

Ketamine : 통증관리에서 재조명된 Ketamine의 역할

송 선 옥

영남대학교 의과대학 마취통증의학교실

Ketamine : Refocused Role of Ketamine in Pain Management

Sun Ok Song

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Ketamine has used as a dissociative anesthetics from 40 years ago. Its mechanism of action is an antagonism of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, which has an important role into the central sensitization during pain states. The role of ketamine, in lower sub-anesthetic doses, has recently gained increasing interest in pain management. There are considerable numbers of trials to use ketamine in acute or chronic pain states. Recently, Hocking et al. summarized their recent reviews of the evidence concerning ketamine's clinical use on PAIN: Clinical Updates. In this review, the author introduce their summery with personal experience. Based on their summary, the primary role of ketamine in such sub-anesthetic doses is as an 'anti-hyperalgesic', 'anti-allodynic' or 'tolerance-protective' agent rather than as a primarily 'analgesic'. However, to support the evidence-based clinical guideline using a ketamine in pain management, there will be needed numerous high-quality studies that access both immediate and long-term outcomes.

Key Words: Ketamine, NMDA antagonist, Pain management.

서 론

Ketamine은 전신마취를 위한 해리성정맥마

취제(dissociative intravenous anesthetics)로
1963년에 소개된 이후 진통작용이 강한 약제로
전신마취보조제로 이용되어왔다. 그러나 새로

운 정맥마취제들의 개발로 점차 마취영역에서 이용이 줄어들었고 한때 약제 공급이 중단될 정도로 거의 이용되지 않았다. 그런데 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체가 통증전달 과정 특히 구심성 통증신호가 척수에서 증폭되어 전달되게 하는 중추감작(central sensitization)에 매우 중요한 역할을 하고,¹⁾ ketamine이 NMDA 수용체의 비경쟁적 길항제임이²⁾ 밝혀지면서 ketamine은 전신마취보다는 통증관리 영역에서 다시 이용되기 시작했으며 점차 그 가치가 재조명되고 있다. 과거에는 저자도 ketamine의 우수한 제통효과와 교감신경계 기능을 유지하는 특성을³⁾ 감안하여 ketamine을 주로 소아 전신마취의 보조제나 응급제왕절개술 및 저혈량증을 가진 외상환자의 응급수술 시 마취 전 통증을 관리하는 차원에서 혹은 마취유도제로 많이 사용해왔다. 그러나 최근에는 NMDA 길항제임을 고려하여 난치성 신경병증 통증환자에게 정맥 점적주사하거나 대상포진후신경통환자에서 병변내 주사 혹은 경막외주사 시에 사용하고 있다. 또한 formalin 통증반응으로 ketamine의 복강내 주사와 말초 국소주사를 비교하여 ketamine의 말초제통효과를 규명하고자 하였다.⁴⁾ 저자의 경험에서와 같이 시대의 흐름에 따라 ketamine 약제에 대한 임상 및 실험적 관심이 변화되었다. 이처럼 시대의 흐름에 따라 동일 약제의 효능 및 관심이 장기간에 걸쳐 변화되는 경우는 매우 드문데 최근 Hoking 등⁵⁾이 PAIN: Clinical Updates에서 “Ketamine: 인생은 40세부터인가?”라는 제목으로 다양하게 이용되는 ketamine의 역할을 종설 하였다. 본 종설에서는 이들의 내용과 저자의 견해를 기술하고자 한다.

