중이수술에서 술후 오심과 구토의 예방을 위해 투여한 Metoclopramide, Ondansetron 및 Granisetron의 효과 비교

경북대학교 의과대학 마취과학교실

여원욱 · 서창민 · 정석현 · 박성식 · 홍정길 · 박진웅

- Abstract -

The Comparison of Antiemetic Effects of Metoclopramide, Granisetron and Ondansetron in Middle Ear Surgery

Weonuk Yeu, M.D., Chang Min Seo, M.D., Sug Hyun Jung, M.D.
Sung Sik Park, M.D., Jung Gil Hong, M.D., and Jin Woong Park, M.D.

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Background: Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a distressing adverse effect of anesthesia. This study was designed to evaluate antiemetic effects of metoclopramide, ondansetron and granisetron in middle ear surgery.

Methods: We compared the antiemetic activity of prophylactic administration of metoclopramide, ondansetron and granisetron in 103 patients undergoing middle ear surgery (tympanomastoidectomy and tympanoplasty). All Study drugs were given as a short intravenous infusion 30 minutes before the end of anesthesia. The incidence of PONV were assessed by direct questioning of patients at 6, 12, 24 and 48 hr after recovery from anesthesia.

Results: For the first 6 hr recovery period after surgery, the percentages of emesis in patients were 46.7%, 16%, 12% and 16% in the control, metoclopramide, ondansetron and granisetron groups respectively. After 6 hr, the percentage of emesis in patients significantly decreased in the control, ondansetron and granisetron groups when compared with the first 6 hr, but in the metoclopramide group there was no changes after 6 hr.

Conclusions: The antiemetic drugs, metoclopramide, ondansetron and granisetron, were all effective in controlling PONV in middle ear surgery. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 1036~1041)

Key Words: Vomiting; 5-HT₃ antagonist; nausea; postoperative.

서 론

지난 세기동안 의학 전반에 걸쳐 아주 괄목할 만

한 성장이 이루어졌으며, 이로 인하여 수술 및 마취는 훨씬 안전한 환경 하에서 이루어지게 되었다. 이러한 발전은 예전에는 사소한 문제로 치부되던 문제들에 대한 관심을 증대시키게 되었다.¹⁾

이중 술후의 오심과 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV)에 대한 관심이 최근에 들어 증대되어 가고 있다. Orkin 등은²⁾ 환자의 술후 회복에 대한 만족감은 기본적으로 오심 및 구토의 증상이 있는지 없는지에 좌우된다고 하였다. 더구나 PONV는

논문접수일 : 1999년 12월 10일
책임저자 : 박성식, 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50번지
경북대학교병원 마취과, 우편번호: 700-721
Tel: 053-420-5877, Fax: 053-426-2760
E-mail: ssark@kyungpook.ac.kr

일일수술실에서의 수술에 있어서 퇴원이 늦어지거나 원치 않는 입원을 하게 되는 가장 큰 원인이다. 이러한 PONV는 환자와 관련된 요인 혹은 수술적 요인, 마취적 요인 등 아주 다양한 원인의 영향을 받을 수 있으며, 일반적으로 PONV의 빈도는 25-45%에 이른다고 한다.^{3,4)}

이중 중이 수술은 비교적 PONV의 빈도가 높은 수술로, 아무런 전처치를 받지 않은 경우 오심과 구토의 유병율은 62-80%로 보고된다.⁵⁾

PONV를 예방하기 위해서 사용되는 약제로는 항히스타민제(예: hydroxyzine), 항콜린제, butyrophenones(예: droperidol), 도파민 수용체 길항제(예: metoclopramide) 등이 포함되지만 이러한 약제들은 진정, 저혈압, 구강건조, 불쾌감, 불안감 및 추체외로 증상과 같은 부작용으로 인하여 사용의 제한을 받고 있다.⁶⁾

최근 소개되어 사용 중인 5-hydroxytryptamine type-3 (5-HT₃) 수용체의 선택적 길항제인 ondansetron과 granisetron은 별다른 부작용 없이 PONV를 효과적으로 예방할 수 있는 것으로 보고되고 있다.⁷⁾ 특히 granisetron의 경우, ondansetron보다 cisplatin-induced emesis에 더욱 효과가 있고 더욱 긴 작용 지속시간을 가지고 있다.⁸⁾

본 연구에서는 중이수술로서 유양동삭개술이나 고막성형술을 시행하는 환자들에서 술중 예방적으로 투여한 5-HT₃ 길항제인 ondansetron 및 granisetron을 metoclopramide와 비교하여 PONV의 예방효과 및 그 합병증의 정도를 전향적으로 상호 비교 연구하였다.

