수술 후 통증 자가조절을 시행하는 부인과 환자에서 예방적으로 투여한 Ondansetron의 항오심 및 항구토효과

순천향대학교 의과대학 마취과학교실

김순임 · 김선종 · 남상구 · 김용익

= Abstract =

Antiemetic Efficacy of Prophylactic Ondansetron in Gynecologic Patient Using Patient-Controlled Analgesia after Surgery

Soon Im Kim, M.D., Sun Chong Kim, M.D., Sang Goo Nam, M.D.
and Yong Ik Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Background: Postoperative nausea and vomiting remain troublesome problems, especially in women receiving the opioid analgesics. This study was performed to assess the antiemetic efficacy of ondansetron in patients using an intravenous patient-controlled analgesia (IV-PCA) after gynecologic surgery.

Methods: In this randomized placebo-controlled study, forty healthy gynecologic surgical patients received ondansetron 4 mg or placebo at the end of surgery. Patients in the recovery room received fentanyl by PCA which provided a bolus dose of 20 μ g, a lockout time of 6 minutes, and a basal infusion of 20 μ g/hr. We assessed the occurrence of nausea, vomiting, and the need for rescue antiemetics during the first 24 hours after operation.

Results: During the first 24 hr after operation, 40% of patients experienced no nausea or vomiting in the ondansetron group compared to 30% of patients in the placebo group. There was no significant difference in the incidence of nausea between groups (70% in placebo group vs 60% in ondansetron group). However, ondansetron reduced the incidence of vomiting from 50% to 15%, and the need for rescue antiemetics significantly from 25% to 0% ($P < 0.05$).

Conclusions: Ondansetron in a dose of 4 mg does not prevent postoperative nausea during the first 24 hours after operation when used with fentanyl PCA. However, ondansetron significantly reduces the chance of postoperative vomiting and rescue antiemetics. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 1089~1094)

Key Words: Analgesia: patient-controlled; postoperative. Pharmacology: ondansetron. Vomiting: nausea; postoperative.

논문접수일 : 1999년 6월 2일

책임저자 : 김순임, 서울 용산구 한남동 657번지, 순천향대학병원 마취과, 우편번호: 140-743

Tel: 709-9294, 9301, Fax: 793-5090, E-mail: soonnim@hosp.sch.ac.kr

서 론

마취나 수술과 관련된 치사율과 합병증 발생이 감소되면서 수술 후 통증이나 오심, 구토와 같은 부작용 등에 관한 관심이 증가되고 있다. 그 동안 술 후 통증조절은 팔목할 만한 발전을 하였으나 수술 후 오심과 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV)에 대한 연구는 아직 미미한 단계이다.¹⁾

수술 후 통증 치료는 아편양제제의 투여를 비롯한 여러 가지 방법이 있으나 최근에는 통증 자가조절(patient-controlled analgesia, PCA)을 통한 아편양제제의 투여가 안전하고 탁월한 제통효과로 널리 사용되고 있는 추세이다. 그러나 아편양제제는 PONV의 발생 빈도를 더 증가시키는 요인으로 작용하며, 오심과 구토가 발생하면 통증조절로 인한 환자의 안락함은 깨어지고 경우에 따라서는 통증치료 자체를 실패하게 된다.²⁾

항구토제로서는 droperidol, metoclopramide, anticholinergics, antihistamine 등이 있고 이 중 droperidol이 항구토작용이 우수한 것으로 알려져 있으나 과도한 진정작용과 드물지만 추체외로증상 등의 부작용이 있는 점 때문에 부작용이 적은 항구토제가 요구되고 있는 상황이다.