“인생은 40세부터 시작이다”는 속담은 임상

약리에서는 새로운 약제가 과거 약제들을 쓸모 없게 만들기 때문에 매우 드문 일이다. 그러나 morphine, aspirin 및 국소마취제와 같은 진통제들은 시대의 흐름에 관계없이 지속적으로 사용되고 있다. Ketamine도 NMDA 수용체에 대한 관심이 높아지면서 이들과 같이 지속적으로 사용되는 약제에 포함되고 있지만 이들과는 달리 약제의 용도가 점차 변화되고 있다. NMDA 수용체가 침해성 통증 경로와 중추감작 및 병적 통증상태에서 중요한 역할을 한다고 밝혀져 있지만 통증관리에서 ketamine에 대한 임상 연구, 특히 만성 비암성 통증에서는 드물다. 임상 연구가 드물다는 것은 약에 대한 신뢰 부족이나 부작용에 대한 우려, 습관성 문제, 투여 경로의 문제 및 이탈표지사용(off-label use)이 명확하지 않음을 뜻한다. 다음은 ketamine의 약리학적 특성과 임상적 이용에 관한 증거들을 참고문헌을^{6, 7)} 토대로 요약하고자 한다.

1. 약리학적 특성

Ketamine은 이상적인 마취제 연구 중 1963년에 합성되었고 amine의 keto 유도체여서 ketamine으로 명명되었다. Cyclohexanone ring에 키랄핵(chiral center)을 가지고 있어서 광학이성체(optical isomer)로 존재하는데, S(+)
이성체(isomer)는 R(-) 이성체에 비해 NMDA 수용체에 대한 친화력이 4배고 제통효과는 2배며 정신병유사효과(psychomimetic effect)가 적다.⁸⁾

Ketamine은 중추 및 말초 신경계에서 여러 곳에 작용하는데 nicotinic, muscarinic, AMPA, kainate, GABAA 및 마약 수용체 등에 결합하고,^{9, 10)} 세로토닌과 도파민 재흡수를 억제하며 전압관문(voltage-gated) Na⁺ 및 K⁺ 통로 기

능을 하향조절한다(down-regulates).²⁾ Ketamine은 교감신경기능을 유지하기 때문에³⁾ 출혈로 혈압유지가 필요한 응급 외상환자의 전신마취제로도 유용하다. 또한 호흡능력을 방해하지 않으므로 기관내 삽관이나 수술 중 기계호흡이 여의치 않은 상황에서 광범위하게 사용되고 있다. 특히 임상마취용량이하(subanesthetic dose)의 소량의 ketamine은 진통효과를 나타내는데 이는 ketamine이 이온통로의 phencyclidine (PCP) 결합부위에 결합하여 NMDA 수용체의 glutaminergic 통로 복합체에 활동의존성의 비경쟁적 차단제로 작용한 결과이다.²⁾ Glutamate는 중추신경 전반에 걸쳐 일차적 흥분성 신경전달물질로 침해성 통증경로뿐 아니라 인지, 학습과 기억 및 운동조율과 같은 기능에도 작용한다. 따라서 glutamate 기능을 억제하는 ketamine도 이러한 기능들에 영향을 미칠 수 있다. 실제로 고용량의 ketamine을 투여한 결과, 설치동물(developing rodents)에서 중추신경계의 변성이 초래되었는데¹¹⁾ 아직까지 임상적으로 나타나진 않았지만 고용량의 ketamine 투여 시에는 여전히 우려되는 점이다.¹²⁾

NMDA 수용체는 마그네슘에 의해 수용체의 이온통로가 막혀 있어서 안정된 상태에서는 비활동성으로 시냅스 조정(synaptic modulation)에 참여하지 않는다. 마그네슘 마개(plug)는 시냅스후탈분극(postsynaptic depolarization)이나 세포내 칼슘의존성 protein kinase의 활성화 후에 통로 단백질내 세린기 잔유물이 인산화 될 때 빠져 나온다. NMDA 수용체의 이온통로는 ketamine이 이온통로 내의 결합부위와 결합하거나 해리할 수 있도록 그 전에 열리거나 활성화되어야 한다. Ketamine이 이온통로 내의 PCP 부위에 결합하면 통로의 개방 시간과 횡

수를 낮추고 결과적으로 칼슘이온 유입(influx)이 줄고 이차적으로 세포내 신호체계(signaling cascades)를 지연시킨다.

