부인과 수술 후 오심 및 구토의 예방에 미치는 Ondansetron과 Granisetron의 효과 비교

*청주성모병원 마취과, †가천의과대학교 마취과학교실, 서울대학교 의과대학 마취과학교실

최 익 현* · 오 종 인[†] · 도 상 환

- Abstract -

A Comparison of the Effects of Ondansetron and Granisetron on the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting after Gynecologic Surgery

Ik Hyun Choi, M.D.*, Jong In Oh, M.D.[†], and Sang Hwan Do, M.D.

*Department of Anesthesiology, Cheongju St. Mary's Hospital;

[†]Department of Anesthesiology, Gachon Medical College, Incheon;

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Background: The purpose of this study was to compare the effects of ondansetron and granisetron on the prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV) in gynecologic patients.

Methods: In a randomized placebo-controlled study, 200 gynecologic patients were divided into 5 groups. Each patient received one of 5 medications: placebo (saline 3 ml), ondansetron 4 mg (O4), ondansetron 8 mg (O8), granisetron 1.5 mg (G1.5) and granisetron 3 mg (G3). They were administered intravenously immediately before the induction of anesthesia. A standardized inhalation anesthesia and a postoperative intravenous patient-controlled analgesia were applied. Twenty four hours after anesthesia, the incidence and severity of PONV and other adverse effects were assessed.

Results: The incidence of PONV was 88%, 83%, 75%, 70% and 60% in the placebo, O4, O8, G1.5 and G3 groups, respectively, which showed significantly lower value in the G3 group than in the placebo and O4 groups ($P < 0.05$). The severity of PONV was also significantly lower in the G3 group than in the placebo group ($P < 0.05$).

Conclusions: In this study, granisetron 3 mg showed a better prophylactic effect in the mitigation of PONV in gynecologic patients than a placebo or ondansetron 4 mg. (*Korean J Anesthesiol* 1999; 37: 431~435)

Key Words: Analgesia: patient-controlled (PCA). Complications: nausea; vomiting. Pharmacology: ondansetron; granisetron. Surgery: gynecologic.

서 론

오심 및 구토는 수술 후 발생하는 흔한 합병증 중

의 하나이며, 특히 부인과 환자에서 발생빈도가 높다.^{1,2)} 다양한 수술 후 처치나 예방법의 적용에도 불구하고 수술 후 오심 및 구토(postoperative nausea and vomiting, 이하 PONV라 함)의 발생은 약 20~30%의 빈도를 보이며 그 발생빈도는 대상환자의 특징, 수술의 종류, 사용된 마취기법, 수술 후 환경 등에 영향을 받는다고 한다.^{1,3-6)}

논문접수일 : 1999년 6월 9일

책임저자 : 도상환, 서울시 종로구 연건동 28

서울대병원 마취과, 우편번호: 110-744

Tel: 02-760-2466, E-mail: shdo@snu.ac.kr

PONV를 예방하기 위한 약제들로 항히스타민제, 항콜린제, 도파민수용체 길항제 등이 사용되어왔는데 이러한 약제들은 진정, 불안, 불쾌감, 추체외로 증상 등의 부작용을 초래할 수 있어^{7,9)} 만족스러운 결과를 기대하기 어렵다. Ondansetron은 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) 수용체의 선택적인 길항제로서 부작용이 거의 없이 PONV의 예방에 매우 효과적이라고 알려져 왔으며,^{10,11)} 또 다른 새로운 5-HT₃ 수용체 길항제인 granisetron은 ondansetron보다 더 역가가 높고 작용시간이 길며 항암제에 의하여 유발된 구토에 효과적이라고 하는데^{12,14)} 이 두 제제가 최근에 PONV의 예방을 위한 약제로 주목받고 있다.

