

Clonidine과 Meperidine의 마취후 전율에 대한 약물학적 예방효과: 메타분석(Meta-analysis)

아주대학교 의과대학 마취과학교실, *연세대학교 의과대학 마취과학교실

민상기 · 김원옥* · 남용택* · 한상건 · 이성중 · 이영석

= Abstract =

Pharmacological Prevention of Post-Anesthetic Shivering: Clonidine Vs Meperidine; A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials

Sang-Kee Min, M.D., Won-Oak Kim, M.D.* , Yong-Taek Nam, M.D.*
Sang-Gun Han, M.D., Sung-Jung Lee, M.D. and Young-Seok Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Ajou University School of Medicine, Suwon;

*Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Post-operative shivering is one of the potential complications for any surgical patient. Its incidence varies from 5% to 65%, and many preventive and treatment modalities have been reported. For the effective prevention of post-anesthetic shivering by using intravenous clonidine or meperidine, randomized controlled studies were reviewed. The overall incidence of shivering after clonidine or meperidine administration, and the anti-shivering effect of clonidine and meperidine were evaluated.

Methods: DATA SOURCES: Medline search from 1978 to March 1998. DATA SELECTION: We selected studies that had investigated the preventive anti-shivering effect of intravenous clonidine or meperidine by randomized controlled trials. Ten clinical trials were evaluated.

Results: The pooled odd ratio of the patients who received clonidine was 0.32 (95% confidence interval, 0.22 ~ 0.47) and it seemed to be effective. But these studies showed little evidence of significant homogeneity ($P=0.01$). In the subgroup analysis, the pooled odd ratio of group A (early administration or intra-operative infusion group) was 0.47 (95% CI 0.31 ~ 0.72) evidenced effectiveness but failed to prove homogeneity ($P=0.047$). But group B (the late intra-operative administration group) had a pooled odd ratio of 0.10 (95% CI 0.05 ~ 0.22) and showed homogeneity ($P=0.98$). In meperidine trials, the pooled odd ratio was 0.20 (95% CI 0.07 ~ 0.55).

Conclusion: We present quantitative evidence based on a meta-analysis of pooled effect size from randomized trials that clonidine is more beneficial for the prevention of post-anesthetic shivering and more effective than meperidine when it is administrated during later period of surgery. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 63~72)

Key Words: Analgesics: meperidine. Statistics: meta-analysis. Sympathetic nervous system: clonidine. Temperature: shivering; postanesthetic.

논문접수일 : 1999년 3월 19일

책임저자 : 민상기, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지, 아주대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 442-721

Tel: 0331-219-5572, Fax: 0331-219-5579, E-mail: anesmin@madang.ajou.ac.kr

본 논문은 1998년 한일마취과학춘계심포지움 발표 논문임.

서 론

마취후 전율(post-anesthetic shivering)은 수술을 받은 환자에게 발생할 수 있는 혼한 합병증이다. 보고에 따라 차이는 있지만, 전신마취후 5~65%에서 발생한다고 한다.¹⁾ 전신마취증 회복기에 발생하는 전율은 주로 무의식적인 근육의 운동성으로 나타나며, 마취증 회복기에 있는 환자에게 불편함과 통증의 증가를 유발하는 점 이외에도, 동반된 저체온증으로 인한 순환 catecholamine 증가와 술후 심근 허혈의 빈도가 증가한다. 따라서 산소소모량과 이산화탄소의 생성 증가로²⁾ 인하여 관상동맥질환이나 심부전증 환자에게는 치명적인 합병증을 유발할 가능성이 높다.³⁾

마취후 전율을 예방할 수 있는 방법으로는, 마취 중 체온 감소를 방지하기 위해서 물리적인 방법으로 능동적인 가온을 하거나, 마취전이나 마취중에 약물을 투여하는 여러 가지 예방법이 보고되고 있다. 약물학적 예방법 중 clonidine과 meperidine은 비교적 효과적으로 마취후 전율을 예방하고, 전율 발생시 이에 대한 치료제로도 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 마취후 전율과 같은 체온조절에는 여러 종류의 신경전달물질과 신경수용체가 관여하여, 전율, 혈관수축 그리고 발한 등의 생리작용에 관여하는 것으로 알려져 있다. 중추성 α_2 -아드레날린성 길항제인 clonidine은 isoflurane, enflurane, halothane⁴⁾ 그리고 propofol 마취시에 마취후 전율의 발생 빈도를 감소시킨다.⁵⁾ Clonidine은 혈관수축역치(vasoconstriction threshold)와 전율역치(shivering threshold)를 감소시켜, 전율을 감소시킨다.⁶⁾ 한편 마약성 μ -수용체와 κ -수용체에 친화력이 있는 meperidine를 투여하면 혈관수축역치가 감소하며, 전율역치는 더 많이 감소하며,⁶⁾ 전율의 발생이 감소한다.⁷⁾

그러나 clonidine의 마취후 전율에 대한 결과들은 상반되는 경우가 있다. Quintin 등에 의하면, clonidine은 전율의 발생빈도, 식도체온의 증가에 영향을 주지 못한다고 보고하였다.⁸⁾ 다른 연구에서도 clonidine의 투여가 전율의 발생빈도에 영향을 주지 못한다는 결론의 연구도 찾아 볼 수 있다.^{9,10)} 그리고 clonidine 투여후 전율의 예방효과도 보고자에 따라서 차이가 많다.

