



부인과 복강경 수술에서 고용량 metoclopramide, dexamethasone 병용투여와 haloperidol, midazolam, dexamethasone 병용투여의 수술 후 오심, 구토 예방 효과의 비교

지영석¹ · 윤희조² · 박연수² · 김동우²

¹건양대학교 의과대학 마취통증의학과, ²단국대학교 의과대학 제일병원 마취통증의학과

Comparison of the efficacy of a combination of high dose metoclopramide and dexamethasone, with that of haloperidol, midazolam and dexamethasone, for the prevention of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic gynecologic surgery

Young Seok Jee¹, Hea-Jo Yoon², Yeon-soo Park², and Dong woo Kim²

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, ¹Konyang University College of Medicine, Daejeon, ²Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea

Received August 30, 2017
Revised 1st, November 10, 2017
2nd, January 4, 2018
Accepted January 12, 2018

Corresponding author

Hea-Jo Yoon, M.D.
Department of Anesthesiology
and Pain Medicine, Cheil General
Hospital and Women's Healthcare
Center, Dankook University College
of Medicine, 17 Seoae-ro 1-gil, Jung-
gu, Seoul 04619, Korea
Tel: 82-2-2000-7626
Fax: 82-2-2000-7785
E-mail: heajo7890@hanmail.net
ORCID
<http://orcid.org/0000-0003-2180-4940>

Background: This prospective randomized double-blinded study was designed to compare the efficacy of a combination of high dose metoclopramide and dexamethasone with that of haloperidol, midazolam and dexamethasone, for the prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV) in patients scheduled for laparoscopic gynecologic surgery who are receiving fentanyl intravenous-patient controlled analgesia.

Methods: The subjects were randomly allocated to either group M (20 mg metoclopramide and 10 mg dexamethasone was administered at induction, n = 35) or group H (1 mg haloperidol, 3 mg midazolam and 10 mg dexamethasone were administered at induction, n = 35). The incidence of PONV and the severity (measured by numeric rating scale) of the patients' nausea and pain were evaluated at 6 hours, 24 hours, and 48 hours, postoperatively.

Results: The overall incidence of the PONV was not significantly different between the two groups during the 48 hours period (group M: 21% vs. group H: 12%). The severity of the nausea and pain were similar between the two groups.

Conclusions: The prophylactic use of a combination of 1 mg haloperidol, 3 mg midazolam and 10 mg dexamethasone is as effective and inexpensive as 20 mg metoclopramide and 10 mg dexamethasone to prevent PONV.

Key Words: Dexamethasone, Haloperidol, Metoclopramide, Midazolam, Postoperative nausea and vomiting.

서론

수술 후 오심 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV)는 회복실 퇴실 지연, 입원 기간 연장 등 환자 만족도에 영향을 끼치는 주요한 요인이다[1]. 특히 부인과 수술을 받고 통증자가조절을 위해 고용량의 아편유사제를 지속적으로 투여받는 여성 환자는 PONV의 발생률이 61%~79%에 이르러 PONV 고위험군에 속한다[2]. 2014년 Society of Ambulatory Anesthesiology에서 발표한 PONV 관리를 위한 consensus guidelines에서는 PONV 고위험군의 PONV는 최소 2가지 이상의 약물을 병용하여 적극적으로 예방해야 한다고 권장하고 있다[3].

Wallenborn 등[4]은 3,140명을 대상으로 한 연구에서 25 mg 이상의 고용량 metoclopramide와 dexamethasone 5 mg을 사용한 병용투여가 dexamethasone 단일투여보다 PONV 예방에 효과적이라고 하였다. 또한, Jee 등[5]은 fentanyl을 포함한 정맥자가조절진통을 이용하는 부인과 환자들을 대상으로, 수술 후 36시간 동안 PONV를 관찰하여 metoclopramide 20 mg과 dexamethasone 5 mg 병용투여(PONV 발생률 38%)가 ondansetron 4 mg, dexamethasone 5 mg 병용투여(PONV 발생률 44%)만큼 PONV 예방에 효과적이며 보다 경제적인 방법임을 보고하였다. 그러나, 저자들은 Jee 등[5]의 연구에서 metoclopramide 20 mg과 dexamethasone 5 mg 병용투여 시 PONV 발생률 38%는 여전히 높은 비율이라고 생각하였다. Apfel 등[6]은 작용 부위가 다른 약물을 병용투여하면 부가적인 효과를 얻을 수 있다고 하였으므로, PONV 발생률을 줄이기 위해, 3가지 약물을 사용하여 고용량 metoclopramide와 dexamethasone 병용투여와 PONV 예방 효과를 비교하기로 하였다.

