

술후 통증 치료를 위한 몰핀 경막외 주입시 경피적 Scopolamine에 의한 구역 예방 효과

울산대학교 의과대학 마취과학교실

김 재 완 · 이 청 · 서 병 태

= Abstract =

Prophylactic Effects of Transdermal Scopolamine Patches on Nausea in Postoperative Patients Receiving Epidural Morphine

Jae Wan Kim, M.D., Cheong Lee, M.D. and Byung Tae Suh, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Background: To evaluate the effect of prophylactic transdermal scopolamine in reducing nausea associated with postoperative epidural morphine.

Methods: 30 healthy patients scheduled for cesarean section were given local anesthetics epidurally for surgical anesthesia. After delivery of the baby, transdermal scopolamine patch(Kimite[®] Myung Moon Pharm. Co., Seoul, Korea) was applied to the study group(n=15) and placebo patch to the control group(n=15). Postoperative analgesia was provided solely with epidural morphine. Nausea was treated with metoclopramide.

Results: During 24 hours postoperatively, the mean nausea score was significantly lower in the study group than in the control group. But the nausea incidence was not significantly different between the two groups. The mean number of times antiemetic drugs which were administered to patients were lower in the study group than in the control group(1.5±0.5 vs 3.3±1.3, p<0.05).

Conclusions: Transdermal scopolamine patch provides antiemetic effect simply, continuously and safely, preventing nausea which could occur during administration of epidural morphine after cesarean section.

Key Words: Epidural morphine, Nausea & vomiting, Transdermal scopolamine

서 론

술후 진통 목적으로 자주 사용되는 아편양제제의 경막외 주입 방법은 정주나 근주 등의 방법에 비해 소량으로 우수한 진통 효과를 나타내므로 흔히 사용되는

방법이나 아편양제제에 의한 부작용으로 배뇨 곤란, 소양감, 구역 및 구토, 호흡억제 등 여러가지 부작용이 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있다.

이중 구역 및 구토의 경우 생명을 위협하는 심각한 부작용은 아니나 이로 인해 통증 치료에 장애를 줄 수 있으며 보고자에 따라서는 이러한 부작용이 60%까지

도 발생하는 것으로 보고되고 있다^{1~4)}. 또한 이에 대한 치료로서 benzamide계의 metoclopramide나 butyrophenone계의 droperidol, 소량의 naloxone, 그외 phenothiazine계, 항콜린계, 항히스타민제 등 여러가지 약물이 사용되고 있으나 간헐적 또는 지속적인 정주 외에 여러 부작용 가능성 등 불편함이 뒤따른다. 이중 항콜린계 약물인 scopolamine은 아편양제제의 사용시 효과적인 항구토 효과가 있으나 비경구투여시 부작용이 많고 효과 시간이 짧다는 단점이 있다⁵⁾. 그러나 멀미예방제로 널리 이용되고 있는 경피적 scopolamine 부착제(Kimite[®] 명문제약)는 scopolamine을 장시간 서서히 유리하여 지속적으로 낮은 혈장 농도를 유지하므로 부작용을 낮추면서 장시간 항구토 효과를 제공한다.

이에 본 교실에서 경피적 scopolamine 부착제를 사용하여 술후 물핀 주입 환자에서 구역 및 구토에 미치는 효과를 관찰하였기에 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

연구 대상으로는 초음파 검사상 태아에 이상 소견이 없고, 합병증을 동반하지 않은 건강한 임신부로 경막외 마취하에서 제왕절개술을 받은 30 명을 대상으로 하였다. 대상 임신부를 무작위로 대조군, 실험군 두 군으로 나누어 실험군(n=15명)에는 경피적 scopolamine 부착제를, 대조군(n=15명)에는 scopolamine 부착제와 동일한 형태로 제작된 placebo 부착제를 각각 부착하였다.

대조군, 실험군 공히 마취전투약제를 투여하지 않았으며, 수술실에서 환자를 측와위로 눕혀 제 2~3 또는 제 3~4 요추간에 18 G Tuohy 침을 사용하여 정중법으로 천자하여 저항소실법으로 경막외강에 위치시키고, 준비된 국소마취제(2% lidocaine 10 ml과 0.5% pucaine 20 ml 혼합액) 3 ml를 시험적으로 주입하여 경막외 카테터가 지주막하 및 혈관 내로 주입되지 않았음을 확인한 후 이상이 없으면 3~5분 뒤 나머지 국소마취제 17~27 ml를 경막외강에 주입하여 지각신 경차단이 T_{3,4} 수준에 도달시 수술을 시행하였다.