Ondansetron은 5-HT₃ (hydroxytryptamine₃) 수용체에 작용하는 선택적인 길항제로서 상기 부작용이 없으면서 항암제 치료와 방사선 치료시 유발되는 오심과 구토 예방에 탁월한 효과로 널리 사용되고 있다.³⁾ 그리고 이 약제는 PONV 치료 뿐만 아니라 예방에도 효과가 있다고 알려졌으며,^{4,7)} 아편양제제로 유도된 오심이나 구토에도 효과가 있다는 보고가 있다.²⁾

따라서 본 연구에서는 전신마취하에서 자궁절제술을 받는 부인과 환자를 대상으로 수술 후 통증치료를 위하여 fentanyl로 정맥 통증 자가조절(IV-PCA)를 시행받는 환자들에서 ondansetron의 예방적 투여가 PONV의 발생에 미치는 효과를 알아보기로 하였다.

대상 및 방법

본 병원에서 전신마취하에 자궁적출술을 시행받기로 예정된 부인과 환자 중 미국마취과학회 신체상태 분류 1급 내지 2급에 해당하며 수술 후 통증치료를

위하여 PCA를 신청하고 수술전 연구목적을 설명받고 연구에 동의한 건강한 환자 40명을 대상으로 하였다. 신장, 심혈관 및 간장에 이상이 있거나 술전 24시간 이내 오심이나 구토가 있었거나 항구토제를 투여받은 경우, 심한 비만 환자는 제외하였다.

마취전 처치는 midazolam 2-3 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 수술 1시간 전에 근주하였다. Thiopental 5 mg/kg과 succinylcholine 1 mg/kg 정주후 기관내 삽관을 하였고 마취유지는 N₂O (50%)-O₂-enflurane으로 하였다. 술중 근이완을 위해 vecuronium을 투여하였고 수술 종료 후 pyridostigmine 10 mg, Glycopyrrolate 0.2 mg으로 근이완을 반전시켰다. IV-PCA는 Baxter Basal-Bolus Infusor (Baxter Healthcare Co, USA)에 fentanyl 2,400 µg을 생리식염수와 혼합하여 60 ml로 만들어서 일시주입량을 fentanyl 20 µg으로 설정하고, 폐쇄간격은 15분, 지속주입량은 시간당 20 µg으로 하였다. 환자는 무작위로 20명씩 나누어서 수술 종료 30분전쯤에 생리식염수 2 ml를 투여한 군을 placebo 군으로, ondansetron 4 mg을 투여한 군을 ondansetron 군으로 하였다. 회복실에서 환자의 의식이 회복된 후 PCA를 시작하였고, 환자와 보호자에게 PONV가 발생하였을 때 PONV 기록지에 기록하고 증상이 심한 경우에는 항구토제 투여를 요구하도록 교육하였으며 항구토제로는 droperidol 1.25 mg을 정맥 투여하였다.

환자의 소속군을 모르는 지정된 한 명의 마취과 의사가 수술 당일과 그 다음날 환자를 방문하여 면담하여 술 후 6시간과 24시간 동안에 발생한 오심과 구토를 조사하였으며 이와 아울러 진정상태와 부작용 발생을 조사하였다.

통계처리는 오심과 구토의 발생, 항구토제 치료유무 및 부작용 발생은 Chi-square test를, 대상환자의 연령, 체중, 수술시간, 마취시간 및 fentanyl 총 투여량은 unpaired t-test를 이용하여 검정하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상환자의 연령, 체중, 수술시간, 마취시간, 그리고 투여된 fentanyl량은 양군간에 유의있는 차이가 없었다(Table 1).

수술 후 오심이나 구토가 전혀 나타나지 않은 경

우는 placebo 군이 6명, ondansetron 군이 8명으로서 양군간 차이가 없었고, 오심 발생은 placebo 군이 14명, ondansetron 군이 12명으로서 양군간 차이가 없었다(Table 2).

그러나 구토발생은 placebo 군이 10명(50%)인데 비하여 ondansetron 군은 3명(15%)이었고 항구토제를 치료받은 경우는 placebo 군은 5명(25%)이었으나 ondansetron 군은 한명도 발생하지 않아 ondansetron 군이 placebo 군에 비해 구토발생과 항구토제 투약 요구가 의의있게 적었다(Table 2)($P < 0.05$).

