(Table 1, 2). 이러한 기계식 장치와 풍선식 장치를 총 63개 병원에서 설문 조사한 결과를 비교하여 보았다. 그 결과, 설문 응답 병원 중 기계식을 52%의 기관에서 경막외 통증 조절시, 58%의 기관에서 정맥주사 통증 조절시 각각 사용한다고 하였으며, 이에 비하여 설문 응답 병원 중 풍선식을 28%의 기관에서 경막외 통증 조절시, 76%의 기관에서 정맥주사 통증 조절시 각각 사용한다고 하였다. 수술

과별 분포를 비교하여 보면, 정맥 주사 통증조절을 위한 풍선식이 여러과에 해당하는 대부분의 경우의 통증을 조절하기 위하여 사용하고 있으며, 그 이외는 정형외과, 외과 순이었다(Table 3).

두 가지 장치의 장, 단점과 설문 조사 결과를 토대로 하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 기계식은 적응증의 제한이 없으며, 주입 속도와 양을 조절할 수 있으며 주입 이력의 추적이 가능한 반면, 풍선식은 일회용으로 간편하고, 휴대가 용이하고 조작이 쉽다. 현재 한국에서 수술 후 급성 통증 조절을 위하여 자가 조절 진통법을 실시할 때, 두 가지 장치의 선호도는 각 장치의 장, 단점을 고려하여 볼 때 풍선식을 사용하는 기관의 수가 기계식을 사용하는 기관보다 많고, 경막외 자가 조절 진통법을 시행하는 경우 기계식을 사용하는 기관의 수가 풍선식 보다 많았다.

### 참 고 문 헌

1. Rapp RP, Bivins BA, Littrell RA, Foster TS. Patient-controlled analgesia: a review of effectiveness of therapy and an evaluation of currently available devices. DICP 1989; 23: 899-904.
2. Patient-controlled analgesic infusion pumps. Health Devices 2001; 30: 157-85.
3. Hardy EM, Williamson C, Sewell GJ. An evaluation of six infusion devices for the continuous infusion of cytotoxic drugs in ambulatory patients. J Oncol Pharm Pract 1995; 1: 15-22.
4. Skryabina EA, Dunn TS. Disposable infusion pumps. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 1260-8.
5. Sawaki Y, Parker RK, White PF. Patient and nurse evaluation of patient-controlled analgesia delivery systems for postoperative pain management. J Pain Symptom Manage 1992; 7: 443-53.
6. Robinson SL, Rowbotham DJ, Mushambi M. Electronic and disposable patient-controlled analgesia systems. A comparison of the Graseby and Baxter systems after major gynaecological surgery. Anaesthesia 1992; 47: 161-3.

**Table 1.** Comparison of Electric Devices of PCA Currently Used in Korea

Shape	A	B	C
Price	42,440원	59,070원	38,920원
Mode	Basal rate : 0.1–250 ml/hr Bolus: 0.1–60 ml LOT: 1 min–999 min KVO: 0.1–9.9 ml/hr	Basal rate: 0.5–10 ml/hr Bolus: 0.5–5 ml LOT: 2 min–60 min KVO: 없음	Basal rate: 0.1–25 ml/hr Bolus: 0.1–25 ml LOT: 3 min–999 min KVO: 없음
Loading dose	0.1–60 ml	불가능	0.1–50 ml
Bolus rate	120 ml/hr	정확한 속도 알 수 없음	125 ml/hr
Method	CON, PCA	CON, PCA	CON, PCA
Mechanics	Linear peristaltic 	Rotary peristaltic 	Piston driven 
Display			
Priming	20–30초	약 1분	2분
End cap	Hydrophobic filter 삽입		Pressure-activated anti-siphon valve
Bolus	이중 잠금 장치	외부 힘에 의해 분리 위험	외부 힘에 의해 분리위험
Safety	역회전 방지 베어링	안전 장치 없음	Password 4 digit
Power	충전식 배터리 사용 시간: 6–7일	일회용 AA 배터리(1.5V) 배터리 소모에 의한 유속 정확도 떨어짐.	충전식 배터리/일회용 AA 배터리 사용시간: 24시간
History	가능	기능 없음	가능
Strength	주입내용의 파악이 용이	일회용, 간단한 조작 구동 가능	Infusion pump로도 사용이 가능
Weakness	조작이 많고 장비회수 부담	유속의 정확도(?)	주입내용 파악이 어렵고 무겁고 부피가 큼

LOT: lock-out time, KVO: keep vein open, CON: continuous.