Ketamine의 또 다른 작용으로 마약제의 내성(opioid tolerance)과 통각과민(hyperalgesia)을 감소시키는데 실험 및 임상적 근거는 있지만 그 기전에 대해서는 부분적으로만 알려져 있다.¹³⁾ 쥐에서 밝혀진 시냅스 후 발판단백(scaffolding protein)이 NMDA 수용체와 nitric oxide synthase와 같은 세포내 신호체계(signaling system)와 연결시키고, 또한 protein kinase C와 tyrosine kinase의 활성화가 NMDA 수용체와 발판단백 및 세포내 신호의 회합(association)을 촉진시킨다. 따라서 ketamine은 protein kinase와 다른 신호체계에 영향을 주는 발판단백의 작용을 감소시켜 중추감작과 마약제 내성을 줄여준다.^{1, 14)}

NMDA 수용체 통로들은 통상적인 생리적 전이(physiologic transmission)에는 작동되지 않고 2차 신경원을 통한 강한 시냅스 전이에만 활성화된다. 그러므로 ketamine은 급성 생리적 통증보다는 유해성 자극에 의한 중추감작을 방지하는데 더 효과적일 것이다. 실제로 임상 연구들의 메타분석(meta-analysis)에서도 ketamine이 급성 술후 통증을 위해 마약제에 추가되는 경우 진통효과를 증진시키지 못하고, 신경병증성 통증이나 암성 통증과 같은 병적 통증상태에서는 효과적이며 마약제 내성을 경감시키는 것으로 나타났다. 즉, ketamine은 진통제 자체로 보다는 항이질통, 항통각과민 및 마약제 내성 역전 작용을 나타내는 중추감작조절제(central sensitization modulator)로서 더 효과적이다.

Ketamine은 대부분 간의 cytochrome P450에 의해 대사되어 norketamine과 hydroxynor-

ketamine으로 대사된다. 따라서 높은 간 추출과 낮은 신장 배설로 ketamine은 신장 및 간장 기능 장애에도 용량조절이 필요하지 않다. Norketamine은 ketamine의 1/3~1/10 정도의 진통효과를 나타내는 활동성 대사산물로¹⁵⁾ 경구용 ketamine의 진통효과를 나타내는 기전이 된다.¹⁶⁾

임상적으로 ketamine은 0.05~0.2 mg/kg/h 정도의 소량을 정맥 혹은 피하로 지속적으로 주입한다. 피하나 근육으로 주사하는 경우 흡수는 늦지만 생체이용율(bioavailability)이 90% 정도로 대부분 흡수된다.¹⁷⁾ 경구 혹은 설하용 ketamine (25 mg)은 경구 투여 시 25%(최고혈중농도 30분), 설하 투여 시 32%(최고혈중농도 120분)의 생체이용율로 반감률(T1/2)은 6시간이며 이는 두 경로 모두 ketamine과 norketamine의 복합 생체이용율이 55%가 된다고 한다. 이러한 자료들은 ketamine의 경구 혹은 설하 투여가 보편화될 수 있음을 시사한다.¹⁷⁾ 또한 말초 NMDA 수용체의 발견으로 표면 투여도 ketamine의 또 다른 투여 경로가 될 수 있겠다.¹⁸⁾

2. 급성 통증과 예방적 진통에서 Ketamine의 이용

1) 전신 투여

수술 중 ketamine을 소량 1회 정주(0.1 mg/kg) 혹은 점적주사(0.1~0.2 mg/kg/h)하면 수술 후 통증을 감소시키고 진통제 소모량을 30% 정도 경감하고 오심/구토 등의 부작용을 감소시킨다.¹⁹⁻²²⁾ Ketamine은 정맥을 통한 지속적 주입이 가장 효과적이지만 마약제와 함께 사용된 자가통증조절(patient controlled analgesia, PCA)에서는 효과가 없다고 한다.²²⁾