하지만 아직 이 두 약제의 PONV 예방효과를 직접 비교한 연구는 거의 없으며, 특히 부인과 환자를 대상으로 한 연구는 전무한 실정이다. 이에 저자들은 부인과 환자들을 대상으로 ondansetron과 granisetron의 PONV 예방효과를 비교해 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 복식 전자궁 적출술(total abdominal hysterectomy), 자궁근종절제술, 난소절제술을 받을 예정이고 미국마취과학회 분류상 전신상태가 1, 2에 해당하는 환자들 중 본 연구의 내용에 대한 설명을 받고 동의한 200명의 환자를 대상으로 무작위로 각각 40명씩 다섯 군으로 나누어 시행하였는데 각 군간에 나이, 체중, 키는 유의한 차이가 없었다(Table 1). 마취유도 직전에 제1군(대조군)은 생리식염수 3 ml, 제2군(O4군)은 ondansetron 4 mg, 제3군(O8군)은 ondansetron 8 mg, 제4군(G1.5군)은 granisetron 1.5 mg, 제5군(G3군)은 granisetron 3 mg을 각각 정맥주사하였다.

마취전투약을 하지 않는 상태에서 상기 약제의 투여후에 thiopental 250-300 mg, vecuronium 8-10 mg을 이용하여 마취유도를 한 후 N₂O-O₂-enflurane으로 마취를 유지하였다. 마취유도가 완료된 후 16 F의 Levine tube를 거치하여 수술 중 위내용물이 배출되도록 하였으며 이것은 수술이 끝난 후 환자의 각성시에 제거하였다. 수술이 끝난 후 모든 환자에서

근이완억제제로 glycopyrrolate 0.4 mg과 pyridostigmine 15 mg을 정주하였다. 수술도중에 fentanyl 등의 아편양제제와 midazolam과 propofol 등의 정맥마취제는 사용하지 않았다. 수술 후 통증치료는 Walkmed® PCA (patient-controlled analgesia) infusor (Medex Ambulatory Infusion System, USA)를 이용하여 ketorolac (한국로슈, 한국) 150 mg과 nalbuphine (제일약품, 한국) 60 mg을 5% 포도당용액으로 75 ml로 희석해서 부하용량(loading dose) 3 ml, 기본 주입량(basal infusion) 1 ml/h (60세 이상이면 0.8), 일회 추가량(bolus) 1 ml, 폐쇄간격(lockout time) 15분, 시간당 제한량(one hour limit)은 3회(60세 이상이면 2회)로 하여 통증을 조절하였다.

마취 회복 후 24시간 후에 대상환자의 소속군을 모르는 마취과 의사가 환자를 방문하여 환자가 느끼는 통증점수를 visual analogue scale로 측정하였으며, 수술 후 발생한 오심, 구토, 헛구역(retching)의 유무 및 횡수를 측정하였다. 환자가 15분 안에 2회 이상의 구토를 하든지 또는 환자 자신이 원하는 경우 metoclopramide 10 mg (동화약품, 한국)을 정주하였다. PONV 발생의 정도를 비교하기 위하여 오심, 구토 및 헛구역 등의 횡수를 4 point scale [0: 무증상,

Table 1. Demographic Data & Pain Score

Group	Control	O4	O8	G1.5	G3
Age (years)	42 ± 7.7	40 ± 7.9	41 ± 9.3	43 ± 8.4	43 ± 9.0
Weight (kg)	57 ± 6.5	56 ± 8.3	56 ± 7.3	57 ± 6.3	56 ± 7.6
Height (cm)	160 ± 6.2	157 ± 5.1	157 ± 5.0	157 ± 4.6	157 ± 5.5
Pain score	42 ± 20	44 ± 20	45 ± 19	42 ± 22	43 ± 19

Data are mean ± SD. Each group was consisted of 40 patients. There were no significant differences among the five groups. Control: saline 3 ml, O4: ondansetron 4 mg, O8: ondansetron 8 mg, G1.5: granisetron 1.5 mg, G3: granisetron 3 mg

1: 경증(24시간동안 1회 이하), 2: 중간정도(24시간동안 2-4회), 3: 중증(24시간동안 5회 이상)로 평가하여 각 군간에 비교하였다. 또한 두통, 어지러움, 기면(sedation) 등의 발생률도 조사하여 각 군간에 비교하였다.