**Table 2.** Comparison of Non-electric Devices Currently Used in Korea

Shape	A	B	C	D
Price	53,530원	44,080원	48,260원+10,800원	67,130원
Mode	Basal: 0.5–10 ml/hr Bolus: 0.5–2 ml LOT: 6–60 min Volume: 60–600 ml	Basal: 0.5–10 ml/hr Bolus: 0.5–2 ml LOT: 15–60 min Volume: 100–550 ml	Basal: 0.5–2 ml/hr, Bolus: 0.5–2 ml/hr LOT: 15–60 min Volume: 65–105 ml	Basal: 0.5–10 ml/hr Bolus: 0.5–2 ml LOT: 15 min Volume: 60–250 ml
Type	Silicon	Silicon	Rubber	CO2 가스
End cap	Hydrophobic filter 삽입	Priming 시 end cap 제거 및 clamping 과정 필요	2 way로 되어 filter를 연결하게 되어 있어 라인이 복잡함	약물 충전 시 cap을 분리할 필요 없으며, priming이 간편하고 빠름
Strength	유속의 선택 다양	환자 부담이 적음		간편함
Weakness		초기 유속이 빠를 수 있음	본체와 환자 PMC module이 개별 포장	리필이 어려움 유속의 정확도(?)

PMC: patient module controlled, LOT: lock-out time.

**Table 3.** Results of PCA Survey in Korea

	Institute	History (Y/N)	Operation
Electric	Epidural	33	53%/47% OS 47% > OBGY 36% > All, CS 22% > GS 19% > GU 5%
	IV	37	52%/48% GS 45% > All, OS 43% > CS 33% > OBGY 21% > GU 19% > NS 14% > PED 7% > OL, PS 5%
	Nerve block	4	50%/50% OS 100%
Non-electric	Epidural	18	5%/95% GS, OS 45% > CS 33% > All, OBGY 22%
	IV	48	6%/94% All 51% > GS, OBGY 41% > OS 39% > CS 22% > GU 16% > PS 10% > NS 6% > OL, PED 4%
Total		63	



## IV vs. Epidural PCA

서울대학교 의과대학 마취통증의학교실

### 도 상 환

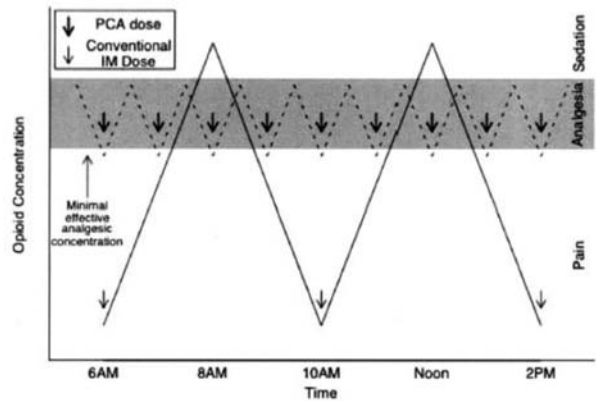
#### PCA 역사

지난 수십년 동안 급성통증의 효과적인 치료에 대한 논의가 활발히 이루어져 왔으며, 현재에도 적절히 조절되지 못한 급성통증에 대한 문제가 중요한 주제로 다루어지고 있다. 이에 PCA (patient-controlled analgesia)는 opioid 등을 포함한 진통 약물 자체의 약리학적 특성과 효과뿐 아니라, 약물을 투여하는 방식이나 장비 등을 최적화 하는 데에 관심을 두고, 최상의 진통 서비스를 제공하는 개념으로 발전하고 있다. 1963년 Roe는 opioid의 전통적인 투여경로인 근육내가 아닌 정맥으로 약물을 투여하여 보다 효과적인 통증 감소효과를 보고하였고, 1971년 Sechzer에 의해 PCA 장비의 원형이 개발되어, 환자의 요구에 따른 opioid의 투여가 가능하게 되었다. 이후 급속한 기술 발전으로 현재의 고도화되고 사용하기 간편한 PCA 장비들이 나오게 되었다.

