자가조절 통증치료 시 Scopolamine 첩포가 오심 및 구토에 미치는 효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취과학교실

함태수 · 이수련 · 조현성 · 이정진 · 김명희 · 최덕환

= Abstract =

Effects of Transdermal Scopolamine on Postoperative Nausea and Vomiting during Patient-controlled Analgesia

Tae Soo Hahm, M.D., Soo Ryun Lee, M.D., Hyun Sung Cho, M.D., Jeong Jin Lee, M.D.
Myung Hee Kim, M.D., and Duk Hwan Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, Sungkyunkwan University School of Medicine
Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Background: Patient-controlled analgesia (PCA) provides excellent pain relief in the management of postoperative pain, but is associated with unpleasant side effects such as nausea and vomiting. The transdermal scopolamine patch (TSP) has been shown to have effective antiemetic actions. We evaluated the effectiveness of TSP in patients receiving morphine and fentanyl via intravenous PCA.

Methods: Sixty patients were scheduled for an elective intra-abdominal gynecologic surgery under general anesthesia, and had elected to receive intravenous PCA postoperatively. Soon after their arrival in the operating room, the patients were randomised to receive either a placebo patch (group P) or TSP (group S) on the right postauricular area. Nausea, vomiting and sedation were scored at the postoperative care unit (PACU) and at 12, 24, 48, and 72 h postoperatively. Patients were treated with metoclopramide as deemed necessary by the primary care nurse.

Results: No differences were found between the groups in scores and incidence of nausea and vomiting at the PACU and at 12, 24, 48, and 72 h postoperatively. The patients who received metoclopramide were significantly fewer in group S than in group P (6.7% vs 43.3%, $P < 0.05$). The sedation score was significantly lower in group S than in group P (1.3 ± 0.5 vs 1.8 ± 0.9 , $P < 0.05$) at 12h postoperatively.

Conclusions: TSP did not reduce the incidence and score of nausea and vomiting in postoperative patients during intravenous PCA. However, patients who received TSP required less antiemetic medication. TSP appears to be effective for supplemental antiemetic medication. (*Korean J Anesthesiol* 1999; 37: 289~294)

Key Words: Analgesia: opioid; patient-controlled; postoperative. Complications: nausea; vomiting. Pharmacology: scopolamine; transdermal patch.

논문접수일: 1999년 4월 12일

책임저자: 함태수, 서울시 강남구 일원동 50번지, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취과학교실

우편번호: 135-710, Tel: 3410-0364, Fax: 3410-0361

서 론

수술 후 통증에 대한 관심이 높아지면서 최근 자가조절 통증치료법(patient-controlled analgesia: PCA)이 수술후 통증관리에 많이 이용되고 있다. 그러나 진통제로 사용되는 아편양제제로 인해 오심 및 구토의 발생빈도를 증가시키는 부작용이 있어,¹⁾ 이로 인해 통증 관리의 효과가 저하되고 심지어 환자에게 심한 불쾌감을 초래하기도 한다.

오심 및 구토의 치료제로 항콜린제, 도파민 길항제, 항히스타민제, 세로토닌 길항제 등이 사용되고 있으며, 이중 항콜린제제인 scopolamine은 무스카린 콜린 수용체, 도파민 수용체, 히스타민 수용체 등에 모두 작용하여 오심 및 구토를 억제하는 작용이 있다.²⁾ 특히 아편양제제 사용에 의한 오심 구토의 빈도를 감소시킨다고 한다.³⁻⁵⁾ 그러나 근주나 정주와 같은 방법으로는 작용시간이 짧고, 높은 혈중농도로 인한 부작용이 나타나므로 사용에 제한이 있다.⁶⁾

