

술후 경막외 Morphine으로 인한 오심 및 구토에 대한 경막외 Droperidol과 Metoclopramide의 효과 비교

인제대학교 의과대학 마취과학교실

박진우 · 이상화 · 정순호 · 최영균
신치만 · 박주열 · 김영재

= Abstract =

Comparison of Epidural Droperidol and Metoclopramide for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting Associated with Epidural Morphine

Jin Woo Park, M.D., Sang Hwa Lee, M.D., Soon Ho Jung, M.D.
Young Kyun Choe, M.D., Chee Mahn Shin, M.D. Ju Yuel Park, M.D.
and Young Jae Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine,
Inje University, Pusan, Korea

Background: There are no controlled studies assessing the effect of metoclopramide and droperidol administered epidurally for the prevention of nausea and vomiting associated with epidural morphine. This study was undertaken to compare the effectiveness of continuous epidural metoclopramide and droperidol in reducing nausea and vomiting associated with epidural morphine.

Methods: Ninety patients undergoing elective gynecologic surgery were randomly assigned to one of three study groups; Group A(n=30) patients received continuous infusion of epidural morphine(6.0 mg/day) following a bolus loading dose of 3.0 mg; Group B(n=30), epidural mixture of morphine and droperidol(5.0 mg/day) following a bolus loading dose(morphine 3.0 mg, droperidol 1.5 mg); Group C (n=30), epidural mixture of morphine and metoclopramide(20 mg/day) following a bolus loading dose(morphine 3.0 mg, metoclopramide 10 mg). For the 24 postoperative hours, the incidence of nausea and vomiting, degree of pain, level of sedation and other adverse effects were evaluated.

Results: Incidence of nausea and vomiting, and number of patients who required antiemetic therapy were significantly less in Group B and C than in Group A(P<0.05). Patients in Group A and C were less sedated than those in Group B.

Conclusions: We conclude metoclopramide is more effective than droperidol for postoperative nausea and vomiting due to its lower of sedative effect.

Key Words: Analgesia: epidural morphine. Antiemetics: droperidol; metoclopramide. Complications: nausea; vomiting.

서 론

오심과 구토는 전신 마취나 수술 후 많이 발생하며, 특히 술후 통증관리를 위하여 경막외 morphine을 투여하는 경우 오심과 구토가 자주 생긴다. 이는 환자에게 괴로움을 주며 퇴원을 지연시킬 수도 있다. 경막외 morphine 투여 후 진토제를 사용하지 않은 경우 약 40% 정도의 환자에서 오심, 구토 발생을 나타내었다.^{1,2)} 그래서 술후 오심과 구토의 발생 가능성이 높은 환자에서는 다양한 종류의 예방적 진토제가 추천된다. 이전의 연구들에서는 droperidol이나 metoclopramide를 정주³⁻⁵⁾ 또는 경막외 투여^{2,6)}를 통하여 술후 오심과 구토의 발생억제에 효과가 있음을 증명하였다. 본 연구에서는 술후 경막외 morphine을 투여한 환자에서 오심과 구토의 발생과 정도를 감소시키고, metoclopramide나 droperidol의 부작용 즉 졸립증과 추체외로 증상 및 기타 부작용을 감소시키는데 있어서, 경막외 morphine에 혼합된 경막외 metoclopramide와 droperidol의 부하용량 투여 후 지속적 투여의 효과에 대하여 비교 평가하고자 한다.

대상 및 방법

전신 마취 하에서 수술받은 후 술후 통증을 원하는 산부인과 환자 중 미국 마취과학회 분류상 전신 상태 1, 2급에 해당되는 환자 90명을 대상으로 하였다. 18세 이하나 60세 이상의 환자는 제외하였다.

