

Dexamethasone 정주가 경막외강 내 지속적 투여된 Morphine으로 인한 구역, 구토에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실

구본녀 · 윤덕미 · 김지영 · 김종철 · 남용택

= Abstract =

The Antiemetic Effects of Intravenous Dexamethasone in Preventing Continuously Infused Epidural Morphine-related Nausea and Vomiting

Bon Nyeo Koo, M.D., Duck Mi Yoon, M.D., Ji Young Kim, M.D.
Jong Chul Kim, M.D., and Yong Taek Nam, M.D.

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

Background: The aim of our study was to evaluate the antiemetic effects of intravenous dexamethasone in preventing continuously infused epidural morphine-related nausea and vomiting.

Methods: Twenty-seven patients requiring general anesthesia for gastrectomy were enrolled in a randomized, double-blinded, and placebo-controlled study. At the end of surgery, all patients received epidural morphine 3 mg and were connected to an epidural morphine infusion pump for 2 days in order to relieve postoperative pain. Before the morphine injection, the dexamethasone group (n = 12) received IV dexamethasone 10 mg, whereas the saline group (n = 15) received IV saline. The incidence of nausea & vomiting, pruritus, back pain and VAS scores were assessed in the recovery room, and at 24 h and 48 h postoperatively.

Results: There was no significant difference in the total incidence of nausea and vomiting, pruritus, back pain or in the VAS scores. However, there was no vomiting and no back pain in the dexamethasone group.

Conclusions: Intravenous dexamethasone did not significantly decrease the total incidence of nausea or vomiting in patients receiving continuous epidural morphine for postoperative pain control. However, IV dexamethasone appears to decrease the severity of nausea, vomiting and back pain.

Key Words: Antiemetic effects, Back pain, Dexamethasone, Epidural morphine, Nausea and vomiting

서 론

경막외강으로 국소마취제와 opioid 제제를 병용하여 지속적으로 투여하는 방법은 술 후 통증 치료를

위해 근래 광범위하게 사용되는 방법이며, 그 유용성은 이미 널리 인정되었다. 그러나 opioid 제제 사용으로 인해 구역이나 구토, 소양증, 요저류, 호흡억제 등의 부작용이 생길 수 있다. 특히 술 후 구역, 구토는 환자가 괴로움을 호소하는 흔한 부작용으로 전신마취수술 환자 중 20-30%에서, 수술의 종류에 따라 심하면 85%까지 보고되기도 했다.^{1,3)} Opioid의 이러한 부작용을 줄이기 위해 여러 약물들의 병용 투여가 연구되고 있으나 그 효과에 대해서는 여전히

책임저자 : 윤덕미, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
세브란스병원 마취과, 우편번호: 120-752
Tel: 02-361-5847, Fax: 02-312-7185
E-mail: dmyoon@yumc.yonsei.ac.kr

논란이 많다.^{1,4)}

Dexamethasone은 항암요법을 시행 받는 환자들에게서 효과적으로 구토를 감소시킨다는 보고들이 있었다.⁵⁻⁷⁾ 이들 연구들에 따르면, dexamethasone의 항구토 효과는, ondansetron과 같은 5-HT₃ 수용체 길항제보다 더 우수하거나 유사한 정도라고 한다.^{6,7)} 뿐만 아니라 dexamethasone은 전신마취 후 발생하는 구역, 구토에도 효과가 있다는 여러 연구가 있었다.⁸⁻¹⁰⁾ 최근에는, dexamethasone이 경막외강으로 일회 투여한 morphine에 의해 유발된 구역, 구토에도 예방 효과가 있다는 보고가 있었다.¹¹⁾ 그러나, 아직까지 morphine을 경막외강 내로 지속적 투여했을 때, 정주한 dexamethasone이 구역, 구토에 어떠한 영향을 미치는지에 관해서는 연구된 바가 없다. 이에 본 연구자들은 정주한 dexamethasone이 경막외강 내 지속적 주입되는 morphine에 의해 유발되는 구역, 구토에 미치는 영향에 대하여 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 위암 진단 하에 위절제 수술을 받는 미국마취과학회 신체상태 분류상 class 1-2에 해당되는 환자 27명을 대상으로 환자들의 사전 동의를 얻은 후 시행되었다. 모든 대상 환자는 수술실 도착 30분 전 glycopyrrolate 0.2 mg midazolam 2-2.5 mg로 전처치하였으며, 수술 전에 경막외강으로 국소마취제와 morphine을 지속적 주입하는 술 후 통증 치료와 그에 따른 부작용 및 치료에 대해 주지시켰다. 모든 환자는 마취 전 수술실에서 측위위로 자세를 취하여 제 2-3 요추 간에 17 G Touhy침을 사용하여 저항 소실법으로 경막외강을 확인한 후 20 G 경막외 카테터를 두경부 방향으로 5 cm 정도 삽입 거치하여 고정한 후 환자를 앙와위로 하였다.

