

Morphine 정주를 이용한 수술 후 통증 조절시 진토제 일회 정주의 지속적 항오심 및 항구토 효과

경북대학교 의과대학 마취과학교실

최 기 선·안 치 홍·박 성 식
임 동 건·백 운 이·박 진 응

= Abstract =

Continuous Antiemetic Effects of Single Intravenous Injection of Antiemetics during Postoperative Pain Control with Morphine

Gi Sun Choi, M.D., Chi Hong An, M.D., Sung Sik Park, M.D., Dong Geon Lim, M.D.
Woon Yi Baek, M.D. and Jin Woong Park, M.D.

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

Background: This study was designed to evaluate the continuous effects of single intravenous injection of antiemetics on nausea and vomiting during continuous morphine injection for postoperative pain control.

Methods: Prior to the study, we divided patients into two major groups according to the type of surgery performed intra-abdominal(Open: O) and non intra-abdominal(Close: C). When patients regained orientation after routine general anesthesia, enflurane-O₂-N₂O, we injected bolus dose of morphine and started continuous injection of morphine for postoperative pain control(Group I; Control). After bolus injection and just before continuous injection, we injected single dose of droperidol(Group II) or ondansetron(Group III). Mean arterial blood pressure, heart rate, pain score and symptom-therapy score were checked at 10 minutes, 4, 8, 16, 24, 36 hours after continuous morphine injection.

Results: The pain score of group III was lower than group II(10 min.) and group I(24, 36 hours) in the open group. Symptom-therapy score of group III(10min., 4, 24 hours) and group II(10 min.) were lower than group I in the open group. In the close group, symptom-therapy score of group III(8 hours) was lower than group I.

Conclusions: Single intravenous injection of antiemetics have a tendency of lowering symptom-therapy score for 36 hours in spite of their relatively short elimination half-life.

Key Words: Analgesia: postoperative. Analgesics: morphine. Vomiting: nausea; ondansetron

서 론

사회 경제적 생활의 수준이 향상됨에 따라 수술 후 통증을 경감하고자 하는 요구가 증가되고 있고, 수술 후 통증 조절은 효과적인 심호흡 및 기침을 가능케

하여 폐기능 저하를 감소 시키며, 조기 보행으로 장 운동 증진 및 수술 부위 유착을 감소 시킬 뿐 아니라 환자의 정신적인 위안에도 도움이 된다. 그러나 수술 후 통증 치료에 사용되는 정주용 마약제에 의한 오심 및 구토로 인한 환자의 고통은 아직도 상당히 문제가 된다. 특히 수술 오심 및 구토의 발생빈도는

20~80%정도로 연구자에 따라서 다양하며¹⁻³⁾ 많은 인자들이 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

아편양제제에 의한 오심 및 구토는 아편양제제가 연수의 화학수용체 발동대(chemoreceptor trigger zone)를 자극하여 장 분비물의 증가, 장 운동 저하 및 내용물의 저류 등으로 인하여 유발되며, 진토제는 구토 중추로의 자극 전달을 차단함으로써 항오심 및 항구토 작용을 하게 된다^{4,5)}. 진토제의 이러한 효과를 이용하여 술후 통증 조절시 예방적 또는 치료적 진토제로 많은 약물들이 사용되고 있으나 원치않는 부작용 즉, 과다한 진정, 저혈압, 구강 건조, 불쾌감, 환각 그리고 추체외로 증상등이 나타날 수 있다⁶⁻⁸⁾. 그러므로 통증을 최소화함과 동시에 진토제의 선택 및 투여 방법에 있어서도 신중해야 할 필요성이 있다. 따라서 본 연구는 술후 morphine 정주를 이용한 통증 조절시 진토제를 이용함으로써 환자가 초기에 낮은 오심 및 구토를 인지하게 하는 것이 진토제의 작용이 끝난 시점에도 오심 및 구토를 낮게 인지하며 진토제의 부작용도 적을 것이라는 가정하에서 진토제인 ondansetron 및 droperidol 1회 정주가 오심 및 구토에 지속적으로 미치는 영향을 평가 하고자 한다.

