

## Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of a Mixed 'PF-72' and '0.75% Ropivacaine HCl' Versus a '0.75% Ropivacaine HCl' and No Treatment Group: A Randomized, Single-Blind, Single-Institution Pilot Study

Sung-Woo Choi, M.D., Ph.D., Hae-Dong Jang, M.D., Deokwon Kang, M.D., Chung-Won Bang, M.D.,  
Jae Chul Lee, M.D., Jae Jun Lee, M.D., Changsoon Hwang, Ph.D., Keun Sang Oh, Ph.D., Byung-Joon Shin, M.D., Ph.D.

J Korean Soc Spine Surg 2019 Mar;26(1):11-20.

Originally published online March 31, 2019;

<https://doi.org/10.4184/jkss.2019.26.1.11>

Korean Society of Spine Surgery  
Asan Medical Center 88, Olympic-ro 43 Gil, Songpa-gu, Seoul, 05505, Korea  
Tel: +82-2-483-3413 Fax: +82-2-483-3414

©Copyright 2017 Korean Society of Spine Surgery

pISSN 2093-4378 eISSN 2093-4386

The online version of this article, along with updated information and services, is  
located on the World Wide Web at:

<http://www.krspine.org/DOIx.php?id=10.4184/jkss.2019.26.1.11>

---

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

# Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of a Mixed 'PF-72' and '0.75% Ropivacaine HCl' Versus a '0.75% Ropivacaine HCl' and No Treatment Group: A Randomized, Single-Blind, Single-Institution Pilot Study

Sung-Woo Choi, M.D., Ph.D.<sup>†</sup>, Hae-Dong Jang, M.D.<sup>\*†</sup>, Deokwon Kang, M.D., Chung-Won Bang, M.D., Jae Chul Lee, M.D., Jae Jun Lee, M.D., Changsoon Hwang, Ph.D.<sup>†</sup>, Keun Sang Oh, Ph.D.<sup>†</sup>, Byung-Joon Shin, M.D., Ph.D.

*Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital*

*<sup>\*</sup>Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital*

*<sup>†</sup>TGel Bio, Co, LTD, Seoul, Republic of Korea*

*<sup>†</sup>These authors contributed equally to this study as the co-first author*

**Study Design:** Prospective pilot study

**Objectives:** The efficacy and safety of 'PF-72' for management of postoperative acute pain through a mixed 'PF-72' and 0.75% ropivacaine hydrochloride solution in patients with posterior spine surgery was evaluated as '0.75% ropivacaine' and 'untreated' controls.

**Summary of Literature Review:** Postoperative acute pain is major surgical side effect that lead to the deterioration of the quality of life. Traditional pain control results in variable side effects, and multimodal pain management has been recommended as an alternative. Local anesthetics is a short-acting time lower than 12 hours. There is controversy about the efficiency and stability of thermoreactive hydrogel products as a drug delivery system.

**Materials and Methods:** Patients scheduled for posterior spine surgery were enrolled by the inclusion criteria. In the treated group, PF-72 and ropivacaine mixture was injected to the surgical wound before closure. In control group 1, only 0.75% ropivacaine hydrochloride was injected. In the control group 2, the surgical site was without injection. Ten patients were randomly assigned to each group and standardized drugs for pain control were applied postoperatively and rescue regimens were applied when necessary. Postoperative pain score and the cumulative area under the curve (AUC) of pain score were compared. The percentage of subjects who were painless (pain score  $\leq 3$ ) was examined at each observation point. The first time of injection and the total dose of the rescue regimen were examined. Postoperative nausea and vomiting (PONV) were also evaluated.

**Results:** There was no significant difference in demographic data. The sum AUC of pain scores in the treated group was significantly lower than that in the control group 1 and 2 at all observation times. The proportion of painless patients was significantly higher in the treated group than in the control group 2. There was no significant difference between the first administration time and the total usage of the rescue regimen, and the percentage of patients with PONV at all time points. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse events.

**Conclusion:** PF-72 and ropivacaine mixture showed significant effects for pain management up to 72 hours postoperatively for the patients who underwent posterior spinal surgery without fatal complications.

**Key Words:** PF-72, Postoperative pain, Multimodal, Degenerative lumbar, Posterior spine surgery

**Received:** March 12, 2019

**Revised:** March 14, 2019

**Accepted:** March 21, 2019

**Published Online:** March 31, 2019

**Corresponding author:** Byung-Joon Shin, M.D., Ph.D.

**ORCID ID:** Sung-Woo Choi: <https://orcid.org/0000-0001-6263-6037>

Hae-Dong Jang: <https://orcid.org/0000-0002-8783-3122>

Jae Chul Lee: <https://orcid.org/0000-0002-8272-6723>

Department of Orthopaedic Surgery, Soonchunhyang University Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul, 04401, Republic of Korea

**TEL:** +82-2-709-9051, **FAX:** +82-2-796-3682

**E-mail:** schsbj@gmail.com

\*이 논문은 2017년도 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원 의로기기 기술개발사업(의로기기임상시험지원)의 지원을 받아 수행된 연구임(과제번호 H17C2320).

## 서론

수술 후 급성기 통증은 환자의 재원기간과 치료 비용의 증가,<sup>1,2)</sup> 수술 후 재입원률의 상승 등<sup>3)</sup>을 초래하는 수술 후 주요 부작용 중 하나이다.<sup>4)</sup> 수술 후 통증 관리는 합병증의 발생 및 합병증으로 인한 사망 위험 감소에도 중대한 영향을 주어, 수술 후 통증 완화를 위한 노력은 매우 중요하다.<sup>5)</sup>

후방 척추 수술을 시행 받은 환자들은 골절 수술이나 인공 관절 치환술 등의 정형외과 수술에 비해 수술 직후 2~3일간 극심한 수술부위 통증을 호소한다.<sup>6,7)</sup> 선행 연구에 따르면, 후방 척추 유합 수술의 시행 4시간 후 통증점수는 평균 73점(0~100)이며 수술 3일째 평균 35점이었다.<sup>8)</sup> 수술 후 통증 조절을 위해 아편 유사제나 마약성 진통제 등이 사용되지만 구역이나 구토, 진정, 호흡부전 등의 부작용들이 빈번하게 발생한다.<sup>9)</sup> 진통제 부작용을 줄이며 수술 후 통증의 효율적인 조절을 위해 다중요법이 추천 되고 있으며, 수술부위에 국소마취제 부피바카인(Bupivacaine) 또는 로피바카인(Ropivacaine)을 투여하여 신경 지배영역의 신경 전도를 화학적으로 차단하여 통증을 조절하는 방법도 추천되나 피부 피하층 등 국한 된 곳에 적용된다는 점과 짧은 작용시간(<12시간)이 단점이다.<sup>5,10)</sup> 이러한 단점을 보완하기 위한 방안 중 하나로 미세구(microsphere) 형태나 체온 반응성 하이드로겔(Hydrogel) 형태의 약물전달 시스템을 이용할 수 있으며, Polyethylene glycol-co-poly(lactic acid)로 만들어진 나노 입자의 약물전달 시스템과 체온 반응성 하이드로겔(Hydrogel) 형태의 약물전달 시스템이 수술 후 통증 완화기간을 3일간 지속시켰다는 보고가 있다.<sup>11,12)</sup>