마취는 fentanyl 100 µg과 pentothal sodium 5 mg/kg으로 유도하였고 50% N₂O와 enflurane이나 isoflurane 및 vecuronium을 사용하여 마취를 유지하였다. 수술이 끝난 후에는 pyridostigmine과 glycopyrrolate를 사용하여 근이완 잔여효과를 환원시켰다.

수술이 끝나기 약 30분 전 쪽지 뽑기를 실시하여 두 군으로 나누어, 1 군은 대조군으로 생리식염수 2 ml, 2 군은 dexamethasone 10 mg/2 ml를, 내용물을 모르는 전공의에 의해 정맥 주사하였다. 1분 후 경막외강 내로 morphine 3 mg을 투여하고, 경막외 지속적 주입기 (Baxter, USA)를 환자에게 연결하였다. 술 후 통증 치료를 위한 경막외 주입기에는 morphine 7 mg, 0.5% bupivacaine 30 ml에 생리식염수를 섞어 총 100 ml로 하였으며, 2 ml/hr의 속도로 주입되도록 만들어졌다.

실험약에 대한 정보가 없는 전공의가 회복실 도착 30분 후, 수술 1일 후, 수술 2일 후 환자를 방문하여 구역, 구토, 소양증, 호흡 곤란 등의 부작용과 요통의 유무, 10 cm 눈금자를 이용한 visual analogue scale (VAS)로 통증의 정도를 기록하였다. 구역과 구토는 전체적인 발생률을 조사하였는데, 3점 체계로 하여 전혀 구역, 구토를 느끼지 않을 경우는 0, 구역만 있을 경우는 1, 구토가 있는 경우는 2로 하였다. 구토가 있을 경우는 metoclopramide 10 mg을 정주하여 치료하였다.

환자에 관한 자료는 평균, 표준편차로 나타내고 unpaired t-test로 통계 처리했으며, 두 군간의 경막외 morphine 부작용의 발생률과 통증 정도는 Mann-Whitney U-test로 통계 처리하였으며, P < 0.05를 유의하다고 판정하였다.

결 과

본 연구의 대상 환자는 모두 27명으로 대조군에

Table 1. Demographic Data of the Patients and Duration of Operationa

Group	Sex (M/F)	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	Duration of operation (min)
Control (n = 15)	6/9	59.2 ± 14.3	57.3 ± 8.1	161.6 ± 7.0	204.0 ± 61.8
Dexa (n = 12)	6/6	56.3 ± 9.3	59.9 ± 12.8	161.6 ± 9.7	190.4 ± 31.4

The values are mean ± SD except sex.

Dexa: intravenous dexamethasone group, n: numbers of the patients.

Table 2. The Incidence of Nausea and Vomiting, Pruritus, Back Pain and Visual Analogue Scale Score

Group		PONV	Pruritus	Back pain	VAS
RR 30 min	Control (15)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	4.5 ± 1.0
	Dexa (12)	5 (41.7%)	5 (41.7%)	0	4.9 ± 2.6
POD #1	Control (15)	5 (33.3%)	7 (46.7%)	2 (13.3%)	4.3 ± 1.8
	Dexa (12)	3 (25%)	6 (50.0%)	0	4.3 ± 1.7
POD #2	Control (8)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	4.3 ± 1.9
	Dexa (5)	2 (40.0%)	4 (80.0%)	0	3.4 ± 1.3

The values are numbers of the patients. The visual analogue scale values are mean ± SD.

PONV: postoperative nausea and vomiting, VAS: visual analogue scale, RR 30 min: at 30 minutes after arrival at recovery room, POD #1: postoperative 1 day, POD #2: postoperative 2 day.

*: P < 0.05 vs Control group.