따라서 저자들은, 체계적으로 검색(systematic search)을 이용하여 무작위성(randomized), 대조군(controlled) 실험 연구들을 검색하고, 이들 논문을 대상으로 양적 분석(quantitative review)을 통한 메타분석을 시행하여, 다음과 같은 사항을 알아보고자 하였다; 첫째, 전신마취후 발생하는 전율에 대한 clonidine의 예방효과를 알아보고, meperidine의 약물학적 예방 효과와 비교한다. 둘째, clonidine의 정주 용량과 정주 방법에 따른 효과의 차이를 분석한다.

대상 및 방법

체계적 검색과 자료선정(Systematic search and data selection)

1975년 3월부터 1998년 3월까지의 Medline database에서, 검색어(anesthesia, shivering, thermoregulation, clonidine, meperidine)를 통하여 검색된 논문들과, 이들의 참고문헌, 그리고 종설(review article)에 언급된 논문을 선택하였으며, 전신마취후 전율을 약물학적인 방법으로 예방을 위하여 clonidine이나 meperidine을 투여한 무작위성 대조군 연구(randomized controlled trial: RCT)로서, 위약(placebo)을 사용하거나 투약을 하지 않는 대조군과 치료군을 비교하고, 전율의 발생 유무를 양분법(dichotomous form)으로 표시한 연구를 대상으로 하였다. 그러나 출판되지 않은 연구, 요약문만 있는 연구, 위약법(placebo) 또는 대조군을 통한 실험군과 명확한 비교를 하지 않은 연구 그리고 개심술, 부위마취를 대상으로 한 연구들은 분석에서 제외하였다.

RCT로 간주될 수 있는 논문들을 저자들이 모두 읽어보고, RCT로서의 타당성, 방법론적 유효성, 무작위, 맹검법 등에 대한 적정성을 의논하고, 선택여부를 저자 모두의 동의하에 결정하였다.

자료 추출(Data extraction)

각 연구에서 환자, 수술종류, clonidine 혹은 meperidine의 용량 및 투여방법, 연구 목적, 전율 평가방법, 대조군과 치료군의 전율 발생률을 통한 약물의 예방효과 등의 자료를 추출하였다.

추출자료의 질적 분석(Qualitative analysis)

투여한 약물 효과의 일관성과 데이터의 동질성

(homogeneity)을 조사하기 위하여 대조군에 대한 약물투여군에서의 발생률(event rates)을 L'Abbe등의 방법으로 그래프로 표시하였다.¹¹⁾ 이 그림에서 등가선(line of equality) 위쪽과 대조군 축 사이에 위치하는 연구는 일관적인 효과가 있고 상대적 동질성(relative homogeneity)이 있음을 의미하며, 등가선에 위치하는 연구는 약물의 효과가 없고, 등가선 하부에 위치하는 연구는 약물 투여로 오히려 발생률이 증가한 연구이다.

추출자료의 양적 분석(Quantitative analysis)

대조군과 치료군의 환자들에서 전율이 발생하지 않았을 경우, 약물의 예방효과가 있는 것으로 정의하였으며, 전율의 강도(severity)는 비교하지 않았다.

대조군과 치료군에서의 발생률, trial size에 의한 각 군의 가중 발생률을 그룹별로 비교하였다. 각 연구는 모수효과 형식(fixed-effects model)으로 간주하여, 상대위험도(relative risk : RR)를 로그값으로 계산하고, 각 연구들의 상대위험도를 병합한 common relative risk를 계산하여 95% 유의수준에서 상한/하한값(CI, confidence interval)을 표시하고 상대위험도의 감소율을 계산하였다.

각 연구에서 대조군에 대한 투여군에서의 승산비(odd ratio : OR)는 Peto's method를 사용하여 로그값으로 병합하여 유효크기(effect size)를 나타내었다. 연구별 승산비와 전체 승산비(pooled odd ratio)를 계산하고, 모수효과형식을 사용하여, 유의수준에서 상한/하한값을 표시하였다. 승산비가 1.0보다 작은 경우 효과가 의미있는 것으로 간주하여 약물의 효과를 비교하며, 승산비의 감소율을 계산하였다.

두 개 이상의 연구를 병합하여 분석할 경우에는, 반드시 전형적인 동질성 검정(Q Cochran test)을 시행하고 heterogeneity Chi²를 계산한 후, $P > 0.05$ 일 경우에 동질성이 있는 것으로 간주하였다. 만일 동질성을 입증하는데 실패할 경우에는, 비록 치료 효과가 있는 결론이 얻어지더라도, 의미가 없는 것으로 간주하며, 논문의 특성에 따라 아래와 같은 아집단 분석(subgroup analysis)을 시행하였다.

아집단 분석(Subgroup analysis)

전체 연구들을 병합하여 분석한 결과, 연구들의 동질성을 입증하는데 실패할 경우, 연구의 특성에

따라 분류하여 아집단 분석을 시행하였다. 본 연구에서와 같이 clonidine을 예방적으로 투여한 논문들을 병합하고 동질성 검정시 $P < 0.05$ 일 경우에는, clonidine의 투여 방법과 시기에 따라서 두 개의 군으로 나누어서, 수술전반기나 마취유도후, 혹은 수술 중에 약물을 투여한 연구들을 A군(early administration or intraoperative infusion group), 수술종료 혹은 발관전후에 약물을 투여한 연구들을 B군(late-intraoperative administration group)으로 분류하여 이를 연구들의 상대위험도와 승산비를 병합하여 비교하였다.

