

## 자가통증조절시 병용한 Ondansetron과 Naloxone이 술 후 진통 효과 및 부작용에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 마취통증의학연구소

한동우 · 장철호 · 이종석 · 심규대 · 노정섭 · 이윤우

### Effects of Ondansetron or Naloxone Patient-Controlled Analgesia on Postoperative Analgesia and Side Effects

Dong Woo Han, M.D., Chul Ho Chang, M.D., Jong Seok Lee, M.D., Kyu Dae Shim, M.D., Jeong Sup Noh, M.D., and Youn-Woo Lee, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine and Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Opioid delivered by PCA (patient-controlled analgesia) is effective at relieving pain after surgery, but it is associated with side effects, such as nausea, vomiting, pruritus, respiratory depression, and urinary retention. The purpose of this study was to compare fentanyl-related side effects and the quality of analgesia when naloxone or ondansetron was added to IV PCA regimen.

**Methods:** Ninety patients undergoing lumbar laminectomy were enrolled in this study. General anesthesia was maintained with 50% N<sub>2</sub>O and enflurane. In the recovery room patients received a 1µg/kg bolus of fentanyl, and addition normal saline 2 ml (group C), ondansetron 4 mg (group O), or naloxone 0.04 mg (group N). Simultaneously intravenous fentanyl PCA with normal saline (group C), ondansetron 4 mg (group O), or naloxone 0.36 mg (group N) was commenced. Pain scores and side effects were assessed on postoperative days (PODs) 0, 1, and 2 using a VAS (visual analogue scale).

**Results:** The incidences of vomiting in the groups C, O, and N were 13.2%, 13.2%, and 3.3%, respectively. The VAS scores for nausea on PODs 0 and 1 in group N were significantly lower than in group C. The VAS scores for sedation on POD 0 in group N was lower than in group C, and on POD 2 lower than in group O. No differences in the VAS for pain and urinary retention were observed between the three groups.

**Conclusions:** Low-dose naloxone with IV fentanyl PCA is effective at reducing opioid-related nausea and sedation without attenuating the quality of analgesia. (Korean J Anesthesiol 2004; 46: 434~438)

**Key Words:** fentanyl, naloxone, ondansetron, patient-controlled analgesia.

### 서 론

최근 술 후 통증 치료에 아편양 제제를 포함한 자가 통증 조절(patient-controlled analgesia: PCA) 장치의 사용은 널리 보편화되었고, 정맥 내 혹은 경막외로의 약물 주입이 흔히 사용된다. 하지만 아편양 제제 사용과 관련된 구역, 구토,

노저류, 가려움, 호흡 억제, 진정 등의 부작용으로 그 사용에 제한이 있다. 특히 IV-PCA는 구역, 구토의 빈도가 크며, 술 후 morphine을 이용한 IV-PCA 경우 50% 정도로 나타난다.<sup>1)</sup> 이러한 부작용을 막기 위해 PCA에 몇몇 항구토제를 첨가하는 방법이 사용되기는 하나 그에 관한 효과는 명확하지 않다.<sup>2-5)</sup>

Naloxone은 아편양 제제의 순수 길항제로서 아편양 제제와 관련된 부작용을 역전시키는데 효과적이다.<sup>6)</sup> 하지만 진통 작용까지 길항시키는 문제가 있어 투여 용량을 결정하는데는 어려움이 있다. Morphine을 혼합한 IV-PCA 사용에 소량의 naloxone을 혼합 정주 시 진통 효과 및 부작용 방지 효과에 대해서는 논란이 많다.<sup>7-9)</sup>

본 연구에서는 fentanyl과 ketorolac으로 IV-PCA를 시행한

논문접수일 : 2003년 8월 22일

책임저자 : 이윤우, 서울시 강남구 도곡동 146-92

영동세브란스병원 마취통증의학교실, 우편번호: 135-720

Tel: 02-3497-3520, Fax: 02-3463-0940

E-mail: ywleepain@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 제48차 대한마취과학회 춘계학술대회에서 발표하였음.