이번 연구는 PONV 예방 약물의 선택 시 효과와 비용의 양면을 모두 고려하였다. 5-HT₃ 수용체 길항제는 대체로 고가의 약물이므로, 고려대상에서 제외하였다. 비용 면에서 경제적인 약물인 droperidol은 0.625-1.25 mg의 용량에서 PONV 예방에 ondansetron과 비슷한 효과를 보였다. 그러나, 2001년 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 QT 연장과 관련된 심정지에 관해 블랙박스 경고 이래, 우리나

라를 비롯한 많은 나라의 시장에서 사라졌다[7,8]. 그래서 같은 butyrophenone 계열의 약물로 droperidol보다 안전하다고 생각되는 haloperidol을 실험대상 약물로 선택하였고, 고용량의 dexamethasone이 오심, 구토에 효과적일 뿐 아니라, 피로, 통증의 감소 등 회복의 질(40-item quality-of-recovery scoring system)을 높인다는 보고에 따라 dexamethasone을 10 mg으로 증량하여 실험에 사용하였다[9-12]. 또한, 수술기에 투여한 midazolam이 PONV 예방에 효과가 있다는 메타분석에 따라 midazolam을 추가하였다[13]. 본 연구는 부인과 복강경 수술이 예정된 환자 중 통증자가조절을 신청한 경우를 대상으로 metoclopramide 20 mg, dexamethasone 10 mg의 병용투여군과 haloperidol 1 mg, midazolam 3 mg, dexamethasone 10 mg 병용투여 군으로 나누어 PONV 예방 효과를 비교하였다.

대상 및 방법

제일병원 임상연구심의위원회의 승인(CGH-IRB-2016-23)을 얻은 후 환자에게 연구에 대한 설명을 하고 서면동의를 받았으며, 전신마취 하 정규 복강경하 부인과 수술이 예정된 미국마취과학회 신체등급 분류 1, 2등급에 해당하며 정맥자가조절진통을 신청한 20세 이상의 여성 환자를 대상으로 전향적 무작위 이중맹검법 연구를 시행하였다. 악성종양이 의심되는 부인과 수술, 연구약물에 과민반응이 있는 경우, 심혈관계, 호흡기계, 뇌질환, 신장 또는 간질환, 수술 전 24시간 내에 항구토제를 투여받은 환자, 추체외로 장애가 있는 환자, 최근 스테로이드 약물치료를 받은 환자, 당뇨병, 임부, 수유부는 대상에서 제외하였다. 마취 전 환자와 면담하여 PONV 혹은 멀미의 과거력, 흡연 여부를 조사하였다. 70명의 환자들을 random allocation software (version 2.0, Informer Technologies, Iran)를 사용하여 무작위로 metoclopramide 20 mg, dexamethasone 10 mg을 정맥 투여 한 군(group M)과 haloperidol 1 mg, midazolam 3 mg, dexamethasone 10 mg을 정맥 투여 한 군(group H)으로 35명씩 나누었으며, 1에서 70까지의 연속적인 숫자를 각각의 종이 위에 기입한 후, 불투명하고 겉모습이 동일한 봉투에 넣고 밀봉하였다. 밀봉된 봉투는 봉투를 만든 마취통증의학과 의사가 관리하였고, 마취과 소속 전문 간호사의 요구가 있을 때 전달하

였다. 연구에 사용되는 약물은 마취과 소속 간호사가 준비하였고, 생리식염수를 희석하여 모든 사용 약물을 3 ml로 통일하였고, group M에서는 3 ml로 희석된 약물이 담긴 2개의 주사기와 생리식염수 3 ml가 담긴 1개의 주사기, group H에서는 3 ml로 희석된 약물이 담긴 3개의 주사기가 준비되었다.