관찰치중 나이, 키, 체중은 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하여 각 군간에 다중비교를 통한 분산분석으로 비교하였고, PONV의 발생률은 Chi-square 검사를 통하여 비교했으며, 각 군간의 통증점수와 PONV scale은 Kruskal-Wallis 검사로 비교하였다. 각 통계처리 결과 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상환자들의 통증점수는 각 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1). 각 군별로 PONV의 발생률은 대조군에서는 35명(88%), O4군은 33명(83%), O8군은 30명(75%), G1.5군은 28명(70%), G3군은 24명(60%)으로서 granisetron 3 mg을 사용한 G3군이 대조군과 O4군에 비하여 PONV의 발생률이 유의하게 낮았다(Table 2, $P < 0.05$). 구토의 경우 O8, G1.5 및 G3군에서 각각 대조군에 비해 유의한 감소를 보였으며, 오심과 헛구역 그리고 metoclopramide 사용에 있어서는 각 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)

	Control	O4	O8	G1.5	G3
PONV	35 (88%)	33 (83%)	30 (75%)	28 (70%)	24 (60%)* [†]
Nausea	33 (84%)	31 (78%)	29 (73%)	27 (68%)	23 (58%)
Vomiting	11 (28%)	5 (13%)	3 (8%)*	2 (5%)*	3 (8%)*
Retching	13 (33%)	13 (33%)	13 (33%)	13 (33%)	13 (33%)
Metoclopramide use	6 (15%)	5 (13%)	6 (15%)	7 (18%)	7 (18%)

Each group was consisted of 40 patients. Control: saline 3 ml, O4: ondansetron 4 mg, O8: ondansetron 8 mg, G1.5: granisetron 1.5 mg, G3: granisetron 3 mg. *: $P < 0.05$ compared with control group, [†]: $P < 0.05$ compared with O4 group.

Table 3. Severity of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)

	Control	O4	O8	G1.5	G3
PONV Scale	1.7 (0-3)	1.4 (0-3)	1.3 (0-3)	1.1 (0-3)	0.8 (0-2)*

Data are mean (range). Each group was consisted of 40 patients. Control: saline 3 ml, O4: ondansetron 4 mg, O8: ondansetron 8 mg, G1.5: granisetron 1.5 mg, G3: granisetron 3 mg. *: $P < 0.05$ compared with control group.

Table 4. Incidence of Adverse Effects

Group	Control	O4	O8	G1.5	G3
Headache	4 (10%)	3 (8%)	6 (15%)	3 (8%)	4 (10%)
Dizziness	5 (13%)	6 (15%)	5 (13%)	7 (18%)	6 (15%)
Sedation	3 (8%)	4 (10%)	3 (8%)	4 (10%)	4 (10%)

Each group was consisted of 40 patients. Control: saline 3 ml, O4: ondansetron 4 mg, O8: ondansetron 8 mg, G1.5: granisetron 1.5 mg, G3: granisetron 3 mg. There were no significant differences among the five groups.

PONV scale은 평균값이 대조군은 1.7, O4군은 1.4, O8군은 1.3, G1.5군은 1.1, G3군은 0.8로 관찰되었고 대조군에 비하여 G3군이 유의하게 작았다(Table 3, $P < 0.05$). 기타 부작용으로는 진정, 어지러움, 두통 등이 있었는데 각 군간에 의미 있는 차이는 없었으며 대부분 특별한 처치가 필요 없는 가벼운 증상이었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 대상환자의 PONV의 발생률이 60-88%로 관찰되었는데 이 결과는 김동희가¹⁵⁾ 발표한 13-14%, 김지애 등의¹⁶⁾ 40-60%보다 더 높게 나타난 것으로, 이는 본 연구에서 구토뿐 아니라 오심이나 헛구역 등을 수술 후 24시간 동안 한번이라도 경험한 환자를 모두 PONV가 발생한 것으로 간주한 결과이고 또한 자가통증조절장치의 사용여부 및 방법상의 차이, 사용된 마취기법의 차이 등에 기인된 것이라고 할 수 있다.¹⁾