진정상태는 양군간 차이가 없었고(Table 3), 부작용은 어지러움, 두통 등이 있었으나 발생률에서 양군간 차이가 없었다(Table 4).

Table 1. Patients' Characteristics

	Placebo (n = 20)	Ondansetron (n = 20)
Age (yr)	44.1 $\pm$ 10.9	44.0 $\pm$ 9.7
Weight (kg)	54.9 $\pm$ 7.1	60.0 $\pm$ 9.9
Duration of operation (min)	112.0 $\pm$ 48.4	105.5 $\pm$ 50.9
Duration of anesthesia (min)	130.3 $\pm$ 50.9	122.8 $\pm$ 52.0
Total amount of fentanyl administered (μ g)	758.1 $\pm$ 347.8	847.1 $\pm$ 227.9

All values are expressed as mean $\pm$ SD.

There are no significant differences between groups.

고 찰

수술 후 오심과 구토는 발생기전이 확실히 밝혀지지 않았으나 dopamine, serotonin, histamine 및 cholinergic 수용체 등이 관여하고 이를 유발하는 데에는 연령, 성별, 수술종류, 마취제, 마취시간, 아편양제제, 통증, 불안, 비만, 정신적인 문제 등 많은 요소들이 작용한다.⁸⁾ 이 중 여성이 남성보다 세배 정도 더 많이 발생되고 전신마취로 부인과 수술을 시행 받는 환자에게 발생빈도가 높은 것은 잘 알려진 사실로서^{9,11)} 아편양제제로 IV-PCA를 시행받는 부인과 환자에서 PONV가 90%까지 발생되었다는 보고도 있었다.¹²⁾ 따라서 본 연구에서는 수술 후 통증치료를 위하여 fentanyl로 IV-PCA를 시행받는 환자 중 부인과 환자를 연구대상으로 선택하였다.

5-HT₃ 수용체 발견과 이 수용체의 길항제인 ondansetron의 cisplatin에 의한 구토증 치료의 성공은

Table 2. Incidence of Symptom-free, Nausea, Vomiting and Need for Rescue Antiemetics during the First 24 Hours after Surgery

	Number (%)	
	Placebo (n = 20)	Ondansetron (n = 20)
Symptom-free	6 (30%)	8 (40%)
Nausea	14 (70%)	12 (60%)
Vomiting	10 (50%)	3 (15%)*
Rescue antiemetics	5 (25%)	0 (0%)*

*: $P < 0.05$ vs placebo group.

Table 3. Comparison of Sedation at 6 and 24 Hours after Surgery

	At 6 hours		At 24 hours	
	Placebo (n = 20)	Ondansetron (n = 20)	Placebo (n = 20)	Ondansetron (n = 20)
Awake	1	2	20	17
Drowsy	16	11	0	3
Asleep	3	7	0	0

There are no significant differences between groups.

Table 4. Incidence of Side Effects

	Placebo (n = 20)	Ondansetron (n = 20)
Dizziness	6	9
Headache	5	2
Fatigue	2	0

There are no significant differences between groups.

구토반응에 관련된 5-HT의 역할과 신경전달체계에 상당한 관심을 불러 일으켰다. 동물실험에서 최후야(area postrema)와 소장내의 미주신경 말단에 존재하는 5-HT₃ 수용체가 중추적 또는 말초적으로 구토반응에 관여하는 것이 증명되었고 ondansetron은 항암제나 방사선요법으로 유도된 구토증 치료에 대변혁을 일으켰다.¹³⁾ 하지만 PONV는 항암제로 유도된 구토증과는 달리 이에 관여하는 유발요인과 수용체가 여러 개이고 발생기전도 잘 알려져 있지 않은 상태로서 한 수용체에만 작용하는 ondansetron이 과연 PONV를 예방하고 치료할 수 있는 지에 대한 많은 연구가 시행되었다.^{3,13,14)}