모든 환자는 수술실에 도착하기 한 시간전에 midazolam 2 mg과 atropine 0.5 mg을 근주하여 전치치하였다. 마취유도는 thiopental sodium 4 mg/kg과 succinylcholine 1.5 mg/kg를 정주한 후 기관내 삽관을 실시하였다. 마취유지는 nitrous oxide(70%), oxygen과 enflurane으로 하였다. 전신마취유도 직후 측와위 자세에서 경막외 카테터를 제 2요추와 제 4요추 사이에 거치시켰다. 시험용량으로 epinephrine(1 : 200,000)을 혼합한 2% lidocaine 3 ml을 경막외 카테터를 통하여 주입하였다.

수술이 끝나기 30 분전에 무작위로 세 군으로 나누어 morphine과 제토제를 다음과 같이 투여하였다. A군은 경막외 morphine 부하 용량 3.0 mg 투여 후

단지 경막외 morphine만을 6.0 mg/day로 지속주입하였다. 경막외 지속 주입 용액은 morphine 12 mg을 생리적 식염수에 혼합하여 96 ml를 만들었다. B군은 A군의 방법에 추가로 경막외 droperidol을 부하용량으로 1.5 mg을 준후 morphine 12 mg과 droperidol 10 mg을 생리적 식염수에 혼합하여 지속 주입 용액이 96 ml이 되도록 하였다. C군은 A군의 방법에 추가로 경막외 metoclopramide를 부하용량으로 10 mg을 준후 morphine 12 mg과 metoclopramide 40 mg을 생리적 식염수에 혼합하여 지속 주입 용액이 96 ml이 되도록 하였다. Morphine과 제토제의 지속적 경막외 주입은 시간당 2 ml 주입되는 Two Day Infusor (Baxter Healthcare corporation, Deerfield, USA)를 통하여 48시간 동안 투여되었다.

술후 24시간 동안 경막외 morphine에 의한 오심과 구토의 발생률, 진정 정도, 호흡수, 진통 효과, 비정상적 운동의 발생을 관찰하였다. 연구 기간중 오심이 있었던 환자는 그 정도를 visual analogue scale (VAS)로 평가하였는데 환자의 주관에 따라 "0"은 없음으로 "10"은 가장 심한 오심으로 하였다. 오심 지수가 3 이상인 경우 오심과 구토가 발생한 환자로 간주하였으며, 진토제는 병실에서 각 과 담당의사의 판단에 의해 투여되었다. 환자의 진정 정도는 그 상태에 따라 등급을 정하였는데, "1"은 환자가 각성되어 있는 상태, "2"는 졸리우나 눈을 감고 있지 않은 상태, "3"은 눈을 감고 있으나 호명에 반응하는 상태, "4"는 호명에 반응하지 않으나 가벼운 신체접촉에 반응하는 상태, "5"는 가벼운 신체접촉에도 반응하지 않는 상태로 하였다. 통증의 정도는 VAS를 사용하여 통증이 없는 경우를 "0", 상상할 수 있는 가장 심한 통증을 "10"으로 평가하였다.

통계분석은 환자의 나이, 체중의 비교에는 Student's t-test를 사용하였으며 제토제 투여의 필요성, 호흡수, 비정상적인 운동의 발생, 진정 정도, 진통 효과, 오심과 구토의 발생률의 비교에는 Chi-square test를 적용시켜 비교하였으며, p값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

나이, 체중은 세 군 사이에서 유의한 차이가 없었다(Table 1). 경막외 morphine과 연관된 오심과 구토

Table 1. Group Demographics

	Group A (Morphine)	Group B (Morphine + Droperidol)	Group C (Morphine + Metoclopramide)
No. of patients	30	30	30
Age(yr)	40.8 ± 9.0	42.4 ± 9.4	37.9 ± 11.3
Wt(kg)	59.7 ± 10	59.2 ± 9.2	60.4 ± 8.6

Values are mean ± S.D.
No significant difference between groups.

