충수절제술시 Midazolam에 의한 술후 구토의 예방

한양대학교 의과대학 마취과학교실

조상윤 · 오미경 · 염종훈 · 신우종 · 김용철 · 이동호

= Abstract =

The Postoperative Antiemetic Effect of Midazolam in Patients Undergoing Appendectomy

Sang Yoon Cho, M.D., Mi Kyoung Oh, M.D., Jong Hoon Yeom, M.D.
Woo Jong Shin, M.D., Yong Chul Kim, M.D., and Dong Ho Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Hanyang University College of Medicine, Suwon, Korea

Background: Postoperative nausea and vomiting are common postoperative complaints. The purpose of this study was to assess the effect of preoperative midazolam on vomiting after appendectomy.

Methods: Sixty patients, aged 10–64 yr, undergoing emergency appendectomy were randomly allocated to receive midazolam 30, 50, 75 $\mu\text{g/kg}$ or placebo after induction of anesthesia. Anesthesia consisted of 67% nitrous oxide, 33% oxygen and propofol infusion 6–10 mg/kg/h. Postoperative vomiting was checked by the recovery room nurse at 1 h after operation and we examined the incidence of postoperative vomiting at 24 h after operation.

Results: Midazolam reduced the overall incidence of vomiting, especially in the midazolam 50 and 75 $\mu\text{g/kg}$ groups, completely abolishing vomiting ($P < 0.05$). However, in the midazolam 75 $\mu\text{g/kg}$ group, there was a delay in eye opening time ($P < 0.05$).

Conclusions: Preoperative injections of midazolam 30 or 50 $\mu\text{g/kg}$ were useful to prevent postoperative vomiting in patients undergoing appendectomy without delayed recovery. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 1095–1100)

Key Words: Anesthetics, intravenous: propofol. Antiemetics: midazolam. Complication: vomiting. Surgery: appendectomy.

서 론

오심과 구토는 수술 후 가장 흔한 합병증 중의 하

나로, 환자에게는 아주 불편한 경험이며, 회복실에서
의 체류시간, 퇴원일을 연장시키는 부작용을 가져올
수도 있다.^{1,2)} 그 발생 빈도는 10–55%로 다양하게
보고되고 있으며,^{1–4)} 술후 구토에 관여하는 인자로
는 나이, 수술방법, 마취관리, 술후관리, 투여된 약물
등으로 다양하며 이러한 문제를 최소화하기 위하여
예방적으로 dexamethasone,²⁾ ondansetron,⁵⁾ droperidol,⁶⁾
metoclopramide,⁷⁾ 등의 약물 투여와 propofol을 이용
한 정맥마취 등의²⁾ 여러 가지 방법들이 강구되고 있

논문접수일 : 1999년 8월 9일

책임저자 : 조상윤, 경기도 구리시 교문동 249-1번지

한양대학교 구리병원 마취과, 우편번호: 471-020

Tel: 0346-560-2390, Fax: 0346-563-1731

E-mail: sycho@hmc.hyumc.co.kr

다. 한편 diazepam, lorazepam과 midazolam 등과 같은 벤조디아제핀계통의 약제들은 항불안, 기억상실, 진정작용 목적으로 사용되어 왔으나 최근에 화학요법을 받고 있는 암환자들의 오심과 구토를 감소시키는 효과가 있음이 알려졌다.^{8,9)}

본 연구는 응급으로 시행된 충수절제술 환자의 술전 midazolam정주가 술후 구토 예방효과가 있는지 여부와 propofol을 이용한 정맥마취 회복에 미치는 영향을 알아보기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

본 병원에서 응급 충수절제술이 예정된 미국마취과학 신체상태 분류상 1급에 해당되는 10-64세인 60명을 대상으로 하여 무작위로 각군 15명씩 선택하여 제 1군은 midazolam 30 μ g/kg, 제 2군은 midazolam 50 μ g/kg, 제 3군은 midazolam 75 μ g/kg, 제 4군은 대조군으로서 생리식염수를 마취유도 후 정주하였다. 모든 환자는 최소한 8시간 금식을 시행하였으며 전투약 투여에 따른 술후 오심과 구토에 미치는 영향을 배제하기 위해 전처치는 시행하지 않았고 수술실 도착직후 혈압, 맥박, 동맥혈 산소포화도 및 심전도 측정을 위한 감시장치를 부착하였다. 마취유도는 propofol 2 mg/kg, atracurium besylate 0.5 mg/kg을 정주한 후 100% 산소로 3분간 마스크로 양압호흡을 한 후 기관내 삽관을 하였으며, 마취유지는 67% 아산화질소와 33% 산소 및 propofol 10 mg/kg/h