본 임상시험은 추후 후속 확증적 임상시험의 근거 자료를 제공할 목적으로 실시하는 탐색적 연구로서 후방 척추 수술이 예정된 소수의 피험자를 대상으로 체온 반응성 하이드로겔(Hydrogel)의 약물전달 시스템(PF-72(Pain Free 72 hours), ㈜티젤바이오, 한국)과 0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 혼합액의 안전성 및 통증 완화 효과를 평가하기 위해 계획되었으며 'PF-72'의 초기 유효성과 안전성을 평가하고 추후 확증적 임상시험의 기초 자료로 활용하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상 및 기간

본 연구는 서방형 약물전달기구인 'PF-72'를 국소마취제 '0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl)'과 혼합한 뒤 수술 부위에 주입해 수술 후 통증 완화에 대한 'PF-72'의 초기 유효성과 안전성을 '0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl)' 및 '무처리' 대조군과 비교 평가하기 위한 전향적, 단일기관, 피

험자 단일 눈가림, 무작위 배정, 탐색 임상시험으로 설계하였다. 임상시험 개시 전, 임상시험계획서와 피험자 동의 설명문 및 동의서를 포함한 임상시험과 관련된 모든 사항에 대하여 식품의약품안전처 및 임상시험심사위원회로부터 승인(승인번호:2017-11-001)을 받았다. 또한 임상시험의 수행, 기록 유지, 자료수집 및 허가기관 승인신청 등 임상시험실시의 전반에 걸쳐 임상시험관리기준에 따라 수행되었으며, 피험자의 권익과 안전을 우선으로 하는 헬싱키 선언의 원칙을 준수하였다.

탐색 임상시험은 확증 임상시험 전 의료기기의 초기 안전성 및 유효성 정보 수집, 후속 임상시험의 설계, 평가항목, 평가방법의 근거 제공 등을 목적으로 10여명 내외의 소수의 임상시험 피험자를 대상으로 비교적 단기간에 걸쳐 실시되는 초기 임상시험으로, 본 연구는 2018년 2월 1일부터 2018년 6월 3일까지 123일 동안 후방 척추 수술을 시행 받은 환자를 대상으로 하였고, 각 군 당 10명, 총 30명의 피험자를 등록하여 진행하였다. 수술 방법은 모두 일반적인 후방 골막 박리 도달법을 사용하였다.

후방 척추 수술이 예정된 환자 중 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 선별검사를 통해 선정/제외 기준을 평가한 뒤, 임상시험 참여가 적합하다고 판단될 경우 수술 전날 입원하여 선정/제외 기준을 재확인 한 후 최종 등록이 되었다. Permuted Block Randomization 방식을 적용하여 SAS Proc Plan으로 무작위 배정 코드를 생성하였고, 이 때 Block크기는 6 Block 으로 하였다. Seed번호는 무작위로 임상시험 담당자에 의해 선택되어 해당되는 각 군에 1:1:1로 배정되었다. 각각의 실험 대상은 다음의 선정 제외기준을 적용하여 모집하였다(Table 1).

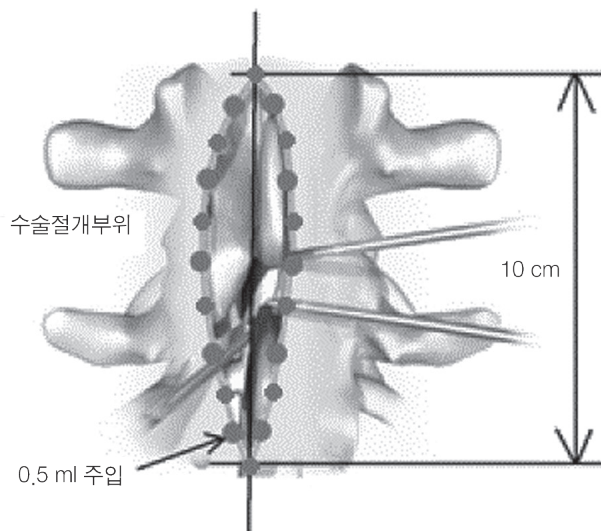
### 2. 시험 약물의 용법 및 용량

본 연구에 사용된 국소 마취제는 0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl)으로, PF-72 1병에 0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 용액 10 ml를 혼합한 후 냉장 상태(2~8°C)에서 8시간 가량 보관하여 용해시킨 동결 건조 분말을 사용하였다. 시험군에서는 수술부위를 봉합하기 전 PF-72와 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 혼합액을 절개 길이(개구부 길이) 1 cm 당 혼합액 0.6 ml, 양면에 도합 1 cm 당 혼합액 1.2 ml를 주입하였다(Fig. 1). 대조군 1에는 PF-72 없이 0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl)만을 절개 길이(개구부 길이) 1 cm 당 0.5 ml 씩 주입하였으며, 대조군 2에서는 약물 주입 없이 일반적인 수술 절차에 따라 수술부위를 봉합하였다.

수술 후 피험자의 통증 관리를 위하여 기관 표준 절차에 따라 피험자 모두에게 표준화된 약물 (세레콕시브(Celecoxib) 100 mg 1회 1정, 1일 2회 경구투여, 프레가발린(Pregabalin) 75 mg,