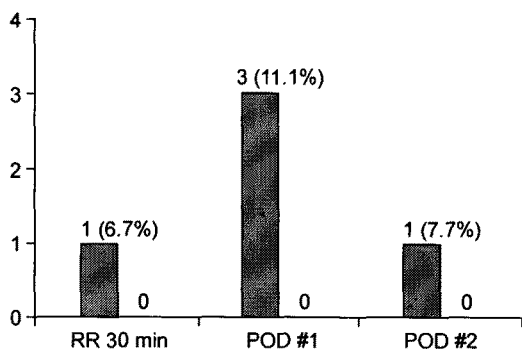


Fig. 1. This figure shows the incidence of postoperative nausea at 30 minutes after arrival at recovery room, postoperative 1 day and postoperative 2 in each group. This figure means that there was no vomiting in the dexamethasone group. The oblique lined bars mean control group. The white bars mean dexamethasone group, but they are invisible, because the values are all zero. X axis means time, and Y axis means numbers of patients. RR 30 min: at 30 minutes after arrival at recovery room, POD #1: postoperative 1 day, POD #2: postoperative 2 day.

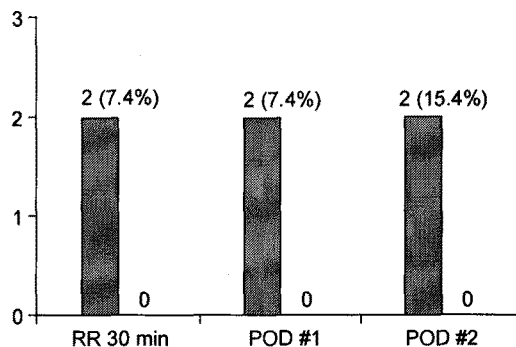


Fig. 2. This figure shows that the incidence of back pain at 30 minutes after arrival at recovery room, postoperative 1 day and postoperative 2 day in each group. This figure means that there was no back pain in the dexamethasone group. The oblique lined bars mean control group. The white bars mean dexamethasone group, but they are invisible, because the values are all zero. X axis means time. RR 30 min: at 30 minutes after arrival at recovery room, POD #1: postoperative 1 day, POD #2: postoperative 2 day, Y axis means numbers of patients.

15명, dexamethasone 군에 12명의 환자가 배정되었다. 대상 환자의 성별, 연령, 체중, 신장 및 수술시간은 두 군간에 차이가 없었다(Table 1).

술 후 구역, 구토의 전체 발생은 회복실 도착 30분 후, 대조군이 4명, dexamethasone 사용군이 5명이었으며, 수술 후 1일째에는 대조군이 5명, dexamethasone 사용군이 3명, 수술 후 2일째에는 대조군이

3명, dexamethasone 사용군이 2명으로 유의한 차이는 찾을 수 없었다(Table 2). 구토만을 비교했을 때는 대조군에서만 회복실 도착 30분 후에 1명, 수술 후 1일째에는 3명, 수술 후 2일째에는 1명에서 발생되었으며, dexamethasone 사용군에서는 경막 외 지속적 주입기의 사용 기간 내내 구토가 발생한 환자가 없었다(Fig. 1). 그러나, 통계적인 유의한 차이는 없었다.

소양감에서도 두 군간의 유의한 차이를 볼 수 없었으며(Table 2), 호흡 곤란이나 의식 저하는 한 예도 발생하지 않았다. VAS로 본 통증 정도도 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 요통을 호소한 환자는 대조군에서만 회복실 도착 30분 후에, 수술 후 1, 2일째에 모두 2명의 환자에서 발생되었으며, dexamethasone 사용군에서는 경막외 지속적 주입기의 사용 기간 내내 구토가 발생한 환자가 없었다(Table 2, Fig. 2). 그러나, 이것 역시 통계적인 유의한 차이는 없었다.

고 찰

경막외강 또는 정주용 opioid를 이용한 술 후 통증 치료는 최근 급성 술 후 통증 치료에 있어 그 효과가 인정되어 광범위하게 사용되고 있으며, 많은 병원에서 술 후 통증 치료의 표준으로 자리 잡아가고 있다. 특히 경막외강 내로 morphine을 지속적으로 투여하여 술 후 통증을 치료하는 방법은 위중한 부작용이 적고 효과가 탁월하여 그 사용이 급격히 증가하고 있다. 그러나 morphine 등의 opioid 사용으로 인한 구역, 구토, 소양증, 요저류, 호흡 억제 등과 같은 부작용은 아직도 해결해야될 마취과 의사들의 과제로 남아 있다. 그 중 opioid로 인한 술 후 구역, 구토는 특히 소수술 환자에서 술 후 통증에 견줄 만한 불편감을 야기하며 이를 개선시키기 위한 여러 가지 진통제의 병용 투여에 대한 연구가 계속되어 오고 있다.

