

마취 유도제로 사용한 Propofol과 예방적으로 투여한 Metoclopramide의 술 후 오심 및 구토에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 마취통증의학교실, *제주대학교 의과대학 마취통증의학교실

박현희 · 박관식* · 이숙영 · 조외경 · 김재형 · 김진수 · 신동욱

The Effects of Prophylactic Metoclopramide and Induction with Propofol on Postoperative Nausea and Vomiting

Hyun Hee Park, M.D., Kwan Sik Park, M.D.*, Sook Young Lee, M.D., Oi Gyeong Cho, M.D., Jae Hyung Kim, M.D., Jin Soo Kim, M.D., and Dong Wook Shin, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Ajou University, Suwon and *Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Jeju University, Jeju, Korea

Background: Postoperative nausea and vomiting (PONV) are common problems in patients undergoing a laparoscopic cholecystectomy. This study evaluated the effect of prophylactic metoclopramide (MCP) and induction with propofol on PONV.

Methods: 165 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy were randomly divided into four groups. Groups 1 (control group) and 2 were induced with thiopental sodium. Groups 3 (propofol group) and 4 were induced with propofol. Prophylactic metoclopramide 10 mg i.v. was administered in Groups 2 (MCP group) and 4 (propofol + MCP group). The incidence of PONV, the need for rescue antiemetics, adverse events, and the nausea severity scores were assessed at 0 to 1 hour and at 1 to 24 hours postoperatively.

Results: During the first 24 hours after anesthesia, the incidence of PONV in Groups 1, 2, 3 and 4 was 41.5%, 29.3%, 30.3% and 23.3%, respectively. There was no significant difference between the groups. During the period, 1 hour to 24 hours, after anesthesia, the incidence of PONV in Groups 1, 2, 3 and 4 was 36.6%, 17.4%, 27.5% and 14.4%, respectively. The incidence of PONV in Group 4 was significantly lower than in Group 1 ($P < 0.05$).

Conclusions: In patients with laparoscopic cholecystectomy, a combination of prophylactic metoclopramide administration and induction with propofol was found to reduce the incidence of PONV by about 22.6% during the period 1 hour to 24 hours after anesthesia. (Korean J Anesthesiol 2006; 50: 179~83)

Key Words: laparoscopic cholecystectomy, metoclopramide, postoperative nausea and vomiting (PONV), propofol.

서 론

수술 후 발생하는 오심 및 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV)는 전신마취 후 가장 흔히 발생하는 부작용 중의 하나이며 환자는 불쾌감과 고통을 겪게 된다. 게다가 드물게는 심한 구토로 인한 식도 파열, 수술 상처 부위의 파열, 안압증가, 뇌압증가, 혈압증가, 피부반이나 혈관 봉합 부위의 파열과 출혈 등으로 인해 수술 실패를 초래할 수도 있다. 또한 영양 섭취 및 약물 투약 등에도 장애를 일으켜

수술 후 회복지연도 발생할 수 있다.¹⁾

본 연구의 대상 환자들이 시행 받은 복강경하 담낭절제술은 개복술에 비해 수술 시간이 짧고 절개 부위가 작으며 빠른 회복 등의 장점이 있어 최근 많이 시행되고 있으나 PONV의 발생빈도가 다른 수술에 비해 높아 저자에 따라 40%에서 70%까지도 보고되고 있다.^{2,3)} 이런 높은 PONV 발생 빈도가 복강경 수술의 장점 중의 하나인 빠른 회복을 지연시키며 입원기간의 연장 등을 초래하는 경우가 종종 있다.

이의 예방 및 치료를 위해 현재 사용되어지는 방법에는 metoclopramide, scopolamine, droperidol, 5-HT₃ antagonist (ondansetron, dolasetron) 등의 투여가 있으며 또한 마취제중 propofol이 PONV의 예방과 치료에 효과가 있다는 보고들이 있어 현재 사용되어 지고 있다. 이들 약제 중 metoclopramide는 비교적 저렴하고 부작용이 적으며, propofol은 마취 유도

논문접수일 : 2005년 10월 2일

책임저자 : 이숙영, 경기도 수원시 원천동 산 5

아주대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 442-721

Tel: 031-219-4658, Fax: 031-219-5579

E-mail: anesylee@ajou.ac.kr

및 유지제로 사용할 수 있는 약제로 다른 정맥 마취제나 흡입 마취제와 비교해 부드럽고 빠른 마취유도 및 빠른 각성 등의 장점이 있어 많이 사용되어지고 있다.