태아 만출 후 실험군과 대조군에서 각각 이갑개 후면 피부에 경피적 scopolamine 부착제와 placebo

부착제를 부착하였다. 수술이 끝나고 환자가 통증을 호소할 때 morphine 5 mg/10 ml를 경막외강으로 주입하였고 또다시 통증을 호소할 때마다 morphine 3 mg/10 ml를 주입하였으며 술후 24시간 동안 주입된 morphine양을 기록하였다. 수술후 환자가 구역을 호소할 때 metoclopramide 10 mg을 2시간마다 정주하였으며, 정주 횟수가 총 5회가 넘지 않도록 하였고 처음 24시간 동안 투여한 횟수를 기록하였다. 수술 후 환자가 처음 구역을 호소할 때 구역의 평가는 100 mm Visual Analogue Scale(VAS)을 사용하여, VAS 0는 구역이 전혀 없는 상태이고 VAS 100은 구역이 심하여 구토를 일으킬 것 같은 상태로 정하여 평가하였다.

통계 처리는 Chi-square test와 unpaired t-test를 이용하였고 P값이 0.05 이하인 경우에 유의성을 인정하였다.

결 과

환자의 연령, 체중, 수술 시간은 대조군과 실험군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 또한 수술후 24시간 동안 경막외 morphine 평균 사용량도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 수술

Table 1. Demographic Data

	Control	Scopolamine
Age(year)	26.3± 3.7	27.1± 2.8
Weight(kg)	66.7± 3.6	67.1± 3.4
Op time(min)	51.3±13.5	52.0±15.4
Mean±SD		

Table 2. Morphine Dosage & Antiemetic Dose

	Control	Scopolamine
Morphine dosage (mg/24hr)	8.2±2.4	8.4±2.8
Antiemetic dose (times/24hr)	3.3±1.3	1.5±0.5*
Mean±SD *, p<0.05		

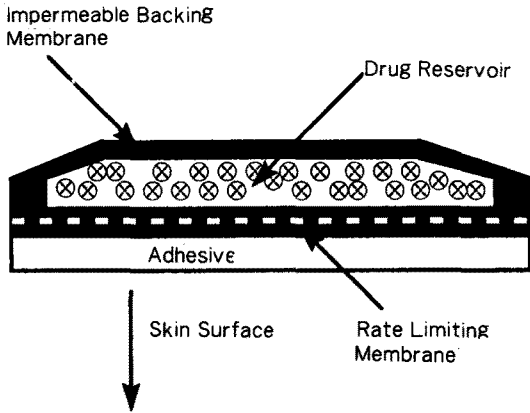


Fig. 1. Schematic representation of the transdermal scopolamine patch.

후 24시간 동안 항구토제의 평균 사용 횟수는 대조군에서 3.3 ± 1.3 회, 실험군에서 1.5 ± 0.5 회로써 두군간에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$)(Table 2).

구역은 대조군 15명중 7명, 실험군 15명중 4명으로 각각 46.7%, 26.7%의 발생빈도를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 구역의 심한 정도는 VAS상 대조군, 실험군 각각 24.1 ± 29.9 , 5.7 ± 10.7 로 유의한 차이를 보여주었다($P < 0.05$).

고 찰

경막의 아편양제제의 구역 및 구토 유발은 아편양제제(특히, 수용성인 morphine)가 척추에서 상측으로 이동하여 연수의 화학수용체유발대를 직접 자극하거나 움직임과 함께 전정기관을 자극하는 것과 관련이 있다⁶⁻⁷⁾. 따라서 경막의 morphine을 투여받은 환자가 머리를 움직이거나 시각점을 이동시킬 때 구역을 호소하는 경우가 있다.

Scopolamine은 belladonna alkaloid로서 항무스카린성 성질을 띠고 있고 뇌혈관장벽을 통과하여 전정기관과 망상체에서 오는 구토중추로의 콜린성 자극을 차단함으로써, acetylcholine과 norepinephrine의 불균형을 교정하여 멀미에 효과적으로 이용되고 있다⁸⁾. Scopolamine의 항구토 효과가 효과적이라고 하여도 정주 혹은 근육주사 작용시간이 짧고 상대적으로 높은

혈중 농도로 인하여 깊은 진정, 초조, 환각 등과 같은 부작용이 뒤따른다⁹⁾. 그러나 멀미예방제로 널리 사용되고 안정성이 입증된 경피적 scopolamine 부착제는 scopolamine을 3일 동안 서서히 유리하여 부작용을 낮추면서 장시간 항구토 효과를 제공한다¹⁰⁻¹¹⁾.

