

NMDA 수용체 길항제가 비중격만곡증 수술후 통증을 완화시킬 수 있는가

김두식, 김수곤

고신대학교 의과대학 마취통증의학 교실

Preoperative Dextromethorphan Reduces Postoperative Pain After FESS

Doo Sik Kim, M.D., Su Gon Kim, M.D.

Department of anesthesiology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: Peripheral tissue or nerve injury provokes peripheral and central sensitization which may contribute to the post injury hypersensitivity state. One strategy for relieving postoperative pain is to prevent or minimize the establishment of the central sensitization. Central sensitization mainly results from activation of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the CNS triggered by long-lasting nociceptive afferent input. Glutamate is the principal excitatory neurotransmitter in the CNS. Dextromethorphan, a noncompetitive antagonist of NMDA, is the d isomer of the codein analog of levorphanol. We evaluated the effect of dextromethorphan on postoperative pain management. **Methods:** Forty patients scheduled for elective FESS (functional endoscopic sinus surgery) were investigated in a double blind, randomized study. The patients were randomly assigned to one of two groups: control and dextromethorphan 45mg (DM) groups. In the control group, premedication was admitted with oral placebo 3 tablets and intramuscular (IM) midazolam and glycopyrrolate. In the DM group, patients were premedicated with IM midazolam and glycopyrrolate and oral dextromethorphan 45mg. Pain assessed repeatedly throughout 3 postoperative days, a using visual analogue scale (VAS) (100 mm). Statistical method is Unpaired t-test (Mann-Whitney analysis). **Results:** The DM group showed significantly lower VAS scores than the control group both at rest throughout the 2 days. **Conclusions:** We conclude that premedication with oral dextromethorphan 45mg was effective to reduce postoperative pain after FESS.

Key words : Antagonist, NMDA : Dextromethorphan : Pain

서론

최근 통증조절에 있어 NMDA 수용체 길항제인 dextromethorphan의 통증조절 역할에 대한 관심이 높아지고 있다. 일반적으로 말초 조직의 손상이나 신경손상

이 발생하면 손상 초기에 급성 통증의 양상을 보이지만 여기서 그치지 않고 종종 병적인 통증 양상으로 진행할 수 있으며 이런 병적 통증은 조직 치유가 완료된 후에도 수년에서 수십년동안 지속되는 경우도 있다. 이러한 변화는 술후 침해성 자극에 따른 말초조직에서의 과민성 반응과 함께 척추에서의 중추신경감작이 관련이 있으며 이는 통증역치가 감소된 것으로 설명한다.¹⁾ 그러므로 술후 통증을 경감시키기 위해 이와 같은 중추신경감작을 예방하거나 최소화시키는 방향으로 처치한다. 지속

교신저자: 김 두 식
TEL:051-990-6627 FAX:051-254-2504
E-mail: kdsshj@ns.kosinmed.or.kr

* 본 연구는 2001년 고신대학교 의과대학 연구비의 지원으로 하였음.

적으로 전달되는 구심성 침해자극이 중추신경내의 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 수용체를 활성화시킴으로서 중추신경감작을 발생할 수 있으며 동물 실험에서 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 수용체가 이러한 중추신경감작에 중요한 역할을 수행하는 것으로 생각한다.²⁻³⁾ 본 연구의 목적은 임상적으로 사용하는 NMDA 수용체 길항제인 dextromethorphan을 술전 경구 투여함으로써 기능적내시경부비동수술을 받은 환자에서 술후 통증을 줄일 수 있는지를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