대상 및 방법

관찰 대상 환자는 전신 마취하 계획 수술을 받은, 미국 마취과학회 신체 등급분류상 1, 2 등급에 속하고 술후 통증 조절을 원하는 환자를 대상으로 하였다. 이들을 시행한 수술 방법에 따라 개복군(Open: O) 및 비개복군(Close: C)으로 나누었고, 개복군 및 비개복군을 각각 무작위로 I, II, III군으로 나누었다. 과거 병력상 술후 오심 및 구토의 기왕력, 잦은 멀미의 경험이 있거나, 술전 진토제의 복용, 술중 마약성 제제를 사용한 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

모든 대상 환자는 전 처치로 수술 1시간 전에 midazolam 0.1 mg/kg을 근육주사하였고, 마취유도는 혈압과 심전도를 측정후 thiopental sodium 5 mg/kg, succinylcholine chloride 1 mg/kg을 정주후 100% 산소(8 l/min)로 충분히 탈진소화후 기관내 삽관을 하였으며 vecuronium bromide 0.1 mg/kg을 정주한 뒤, enflurane-O₂(50%)-N₂O(50%)를 이용한 흡입마취를 하였다.

회복실에서 환자의 성별, 나이, 신장, 체중, 수술과, 수술시간, 수술종류 등을 기록하고, 환자가 지남력을 회복한 후 의사 소통이 가능하며 통증을 호소하기 시작할 때 0.1% morphine 0.1 mg/kg을 초회량으로 정주후, morphine 1 mg/kg에 생리식염수를 첨가하여 총 40 ml로 미리 준비해둔 morphine을 Baxter Basal Bolus Infusor[®](PC1995, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA)를 사용하여 0.5 ml/hr의 속도로 지속적 정주를 시작 하였다.

대조군인 I군은 상기한 방법 외 부가적인 처치를 하지 않았다. II군은 droperidol군으로서 morphine 초회량 정주후 droperidol 20 µg/kg를 정주하였다. III군은 ondansetron군으로 초회량 정주후 ondansetron 60 µg/kg를 정주하였다.

연구 결과의 측정은 morphine 초회량 정주 10분, 4, 8, 16, 24, 36시간 후 혈압과 심박수, 통증 정도, 오심 및 구토 정도를 관찰하였고 초회량 정주 10분 후 측정은 회복실에서, 그 이후는 연구자가 측정 시간에 병실을 방문하여 환자의 상태 파악과 더불어 환자 및 보호자에게 문진한 후 기록하였다.

통증 정도(pain score)의 측정은 휴식시와 움직임 때 모두 통증이 없으면 0점, 휴식시 통증이 없고 움직임 때 조금 통증이 있으면 1점, 휴식시 가끔씩 통증이 있고 움직임 때 중등도 통증이 있으면 2점, 휴식시와 움직임 때 심한 통증이 있으면 3점으로 구분했으며, 1시간에 2회 이상 추가량(0.5 ml)이 필요했던 환자는 연구대상에서 제외하였다. 오심 및 구토 정도의 측정은 Silverman등¹⁴⁾의 방법에 따라 증상-치료 점수(symptom-therapy score)를 측정하였는데 오심 및 구토가 없을 때 0점, 오심 및 구토가 있으나 치료를 필요로 하지 않을 경우 1점, 수술후 오심 및 구토로 치료가 필요한 경우 2점, 오심 및 구토로 치료를 했고 다음기간까지 지속될 때 3점으로 표시 하였다.

각각의 측정치는 평균값±표준편차로 나타내었으며 나이, 성별, 신장, 체중 및 수술시간의 각 군간 비교는 one way ANOVA분석으로 하였고 통증 정도, 오심 및 구토 정도의 시간에 따른 변화는 repeated measures of ANOVA와 Kruskal-Wallis test로 분석하여 p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판별하였다.

결 과

전체 대상환자 102명의 평균 나이, 신장은 각 군간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 평균 체중은 CI군이 OIII, CII군에 비하여 높게 측정되었다. 수술 시간별 분포는 140분에서 200분 정도의 분포이었고 각 군간에 차이는 없었다(Table 1).