결 과

마취후 전율을 예방하기 위하여 clonidine 혹은 meperidine을 투여한 10개의 무작위 대조군 연구들이 검토되었으며, 개심술(open heart surgery)과 부위마취를 받은 환자를 대상으로 연구된 두 편의 논문은 제외하고, 대조군이 없이 두 약물의 효과를 비교한 한 편의 논문을 제외하고, 총 7편의 논문이 선택되었다. 이 중 한 논문에서는 세 종류의 연구가 동시에 시행되어서, trial size는 10이었으며, 총 553명의 성인 환자가 대상이 되었다. 이 논문들은 사지 수술, 개복술, 갑상선절제술, 이비인후과 수술 그리고 디스크 등의 수술을 받는 환자를 대상으로 isoflurane, fentanyl, alfentanil 그리고 propofol 등으로 마취유지를 하였으며 마취후 발생할 수 있는 전율을 예방할 목적으로 clonidine과 meperidine을 투여한 연구들이었다(Table 1).

연구들의 상대적 동일성을 알아보기 위한 질적 분석(qualitative analysis)을 위하여 대조군과 치료군의 기준발생률(baseline event rate)을 도식화한 결과, 한 연구를 제외한 모든 연구들이 등가선 상부에 있음을 볼 때 비교적 일관적인 효과가 있다고 할 수 있었다(Fig. 1).

각 연구들의 전율 발생률, 가중 발생률은 Table 2와 같다. Clonidine을 투여한 전체 연구들에서의 전율 발생률은 대조군 49%, 치료군 17%이었으며 가중 발생률은 대조군 62%, 치료군 38%이었다. Meperidine을 투여한 연구들에서는 대조군이 48%, 치료군 13%이고, 가중 발생률은 대조군 49%, 치료군 14%이었다. 따라서 전율 발생률의 감소는 clonidine을 투여한 연구에서는 24%이었다. Meperidine을 투여한

Table 1. Type of Surgery, Maintenance Anesthetics, Mode of Drug Administration of Each Trials for the Prevention of Post-anesthetic Shivering

Reference	Type of surgery	Maintenance anesthetics	Drug administration		
			Drug	Time	Dosage (duration)
4)	Extremity	Isoflurane/ Alfentanil	Clonidine	After induction	2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 min)
8)	Abdomen	Fentanyl	Clonidine	During surgery	5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (3 hr)
12)	Extremity	Isoflurane/ Fentanyl	Clonidine	Before induction	150 μg
13)	Thyroid	Isoflurane	Clonidine	End of surgery	2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (20 min)
14)	ENT	Isoflurane	Clonidine	Before extubation	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$
15)	Disc	Isoflurane	Clonidine	End of surgery	2 $\mu\text{g}/\text{kg}$
5)	ENT	Isoflurane	Clonidine	End of surgery	1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
14)	ENT	Propofol	Clonidine	Before extubation	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$
15)	Disc	Isoflurane	Meperidine	End of surgery	0.3 mg/kg
5)	ENT	Isoflurane	Meperidine	End of surgery	0.5 mg/kg

* ENT: Ear, nose and throat.

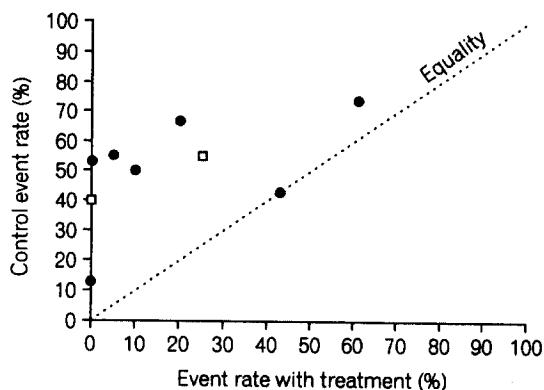


Fig. 1. Shivering event rates of clonidine and meperidine. Dotted line indicates the 'equality' of each event. Black circle indicates clonidine and white square indicates meperidine.

연구에서는 대조군에 비해 전율이 35%의 감소를 보였다. 전체 발생률의 감소만으로 볼 경우에는 meperidine을 투여한 연구들에서 전율 발생이 더 많이 감소하였다.

Clonidine을 투여한 8개 trial들의 결과를 병합한 결과 상대위험률과 승산비 모두 치료효과가 있었으나, Q Cochran test 결과 연구들간 동질성을 입증할 수 없었다(heterogeneity $\chi^2=19$, $P=0.0083$). 따라서 이

Table 2. Incidence of Absence of Shivering and Weighted Incidence of Each Trial and Combined Trials for the Prevention of Post-anesthetic Shivering

Drug	Reference	Incidence of shivering (Weighted-incidence)	
		With placebo	With drug
Clonidine	4)	74%	61%
	8)	43%	43%
	12)	67%	20%
	13)	50%	10%
	14)	54%	0%
	15)	55%	5%
	5)	40%	0%
	14)	13%	0%
		49% (62)	17% (38)
Meperidine	15)	55%	25%
	5)	40%	0%
		48% (49)	13% (14)

들 연구들을 clonidine을 투여한 시기와 방법에 따라 두 개의 아집단(subgroup)으로 나누어 분석하였다.