Table 2. Incidences of Nausea, Vomiting, and Antiemetic Therapy

	Group A (Morphine)	Group B (Morphine + Droperidol)	Group C (Morphine + Metoclopramide)
Nausea and vomiting	16 (53%)	6* (20%)	5* (16.7%)
Antiemetic therapy	10 (33.3%)	1* (3.3%)	2* (6.7%)

Values represent number of patients, expressed as percentage in parentheses, *P < 0.05 compared with group A.

Table 3. Incidence of Additional Adverse Events

	Group A (Morphine)	Group B (Morphine + Droperidol)	Group C (Morphine + Metoclopramide)
Pain score of 3 or more	7(23.3%)	5(16.7%)	9(30%)
Sedation score of 3 or more	1(3.3%)	8*(27%)	1(3.3%)
Respiratory rate of 9 or less (breaths/min)	0	0	0
Abnormal movements	0	0	0
Pruritus	15(50%)	14(46.7%)	14(46.7%)

Values represent number of patients, expressed as percentages in parentheses.
*P < 0.05 compared with groups A and C.

의 발생률(오심지수 3 이상)은 A군이 30명 중 16명(53%), B군은 30명 중 6명(20%), C군은 30명 중 5명(16.7%)이었다. B군과 C군 모두 A군과 비교할 때 오심과 구토의 발생률이 유의하게 감소하였으며(P < 0.01), B군과 C군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 2). 오심과 구토로 인하여 진토제를 투여받은 환자 또한 A군과 비교할 때 B군과 C군 모두에서 유의하게 감소하였다(P < 0.01)(Table 2).

세 군에서 진정 정도에 관한 비교는 진정지수(sedation score)가 "3" 이상인 사람의 비율로써 판단하였는데, B군에서 30명 중 8명(27%)으로 A군 30명 중 1명이나 C군 30명 중 1명에 비교시 유의한 차이를 보였다(P < 0.05)(Table 3).

임상적으로 의미있는 호흡억제는 관찰되지 않았

으며, VAS pain score가 3점 이상인 환자의 비율은 세 군 사이에서 통계학적인 차이를 보이지 않았다. 세 군 모두에서 비정상적인 운동을 나타낸 환자는 없었다. 전체 대상 환자의 48%에서 소양감을 호소하였으며 A군에서 세 명, B군과 C군에서는 각각 한 명씩의 환자가 심한 소양감을 호소하여 항히스타민 제제(pheniramine)로 치료하였으나 세 군간에서 통계적 차이는 보이지 않았다(Table 3).

고 찰

수술 후 제통을 위하여 경막외강으로 morphine을 투여 받은 환자는 약 40%에서 오심과 구토를 경험한다고 하며, 지속적인 오심과 구토는 탈수증, 전해

질 불균형, 퇴원의 지연, 봉합의 파열, 피부 이식 부위의 출혈 증가, 구토물의 폐흡인 등과 같은 심각한 합병증도 생길 수 있다고 보고되었다.⁷⁾ 특히 차멀미(motion sickness)의 기왕력이나 이전의 수술에서 술 후 구토가 있었던 경우, 부인과 시술, 소아의 사시 수술 등과 같이 수술 후 오심과 구토의 위험성이 높은 환자들에서는 예방적인 진토제의 투여가 필요하다.⁷⁾ 이러한 목적을 가지고 많은 종류의 진토제가 사용되고 있으며, 본 연구에서는 주로 antidiemetic drug으로 작용하는 droperidol과 metoclopramide를 각각의 배설률에 근거하여 유지용량을 공급하여 진토효과 및 부작용을 비교하였다.