수술과의 분포는 산부인과가 46명으로 가장 많았고, 정형외과 28명, 일반외과 20명, 성형외과 8명이었다. 수술종류의 분포는 복식자궁전적출술(total abdominal hysterectomy)이 36명으로 가장 많았고 위절제술이 20명, 고관절 전치환술이 10명이었으며 그외 근치적 자궁절제술 및 수부 골절의 관혈적 정복술 등이었다.

수술후 각 시간대 별로 측정된 평균 동맥압과 심박수는 각 군간 및 각 군내에서 시간의 경과에 의한 차이는 없었다(Table 2, 3).

통증 지수는 개복 수술에 있어서 morphine 초회량 및 진토제 정주 10분후 OIII군이 OII군에 비하여 유의하게 낮았다. 또한 24시간, 36시간 후 측정된 통증 지수에서 OIII군이 OI군에 비하여 유의하게 낮았다(Fig. 1). 비개복수술에 있어서 각 군간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

술후 증상-치료 점수(symptom-therapy score)는 개복수술에 있어서 OII군이 10분 후, OIII군이 10분, 4시간, 24시간 후 OI군에 비하여 낮은 증상-치료 점수를 나타내었다(Fig. 3). 비개복 수술에 있어서는 CII, CIII군이 8시간 후 CI군에 비하여 낮은 증상-치료 점수를 나타내었다(Fig. 4).

Table 1. Demographic Data

	Control group		Droperidol group		Ondansetron group	
	open	close	open	close	open	close
Age(yr)	44.5±10.5	40.6±16.3	44.3±13.0	48.2±16.5	45.7±12.4	52.0±15.0
Weight(kg)	60.8±5.8	69.6±16.2	56.8±7.6*	59.8±5.8	61.8±7.4	56.7±11.9*
Height(cm)	160.8±6.2	165.8±9.5	160.7±7.1	164.4±8.0	161.5±7.1	162.4±8.1
Sex(M:F)	6 : 16	7 : 7	6 : 14	8 : 4	5 : 15	7 : 7
OP.Time(min)	137.7±88.9	153.8±46.0	175.0±134.1	166.3±46.3	138.5±87.0	177.5±84.2

open: intra-abdominal surgery, close: non intra-abdominal surgery. Values are mean±SD, * : p<0.05 as compared with control-close group

Table 2. Changes of Mean Arterial Blood Pressure after Intravenous Morphine Injection

	Control group		Droperidol group		Ondansetron group	
	open	close	open	close	open	close
10 minutes	91.8±10.4	92.3±8.3	91.6±12.1	79.6±30.8	93.8±11.8	87.9±17.6
4 hours	94.0±12.5	89.3±6.7	91.7±12.1	82.3±29.5	97.0±7.2	91.6±7.2
8 hours	91.6±10.1	92.8±5.5	92.9±12.2	80.6±29.1	89.7±10.7	90.0±5.4
16 hours	92.7±9.2	93.2±3.6	91.7±11.1	78.0±28.5	92.2±8.5	88.0±4.6
24 hours	88.8±8.2	93.3±11.1	92.1±9.9	78.0±28.7	87.2±9.3	92.0±9.0
36 hours	89.4±7.7	89.0±8.1	89.9±7.4	78.5±28.0	85.4±11.9	87.3±9.2

open: intra-abdominal surgery, close: non intra-abdominal surgery. Values are mean±SD

Table 3. Changes of Heart Rate after Intravenous Morphine Injection

	Control group		Droperidol group		Ondansetron group	
	open	close	open	close	open	close
10 minutes	78.3 ± 15.4	79.6 ± 9.6	85.6 ± 15.6	90.4 ± 13.5	76.1 ± 12.0	93.3 ± 16.8
4 hours	77.3 ± 7.8	83.1 ± 10.6	84.1 ± 13.9	93.0 ± 11.0	76.9 ± 7.8	93.3 ± 16.8
8 hours	79.1 ± 8.0	80.0 ± 20.1	81.9 ± 12.4	88.3 ± 9.6	85.2 ± 7.8	86.6 ± 6.3
16 hours	79.0 ± 8.3	82.0 ± 15.6	79.5 ± 11.2	89.6 ± 10.0	80.6 ± 8.4	86.6 ± 7.0
24 hours	77.0 ± 10.0	77.1 ± 12.4	79.1 ± 12.6	86.0 ± 9.4	82.9 ± 5.1	81.5 ± 7.5
36 hours	79.0 ± 9.7	75.3 ± 11.3	78.0 ± 10.3	85.7 ± 7.8	78.1 ± 6.5	86.0 ± 3.0

open: intra-abdominal surgery, close: non intra-abdominal surgery. Values are mean ± SD