**Table 1.** Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria
1. 만 19세 이상 또는 만 80세 미만 성인 남녀
2. 퇴행성 질환으로 인해 L2에서 S1사이의 척추 간 협착으로 후방 척추 수술(추간판절제술 또는 후방 감압술 또는 1~2 분절 유합술)이 필요하다고 판단된 자
3. ASA(American Society of Anesthesiologists) physical class 1-3인 자
4. 선별검사 시 수행하는 검사 결과로 시험대상자로 적합하다고 판정된 자
5. 임상시험에 자발적으로 참여를 결정하고 시험계획서를 준수할 의지가 있는 자
Exclusion criteria
1. 2 분절을 초과하는 후방 척추 유합술이 요구되는 자
2. 추간판절제술, 후방 감압술을 제외한 척추 관련 수술을 2년 이내에 시술 받은 자
⇒ 2년 이전에 수술을 받은 revision 환자의 경우 등록 가능함
3. 로피바카인(Ropivacaine) 또는 아마이드계 국소마취제에 대한 과민반응 및 그 병력이 있는 자
4. 히알루론산나트륨(Sodium Hyaluronate)에 과민 자
5. NSAID에 알러지가 있는 자
6. 수술 전 3일 이내에 Selective COX-2 inhibitor, Opioid, SSRI, Tricyclic antidepressant, Gabapentin, Pregabalin을 포함하는 NSAID를 투여 받은 자
7. 수술 시작 24시간 이내에 아세트아미노펜(Acetaminophen)을 복용한 자
8. 3개월 이내에 15일 이상 마약성 진통제 또는 일주일에 5번 이상 비 마약성 진통제를 복용한 자
9. 현재 글루코코르티코이드(Glucocorticoids)를 복용 중이거나 1개월 이내에 글루코코르티코이드(Glucocorticoids)를 복용한 적이 있는 자
10. 척추 수술이 아닌 타 수술이나 신체적 통증으로 진통제 치료를 받는 환자
11. 패혈증 환자
12. 신부전 또는 간부전 환자
13. 혈전 장애 또는 항 혈전 요법을 받고 있는 환자
14. 지속적인 약물 남용 및 오용, 약물 및 알코올 중독자
15. 병리학적으로 비만인 자(BMI 35 이상)
16. 조절되지 않는 당뇨가 있는 자
17. Urine HCG 검사를 통해 임신이 확인된 자
18. 중증 호흡 억제 환자
19. 두개 내압 상승 환자
20. 심각한 고혈압, 심장 판막 질환 등 심혈관계 기능 부전이 있는 자
21. MAO (MonoAmine Oxidase) 억제제 투여 중인 자
22. 뇌에 기질적 장애가 있는 자
23. 감작성 기능 저하증이 있는 자
24. 기관지 천식 발작증의 환자
25. 명백한 척수 결함을 가진 자
26. 수술 부위 또는 그 주변에 염증이 있는 자
27. 중추 신경계 질환을 가진 자
28. 심장전도 장애가 있는 환자
29. 급성 포르피린증 환자
30. 신경병리증상(중증근무력증)의 병력이 있는 자
31. 활성 악성 종양을 가진 자 또는 종양 감압술로 척추 유합술을 시행 받은 자
32. 신경학적 질병 등으로 통증 평가가 힘든 자
33. 현재 타 임상시험에 참여 중이거나 선별검사 전 30일 이내에 타 임상시험에 참여한 적이 있는 자
기타, 윤리적으로 또는 임상시험 결과에 영향을 줄 수 있어 임상시험의 참여가 부적절하다고 시험자가 판단한 경우

**Fig. 1.** Diagram of injection sites.

1회 1정, 1일 2회 경구투여, 아세트아미노펜(Acetaminophen) 650 mg 1회 1정, 1일 3회 경구투여, 옥시코돈(Oxycodone) 10 mg 1회 1정, 1일 4회 경구투여, 라모세트론(Ramosetron) 0.9 mg 정주)을 적용하였으며, 피험자가 참을 수 없는 고통으로 추가적인 진통제를 요구할 경우 구제약물로 페치딘 염산염(Pethidine HCl) 35~50 mg를 1회 피하 또는 근육 주사하며 필요에 따라 3~4시간마다 추가하였다. 각 연구는 다음의 연구 일정에 따라서 시행되었다(Table 2).

### 3. 평가

유효성에 대한 평가는 1차와 2차 평가로 나누어 시행하였다. 1차 유효성 평가 변수는, 수술 직후 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 시간째에 통증 평가 점수를 기록한 다음 각 관찰 시점까지의 총합을 비교하는 방법 AUC (Area under the curve)0-12, AUC0-24, AUC0-36, AUC0-48, AUC0-60, AUC0-72을 사용하였다. 또한, 각 관찰 시점마다 무통상태(통증점수 3점 이하)로 평가된 피험자의 비율을 조사하였다. 2차 유효성 평가 변수는 구제 약물이 처음 투여된 시점과 총 투여량을 수술 후 72시간 동안 조사하여 결과를 얻었다. 첫 구제 약물의 투입 후 계획된 측정시간의 통증 점수는 worst observation carried forward 방법을 적용하여 대체하였다.

안전성에 대한 평가로는 수술 후 구역 및 구토 증상에 대한 일반적인 평가기준인 Postoperative nausea and vomiting (PONV) 분류를 사용하였고, 이상 사례(adverse event), 임상병리 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 뇨검사), 신체검진 등을 통하여 추가 정보를 획득하였다(Table 3). 수술 후 마취에서 깨어난 직후부터 24시간까지는 12시간마다, 그 이후부터 72시간



**Table 2.** Schedule table for clinical practice

Visit	1	2		3
Day	Screening D-28~D-1	Preoperative D-1	Operative D 0	Postoperative D 0~ D 3
관찰형태	내원	입원		내원
서면동의서	√			
선정기준/제외기준*	√	√		
인구학적 조사	√			
병력 및 수술 기왕력	√			
심전도 검사	√			
임신검사†	√			
활력징후	√	√	√	√
신체검진	√			√
실험실적 검사‡	√	√	√	√
임상시험 피험자 등록		√		
무작위 배정		√		
임상시험용 의료기기 적용			√	
Rescue analgesia 투여량				√
NRS 통증 평가				√
PONV 평가				√
이상사례/중대한 이상사례		√	√	√
병용약물 및 병용요법§	√	√	√	√

\* 선별검사 및 수술 전 Day-1에 선정/제외기준을 확인한다.

† 가임 여성일 경우에만 선별검사 시 Urine HCG를 통해 임신 여부를 확인한다. 임신으로 확인된 경우, 본 임상시험 대상에서 제외한다.

‡ 선별검사일로부터 4주 이내의 결과가 존재할 시에는 동의서를 받기 전의 결과라도 유효하게 인정할 수 있으며, 이를 선별검사 시 검사로 대체할 수 있다.