대상 및 방법

선택 수술로서 중이 수술 중 유양동삭개술이나 고막성형술을 받는 성인 환자 중, 미국 마취과학회 신체등급 1, 2에 해당되는 성인 환자 103명(여자 63명, 남자 40명)을 대상으로 하였다. 과거 병력상 PONV의 기왕력이 있거나 위장관계 질환이 있거나, 수술 전 24시간 내에 진토제를 투여 받았던 환자, 또는 술중에 마약제재를 사용한 환자는 실험 대상에서 제외하였다.

수술 전날 환자를 방문하여 본 연구에 대한 설명과 함께 연구에 대한 동의를 구하였으며 연구내용에 대해 병원 윤리위원회의 허락을 구하였다. 이들을

무작위로 선택하여 각각 대조군으로 식염수를, 그리고 진토제로서 metoclopramide, ondansetron 및 granisetron을 각각 투여하였다.

수술전 진투약은 하지 않았으며, 마취 유도로는 thiopental sodium 5 mg/kg, succinylcholine 1 mg/kg를 투여 후 기관내 삽관을 시행하였다. 마취의 유지는 enflurane과 vecuronium을 적정량 투여하였으며, 환자 감시장비상 호기말 탄산가스 분압이 정상농도를 유지하도록 하였다. N₂O는 마취유도 후 산소와 같이 50%로 사용하다가, 고막성형 10여분 전에 의료용 공기로 교체하였다.

환자들은 무작위로 각각 네군으로 나누어 연구를 시행하였으며, 대조군인 1군은 식염수를 투여하였고, 2군은 metoclopramide 0.15 mg/kg를, 3군은 ondansetron 60 µg/kg를, 4군은 granisetron 20 µg/kg를 수술 끝나기 약 30분전인 고막성형시점에 각각 정주하였다. 수술이 끝난 후 용수 조절호흡으로 자기 호흡이 충분히 돌아오게 한 후, glycopyrrolate 0.008 mg/kg와 pyridostigmine 0.03 mg/kg를 투여한 후 발관하였다. 술 후 통증에 대하여 여타의 진통제는 투여하지 않았다.

술 후 각각의 군에서 6, 12, 24 및 48시간에서 술 후 통증의 정도, 오심과 구토의 유무 및 그 중증도를 기록하였다. 술 후 통증의 정도는 10 scaled verbal pain score를 이용하여 통증이 전혀 없을 때를 '0'으로 그리고 통증이 가장 심할 때를 '10'으로 하여 측정을 하였으며 오심과 구토의 중증도는 오심과 구토가 전혀 없는 경우 0, 오심만 있는 경우 1, 오심과 구토가 2회까지 있는 경우 2, 오심과 구토가 3회 이상인 경우 3으로 나누어 평가하였다. 그리고 기타 부작용의 호소여부 등을 관찰하였다.

환자의 특성 비교는 Student t-test 및 Chi-square test를 통하여 하였으며 세 군간의 오심 및 구토의 발생빈도 비교는 Chi-square test를 이용하여 $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

각 군별로 남녀의 비 및 멸미경험의 유무, 및 비만도에는 차이가 없었으며 이외에도 환자간의 특이한 점은 없었다(Table 1).

술 후 통증의 정도는 술 후 6시간에서 모든 군에서 유의한 차이는 없었다(Fig. 1). 술 후 6시간 이후에도

Table 1. Patients Characteristics

	Control (n = 28)	Metoclopramide (n = 25)	Ondansetron (n = 25)	Granisetron (n = 25)
Age (yr)	44.4 ± 2.6	36.6 ± 2.6	41.2 ± 2.5	38.8 ± 2.7
Sex (m/f)	10/18	9/16	9/16	10/15
Height (cm)	162.1 ± 6.5	162.8 ± 5.4	162.3 ± 6.5	161.8 ± 5.9
Weight (kg)	58.6 ± 6.3	57.5 ± 6.9	57.7 ± 5.7	59.2 ± 5.7
History of motion sickness (no/yes)	22/6	17/8	18/7	19/6
Pre-operative NPO time (h)	10.2 ± 1.3	11.5 ± 2.7	10.3 ± 1.9	10.4 ± 1.8

Values are mean ± SD or number of patients.