#### PCA 개념과 기본원리

Austin 등은 환자들에게 매우 소량씩 meperidine의 용량을 증가시키며 투여해본 결과 어느 순간 극적으로 통증이 감소하는 것을 관찰하였으며, "minimum effective analgesic concentration" (MEAC) 라는 개념을 정립하였다.

Tamsen 등은 이러한 MEAC 용량은 개인마다 다르며 이



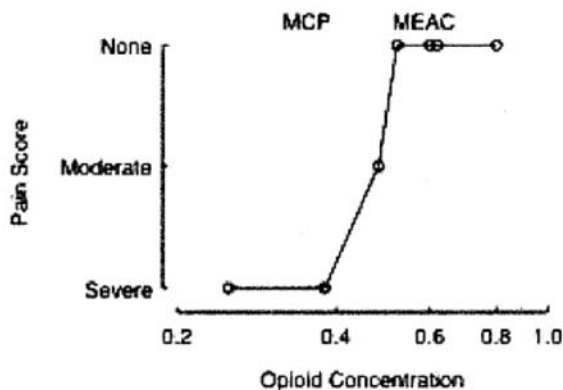
는 약동학적 다양성에서 기인한다고 주장하였다. 이에 opioid의 적절한 진통효과를 얻기 위한 두 가지 전제조건이 성립되었다: 1) MEAC를 구하기 위해 약물을 개인별로 적정 (titration) 하는 것과 2) 약물 농도가 정점/저점이 되는 것을 피하면서 일정한 혈장 농도를 유지하는 것이다. 이 두 가지 요소는 약물의 근육내 또는 pm 투여로는 불가능하며 PCA를 통해 이루어질 수 있다.

PCA의 기본 구성 변수는 다음과 같다: initial loading dose, demand dose, lockout interval, background infusion rate.

#### 정맥 통증조절

##### (Patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)

PCIA는 기존의 근육 내로 투여되는 opioid 진통법과 비교하였을 때 보다 효과적이고 안전하게 통증을 완화시킬 수 있는 방법이다. 지금까지 PCIA는 좋은 진통효과를 포함하여, 진통 정도의 큰 변동을 피하면서 일정한 통증 조절의 질을 유지할 수 있고, 투여되는 진통제의 총 용량을 감소시킬 수 있다는 긍정적인 면에서 현재 전 세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 통증 조절 기법이다. 또한 환자 스스로 투여되는 빈도를 조절할 수 있어 지속적인 통증 조절 상태의 유지가 가능하고, 치료 과정에 적극적으로 참여하고 있다는 인식을 심어주어 환자들의 만족도 또한 높인다.



[장점 (benefits)]

- 간헐적인 IM 투여와 비교하였을 때, 보다 나은 진통 효과를 제공한다.
- 통증 조절 정도에 대한 환자의 만족도가 높다.
- 술후 폐합병증의 빈도를 감소시킨다.
- 재원기간을 줄일 수 있다.
- 환자 스스로 통증 정도를 판단하여 투약하므로 개인에 맞는 적절한 용량의 약물이 공급된다.

[부작용 (complications)]

- 주로 opioid를 전신 투여로 사용하였을 경우 발생하는 부작용들이다.
- Pruritus, nausea, vomiting, dry mouth, urinary retention, excessive sedation, respiratory depression

**경막외 통증조절**

**(Patient-controlled epidural analgesia, PCEA)**

경막외 진통법은 영국 마취과의사의 80% 이상이 주요 수술후의 이상적인 통증조절방법이라고 생각하는 기법이지만, risk/benefit의 평가상 어려움이 의사들이 사용하는데 있어서 제한요소로 작용한다. PCEA는 보통 국소 마취제와 opioid의 병합요법으로 이루어지며 움직일 때의 통증(dynamic pain) 또한 효과적으로 조절할 수 있어 통증으로 제한될 수 있는 정상적인 활동을 가능하게 한다. 이상적인 PCEA는 부작용을 최소화하면서 통증을 완화시키고, 환자의 만족도를 높이는 것이다. 또한 중추감작(central sensitization)과 통증 유도성 기관 기능장애(pain-induced organ dysfunction)를 둔화시켜 예후를 개선시키는 것이다.