2) 특수 수술들

소량의 ketamine이 슬관절치환술 후 재활능력을 호전시키고 S(+) ketamine은 복부수술 후 통증과 진통제 요구량을 감소시킨다. 대퇴부 골절 후 급성 통증환자에서 소량의 ketamine을 피하 점적 주사한 경우 morphine의 간헐적 주사 시보다 통증이 적고 호흡기능이 양호하며 진정, 오심, 구토 등이 부작용이 적었다. 치과 영역에서도 발치 시 ketamine이 우수한 진통 효과가 있으며, 부인과 수술 후 ketamine 철폐(24시간동안 25mg 분비)는 진통제 소모량을 줄인다고 한다.²³⁾

3) 구제(Rescue) 및 예방적 진통(Preventive analgesia)

소량의 ketamine이 마약제 내성환자에서 morphine에 반응하지 않는 급성 수술 후 통증을 효과적으로 관리하고 진통제 소모량을 줄여준다. 또한 수술 중 주입된 remifentanyl에 의한 통각과민을 경감시키고 신장적출수술 후 수술 상처의 통각과민과 이질통을 완화시킨다. Ketamine의 예방적 진통은 만성 수술 통증 발생빈도를 줄일 수 있는데 개복술, 유방절제술 및 개흉술 등에서는 효과적이거나 광범위한 전립선적출수술이나 슬관절치환술에서는 효과적이지 않다. 환지통 발생에는 초기에는 효과적이라 하였으나 추후 시행된 무작위대조시험에서는 효과적이지 않다.²⁴⁾

4) 검사를 위한 진정 및 진통

Ketamine이 소아에서는 마약제보다 부작용이 적으며 안전하고 효과적이다. 응급의학에서 소아 골절도수정복술 시 fentanyl/midazolam 혹은 fentanyl/propofol보다 ketamine/midazolam

이 더 효과적이고 부작용이 적다.²⁵⁾ 성인에서 화상 상처치료(dressing) 시 ketamine을 PCA에 이용하면 효과적이고 안전한데 1회 용량은 ketamine 10 mg과 midazolam 0.5 mg으로, 폐쇄간격은 3~5분으로 설정한다.

5) 척추/경막외 차단 및 부위 마취 시

Ketamine의 이용

현재 판매되고 있는 ketamine은 신경독성이 가능한 방부제가 포함되어 있으므로 척추/경막외 차단에는 안전하지 못하다. 더 많은 연구가 필요하겠지만 방부제가 없는 ketamine은 유용할 것으로 생각된다. 경막외 ketamine은 소아에서 부작용 없이 제통효과를 높이고 마약제 소모량을 줄인다. 그러나 단독 또는 bupivacaine에 혼합하여 사용한 척추강내 ketamine은 술 후 통증관리에 효과적이지 못하고 오히려 오심, 구토 및 불쾌감(dysphoria) 등의 부작용만 증가시킨다.

6) 기타 용법

최근 술 후 통증관리에 또 다른 논란은 말초 NMDA 수용체의 유용성에 관해서다. 말초 신경차단이나 관절강내주사 혹은 창상내 침윤 등에 ketamine을 단독으로 혹은 국소마취제에 혼합하여 사용한 결과, 대부분의 시도는 호전된 제통효과를 관찰하지 못했으나 최근 포경수술에서 ketamine을 말초조직에 침윤한 결과 제통효과가 좋았다고 하였다.²⁶⁾ 저자도 ketamine의 말초제통효과를 규명하기 위해 수술 후 통증모델인 formalin test 전에 ketamine을 복강내 주사한 경우와 말초 침윤한 경우를 비교한 결과, 복강내 주사보다 말초 침윤에서 formalin 통증반응이 유의하게 감소되었음을 관찰하여

ketamine의 말초제통효과를 보고하였다.⁴⁾

3. 만성 비암성 통증에서 Ketamine의 이용

만성 통증은 일반적으로 중추감각이나 신경병증성 과정을 내포하고 임상적으로는 통각과민이나 이질통을 호소한다. Ketamine이 NMDA 수용체에 길항제로서 중요한 역할을 함에도 불구하고 NMDA 수용체를 통한 중추감각으로 나타나는 이들 통증에 대해 효과적이라는 임상적 자료는 매우 제한적이다. 심지어 최근에 발표된 신경병증성 통증의 장기적 치료 효과에 대한 무작위대조시험의 메타분석에서조차 ketamine이 언급되지 않았다.²⁷⁾