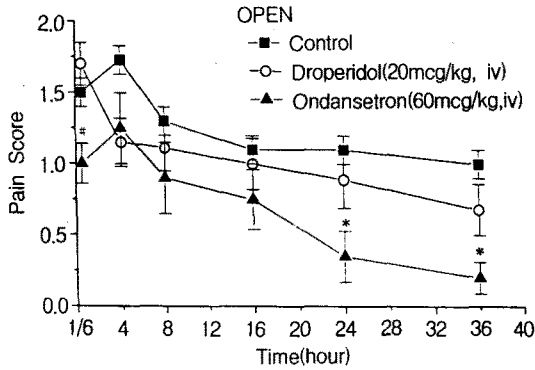


Fig. 1. Changes of pain score after continuous intravenous morphine injection in open (intra-abdominal surgery) group. Values are mean ± SD. *: p<0.05 compared with control. #: p<0.05 compared with control and droperidol group.

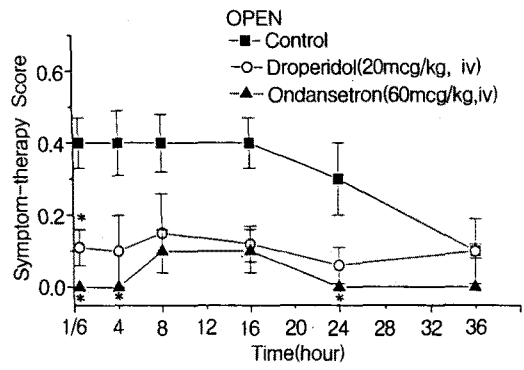


Fig. 3. Changes of symptom-therapy score after continuous intravenous morphine injection in open (intra-abdominal surgery) group. Values are mean ± SD. *: p<0.05 compared with control.

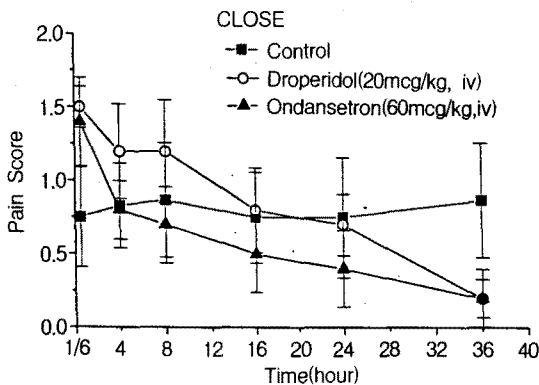


Fig. 2. Changes of pain score after continuous intravenous morphine injection in close (non intra-abdominal surgery) group. Values are mean ± SD. *: p<0.05 compared with control.

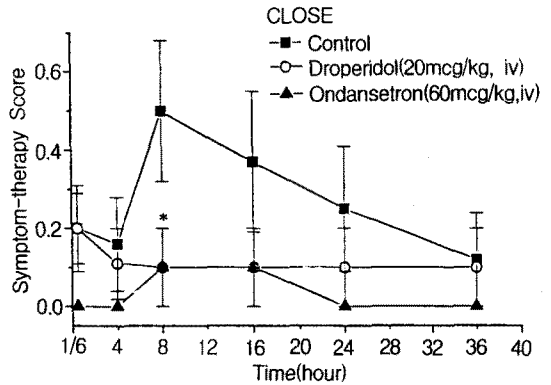


Fig. 4. Changes of symptom-therapy score after continuous intravenous morphine injection in close (non intra-abdominal surgery) group. Values are mean ± SD. *: p<0.05 compared with control.