경피적 스코라민 첩포(transdermal scopolamine patch: TSP)는 약제의 전달 방법이 간단하고 3일 정도까지 지속적으로 낮은 혈중 농도를 유지하므로 부작용을 감소시키며, PCA에서 지속적으로 투여되는 아편양제제에 의해 발생하는 오심 및 구토의 예방 및 치료에 매우 효과적이라고 생각된다. 이에 본 연구에서는 복식 전자궁 절제술이 예정된 환자를 대상으로 수술 후 3일 동안 지속 주입과 일시 투여가 혼합된 PCA를 사용하여 아편양제제를 투여하는 동안에 TSP가 오심 및 구토 예방에 미치는 영향에 대해 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

복식 전자궁 절제술이 예정된 미국 마취과학회 신체 분류 1, 2등급에 해당하는 환자 중에 PCA를 원하는 환자를 대상으로 하였다. 최근 일주일 안에 아편양제제, 진정제, 진토제를 투여 받거나 녹내장과 같은 안과질환이 있거나 위장관이나 비뇨기관 폐쇄, 나이가 60세 이상인 경우는 제외시켰다. 본 병원의 임상 연구 위원회의 인가를 얻었고 환자의 동의를 받았다. 무작위로 위약을 붙인 대조군(P군), TSP(Kimite patch, 명문제약, 한국)를 붙인 실험군(S군)으

로 하여 각각 30명씩 분류하였다. 두 군간에 연령, 체중, 신장, 마취 및 수술시간의 차이는 없었다(Table 1).

모든 환자에게 마취 전처치를 하지 않았고, 마취 시작 전에 위약 또는 TSP를 우측 귀 뒤쪽에 부착하고 환자나 측정자가 구별할 수 없도록 불투명하고 같은 모양의 테이프를 위에 다시 부착하였다. Thiopental sodium 5 mg/kg과 vecuronium 0.1 mg/kg으로 마취유도하고, 50% O₂-N₂O-enflurane으로 유지하였다. 수술 중에 어떠한 아편양제제도 투여하지 않았으며 환자가 회복실로 이동되어 의식이 완전히 회복되면, 기본 주입속도가 0.5 ml/h, 일시 투여용적이 0.5 ml, 잠금 시간이 15분으로 고정된 일회용 PCA 기기(우영메디칼, 한국)를 환자의 정맥로에 연결하였다. 기기 안에 morphine 50 mg, fentanyl 1,500 µg, 생리식염수 15 ml로 총 용적은 50 ml이며 morphine과 fentanyl이 각각 시간당 0.5 mg, 15 µg씩 지속적으로 투여되고 일시 투여량이 각각 0.5 mg, 15 µg이 되도록 하였다. 회복실에서 통증을 호소하면 부하량으로 morphine을 0.1 mg/kg까지 투여하였다.

통증의 정도는 수치등급 척도법(numeric rating scale: NRS, 0 = 통증 없음, 10 = 상상할 수 있는 최악의 통증)을 사용하여 측정하였다. 오심 및 구토의 발생빈도와 점수(0 = 오심 또는 구토 없음, 1 = 오심, 2 = 이전 1시간 동안에 구토가 1번 있음, 3 = 이전 1시간 동안에 구토가 2번 이상)를 기록하였으며 환자가 치료를 요청하는 경우에 추가 진토제 metoclopramide를 투여하였다. 진정 정도는 진정점수

Table 1. Demographic Data

	Group P (n = 30)	Group S (n = 30)
Age (years)	44 ± 8.0	43 ± 6.6
Weight (kg)	57.4 ± 8.7	56.4 ± 8.0
Height (cm)	156.2 ± 4.8	155.7 ± 5.3
Duration of anesthesia (min)	119.8 ± 24.4	123.8 ± 33.7
Duration of surgery (min)	97.2 ± 25.0	103.5 ± 34.0

Values are mean ± SD. Group P: placebo group, Group S: transdermal scopolamine group. There were no significant differences between the groups.