각 군의 trial들의 상대위험도와 승산비는 Table 3과 같다. 각 연구들의 승산비를 그림으로 표시하면 Fig. 2와 같다. X축은 승산비를 로그값으로 표시하고

Table 3. Baseline Risk, Relative Risk and Odd Ratio of Each Trial for the Prevention of Post-anesthetic Shivering

Drug	Subgroup (reference)	Absence of shivering*		Relative risk (95% CI)	Odd ratio (95% CI)
		With placebo	With drug		
Clonidine	A (4)	103/140	85/140	0.8 (0.7~1.0)	0.6 (0.3~0.9)
	(8)	6/14	6/14	1.0 (0.4~2.3)	1.0 (0.2~4.4)
	(12)	20/30	6/30	0.3 (0.1~0.6)	0.2 (0.1~0.4)
				0.8 (0.7~0.9) [†]	0.5 (0.3~0.7) [†]
	B(13)	5/10	1/10	0.2 (0.0~1.4)	0.2 (0.0~1.1)
	(14)	8/15	0/15	0.03 (0.0~1.5)	0.1 (0.0~0.3)
	(15)	11/20	1/20	0.1 (0.0~0.6)	0.1 (0.0~0.4)
	(5)	6/15	0/15	0.04 (0.0~2.0)	0.1 (0.0~0.5)
	(14)	2/15	0/15	0.1 (0.0~6.5)	0.1 (0.0~2.1)
				0.1 (0.0~0.4) [†]	0.1 (0.0~0.2) [†]
				0.77 (0.7~0.9) [†]	0.3 (0.2~0.5) [†]
Meperidine	(15)	11/20	5/20	0.5 (0.2~1.0)	0.3 (0.1~1.0)
	(5)	6/15	0/15	0.04 (0.0~2.0)	0.1 (0.0~0.5)
				0.4 (0.2~1.0) [†]	0.2 (0.1~0.5) [†]

CI: Confidence interval. Subgroup A is the early administration or intraoperative infusion group. Subgroup B is the late-intraoperative administration group. *: Absence of shivering is expressed as the number of patient who developed shivering divided by total number of patient. [†]: pooled effector-size of each group.

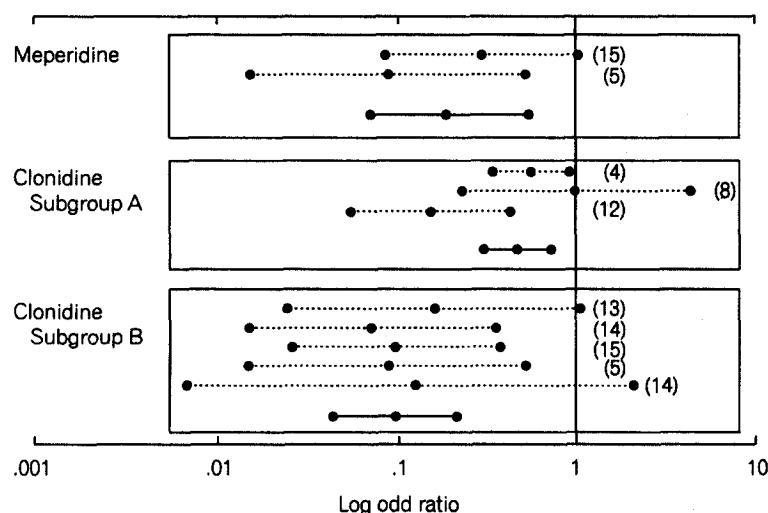


Fig. 2. Meta-analysis of randomized trials comparing incidence of post-anesthetic shivering with clonidine or meperidine. The odds ratios (OR) are plotted on the X-axis on a logarithmic scale. Horizontal line of each trial means the odd ratio with the 95% confidence intervals. The dotted line represents the OR of each trial. The solid line represents the pooled OR of each group. The parenthesis indicates the reference number.

수평 점선은 각 연구들의 승산비를 나타내며, 수평 실선은 각 군의 병합승산비를 95% 유의수준으로 표시한 것이다. X축의 일정값(OR=1) 좌측에 위치하는 연구는 약물의 효과가 있는 것을 의미하며, 우측에 위치하는 연구는 효과가 없음을 의미한다. 아집단을 병합한 결과, A군(early administration or intraoperative infusion group)에서는 위험률이 21% 감소하였고(common relative risk=0.795), 승산비는 53% 감소하여(common odd ratio=0.467), 약물의 투여가 의미있는 효과가 있다고 할 수 있지만, 역시 동질성을 입증할 수 없었다(heterogeneity chi²=6.1, P=0.047). B군(late intra-operative administration group)에서는 위험률이 88% 감소하였고(common relative risk=0.125), 승산비는 90% 감소하여(common odd ratio=0.1), 약물의 투여가 의미있는 효과가 있었으며, 동질성을 입증할 수 있었다(heterogeneity chi²=0.48, P=0.98).