는 환자를 대상으로 ondansetron 혹은 소량의 naloxone을 병용 정주함으로써 이 때의 진통 효과 및 부작용에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

요추 후궁 절제술을 시행 받기로 예정된 미국마취과학회 신체등급 분류 1 및 2에 해당하는 20-60세 사이의 환자 90명을 대상으로 본 연구에 대한 설명을 하고 술 전 동의서를 받았다. 과거력상 약물에 대한 과민 반응이 있거나, 신질환, 출혈 경향, 전신 마취 후 구역, 구토가 심했던 환자, 평소 멀미를 심하게 하는 환자는 제외하였다.

환자는 각 군별 30명씩 무작위로 세 군(C, O 및 N군)으로 나누었으며, 연령, 성별, 체중, 키, 수술 시간 등은 각 군간 차이가 없었다(Table 1).

모든 환자는 마취 전처치실에서 glycopyrrolate 0.2 mg과 midazolam 1-1.5 mg을 정주하였다. 수술실 도착 후 마취는 fentanyl 1µg/kg과 thiopental sodium 4 mg/kg 정주로 유도하였으며, vecuronium 100µg/kg으로 근이완시킨 후 기관 내 삽관하고 50% N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>와 enflurane 1-2 vol%로 마취를 유지하였다. 수술이 끝난 후 pyridostigmine 10 mg, glycopyrrolate 0.2 mg으로 근이완을 가역시켰고, 기관 발관 후 회복실로 환자를 이송하였다.

IV-PCA는 fentanyl 10µg/kg, ketorolac 2 mg/kg, 생리식염수 및 실험약을 섞어 총 용적을 100 ml로 만들었다. 일회용 PCA pump (Accufuser plus<sup>®</sup>, 우영메디칼)는 2 ml/h로 지속 주입되며, 환자가 버튼을 누를 때마다 0.5 ml 용액이 투여되며 15분의 폐쇄 간격을 가진 것을 사용하였다. 실험약으로는 C군은 생리식염수, O군은 ondansetron (Zofran<sup>®</sup>, 한국 GSK) 4 mg, N 군은 naloxone 0.36 mg을 PCA pump에 혼합하였고 PCA 작동과 동시에 모든 환자에게 fentanyl 1µg/kg 과 C군은 생리식염수 2 ml, O군은 ondansetron 4 mg (2 ml),

N군은 naloxone 0.04 mg (2 ml)을 정주하였다. 술 후 당일, 1일과 2일째의 오전, 오후, 밤에 환자를 방문하여 구토의 유무와 항구토제 사용 여부를 조사하고, 구역, 가려움, 뇨저류, 진정 및 통증 정도를 VAS (visual analogue scale, range: 10 cm)로 평가하였다. 평가 점수는 24 시간의 평균치로 하였다.

모든 측정치는 평균 ± 표준 오차로 나타내었으며, SPSS 프로그램(version 10.0)을 이용하여 통계 처리는 ANOVA로 하였으며, P < 0.05일 때 통계적으로 유의있는 것으로 간주하였다.

결 과

통증 정도는 모든 환자의 수술 당일 평균 VAS는 3.3으로 가장 심했으며, 술 후 1일 이후 2 미만으로 감소되어 모든 환자에게 만족한 결과를 보였다. 각 군간 통증 VAS는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

수술 당일 구토한 환자는 C군과 O군에서 각각 4명(13.3%), N군에서는 1명(3.3%)이었다. 술 후 1일과 2일째 구토 환자는 없었다. 항구토제는 모두 수술 당일 날 사용되었고, C군과 O군에서 각각 2명, N군에서 1명이 사용되어 각 군간 차이는 없었다.

수술 당일 구역의 VAS값은 N군(0.7 ± 0.3)이 C군(2.5 ± 0.7)에 비해 유의하게 낮았고, 술 후 1일째도 N군(0)이 C군(1.6 ± 0.5)에 비해 유의하게 낮았다(P < 0.05). 술 후 2일 구역의 VAS값은 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

진정의 VAS값은 수술 당일은 N군(1.2 ± 0.4)이 C군(3.0 ± 0.6)에 비해 유의하게 낮았고, 술 후 2일째는 N군(0)이 O군(0.8 ± 0.3)에 비해 유의하게 낮았다(P < 0.05) (Fig. 3).