일반 혈액 검사: Hemoglobin, Hematocrit, RBC count, WBC count, WBC with differential (Platelet count, MPV, MCV, MCH, MCHC, RDW, Reticulocyte count)

혈청생화학적 검사: Calcium, Phosphorus, Glucose, BUN, Creatinine, Uric acid, Total protein, Albumin, Total bilirubin, ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GT, Total Cholesterol, Sodium, Potassium, Chloride, ESR, CRP

혈액 응고 검사: PT, aPTT, INR

뇨 검사: Protein, Glucose, Blood

§ 본 임상시험기간 중 치료 결과에 영향을 미칠 수 있는 약물이나 대체치료는 금지되며, 선별검사 시 기저 질환으로 인해 선별검사 시점에서 과거 3개월 이내 복용하고 있는 약물/요법과 임상시험 등록 후 추가적으로 병용한 약물 및 요법을 구분하여 약물의 종류, 사용방법/횟수(투여량/투여방법), 중지여부 등을 증례기록서에 기록하도록 한다. 또한 임상시험 기간 중 병용금지 약물이나 대체치료를 받은 경우, 본 연구에서 탈락될 것이고 탈락사유를 기록한다.

다만, 병용금지 약물이라 하더라도 본 연구와 관련 없이 일회성으로 투여가 필요할 경우, 시험자 판단 하에 치료 결과에 영향을 미치지 않는 범위 내에서는 사용 가능하며, 관련 내용은 증례기록서에 기록한다.

병용 허용 약물: Ramosetron HCl 등

병용 금지 약물: CYP1A2 억제제(베라파밀(Verapamil), 플루복사민(Fluvoxamine)), 테오필린(Theophylline), 이미프라민(Imipramine), Class III 항부정맥약(아미오다론(Amiodarone)), 아미드계 국소마취제와 구조적으로 유사한 제제, CYP3A4 억제제(케토코나졸(Ketoconazole)) 등

까지는 1일 1회 피험자에게 발생하는 구역 및 구토의 정도를 PONV 분류 0에서 분류 3으로 분류하였다.

#### 4. 통계분석방법

통계분석은 SAS 9.30을 이용하였고, 시험군과 대조군 간의

차이에 대한 통계학적 유의성은 연속형 자료인 경우 Kruskal-Wallis 검사로 검정하였고, 범주형 자료의 경우 Fisher의 정확한 검정을 이용하였으며,  $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 정하였다. 시험군 대비 유의한 차이를 보이는 대조군을 파악하기 위해 사후 분석을 시행하였다.

## 결과

### 1. 피험자 분석

시험군과 대조군 1, 대조군 2 모두 선별검사에서 탈락 없이 10명씩의 환자들이 포함되었고, 중도탈락 없이 임상시험을 완료하였다. 본 연구의 대상은 남자 13명, 여자 17명이었고, 평균 나이는 62.3(27~79)세였다. 추간판 탈출증으로 현미경하 추간판 제거술을 시행받은 환자가 8명, 척추관 협착증으로 후방 감압술을 시행 받은 환자는 8명(1분절 6명, 2분절 2명), 유합술을

받은 환자는 14명(1분절 9명, 2분절 5명)이었다. 각 군에서의 수술의 종류를 보면, 시험군에서 추간판 제거술은 1예, 단순 감압술이 3예, 유합술이 6예였으며, 시험군 1에서는 추간판 제거술이 3예, 단순 감압술이 3예, 유합술이 4예였고 시험군예에서는 추간판 제거술이 4예, 단순 감압술이 2예, 유합술이 4예였다.

각 군에서 피험자의 성별, 연령 등의 인구학적 기초자료 및 기본 병력 등의 자료 분석 결과 시험군과 대조군간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

### 2. 유효성 평가

1차 유효성 평가로 수술 직후 12시간 간격의 통증 평가 점수의 AUC를 비교한 결과 AUC<sub>0-12</sub>는 시험군에서 44.00[28.50~67.50], 대조군 1에서 56.75[36.50~74.50], 대조군 2에서 58.50[50.00~83.00]로 시험군이 대조군 1, 2에 비해 통계학적으로 유의하게 낮은 값을 보였다( $p=0.005$ ). 그리고 시험군과 대조군 1, 2의 평균 AUC<sub>0-24</sub>는 각각 82.50[52.50~115.50], 101.75[66.50~146.50], 109.25[93.00~159.00]이었고

**Table 3.** Postoperative nausea and vomiting classification

Scale	Description
0	No postoperative nausea and vomiting
1	Only nausea
2	Mild vomiting successfully treated by Ramosetron HCl
3	Heavy vomiting requiring other treatments in addition to Ramosetron HCl

**Table 4.** The area under the curve of the numeric rating scale

구분		시험군 (N=10)	대조군 1 (N=10)	대조군 2 (N=10)
AUC <sub>0-12</sub>	Median (Min~Max)	44.00 (28.50~67.50)	56.75 (36.50~74.50)	58.50 (50.00~83.00)
	p-value		<0.0001*	
	p-value		0.0005 <sup>†</sup>	<0.0001 <sup>†</sup>
AUC <sub>0-24</sub>	Median (Min~Max)	82.50 (52.50~115.50)	101.75 (66.50~146.50)	109.25 (93.00~159.00)
	p-value		<0.0001*	
	p-value		0.0031 <sup>†</sup>	<0.0001 <sup>†</sup>
AUC <sub>0-36</sub>	Median (Min~Max)	122.00 (88.50~158.50)	141.00 (90.50~206.50)	160.00 (129.00~231.00)
	p-value		<0.0001*	
	p-value		0.0007 <sup>†</sup>	<0.0001 <sup>†</sup>
AUC <sub>0-48</sub>	Median (Min~Max)	161.00 (115.00~200.50)	174.00 (114.50~254.50)	203.25 (159.50~281.00)
	p-value		<0.0001*	
	p-value		0.0003 <sup>†</sup>	<0.0001 <sup>†</sup>
AUC <sub>0-60</sub>	Median (Min~Max)	191.00 (139.00~236.50)	212.75 (132.50~302.50)	239.25 (183.50~341.00)
	p-value		<0.0001*	
	p-value		0.0014 <sup>†</sup>	<0.0001 <sup>†</sup>
AUC <sub>0-72</sub>	Median (Min~Max)	215.00 (163.00~266.50)	245.75 (144.50~344.50)	275.25 (207.50~395.00)
	p-value		<0.0001*	
	p-value		0.0011 <sup>†</sup>	<0.0001 <sup>†</sup>

\* Kruskal-Wallis test

<sup>†</sup> Wilcoxon rank sum test

AUC: area under the curve

AUC0-36는 122.00[88.50~158.50], 141.00[90.50~206.50], 160.00[129.00~231.00], AUC0-48는 161.00[115.00~200.50], 174.00[114.50~254.50], 203.25[159.50~281.00], AUC0-60는 191.00[139.00~236.50], 212.75[132.50~302.50], 239.25[183.50~341.00], AUC0-72는 215.00[163.00~266.50], 245.75[144.50~344.50], 275.25[207.50~395.00]로 모두 시험군이 대조군 1, 2에 비해 통계학적으로 유의하게 낮게 관찰되었다 (Table 4, Fig. 2).

