

우발성으로 투여된 척수강내 고용량 모르핀에 의한 호흡정지: 증례 보고

성상훈 · 유수봉 · 류시정

고신대학교 복음병원 마취통증의학교실

Respiratory Arrest Caused by Inadvertent Intrathecal Injection of High Dose Morphine : A Case Report

Sang-Hoon Sung · Soo-Bong Yu · Sie-Jeong Ryu

Department of Anesthesia and Pain Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Epidural or intrathecal morphine injection is a useful method for management of postoperative pain and cancer pain. But the effect of intrathecal morphine is ten to twenty times more potent than epidural morphine. So inadvertent intrathecal injection of morphine during epidural injection can induce serious side effect.

The authors report a patient who experienced respiratory arrest and loss of consciousness due to inadvertent intrathecal injection of high dose morphine during epidural injection for management of cancer pain. The patient was treated with intravenous bolus and infusion of naloxone for 8 hours and assisted ventilation with Ambu and she was recovered completely without any sequela.

Key words : intrathecal injection, morphine, naloxone, respiratory arrest.

서 론

경막외강이나 척수강내 모르핀 투여는 술후 통증이나 말기암 환자의 통증조절에 유용한 방법 중의 하나이다. 경막외강 모르핀 투여는 정맥 투여에 비하여 약 1/4 정도의 용량으로 동일한 진통 효과를 얻을 수 있으며 척수강내 투여는 경막외강 투여와 비교하여 1/10 - 1/20 용량으로 동일한 진통 효과를 얻을 수 있다.¹⁾ 모르핀의 부작용은 가려움증이나 진정작용에서부터 심하면 호흡억제를 유발할 수 있으나 임상적인 용량에서 호흡억제는 호흡수의 감소나 일회 호흡량의 감소로 나타나지만 환자를 각성시키거나 구두 명령에 따라 잘 반응하는 수준이며 심한 경우라도 길항제를 투여하면 회복이 가능하다.²⁾ 그러나 경막외강으로 투여되어야 할 모르핀이 척수강내로 투여된다면 이는 임상적인 사용량의 수십 배에 해당되는

용량이며 심각한 부작용을 동반할 수 있다.

저자들은 말기암 환자의 통증조절을 위하여 피하매몰법으로 경막외 카테테를 거치하여 모르핀을 투여하고자 했던 환자에서 의도하지 않게 고용량의 모르핀이 척수강내로 투여되어 이로 인해 의식소실과 더불어 호흡정지가 발생하였던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

48세 여자환자 (152 cm, 47 kg)로 내과에서 간담도계암으로 진단받았고 통증조절을 위하여 oxycodone hydrochloride 80 mg/day (40 mg bid)과 간헐적으로 ketolorac tromethamine 주사, fentanyl patch 등을 사용하였으나 통증조절에 실패하여 마취통증의학과로 의뢰되었다. 환자에게 경막외강 모르핀 투여방법에 대하여 설명하고 피하매몰법으로 경막외 카테테를 거치하여 통증조절을 하기로 하였다. 제 3, 4 요추 간극에서 17 G

교신저자 : 류 시 정
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교복음병원 마취통증의학교실
TEL : 051-990-6265

Tuohy 바늘로 경막의 천자를 하고 두측으로 약 10 cm 정도 경막의 카테터 (19 G FlexTip Plus, Arrow, USA)를 넣고 Jeon 등³⁾의 방법으로 경막외 카테터를 피하매몰하고 관리가 편리하도록 전복부에서 카테터가 고정되도록 하였다. 부하용량 (loading dose)으로 황산모르핀 (Highmol[®], BCWP, Korea) 3 mg을 경막외강에 투여한 후 지속적 주입기 (AutoMed[®] 3200, Acemedical, Korea)로 모르핀 57 mg, 0.5% bupivacaine 20 ml와 생리식염수를 혼합하여 100 ml로 만들어 주입 속도 0.5 ml/hr, 추가 용량 (bolus dose) 1 ml, 폐쇄 간격 (lock-out time) 15분으로 주입을 시작하였다. 통증이 조절되다가 악화되면 모르핀의 용량을 20-30% 정도씩 증량하도록 계획하였다. 환자는 1주일 후 모르핀 100 mg과 0.5% bupivacaine 20 ml, 생리식염수를 혼합하여 100 ml로 만들어 지속적 주입기로 주입하였으며 하루 2-3차례 추가 용량 사용으로 자가 통증조절이 가능하여 퇴원을 하였다. 환자는 5-7일 간격으로 외래를 방문하여 지속적 주입기를 교체하였으며 추가 용량의 사용 횟수에 따라 모르핀의 양을 증량하였다.