Meperidine을 투여한 2개의 trial의 결과를 병합한 결과 위험률이 58% 감소하였고(common relative risk=0.42), 승산비는 80% 감소하여(common odd ratio=0.198), 약물의 투여가 의미있는 효과가 있다고 할 수 있었으며, 연구들의 동질성을 입증할 수 있었다(heterogeneity chi²=1.18, P=0.28).

고 찰

본 연구에서는 마취후 전율을 예방하기 위해서 clonidine 혹은 meperidine을 투여한 10개의 무작위성 대조군 실험 연구들에 대해 메타분석을 시행한 결과, 전율의 가중 발생률은 대조군에서는 64%, 치료군에서는 35%이었다. 전율 예방을 목적으로 clonidine을 투여하면 승산비가 0.32이며, 수술 후반기에 clonidine을 투여하면 승산비는 0.1이다. 따라서 수술 전반부나 수술도중에 clonidine을 정주하거나 지속적 정주를 하는 방법보다 수술 말기에 적은 용량의 clonidine을 투여하는 것이 효과적이라고 할 수 있으며, 같은 시기에 투여할 경우에는 clonidine이 meperidine을 투여한 경우(승산비=0.2)보다 효과적이라고 할 수 있었다.

본 연구에 대상이 된 논문들은 여러 종류의 수술을 받는 환자에게 흡입마취제, 마약제, 정맥마취제를 이용하여 마취를 하고, 여러 방법으로 clonidine이나 meperidine을 여러 용량으로 투여하여 마취후 전율의

발생을 예방하고자 했던 연구들이었다. 그러나 이런 유사성이 있음에도 불구하고 대상환자, 수술종류, 마취제, 약제의 투여시기 및 방법들은 서로 달랐다. 특히 clonidine의 투여가 효과가 없었다고 보고한 논문도 있었다. 이렇듯 서로 상반된 결과나 유사하지만 차이가 나는 결과의 논문들은 메타분석을 이용하면 체계적이고 객관적인 방법을 통한 종합된 연구결과를 얻을 수 있다.¹⁶⁾ 일단 각 연구에서는 대조군과 치료군과의 비교를 통해서, 무작위법으로 실험을 하고, 양군의 조건이나 실험대상에서 의미있는 차이가 없음을 검정한 후 실험 결과를 제시하므로, 각 연구들간의 차이점은 메타분석의 최종적인 결론에는 큰 영향을 주지 못한다.¹⁷⁾ 즉 메타분석은 각 연구내 인자와 연구간 인자에 대한 분석을 통하여 결과를 산출하므로, 일반적으로 무작위로 임상에서 어떤 상황의 발생을 예측할 경우, 그 약제의 효과를 산술적으로 표시하여, 객관적으로 기대 효과를 예측할 수 있는 통계학적 지표를 제공해 준다. 그리고 일반적인 발생률(incidence)만을 가지고 약물의 효과를 비교할 경우에는 그 연구의 대상이 되는 환자 수와 대조군의 기본적인 발생률을 무시하게 되기 쉽지만, 상대 위험률과 승산비를 통해 비교할 경우에는 대조군에서의 발생률과 대상 환자 수에 대한 가중치(weighted value)를 계산하여 비교하고, 상한/하한값을 구할 수 있으므로 절대적 비교를 할 수 있는 수치를 구할 수가 있다.¹⁸⁾ 본 연구에서도, Delaunay등의 연구와¹³⁾ Horn등의 연구를⁵⁾ 비교해 보면, 마취후 전율의 발생이 모두 40%씩 감소하였으나, 승산비는 서로 다르게 나타나고 있다. 그 이유는 후자의 논문의 경우, 환자 수(sample size)가 더 많기 때문에 승산비가 더 감소되어 나타나며, 상한/하한값을 비교해도 전자의 경우에는 승산비의 상한값이 1보다 크므로 일단 약물의 효과를 의심할 수 있는 근거를 제공해 준다. 이는 승산비를 계산하는 과정을 보면 쉽게 알 수 있다. 대조군과 치료군에서 2×2 분할표를 기준으로, 치료군에서의 사건수와 전체 사건수를 기준으로 그 승산비를 구한 후 이를 효과크기를 병합하므로 합병 로그 승산비를 구하게 된다.

한편 메타분석에서는 여러 종류의 효과크기를 사용한다. 연속 반응변수의 경우에는 d (difference)를 사용하며,^{19,20)} 2×2 분할표 자료에서는 비율차(rate difference), 상대위험도(relative risk) 그리고 본 연구

에서와 같이 승산비가 많이 사용된다.

그러나 이런 메타분석의 단점으로는 출판 편견(publication-bias)과 책상서랍효과(drawer-effect)가 있다.²⁰⁾ 대개 현재 양성의 결과로 알려져 있는 연구들과 상반된 결과의 논문은 논문을 출판하는 사람에 의해서 거부되어 그냥 서랍 속에 남게 되는 경우가 있을 수 있으며, 논문을 심사하는 편집위원도 반대의 결과를 가진 논문을 출판하는데 편견을 갖기 쉽기 때문이다. 이런 편견이 있을 경우에는 약물의 효과가 실제의 경우보다 크게 나온다.²¹⁾ 따라서 진정한 의미의 메타분석을 위해서는 출판되지 않은 논문, 반대의 결과를 가진 많은 논문들도 포함해서 분석을 한다면 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것이다.