뇨저류의 VAS값은 세 군간에 차이가 없었고(Fig. 4), 도뇨관으로 치료한 경우는 각각 C군이 6명, O군이 8명, N군

Table 1. Demographic Data

	Control group (n = 30)	Ondansetron group (n = 30)	Naloxone group (n = 30)
Age (yr)	41.7 ± 2.1	44.8 ± 1.9	39.8 ± 2.2
Sex (m/f)	15/15	15/15	15/15
Weight (kg)	65.7 ± 2.2	64.1 ± 1.4	66.5 ± 1.8
Height (cm)	164.8 ± 1.7	164.4 ± 1.4	165.7 ± 1.8
Time of operation (min)	122.1 ± 9.8	112.1 ± 9.4	104.8 ± 9.5

Values are mean ± SEM. There are no significant differences among the groups.

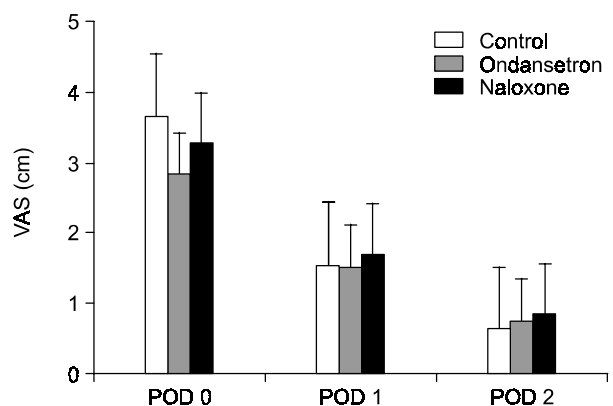


Fig. 1. VAS (visual analogue scale) scores for pain on POD 0, 1, and 2. Values are mean ± SEM. There are no significant differences among the groups.

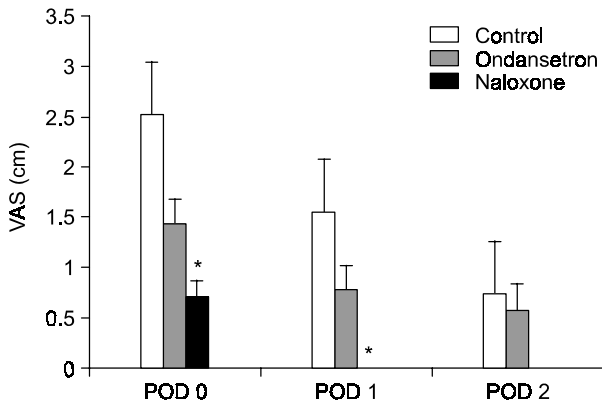


Fig. 2. VAS (visual analogue scale) scores for nausea on POD 0, 1, and 2. Values are mean  $\pm$  SEM. \*:  $P < 0.05$  vs control group.

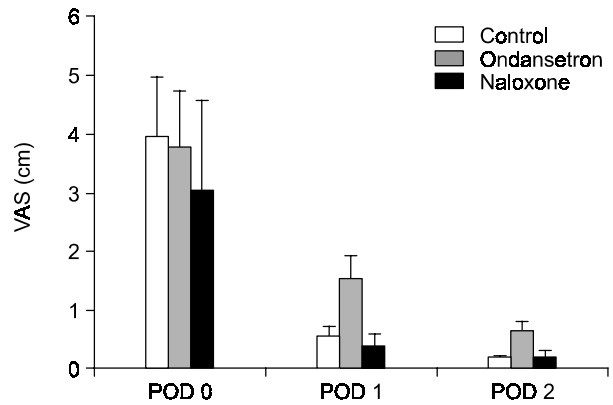


Fig. 4. VAS (visual analogue scale) scores for voiding difficulty on POD 0, 1, and 2. Values are mean SEM. There are no significant differences among the groups.