약 3달 경과 후 모르핀의 용량이 400 mg으로 증량되어 조절하던 중 관리 소홀로 경막외 카테터가 빠져 재시술을 하게 되었다. 처음과 마찬가지로 방법으로 제 2, 3 요추 간극에서 경막의 천자를 하고 경막외 카테터를 거치하였다. 시술 당시 환자는 통증을 호소하였으므로 부하 용량으로 경막외 카테터를 통하여 모르핀을 5 mg 투여하고 사용하던 지속적 주입기를 연결하여 주었다. 약 10분 후 이동하기 위하여 앉은 자세를 취하자 얼굴이 창백해지고 호흡이 약해지면서 의식이 점점 약해지기 시작하였다. 즉시 바로 눕히고 혈압을 측정하니 65/50 mmHg, 맥박수는 40회/분으로 측정되었다. 호흡이 더 약해지고 불려도 대답을 하지 못했다. Ambu bag을 이용하여 100% 산소를 투여하면서 조절호흡을 시행하였고 정맥로를 확보하고 ephedrine 10 mg을 투여하였다. 경막외 카테터를 흡인하니 뇌척수액이 1 ml 이상 나오는 것을 확인하고 척수강내로 모르핀이 투여된 것으로 생각하고 지속주입을 중단하고 naloxone 0.2 mg을 정주하였다. 다시 측정한 혈압은 75/50 mmHg, 맥박수 50회/분으로 상승하였으며 구두 명령에 따라 미약하게 눈의 움직임은 있었으나 자발호흡은 여전히 불가능하였다. Naloxone 0.2 mg을 추가로 정주하고 0.6 mg은 5% D/W 500 ml에 혼합하여 0.2 mg/hr 속도로 투여하면서 조절호흡을 계속하였다. 혈압은 여전히 낮은 상태가 지속되어 ephedrine 10 mg을 정주하고 혈압을 유지하기 위하여 dopamine을 용량을 조절하면서 지속

정주 하였다. 약 15분 후 의식상태가 점점 회복되기 시작하였고 수축기 혈압도 100 mmHg 이상을 유지하였고 심박수도 60회/분 이상으로 회복하였다. 약 30분 경과 후 의식상태는 명료하게 회복되었고 자발호흡이 가능하고 호흡수도 10-14 회/분으로 안정되었으며 산소 투여 없이도 맥박산소포화도는 97% 이상을 유지하였다. 환자는 전혀 통증을 호소하지 않았으며 상지의 움직임은 가능하였으나 악력은 많이 감소되어 있었고 유두 이하에서는 만지는 감각은 있었으나 통증자극을 전혀 느끼지 못하였고 하지는 전혀 움직이지 못하였다. 약 1시간 경과 후 환자는 통증을 느끼기 시작하였으며 하지의 움직임은 여전히 없었으나 이후 활력 징후는 모두 정상범위를 유지하여 dopamine의 투여를 중단하였다. 약 1시간 30분 경과 후 하지의 움직임이 약하게 나타났으며 심한 통증을 호소하여 모르핀 5 mg을 정주하였다. 2시간 30분 경과 후 하지의 운동능력은 시술 전 상태로 회복되었고 3시간 경과 후 naloxone 1 mg을 생리식염수 1 L에 혼합하여 0.1 mg/hr 속도로 투여하면서 통증을 호소할 때마다 모르핀 5 mg을 정주하도록 하였다. 이후 약 5시간 정도 naloxone을 투여하였으며 모르핀은 15 mg이 투여되었다. 8시간 경과 후 naloxone 투여를 중단하고 1시간 정도 환자의 상태를 관찰하여 naloxone 투여 중단에 따른 의식저하나 호흡억제가 나타나지 않음을 확인하였다. 다음날 요추 3-4 간극에서 경막외 카테터를 다시 거치하고 지속주입 morphine 용량을 200 mg으로 감량하여 연결하였다. 하루 동안 감량된 용량에서도 통증조절이 잘 되는 것을 확인하고 퇴원하였다.