고 찰

수술후 통증의 강도 및 기간은 수술 부위, 수술 시간, 절개 형태, 합병증 유무 및 마취관리 등에 따라 차이가 있으며 특히 흉곽 및 복강내 수술 후에는 심호흡, 기침 등과 같이 절개 부위를 긴장시키는 움직임이 통증의 강도를 증가시킨다⁹⁾. 본 연구에 있어서 호흡 운동에 의한 통증 유발이 클 것으로 예상되는 개복군에서 morphine 정주 10분 후 측정된 통증 지수는 5-HT₃ (5-hydroxytryptamine subtype 3) 수용체 길항제를 사용한 OIII군이 OI군 및 OII군에 비하여 낮게 측정되었다. Ondansetron은 5-HT₃ 수용체를 길항하여 유해 자극의 인지 정도를 높이거나, 동시에 투여된 항침해(antinoceptive) 약물의 효과를 감소시키므로 진통 작용이 없음^{10,11)}을 고려할 때, OIII군의 낮은 통증 지수는 오심 및 구토의 감소로 복근 긴장 완화에 의한 것으로 사료된다. 또한 전반적으로 OIII군이 OI군 및 OII군에 비하여 통증 지수가 낮게 측정된 것은 ondansetron의 반감기가 3.5시간이고 고령층에 있어서도 평균 7.9시간¹²⁾이므로 ondansetron의 약리적 작용이 지속 된 것이라기 보다는 수술 직후 환자가 통증 지수를 낮게 인지한 것이 지속적인 영향을 미친 것으로 사료되며 술후 오심 및 구토를 적게 느끼므로 통증이 약하다고 인지하였을 가능성도 있다.

수술후 오심 및 구토에 나이, 성별, 수술 종류, 말미의 기왕력, 술후 오심, 구토의 기왕력, 마취제, 마취방법, 정신적 영향 등 많은 인자들이 영향을 미치지만^{4,13,14)}, 본 연구에 있어서는 개복 또는 비개복군으로 분류함으로써 morphine 정주 및 술중 내장 조작의 유무에 따른 오심 및 구토를 중심으로 고찰하였다. Pandit등¹⁵⁾에 의하면 droperidol과 metoclopramide의 용량별 비교 연구에서, 본 연구에서 사용한 droperidol 20 µg/kg 정주가 최적의 효과를 나타내는 진토 용량이라고 한다. 또한 Kovac등¹⁶⁾에 의하면 복강경 검사를 받은 여자 환자에서 마취 유도전 사용한 ondansetron 4 mg이 적정 용량이라 하며 본 연구에서 사용한 ondansetron 60 µg/kg는 정상 성인에서 약 4 mg 정도 되는 용량이 되겠다. 이들 두 약제의 진토 효과는 오심 및 구토가 morphine 정주에 의한 것 외에 술중 내장의 견인 및 조작 등으로 더욱 영

향을 받는 개복군에 있어서 OII, OIII군의 오심 및 구토가 OI군에 비하여 유의하게 감소됨으로 확인할 수 있었다.

OI군에 있어서는 morphine 정주 16시간까지 지속적인 오심 및 구토를 나타내었고, 전 군에서 morphine 정주 16시간이 지나면 오심 및 구토 지수가 부가적인 처치 없이도 감소되는 경향을 나타내는데 이는 개복 수술 후 발생하는 오심, 구토 및 전신 마취 후 발생하는 오심, 구토가 감소된 원인이라 사료된다. 하지만 환자가 morphine 지속적 정주시 오심 및 구토에 다소 적응할 수 있다는 가능성도 완전히 배제할 수는 없으며 향후 이에 관한 연구가 필요하겠다.