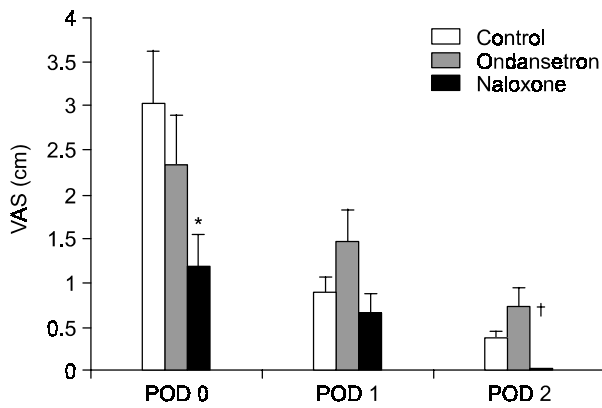


Fig. 3. VAS (visual analogue scale) scores for sedation on POD 0, 1, and 2. Values are mean  $\pm$  SEM. \*:  $P < 0.05$  vs control group, †:  $P < 0.05$  vs ondansetron group.

이 7명이었다. 가려움이나 호흡 억제는 한 예도 발생하지 않았다.

### 고 찰

IV-PCA의 가장 흔한 부작용인 구역 및 구토를 방지하기 위하여 최근에는 PCA에 여러 가지 항구토제를 첨가하여 동시에 주입하는 방법이 사용되고 있다. 항구토제로 ondansetron, metoclopramide, promethazine 등이 사용되지만 효과는 다양하게 보고되고 있으며, droperidol을 병용한 경우는 항구토 효과는 우수하지만 진정 작용이 용량에 비례하여 나타나므로 PCA에 혼합하여 사용 시는 그 위험도가 더 증가할 수 있어 사용에 제한이 있다.<sup>1,4,10)</sup>

술 후 구역, 구토를 일으키는 원인은 다양하므로 본 연구에서는 주로 아편양 제제에 의한 구역, 구토의 유발을 보기

위하여 술 후 구역, 구토가 심한 과거력이 있었던 환자나 평소 멀미를 하는 환자를 제외하였고, 술 전 불안 해소를 위해 midazolam을 정주하였으며 짧은 수술 시간 환자를 대상으로 하였다. Fentanyl을 이용한 IV-PCA에 ondansetron을 첨가하여 지속 정주한 보고는 아직까지 없으나, Kovac 등은<sup>11,12)</sup> ondansetron 4 mg 정주가 부인과 수술 후 구역, 구토의 예방에 적절하다고 보고하였고, Scuderi 등도<sup>13,14)</sup> 외래 환자의 술 후 구역, 구토를 치료하는데 4 mg의 ondansetron은 효과적인 용량이라고 보고하였다. 이러한 연구들을 배경으로 본 연구에서는 PCA 시작 시 loading dose로 4 mg을 선택하였고, 4 mg은 PCA에 혼합하여 2일간 지속 정주하였다. 다른 연구들에 비해<sup>1)</sup> 대조군의 구토 빈도가 낮고, 구역의 VAS 값이 낮았지만 ondansetron을 병용한 환자에서는 대조 군과의 차이를 보이지 않은데 반해 naloxone 정주군은 구역에 대한 VAS 값이 수술 당일과 술 후 1일 째 대조 군과의 유의한 차이를 보였고, 통계적으로 의의는 없었지만 구토의 빈도(3.3%)가 낮아 구역, 구토 예방에는 ondansetron보다는 naloxone 지속 정주가 효과적임을 알 수 있었다. 술 후 어떤 환자에서도 과다한 진정이나 호흡 억제 등의 부작용이 관찰되지는 않았지만 naloxone 병용은 진통 효과 감소 없이 진정 작용도 줄여 특히 상기도 폐쇄의 위험이 있거나 심호흡이나 가래 배출 등의 각성이 요구되는 환자에게는 더욱 유용한 약물로서 사용될 수 있으며 ondansetron의 단점인 비용 부담을 줄여 줄 수 있는 잇점이 있다.