무통상태(통증점수 3점이하)의 환자 비율에 대한 조사 결과, 수술 후 12시간 후 시험군에서는 6명, 대조군 1에서는 2명, 대

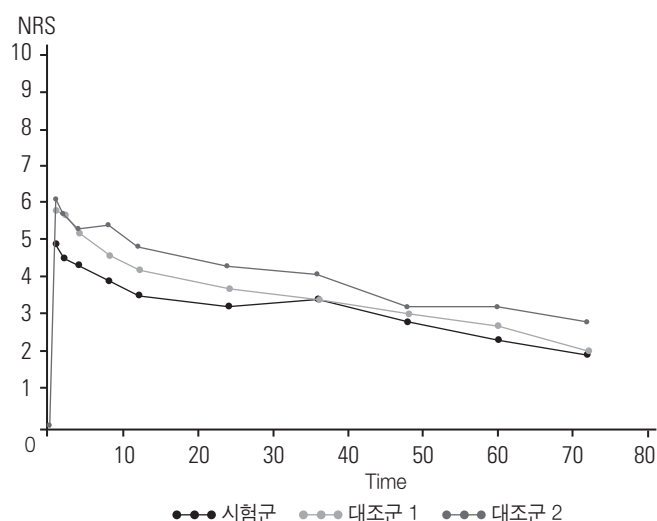


Fig. 2. The area under the curve (AUC) of numeric rating scale (NRS).

Table 5. Painless patients (numeric rating scale  $\leq 3$ )

	시험군 (N=10) N (%)	대조군 1 (N=10) N (%)	대조군 2 (N=10) N (%)	p-value
1시간	2 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.3103*
2시간	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1.0000*
4시간	3 (30.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	0.2857*
8시간	3 (30.00)	2 (20.00)	0 (0.00)	0.3211*
12시간	6 (60.00)	2 (20.00)	0 (0.00)	0.0109*
p-value		0.1698*	0.0108*	
24시간	6 (60.00)	5 (50.00)	3 (30.00)	0.5338*
36시간	4 (40.00)	5 (50.00)	3 (30.00)	0.8929*
48시간	10 (100.00)	7 (70.00)	7 (70.00)	0.1948*
60시간	10 (100.00)	6 (60.00)	7 (70.00)	0.1512*
72시간	10 (100.00)	10 (100.00)	9 (90.00)	1.0000*

\* Fisher's exact test.

조군 2에서는 0명으로 유의한 차이를 보였으며( $p=0.0109$ ), 사후분석 결과 시험군과 대조군 1은 유의한 차이를 보이지 않았고( $p=0.1698$ ), 시험군과 대조군 2의 비교결과 시험군이 유의하게 높은 비율을 보였다( $p=0.0108$ ). 그 외 나머지 관찰시점에는 세 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

2차 유효성 평가로 구제 약물의 첫 투여 시간과 총 사용량을 비교한 결과 첫 구제 약물의 투여 시점은 시험군에서는 평균 7.50[0.00~315.00]분, 대조군 1에서는 10.00[0.00~565.00]분, 대조군 2에서는 11.50[0.00~275.00]분으로 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.7725$ )(Table 6). 구제 약물의 총 사용량은 72시간 동안 시험군에서는 150.00[75.00~450.00] mg, 대조군 1에서는 150.00[75.00~525.00] mg, 대조군 2에서는 187.50[75.00~375.00] mg으로 세 군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

### 3. 안전성 결과

본 시험에서는 안전성 측면에서 PONV, 이상반응, 임상병리 검사, 활력징후, 신체검진에 대하여 평가하였다. 시간대별 PONV 척도별 환자 비율은, 수술 후 12시간에 시험군에서는 PONV '척도 0'이 9명, '척도 1'이 1명 이었고 대조군 1에서는 '척도 0'이 9명, '척도 2'가 1명, 대조군 2에서는 '척도 0'이 10명 이었다. 24시간에는 시험군에서 '척도 0'이 9명, '척도 2'가 1명 이었고 대조군 1에서는 '척도 0'이 8명, '척도 1'이 2명, 대조군 2에서는 '척도 0'이 10명이었다. 48시간에는 시험군에서 '척도 0'이 8명, '척도 1'이 1명, '척도 2'가 1명이었고 대조군 1은 '척도 0'이 9명, '척도 2'가 1명, 대조군 2에서는 '척도 0'이 9명, '척도 1'이 1명이었다. 마지막 72시간에는 시험군에서 '척도 0'이 10명, 대조군 1에서도 '척도 0'이 10명, 대조군 2에서는 '척도 0'이 9명, '척도 1'이 1명이었다. 모든 관찰시점에서 PONV척도별 환자 비율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 7).

관찰기간 동안 발현된 이상 사례를 분석한 결과, 시험군은 4명(40%)에서 이상 사례가 관찰되었으며, 그 중 간 기능 수치 증가 1건, 기침 1건, 빈혈 1건, 배뇨장애 1건이었다. 대조군 1에서는 2명(20%)에서 이상 사례가 관찰되었고 간 기능 수치의 증가 1건, 전해질 불균형 1건이었다. 대조군 2에서는 5명(50%)에서 이상 사례가 관찰되었고 간 기능 수치의 증가 1건, 전해질 불균형 3건, 기침 1건이었다. 세 군의 이상 사례 발현율은 통계학

Table 6. Injection time of the first rescue analgesia

	시험군 (N=10)	대조군 1 (N=10)	대조군 2 (N=10)
Median	7.50	10.00	11.50
(Min~Max)	(0.00~315.00)	(0.00~565.00)	(0.00~275.00)

**Table 7.** Postoperative nausea and vomiting

	시험군 (N=10) N (%)	대조군 1 (N=10) N (%)	대조군 2 (N=10) N (%)
12시간			
0	9 (90.00)	10 (100.00)	9 (90.00)
1	1 (10.00)	0 (0.00)	1 (10.00)
2	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
합계	10 (100.00)	10 (100.00)	10 (100.00)
p-value		1.0000*	
24시간			
0	9 (90.00)	8 (80.00)	10 (100.00)
1	0 (0.00)	2 (20.00)	0 (0.00)
2	1 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
합계	10 (100.00)	10 (100.00)	10 (100.00)
p-value		0.3103*	
48시간			
0	8 (80.00)	9 (90.00)	9 (90.00)
1	1 (10.00)	0 (0.00)	1 (10.00)
2	1 (10.00)	1 (10.00)	0 (0.00)
3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
합계	10 (100.00)	10 (100.00)	10 (100.00)
p-value		1.0000*	
72시간			
0	10 (100.00)	10 (100.00)	9 (90.00)
1	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (10.00)
2	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
합계	10 (100.00)	10 (100.00)	10 (100.00)
p-value		1.0000*	

\* Fisher's exact test.