본 연구는 병원 임상실험 윤리위원회 승인하에 모든 대상 환자 혹은 부모에게 본 연구 목적에 대한 설명을 하고 동의서를 받았다. 미국마취과학회 신체상태 분류법에 따른 신체등급 1-2 등급에 속하는 환자 중 비중격만곡증을 교정하기 위한 기능적 내시경 부비동 계획 수술이 예정된 20세에서 70세 사이의 환자 40명을 각각 무작위로 두 군으로 나누었다. 만성통증의 기원력이 있거나, 진통제를 규칙적으로 투약하거나 정신질환이 있는 경우는 제외하였다. 한 군은 대조군으로 위약을 3알씩, 또 다른 군은 DM군(dextromethorphan 45 mg)으로 경구용 dextromethorphan 3알씩(15 mg, Romilar[®] 로슈)을 수술실로 오기 1시간 전에 각각 경구 투여하였다. 수술 전 처치로는 midazolam 0.05 mg/kg과 glycopyrolate 0.2 mg을 근주하였으며 pentothal sodium 4-5 mg/kg과 vecuronium bromide 0.1 mg/kg으로 마취유도후 enflurane 1.0-2.0%와 N₂O로 마취유지를 하였다. 마취를 시행한 마취과의사는 투여된 약에 대해서 모른 상태로 실험에 임하였다. 조직에 침해자극이 주어지는 수술 시간을 기록하였으며 수술후 통증 평가는 시각통증등급(visual analog scale, VAS)로 표기하였다. 수술 당일 통증평가는 환자가 회복실에서 병실로 간 후 방문하여 평가하였으며 수술 다음날부터는 매일 아침 7시 진통제 투여 전에 술후 3일간 매일 반복적으로 검사하였다. VAS는 100 mm 평행선으로 정하였으며 0은 전혀 통증이 없는 상태, 100은 상상할 수 있는 최대한의 고통이 있는 상태로 정하였다. 환자들은 가만히 있는 상태(침삼킴같은 동작이

없는)에서 느끼는 통증을 VAS 용지에 표시하게 하였다. 수술전 방문에서 환자에게 통증의 강도를 평가하는 방법에 대해 설명하였으며 수술 당일 수술실에서 다시 한번 환자에게 설명하여 충분히 이해할 수 있도록 하였다. 만약 어지럼증을 호소하거나 매스꺼움, 구토등의 소화기관의 이상이 있다면 기록하였다. 술후 통증경감을 위해 두 군 모두에게 수술후 12시간 간격으로 Diclofenac sodium(Valentac[®] 환인제약)을 근주하였고 환자 요구에 따라 추가로 근주하였으며 총투여량과 술후 진통제를 처음으로 요구한 시간을 기록하였다. 이 모두는 술후 3일까지 기록하였다. 통계분석은 unpaired Student t-test와 Repeated measured ANOVA로 하였으며 p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

Table 1. Demographic Data

	Control	DM
No. of cases (m/f)	20(13/7)	20(12/8)
Age (yr)	37±14.6	42±11.8
Weight (kg)	67±7.8	63±15.8
Operation Time (min)	132±17.1	143±25.0

Values are mean±SD.

Control= group receiving oral placebo, DM= group receiving oral dextromethorphan 45mg.

Table 2. Requirements for Postoperative Analgesia

	Control	DM
Patients needing diclofenac for 3 days	20/20	20/20
Time to first request of diclofenac (hr)	4.5±3.72	8.9±5.18*
Total doses of diclofenac for 3 days (mg)	574±72	465±124

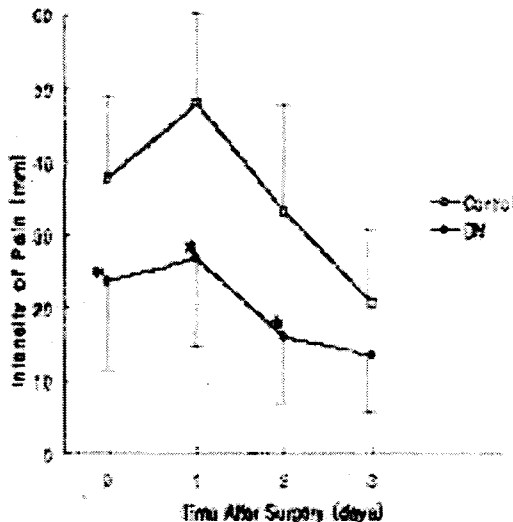
Time to first request of diclofenac is expressed as mean ± SD.

Total doses of diclofenac for 3days are expressed as mean ± SD.