Naloxone은 아편양 수용체 순수 길항제로서 구역, 구토, 가려움, 뇨저류, 호흡 억제 등과 같은 아편양 제제의 부작용을 길항하는데 사용된다.<sup>6)</sup> Naloxone이 진통 작용에 미치는 영향은 고용량 사용 시는 진통 효과를 역전시키거나 통각 과민을 일으키지만, 소량 사용 시는 진통 효과를 나타낸다.<sup>15,16)</sup> 소량의 naloxone이 진통 효과를 나타내는 기전은 정

확히 밝혀져 있지는 않지만, endorphine 분비 촉진이나 진통 작용과 관계 없는 수용체로부터의 endorphine의 해리<sup>15)</sup> 혹은 enkephalin 분비를 조절하는 음성 되먹임 작용을 방해하여 enkephalin 분비를 증가시키는 기전<sup>17)</sup> 등으로 설명한다. Gan 등은<sup>7)</sup> 전자궁 적출술 후 morphine을 이용한 IV-PCA에 naloxone 0.25µg/kg/h를 정주하여 구역, 구토 및 소양증을 줄이고 morphine 요구량을 감소시킬 수 있음을 보고하였으며, 구분너 등은<sup>18)</sup> fentanyl 1,000µg을 이용한 IV-PCA에 naloxone 0.8 mg을 혼합 정주하여 진통 효과에서 대조 군과 차이를 보이지 않음을 관찰하였다. 본 연구에서는 Gan 등과<sup>7)</sup> 구분너 등이<sup>18)</sup> 주입한 naloxone양의 절반에 해당하는 용량을 지속 정주하였고, 그 결과 진통 효과는 대조 군과의 차이를 보이지 않으면서 구역, 구토 및 진정의 감소를 보였다. 위의 보고들에서는<sup>7,18)</sup> naloxone 초회량 주입을 하지 않았으나, 본 연구에서는 naloxone 0.04 mg을 IV-PCA 연결과 동시에 주입하여 아편양 제제로 인한 부작용 감소에 필요한 혈중 농도에 빨리 도달하여 적정 농도를 유지할 수 있었을 것으로 생각되며 이로 인해 적은 용량의 naloxone 지속 주입으로도 구역 및 구토를 효과적으로 감소시켰을 것으로 생각된다. 또한 모든 환자의 구토는 수술 당일 24시간 이내 나타났고, 구역의 VAS값도 수술 당일이 가장 높고 이후 감소한 점 등을 고려할 때 구역, 구토 예방은 수술 당일이 가장 중요하며, 진통 효과를 감소시키지 않는 naloxone 초회량 정주는 수술 당일의 구역, 구토 예방에 효과적인 것으로 사료된다. 진통 효과에서는 수술 시간이 짧고 범위가 적어 대부분 환자의 통증 점수가 3점 내외로 통증 정도가 심하지 않아 통증의 차이를 뚜렷하게 비교하기 어려웠을 수도 있다는 연구의 제한이 있다. 한편 Gowan 등은<sup>19)</sup> 흉곽 절개술시 0.1 mg/kg의 morphine을 경막외로 투여한 환자에서 naloxone을 0.4-4.0µg/kg/h 지속 정주 시 통증이 증가함을 보고한데 반해 윤희동은<sup>20)</sup> 전자궁 적출술 환자에서 morphine 정주와 병용한 naloxone 0.5µg/kg/h 지속 정주는 진통 작용에는 영향을 주지 않는 결과를 보고하였다. 이와 같이 naloxone 주입량은 naloxone과 아편양 제제의 투여 경로와 방법, 아편양 제제의 주입량과 속도, 수술 종류에 따라 다양하게 나타날 수 있으므로 주입량을 결정하는 일은 쉽지 않으며 이를 위해서는 앞으로의 다양한 환자들을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 사용한 ondansetron의 용량을 증량하여 사용 시 진통과 진정 작용에는 영향 없이 구역, 구토의 빈도를 줄여줄 수 있을 것으로 생각되나 앞으로의 연구가 필요할 것이며, 환자에게 가중되는 경제적인 부담도 함께 고려되어야 할 것이다.