[장점 (benefits)]

- 스트레스반응의 약화(attenuation of the stress response)  
유병률(morbidity)와 사망률(mortality)은 수술로 인한 상처와 통증과 연관되어 있다. 이러한 스트레스반응은 신경학적, 신진대사적, 내분비적 경로를 통해 나타나며 혈액응고와 염증반응을 유도한다. 이는 심근경색, 색전증, 폐기능 장애, 장마비, 술 후 염증 등의 후유증을 일으킨다. PCEA는 이러한 스트레스 반응을 약화시키면서 좋은 진통효과를 제공한다.
- 폐기능(pulmonary function)  
경막외 국소마취제와 opioid는 술후 무기폐와 폐감염의 빈도를 감소시켜 술후 조직 산소공급을 개선시킨다. 이는 아래의 요소에 의한 것으로 생각된다.
  - 효과적인 통증 완화로 인한 환자의 심호흡과 기침 가능
  - 횡격막의 기능을 억제하는 반사작용의 차단

- 과용량의 전신 opioid 투여를 피할 수 있어 호흡억제 감소
- 스트레스 반응으로 야기되는 술후 면역억제 정도를 감소시켜 폐 감염의 위험 감소
- 심혈관계 합병증(cardiovascular complications)  
술후 심근경색의 빈도를 감소시킨다. 심근의 산소공급/요구 비율의 개선은 아래의 요소로 인한다.
  - 교감신경 활동 감소
  - 술 후 폐기능 개선과 혈전 생성 경향 감소
- 혈전색전성 합병증(thromboembolic complications)  
PCEA는 과응고성(hypercoagulable) 반응을 약화시키고 섬유소용해성(fibrinolytic) 기능을 개선시킨다. 정형외과 수술을 받는 환자들에서 심부정맥혈전증의 빈도가 낮았으며, 하지의 혈관 재생 수술에서 이식편(graft)의 예후도 개선시켰다.
- 위장관 기능(gastrointestinal function)  
통증, 교감신경 항진, 전신으로 투여된 opioid는 모두 술후 장폐색(ileus)을 유발한다. PCEA는 전신 opioid의 용량을 감소시키고 유해자극 교감신경 반사 작용을 차단하여 장 운동을 개선시킨다.

[부작용 (complications)]

Complication	Incidence (%)
Related to catheter insertion	
Dural puncture	0.32-1.23
Neurological damage (usually transient)	0.016-0.56
Related to catheter in situ	
Epidural hematoma	0.0004-0.03
Epidural abscess	0.01-0.05
Catheter migration	0.15-0.18
Related to epidural drugs	
Drug errors	Not known
Respiratory depression	0.13-0.4
Hypotension	3-30
CNS toxicity	0.01-0.12
Motor block	3

**결 론**

급성 통증을 조절하는데 있어서 PCA는 매우 효과적인 방법이다. 투여되는 방법에 따라 PCIA, PCEA로 구분이 되어 사용되고 있지만 두 경로 모두 이점과 부작용을 가지고 있다. 수술의 종류, 환자의 상태, risk/benefit 등을 신중히 고려하여 선택한다면 보다 안전하고 적절하게 통증조절 서비스를 제공할 수 있을 것이라 생각한다.

참 고 문 헌

1. Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101(5 Suppl): S44-61.
2. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
3. Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 47-61.
4. Susan MN. Benefit and outcome after epidural analgesia. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2004; 4: 44-7.

## Preemptive (preventive) analgesia

이화여자대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실

### 백 희 정

20세기 초 George Washington Crile에 의해 통증 발현에 앞서 술후 통증을 치료하는 “anoci-association (shockless operation)”의 개념이 도입된 이후, 통증의 생리, 병태생리 및 약리학적 이해의 과학적인 발전에 힘입어 1988년, Patrick Wall이 수술 전 아편유사제나 국소마취제의 투여로 수술 후 통증 강도를 감소시킬 수 있다는 주장과 함께 이를 “preemptive preoperative analgesia”라 명명하였다. 이후 수술 후 급성통증을 최소화하고 진통제 사용량을 줄이며 만성통증으로의 진행 위험을 감소시키기 위한 많은 기초 및 임상 연구들에 의해, 통증 치료의 시작 시점이 수술절개 전에 이루어져야 한다는 좁은 의미의 ‘preemptive analgesia (선행진통)’은 수술 전, 수술 중, 및 수술 후 유해자극에 의한 말초 및 중추 감각을 감소시킴으로써 술 후 통증과 진통제 요구량을 감소시킬 수 있다는 보다 넓은 의미의 ‘preventive analgesia (예방적 진통)’으로 대체되었다.