마취후 전율에 영향을 주는 인자들로는, 환자의 연령, 성별 및 월경주기, 마취전처치, 흡입마취제, propofol 그리고 자발호흡 등을 들 수 있다.^{1,24,26)} 전신마취시 사용되는 여러 종류의 마취제들은 혈관확장작용들이 있는 것이 많다. 따라서 이들 약제를 투여하면 피하조직의 혈류가 증가되어 심부에서 말초조직으로 열의 재분포가 일어난다.^{1,26)} 그러므로 피부에서 열손실이 증가한다. 한편 마취제는 약물의 용량에 비례하여 혈관수축역치와 전율역치를 감소시키며 체온증추도 억제하여 열손실은 더욱 증가한다. 마취에서 회복되면서 정상 전율역치가 회복되어 전율이 갑자기 발생하게 된다. 즉 마취후 전율은 수술 중 저체온에 대한 열조절의 보상현상이라고 할 수 있다. 이런 마취후 전율을 예방하기 위해서 효과적으로 사용할 수 있는 약물로는, clonidine, meperidine, physostigmine,⁵⁾ prostaglandin E₁을²⁶⁾ 투여하거나 anti-cholinergics²⁸⁾ 또는 dexmedetomidine²⁹⁾ 전처치를 하거나, 수술전에 amino acid를 지속적으로 정주하는 방법들이²⁸⁾ 보고되어 있다.

중추성 α_2 -아드레날린성 길항제인 clonidine은, isoflurane, enflurane, halothane 그리고 propofol 마취시에 마취후 전율의 발생 빈도를 감소시킨다.^{13~15)} 혈관수축역치와 전율역치를 감소시키며⁶⁾ 전율을 억제하여 결과적으로 산소소모량, 이산화탄소소모량, 분시호흡량이 감소한다.¹³⁾ 한편 clonidine은 중추성과 말초성 효과를 나타내며, 항전율 효과는 이 두 가지 작용에 의해 설명될 수도 있다.³⁰⁾ Clonidine은 말초성 α_2 와 α_1 -아드레날린성 수용체를 자극하므로 피하조직에서 혈관수축을 유발한다.³¹⁾ 그러나 혈관수축이 일어나

면 체표온도가 감소하게 되므로, 피하조직의 냉수용체(cold thermoreceptor)가 자극되어 결과적으로는 전율을 더 악화시키게 된다. 따라서 clonidine의 말초성 효과는 clonidine의 항전율 작용을 설명하는데 적절하지 못하다. 이와는 반대로 clonidine은 척추에서 구심성 체온 신호(afferent thermal signal)의 전달을 억제하고, 전율의 중추성 체온조절 역치(central thermoregulatory threshold)를 감소시키거나, 전율에 관여하는 원심성 경로(efferent pathway)를 억제한다고 할 수 있다. Clonidine을 투여하면 전율의 강도가 완화되거나 전율이 없어지고 이런 반응 자체는 전율에 대한 중추성 역치가 재조정된다고 추측할 수 있으며, norepinephrine을 중추신경계에 투여하면 심부체온(core temperature)이 감소하는 현상과 α_2 -아드레날린성 수용체가 시상하부에 많이 존재한다는 점등은 clonidine의 중추성 효과가 체온조절에 더 많은 영향을 준다고 추측할 수 있다.^{30,32)} 이러한 clonidine의 중추성 작용에 대한 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

본 연구의 분석대상이 되었던 최근 두 개의 논문에서는, clonidine 5 mcg/kg을 지속적으로 정주한 결과 마취후 전율을 예방하는데 실패하였다. 마취후 전율은 대개 회복단계 초기에 발생하였다가 대개 30분 이내에 소실되기 때문에 clonidine을 지속적으로 정주하는 것은 적절하지 못하며, 특히 이런 기간 내에 저농도의 정주로는 clonidine의 최고 혈중농도에도 달하지 못할 수 있다. Clonidine의 terminal half-life는 10시간을 넘는다. 정주후 빠른 분포기(rapid distribution phase)를 지나서, 혈중 농도는 비교적 일정하게 높은 농도를 유지하며, 마취후 회복기 동안 전율을 예방하고 치료하는데 충분하다고 할 수 있다. 따라서 본 연구의 결과와 마찬가지로 수술이 종료되어 가거나 전율이 발생하기 직전 짧은 시간에 정주하는 것이 명확하고 신속하게 전율을 예방할 수 있다.

한편, meperidine은 다른 마약 길항제에 비하여 항전율 효과가 우수하므로 전율의 예방과 치료에 많이 사용되는 마약 길항제이다. Meperidine은 μ -수용체에 높은 친화력을 나타내며, κ 와 δ -수용체들에 대해서는 중등도의 친화력을 가진 마약수용체 길항제이다.³³⁾ 대부분의 연구들은 μ -수용체에 대한 친화력만을 가지고 있는 morphine과 fentanyl에 비하여 동량의 항진통효과를 나타내는 용량에서 meperidine의 항