Table 2. Incidence of Nausea and Vomiting

	PACU		Postoperative 12 hours		Postoperative 24 hours		Postoperative 48 hours		Postoperative 72 hours	
	Group P	Group S	Group P	Group S	Group P	Group S	Group P	Group S	Group P	Group S
Score 0	16 (53)	22 (73)	14 (47)	15 (50)	18 (60)	18 (60)	24 (80)	26 (87)	30 (100)	29 (97)
Score 1	12 (40)	8 (27)	14 (47)	15 (50)	11 (37)	12 (40)	6 (20)	4 (13)	0 (0)	1 (3)
Score 2	2 (7)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Score 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Group P: placebo group, Group S: transdermal scopolamine group. Total number of patients is 30 per each group. The unit in parenthesis is percentage. Nausea/vomiting score: 0 = no nausea or vomiting, 1 = nausea, 2 = vomited once, 3 = vomited more twice in the past one hour. There were no significant differences between the groups.

Fig. 1. Patient's assessment of pain was described as numeric rating scale (NRS) during the 72 hours post-operatively. Data was expressed as mean $\pm$ SD. There was no significant difference between the groups. Group P (n = 30): placebo group. Group S (n = 30): transdermal scopolamine group.

(0 = 깨어 있음, 1 = 때때로 졸리우나 쉽게 깨울 수 있음, 2 = 지속적으로 또는 자주 졸리우나 쉽게 깨울 수 있음, 3 = 심하게 졸고 있고 깨우기 힘들)를 이용하여 측정하였다. 측정은 회복실, 수술 후 12, 24, 48, 그리고 72시간에 행해졌다. 또한 TSP의 투여로 유발될 수 있는 부작용(구갈, 어지러움, 복시나 시각 장애)을 관찰하였다.

결과의 분석은 각 군간의 demographic 통계는 t-test, 통증의 정도는 Mann-Whitney Rank Sum test, 진정 정도와 오심 및 구토의 발생빈도와 비율은 Chisquare로 하여 $P < 0.05$ 인 경우를 의미 있게 생각하였다.

Table 3. Overall Incidence of Emetic Sequelae

	Score			
	0	1	2	3
Group P (n = 30)	102	43	5	0
Group S (n = 30)	110	40	0	0

Group: placebo group. Group S: transdermal scopolamine group. Nausea/vomiting score: 0 = no nausea or vomiting, 1 = nausea, 2 = vomited once, 3 = vomited more twice in the past one hour. There were no significant differences between the groups.

결 과

통증점수는 두 군간에 차이가 없었고 수술 후 12시간 이후 4점 미만이었다(Fig. 1).

오심 및 구토의 발생빈도와 점수는 P군과 S군에서 각각 회복실에 14명, 8명(P군의 2명에서 각 1번의 구토가 있었음), 수술 후 12시간에 16명, 15명(P군의 2명에서 각 1번의 구토가 있었음), 수술 후 24시간에 12명, 12명(P군의 1명에서 1번의 구토가 있었음), 수술 후 48시간에 6명, 4명, 수술 후 72시간에 0명, 1명으로 각 기간별로 두 군간의 오심 및 구토를 나타낸 환자수와 점수의 차이는 없었다(Table 2). 또한 수술 후 72시간 동안에 두 군간의 오심 및 구토의 총 발생빈도는 P군에서 48회, S군에서 40회로 통계적으로 의미가 없었다(Table 3).

Fig. 2. Sedation score was described as 0-3 during the 72 hours postoperatively. Data were expressed as mean $\pm$ SD. Significant statistical difference existed between the groups only at 12 hours postoperatively ($P < 0.05$). Group P ($n = 30$): placebo group. Group S ($n = 30$): transdermal scopolamine group.

추가로 진토제를 요구했던 환자는 P군이 13명 (43.3%), S군이 2명 (6.7%)으로 S군에서 의미있는 감소를 보였다($P < 0.05$).

부작용으로 S군의 대부분 환자에서 구갈을 호소하였으나 복시, 의식변화 등은 없었다. 진정점수는 수술 후 12시간에 P군에서 더 심한 진정 양상을 보였다(Fig. 2).