적으로 유의한 차이를 보이지 않으며( $p=0.5101$ )(Table 8) 모두 경증의 이상 사례였고 시험기기와의 인과관계에서 관련성이 없었다. 수술 후 2주까지 매 방문시점에서 피험자의 혈액학적 검사, 신체 검사, 활력 징후를 조사한 결과 임상적으로 유의미하거나 특이한 변화는 관찰되지 않았다.

**Table 8.** Incidence of adverse effect

	피험자 수(비율), N(%)			
항목	시험군 (N=10)	대조군 1 (N=10)	대조군 2 (N=10)	전체 (N=30)
피험자 수				
이상 사례	4 (40.00)	2 (20.00)	5 (50.00)	11 (36.67)
p-value	0.5101*			
중대한 이상 사례	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

\* Fisher's exact test.

의료기기 이상 사례는 임상시험용 의료기기와의 관련 가능성을 배제할 수 있는 '관련성이 적음', '관련성이 없음'을 제외한 나머지 '관련성이 명백함', '관련성이 많음', '관련성이 의심됨', '평가 불가능' 항목으로 정의.

## 고찰

후방 척추 수술을 시행 받은 환자들은 사지 골절의 치료 또는 인공 관절 치환술 등의 수술에 비해 수술 후 2~3일간 극심한 통증을 호소한다.<sup>6)</sup> 수술 부위의 근육을 포함한 연부조직의 절제 및 제거 등으로 나타나는 수술 후 통증은 환자에게 다양한 생리적 영향을 줄 뿐 만 아니라, 합병증을 증가시킬 수 있다. 또한 수술 후 통증 관리를 적절히 시행하지 않을 경우 심부정맥혈전증, 과다응고, 면역억제, 심근 산소소비증가 등 다양한 합병증이 속발하여 사망률 또한 증가하게 된다.<sup>13)</sup> 결과적으로, 수술 후 통증 관리는 합병증의 발생과 합병증으로 인한 사망 위험 감소에 중요한 영향을 주며, 수술 후 통증 완화를 위한 노력은 매우 중요하다.<sup>5)</sup>

수술 후 급성 통증 조절에 사용되는 대표적인 약물은 아편 유사제, 마약성 진통제 등이 있으며, 약물전달시스템 또한 다양하다. 아편 유사제의 경우 중추신경계와 말초신경내의 수용체에 결합하여 통각 수용기를 조절하여 통증을 완화시킨다. 경구, 정주, 경피적 방법 등으로 투여가 가능하며, 가장 일반적인 방법은 수술 후 통증 조절을 위해 모르핀(Morphine), 하이드로모르핀(Hydromorphone), 펜타닐(Fentanyl) 등을 정맥 주사로 투여하는 것이다. 이 중 모르핀(Morphine)이 가장 일반적인 방법이며, 1~2시간 이내에 빠르게 효과가 나타난다는 장점이 있으나 구역과 구토, 가려움증 등 일반적인 부작용이 있고, 가장 심각한 부작용으로는 저산소증과 호흡정지를 유발할 수 있는 호흡기능 저하가 있다. 따라서 호흡기계 증상 감시와 산소포화도 측정이 필수적이라는 단점이 있다.<sup>9)</sup> 일반적으로 흔히 쓰이는 수술 후 급성통증의 조절 방법 중 하나로 정맥 내 자가 통증 조절법(Patients controlled analgesia)이 있다. 자가 통증 조절법은 환자 스스로 약제의 주입을 조절하도록 고안된 장치로써 약물의 혈중 농도를 일정하게 유지하여 아편 유사제의 총 투여량 및



입원기간을 줄이고,<sup>14,15)</sup> 다양한 수술에서 통증 조절 효과가 입증되었다.<sup>16)</sup> 그러나, 자가 통증 조절법에서도 아편 유사제로 인한 구역 및 구토, 졸림, 호흡부전, 우울증, 위장 및 방광 장애 등의 부작용이 빈번하게 관찰되고 있다.<sup>14)</sup> 국소마취 방법은 이러한 부작용을 효과적으로 감소시킬 수 있으며, 신체의 특정 부위에 투여하여 해당 신경이 지배하는 신체 일부의 신경 전도를 화학적으로 차단함으로써 통증을 조절 하는 방법으로 주로 피부나 피하층 등 국한된 곳에 적용된다. 부피바카인(Bupivacaine)이 일반적으로 사용되고 있으나 심혈관계와 중추신경계 부작용이 있으며, 가장 많이 사용되는 국소마취제인 리도카인(Lidocaine)보다 심독성이 강하여 심장 전도의 차단이 빈번하게 나타난다. 또한 일반 성인에서 8시간 이하의 짧은 작용시간이 한계로 지적되고 있다.<sup>17)</sup> 이러한 단점을 보완하고, 통증 조절시간을 연장하기 위한 많은 시도들이 있었다. 특히 기존의 부피바카인(Bupivacaine)의 친수성 핵 주위를 이중의 인지질층이 둘러싸 서서히 작용하게 하는 지방소체 부피바카인(Liposome Bupivacaine)이라는 새로운 형태가 미국 식품의약처의 승인을 통과하였고 정형외과 수술에 적용한 결과 수술부위 통증을 72 시간까지 효과적으로 완화시켰다는 보고가 있다.<sup>18)</sup> 하지만 지방소체 부피바카인(Liposome Bupivacaine) 관련 여러 임상시험에서 구역과 구토, 변비, 어지러움, 두통 등의 부작용은 여전히 개선되지 못하였다.<sup>19)</sup> 약물 전달 장치는 인간의 건강 관련 연구 중 가장 각광받는 분야로 특히 하이드로겔(Hydrogel)과 같은 생체적합 재료가 활발히 연구되고 있다. 하이드로겔(Hydrogel)은 친수성으로 체내에 적합한 분자 구조를 가지고 있으며, 투여 후 물리적, 화학적 자극에 의해 고체와 같은 겔 상태를 형성하여 치료제를 둘러싸고 서서히 방출하게 만드는 효과가 있다. 그 중 체온 반응성 하이드로겔(Hydrogel)은 최근 연구에서 친수성, 소수성 약물의 효과가 3-4배 가량 지속된다는 점이 밝혀졌다.<sup>20,21)</sup>