PONV 발생시 치료를 위한 ondansetron 4 mg 또는 8 mg의 정맥 또는 근육내 투여는 효과적이라고 알려졌다.^{4,5,15)} 그러나 PONV 예방을 위한 ondansetron 효과에 대해서는 연구결과가 상이하여 토론의 여지가 많다. 먼저 예방효과가 있다는 연구결과들은 다음과 같다. Ondansetron 16 mg 또는 8 mg을 수술 1 시간 전과 그후 8시간마다 2회 또는 3회 경구 투여하면 PONV를 의의 있게 예방한다고 하였고,^{16,17)} Helmers 등은¹¹⁾ ondansetron 8 mg을 일회 정맥 투여하여도 효과적으로 PONV를 예방한다고 하였다. Khalil 등은¹⁸⁾ ondansetron 4 mg과 8 mg의 정맥투여가 안전하고 효과적인 용량이나 PONV 전력이 있는 환자에서는 8 mg이 더 효과가 좋다고 하였다. Pearson 등과¹⁹⁾ McKenzie 등은²⁰⁾ 부인과 외래수술 환자에서 ondansetron 4 mg과 8 mg이 PONV 예방에 효과적이며 이들 용량사이에 차이가 없는 점으로 보아 ondansetron 4 mg이 적절한 용량이라고 하였고 ondansetron의 제거반감기는 3-4시간이나 항구토작용은 24시간 이상 지속된다고 하였다. 그리고 PONV를 예방하는 기존의 항구토제의 효능과 비교를 하면 ondansetron 4 mg은 droperidol 1.25 mg이나 0.625 mg

과 같은 효과를 보이거나²¹⁾ metoclopramide 10 mg이나 droperidol 1 mg보다 효과가 더 좋다고 하였다.^{6,7)} 현재에는 적정용량으로서 ondansetron 4 mg이 널리 쓰이고 있으므로 본 연구에서는 ondansetron 투여용량을 4 mg으로 하였다.

반면에 ondansetron이 PONV의 예방효과가 없다는 연구 결과들은 다음과 같다. 한태형 등과²²⁾ Koivuranta 등은²³⁾ ondansetron 4 mg의 정맥투여는 PONV를 예방하지 못한다고 하였고 Davies 등도²⁴⁾ 복식자궁절제술 후 morphine PCA를 시행받는 환자에서 마취유도 시와 그후 8시간에 ondansetron 4 mg씩을 2회 정맥투여를 한 결과 오심이나 구토가 발생하지 않은 경우가 30%로서 위약 군(15%)과 차이가 없는 것으로 나타나 상기한 용량의 ondansetron으로는 PONV 발생을 감소시키지 못한다고 하였다.

한편 Dundee 등과²⁵⁾ Alon 및 Himmelseher는²⁶⁾ ondansetron이 오심보다는 구토를 예방하는 데에 훨씬 더 효과적이라고 하였고 Gan 등은²⁷⁾ ondansetron 4 mg 정맥투여는 구토예방과 항구토제 요구감소에는 효과적이나 오심은 예방하지 못한다고 하였다. 또한 Tramer 등은²⁸⁾ 그 동안 발표된 ondansetron의 PONV 예방효과에 대한 53개 논문들을 분석한 결과 ondansetron이 항 구토효과는 있으나 항 오심효과는 떨어진다고 하였다.

본 연구에서는 ondansetron이 오심은 예방하지 못하였지만 구토발생과 항구토제 투여요구는 의의있게 감소시키는 것으로 나타나, Dundee 등, Alon 등, Gan 등 및 Tramer 등의 연구 결과들과 일치하였다.

이와 같이 ondansetron이 오심보다는 구토예방에 더 효과적인 이유에 대해서는 아직 알려져 있지 않다. Rung 등이²⁾ 발표한 아편양제제로 유발된 PONV에서 구토조절은 ondansetron 4 mg으로도 효과적이거나 오심은 16 mg만이 의의 있게 감소시켰다는 연구결과로 미루어 볼 때 오심을 예방하는 데에는 더 많은 용량이 필요한 것인지 또는 이것이 약 자체의 성질인지는 앞으로 연구가 더 필요한 것으로 생각한다.