고 찰

수술 후 발생하는 오심과 구토는 수술 및 마취에 따른 가장 흔한 합병증 중의 하나이며, 이는 여러 유발인자가 관여한다. 특히 낮은 연령, 여자, 전신상태가 나쁜 사람, 비흡연자, 정교수술, 수술중 아편양제제의 사용, 장기간의 마취, 흡입마취제의 사용, 이전에 질병이 없었던 사람, 부인과 및 안과 수술 등에서 발생빈도가 높다고 한다.⁷⁾ Anderson과 Krogh에⁸⁾ 의하면 수술 후 발생하는 통증은 오심과 구토를 일으키는 원인이며, Wheatley 등은¹⁾ 최근 수술 후 통증 치료에 사용되는 아편양제제의 PCA도 또한 오심과 구토의 발생빈도를 증가시키는 요인이 된다고 한다. Semple 등은⁹⁾ 부인과 수술 후에 PCA를 사용하여 통증치료를 하는 경우에 수술 당일에 83%, 수술 다음날 43%, 이틀째 33%에서 오심 및 구토를 호소하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 자궁적출술을

받는 여자만을 대상으로 하여 환자의 상태, 수술, 마취 그리고 기타 약제 등에 의한 두 군간의 차이를 최소화하여 다른 유발인자를 배제하려고 하였다. 또한 통증점수를 측정하여 두 군간의 통증의 정도가 차이가 없음을 확인하여 통증의 정도 차이에 의한 오심 및 구토의 발생빈도 차이를 없앴다.

아편양제제가 오심 및 구토를 일으키는 기전은 주로 전신 순환계나 뇌척수액을 통해 중추로 이동한 아편양제제가 화학수용체발동대(chemoreceptor trigger zone: CTZ)를 자극하여 구토 중추로 전달되어 오심 및 구토를 유발하며, 또한 전정기관의 민감도를 증가시켜 머리의 조그마한 움직임에도 자극되어 오심 및 구토가 유발된다고 한다.^{10,11)} 이처럼 아편양제제에 의해 유발되는 오심과 구토의 치료에 scopolamine이 효과적이라는 연구들이 있다.^{4,5)} 특히 TSP은 움직임에 의한 오심과 구토의 예방과 치료에 효과적이라고 보고되고 있다.^{12,13)}

Scopolamine은 대뇌피질과 pons에 있는 아세틸콜린의 muscarine수용체에 주로 길항적으로 작용하여 오심 및 구토의 예방과 치료에 사용되지만, 경구 또는 근육주사 정주로 투여했을 때 높은 혈중 농도로 인해 부작용의 발생이 높고, 작용시간이 짧아서 사용에 제한이 있다.^{4,6)} 이러한 단점을 보완한 TSP는 피부부를 통해 6시간에서 24시간 내에 혈중 평형농도에 도달하며, 72시간 이상에 걸쳐서 지속적으로 혈중농도를 낮게 유지할 수 있다. 이는 정맥으로 점적을 하는 것과 유사한 농도와 효과가 나타나는 것으로 보고되고 있다. 첩포를 귀 뒤쪽에 부착하는 경우에 3일에 걸쳐 0.5 mg씩 총 1.5 mg의 스코폴라민이 흡수되는 것으로 되어 있다. 먼저, 부하량으로 140 μ g의 스코폴라민이 첩포의 부착면에서 피부로 전달된 후에 5 μ g/h의 속도로 유리되어 일정한 혈중농도를 유지하며, 10% 이하에서 unchanged form으로 배설된다고 한다. TSP는 부착하는 위치에 따라 그 흡수율의 차이가 많이 나는데 주로 귀의 뒤쪽에 부착하는 경우에 가장 흡수율이 좋다. 예방적으로 진토효과를 얻기 위해서는 최소한 4-6시간 전에는 부착해야 한다.¹⁴⁾