이에 저자들은 복강경하 담낭제거술을 시행 받는 환자에게서 마취유도제로서 propofol을 사용한 군과 기존의 thiopental sodium을 사용한 군에서의 PONV의 발생 빈도 및 정도를 비교하였으며 또한 예방적 목적으로 metoclopramide를 사용한 군과 사용하지 않은 군에서의 PONV의 발생 빈도 및 정도를 비교하였다.

대상 및 방법

본원 수술실에서 복강경하 담낭제거술을 시행 받는 미국 마취과학회 신체등급분류 1, 2급에 해당하는 건강한 성인 165명을 대상으로 하였으며, 대상 환자들의 연령, 체중, 신장, 마취시간, 수술시간, 회복시간, 과거 차멀미의 과거력 및 PONV의 과거력은 각 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 본 연구는 본원 임상연구윤리위원회의 승인을 거친 후 환자의 동의 하에 전향적으로 진행하였다. 기왕력에서 심혈관계, 호흡기계, 내분비계, 신경계 질환이 있거나, 정상 체중을 20% 이상 초과하거나, 수술 전 24시간 안에 항구토제를 복용한 경우, 약물 중독의 과거력이 있거나 임신한 경우 등은 대상에서 제외하였다.

마취 전처치로 midazolam 0.05 mg/kg와 glycopyrrolate 0.004 mg/kg를 수술 30분전에 근주하였고, 마취 유도 전 PONV의 과거력이나 멀미의 과거력을 문진 후 기록하였다.

대상 환자들을 무작위적으로 네 군으로 나누었는데, 제 1군(대조군)은 alfentanil 1 mg과 thiopental sodium 4 mg/kg 그리고 rocuronium 0.6 mg/kg로 마취유도를 하였으며, 제 2군

(metoclopramide군, MCP군)은 마취유도 전 metoclopramide 10 mg 정주 후 제 1군과 동일한 방법으로 마취 유도를 하였다. 제 3군(propofol군)은 alfentanil 1 mg과 propofol 2 mg/kg 그리고 rocuronium 0.6 mg/kg로 마취유도를 하였으며, 제 4군(MCP + propofol군)은 마취유도 전 metoclopramide 10 mg 정주 후 제 3군과 동일한 방법으로 마취 유도를 하였다. 각 군 모두 마취유도 후 기관내 삽관을 하였으며 O₂-air 2 L/min 와 1.5-2.5 vol% sevoflurane으로 마취유지를 하였다.

네 군 모두 수술이 끝나감에 따라 마취제 투여를 중단하고 pyridostigmine 0.2-0.3 mg/kg와 glycopyrrolate 0.008 mg/kg로 근이완제의 잔존 효과를 환원시킨 후 충분히 각성이 되면 발관을 하였다. 이때 마취시간은 마취 유도에서 마취제를 끈 시간까지로 회복시간은 마취제를 끈 후 구두 명령에 눈을 뜰 수 있을 때까지의 시간으로 기록하였다.

PONV의 발생 여부, 정도, 부작용 발생 여부, 추가 항구토제 투여 여부는 회복실에서 머무르는 1시간 동안에는 연구에 익숙한 간호사가, 그 이후는 수술에 참여하지 않은 전공의나 연구에 익숙한 간호사가 방문하여 조사하였는데, PONV의 정도는 0에서 4까지의 숫자로 표시하였으며 오심 구토의 정도는 0은 없음, 1은 경한 정도의 오심이 간헐적으로 있음, 2는 중등도의 오심이 지속적으로 있음, 3은 중한 정도의 오심이 있음, 4는 구토가 있었으므로 구분하여 평가하였다. 또한 추가 항구토제 투여 유무 및 이로 인한 부작용도 조사하였다.

모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, SPSS 10.0프로그램을 사용하여, 각 군 간의 환자의 특성 및 오심 구토의 정도는 One-way ANOVA test로 사후분석은 Bonferroni test로 실시하였고, PONV의 발생 빈도는 Chi-square test를 이용하여 분석하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계

Table 1. Demographic and Anesthesia Data

	Group 1 (n = 41)	Group 2 (n = 41)	Group 3 (n = 40)	Group 4 (n = 43)
Age (yr)	43.6 ± 10.2	42.1 ± 11.4	41.7 ± 11.2	43.7 ± 12.0
Sex (M/F)	16/25	22/19	16/24	22/21
Weight (kg)	63.2 ± 8.3	64.3 ± 19.5	62.7 ± 11.5	63.9 ± 9.6
Height (cm)	163.7 ± 8.4	164.0 ± 8.2	163.9 ± 7.3	163.9 ± 6.8
Duration of anesthesia (min)	70.2 ± 27.2	65.9 ± 23.8	72.1 ± 32.9	64.9 ± 22.0
Duration of surgery (min)	51.1 ± 26.4	49.4 ± 22.4	53.6 ± 32.8	47.2 ± 18.7
Recovery time (min)	9.0 ± 3.6	10.9 ± 4.0	9.1 ± 3.8	10.2 ± 3.7
History of motion sickness	9/41	6/41	9/40	11/43
History of PONV	1	2	1	1