Control= group receiving oral placebo, DM= group receiving oral dextromethorphan 45mg. * P<0.05 versus the control group.

두 군 간에 성별, 나이, 체중, 수술 시간 등에 있어서 차이가 없었다(Table 1). 수술 직후부터 술 후 3일까지 환자의 통증의 정도를 측정한 결과를 두 군간에 비교해 보면 대조군에 비해 DM군(dextromethorphan 45 mg)을

경구 투여한 군에서 수술 후 2일까지 VAS score가 의미 있게 낮았다($P<0.05$)(Fig. 1). 그러나 수술 3일째는 의미



있는 차이가 없었다. 시간대별 VAS에 의한 통증정도를 살펴보면 대조군과 DM군 모두에서 수술 후 1일째에 가장 심한 통증을 호소하는 VAS수치를 보였다. 그러나 수술 후 2일째부터는 오히려 수술 당일에 비해서도 낮은 VAS를 보였다. 모든 환자에서 수술 후 진통제 근주를 요청하였으며 수술 후 처음으로 진통제를 요구한 시간은 대조군 4.5시간에 비해 DM군에서 8.9시간으로 늦어짐을 볼 수 있었다($P<0.05$)(Table 2). 그러나 3일간 투여된 진통제 총량은 두군간에 의미있는 차이를 볼 수 없었다. Dextromethorphan 45 mg을 복용한 DM군에서 2명(10%)의 환자에서 경미한 어지럼증(dizziness)이 나타났으나 추가적인 조치는 필요하지 않았다.

고찰

Dextromethorphan은 경구투여가 가능한 형태로 감기약 중 진해제(cough suppressant) 성분으로서 35년 이상 비교적 안전하게 사용되어 온 약제로서 부작용도 비교적 적어 임상적으로 널리 사용되는 약제이다. 하지만 최근 들어 만성통증에서 중추신경감작과 관련된 NMDA 수용체 역할의 중요성이 부각됨에 따라 통증조절과 관련된 여러 연구와 함께 관심이 증가되어 왔다. 통증의

병태생리 기본단위는 침해성자극과 이를 인지하는 수용체인 침해수용체와 말초 조직 반응에서 일어나는 말초신경감작이 있는 반면, 이러한 정보를 전달하는 구심성 섬유와 연결하는 척수후근에서 일어나는 중추신경감작으로 설명할 수 있다. 이러한 통증이 시간이 지남에 따라 점차 증가하는 것은 C-fiber의 지속적인 자극시 생기는 wind-up 현상이 중추신경감작을 일으키는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 wind-up 현상과 그에 따른 중추신경감작에는 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 수용체가 관여함이 알려져 있다.²⁻⁴⁾ 따라서 ketamine이나 dextromethorphan과 같은 NMDA 수용체 길항제를 투여함으로써 중추신경계의 감작이 줄어들고 이에 따라 통증이 감소한다고 하며⁵⁻⁶⁾ 이를 근거로 NMDA 수용체 길항제를 통증치료에 임상적으로 적용하고 있다.⁷⁻⁸⁾

본 실험에서는 수술 후 통증경감에 있어 NMDA 수용체 길항제의 효용을 보고자 하여 dextromethorphan 45 mg을 술전 경구투여하였다. 수술 후 통증은 시각통증등급(VAS)으로 평가하여 수술직후에서 수술 후 2일째까지는 dextromethorphan 45 mg을 사용한 경우가 통증 정도가 경미한 것으로 나타났으나 수술 후 3일째에는 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 그러나 두군 모두에서 수술 후 진통제를 요청하였고 수술 후 진통제 근주를 처음 요구한 시간은 dextromethorphan 45 mg을 술전 경구 투여한 군에서 대조군에 비해 늦게 요구하였으나 진통제 근주의 총량은 의미있는 차이를 보이지 않았다.