결론적으로 수술 후 통증조절을 위하여 fentanyl로 IV-PCA를 시행받는 부인과 환자에서 ondansetron 4 mg은 오심을 예방하지 못하지만 구토발생은 의의있게 감소시켰다.

참 고 문 헌

1. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting: do they matter? *Eur J Anaesthesiol* 1995; 10(suppl): 18-23.
2. Rung GW, Claybon L, Hord A, Patel C, Kallgren M, Koppel J, et al: Intravenous ondansetron for post-surgical opioid-induced nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1997; 84: 832-8.
3. Brunce KT, Tyers MB: The role of 5-HT in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 60S-62S.
4. Bodner M, White PF: Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 1991; 73: 250-4.
5. Scuderi P, Wetchler B, Sung YF, Mingus M, DuPen S, Claybon L, et al: Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993; 78: 15-20.
6. Paxton LD, McKay AC, Mirakhur RK: Prevention of nausea and vomiting after day case gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia* 1995; 50: 403-6.
7. Raphael JH, Norton AC: Antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron in laparoscopic surgery: Randomized, double-blind comparison with metoclopramide. *Br J Anaesth* 1993; 71: 845-8.
8. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
9. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA: The postoperative interview: Assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78: 7-16.
10. Quinn AC, Brown JH, Wallace PG, Asbury AJ: Studies in postoperative sequelae. Nausea and vomiting-still a problem. *Anaesthesia* 1994; 49: 62-5.
11. Helmers JH, Briggs L, Abrahamsson J, Soni J, Moodley J, Forrier M, et al: A single iv dose of ondansetron 8 mg prior to induction of anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in gynaecological patients. *Can J Anaesth* 1993; 40: 1155-61.
12. Madej TH, Wheatley RG, Jackson IJB, Hunter D: Hypoxaemia and pain relief after lower abdominal surgery: Comparison of extradural and patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 554-7.
13. Hindle AT: Recent developments in the physiology and pharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Anaesth* 1994; 73: 395-407.
14. Wilder-Smith OHG, Martin NC, Morabia A: Postoperative nausea and vomiting: A comparative survey of the attitudes, perceptions, and practice of swiss anesthesiologists and surgeons. *Anesth Analg* 1997; 84: 826-31.
15. Claybon L: Single dose intravenous ondansetron for the 24-hour treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49(suppl): 24-9.
16. Leaser J, Lip H: Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg* 1991; 72: 751-5.
17. Kenny GNC, Oates JDL, Leaser J, Rowbotham DJ, Lip H, Rust M, et al: Efficacy of orally administered ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting: A dose ranging study. *Br J Anaesth* 1992; 68: 466-70.
18. Khalil SN, Kataria B, Pearson K, Conahan T, Kallar S, Zahl K, et al: Ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in women outpatients. *Anesth Analg* 1994; 79: 845-51.
19. Pearman MH: Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49(suppl): 11-5.
20. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al: Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993; 78: 21-8.
21. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, Wetchler B, Melson T, Khalil S, et al: A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. *Anesth Analg* 1998; 86: 731-8.
22. 한태형, 황원균, 임옥환, 신백효: 수술 전 투여된 ondansetron의 술후 오심 및 구토에 대한 예방효과. *정맥마취* 1998; 2: 270-5.
23. Koivuranta MK, Läära E, Ryhänen PT: Antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia* 1996; 51: 52-5.
24. Davies PRF, Warwick P, O'Connor M: Antiemetic efficacy of ondansetron with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1996; 51: 880-2.
25. Dundee JW, McMillan CM: Antiemetic or antinauseant effect of ondansetron? *Anesth Analg* 1992; 74: 467-77.
26. Alon E, Himmelseher S: Ondansetron in the treatment of postoperative vomiting: A randomized, double-blind comparison with droperidol and metoclopramide. *Anesth Analg* 1992; 75: 561-5.

27. Gan TJ, Collis R, Hetreed M: Double-blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1994; 72: 544-7.
 28. Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ: Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1997; 87: 1277-89.
-