Values are mean ± SD or number of patients. Group 1: control, Group 2: administration of metoclopramide 10 mg, Group 3: induction with propofol, Group 4: induction with propofol + administration of metoclopramide (10 mg), PONV: postoperative nausea and vomiting. There was no significant difference among the groups.

Table 2. Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting

	Group 1 (n = 41)	Group 2 (n = 41)	Group 3 (n = 40)	Group 4 (n = 43)
0-1 hr				
Nausea only	7 (17.1)	6 (14.6)	3 (7.5)	6 (14.0)
Vomiting with nausea	2 (4.9)	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)
PONV	9 (22.0)	7 (17.1)	3 (7.5)	6 (14.0)
Rescue antiemetics	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adverse events	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.5)	2 (4.7)
1-24 hr				
Nausea only	11 (26.8)	5 (12.2)	7 (17.5)	6 (14.0)
Vomiting with nausea	4 (9.8)	2 (4.9)	4 (10.0)	0 (0)
PONV	15 (36.6)	7 (17.1)	11 (27.5)	6 (14.0)*
Rescue antiemetics	7 (17.1)	1 (2.4)	4 (10.0)	2 (4.7)
Adverse events	5 (12.2)	4 (9.8)	9 (22.5)	6 (14.0)
Overall				
Nausea only	13 (31.7)	9 (22.0)	11 (27.5)	10 (23.3)
Vomiting with nausea	5 (12.2)	3 (7.3)	4 (10.0)	1 (2.3)
PONV	17 (41.5)	12 (29.3)	12 (30.0)	10 (23.3)
Rescue antiemetics	7 (17.1)	1 (2.4)	4 (10.0)	2 (4.7)
Adverse events	9 (22.0)	4 (9.8)	10 (25.0)	8 (18.6)

Values are number of patients (%). Group 1: control, Group 2: administration of metoclopramide 10 mg, Group 3: induction with propofol, Group 4: induction with propofol + administration of metoclopramide (10 mg), PONV: postoperative nausea and vomiting. *: P value < 0.05 compared with Group 1.

적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

전체적인(0-24시간) PONV의 발생 빈도는 대조군 41.5%, MCP군 29.3%, Propofol군 30.0%, MCP + Propofol군 23.3%였고, 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 추가 항구토제 투여 빈도, 부작용, PONV의 정도에도 유의한 차이는 없었다(Table 2, 3).

수술 후 1시간동안 회복실에서 관찰된 PONV의 발생 빈도 및 정도 그리고 추가 항구토제의 투여 빈도에는 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2, 3).

수술 후 1시간에서 24시간 동안의 PONV의 발생 빈도는 대조군 15명(36.6%), MCP군 7명(17.4%), Propofol군 11명(27.5%), MCP + Propofol군 6명(14.0%)이었으며, MCP + propofol군에서만 대조군에 비해 유의한 감소를 보였다(P < 0.05). 그러나, PONV의 정도, 추가 항구토제 투여 빈도는 네군 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2, 3).

고 찰

본 연구는 PONV의 발생 빈도가 높은 수술 중의 하나인

Table 3. Severity of Nausea and Vomiting

NSS	Group 1 (n = 41)	Group 2 (n = 41)	Group 3 (n = 40)	Group 4 (n = 43)
0-1 hr				
1	4	2	3	7
2	1	3	0	0
3	0	0	0	0
4	2	1	0	0
Mean ± SD	1.17 ± 0.41	1.17 ± 0.40	1.00 ± 0.0	0.14 ± 0.35
1-24 hr				
1	2	4	4	4
2	8	1	2	0
3	1	0	1	0
4	3	2	3	0
Mean ± SD	0.66 ± 0.97	0.18 ± 0.64	0.34 ± 0.75	0.17 ± 0.44

Values are number of patients. Group 1: control, Group 2: administration of metoclopramide 10 mg, Group 3: induction with propofol, Group 4: induction with propofol + administration of metoclopramide (10 mg), NSS: nausea severity score. There was no significant difference among the groups.