1980년에 methylprednisolone이 처음으로 항암요법을 시행하고 있는 환자들에서 항구토작용이 있다는 보고가 있었으며,¹²⁾ 1981년에는 경구 투여나 정주한 dexamethasone이 구토 발생률을 줄이는 데에 효과가 있다는 보고가 있었다.⁵⁾ 1990년대 초반부터는 ondansetron과 dexamethasone을 병용했을 때 ondansetron 단독 투여시 보다 술 후 구역, 구토 예방에 더 효과적이라는 보고가 되기 시작하면서,¹⁰⁾ 사시 교정술이나 편도선 절제술을 시행하는 소아환자나 부인과 수술을 시행하는 환자들에서 dexamethasone 단독 투여 또는 다른 진통제의 병용 투여가 술 후 구역, 구토를 예방하는 효과가 있다는 많은 연구들이 있었다.⁸⁻¹⁰⁾ 뿐만 아니라, 최근에는 자궁 적출술을 시행 받은 환자들에서 술 후 통증치료를 위해 morphine 3 mg을 경막외로 투여했을 때, 정주한 dexamethasone

8 mg이 술 후 24시간 동안 술 후 구역, 구토를 56%에서 16%로 감소시킬 수 있었다는 보고가 있었다.¹¹⁾

구역과 구토는 둘 다 불쾌한 생체 반응을 나타내며, 단지 정도의 차이를 반영하기 때문에 본 연구자들은 전체적인 구역, 구토 발생률을 조사하였다. 본 연구에서는 두 군간에 수술 직후, 1일 후, 2일 후 전체적인 구역, 구토 발생률에 차이가 없었다(Table 2).

그러나, 구토만을 비교하였을 때, 대조군의 경우 회복실 도착 30분 후에 1명, 수술 1일 후에 3명, 수술 2일 후엔 1명이었던 반면, dexamethasone을 사용한 군에서는 단 한 명도 구토를 호소하지 않았다(Fig. 1). 이러한 결과들로 미루어 볼 때, 정주한 dexamethasone은 경막외강 내 지속적으로 투여되는 morphine으로 인한 구역, 구토의 정도를 약화시키는 역할을 했다고 생각된다. 항암요법으로 인한 구역, 구토에 정주한 dexamethasone은 24-48시간 효과가 있다고 하며,^{6,13)} 사시 수술을 시행한 환자에서는 24시간 이상의 항구토 효과가 있었다.⁸⁾ 본 연구에서도 수술 2일 후까지 구토를 호소한 환자가 없었다는 것은(Fig. 1), 정주한 dexamethasone이 경막외강 내 지속적으로 투여되는 morphine으로 인한 구역, 구토의 정도를 약화시키는 작용이 24시간 이상 지속됨을 보여준다.

그러나, 본 연구에서는 대조군에서도 구역, 구토 발생률이 낮아 실험군과의 극명한 차이를 볼 수 없었던 것 같다. 이는 위절제술에서 구역, 구토 발생률이 높지 않으며, 또 수술 전부터 코위영양관(nasogastric tube)을 삽입하여 위액을 배출시켜 위팽만을 예방했던 것도 구역, 구토 발생률을 낮추는 역할을 했다고 볼 수 있다. 부인과 영역의 수술처럼 구역, 구토 발생률이 높은 수술과 환자군을 대상으로 한 연구를 했더라면, 경막외 morphine으로 인한 구역, 구토에 대한 dexamethasone의 정주 효과를 더욱 확실하게 볼 수 있었으리라는 아쉬움이 남지만, 이는 차후의 연구로 미루겠다.

그 외 VAS로 본 통증의 정도나 경막외강으로 투여된 morphine으로 인한 소양감은 두 군간 차이가 없었으며(Table 2), 호흡 억제나 의식 저하 등은 한 예도 발생하지 않았다.