본 연구를 통하여 요추 후궁 절제술을 시행 받는 환자에서 fentanyl을 사용한 IV-PCA에 소량의 naloxone 지속 정주는 진통 효과는 유지시키면서 구역, 구토, 진정 작용을 효

과적으로 감소시킬 수 있음을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Tramer MR, Walder B: Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 1999; 88: 1354-61.
2. Dresner M, Dean S, Lumb A, Bellamy M: High dose ondansetron regimen vs droperidol for morphine patient controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1998; 81: 384-6.
3. Roberts CJ, Millar JM, Goat VA: The anti-emetic effectiveness of droperidol during morphine patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1995; 50: 559-62.
4. Walder AD, Aitkenhead AR: Anti-emetic efficacy of metoclopramide when included in a patient-controlled analgesia infusion. *Anaesthesia* 1994; 49: 804-6.
5. Alexander R, Lovell AT, Seingry D, Jones RM: Comparison of ondansetron and droperidol in reducing post-operative nausea and vomiting associated with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1995; 50: 1086-8.
6. Johnson A, Bengtsson M, Lofstrom JB, Rane A, Wahlstrom A: Influence of postoperative naloxone infusion on respiration and pain relief after intrathecal morphine. *Reg Anesth* 1988; 13: 146-51.
7. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R: Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997; 87: 1075-81.
8. Provataris J, Greenwald PW, Coffey J, Bijur P, Gallagher EJ: Low dose naloxone does not improve nausea and pruritus associated with bolus IV morphine administration. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 470.
9. Cepeda MS, Africano JM, Manrique AM, Fragoso W, Carr DB: The combination of low dose of naloxone and morphine PCA does not decrease opioid requirements in the postoperative period. *Pain* 2002; 96: 73-9.
10. Silverman DG, Freilich J, Sevarino FB, Paige D, Preble L, O'Connor TZ: Influence of promethazine on symptom-therapy scores for nausea during patient-controlled analgesia with morphine. *Anesth Analg* 1992; 74: 735-8.
11. Kovac A, McKenzie R, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al: Prophylactic intravenous ondansetron in female outpatients undergoing gynaecological surgery. A multicentre dose-comparison study. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9(Suppl 6): 37-47.
12. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al: Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993; 78: 21-8.
13. Scuderi P, Wetchler B, Sung Y-F, Mingus M, DuPen S, Claybon L, et al: Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993; 78: 15-20.

14. DuPen S, Scuderi P, Wetchler B, Sung Y-F, Mingus M, Claybon L, et al: Ondansetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in ambulatory outpatients. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9[Suppl 6]: 55-62.
  15. Levine JD, Gordon NC: Method of administration determines the effect of naloxone on pain. *Brain Res* 1986; 365: 377-8.
  16. Levine JD, Gordon NC, Fields HL: Naloxone dose dependently produces analgesia and hyperalgesia in postoperative pain. *Nature* 1979; 278: 740-1.
  17. Ueda H, Fukushima N, Kitao T, Ge M, Takagi H: Low doses of naloxone produce analgesia in the mouse brain by blocking presynaptic autoinhibition of enkephalin release. *Neuroscience Letters* 1986; 65: 247-52.
  18. 구분녀, 길혜금, 김원옥, 김미경: Fentanyl을 이용한 정주용 자가통증 조절 시 저용량 Naloxone의 효과에 대한 비교 연구. *대한마취과학회지* 2001; 41: 190-4.
  19. Gowan JD, Hurtig JB, Fraser RA, Torbicki E, Kitts J: Naloxone infusion after prophylactic epidural morphine: effects on incidence of postoperative side effects and quality of analgesia. *Can J Anaesth* 1998; 35: 143-8.
  20. 윤희동: 자궁적출술 후 정맥 내 자가통증조절 시 저용량의 Naloxone 이 술 후 진통효과와 부작용에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 2001; 41: 720-6.
-