1) 신경병증성 통증

실험연구에서는 정맥내 주입된 소량의 ketamine이 말초신경병증의 통증을 경감한다는 결과가 있지만 그 반응이 매우 다양하고 진정과 어지러움 등의 심한 부작용이 동반되었다. 외상 후 신경병증성 통증에서는 ketamine이 alfentanil이나 위약(placebo)과 비교하여 이질통을 유의하게 감소시켰다고 한다. 그러나 임상연구에서는 대상포진후신경통 치료에 대한 체계적인 종설에서도 ketamine이 실험연구와²⁸⁾ 임상연구에서²⁹⁾ 효과가 있다는 보고는 극히 제한적이고 전반적으로는 효과적이지 못한 것으로 보고되었다.³⁰⁾

정맥내 ketamine이 척수손상 후 통증을 감소시키고 S(+) ketamine의 전리요법투여 (iontophoretic administration)가 난치성 중추성 통증환자에서 삶의 질과 건강 상태를 증진시키고 소수 환자에서는 통증을 완화한다. 그러나 경구용 ketamine을 일일 100 mg까지 용량을 조절하는 만성 신경병증성 통증 연구에서

1주 내에 효과가 없거나 견딜 수 없는 부작용으로 환자들이 57%가 투약을 중단하였다. 4주간의 임상 연구를 마칠 수 있었던 환자는 전체 등록 환자의 14%만이었고 이들의 반수가 심한 부작용을 경험하였다. 또한 ketamine을 경구 투여한 만성 신경병증성 통증 환자 21명을 후향적으로 추적 조사한 결과, 38%는 효과가 없었고 42%는 부작용으로 투약을 중단하였으며 하루 100~240 mg 사이 용량으로 1년 이상 복용한 경우는 14%였다고 한다.

Guillain Barre 증후군과 다발성경화증에 동반된 신경병증성 통증을 ketamine으로 조절한 증례나 삼차신경통을 포함한 구강 및 안면 통증에 ketamine을 경구 투여하거나 근육주사한 경우도 있다. 또한 난치성 통증에 ketamine-amitriptyline 복합크림 도포를 이용하기도 했으나 효과에 대해서는 논란이 있다.

복합부위통증증후군에서는 정맥내 ketamine 점적주사, 도포용 크림, 혹은 경막외 주입이 효과적일 수 있고 환지통도 ketamine의 정맥내 혹은 피하 점적주사로 단기적 효과를 볼 수 있고 장기적으로 경구 투여로 효과를 볼 수 있다. 하지의 허혈성 통증에도 morphine과 비교할 때 ketamine이 용량 의존적으로 통증을 경감시켜 준다. 최근에는 ketamine보다는 약하지만 NMDA 수용체 길항제인 memantine을 4주간 사용한 결과, 외상으로 상지절단 후 6개월 동안 환지통 발생빈도와 통증 정도를 감소시켰다.³¹⁾

2) 그 밖의 만성 통증상태에서 Ketamine의 이용

섬유근육통(fibromyalgia)에서 ketamine 정주가 체성 통증과 연관통, 통각과민 및 압통점

개수를 줄여주고 신체 내성 정도를 호전시켰다. Whiplash 동반질환에서 30분간 ketamine을 소량 정맥내 점적주사한 결과, morphine이나 lidocaine 정주와 유사하게 50% 정도에서 만성 경부통이 감소되었는데 이 약제들의 점적주사가 다른 실험적 통증에서는 이와 같이 일치된 효과를 나타내지 않았다. 요추추간판탈출이나 수술후척추증후군에 의한 만성 요통 및 하지통증에서 척수강내 S(+) ketamine은 지주막하 마약제 효과를 높이고 약제 소모량을 감소시킨다.