경피적 scopolamine 부착제는 제일 바깥층인 비투과성 외피, scopolamine 1.5 mg, polyisobutylene과 mineral oil을 내재하는 저장층, 부착제에서 피부로 scopolamine의 공급 속도를 조절하는 microporous polypropylene막, 그리고 피부 부착층 등 총 4층으로 구성되어 있다(Fig. 1). 원형의 평편한 디스크로 두께 0.2 mm, 표면적 2.5 cm²이며 피부 부착층에 초회량 0.14 mg의 scopolamine을 함유하고 있어 보다 빠른 시간내에 혈중 농도를 유지하여 평형 상태에 도달하게 하고, 3일 동안 scopolamine이 시간당 5 µg의 일정 속도로 유리되도록 고안되어 있다.

Loper등¹²⁾은 부인과 수술후 통증 치료를 위하여 경막의 morphine을 사용한 경우 구역 예방을 위한 경피적 scopolamine 부착제의 사용은 술후 구역의 발생과 다른 항구토제 사용의 요구를 의의있게 감소시켰다고 보고하였으며, 다른 연구들도 이와 유사한 결과를 얻었다고 보고하였다^{8,13)}. 그러나 사시 수술을 받는 소아에게 사용되었을 경우는 수술후 구역 및 구토를 유의하게 감소 시키지 않았다고 보고하였다¹⁴⁾.

경피적 scopolamine 부착제를 사용함에 있어 가장 많은 부작용으로는 구강 건조(67%), 졸음(17%), 드물게 시각장애 등이 올 수 있다. Bailey등¹⁵⁾과 이희주등¹³⁾도 술후 경막의 morphine에 의한 구역을 예방하기 위해 scopolamine 부착제를 이용하였을 때 위와 같은 부작용들을 보고한 바 있다. 그 외 중추신경계 부작용으로 드물게 지남력 상실, 기억력 장애, 현기, 불안정, 환각, 섬망, 혼란 등이 나타날 수 있다.

수술후 구역 및 구토의 원인은 다수 인자의 작용에 의하고 그 기전이 복잡하다. 환자와 관련된 인자로서는 나이, 성별, 비만, 불안, 멀미와 과거 수술후의 구역과 구토의 기왕력 등이 있고, 다른 원인으로는 gastroparesis, 수술수기와 시간, 마취전투약, 위팽만, 위흡인, 마취방법, 마취제, 저혈압, 저산소증, 수술 후 동통, 현기, 보행, 경구 섭취 등이 있다⁶⁻⁷⁾. 본 연구에서는 대조군과 실험군에서 가능한 한 동등한 조건의 환자를 대상으로하여 환자와 관련된 개별 인자를 균등

하게 해주었고, 수술도 가능한 산전문제가 별로 없는 제왕절개술로 한정하였다. 마취수기 또한 양군에서 동일하게 경막외마취로 시행하였고 예방적 항구토제와 진통약은 사용하지 않았으며, 수술중과 후에 다른 경구 또는 비경구적 진통제 사용을 하지 않아 경막외 morphine 외에 구역 및 구토를 일으킬 수 있는 혼돈 인자를 제거하였다.

본 연구는 제왕절개술을 받는 산모에서 전신마취 또는 정맥마취를 하지않고 경막외 마취만 시행한 예로 대조군보다 경피적 scopolamine 군에서 구역의 심도와 항구토제의 사용횟수는 통계적으로 유의하게 감소시켰으나 구역의 발생빈도는 유의하게 감소시키지 못하였다. Ketelko 등⁶⁾, Loper 등¹²⁾과 이희주 등¹³⁾의 연구에서 밝힌 수술 후 통증 치료를 위해 경막외 morphine 주입시 scopolamine 부착제 사용이 구역의 발생빈도를 통계적으로 유의하게 감소시켰다는 보고가 본 연구와의 차이점이다. 그러나 본 연구는 대상수 15명의 실험군에서 구역을 호소한 환자들의 평가를 100 mm VAS score를 가지고 하였을 때 12, 15, 22, 37점으로 구역발생에 유의성은 없지만 대체적으로 경미한 구역을 호소하였다.

경피적 scopolamine 부착제를 붙이는 위치는 유양돌기 위의 피부가 효과적이라고 하는데 이 부위는 scopolamine 흡수가 잘되어 대퇴부위 피부 위에 부착하는 것보다 침투력이 10배나 더 강하다고 한다¹⁶⁾. scopolamine 부착제의 구역방지를 위한 예방적 사용을 위해서는 항구토 효과를 보기 4~6시간 전에 부착하여야 하고 사용 금기로서는 녹내장, 요로폐쇄, 장폐색 등이 있다¹¹⁾.