Fig. 1. Serial changes of VAS score. Values are mean ± SD. The differences among the groups were not significant.

Fig. 2. Serial changes of the incidence of dizziness. Values are percentage of dizziness. The differences among the 4 groups were not significant.

Fig. 3. Serial changes of postoperative nausea and vomiting. Values are percentage of nausea and vomiting in each group. The percentage of incidence of emesis was significantly higher in control group (46.7%) than other groups for the first 6 hr recovery period. After 6 hr, the percentages of incidence of emesis significantly decreased in the control, ondansetron and granisetron groups when compared with the first 6 hr, but in metoclopramide group there was no changes after 6 hr. *: compared with nausea and vomiting incidence of control group at 6 hours after operation. †: compared with nausea and vomiting incidence of same group at 6 hours after operation. *, †: P < 0.05.

각 군간에 유의한 통증의 차이는 없었으며 시간의 경과에 따른 통증의 변화도 없었다. 어지럼증은 술 후 6시간에서 각 군간에 유의한 차이는 없었으며 시간경과에 따른 유의한 변화도 없었다(Fig. 2).

각 군간에서 오심과 구토의 발병률은 술 후 6시간에서 1군에서 47% 정도 되는 반면 예방적으로 약제를 투여한 군들에서는 1군과 비교하여 유의하게 오

Table 2. Severity of PONV

Group	Control				Metoclopramide				Ondansetron				Granisetron			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
6	53.6	21.4	7.1	17.9	84	4	8	4	88	6	2		84	12	4	
12	91.3	8.7			87.5	12.5			95.8	4.2			100			
24	92	8			93	7			100				100			
48	100				100				100				100			

Values are percentage of incidence. 0 = no nausea and vomiting, 1 = nausea without vomiting, 2 = nausea and vomiting upto 2 times, 3 = nausea and vomiting over 3 times.

심과 구토가 감소하였음을 알 수 있었으며, 예방적 투여를 한 각 군간에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 3). 또한 술후 6시간이후에서 그 이전과 비교하여 PONV의 빈도가 모든 군에서 유의하게 감소하여 있었다. 술후 6시간 이후에는 각 군간에 특이한 차이는 없었다. 또한 예방적 투여를 한 각 군간에 유의한 차이는 없었다.

술후 6시간에서의 PONV 중증도는 1군과 비교하여 다른 군에서 유의하게 감소되어 있었다(Table 2). Metoclopramide를 사용한 2군과 비교하여 3군 및 4군에서 중증도의 감소는 없었다. 술후 6시간 이후에는 각 군간에 특이한 차이는 없었다. 술후 6시간 이후에서 PONV의 중증도는 각 군에 있어서 유의한 차이가 없었다. 또한 술후 6시간 이후에서 그 이전과 비교하여 PONV의 중증도 또한 유의하게 감소되어 있었다.

술후 6시간에서 PONV의 치료 요구는 1군에서 30.8%에서 치료를 요구하였으며 2군에서 12.5%, 3군에서 12%, 그리고 4군에서 12%가 요구하여 각 군간에 유의한 차이는 없었으며 6시간 이후에도 각 군간에는 유의한 차이가 없었다. 각 군에 있어서 모든 환자는 다른 부작용 없이 퇴원하였다.

고 찰

중이 수술 후에 생기는 오심과 구토의 원인은 정확하게 알려져 있지 않으나, 몇 가지 인자들이 관여하고 있는 것으로 추정되고 있다. 그 원인으로 N₂O에 의한 중이내압의 증가,⁹⁾ 나이, 비만, 멀미의 기왕력, 과거 병력상 PONV, 수술 조작, 마취 술기 및 술

후 통증 등이 관여하여 PONV의 빈도를 증가시키는 것으로 보고되고 있다.^{3,6)} 본 연구에서는 고막성형 10여분 전에 N₂O를 공기로 교체함으로써 N₂O에 의한 중이압의 증가는 없었다고 생각된다. 술후 통증의 정도 및 술후 어지럼증 등이 각 군별로 유사하였으며, 또한 다른 인자들에 있어서도 유사한 조건을 갖추고 있어 각 군간에 PONV의 유병율의 차이는 투여한 약제들간의 차이로 생각된다.