로 유지한 후 15분 경과시 평균동맥압과 맥박수의 변화를 관찰하면서 6-8 mg/kg/h로 감량하여 유지하였다. 피부봉합술이 완료되는 순간에 propofol 주입을 중단하고 propofol 주입량을 기록하였으며, 동시에 glycopyrrolate 0.4 mg과 pyridostigmine 10 mg을 정주하여 propofol 주입 중단시부터 기관내 튜브 발관 시까지의 시간과 명령에 따른 개안 시까지의 시간을 비교 관찰하였다. 회복실 입실후 완전히 의식이 회복되어 일반 병실로 이송되기전까지의 시간도 기록하였으며, 회복실 입실 1시간 경과 후와 다음날 24시간 경과 뒤 오심과 구토 여부를 관찰하여 총 24시간동안 오심과 구토여부를 합산하여 그 빈도를 비교 관찰하였다.

통계적 처리는 나이, 성별, 체중, 수술시간, 마취시간, 발관시간, 개안시간, 회복시간, propofol 유지용량은 unpaired t-test를 이용하였으며, 구토의 비교에는 χ^2 -test를 이용하였고, 사후 검정은 post hoc test를 이용하였다. 또한 P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있다고 판정하였다.

결 과

양 군간에 성별, 나이, 체중, 수술시간 및 마취시간은 유의한 차이가 없었으며(Table 1), propofol 유지용량, 기관내 튜브 발관시간과 회복실에서의 완전 의식 회복시간에는 유의있는 차이가 없었으나, 명령에 따른 개안시간의 경우 제 3군이 다른 군에 비하

Table 1. Demographic and Surgical Data

	M1	M2	M3	P
N	15	15	15	15
Sex (m/f)	6/9	5/10	7/8	7/8
Height (cm)	162.6 $\pm$ 1.6	163.1 $\pm$ 2.2	159.9 $\pm$ 3.1	162.7 $\pm$ 2.1
Weight (kg)	59.5 $\pm$ 3.0	56.1 $\pm$ 2.5	59.5 $\pm$ 3.0	58.7 $\pm$ 2.8
Age (yr)	36.7 $\pm$ 3.0	29.3 $\pm$ 2.3	36.7 $\pm$ 3.0	32.5 $\pm$ 2.8
OT (min)	45.0 $\pm$ 3.3	42.3 $\pm$ 3.6	45.7 $\pm$ 5.6	42.0 $\pm$ 4.2
AT (min)	64.3 $\pm$ 3.3	62.7 $\pm$ 3.8	64.0 $\pm$ 5.2	63.7 $\pm$ 5.8

Values are mean $\pm$ S.E.

There were no significant differences for any variables among the groups.

n: number of patients. OT: operation time. AT: anesthesia time. M1: midazolam 30 μ g/kg, M2: midazolam 50 μ g/kg, M3: midazolam 75 μ g/kg, P: placebo.

Table 2. Clinical and Recovery Characteristics of Patients

	M1	M2	M3	P
PMD ($\mu\text{g/kg/min}$)	110.4 $\pm$ 3.0	104.0 $\pm$ 2.4	108.0 $\pm$ 4.2	107.2 $\pm$ 4.3
Time to ext. (sec)	228.9 $\pm$ 25.1	209.7 $\pm$ 14.8	254.3 $\pm$ 24.3	206.5 $\pm$ 17.9
Time to eye opening (sec)	445.7 $\pm$ 40.3	487.7 $\pm$ 39.9	756.7 $\pm$ 69.1*	430.0 $\pm$ 21.4
Time to discharge (min)	36.7 $\pm$ 2.1	39.0 $\pm$ 3.1	39.3 $\pm$ 3.9	34.3 $\pm$ 1.9

Values are mean $\pm$ S.E.

PMD: propofol maintenance dose. Time to ext: the time from the end of propofol administration to the extubation. Time to eye opening: the time from the end of propofol administration to eye opening on command. Time to discharge: the time from admission in recovery room to discharge for general wards. M1: midazolam 30 $\mu\text{g/kg}$, M2: midazolam 50 $\mu\text{g/kg}$, M3: midazolam 75 $\mu\text{g/kg}$, P: placebo.

*: P < 0.05 compared to group M1, M2, M3 and P.

Table 3. Incidence of Postoperative Vomiting

Group	Incidence (%)
M1	13.3
M2	0
M3	0
P	26.7*

M1: midazolam 30 $\mu\text{g/kg}$, M2: midazolam 50 $\mu\text{g/kg}$, M3: midazolam 75 $\mu\text{g/kg}$, P: placebo.