전율효과가 더 크다고 보고되고 있다.^{34,35)} 그리고 κ -agonist/antagonist인 butarphanol을 fentanyl에 비하여 항전율 효과가 더 크다.³⁶⁾ 이런 점에서 미루어 볼 때, meperidine의 κ -수용체에 대한 효과 때문에 다른 마약진통제에 비하여 항전율 효과가 더 높다고 할 수 있다. Meperidine의 항전율 효과에 대한 자세한 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나, 여러 임상 연구결과를 살펴보면, meperidine은 혈관수축역치를 심하게 감소시키며, 발한역치는 약간 증가시킨다고 한다.³⁷⁾ 발한·혈관수축역치의 범위가 정상인 경우에는 0.3 이지만 고농도의 meperidine 사용시에는 2.1로 약 7 배 이상 증가시킨다.³⁷⁾ 이러한 체온조절의 손상 형태는 propofol과 흡입마취제와 비슷한 양상을 보이고 있으나 meperidine의 경우에는 혈관수축역치보다 전율역치를 두 배 정도 감소시킨다. Meperidine의 이러한 특이한 항전율효과는 약제의 진통작용을 통해서 기대할 수 있는 정도이상의 효과를 나타내고 있다.³⁷⁾ 즉 κ -수용체에 대한 기전에 의하여 설명할 수도 있다. 그러나 대부분의 κ -수용체는 척수에 존재한다. 한편 전율은 척수에 의하여 조절되고 있다고 할 수 있다.³⁸⁾ 따라서 meperidine의 특수한 항전율 효과는 척수에서 발생한다고 추측할 수 있고, 이런 효과는 대개 뇌에서 일어나는 기전에 의하여 설명되는 다른 약제와 달리, meperidine은 시상하부에서는 주로 μ -수용체에 의하며, 척수에서는 κ -수용체에 관여하여 항전율 효과를 나타낸다고 할 수 있다. 한편 meperidine의 부작용으로는 마취중 사용되는 다른 마약제와의 상호작용으로 인하여 호흡억제와 구역, 구토가 발생할 수 있다. 그러나 다른 마약질항제의 비해 탁월한 항전율 효과를 나타내는 meperidine을 clonidine과 비교할 때, 본 연구의 결과와 같이 임상적으로 사용되는 용량에서는 항전율을 예방하는 효과가 적다고 할 수 있다.

마취후 전율이 발생하였을 경우, 치료에 사용되는 다른 약물로는 morphine,³⁹⁾ nalbupine,⁴⁰⁾ methylphenidate,⁴¹⁾ nefopam hydrochloride,⁴²⁾ doxapram,⁴³⁾ 그리고 butarphanol tartrate 등이⁴⁴⁾ 효과가 있다고 보고되어 있기도 하다. 본 연구는, clonidine과 meperidine이 전율이 발생한 환자에게 투여시, 두 약제의 치료효과를 메타분석을 이용하여 비교하려고 하였지만, clonidine을 사용하여 대조군과 치료군을 비교한 논문은 하나밖에 없었으며, 그것도 대조군이 다른 약제를

투여한 연구였다. 한편 치료효과를 판정하는 시간이 clonidine의 경우에는 10분 미만인 경우가 많았으며, meperidine의 경우에는 15분 후에 효과를 판정하는 연구가 많았으므로 이들의 효과를 비교하는 것이 쉽지 않아서 연구에서 제외하였다. 앞으로 이 두 약제의 치료효과를 동일한 연구방법을 이용하여 대조군과 비교하는 것도 의미가 있으리라 생각된다.

본 연구에서는 마취후 전율을 예방하기 위해서 clonidine 혹은 meperidine을 투여한 10개의 무작위성 대조군 실험연구들의 병합된 유효크기들을 메타분석한 결과, 수술전반부나 수술도중에 clonidine을 정주하거나 지속적 정주를 하는 방법보다 수술 말기에 적은 용량의 clonidine을 투여하는 것이 효과적이라고 할 수 있으며, clonidine은 같은 시기에 meperidine을 투여한 경우보다 효과적이었다.

참 고 문 헌

- Crossley AWA: Six months of shivering in a district general hospital. *Anaesthesia* 1992; 47: 845-8.
- Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P: Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997; 67: 397-401.
- Coriat P, Mundler O, Bousseau D, Fauchet M, Rous AC, Echter E, et al: Response of left ventricular ejection fraction to recovery from general anesthesia: measurement by gated radio-nuclide angiography. *Anesth Analg* 1986; 65: 593-600.
- Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B, Mattheussen M, Herijgers P, Van Aken H: The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. A large prospective double-blind study. *Anesthesia* 1996; 51: 351-5.
- Horn EP, Standl T, Sessler DI, von Knobelsdorff G, Buchs C, Schulte am Esch J: Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology* 1998; 88: 108-13.
- Delaunay L, Bonnet F, Liu N, Beydon L, Catoire P, Sessler DI: Clonidine comparably decreases the thermoregulatory thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology* 1993; 79: 470-4.
- Pauca AL, Savage RT, Simpson S, Roy RC: Effect of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 138-143.