Semple 등은⁹⁾ 부인과 수술 후 PCA를 사용한 환자에서 TSP부착으로 오심 및 구토 정도와 추가 진토제의 용량을 감소시켰지만 발생빈도를 줄이지는 못한다고 하였다. 그러나 Doyle 등은¹⁵⁾ 소아 환자에서

TSP의 사용으로 오심과 구토의 발생을 현저히 감소시킨다고 하였고, 장정숙 등은¹⁶⁾ 부인과 환자에서 수술 전날 밤에 TSP를 부착하였더니 수술 후 오심과 구토의 발생빈도를 감소시킬 수 있었다고 한다. Harris 등은¹⁷⁾ 오심 및 구토의 발생빈도와 정도를 각각 달리 관찰하여 오심의 발생빈도에는 차이가 없었으나 그 심한 정도에는 TSP 사용으로 유의있게 감소하였으며, 구토에서도 마찬가지로 그 발생빈도에는 차이가 없었지만 구토의 심한 정도만을 감소시켰다고 보고하였다. Keith 등은¹⁸⁾ 경막의 morphine으로 PCA를 하는 환자에서 오심의 정도를 0-100으로 나누어서 측정한 경우에 TSP 부착군에서 오심의 빈도는 큰 차이가 없었지만 오심의 심한 정도를 유의있게 감소시킨다고 하였다. 그러나 Koski 등과¹⁹⁾ Tigestedt 등은²⁰⁾ TSP의 사용이 오심 및 구토를 감소시키는데 효과가 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 TSP의 사용이 오심과 구토의 발생빈도 및 점수를 감소시키지는 못하였으나 부가적인 진토제의 투여를 유의있게 감소시켰다. TSP가 여러 연구에서 오심의 빈도를 감소시키지는 않으나 그 심한 정도를 감소시키므로 본 연구에서도 TSP를 부착한 환자에서 오심 및 구토의 빈도는 감소하지 않았으나 오심의 정도가 감소하여 부가적인 진토제의 요구가 감소하였다고 생각된다.

스코폴라민 사용시 나타날 수 있는 부작용으로 구갈, 시각장애, 어지러움 등이 있으며 투여량에 비례한다.^{21,22)} TSP는 일정한 용량이 지속적으로 투여되므로 낮은 혈중농도를 유지하여 경구나 근육의 경우보다 부작용의 발생빈도가 낮다고 한다.^{13,23)} 본 연구에서 S군의 대부분에서 구갈 증상이 나타났으나, 시각장애, 어지러움 및 그 외의 다른 중추신경계 부작용은 관찰되지 않았다. 진정 정도는 S군에 비해 P군에서 수술 후 12시간에 심하였다. 이는 P군에서 부가적인 진토제를 요구하는 환자가 더 많았던 것과 연관이 있다고 생각된다. 추가로 투여된 metoclopramide는 도파민 수용체의 길항제로 마취와 함께 사용되는 경우에 경한 진정 효과가 있다고 한다.^{24,25)} P군에서 추가로 진토제를 요구했던 시간이 주로 수술 후 오심과 구토가 가장 많이 나타나는 12시간 이전이며, 이 시기에 측정한 진정상태는 P군에서 투여된 metoclopramide와 아편양제제의 진정작용이 상승되어 S군에 비해 P군에서 더 심한 진정 정도를 나타냈다

고 생각되어진다.