경피적 scopolamine 부착제는 멀미나 수술후의 구역 예방말고도 구역을 유발하는 항암치료에 적용될 수 있다. Cisplatin 단독 또는 다른 항암제와 병용하여 항암 치료시, scopolamine 부착제 단독 사용은 항구토 효과없이 부작용만 따르지만 다른 항구토제와 scopolamine 부착제를 병용해서 사용했을 때 상승적인 항구토 효과를 제공하였다^{17, 18)}.

결론적으로, 제왕절개술후 통증 치료를 위해 경막외 morphine 사용시 올 수 있는 구역이나 구토를 치료하기 위한 여러가지 방법이 있으나 비효과적이고 여러가지 불편함이 따르지만, 경피적 scopolamine 부착제는 간편하고, 지속적으로 항구토 효과를 제공한다. 다

른 보고들과는 달리 본 연구에서는 구역의 심한 정도를 유의하게 감소시켰지만 구역의 발생 빈도를 감소시키지는 못하였으므로 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구와 고찰이 이루어져야 한다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Rosen MA, Hughes SC, Shnider SM, Abbound TK, Norton MD, Dailey PA, Curtis JD. Epidural morphine for the relief of postoperative pain after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1983; 62: 666-72.
- 2) Ketelko DM, Dailey PA, Shnider SM, Rosen MA, Hughes SC, Brizgys RV. Epidural morphine analgesia after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 409-13.
- 3) Rawal N, Sj strand U, Dahlstr m B. Postoperative pain relief by epidural morphine. *Anesth Analg* 1981; 60: 726-31.
- 4) Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC, Neilsen CH. Nonrespiratory side effects of epidural morphine. *Anesth Analg* 1982; 61: 490-5.
- 5) Stephen J, Peroutka, Solomon H, Snyder. Antiemetics; Neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic action *Lancet* 1982; march 20: 658-9.
- 6) Palazzo MGA, Stunin L. Anaesthesia and emesis I; etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 178-87.
- 7) Wacha MF, White PF. Postoperative Nausea and Vomiting. It's etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
- 8) Ketelko DM, Rottman RL, Wright WC, Stone JJ, Yamashiro AY, Rosenblatt RM. Transdermal scopolamine decrease nausea and vomiting following cesarean section in patients receiving epidural morphine. *Anesthesiology* 1989; 71: 675-78.
- 9) Aronson JK, Sear JW. Transdermal hyoscine(scopolamine) and postoperative vomiting(editorial). *Anaesthesia* 1986; 41: 1-3.
- 10) Price NM, Schmitt LG, McGuire J, Shaw JE, Trobough G. Transdermal scopolamine in the prevention of motion thickness at sea. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 414-9.
- 11) Clissold SP, Heel RC. Transdermal hyoscine(scopolamine). A preliminary review of its phar-

- macodynamic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1985; 29: 189-207.*
- 12) Loper KA, Ready LB, Dorman BH. *Prophylactic transdermal scopolamine patches reduce nausea in postoperative patients receiving epidural morphine. Anesth Analg 1989; 68: 144-6.*
- 13) 이희주, 문동연, 서재현, 김성년. 경피적 scopolamine 부착제가 경막외 morphine 투여후 구역과 구토에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1994; 27: 54-9.
- 14) Gibbons PA, Nicolson SC, Betts EK, Rosenberry KR, Jobs DR. *Scopolamine dose not prevent post-operative emesis after pediatric eye surgery(abstarct). Anesthesiology 1984; 61: A435.*
- 15) Bailey PL, Streisand JB, Pace NL, Bubbers SJM, East KA, Mulder S. et al. *Transdermal scopolamine reduces nausea and vomiting after out patient laparoscopy. Anesthesiology 1990; 2: 977-80.*
- 16) Shaw JE, Chandrasekaran SK. *Transdermal therapeutic systems. In: Prescott LF., Nimmo WS. Drug Absorption. Proceedings of the Edinburgh International conference, pp.186-93(ADIS press. New York 1981).*
- 17) Longo DL, Wesley M, Howser D, Hubbard SM, Anderson T, Young RC. *Results of a randomized double-blind crossover trial of scopolamine versus placebo administered by transdermal patch for the control of cisplatin-induced emesis. Cancer Treatment Rep 1982; 66: 1975-6.*
- 18) Meyer BR, O'Mara V, Reidenberg MM. *A controlled clinical trial of the addition of transdermal scopolamine to a standard metoclopramide and dexamethasone antiemetic regimen. J Clin Oncol 1987; 5: 1994-7.*