복강경하 담낭 절제술을 시행 받는 환자들에서 PONV의 발생 및 정도를 감소시켜 술 후 만족도를 높이고자 비교적 부작용이 적고 값이 저렴한 metoclopramide와 propofol의 효용성에 대해 알아보하고자 하였다.

대조군의 경우 PONV 발생 빈도는 술 후 1시간 이내에는 22%, 1시간에서 24시간 이내에는 36.6%로 수술 후 총 24시간 동안 41.5%의 환자에서 오심 및 구토가 발생하였다. 이런 발생률은 복강경하 담낭 절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 thiopental sodium으로 마취 유도율 하고 흡입 마취제로 마취 유지를 한 다른 연구 결과에서 얻어진 발생률 40-60%와 비교했을 때 비슷한 정도로 발생했다고 볼 수 있다.^{3,4)}

PONV를 유발하는 인자로는 나이, 성별, 비만도, 멀미나 PONV의 과거력, 불안, 수술 방법, 마취 전 투약, 마취제의 종류와 방법, 통증 조절을 위한 아편 유사제의 사용 등이 있으며,⁵⁾ Apfel 등은⁶⁾ 최근 연구를 통해 흡입마취를 시행 받는 환자에서 여성, 비흡연상태, 술 후 오심 구토의 과거력 및 멀미 전력, 수술 후 아편 유사제 사용을 가장 중요한 유발요인으로 보았고, 본 연구에서도 이와 같은 환자의 특징들에 있어 각 군 간에 차이가 없었으며, 흡연력의 경우 본 연구에서 조사하지 못하였다.

PONV의 발생빈도는 문헌에 따라 다르지만 대략 20-40%에서 나타나는 증상이며 PONV의 발생률이 높은 수술로는 복강경하 수술, 체외충격과 쇄석술, 어린이들의 사시 교정술과 이성형술 그리고 아데노이드와 편도선 절제술, 고환 고정술 등이 있다. 이중 복강경하 수술은 수술 후 잔존해 있는 이산화탄소 가스의 복강 팽창과 복막에 대한 자극 때문에 PONV의 발생률이 높은 것으로 보고되고 있다.⁷⁾

PONV를 예방하기 위해서 propofol, 항콜린성제, 항히스타민제, 도파민 수용체 길항제(metoclopramide), 항세로토닌제(ondansetron, granisetron) 등이 주로 사용되어 왔으며, 이중 최근 많이 사용되는 항세로토닌제는 고가이면서도 단독으로 사용시 문헌에 따라 20-40% 정도의 PONV 감소효과만 보여 혼합요법 등의 추가 연구가 대두되고 있다.

Propofol은 높은 지질용해도와 짧은 배설 반감기 등의 약동학적 특징으로 인해 마취유도가 빠르고 부드러우며 빠른 각성이 가능하여 최근 들어 그 사용이 점점 증가하고 있다. 또한 아직까지 그 기전이 정확히 밝혀지진 않았지만 0.5µg/ml 이하 농도에서 항구토, 항소양, 항불안 효과가 있다는 보고도 있다.⁸⁾ Propofol을 사용함으로써 얻어지는 항 구토 효과는 propofol을 사용한 완전정맥마취나 균형마취 뿐만이 아니라 마취 유도제로서 propofol을 사용한 경우에서도 있었다는 보고가 있는데, propofol을 사용하여 완전 정맥마취를 시행했을 경우 PONV의 빈도는 문헌에 따라 다르지만 20-30%정도 감소되었다고 한다.⁹⁾ Chanvej 등은¹⁰⁾ 부인과 외래 환자의 복강경 수술에서 thiopental sodium으로 마취유도한

군에 비해 propofol로 마취 유도한 군이 PONV 발생 빈도가 28% 정도 감소하였다고 보고한바 있다. 그리고 Gan 등은¹¹⁾ 오심 정도를 50% 감소시키는 혈중 propofol농도는 343 ng/ml로 propofol 마취 종료 후 혈중 농도가 감소하여 이 농도에 도달하는 데 6시간이 걸리기 때문에 propofol로 마취를 하면 수술 후 6시간 정도 항구토 효과를 볼 수 있다고 하였다. 또한, Borgeat 등은⁸⁾ propofol을 PONV가 있는 환자에게 10 mg 정맥 투여하여 81%의 환자에서 오심, 구토의 경감을 보았다고 보고하였다.

본 연구에서는 위의 여러 가지 연구 보고와는 다르게 propofol군에서 대조군에 비해 전체적으로 PONV의 발생빈도 및 정도 그리고 추가적 항구토제의 투여 빈도에 있어 유의한 차이는 없었다.