결론적으로 TSP는 PCA 사용 환자에서 수술 후 발생하는 오심 및 구토의 발생빈도 및 점수를 감소시키지 못하였지만 부가적인 진토제의 사용을 줄여 주었다. 또한 심각한 부작용 없이 간편하게 사용할 수 있으므로 단독적인 사용보다는 다른 진토제와 병용이 유용하리라 생각되어지며, 이에 대한 향후 연구가 이루어져야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Wheatley RG, Madej TH, Jackson IJB, Hunter D: The first year's experience of an acute pain service. *Br J Anaesth* 1991; 67: 353-9.
2. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
3. Leslie RA, Shah Y, Thejomayen M, Murphy KM, Robertson HA: The neuropharmacology of emesis: the role of receptors in neuromodulation of nausea and vomiting. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 279-88.
4. McCarthy BG, Peroutka SJ: Differentiation of the muscarinic cholinergic receptor subtypes in human cortex and pons: implications for anti-motion sickness therapy. *Aviat Space Environ Med* 1988; 59: 63-6.
5. Sanger GJ: New antiemetic drugs. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 314-24.
6. Brand JJ, Whittingham P: Intramuscular hyoscine in control of motion sickness. *Lancet* 1970; 2: 232-4.
7. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA: The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78: 7-16.
8. Anderson R, Krogh K: Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can Anaesth Soc J* 1976; 23: 366-9.
9. Semple P, Madej TH, Wheatley RG, Jackson IJB, Stevens J: Transdermal hyoscine with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1992; 47: 399-401.
10. Harris AL: Cytotoxic therapy-induced vomiting is mediated via enkephalin pathways. *Lancet* 1982; 1: 714-6.
11. Palazzo MGA, Stunin L: Anaesthesia and emesis. I: etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 178-87.
12. McCauley ME, Royal JW, Shaw JE, Schmitt LG: Effect of transdermally administered scopolamine in preventing motion sickness. *Aviat Space Environ Med*

- 1979; 50: 1108-11.
 13. Price NM, Schmitt LG, McGuire J, Shaw JE, Trobough G: Transdermal scopolamine in the prevention of motion sickness at sea. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 414-9.
 14. Clissold SP, Heel RC: Transdermal hyoscine (scopolamine). A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985; 29: 189-207.
 15. Doyle E, Byers G, McNicol LR, Morton NS: Prevention of postoperative nausea and vomiting with transdermal hyoscine in children using patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1994; 72: 72-6.
 16. 장정숙, 오지현, 장진경: 경피적 scopolamine 부착제가 전신마취후 발생하는 오심이나 구토에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1993; 26: 434-8.
 17. Harris SN, Sevarino FB, Sinatra RS, Preble L, O'Connor TZ, Silverman DG: Nausea prophylaxis using transdermal scopolamine in the setting of patient-controlled analgesia. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 673-7.
 18. Keith A, Loper L, Brian R, Dorman BH: Prophylactic transdermal scopolamine patches reduce nausea in postoperative patients receiving epidural morphine. *Anesth Analg* 1989; 68: 144-6.
 19. Koski EMJ, Mattila MAK, Knapik D, Toivanen T, Ruusukallio H, Anderson P, et al: Double-blind comparison of transdermal hyoscine and placebo for the prevention of postoperative nausea. *Br J Anaesth* 1990; 64: 16-20.
 20. Tigerstedt I, Salmela L, Aromaa U: Double-blind comparison of transdermal scopolamine, droperidol and placebo against postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 454-7.
 21. Safer DJ, Allen RP: The central effects of scopolamine in man. *Biol Psychiatry* 1971; 3: 347-55.
 22. Shaw J, Urquhart J: Programmed, systemic drug delivery by the transdermal route. *Trends Pharmacol Sci* 1980; 1: 208-11.
 23. Graybiel A, Knepton J, Shaw J: Prevention of experimental motion sickness by scopolamine absorbed through the skin. *Aviat Space Environ Med* 1976; 47: 1096-100.
 24. Cohen SE, Woods WA, Wyner J: Antiemetic efficacy of droperidol and metoclopramide. *Anesthesiology* 1984; 60: 67-9.
 25. Korttila K, Kauste A, Auvinen J: Comparison of domperidone, droperidol, and metoclopramide in the prevention and treatment of nausea and vomiting after balanced general anesthesia. *Anesth Analg* 1979; 58: 396-400.
-