고 찰

아편유사제는 수용성 또는 지용성 여부에 따라 전신적 투여 용량과 경막외 또는 척수강내 투여 용량에 많은 차이를 보인다. 지용성 제제의 대표적인 약물인 fentanyl의 경우 정맥투여와 경막외 투여의 등가 용량은 1:1 이며^{4,5)} 경막외 투여 시 구획 효과 (segmental effect)가 강하지만 수용성 제제의 대표적인 약물인 모르핀은 정맥투여와 경막외 투여의 등가 용량은 4:1 정도이며 경막외 투여와 척수강내 투여 시 등가 용량은 10:1-20:1 정도이다.¹⁾ 또한 fentanyl의 경막외 투여는 구역 효과가 강하여 통증을 호소하는 부위에 경막외 카테터를 거치해야 하는데 반하여 모르핀의 경우에는 상부 이동 (rostral migration)에 의해

구역 효과가 적고 요추에서 경막외강에 투여하더라도 전신적인 통증 조절이 가능하기 때문에 경막외 천자가 쉬운 요추에서 카테터를 거치하여 통증조절이 가능하다. 즉 수용성인 모르핀의 경막외 투여나 척수강내 투여는 정맥 투여에 비해 적은 용량으로도 우수한 진통 효과를 얻을 수 있을 뿐 만 아니라 카테터를 거치하여 지속적으로 약물 투여가 가능하고 환자 스스로 통증 조절이 가능하여 만성 통증이나 암성 통증 조절의 유용한 투여 방법이라 할 수 있다. 모르핀의 척수강내 투여가 강력한 진통 효과를 나타내는 것과 마찬가지로 호흡억제를 포함한 모르핀의 부작용의 가능성도 많다. 특히 경막외강으로 투여하고자 했던 모르핀이 의도하지 않게 척수강내로 들어가는 경우에는 심각한 부작용을 유발할 수 있다.⁶⁾

아편유사제에 의한 호흡억제는 특히 호기 시간이 많이 연장되기 때문에 일회 환기량 보다는 호흡수의 감소가 뚜렷하게 나타난다. 또한 용량 증가에 따라 의식소실 없이 자발 호흡이 없어질 수도 있으며 이 경우에도 구두 명령에 따라 반응을 잘 하기도 한다.²⁾ 근 긴장은 주로 의식소실 후에 나타나는데 흉곽 유순도를 감소시켜 환기를 어렵게 하는 원인이 될 수 있다. 증례 환자의 경우에는 자발호흡과 의식이 없어진 후 보조 환기를 하는데 어려움이 없었으며 오히려 자발호흡과 의식이 회복된 후에도 척추마취 된 것처럼 약 1시간 반 동안 하지를 움직일 수 없는 상황이 발생하였는데 저자들도 정확한 원인을 알 수 없었으며 고용량의 모르핀이 운동신경차단 작용을 나타낼 수 있는 지에 대하여는 연구가 필요할 것으로 생각한다. 경막외 또는 척수강내 투여 후 호흡억제는 혈관을 통한 전신적 흡수에 의해 급성으로 나타나기도 하며 뇌척수액으로 이동과 확산에 의해 지연 호흡 억제제 나타날 수 있으며 더 위험할 수 있다. 그러므로 경막외 투여 후에는 항상 지연 호흡 억제제의 가능성을 염두에 두고 감시를 하여야 한다.

아편유사제에 의한 호흡억제를 회복하거나 치료하기 위한 약물로는 길항제인 naloxone과 doxapram이 있다. Doxapram은 직접 호흡 중추를 자극하기 때문에 진통 작용에 영향을 미치지 않고 호흡억제를 회복할 수 있으며 0.75-1 mg/kg을 2-3분 간격으로 투여할 수 있으나 이는 일시적인 방법에 해당한다.⁷⁾ 호흡억제의 주된 치료는 길항제인 naloxone 투여이며 호흡억제 정도에 따라 투여량을 적절히 사용하는 것이 필요하다. 수술기 동안 사용한 아편유사제에 의한 억제를 부분적으로 회복하기 위해서는 naloxone 0.5-1 μ g/kg을 투여하고 3-5분 간격으로 반응