최근 몇몇 연구들에 의하면, 경막외 마취 시 dexamethasone 5 mg을 경막외강으로 투여한 결과 요통을 감소시킬 수 있었다고 한다.^{14,15)} 요통은 부위 마

취 후 적지 않은 환자들이 호소하는 부작용으로 보고자들마다 차이는 있으나, 2%에서 많게는 45%까지 이른다고 한다.^{16,17)} 본 연구에서는 대조군의 경우 2명의 환자에서 요통이 발생한 반면, dexamethasone을 정주한 군에서는 요통을 호소하는 환자가 없었다 (Table 2, Fig. 2). 이는 경구외로 투여한 corticosteroid가 항염증 효과로 인해, 경막 외 마취 시 발생한 국소 손상으로 인해 유발된 주위조직 염증으로 야기된 요통에 효과가 있다는 설명에 부합한다. 그러나, steroid의 요통에 대한 효과는 항염증 작용, 부종의 감소, 결체 조직의 수축, 직접적인 세포막 작용 등이 제기되고 있으며 아직까지 명확한 기전은 밝혀지지 않았다. 경막외강으로는 5 mg의 dexamethasone을 사용하였고, 본 연구에서는 10 mg의 dexamethasone을 정주하였는데 그 적정량에 대하여는 이후의 연구가 필요하겠다. 또한 경막외강으로 투여한 dexamethasone이, 경막외강 내 지속적 투여된 morphine에 의한 구역, 구토에 미치는 영향에 대해서도 앞으로의 연구가 필요하다.

장기간 다량의 steroid를 사용했을 때 생길 수 있는 부작용, 즉 수술 상처의 치유 지연, 감염 등은 본 연구에서 관찰되지 않았으며, 부신 기능 저하를 의심할 만한 임상 증상도 없었다.

결론적으로 정주한 dexamethasone은 경막외강 내로 지속적 투여한 morphine으로 인해 유발될 수 있는 구역, 구토를 약화시키는 효과가 있으며, 경막외 마취 시 발생할 수 있는 요통을 감소시키는 효과가 있음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Woodhouse A, Mather LE: Nausea and vomiting in the postoperative patient-controlled analgesia environment. *Anaesthesia* 1997; 52: 770-5.
2. 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.
3. 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.
4. Joshi GP, Duffy L, Chehade J, Wesevich J, Gajraj N, Johnson ER: Effects of prophylactic nalmefene on the incidence of morphine-related side effects in patients receiving intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 1007-11.
5. Aapro MS, Alberts DS: Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. *N Engl J Med* 1981; 305: 520.
6. Italian Group for Antiemetic Research: Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1-5.
7. Italian Group for Antiemetic Research: Ondansetron versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis. *J Clin Oncol* 1997; 15: 124-30.
8. Splinter WM, Rhine EJ: Low-dose ondansetron with dexamethasone more effectively decreases vomiting after strabismus surgery in children than does high-dose ondansetron. *Anesthesiology* 1998; 88: 72-5.
9. Splinter WM, Roberts DJ: Prophylaxis for vomiting by children after tonsillectomy: dexamethasone versus perphenazine. *Anesth Analg* 1997; 85: 534-7.
10. McKenzie R, Tantisira B, Karambelkar DJ, Riley TJ, Abdelhady H: Comparison of ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 79: 961-4.
11. Wang JJ, Ho ST, Liu YH, Ho CM, Liu K, Chia YY: Dexamethasone decreases epidural morphine-related nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1999; 89: 117-20.
12. Rich WM, Abdulhayoglu G, DiSaia PJ: Methylprednisolone as an antiemetic drug during cancer chemotherapy—a pilot study. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 193-8.
13. Jones AL, Hill AS, Soukop M, Hutcheon AW, Cassidy J, Kaye SB, et al: Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 483-7.
14. Wang YL, Tan PP, Yang CH, Tsai SC, Chung FS: Epidural dexamethasone reduces the incidence of backache after lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 376-8.
15. 한상보, 정수진, 정태호, 차두갑: Dexamethasone의 경막외 주입이 경막외 마취 후 요통에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1998; 35: 970-4.
16. Crawford JS: Lumbar epidural block in labor: a clinical analysis. *Br J Anaesth* 1972; 44: 66-74.
17. Usbiaga JE: Neurological complication following epidural anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1975; 13: 45-6.