본 임상 시험에서 사용된 PF-72는 수술부위에 로피바카인(Ropivacaine)을 효과적으로 전달하는 약물 전달체로서 폴록사머(Poloxamer) 407과 히알루론산나트륨(Sodium Hyaluronate)을 멸균주사용수와 혼합한 후 동결건조시킨 분말로 약제 용액과 혼합한 뒤, 상온에서 점성의 용액상태로 변화하는 특성이 있다. 체내에 주입하여 목표지점에 도달하면 체온에 의해 겔 형태로 변하게 된다.<sup>22)</sup> PF-72와 0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 혼합액 투여 군과 PF-72 미사용 군의 통증 정도를 비교한 결과, 수술 후 72시간까지 통증점수의 총합이 대조군들에 비해 유의하게 낮게 유지됨이 확인되었고, 이는 수술 부위 통증 완화가 지속될 수 있음을 의미한다. 하지만 무통상태(통증점수 3점 이하)의 환자비율 평가에서는 시험군과 대조군 1 사이의 유의한 차이가 없었으며, 지속적인 통증 완화 효과에

도 불구하고 구제 약물의 사용량을 유의하게 감소시키지 못하였고, 수술 후 구역, 구토 증상 또한 유의한 차이가 없었다.

본 연구의 한계점으로는 탐색 임상 시험으로 각 군의 모집단이 10명으로 적다는 점과 피험자 단일 눈가림으로 시술자는 투약 상황을 알 수 있다는 점이었다. 또한 후방 척추 수술에 중간 판 절제술과 후방 감압술, 유합술 등 다양한 수술이 포함되어 각 수술의 범위에 따른 통증의 차이를 표준화하지 못하였다. 모든 환자들에게 같은 표준화된 통증조절 약제를 투여함으로써 국소마취제만의 통증 완화 정도를 직접적으로 비교하기가 어려웠으며, 전신마취와 표준화된 통증조절약제 등 수술 후 구역과 구토 증상을 유발할 수 있는 기타 변수가 다수 존재하여 이에 대한 PF-72와 부피바카인(Bupivacaine)의 영향을 직접 비교하기에는 한계가 있었다. 그럼에도 불구하고 정형외과 수술 중 후방 척추 수술의 수술 후 급성 통증을 지속적으로 줄이기 위해 체온 반응성 서방형 약물 전달 시스템을 이용한 최초의 비교 임상 시험으로 의미가 있다. PF-72와 같은 하이드로겔(Hydrogel) 형태의 서방형 약물 전달 시스템을 이용한 수술 후 통증 조절에 대한 추가적인 임상 연구가 필요하다.

## 결론

본 탐색 임상시험 결과 후방 척추 수술 환자들의 수술 후 급성 통증 관리를 위해 PF-72와 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 혼합액을 수술 부위에 투여할 경우, 수술 후 72시간까지 효과적인 수술 후 급성 통증조절이 가능했으며, 안전성 면에서도 치명적인 이상 사례가 발생하지 않았다.

## REFERENCES

1. Chung F. Recovery pattern and home-readiness after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 1995 May;80(5):896-902. DOI:10.1097/00000539-199505000-00008.
2. Charles E. Argoff. Recent Management Advances in Acute Postoperative Pain. *World Institute of Pain*. 2014;14(5):477-87. DOI: 10.1111/papr.12108.
3. Fortier J, Chung F, Su J. Unanticipated admission after ambulatory surgery - a prospective study. *Can J Anaesth*. 1998 Jul;45(7):612-9. DOI: 10.1007/BF03012088.
4. Sutters KA, Miaskowski C. Inadequate pain management and associated morbidity in children at home after tonsillectomy. *J Pediatr Nurs*. 1997 Jun;12(3):178-85. DOI: 10.1016/s0882-5963(97)80075-9.
5. Ahn EK, Kim JH, Chon SS, et al. The Comparison of

- Ropivacaine and Bupivacaine in Epidural Patient Controlled Analgesia (PCA). Korean Journal of Anesthesiology. 2002;42(5):646–51. DOI: 10.4097/kjae.2002.42.5.646.
6. Park YS, Kim YC, Kim YH, et al. The Effects of Postoperative Patient Controlled Analgesia after Spinal Fusion. J Korean Soc Spine Surg. 1999 May;6(1):141–5. DOI: 10.4184/jkss.1999.6.1.141.
  7. Schenk MR, Putzier M, Kügler B, et al. Postoperative analgesia after major spine surgery: patient-controlled epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia. Anesth Analg. 2006 Nov;103(5):1311–7. DOI: 10.1213/01.ane/0000247966.49492.72.
  8. Bianconi M, Ferraro L, Traina GC, et al. Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after joint replacement surgery. Br J Anaesth. 2003 Dec;91(6):830–5. DOI: 10.1093/bja/aeg277.
  9. Garimella V, Cellini C. Postoperative pain control. Clin Colon Rectal Surg. 2013 Sep;26(3):191–6. DOI: 10.1055/s-0033-1351138.
  10. Vinson-Bonnet B, Coltat JC, Fingerhut A, et al. Local Infiltration with Ropivacaine Improves Immediate Postoperative Pain Control After Hemorrhoidal Surgery. Dis Colon Rectum. 2002 Jan;45(1):104–8. DOI: 10.1007/s10350-004-6121-4.
  11. Wang Z, Huang H, Yang S, et al. Long-term effect of ropivacaine nanoparticles for sciatic nerve block on postoperative pain in rats. Int J Nanomedicine. 2016 May 17;11:2081–90. DOI: 10.2147/ijn.s101563.
  12. Kim T, Seol DR, Hahm SC, et al. Analgesic effect of intra-articular injection of temperature-responsive hydrogel containing bupivacaine on osteoarthritic pain in rats. Biomed Res Int. 2015;2015:812949. DOI: 10.1155/2015/812949.
  13. Choi DH. Anesthesia and Pain Medicine. Korean Society for Intravenous Anesthesia. 2004 Dec. 8(4): 193–6.
  14. Forst J, Wolff S, Thamm P, et al. Pain therapy following joint replacement. A randomized study of patient-controlled analgesia versus conventional pain therapy. Arch Orthop Trauma Surg. 1999;119(5–6):267–70. DOI: 10.1007/s004020050407.
  15. Fisher CG, Belanger L, Gofton EG, et al. Prospective randomized clinical trial comparing patient-controlled intravenous analgesia with patient controlled epidural analgesia after lumbar spinal fusion. Spine (Phila Pa 1976). 2003 Apr 15;28(8):739–43. DOI: 10.1097/01.brs.0000058943.93281.28.
  16. Rathmell JP, Pino CA, Taylor R, et al. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: a randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty. Anesth Analg. 2003 Nov;97(5):1452–7. DOI: 10.1213/01.ane.0000083374.44039.9e.
  17. Lambrechts M, O'Brien MJ, Savoie FH, et al. Liposomal extended-release bupivacaine for postsurgical analgesia. Patient Prefer Adherence. 2013 Sep 6;7:885–90. DOI: 10.2147/ppa.s32175.
  18. Cohen SM. Extended pain relief trial utilizing infiltration of Exparel®, a long-acting multivesicular liposome formulation of bupivacaine: a Phase IV health economic trial in adult patients undergoing open colectomy. J Pain Res. 2012;5:567–72. DOI: 10.2147/jpr.s38621.
  19. Chahar P, Cummings KC 3rd. Liposomal bupivacaine: a review of a new bupivacaine formulation. J Pain Res. 2012;5:257–64. DOI: 10.2147/jpr.s27894.
  20. Nguyen QV, Huynh DP, Park JH, et al. Injectable polymeric hydrogels for the delivery of therapeutic agents: A review. European Polymer Journal. 2015;72:602–19. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2015.03.016.
  21. Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. Polymer. 2008 Apr; 49(8):1993–2007. DOI: 10.1016/j.polymer.2008.01.027.
  22. Oh KS, Hwang CS, Lee HY, et al. Preclinical studies of ropivacaine extended-release from a temperature responsive hydrogel for prolonged relief of pain at the surgical wound. Int J Pharm. 2019 Mar 10;558:225–30. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.011.