본 연구에서는 중이수술 후 PONV의 빈도가 술후 6시간 내에 47% 발생하여 비교적 높은 빈도를 나타냈으나 다른 보고들의 62-80%에 비해서는 낮았다.⁵⁾ 이는 국내에서 중이수술 후 PONV에 대한 관심이 아직 적어 많이 연구되고 있지 않아 다양한 빈도를 발견할 수 없는 것이 발생률에 큰 차이를 보이는 이유라고 사료된다.

예방적으로 약제를 투여한 모든 군에서 술후 6시간 이내의 PONV의 발병률을 비교해 보았을 때, 모두 유의하게 감소함을 알 수 있었다. Metoclopramide의 효과적인 최소 용량으로 0.15 mg/kg를 수술이 끝나는 시점에 투여하였을 때 효과가 있다는 보고가 있으며,^{10,11)} 수술 시작 전 투여시 0.25 mg/kg를 투여하는 것이 효과적인 것으로 보고되고 있다.¹²⁾ 반면 Naguib 등은²⁾ 복강경하 담낭절제술을 받는 환자에서 metoclopramide 10 mg을 마취 유도 전에 투여하였으나 PONV의 예방에 효과적이지 않았다고 보고하였다. 본 연구에서는 수술 끝나기 30분전에 0.15 mg/kg를 투여하여 PONV의 예방에 효과가 있는 것으로 나타났다. 이는 metoclopramide의 반감기가 상대적으로 짧으며(2-4시간)¹³⁾ 수술 종류에 있어서 중이수술은 복강내 장기를 건드리지 않으며 또한 술후의

통증 정도가 경미한 것 등의 원인에 기인하는 것으로 생각되며 술전투여보다는 수술이 끝나기 직전이나 수술이 끝난 후 투여하는 것이 바람직한 것으로 생각된다.⁹⁾

Ondansetron의 경우에, PONV의 예방을 위하여 투여할 경우 마취 유도 전에 사용한 ondansetron 4 mg이 적정 용량인 것으로 보고되고 있어,^{4,14)} 본 연구에서도 정상 성인에서 약 4 mg에 해당하는 ondansetron 60 μ g/kg을 사용하였다. 본 연구에서도 술후 오심과 구토의 예방에 효과적인 것으로 나타났다.

Granisetron의 경우, 산과 수술 후에 PONV의 예방에 효과적이고, 그 적량으로 수술 시작 전에 40 μ g/kg 정도임이 보고되었다.¹⁵⁾ 유방 수술 시에도 술후 오심과 구토에 최소 효과적인 용량이 마취 유도 전 40 μ g/kg를 투여하는 것임이 보고되었다.¹⁶⁾ Wilson 등은¹⁷⁾ 개복 수술이나 질식 자궁적출술시에 granisetron 1 mg을 마취 유도 시에 투여함으로써 술후 오심과 구토의 예방에 효과적임을 보고하였다. 본 연구에서는 20 μ g/kg를 투여함으로써 대조군에 비해서 PONV의 유병률이 감소함을 알 수 있었다. 이는 수술 끝나기 30분전에 투여한 용량이라는 점과, 비교적 다른 수술에 비해 술 후 통증의 정도가 낮은 것으로 생각되어, 20 μ g/kg로도 충분히 PONV의 예방에 효과적인 것으로 생각된다.

술후 6시간 이내의 PONV의 중증도에 있어서는 metoclopramide 및 ondansetron과 granisetron에서 중증도가 대조군에 비해 유의하게 낮았음을 알 수 있었다. 그러나 약제들 간에는 metoclopramide를 투여한 군에서 증상이 심한 경우가 많았던 반면 ondansetron과 granisetron에서는 증상이 경미한 경우가 많았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

술 후 시간의 경과에 따른 PONV의 빈도는 대조군 및 ondansetron과 granisetron에서 6시간 이후 PONV의 빈도가 유의하게 감소하였으나 metoclopramide군에서는 6시간 이전과 비교하여 PONV 빈도의 유의한 변화는 없었다. 또한 대조군에 있어서 6시간 이후의 PONV의 빈도는 다른 약제를 사용한 군과 비교하여서 통계적으로 같은 정도의 빈도를 나타내었다. 이는 중이 수술에 있어 PONV가 주로 술후 6시간 이내의 초기에 일어나며 이후의 PONV는 거의 드문 것을 보여주며, 또한 상대적으로 반감기가 짧은 metoclopramide의 약효의 소실이 그 원인이 있을

것으로 생각된다. 이는 Tolksdorf 등의¹⁸⁾ 연구에서 술 후 초기에는 PONV를 많이 호소하며 그 후로 PONV의 빈도가 급격히 감소한 것으로 보고한 것과도 일치한다.