Dextromethorphan은 비교적 안전하나 간혹 과량이 투여되었을 경우 부작용이 있을 수 있는데 성인에서 중추진정작용, 어지럼증, 운동실조, 매스꺼움등의 부작용이 있을 수 있으며 소아에서 행동장애, 호흡억제등이 있을 수 있다. 본 실험에서는 dextromethorphan 45 mg을 복용한 2명(10%)에서 어지럼증이 나타났으나 경미한 정도로 특별한 조치는 필요하지 않았다. Dextromethorphan은 codein analogue levorphanol의 d-isomer이지만 opioid수용체에는 작용하지 않는 것으로 알려져 있으며 따라서 진통효과는 거의 없고 진정효과도 거의 없다고 알려져 왔는데 본 실험에서는 비중격만곡증 수술 후 통증 경감에 효과적인 것으로 나타났다. 그러나 비중격만곡증 수술이 술 후 통증뿐만 아니라 수술 후 비강내폐쇄 및 불편함이 정확한 통증평가에 어려움과 영향을 줄 수 있으므로

로 이러한 영향을 배제한 다른 소수술에 추가적인 실험이 필요하다고 하겠다. 그동안 dextromethorphan의 여러 작용기전과 영향에 대한 동물실험에 따르면 dextromethorphan은 glutamate에 의해 유발되는 신경독성과 저산소성 뇌손상의 예방효과를 보이는 것으로 생각되며 NMDA 에 의한 발작 발생도 억제한다고 하였다.⁹⁻¹¹⁾

지금까지 동물 실험 결과에 의하면 dextromethorphan이 통증감소에 효과가 있음이 일관성 있게 발표되고 있지만^{6,12-13)} 사람에게 대한 임상 및 기초실험 결과는 dextromethorphan 제통효과에 대해서는 서로 상반된 결과를 보이고 있다. Price 등¹⁴⁾은 사람에서 dextromethorphan을 투약해서 이차적인 통증 누적(summation)을 경감시킨다고 하였으나 Rose 등¹⁵⁾은 어린아이에서 술전 경구 투여한 dextromethorphan이 통증의 경감이나 진통제의 요구량 감소가 없었다는 실험 결과가 나와 본 저자의 실험과 반대의 결과를보였다. 반면 kawamata 등⁷⁾은 편도선 절제술후 본 실험과 유사한 결과를 보였으나 보다 많은 실험과 연구가 필요하다 하겠다. Dextromethorphan은 일반적으로 진해작용을 위한 용량으로는 하루 10-30 mg을 하루 3회 경구투여하고, 30 mg을 한 번에 복용 후 dextromethorphan 진해 작용은 대략 4-6시간을 지속하고 60 mg을 한 번에 복용한 경우 진해 작용은 6-8시간 지속된다.¹⁶⁾ 다른 NMDA 수용체 길항제와 마찬가지로 dextromethorphan도 직접적인 항침해작용을 가지고 있지는 않는 것으로 보이며 따라서 항침해작용이 없는 dextromethorphan에 의한 술후 통증 경감은 NMDA 수용체의 길항작용과 이에 따른 술후 조직손상에 의해 발생하는 이차적인 중추감작을 차단함으로써 얻어지는 결과로 생각된다.¹⁴⁾ Price 등¹⁴⁾은 dextromethorphan 30 mg과 45 mg 모두 중추감작에 의한 이차적인 통증의 감소를 경감시킬수 있다고 하였으나 본 연구에서는 일반적인 진해작용의 용량인 dextromethorphan 45 mg을 사용하여 비슷한 통증경감을 보였으나 부작용이 경미하여 더 많은 용량에 의한 연구도 가능하다고 생각한다. 반면 McQuay 등¹⁷⁾은 신경병증성 통증에서 하루에 dextromethorphan 40.5 mg과 81 mg을 사용하였으나 통증을 경감시키지 못하였다는 보고도 있다. 물론 급성통증과 만성통증에서 이러한 통증의 병태생리가 다르며 침해성 자극이 있기 전에 dextromethorphan을 투여

한 경우와 조직손상 후 투여한 경우는 다를 수 있을 것이다. 동물 실험에서 침해손상 이전에 투여하는 것이 보다 효과적이라는 것을 시사하고 있다.¹⁸⁻¹⁹⁾ 본 연구에서는 술후 경구투여에 따른 고통과 술후 구토의 위험 때문에 술전과 술후 시점에 따른 중추성 감각의 차단과 그에 따른 통증 경감은 비교할 수 없었다. 그러므로 이러한 효과를 연구하기 위해서는 경구용보다는 주사제등이 적합하다고 생각하나 현재 국내에는 주사용 dextromethorphan은 상품화되어 있지 않다.