# 후방 척추 수술 환자에서 ‘PF-72와 0.75% 로피바카인염산염 혼합액’과 ‘0.75% 로피바카인염산염 단독사용’ 및 ‘무처치’ 대조군간 유효성 및 안전성 비교평가-전향적, 단일기관, 피험자 단일 눈가림, 무작위 배정, 탐색 임상시험

최성우<sup>†</sup> · 장해동<sup>\*,†</sup> · 강덕원 · 방청원 · 이재철 · 이재준 · 황창순<sup>†</sup> · 오근상<sup>†</sup> · 신병준

순천향대학교 서울병원 정형외과학교실, \*순천향대학교 부천병원 정형외과학교실, <sup>†</sup>티젤 바이오(주)

<sup>†</sup>공동 제1저자

**연구 계획:** 전향적 연구(탐색 임상시험)

**목적:** 후방 척추 수술 환자를 대상으로 ‘PF-72’와 0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 국소마취액의 혼합액을 통해 수술 후 급성통증 완화에 대한 ‘PF-72’의 초기 유효성과 안전성을 ‘0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 단독사용’ 및 ‘무처치’ 대조군과 비교 평가하고자 하였다.

**선행 연구문헌의 요약:** 수술 후 급성통증은 재원 기간의 증가, 만성 통증, 삶의 질 저하 등을 유발하는 주요 수술부작용 중 하나이다. 전통적인 방식의 통증 조절 방법은 다양한 부작용을 초래하며, 최근 이에 대한 대안으로 다중요법이 추천 되고 있다. 수술 부위 국소마취제 투여는 12시간 미만의 짧은 작용 시간이 단점이며, 통증조절약물 전달 시스템으로서 온도 반응성 하이드로겔(Hydrogel) 제품의 경우 아직까지 그 효용성과 안정성에 대해 논란이 있다.

**대상 및 방법:** 후방 척추 수술이 예정된 환자 중 선정 기준을 통해 대상군을 선정하였다. PF-72는 수술부위에 약물을 효과적으로 전달하는 고분자화합물로서 시험군에서는 수술부위를 봉합하기 직전에 PF-72와 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 혼합액을 주입하고, 대조군1에는 PF-72없이 0.75% 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 만을 주입하였으며, 대조군 2에서는 약물 주입 없이 일반적인 수술 절차에 따라 수술부위를 봉합하였다. 각 군에 10명의 환자가 균등하게 무작위 배정되었다. 수술 후 피험자의 통증 관리를 위하여 기관 표준 절차에 따라 피험자 모두에게 표준화된 약물을 적용하였으며, 필요 시 구제약물을 사용하였다. 1차 평가 변수는, 수술 후 통증 평가 점수를 기록하고, 각 관찰 시점까지의 총합(area under the curve, AUC)을 비교하였다. 각 관찰 시점마다 무통상태(통증점수 3점 이하)의 피험자 비율도 조사하였다. 2차 평가 변수는 구제 약물이 처음 투여된 시점과 총 투여량을 조사하였다. 안전성 평가는 수술 후 구역 및 구토 증상에 대해 postoperative nausea and vomiting (PONV) 분류를 이용하여 조사하였다.

**결과:** 총 30명의 환자가 등록되었으며, 남자 13명, 여자 17명이었고, 평균 나이는 62.3(27-79)세였다. 각 군에서 피험자의 성별, 연령 등의 인구학적 기초 자료 및 기본 병력 등의 자료 분석 결과 시험군과 대조군간의 유의한 차이는 없었다. 1차 평가 변수의 경우 모든 관찰시점에서 시험군의 통증점수의 합이 대조군 1, 2에 비해 통계학적으로 유의하게 낮았다. 무통상태환자의 비율은 시험군이 대조군2에 비해 유의하게 높은 비율을 보였다( $p=0.0108$ ). 2차 평가 변수인 구제 약물의 첫 투여 시간과 총 사용량은 세 군 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 모든 관찰시점에서 PONV 척도 별 환자 비율은 유의한 차이를 보이지 않았고, 세 군의 이상 사례 발현율도 유의한 차이를 보이지 않았으며, 모두 경증의 이상 사례로 시험기기와의 인과관계에서 관련성이 없었다.

**결론:** 후방 척추 수술을 시행 받은 환자들의 수술 후 통증 관리를 위해 PF-72와 로피바카인염산염(Ropivacaine HCl) 혼합액을 수술 부위에 투여하여 수술 후 72시간까지 효과적인 통증조절이 가능함을 확인했으며, 안전성 면에서도 치명적인 이상 사례가 발생하지 않았다.

**색인 단어:** 후방척추수술, 로피바카인(Ropivacaine), 부피바카인(Bupivacaine), PF-72, 통증

**약칭 제목:** 후방척추수술에서 PF-72 전달체를 이용한 통증조절

접수일: 2019년 3월 12일

수정일: 2019년 3월 14일

게재확정일: 2019년 3월 21일

교신저자: 신병준

서울시 용산구 대사관로 59 순천향대학교 서울병원 정형외과학교실

TEL: 02-709-9051

FAX: 02-796-3682

E-mail: schsbj@gmail.com