Droperidol의 배설 반감기는 약 2.3시간이라 보고되어 있으며,⁸⁾ 근주시의 진토 효과는 투여 후 30~60분에 시작하여 3~4시간에 극대 효과를 나타낸다.⁹⁾ Morphine에 의한 오심과 구토가 투여 후 4시간 경에 시작한다고 하므로,¹⁰⁾ 진토 효과의 빠른 발현과 지속적인 유지를 위해서는 부하 용량 투여 후 지속적으로 주입하는 것이 이상적인 투여 방법으로 사료된다. 경막외 morphine에 의한 오심과 구토를 감소시키기 위한 droperidol의 용량은 경막외 주입시 1.25 mg/day¹¹⁾를, 정주시 1.25~2.5 mg/day¹²⁾를 추천하고 있으며, 추체외로 증상과 같은 부작용은 과용량 투여시 나타나고 소량(2.5 mg/day 이하) 투여시에는 부작용이 없다고 한다.¹³⁾ 그래서 본 연구에서는 경막외 부하 용량으로 1.5 mg을 선택했으며, droperidol의 배설률(elimination rate constant)이 0.3/hour이기 때문에 지속적 효과를 위한 유지 용량은 약 10 mg/day지만, 부작용의 발현 정도를 완화시키기 위해 5 mg/day로 반감시켰다.

Metoclopramide는 배설 반감기가 2.5~6시간이라 보고되어 있고, 진토 효과는 근주시 투여 후 10~15분에 시작하여 1~2시간에 극대 효과를 나타낸다.¹⁴⁾ 경막외 morphine으로 인한 오심 및 구토를 감소시키기 위한 metoclopramide의 용량은 근주 및 정주시 상용 용량으로 10 mg(0.15~0.3 mg/kg)을 4~6시간 간격으로 반복투여를 추천하고 있으며,^{3,14)} 추체외로 증상과 같은 부작용은 과용량(2 mg/kg 이상) 투여시 나타나며 상용 용량 투여시에는 부작용이 없다고 한다.¹⁵⁾ 그래서 본 연구에서는 경막외 부하 용량으로 10 mg을 선택하였으며, metoclopramide의 배설률이 최소 약 4/day이기 때문에 지속적 효과를 위한

유지 용량은 약 40 mg/day로 계산되지만 부작용의 발현 정도를 완화시키기 위해 20 mg/day로 반감시켜 지속 주입하였다.

Bach등¹⁶⁾은 아편양제에 내성을 보이는 만성통증 환자들에게 droperidol을 경막외강으로 투여하여 아편양제의 투여량이 의미있게 감소했다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 droperidol 군에서 30명 중에서 5명 정도(17%)에서 약간의 통증(VAS 3 이상)을 호소하여 다른 군들에 비해 가장 적었지만 통계적으로 의미있는 차이는 보이지 않았다. 이것은 경막외 morphine의 지속적 투여로 만족스러운 진통효과를 가져올 수 있었기 때문으로 사료된다.

Droperidol과 metoclopramide 모두 중추 신경을 억제하여 진정작용을 나타낼 수 있지만, 본 연구에서는 droperidol군에서 27% 정도의 환자에서 진정작용이 나타났다. Bach등¹⁶⁾은 경막외로 morphine을 투여받는 만성통증 환자에서, 하루에 평균 4.7 mg의 droperidol을 경막외로 투여받은 환자 22명 중 6명이 진정작용을 보였으나, 약제의 용량을 하루에 2.2 mg으로 감소시켰을 때 통증이 악화되지 않으면서 진정작용이 없어졌다고 보고하였다.

Metoclopramide의 진토효과는 아직 논쟁의 대상이 되고 있는 주제이다. Chestnut등^{3,17)}은 경막외마취 하에서 제왕절개술을 시행한 환자에서 0.15 mg/kg 또는 15 mg을 태아의 제대 결찰 후 주입하여 술후 진토 효과가 있음을 주장하였다. 그러나 다른 연구자들^{4,5,18)}은 비슷한 용량을 사용하여 진토 효과를 보지 못하였다. 이는 metoclopramide의 작용시간이 비교적 짧으며, 사용한 용량이 부족하였거나, 일회적 투여 또는 간헐적 투여로 인하여 일정한 혈중 농도를 유지하지 못한 것으로 사료된다.