예방적 진통은 마취 또는 진통법의 시술 시기에 증점을 두기 보다는 수술기 유해자극에 의해 발생할 수 있는 말초 및 중추 감각을 줄이거나 예방하는 것을 목적으로 하며, 치료 약물의 작용 시간을 초과하는 기간 동안, 즉 치료 약물 반감기의 5.5배 보다 더 긴 시간 동안, 통증 및 진통제 사용량을 감소시키는 것을 포함한다. 예방적 진통효과를 보기 위해서는 다음의 두 가지 요건이 필수적인데, 첫째, 수술적 손상 전에 효과적인 수준의 진통이 필수적이며, 둘째, 이러한 무통효과가 염증반응이 일어나는 손상 후 기간까지 지속되어야 한다는 것이다. 그러므로 수술 전, 중, 후의 세 기간 중 두 기간 이상에 걸쳐 통증 치료를 하는 것이 효과적이며, 단일 약제에 의한 치료보다는 다양한 약제를 사용한 다양한 방식의 치료(multi-modal therapy)가 더욱 효과적이고 부작용도 더 적다.

예방적 진통을 위해 사용되고 있는 약리학적 방법은 다음과 같이 다양하다.

#### Pharmacological modalities

##### Regional anesthesia

모든 구심성 자극의 차단을 위한 방법으로 국소침윤(local

infiltration), 말초 신경 및 신경총 차단, 중추신경축 차단 등이 있으며, 수술 자극 이전에 시행하여 수술 후까지 지속해야 하며, 상처가 치유된 후 중단하는 것이 좋다. 특히 중추 감각이 이미 일어난 환자에서는 더 오랫동안 지속해야 한다.

##### Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and COX-2 inhibitor

NSAIDs는 프로스타글란딘(PG) 합성을 감소시키고, membrane stabilization에 의한 PG 유리를 감소시킴으로써 PG-매개 통각수용체 감각을 억제하며, 아편유사제보존 효과(opioid-sparing effect)가 있다. 일부 NSAIDs는 척수 후각에서 통증 자극 전달과정에 중요한 역할을 하는 다른 신경활성물질(5-HT, kynurenic acid, polyamines)의 합성과 활성도에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. Ketorolac tromethamine은 정맥내 투여로 많이 이용되고 있고 비강내 스프레이로 투여하여 아편유사제 사용량과 통증을 감소시켰다는 보고가 있다. Iuprofen, acetaminophen 정맥주사, COX-2 억제제로 celecoxib 등이 사용되고 있으며, rofecoxib은 전슬관절치환술에서 임상 사용 예가 있으나 심혈관계 부작용으로 더 이상 사용되지 않는다.

##### Opioids

아편유사체수용체는 C 섬유가 연결하는 척수후각의 lamina I과 substantia gelatinosa (아교질)에 척수 내에서 가장 높은 농도로 분포하며, mu 아형 수용체가 가장 많고 mu 수용체의 대부분은 시냅스 전에 분포한다. Mu와 delta 작용제들은 C 섬유로부터 substance P와 glutamate와 같은 신경전달물질의 유리를 감소시키며, 아편유사제들은 또한 calcitonin gene-related peptide (CGRP)의 유리를 억제한다. 척수 상부에 투여된 mu와 delta 작용제들은 그 기전이 명확히 밝혀지지는 않았지만 naloxone-sensitive analgesia를 일으키는 것으로 알려져 있다. 아편유사제는 말초에도 작용하는데, mu 작용제는 프로스타글란딘 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)와 같은 염증매개물질에 의한 통각수용체 감각을 예방하며, delta 및 kappa 수용체들은 교감신경에 위치하는 것으로 생각되며 신경말단으로부터 bradykinin에 의한 통각수용체 감각물질의 유리를 차단함으

로써 말초에서 무통을 유발하는 것으로 여겨진다. 이와 같이 아편유사제는 척수 상부, 척수, 말초에 작용하여 무통을 일으킴으로써 중추감작과 말초감작 둘 다 감소시킨다.