8. Quintin L, Viale JP, Annat G, Hoen JP, Butin E, Cottet-Emard JM, et al: Oxygen uptake after major abdominal surgery: Effect of clonidine. *Anesthesiology* 1991; 74: 236-41.
9. Bernard JM, Honneril JL, Passuti N, Pinaud M: IV clonidine fails to inhibit postoperative shivering. *Anesthesiology* 1990; 73: A240.
10. Goldfarb G, Ang ET, Debaenen B, Chlim S, Jolis P: Effect of clonidine on postoperative oxygen consumption in humans. *Anesthesiology* 1990; 73: A317.
11. L' Abbe K, Detsky AD, O'Rourke K: Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 106: 224-33.
12. Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Donovan F, McCarroll M: Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997; 44: 263-7.
13. Delaunay L, Bonnet F, Dubaldestin P: Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 67: 397-401.
14. Horn EP, Werner C, Sessler DI, Steinfath M, Schulte AM, Esch J: Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 613-7.
15. Grundmann U, Berg K, Stamminger U, Juckenhofel S, Wilhelm W: Comparative study of pethidine and clonidine for prevention of postoperative shivering. A prospective, randomized, placebo-controlled double-blind study. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32: 36-42.
16. Halvorsen KT, Burdick E, Colditz GA, Frazier HS, Monsteller F: Combining results from independent investigations: Meta-analysis in clinical research, medical uses of statistics. Boston. New England J Med Books, 1992, pp413-26.
17. DerSimonian R: Combining evidence from clinical trials. *Anesth Analg* 1990; 70: 475-6.
18. McQuay H, Moore A: Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 126: 712-20.
19. Hunter JE, Schumidt FL, Jackson GB: Meta-analysis. Cumulating research findings across studies. Beverly Hills, SAGE publications, Inc. 1982, pp 95.
20. 김원우, 길혜금, 신양식, 안은경: 기관내 삼관후 혈역학적 변화의 예방-모음분석(Meta-analysis). *대한마취과학회지* 1995; 24: 754-9.
21. Cook RJ, Sackett DL: The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452-4.
22. Egger M, Smith GD: Misleading meta-analysis: Lesson from "an effective, safe, simple" intervention that wasn't [Editorial]. *BMJ* 1995; 310: 752-4.
23. Dickersin K: The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990; 263: 1385-9.
24. Tighe KE, Cartwright DP, Crossley AWA: Phase of the menstrual cycle influences the incidence of postanaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1994; 73: 721.
25. Sarge P, Harwood R, Cartwright DP, Crossley AWA: A comparison of thiopentone and propofol with respect to the incidence of postoperative shivering. *Anaesthesia* 1994; 49: 996-8.
26. Morris RH, Wilkey BR: The effects of ambient temperature on patient temperature during surgery not involving body cavities. *Anesthesiology* 1970; 32: 100-7.
27. Matsukawa T, Kanagata T, Kumazawa T, Manabe M, Nakagomi M, Suzuki M, et al: The effect of prostaglandin E₁ (PGE₁) on body temperature and on postoperative shivering under high dose epidural fentanyl. *Masui* 1991; 40: 1495-502.
28. Baxendale BR, Mahajan RP, Crossley AWA: Anticholinergic premedication influences the incidence of postoperative shivering. *Br J Anaesth* 1994; 72: 291-4.
29. Erkola O, Korttila K, Aho M, Haasio J, Aantaa R, Kallio A: Comparison of intramuscular dexmedetomidine and midazolam premedication for elective abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1994; 79: 646-53.
30. Quintin L, Roudot F, Roux C, Macquin I, Bas-maciogullari A, Guyene T, et al: Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br J Anaesth* 1991; 66: 108-15.
31. Hommeril JL, Bernard JM, Passuti N, Pinaud M, Souron R: Effects of intravenous clonidine on postoperative shivering. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10: 554-8.
32. Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
33. Magnan J, Paterson SJ, Tavani A, Kosterlitz HW: The binding spectrum of narcotic analgesic drugs with different agonist and antagonist properties. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1982; 319: 197-205.
34. Guffin A, Girard D, Kaplan JA: Shivering following cardiac surgery: Hemodynamic changes and reversal. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1987; 1: 24-8.
35. Pauca AL, Savage RT, Simpson S, Roy RC: Effect

- of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta Anaesthsiol Scand* 1984; 28: 138-43.
36. Chen AK, Kwan WF: The effect of epidural butorphanol and fentanyl on shivering during C-section (abstract). *Anesthesiology* 1991; 75: A849.
37. Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, Larson MD, Bjorksten AR, Dechert M, Christensen R: Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology* 1997; 86: 1046-54.
38. Simon E: Temperature regulation: The spinal cord as a site of extrahypothalamic thermoregulatory functions. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1974; 71: 1-76.
39. Pauca AL, Savage RT, Simpson S, Roy RC: Effect of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta Anaesthsiol Scand* 1984; 28: 138-43.
40. Gotz E, Bogosyan S, Muller E, Litz R: Treatment of postoperative shivering with nalbuphine. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30: 28-31.
41. Launo C, Palermo S, Germi MR, Lanfrat C, Frasca A, Simonetti F: Clonidine and postoperative shivering. *Minerva Anestesiol* 1991; 57: 427-31.
42. Rosa G, Pinto G, Orsi P, de Blasi RA, Conti G, Sanita R, La Rosa I, Gasparetto A: Control of post anaesthetic shivering with nefopam hydrochloride in mildly hypothermic patients after neurosurgery. *Acta Anaesthsiol Scand* 1995; 39: 90-5.
43. Sarma V, Fry EN: Doxapram after general anaesthesia. Its role in stopping shivering during recovery. *Anaesthesia* 1991; 46: 460-1.
44. Vogelsang J, Hayes SR: Butorphanol tartrate (Stadol) relieves postanesthesia shaking more effectively than meperidine (Demerol) or morphine. *J Post Anesth Nurs* 1992; 7: 94-100.