Metoclopramide는 세가지의 기전에 의해 항구토 작용이 나타난다. 주된 기전은 중추적으로 dopamine 수용체에 대한 길항 작용에 의한 것이고 다른 기전으로는 5-HT₃ 수용체에 중추 및 말초적으로 작용하는 것이다. 또한 말초적으로 4-HT₄ 수용체에 작용하여 장운동을 촉진시키고 위배출을 빠르게 하여 항구토 작용을 나타낸다. 부작용으로는 dopamine 수용체 길항에 의한 진정과 추체외로 증상의 발생 등이 있다. 지난 수십년간 항구토제로서 널리 사용되어 왔으며 현재 PONV를 예방하기 위한 용량으로는 10 mg이 흔히 사용되어 지고 있다. 그러나 Henzi 등은¹²⁾ 10 mg의 용량으로는 부작용도 적지만 항구토 효과 또한 적어 이 용량의 metoclopramide를 항구토제로 할 수 없다 하였다. 또한 metoclopramide는 유효 작용 시간이 2.4-4.6시간 정도로 짧기 때문에 긴 수술의 경우 수술이 끝나기 전이나 끝난 직후에 투여해야 한다.

본 연구에서는 비교적 수술 시간이 짧은 복강경하 담낭 절제술을 받는 환자 군에서 thiopental sodium 혹은 propofol로 마취유도전 예방적으로 metoclopramide 10 mg을 정주하여(MCP군과 MCP + Propofol군) PONV 발생 빈도 및 정도 그리고 추가적 항구토제 투여에 미치는 영향을 살펴보았는데, MCP군에서는 모든 시간대에서 대조군에 비해 PONV 발생 빈도 및 정도 그리고 추가적 항구토제 추가에 있어서 유의한 효과를 보지 못하였다. MCP + Propofol군에서는 술 후 1-24 시간의 PONV 발생빈도가 대조군의 36.6%에 비해 14%로 감소하여 통계적으로 유의하게 감소함을 보여주었으며, 전체 24시간 동안에는 PONV 발생빈도가 대조군의 41.1%에서 23.3%로 감소하였으나, 통계적인 유의성은 없었다.

이와 같이 metoclopramide와 propofol 병합투여시에만 통계적으로 유의한 PONV 발생 빈도 감소를 가져오는 기전에 대해 명확히 밝히기는 어렵지만, PONV의 예방 및 치료는 한가지 방법에 의한 것보다는 여러 약제의 병용을 통해 좀 더 효과적이라는 다른 연구들이 있었으며,¹³⁾ 본 연구에서의

결과도 비슷하였다.

결론적으로 현재 PONV를 줄이기 위해 사용되어지고 있는 여러 약제 중 비교적 가격이 저렴하고 부작용이 적은 propofol과 metoclopramide의 효과를 알아보려고 시행한 본 연구 결과 이 두 가지 약제의 병용을 통해 술 후 1-24시간 동안 오심 및 구토의 빈도를 줄일 수 있었다. 그러나 향후 부작용은 적지만 효과적으로 PONV를 줄일 수 있는 약제들의 병용 요법에 대한 연구가 더 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Adreus PL: Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 2S-19S.
2. Sengupta P, Plantevin OM: Nitrous oxide and day-case laparoscopy: Effects on nausea, vomiting and return to normal activity. *Br J Anaesth* 1988; 60: 570-3.
3. Stanton JM: Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia* 1991; 46: 317.
4. Piper SN, Suttner SW, Rohm KD, Maleck WH, Larbig E, Boldt J: Dolasetron, but not metoclopramide prevents nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2002; 49: 1021-8.
5. Kenny GN: Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49: 6-10.
6. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
7. Iitomi T, Toriumi S, Kondo A, Akazawa T, Nakahara T: Incidence of nausea and vomiting after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Masui* 1995; 44: 1627-31.
8. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Suter PM: The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 1994; 80: 642-56.
9. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al: Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88: 659-68.
10. Chanvej L, Kijisirikul S, Thongsuksai P, Naheem L: Postoperative nausea and vomiting in out-patient gynecologic laparoscopy: a comparison of thiopental-nitrous oxide, propofol-nitrous oxide and total intravenous anesthesia using propofol. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 697-704.
11. Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, Glass PS: Double-blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1996; 85: 1036-42.
12. Henzi I, Walder B, Tramer MR: Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999; 83: 761-71.
13. Awad IT, Murphy D, Stak D, Swanton BJ, Meeke RI, Shorten GD: A comparison of the effects of droperidol and the combination of droperidol and ondansetron on postoperative nausea and vomiting for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anesth* 2002; 14: 481-5.