한편, 비강내 ketamine도 단기적으로 통증관리에 이용될 수 있는데 특히 근골격계 및 암성 통증을 포함한 다양한 원인의 만성 통증환자에서 발생한 돌발 통증(breakthrough pain)에 효과적으로 이용된다.³²⁾ 편두통의 급성 통증이나 예방에 ketamine 피하주사가 효과적이고 편두통 전구증상도 비강내 ketamine에 반응할 수 있다. 내장통의 실험모델에서도 ketamine이 제통효과를 나타낸다고 하나 건강한 지원자를 대상으로 한 위장 팽만에 의한 내장통은 S(+) ketamine의 경구 투여로 조절되지 않았다.

4. 임상 통증에서 Ketamine의 이용

Ketamine이 세계보건기구에서 난치성 암성 통증을 위한 필수약물 목록에 포함되어 있지만 Cochrane Review에서는 제한된 자료들로 암성 통증 관리를 위해 morphine과 같은 강한 진통제에 ketamine을 추가함으로써 오는 이점과 해로움이 아직 밝혀지지 않았다고 한다.

소량의 ketamine 투여로 마약제에 내성이 생긴 암성 통증이 호전되는 것을 파열치료(burst therapy)라 한다. 부작용이 관련이긴 하지만 난치성 암성 통증에서 ketamine은 마약

제의 진통효과를 증진시킨다. Morphine에 반응하지 않는 암성 통증환자에서 ketamine을 3~5일에 걸쳐 100~500 mg을 정맥내로 점적 주사하여 치료한 경우 62% 환자가 8주까지 암성 통증이 완화되었고 체성 통증과 신경병증성 통증도 모두 반응하였다. 추가 시행된 연구에서는 반응율이 51%였는데 점막염(mucositis)과 골전이 및 신경병증성 통증환자에서 더 효과가 좋았다. 그러나 약 30% 환자에서는 용량 의존적으로 인지능력에 부작용이 있었고, 신경병증성 암성 통증으로 ketamine을 3주간 정주하다 갑자기 중단한 환자에서 전신에 심한 통각과민과 이질통이 나타난 경우도 있었다.

척수강내 마약제 주입으로 암성 통증을 관리하는 환자에서 morphine 정주로도 관리되지 않던 돌발 통증이 ketamine 25 mg 설하 투여로 조절되었다. 난치성 신경병증성 암성 통증에서 ketamine 경구 투여가 심한 부작용이 있긴 했지만 78% 환자에서 효과적이었다고 한다.

척수강내 morphine에 추가된 척수강내 ketamine은 말기 암성 통증환자에서 통증을 완화시키고 마약제 요구량을 감소시켜 준다. 난치성 신경병증성 암성 통증에서 척수강 내로 S(+) ketamine을 포함하여 여러 약제를 혼합 투여한 결과, 낮은 혈중농도로 부작용 없이 3개월 이상 성공적으로 치료된 경우도 있다.

5. 부작용

1) 소량 Ketamine의 전신 투여

수술 후 통증관리를 위해 ketamine을 소량 전신 투여한 연구에 대한 메타분석들에서는 ketamine에 의한 부작용은 발생빈도가 매우 낮고 마약제만 투여한 경우와 비슷하다.²²⁾ 망

상이나 악몽(nightmares) 또는 시력장애 등과 같은 중추 관련 부작용은 10%미만에서 나타나고 이들은 용량을 줄이거나 benzodiazepine 투여로 조절된다. Ketamine과 fentanyl로 목표농도주입을 시도하였는데 진정을 일으키기에 불충분한 ketamine 농도에서 fentanyl의 진통효과가 증강되었다.³³⁾

2) 인지와 기억 및 기분(Mood)에 대한 장기적 효과

Ketamine을 1주 이상 투여 받은 경우의 장기적인 효과는 알려져 있지 않다. 신경생리학적 실험이나 중독의학에 보고된 바로는 ketamine 중독자들은 fMRI 소견에서 기억과 판단에 중요한 부위인 후측부 이마옆앞피질(prefrontal cortex)에서 dopamine D1 수용체 활동이 유의하게 증가되어 있다. 건강한 지원자를 대상으로 ketamine을 소량 점적 주사한 결과, 집중(attention)과 어의기억(semantic memory)이 유의하게 감소되었다. Ketamine을 사용하는 습관적 중독자들은 일과 삽화(episodic) 및 어의 기억이 심하게 손상되어 있고 뿐만 아니라 사용 중단 후 3일까지는 정신분열형(schizotypal) 및 해리성 증상이 심해진다.³⁴⁾ 따라서 장기적으로 ketamine을 투여하고자하는 모든 환자에게 기억장애의 가능성을 설명하여야 한다.