본 연구는 술 후 진통에 NMDA 수용체 길항제인 dextromethorphan 45 mg이 비중격만곡증환자에서 기능적 내시경부비동수술을 하는 경우 술 후 통증을 경감시킴을 보임으로 중추감작기전 차단이 술후 통증과 같은 급성통증과도 관련이 있을 수 있음을 시사하고 있다고 하겠다.

결론

비중격 만곡증 환자에서 기능적 내시경부비동 수술을 하는 경우 술전 dextromethorphan 45 mg을 경구 투약함으로써 수술 후 통증을 경감시킬 수 있다고 생각한다. 또한 dextromethorphan 45 mg을 복용한 2명(10%)에서 어지럼증을 보이는 정도의 경미한 부작용을 보임으로서 dextromethorphan 용량을 추가하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

참고문헌

1. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R : Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52:259-85, 1993
2. Dickenson AH, Sullivan AF : Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C-fiber stimulation. *Neuropharmacology* 26:1235-8, 1987
3. Davies SN, Lodge D : Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartic acid receptors in "wind-up" of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 424:402-6, 1987
4. Woolfe CJ, Thompson SW : The induction and maintenance

- of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 44:293-9, 1991
5. Dickenson AH, Sullivan AF : Differential effects of excitatory amino-acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurons in the rat. *Brain Res* 506:31-9, 1990
6. Dickenson AH, Sullivan AF, Stanfa LC, McQuay HJ : Dextromethorphan and levorphanol on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. *Neuropharmacology* 30:1303-8, 1991
7. Kawamata T, Omote K, Kawamata M, Namiki A : Pre-medication with oral dextromethorphan reduces postoperative pain after tonsillectomy. *Anesth Analg* 86:594-7, 1998
8. Choi DMA, Kliffer AP, Douglas MJ : Dextromethorphan and intrathecal morphine for analgesia after Caesarean section under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 90:653-8, 2003
9. Choi DW : Dextrophan and dextromethorphan attenuate glutamate neurotoxicity. *Brain Res* 403:333-6, 1987
10. Steinberg GK, Saleh J, Kunis D : Delayed treatment with dextromethorphan and dextrophan reduces cerebral damage after transient focal ischemia. *Neurosci Lett* 89:193-7, 1988
11. Ferkany JW, Borosky SA, Clissold DB, Pontecorvo MJ : Dextromethorphan inhibits NMDA-induced convulsions. *Eur J Pharmacol* 151:151-4, 1988
12. Tal M, Bennett GJ : Dextromethorphan relieves neuropathic heat-evoked hyperalgesia in the rat. *Neurosci Lett* 151:107-11, 1993
13. Elliot KJ, Brodsky M, Hynansky AD, Foley KM, Inturrisi CE : Dextromethorphan suppresses both formalin-induced nociceptive behavior and the formalin-induced increase in spinal cord c-fos mRNA. *Pain* 61:401-9, 1995
14. Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ : The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 59:165-74, 1994
15. Rose JB, Cuy R, Cohen DE, Schreiner MS : Preoperative oral dextromethorphan does not reduce pain or analgesic consumption in children after adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 88:749-53, 1999
16. Alward M, Maddock J, Davies DE, Protheroe DA, Leideman T : dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 65:283-91, 1984
17. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Glynn CJ, Jack T, Moore RA, Wiffie PJ : Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain* 59:127-33, 1994
18. 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* 30:349-60, 1987
19. Yamamoto T, Yaksh TL : Comparison of the antinociceptive effects of pre-and posttreatment with intrathecal morphine and MK-801, an NMDA antagonist, on formalin test in the rat. *Anesthesiology* 77:757-63, 1992