(적절한 환기와 통증 없는 각성상태)이 나타날 때 까지 반복 투여하며 모르핀의 작용시간 (8-12시간)에 비해 naloxone의 작용시간 (30-45분)이 짧기 때문에 호흡억제의 재발을 예방하기 위하여 정주 용량의 2배를 근무하거나 지속주입 (4-5 μ g/kg/hr)을 하는 것이 필요하다. 과량 투여가 확실하거나 또는 의심이 되어 진단이나 치료목적으로 naloxone을 투여하는 경우에는 초기 용량으로 0.4-2.0 mg을 정주하고 필요한 경우 2-3분 간격으로 반복 투여하여 최대 10 mg까지 사용할 수 있다. 이 용량에서도 회복되지 않는 경우에는 naloxone에 반응하지 않은 약물이나 질병에 의해 발생한 것을 의심해 보아야 한다.⁸⁾ 일반적으로 모르핀에 의해 저혈압이나 서맥이 나타나지만 고용량이 투여되는 경우 고혈압, 뇌출혈, 지속적 경련 등이 발생할 수 있으며 이 경우에는 naloxone 투여와 더불어 대증요법과 생리식염수로 뇌척수액을 세척하는 것도 도움이 될 수 있다.⁹⁾ 척수강내로 투여된 모르핀의 용량이 많다 하더라도 조기에 발견한다면 대증요법과 naloxone 투여로 별다른 후유증 없이 대부분 회복되기 때문에^{6,9,10)} 정확한 진단과 조기 발견이 필수적이라 하겠다.

저자들은 경막외 국소마취제나 약물 투여시 항상 흡인 과정을 거치고 약물을 주입하는데 증례 환자에서도 카테터를 거치하고 부하 용량을 투여하기 전 흡인을 하여 뇌척수액이 나오지 않는 것을 확인하고 모르핀을 투여하였으나 결과적으로 척수강내로 투여되었다. 이는 카테터를 통한 흡인과정에서 놓쳤을 가능성이 가장 많지만 흡인시 과도한 음압에 의해 카테터가 일시적으로 허탈(collapse)되어 흡인이 되지 않았을 수도 있다. 그러므로 흡인을 할 때는 척수강내 거치를 염두에 두고 여유를 가지고 천천히 흡인 할 것을 권한다.

결론적으로 경막외 모르핀 투여 시에는 항상 척수강내 투여의 가능성을 염두에 두고 신중하게 확인을 하여야 한다. 투여 후에는 환자를 잘 관찰하여 비록 호흡정지와 같은 심각한 부작용이 나타나더라도 조기에 발견하면 별다른 후유증 없이 회복가능하기 때문에 조기발견이 필수적이다. 또한 모르핀에 의한 호흡억제나 정지는 지연되어 발생할 수도 있음을 항상 염두에 두어야 하며 모르핀의 과량 투여에 의한 부작용이 나타났을 경우에 대비하여 치료 방법과 naloxone의 치료 용량에 대하여 알아두는 것이 도움이 되리라 생각한다.

References

- 1) Abboud TK, Dror A, Mosaad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F, Gangolly J, Silao P, Makar A, Moore J : Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-caesarean section pain: Safety, efficacy and ventilatory response to carbon dioxide. *Anesth Analg* 67:137-143, 1988
- 2) Fukuda K : Opioids. In: *Miller's Anesthesia*, 7th ed, Ed by Miller RD, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, p783
- 3) Jeon JK, Chung JK, Chung SB : A treatment for intractable pain. *Korean J Pain* 1:59-63, 1988
- 4) Roussier M, Mahul P, Pascal J, Baylot D, Prades JM, Auboyer C, Molliex S : Patient-controlled cervical epidural fentanyl compared with patient-controlled i.v. fentanyl for pain after pharyngolaryngeal surgery. *Br J Anaesth* 96:492-496, 2006
- 5) Loper KA, Ready LB, Downey M, Sandler AN, Nessly M, Rapp S, Badner N : Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth Analg* 70:72-75, 1990
- 6) Perrot G, Muller A, Laugner B : Accidental overdose of intrathecal morphine: Treatment with intravenous naloxone alone. *Ann Fr Anesth Reanim* 2:412-414, 1983
- 7) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ : *Clinical anesthesiology*, 4th ed, McGraw-Hill company, 2006, p398
- 8) McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD : *AHFS Drug information 2009*, American Society of Health-System Pharmacists®, 2009, p2252
- 9) Sauter K, Kaufman HH, Bloomfield SM, Cline S, Banks D : Treatment of high-dose intrathecal morphine overdose: Case report. *J Neurosurg* 81:143-146, 1994
- 10) Cannesson M, Nargues N, Bryssine B, Debon R, Boselli E, Chassard D : Intrathecal morphine overdose during combined spinal-epidural block for caesarean delivery. *Br J Anaesth* 89:925-927, 2002