비개복군인 CI군은 morphine 정주 8시간 후 오심, 구토가 유의하게 증가되었고 그 후 점차 감소되는 경향을 나타내었다. 비개복군에 있어서 오심, 구토 정도의 분석은 개복으로 인한 오심, 구토의 영향을 배제할 수 있으므로 전신 마취 및 morphine 정주에 의해 유발된 오심, 구토를 평가할 수 있다. 따라서 개복군과 비개복군을 비교해보면 개복군인 OI군에 있어서 morphine 정주 4시간까지의 증가된 오심, 구토는 전신마취 및 morphine에 의한 영향도 완전히 배제할 수는 없으나 주된 원인은 술중 내장의 조작 및 견인 등에 의해 유발된 오심, 구토가 되겠다. 최근까지의 전신 마취후 오심 및 구토에 관한 연구는 발생 빈도에 관한 연구가 주된 것이고 술후 시간이 경과함에 따른 발생 정도의 변화에 관한 연구는 비교적 찾아 보기 어려우나, Tolksdorf등¹⁷⁾의 연구에서 술후 1시간까지 심한 오심 및 구토를 호소하다가 그 후로 급격히 감소함을 감안하면, 술 중 내장의 조작이 없었던 CI군에서 morphine 정주 4시간에서 8 시간사이 오심, 구토가 증가된 것은 전신 마취로 인한 것이라기 보다는 morphine 지속적 정주에 의한 오심, 구토로 사료된다. 또한 morphine 정주 8시간 후 CII, CIII군의 증상-치료 점수가 CI군에 비하여 유의하게 낮으므로 ondansetron 및 droperidol의 효과는 주로 morphine에 의해 오심, 구토가 발생하는 morphine 정주 8시간 후에도 진토 작용을 나타낸다. 하지만 두 약제의 짧은 반감기^{12,18)}를 고려할 때 morphine 정주 8시간 후 ondansetron군 및 droperidol군의 낮은 오심, 구토 지수는 두 약제의 약리적 작용이라기 보다는 환자가 처음 오심, 구토를 약하게

인지한 것이 morphine에 의한 오심, 구토가 최대화 될때에도 비교적 오심, 구토를 약하게 느낀다고 할 수 있겠다.

이상의 실험으로 최소한 수술후 4시간까지는 morphine에 의한 오심, 구토보다는 술중 내장 조작으로 인한 오심, 구토가 더 많았으며, 진토제인 ondansetron 및 droperidol은 1회 정주만으로도 자체의 약 효과 뿐 아니라 환자의 오심, 구토에 대한 인지를 감소시켜 36시간까지 지속적으로 진토작용을 나타내고 과량의 진토제로 인한 부작용도 감소시킬 수 있으므로 효과적이라 할 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Benzon HT, Wong HY, Belavic AM, Goodman I, Mitchell D, Lefheit T, et al: A randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus patient-controlled analgesia with morphine for post-thoracotomy pain. *Anesth Analg* 1993; 76: 316-22.
2. Robinson SL, Fell D: Nausea and vomiting with use of a patient-controlled analgesia system. *Anaesthesia* 1991; 46: 580-2.
3. Kaufmann MA, Rosow C, Schnieper P, Schneider M: Prophylactic antiemetic therapy with patient-controlled analgesia: A double-blind, placebo-controlled comparison of droperidol, metoclopramide, and tropisetron. *Anesth Analg* 1994; 78: 988-94.
4. Naylor RJ, Inall FC: The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49(supplement): 2-5.
5. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
6. Dupre LJ, Stieglitz P: Extrapyramidal syndromes after premedication with droperidol in children. *Br J Anaesth* 1980; 52: 831-3.
7. Melnick BM: Extrapyramidal reactions to low-dose droperidol. *Anesthesiology* 1988; 69: 424-6.
8. Caldwell C, Rains G, McKitterick K: An unusual reaction to preoperative metoclopramide. *Anesthesiology* 1987; 67: 854-5.
9. Bonica JJ: The management of pain. 2nd ed. Pennsylvania, Lea & Febiger. 1990, pp 461-2.
10. Peterson-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Bjerring P, Brelvik H, Svensson P, et al: Ondansetron does not inhibit the analgesic effect of alfentanil. *Br J Anaesth* 1994; 73: 326-30.
11. Hunt TE, Wu W, Zbuzek VK: Ondansetron blocks nifedipine-induced analgesia in rats. *Anesth Analg* 1996; 82: 498-500.
12. Chaffee BJ, Tankanow RM: Ondansetron-the first of new class of antimetic agents. *Clin Pharm* 1991; 10: 430-46.
13. Kenny GNC: Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49(supplement): 6-10.
14. 함병문, 이용석: 마취 회복기의 오심과 구토. *대한마취과학회지* 1992; 25: 121-5.
15. 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.
16. Kovac A, Mckenzie R, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gartz I, et al: Prophylactic intravenous ondansetron in female patients undergoing gynaecological surgery: a multicentre dose-comparison study. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9: 37-47.
17. 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.
18. Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New york, Churchill Livingstone. 1994, pp 274-6.