Ketamine의 정신작용효과(psychotropic effect)에는 부유감각(sensation of floating), 유체이탈(out of body), 임사체험(near-death experience), 시간과 공간 및 형상에 대한 왜곡된 인지, 망상 및 정신분열증성 정신증(schizophreniform psychosis) 등이 있다. S(+) ketamine을 외상 후 급성 통증에 사용한 결과, racemic ketamine이나 마약제 사용에 비해 1년 후 외상후 긴장성 장애 증

상이 많았다.³⁵⁾

Ketamine을 장기간 사용하는 경우 내성이나 의존성이 발생하는 지에 대해서는 명확하지 않지만 ketamine을 장기간 남용한 경우에는 금단증상 없이 내성이 생겼다는 보고도 있다. 남용 가능성 때문에 최근 호주와 영국에서는 ketamine을 취급 제한품목으로 등재했다.

결 론

고용량 ketamine이 전신마취제로 사용된 지 40년이 지났다. 마취농도이하의 소량에서도 제통효과가 우수하다는 점이 알려지면서 최근 다양한 방법으로 통증관리에 사용되고 있지만 통증관리에서 이 약제를 사용하는 뚜렷한 지침이 없다. 현재까지 시행된 연구들 중 일부는 매우 유의한 것으로 보고하였지만 대부분 효과가 제한적이거나 없는 것으로 되어있다. 세 개의 메타분석이 급성 통증관리에서 ketamine이 권장될 수 있는 자료를 제시하고 있고 만성 암성 및 비암성 통증관리에서는 ketamine 사용을 권장할만한 뚜렷한 자료가 없다. 따라서 현재의 근거들로는 ketamine은 진통제 자체로 사용되기에는 미흡하고 항통각과민, 항이질통 혹은 심한 급성 통증이나 마약제 내성 및 통각과민, 신경병증성 통증, 암성 통증 혹은 내장통과 관련된 병적 통증상태를 위한 내성 방지 약제로서 추천될 수 있다. 또한 ketamine은 예방적 진통효과가 있고 만성 술 후 통증이나 환지통 및 외상 후 통증의 발생빈도를 줄일 수 있는데, 이러한 효과는 ketamine이 NMDA 수용체에 길항하기 때문이다.

Ketamine을 근거중심으로 통증치료 분야에서 좀더 합리적으로 처방하기 위해서는 장.단

기 치료 효과에 대한 대규모 연구들이 이루어져야 하고 또한 이 약제의 역할을 조사하고 유용성을 규명하여야 할 것이다. 따라서 임상 각 분야에서는 향후 ketamine의 임상적 사용에 관심을 가지고 대규모 양질의 연구를 수행하여야 할 것이며 통증관리 분야에서 소량의 ketamine 사용을 권장할 수 있는 지침이 마련될 수 있도록 근거중심의 접근이 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003 Oct;97(4):1108-16.
2. Hirota K, Lamberta DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996 Oct;77(4):441-4.
3. Yamamura T, Kimura T, Furukawa K. Effects of halothane, thiamylal, and ketamine on central sympathetic and vagal tone. *Anesth Analg* 1983 Feb;62(2):129-34.
4. 조영우, 송선옥, 안동국, 이재용. 흰쥐 포르말린 통증행동으로 평가한 ketamine의 말초제통효과. *대한마취과학회지* 2007 Sep;53(3):361-7.
5. Hocking G, Visser EJ, Schug SA, Cousins MJ. Ketamine: does life begin at 40. *Pain: Clinical Updates* 2007;XV(3):1-6.
6. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003 Dec;97(6):1730-9.
7. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother* 2006 Aug;60(7):341-8. Epub 2006 Jul 5.
8. Mather LE, Edwards SR. Chirality in anaesthesia: ropivacaine, ketamine and thiopentone. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998 Aug;11(4):383-90.
9. Hustveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of