최근에 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) 수용체의 선택적인 길항제인 ondansetron이 기존의 항오심제인 항히스타민제, 항콜린제, 도파민 수용체 길항제에 비하여 부작용이 없이 PONV를 예방하는데에 매우 효과적이라고 알려져 왔으며^{10,11)} 또 다른 새로운 5-HT₃ 수용체 길항제인 granisetron은 ondansetron보다 5-10배 역가가 더 높고 작용시간이 길어 최근에 PONV의 예방을 위한 약제로 주목받고 있다.¹²⁻¹⁴⁾ 전신마취로 부인과 수술을 받은 후 발생하는 PONV의 원인은 매우 복잡하고 나이, 비만정도, 이전의 PONV의 발생 기왕력, 수술기법, 마취기법, 술후 통증 등 다양한 요인들에 의하여 발생한다고 한다.^{1,2)} 따라서 본 연구에서 나이, 체중, 신장이 각 군 간에 차이가 없고 수술기법, 마취기법, 술후 통증 등의 차이가 없는 상태에서 ondansetron과 granisetron의 PONV 예방효과를 관찰한 결과, 부인과 환자에서 전신마취 유도 직전에 ondansetron 또는 granisetron을 정맥내로 투여시 PONV의 발생률의 감소효과와 발생정도의 감소효과는 granisetron 3 mg을 정맥내로 투여시 통계적으로 의미있는 효과가 있었다는 것이다.

Granisetron은 세포독성항암제를 투여받는 환자가 겪는 오심에 효과적인 약제라고 알려졌는데 유효용량은 40 $\mu\text{g/kg}$ 에서 80 $\mu\text{g/kg}$ 로 그 범위가 비교적 넓

고 수술 후에 발생하는 PONV의 예방에 대한 효과에 대해서도 40 $\mu\text{g/kg}$ 과 60 $\mu\text{g/kg}$ 의 용량에서 그 효과에 대한 차이가 없다는 보고도 있다.^{2,14)} 본 연구에서는 체중에 따라서 약제의 용량을 달리하지 않고 고정용량으로 투여하였는데 이는 대상환자의 체중이 대부분 50-65 kg 사이였고 또한 임상적인 사용의 편리성을 고려한 결과였다. Fujii 등에²⁾ 의하면 부인과수술을 받는 환자중 멀미(motion sickness)의 기왕력이 있는 120명의 환자를 대상으로 전신마취 유도 직전에 위약(생리식염수), droperidol 1.25 mg, metoclopramide 10 mg, granisetron 40 $\mu\text{g/kg}$ 를 정맥주사시 마취 후 첫 24시간 동안에 PONV의 발생은 각각 70%, 50%, 57%, 23%로 관찰되었는데 위약, droperidol, metoclopramide의 PONV의 발생률은 차이가 없었고 granisetron만이 위약과 비교하여 유의한 차이가 있었다고 하였다. 본 연구에서는 granisetron 1.5 mg과 3 mg을 투여하였을 때 3 mg을 투여한 군에서 대조군에 비하여 효과가 있었는데 이 용량은 평균적으로 약 granisetron 60 $\mu\text{g/kg}$ 로서 상기 연구보다는 조금 더 많은 용량을 정맥주사한 셈이지만 granisetron만이 효과가 있었다는 Fujii 등의²⁾ 결과와 부합한다.

Naguib 등에¹⁷⁾ 의하면 복강경식 담낭절제술을 받는 환자 132명을 대상으로 전신마취를 유도하기 10분전에 ondansetron 4 mg, granisetron 3 mg, tropisetron 5 mg과 metoclopramide 10 mg, 위약을 정맥주사한 후 관찰한 결과 PONV의 발생이 없었던 환자의 비율이 각각 65.5%, 52%, 48%, 29.2%, 27.6%로 관찰되었으며 ondansetron만이 위약이나 metoclopramide군과 유의한 발생률의 차이가 있었고 ondansetron, tropisetron, granisetron 세 군간에는 PONV의 발생률에 차이가 없었다고 하는데 이러한 결과는 본 연구의 결과와 부합하지 않는다. 이와 같은 차이는 두 연구간에 대상환자나 수술명이 달라서 초래된 것으로 생각된다.