Ondansetron과 granisetron을 비교해 보았을 때, 본 연구에서는 PONV에 대한 영향이나 부작용에서 두 군간에 유의한 차이는 없었다. Granisetron은 ondansetron에 비하여 5-HT₃ receptor에 보다 선택적으로 작용한다고 하며 부작용은 더 적고 작용시간이 더 긴 것으로 보고되고 있다. 그러나 본 연구에서는 두 약제를 사용한 군간의 술후 오심과 구토 및 부작용의 빈도에 있어서 유의한 차이점은 없었으며, 이들 약제를 사용할 때 가장 흔히 발생하는 변비나 두통 등의 부작용은 나타나지 않았다. 이는 술후 PONV의 발생이 6시간 이내에 대부분 일어나며, 그러므로 약제의 작용시간이 길다는 것이 장점이 되지 않으며, 또한 PONV의 발생에 영향을 미치는 요인들이 다양함으로 인해서 어느 특정 receptor에 대한 더 선택적이라는 것이 전체적인 약효에 영향을 주지 못한다는 점이 그 원인인 것으로 생각된다. 이와 관련해서는 더 많은 임상적 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 중이 수술의 PONV의 예방을 목적으로 투여한 세 가지 약제의 비교에 있어서 metoclopramide, granisetron 및 ondansetron 모두에서 효과가 있었으며 각 약제들 간에 유의한 차이가 없었다. 그러므로 중이 수술의 PONV의 예방적 치료를 위한 약제의 선택은 경제적인 측면이나 기타의 부작용의 예방을 생각하여서 투여되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Kehhy GNC: Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49: 6-10.
2. Orkin FK: What do patients want? Preferences for immediate postoperative recovery. *Anesth Analg* 1992; 74: S225.
3. Pearman MH: Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49: 11-5.
4. Claybon L: Single dose intravenous ondansetron for 24-hour treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49(Suppl.): 24-9.
5. Honkavaara P, Saarivaara L, Klemola UK: Prevention

- of nausea and vomiting with transdermal hyocine in adults after middle ear surgery during general anesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73: 763-6.
6. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
7. Leeser J, Lip H: Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg* 1991; 72: 751-5.
8. Andrews PLF, Bhandari P, Davey PT, Bingham S, Marr HE, Blower PR: Are all 5-HT₃ receptor antagonists the same? *Euro J Cancer* 1992; 28: S2-6.
9. Honkavaara P: Effect of ondansetron on nausea and vomiting after middle ear surgery during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996; 76: 316-8.
10. Broadman LM, Ceruzzi W, Patane PS, Hannallah RS, Ruttimann U, Friendly D: Metoclopramide reduces the incidence of vomiting following strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1990; 72: 245-8.
11. Ferrari LR, Donlon JV: Metoclopramide reduces the incidence of vomiting after tonsillectomy in children. *Anesth Analg* 1992; 75: 351-4.
12. Lin DM, Furst SR, Rodarte A: A double-blinded comparison of metoclopramide and droperidol for prevention of emesis following strabismus surgery. *Anesthesiology* 1992; 76: 357-61.
13. Bateman DN, Davies DS: Pharmacokinetics of metoclopramide. *Lancet* 1979; 1: 166.
14. Kovac A, Meckenzie R, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gartz I: Prophylactic intravenous ondansetron in female patients undergoing gynaecological surgery: a multicentre dose-comparison study. *Euro J Anaesth* 1992; 9: 37-47.
15. Fujii Y, Tanake H, Toyooka H: Optimal anti-emetic dose of granisetron for preventing postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 1994; 41: 9: 794-7.
16. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H: Effective dose of granisetron in the reduction of nausea and vomiting after breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1167-70.
17. Wilson AJ, Diemunsch P, Lindeque BG, Scheinin H, Helbo-Hansen HS, Kroeks MV: Single-dose i.v. granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1996; 76: 515-8.
18. Tolksdorf W, Meisel R, Muller P, Bender HJ: Transdermal scopolamine (TTS-scopolamine) for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesist* 1985; 34: 656-62.