#### N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists

사람의 척수에 많은 수의 NMDA 수용체가 있으며, C 섬유 자극의 빈도와 강도가 충분히 유지될 때 NMDA 수용체가 활성화 되어 통증 반응의 증폭과 연장으로 중추 통각과민이 일어난다. NMDA 대항제는 척수 후각으로 가는 구심성 자극에는 효과가 없지만 wind-up 현상을 없애으로써 증강된 통각 반응을 정상적인 반응으로 전환시킨다. 이와 달리 아편유사제는 C 섬유의 억제성 수용체에 결합하여 신경 전달물질의 유리를 감소시킴으로써 wind-up의 발현을 지연시키지만, 모든 신경전달물질의 유리를 중지시킬 수 있을 정도로 용량이 충분하지 않을 경우 wind-up이 발생할 수 있다. Ketamine이나 dextromethorphan 같은 NMDA 대항제들은 지속되는 염증성 통증, 아편유사제에 잘 듣지 않는 신경병증성 통증과 암성 통증을 치료하는데 사용되어 오고 있다. 아편유사제와 NMDA 대항제의 병용 투여는 상승작용을 나타내어 통각 반응의 현저한 억제를 기대할 수 있으며, 마취 및 용량 즉, 소량의 ketamine (일회 주사: < 2 mg/kg, IM 혹은 < 1 mg/kg, IV or epidural, IV 지속주입: ≤ 20 μg/kg/min)은 과진정, 인지장애, 환각, 악몽 등의 부작용과 호흡 및 심혈관계 기능에 부작용을 일으키지 않으면서 중추성 과민상태를 차단할 수 있다. 그러나 너무 적은 용량(0.2 μg/kg/min)을 일회 투여한 경우나 수술 후까지 지속적으로 투여하지 않은 경우 예방적 진통효과가 없다는 보고도 있다.

마그네슘 이온은 NMDA channel blocker로 알려져 있는데, 수술 중 투여한 magnesium sulfate (50 mg/kg, then 15 mg/kg/h)가 수술 후 morphine 사용량을 줄이고 통증과 수술 후 오심/구토 빈도를 줄였다는 보고가 있으나, 마그네슘 이온은 사람에서 혈액-뇌장벽을 잘 통과하지 않기 때문에 이 결과가 중추신경계에서의 NMDA 대항효과에 의한 것인지는 명확하지 않다.

#### Alpha<sub>2</sub> adrenergic receptor agonists

척수와 척수상부 신경중추에 존재하는 Alpha<sub>2</sub> 아드레날린 수용체의 자극은 진통을 유발한다. Alpha<sub>2</sub> 아드레날린 수용체는 사람에서 척수 후각의 아교질에 높은 밀도로 존재하는데, 이곳이 Alpha<sub>2</sub> 작용제가 통증 완화 효과를 나타내는 작용 부위로 여겨진다. Clonidine이나 dexmedetomidine과 같은 Alpha<sub>2</sub> 작용제들은 강력한 진통효과를 나타내며, 아편유사제와 함께 사용하면 효과가 더 증가하나 교차내성이 발생할 수 있다. Clonidine은 전신적으로 투여하면 저혈압, 서맥, 진정 등 부작용이 나타나므로, 경막의 혹은 경막내 투여가 선호된다. 수술 통증자가조절을 위해 morphine과 함께

정맥내로 투여된 dexmedetomidine은 morphine 사용량, 수술 후 통증, 오심 빈도 등을 감소시켰다는 보고가 있는 반면, 수술 중에 정맥내로 투여한 dexmedetomidine (0.2, 0.4 or 0.8 μg/kg/h)은 예방적 진통 효과를 보이지 않았다는 보고도 있어 더 많은 연구가 필요하다.

#### Gabapentin-type drugs

신경병증성 통증과 발작 치료에 사용되는 pregabalin과 gabapentin은 척수와 뇌에서 전압의존성칼슘통로의 α<sub>2</sub>δ sub-unit에 결합하여 통증경로에서 신경전달물질의 유리를 조절한다. Pregabalin은 gabapentin에 비해 생체이용률이 더 높고, 신형 약동학을 갖는다. 위약을 사용한 이중맹검 무작위 임상시험의 대다수(21/30)가 이 두 약제의 수술 후 진통효과와 아편유사제보존 효과를 나타낸다고 하였으나 아편유사제와 관련된 부작용의 감소효과는 단지 한 연구에서 보고하였고, 여섯 개의 연구에서 진정과 어지러움이 더 많았다고 하였다. Pregabalin과 gabapentin은 특히 운동에 의해 유발된 통증에 효과가 좋아 수술 후 기능 회복을 촉진한다는 보고가 있다. 최근 두 연구에서 수술기에 투여한 pregabalin은 수술 후 3, 6개월에 통증 감소와 기능 회복이 향상되었으며, 만성 신경병증성 통증의 빈도를 감소시킨다고 보고하였다.