*: P < 0.05 compared to group M1, M2, M3 and P.

여 유의있게 증가하였다(P < 0.05)(Table 2). 술후 구토는 midazolam을 투여한 세 군 모두에서 투여 안 한 대조군에 비하여 유의있게 감소하였다(P < 0.05)(Table 3).

고 찰

술후 오심, 구토는 가장 흔한 부작용 중 하나이며, 지속적인 구토는 봉합선에 대한 장력과 정맥성 고혈압, 피부이식판에 대한 출혈을 야기하고 경우에 따라서는 가끔 토물의 기도내 흡입의 위험성이 있다.^{1,10)} 전신마취 기술의 발전에도 불구하고 술후 오심과 구토는 여전히 흔히 발생하고 있으며 전신마취후에 오는 오심, 구토의 예방과 치료는 환자나 의사에게 매우 중요하다.

오심과 구토는 독성물질의 섭취시 인체의 중요한 방어작용인데, 이는 preejection, ejection, postejection

phases의 세단계로 구별되어질 수 있다. 오심은 preejection phase에, 구토는 ejection phase에 속하며, postejection phase는 잔여 오심이 없는 안정된 상태가 되는 것을 의미한다. 구토증추는 중추신경계내에 있는 여러 지역으로부터의 자극에 의해 영향을 받을 수 있는데, 이에 는 인후, 위장관, 종격동, 시각증추 그리고 제 8뇌신경중 전정 부위 등이 있다.^{1,3)} 뇌간의 area postrema에는 dopamine, opioid, serotonin 또는 5-hydroxytryptamine (5-HT3)수용체가 있으며, nucleus tractus solitarius에는 enkephalin, histamine과 muscarinic 수용체가 풍부하게 존재하는 데 이러한 수용체들은 구토증추로의 자극전달에 있어 중요한 역할을 하며, 이러한 수용체 차단은 현재 사용되고있는 진토제의 중요한 작용기전이다.¹⁾ 술후 오심, 구토에 대한 치료약물에는 많은 약물 등이 있는 데, 작용부위에 따라서 anticholinergic drugs, histamine H1-receptor antagonists, antidopaminergic drugs, 그리고 benzquinamide, diphenol, ondansetrol, propofol, steroid 등이 있다고 한다.¹¹⁾

오심, 구토의 발생은 어른보다 소아에서 더 많고,^{11,12)} 남자보다 여자에서 더 많다.^{11,13)} 또한 임신, 비만, 마약제제를 투여받은 경우와 예전에 구토한 경험이 있는 경우, 술전에 걱정이 많았던 환자, 위장 폐색, 만성 당뇨병, 당뇨병, 신경근 장애와 내인성 신경병증 같은 질환에 의하여 위내용 배출이 지연된 환자에서 빈도는 증가한다.^{1,13)} 또한 수술 부위가 중요한 인자가 되는데, 복부 수술 특히 부인과 수술이 제일 높은 빈도를 나타내며 사시, 중이, 고환고정술,

위, 십이지장, 담낭과 체외충격과 쇄석술 등의 수술에서 높은 빈도를 나타낸다.^{1,14-17)} 그리고 수술 시간이 길수록 오심과 구토의 빈도는 증가하는 데 이는 증가된 마취시간의 결과로 생각된다.¹⁴⁾ 충수절제술로 제한한 본 연구에서는 나이, 마취시간, 수술시간, 성별에 의의있는 차이가 없었다.

아산화질소가 오심, 구토에 미치는 영향에 대하여 Lonie 등은¹⁸⁾ 부인과 복강경 수술시 아산화질소를 투여한 군에서 오심, 구토가 의의있게 증가한 결과를 보여 주었으나, 아산화질소의 사용이 술후 오심과 구토에 의의있는 영향을 미치지 않는다고 보고한 논문도 있다.¹⁹⁻²¹⁾ 그러므로 본 연구에서도 각 군간에 아산화질소의 효과를 배제하기 위하여 일정한 농도로 아산화질소를 사용하였다.

기관내 삽관전 마스크 환기시 숙련된 사람과 비숙련된 사람의 시행시에도 술후 오심과 구토의 발생에 차이가 있다고 하는데,²²⁾ 수술 후의 오심, 구토를 예방하기 위한 노력으로 마스크환기시 위의 팽창을 피하고, 팽만된 경우에는 기관내 삽관후 위장관 튜브의 삽입으로 위를 비워주는 것이 좋다. 본 연구에서는 이러한 효과를 배제하기 위하여 마스크환기시 오직 한사람이 시행하였으며 술후 구강내 남아 있는 분비물을 조심스럽게 심한 자극을 주지 않으면서 제거하였다.