- the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol* 1995 Dec;77(6):355-9.
10. Scheller M, Bufler J, Hertle I, Schneck HJ, Franke C, Kochs E. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. *Anesth Analg* 1996 Oct;83(4):830-6.
 11. Ikonomidow C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999 Jan 1;283(5398):70-4.
 12. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg* 2007 Mar;104(3):509-20.
 13. South S, Smith MT. Analgesic tolerance to opioids. *Pain: Clinical Updates* 2001;IX(5):1-9.
 14. Tao YX, Rumbaugh G, Wang GD, Petralia RS, Zhao C, Kauer FW, et al. Impaired NMDA receptor-mediated postsynaptic function and blunted NMDA receptor-dependent persistent pain in mice lacking postsynaptic density-93 protein. *J Neurosci* 2003 Jul 30;23(17):6703-12.
 15. Ebert B, Mikkelsen S, Thorildsen C, Borghjerg FM. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1997 Aug 20;333(1):99-104.
 16. Shimoyama M, Shimoyama N, Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. Oral ketamine is antinociceptive in the rat formalin test: role of the metabolite, norketamine. *Pain* 1999 May; 81(1-2):85-93.
 17. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982 May;71(5):539-42.
 18. Gammaitoni A, Gallagher RM, Welz-Bosna M. Topical ketamine gel: possible role in treating neuropathic pain. *Pain Med* 2000 Mar;1(1): 97-100.
 19. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1: CD004603.
 20. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 Nov;49(10):1405-28.
 21. Elia N, Tramr MR. Ketamine and postoperative pain: a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain* 2005 Jan;113(1-2):61-70.
 22. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004 Aug;99(2):482-95.
 23. Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, Reis MP. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg* 2000 Dec;91(6):1479-82.
 24. Hayes C, Armstrong-Brown A, Burstal R. Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2004 Jun;32(3):330-8.
 25. Migita RT, Klein EJ, Garrison MM. Sedation and analgesia for pediatric fracture reduction in the emergency department: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006 Jan; 160(1):46-51.
 26. Tan PH, Cheng JT, Kuo CH, Tseng FJ, Chung HC, Wu JI, et al. Preincisional subcutaneous infiltration of ketamine suppresses postoperative pain after circumcision surgery. *Clin J Pain* 2007 Mar-Apr;23(3):214-8.
 27. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen

- TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005 Dec 5;118(3):289-305. Epub 2005 Oct 6.
28. Eide PK, Jrum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994 Sep;58(3):347-54.
29. Eide K, Stubhaug A, Oye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995 May;61(2): 221-8.
30. Hempenstall K. A cost-effectiveness comparison of drugs for PHN. *ProS Med* 2005;2:e164.
31. Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, et al. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Pain* 1995 May;61(2): 221-8.
32. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain* 2004 Mar;108(1-2):17-27.
33. Tucker AP, Kim YI, Nadeson R, Goodchild CS. Investigation of the potentiation of the analgesic effects of fentanyl by ketamine in humans: a double-blinded, randomised, placebo controlled, crossover study of experimental pain[ISRCTN83088383]. *BMC Anesthesiol* 2005 Apr;5(1):2.
34. Curran HV, Morgan C. Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction* 2000 Apr;95(4): 575-90.
35. Schenberg M, Reichwald U, Domes G, Badke A, Hautzinger M. Effects of peritraumatic ketamine medication on early and sustained posttraumatic stress symptoms in moderately injured accident victims. *Psychopharmacology (Berl)* 2005 Nov;182(3):420-5. Epub 2005 Oct 19.