#### Miscellaneous agents

앞에서 기술한 약제들 외에도 glucocorticoids (dexamethasone), cholinergic drugs (nicotine), cholecystokinin 수용체 대항제, NO synthase inhibitor, GABA agonist, 경막내로 투여된 anticholinesterase (neostigmine), 삼환계 항우울제(amitryptiline: systemic opioid와 intrathecal neostigmine의 항통각효과를 증강시킨다), potassium channel openers (diazoxide, minoxidil: 경막내 투여), adenosine analogues (경막내 투여) 등의 예방적 진통효과에 대한 보고들이 있다.

예방적 진통을 계획함에 있어 수술과 관련된 요소, 즉 수술 종류, 침해자극의 강도, 수술 시간, 수술 후 통증의 기간 등과 환자의 특성과 관련된 요소, 즉 성격, 통증 역치, 수술이 필요한 질환의 병리, 동반 질환, 수술 진로계획 등을 고려하여 환자 개개인에 가장 알맞은 진통제의 종류, 용량, 투여 경로, 투여방법 등을 선택해야 하므로 어느 한 가지 방법이나 한 가지 약제 및 용량을 제시할 수는 없다.

현재까지 수술 후 진통을 위한 가장 좋은 요법으로는 다방식진통(multimodal analgesia)이 추천되는데, 이는 다른 작용 부위와 다른 기전을 가진 개개의 약제들을 함께 사용함으로써 부가효과나 상승효과를 얻어 충분한 진통효과를 나타낼 수 있으며, 개개의 약제의 용량을 줄일 수 있어 부작용의 빈도를 낮출 수 있다는 장점이 있다. 수술 진통법의 주

축을 이루는 아편유사제는 말초, 척수, 척수 상부 등 여러 부위에 작용하여 진통효과를 나타내 말초 및 중추 감각을 감소시킬 수 있으며, NSAIDs와 신경차단으로 말초감각을 완화시킬 수 있고, ketamine과 Alpha<sub>2</sub> 작용제를 아편유사제와 병용함으로써 진통효과를 증강시키고 중추감각을 감소시킬 수 있으므로 이러한 여러 약제들을 병용한 다방식진통법을 고려한 예방적 진통법이 최선책이라 할 수 있겠다.

여러 연구들은 예방적 진통이 만성 수술 통증의 빈도와 강도를 감소시키는데 효과적인 것이라고 주장하지만 대부분은 불확실한데, 이에 대한 요인들로는 첫째, 예방적 진통 효과에 있어 개개인의 차이가 나타나는 기전을 명확히 알 수 없다는 점, 둘째, 예방적 진통이 효과적일 때 만성 수술 통증이 감소하는 기전 또한 정확히 알지 못하며, 셋째, 수술 종류에 따라 유해자극의 질, 강도, 기간 등에 있어 차이가 있으므로 같은 진통방법으로 다른 결과를 초래할 수 있다는 점, 넷째, 수술 전 통증에 의해 이미 중추 감각이 형성된 경우 예방적 진통 효과에 지장을 줄 수 있고, 다섯째, 만성 통증은 통증의 강도, 위치, 종류, 기간 등 감각을 식별하는 영역, 감정 및 인지 영역 등과 같이 여러 영역에서 나타나는 복잡한 경험이라는 점 등을 들 수 있다. 그러므로, 앞으로 통증 유전학을 비롯하여 이러한 점들을 고려한 더 많은 연구들이 이루어져야 할 것으로 생각한다.

### 참 고 문 헌

1. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001; 48: 1000-10.
2. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anesth* 2001; 48: 1091-101.
3. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-43.
4. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1979-84.
5. Moïniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41.
6. Kats J, McCartney CJL. Current status of pre-emptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 435-41.
7. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 551-5.
8. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 588-93.
9. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Preventive analgesia: Quo vadimus? *Anesth Analg* 2011; 113: 1242-53.
10. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 456-72.
11. American Society of Anesthesiologists task force on acute pain management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012; 116: 248-73.
12. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 723-44.