정주용 마취제인 propofol은 빠른 분포와 빠른 제거과정을 거치므로 작용발현 시간과 지속시간이 짧으며 오심, 구토의 발생이 낮고 빠른 회복을 제공하기 때문에 외래환자 마취에 적절하다.²³⁻²⁵⁾ McCollum 등이²⁶⁾ 부인과 수술시 propofol을 사용한 경우에서 유의하게 구토 비율이 감소되었으며, Borgeat 등도²⁷⁾ 단시간의 이비인후과 수술(편도선, 아데노이드 제거술)시 propofol이 thiopental-halothane시보다 구토비율이 적었다. 최근에는 최면용량이하의 propofol이 직접적인 진토작용이 있는 것으로 보고되었고, 이러한 진토작용은 dopamine (D₂)수용체 길항제에 의한 것으로 제기되고 있다.^{28,9)}

화학요법으로 치료를 받고있는 암환자에서 항불안, 기억상실, 진정 목적으로 사용되어 온 diazepam, lorazepam과 midazolam이 오심과 구토를 감소시킨다는 보고가 있으며,^{8,9,30)} midazolam은 사시수술시 droperidol과 비슷한 정도로 진토효과가 효과가 있었고,³¹⁾ 소아 편도선 제거술에서도 50-75 µg/kg 전투

여로 진토효과가 우수하였다.³²⁾ 이러한 midazolam의 진토작용 기전은 잘 알려져 있지는 않지만, glycine 억제작용, 억제성 aminobutyric acid의 항진, adenosine 작용의 항진, dopamine 분비억제등이 제시되고 있는데,³³⁾ Di Florio는³⁴⁾ 벤조디아제핀 계열의 약제들이 화학수용체 방아쇠 영역(chemoreceptor trigger zone)에서 adenosine 매개성 dopamine 억제를 증강시켜 나타나며, midazolam은 항도파민성 약제들과 협동적으로 작용할 것이라고 가정하였다. Dopamine 수용체 길항제로 작용하여 진토효과가 있는 것으로 알려진 propofol에 의한 전신마취를 시행 받고 있는 환자에서 midazolam을 세가지 용량군으로 나누어 대조군과 비교 연구한 본 실험에서도 유의하게 진토효과가 있었다.

Propofol과 midazolam 병용 투여에 대한 많은 보고가 있는데, Elwood 등은³⁵⁾ midazolam을 투여한 경우에서 사용한 한 경우보다 개안시간은 유의하게 증가되었지만, 회복실 퇴원시간은 유의한 차이가 없다고 보고하였다. Midazolam을 kg당 30, 50, 75 µg으로 나누어서 투여한 본 실험에서는 propofol 유지용량과 회복실 퇴원시간에는 세군에서 유의한 차이가 없었고, 개안시간의 경우에는 저용량(30, 50 µg)인 경우에는 대조군과 차이가 없었으나, 고용량(75 µg)에서는 대조군에 비해 유의하게 연기되었다.

결론적으로 midazolam을 충수제거술환자에서 수술 시작전 투여한 경우에 세가지 용량(30, 50, 75 µg/kg) 모두에서 대조군에 비해 유의하게 진토작용이 있었고, 고용량(75 µg/kg)만이 회복지수중 개안시간을 지연시켰다. 그러므로 propofol을 이용한 전신마취시 수술시작전 midazolam 30, 50 µg/kg을 정주하는 것이 회복시간의 지연없이 수술 후 구토발생을 예방할 수 효과적인 방법으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting; its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
2. 조상운, 조성호, 김경현, 김동원, 전종현, 김교상: 소아의 편도선제거술시 dexamethasone 전처치와 Propofol 마취후 오심·구토의 예방. *대한마취과학회지* 1998; 34: 630-5.
3. Karlsson E, Larsson LE, Nilsson K: Postanaesthetic