B군의 진정작용을 제외하면, B군과 C군 모두에서 거의 부작용이 없었는데, 이와같이 부작용이 거의 없으면서 효과적으로 술후 오심과 구토를 예방할 수 있었던 것은 적절한 부하용량 투여 후 지속 주입하여 약제들의 뇌 혈중 농도가 일정하게 유지되었기 때문인 것으로 사료된다.

이상의 결과로 경막외 morphine을 투여하는 환자에서 술후 오심과 구토를 예방하는데 droperidol과 metoclopramide 모두 효과적이었으며, 그중 metoclopramide는 droperidol에 비해 진정효과를 적게 나타내며 다른 부작용도 없으므로 술후 오심과 구토를 예

방하는데 droperidol보다 더욱 유용한 약제인 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Stenseth R, Sellevold O, Breivik H: Epidural morphine for postoperative pain: experience with 1,085 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 148-56.
- 2) Naji P, Farschtschian M, Wilder Smith OH, Wilder Smith CH: Epidural droperidol and morphine for postoperative pain. *Anesth Analg* 1990; 70: 583-8.
- 3) Chestnut DH, Vandewalker GE, Owen CL, Bates JN, Choi WW: Administration of metoclopramide for prevention of nausea and vomiting during epidural anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 1987; 66: 563-6.
- 4) Cohen SE, Woods WA, Wyner J: Antiemetic efficacy of droperidol and metoclopramide. *Anesthesiology* 1984; 60: 67-9.
- 5) 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.
- 6) 박진우, 임대권, 정순호, 최영균, 김영재, 신치만 등: 술 후 경막의 Morphine으로 인한 오심 및 구토에 대한 경막의 Metoclopramide의 효과. *대한통증학회지* 1997; 10: 203-7.
- 7) Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting: it's etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
- 8) Cressman WA, Plostnicks J, Johnson PC: Absorption, metabolism and excretion of droperidol by human subjects following intramuscular and intravenous administration. *Anesthesiology* 1973; 38: 363-9.
- 9) Loeser EA, Bennett G, Stanley TH, Machin R: Comparison of droperidol, haloperidol and prochlorperazine as postoperative anti-emetics. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26; 125-7.
- 10) Dailey PA, Brookshire GL, Shnyder SM, Abboud TK, Kotelko DM, Noueihid R, et al: The effects of naloxone associated with the intrathecal use of morphine in labor. *Anesth Analg* 1985; 64: 658-66.
- 11) Isosu T, Katoh M, Okuaki A: Continuous epidural droperidol for postoperative pain. *Masui Japanese Journal of Anesthesiology* 1995; 44(7): 1014-7.
- 12) Carvalho JC, Mathias RS, Senra WG: Systemic droperidol and epidural morphine in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 1991; 72: 416.
- 13) Shimada J, Akama Y, Tase C, Okuaki A: Problems of epidural droperidol administration. *Masui Japanese J Anesth* 1994; 43(8): 1248-50.
- 14) Gerald KM, Olin HW, Laura AB, Ford ME, Phillip AF, Donald RD, et al: American hospital formulary service drug information. 19th ed. Wisconsin, American Society of Health-System Pharmacists. 1996, pp2160-6.
- 15) Julien F, Biebuyck MB, Phil D: Metoclopramide: A review of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
- 16) Bach V, Carl P, Ravlo O, Crawford ME, Werner M: Potentiation of epidural opioids with epidural droperidol. *Anaesthesia* 1986; 41: 1116-9.
- 17) Chestnut DH, Owen CL, Geiger M, Bates JN, Choi WW, Ostman PL: Metoclopramide versus droperidol for prevention of nausea and vomiting during epidural anesthesia for cesarean section. *South Med J* 1989; 82: 1224-7.
- 18) Madej TH, Simpson KH: Comparison of the use of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 884-7.