또한 본 연구에서 사용한 두 약제의 반감기를 비교해 보면 ondansetron은 3.5시간으로서 granisetron의 5.3시간에 비해 훨씬 짧아 이러한 차이가 본 연구의 결과에 영향을 미쳤을 가능성도 있으며, 이러한 점을 감안하면 ondansetron의 경우에는 PONV의 예방 목적으로 일회투여보다 분할투여가 더 적합할 지도 모르며 이에 대해서도 앞으로 연구가 필요할 것으로

생각된다.

결론적으로 부인과 환자를 대상으로 ondansetron과 granisetron의 PONV 예방효과를 비교한 결과 granisetron 3 mg을 투여한 군에서 대조군 및 ondansetron 4 mg을 투여한 군에 비하여 PONV의 발생률이 더 낮았고 대조군에 비해 그 정도도 덜했다.

참 고 문 헌

1. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
2. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H: Prevention of PONV with granisetron, droperidol and metoclopramide in female patients with history of motion sickness. *Can J Anaesth* 1997; 44: 820-4.
3. Korttila K: The study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69(suppl 1): 20s-3s.
4. Rose DK, Cohen MM, Yee DA: A new look at an old problem: Postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69(suppl 1): 46s-59s.
5. Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L, Iribarren MJ, Garcia-Pedrajas F, Saez A: Combination of ondansetron and droperidol on the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1996; 83: 117-22.
6. 한태형, 황원균, 임옥환, 신백효: 수술전 투여된 Ondansetron의 술후 오심 및 구토에 대한 사전 예방효과. *정맥마취* 1998; 2: 270-5.
7. Rothenberg DM, Parnass SM, Litwick K, McCarthy RJ, Newmann LM: Efficacy of ephedrine in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1991; 72: 58-61.
8. Pandit SK, Kothary SP, Pandit UA, Randel G, Levy L: Dose-response study of droperidol and metoclopramide as antiemetics for outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68: 798-802.
9. Kortilla K, Kauste A, Auvinen J: Combination of domperidone, droperidol and metoclopramide after balanced general anesthesia. *Anesth Analg* 1979; 58: 396-400.
10. Leese J, Lip H: Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg* 1991; 72: 751-5.
11. Sung Y-F, Wetchler BV, Duncalf D, Joslyn AF: A double-blind, placebo-controlled pilot study examining the effectiveness of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *J Clin Anesth* 1993; 5: 22-9.
12. Van Wijngaarden I, Tulp MT, Soudijn W: The concept of selectivity in 5-HT receptor research. *Eur J Pharmacol* 1990; 188: 301-12.
13. Marr HE, Davery PT, Bartlett AJ: Emerging differences between 5-HT₃ receptor antagonists. *Anti-cancer Drugs* 1991; 2: 513-8.
14. Furue H, Ota K, Taguchi T, Niitani H: Clinical evaluation of granisetron against nausea and vomiting induced by anticancer drugs. I. Optimal dose-finding study. *J Clin Ther Med* 1990; 6(5 suppl): 49-61.
15. 김동희: 술후 통증자가조절시 ondansetron과 병용된 dexamethasone이 오심 및 통증억제에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1999; 36: 469-73.
16. 김지애, 도상환, 고 흥, 이순애: 자가 통증조절장치를 이용한 술후 통증조절중 오심 및 진정에 대한 ondansetron과 droperidol의 효과 비교. *대한마취과학회지* 1997; 33: 1164-9.
17. Naguib M, El Bakry AK, Khoshim MHB, Channa AB, El Gammal M, El Gammal K, et al: Prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, tropisetron, granisetron and metoclopramide in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind comparison with placebo. *Can J Anaesth* 1996; 43: 226-31.