- nausea in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 515-8.
4. 엄종훈, 조상윤, 신우종, 김용철, 이동호, 유희구: 고실유양돌기절제술후 오심과 구토; 소용량의 fentanyl의 영향. *대한마취과학회지* 1999; 36: 998-1002.
5. Litman RS, Wu CL, Catanzaro FA: Ondansetron decreases emesis after tonsillectomy in children. *Anesth Analg* 1994; 78: 478-81.
6. 김동희, 박충학: 경막의 마취시 예방적으로 투여된 ondansetron과 droperidol의 항오심효과. *대한마취과학회지*. 1999; 36: 417-21.
7. Lin DM, Frost SR, Rodarte A: A double-blind comparison of metoclopramide and droperidol for prevention of emesis following strabismus surgery. *Anesthesiology* 1992; 76: 357-61.
8. Robins HI, Ersher WB, De Jongh L, Chang YC, Drozdowicz PM, Carr BI, et al: Antiemetic effect of intravenous diazepam in patients receiving cis-diamminedichloroplatinum II: a pilot study. *Med Pediatr Oncol* 1979; 7: 247-9.
9. Kearsley JH, Williams AM, Fiumara AM: Antiemetic superiority of lorazepam over oxazepam and methylprednisolone as premedicants for patients receiving cisplatin-containing chemotherapy. *Cancer* 1989; 64: 1595-9.
10. Brown M, Brown EM: Comprehensive postanesthesia care. Baltimore, Williams & Wilkins. 1996, pp 302-18.
11. Gravenstein N, Kirby RR: Complications in anesthesiology. 2nd ed. Philadelphia Lippincott-Raven Publishers. 1996, pp 691-9.
12. 남용택, 변달섭, 박광원: 전신마취후의 오심 및 구토에 대한 임상적 고찰. *대한마취과학회지* 1976; 9: 93-100.
13. Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG: Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg* 1990; 70: 160-7.
14. Palazzo MGA, Strunin L: Anaesthesia and emesis: I. Etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 178-87.
15. Rowley MP, Brown TC: Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive Care* 1982; 10: 309-13.
16. Patel RI, Hannallah RS: Anesthetic complications following pediatric ambulatory surgery: A 3-yr study. *Anesthesiology* 1988; 69: 1009-12.
17. Larsson S, Jonmarker C: Postoperative emesis after pediatric strabismus surgery: The effect of dixyrazine compared to droperidol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 227-30.
18. Lonie DS, Harper NJN: Nitrous oxide anaesthesia and vomiting. *Anaesthesia* 1986; 42: 703-7.
19. Muir JJ, Warner MA, Offord KP, Buck CF, Harper JV, Kunkel SE: Role of nitrous oxide and other factors in postoperative nausea and vomiting: A randomized and blinded prospective study. *Anesthesiology* 1987; 66: 513-8.
20. Sengupta P, Plantevin OM: Nitrous oxide and day-case laparoscopy: Effect of nausea, vomiting and return to normal activity. *Br J Anaesth* 1988; 60: 570-3.
21. Hovorka J, Korttila K, Erkola O: Nitrous oxide does not increase nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. *Can J Anaesth* 1989; 36: 145-8.
22. Hovorka J, Korttila K, Erkola O: The experience of the person ventilating the lungs does influence postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 203-5.
23. Glen JB, Hunter SC: Pharmacology of an emulsion formation of ICI 35 868. *Br J Anaesth* 1984; 56: 617-26.
24. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS: Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 146-50.
25. Rolly G, Versichelen I, Huyghe L, Mungo H: Effects of speed of injection of anaesthesia using propofol. *Br J Anaesth* 1985; 57: 743-6.
26. McCollum JS, Milligan KR, Dundee JW: The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia* 1988; 43: 239-40.
27. Borgeat A, Popovic V, Meier D, Schwander D: Comparison of propofol and thiopental/halothane for short-duration ENT surgical procedures in children. *Anesth Analg* 1990; 71: 511-5.
28. DiFlorio T: Is propofol a dopamine antagonist? *Anesth Analg* 1993; 77: 200-1.
29. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R: Propofol: An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-43.
30. Potanovich LM, Pisters KM, Kris MG, Tyson LB, Clark RA, Baltzer L, et al: Midazolam in patients receiving anticancer chemotherapy and antiemetics. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 519-24.
31. Splinter WM, Noel L, Roberts D, Rhine E, Bonn G, Clarke W: Antiemetic prophylaxis for strabismus surgery. *Can J Ophthalmol* 1994; 29: 224-6.
32. Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, Rhine EJ, Roberts DJ, Gould MH: Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1995; 42: 201-3.
33. Di Florio T, Goucke CR: The effect of midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. *Anaesth*

Intensive Care 1999; 27: 38-40.

34. Takada K, Murai T, Kanayama T, Koshikawa N: Effects of midazolam and flunitrazepam on the release of dopamine from rat striatum measured by in vivo microdialysis. Br J Anaesth 1993; 70: 181-5.
 35. Elwood T, Huchcroft S, MacAdams C: Midazolam coinduction does not delay discharge after very brief propofol anaesthesia. Can J Anaesth 1995; 42: 114-8.
-