모든 환자들은 수술 전 8시간 이상 금식하였고, 마취 전처치로 glycopyrrolate 0.2 mg, midazolam 3 mg을 마취유도 전 30분에 근육 주사하였다. 1% lidocaine 30 mg 정주 후 propofol 1.5 mg/kg과 fentanyl 1 µg/kg, rocuronium 0.6 mg/kg을 투여한 후 기관 내 삽관하였다. 이어서 마취과 소속 간호사가 준비된 봉투를 개봉하였고, 봉투 안의 종이에 기입된 숫자에 해당하는 약물을 정주하였다. 약물을 정주한 마취과 소속 간호사는 수술 중 환자 관리에 참여하지 않았다. 약물 투여 시 환자와 마취에 참여한 마취통증의학과 의사는 환자가 어떤 군에 속하는지 알 수 없었다. 마취 중 심전도, 혈압, 맥박산소포화도, 호기말 이산화탄소 분압, 흡입마취제 농도를 감시하였다. 마취 유지는 산소 1 L/min, 아산화질소 1 L/min, 1 최소폐포농도의 sevoflurane으로 하였고, 호기말 이산화탄소 분압이 30–35 mmHg로 유지되도록 기계적 환기를 하였다. 수술 종료 후 100% 산소로 용수 환기하며 자발 호흡을 유도하고 atropine 0.01 mg/kg, neostigmine 0.02 mg/kg 정주로 신경근 차단을 가역한 다음, 충분히 자발 호흡이 돌아온 후 발판하였다. 수술 직후, 통증조절을 위해서 fentanyl 1,000 µg, nefopam 120 mg 그리고 생리식염수 68 ml를 혼합한 총 100 ml 용액을 지속 주입 속도 2 ml/h, 일시 주입량 0.5 ml, 폐쇄 간격 15분으로 설정된 일회용 주입기 (ANAPA®, Ewha, Korea)를 이용하여 정맥자가조절진통을 실시하였다[14]. 회복실에 도착한 후 환자의 통증 상태를 평가하여 fentanyl 50–100 µg을 정주하였고, 필요한 경우 fentanyl 정

주를 반복하였다. 환자가 어떤 군에 속하는지 알지 못하는 마취통증의학과 의사가 회복실에서 주입된 fentanyl의 총용량과 오심, 구토의 발생, 오심, 구토가 발생했을 때 주입된 약물을 기록하였다. 회복실에서 주입된 fentanyl의 용량은 정맥자가조절진통으로 주입된 fentanyl의 용량과 합하여 6시간 내 주입된 총 fentanyl의 용량으로 계산하였다.

병실로 이송된 후 오심, 구토가 발생한 경우에는 metoclopramide 10 mg을 정주하였고, 수술 후 통증에 대해 추가적인 치료를 원하는 경우에는 ketorolac 30 mg을 정주하였다. 환자가 어떤 군에 속하는지 모르는 마취통증의학과 의사가 수술 후 6시간, 24시간, 48시간에 환자를 방문하여 오심, 구토의 발생 유무, 오심과 통증의 정도, metoclopramide의 사용, 일회용 통증자가조절진통에 포함된 fentanyl의 사용량을 조사하였고, 수술 후 48시간에 마취 경험에 관한 전체적인 환자만족도에 대하여 조사하였다. 오심과 통증의 정도는 11점 숫자 등급(numeric rating scale, NRS, 0점: 오심 혹은 통증이 전혀 없음, 10점: 상상할 수 있는 최대의 오심 혹은 통증), 만족도는 3점 척도(만족 = 3점, 보통 = 2점, 불만족 = 1점)를 사용하여 측정하였다. 오심 NRS가 1점 이상이면 오심이 발생하였다고 간주하였다. 이 연구가 목표로 하는 주요한 결과(the primary outcome)는 수술 후 48시간 동안 오심 혹은 구토(PONV)가 발생한 환자의 수였다.

통계분석

모든 측정치는 평균 ± 표준편차, 중앙값(1사분위수–3사분위수), 환자의 수(%)로 표시하였으며, 연속형 변수는 Shapiro Wilk normality test 후 Student *t*-test나 Mann-Whitney test, 범주형 변수는 χ^2 test 혹은 Fisher exact test를 적용하였다. 두 군을

Table 1. Patients' Characteristics

Charateristic	Group M (n = 33)	Group H (n = 33)	Difference (95% CI) or OR (95% CI)	P value
Age (yr)	43.9 ± 10.3	44.3 ± 9.3	−0.4 (−5.2, 4.4)	0.870
Weight (kg)	58.5 ± 8.9	59.8 ± 7.6	−1.3 (−5.4, 2.8)	0.538
Height (cm)	158.6 ± 4.0	158.8 ± 5.3	−0.2 (−2.5, 2.1)	0.806
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.5	23.8 ± 3.4	−0.5 (−2.2, 1.2)	0.582
Surgery time (min)	68.8 ± 22.6	73.6 ± 28.2	−4.8 (−17.4, 7.8)	0.444
Anesthesia time (min)	83.6 ± 24.2	88.6 ± 27.7	−5.0 (−17.8, 7.8)	0.438
Type of surgery (LAVH/LM/LO)	27/0/6 (82/0/18)	24/5/4 (73/15/12)		0.265
History of PONV	2 (6)	1 (3)	2.0 (0.2, 24.0)	1.000
Motion sickness	13 (39)	9 (27)	1.6 (0.6, 4.5)	0.433
Nonsmoking	31 (94)	32 (97)	0.5 (0.0, 5.6)	1.000

Values are presented as mean ± SD or numbers (%). There are no significant differences between the two groups. Group M: metoclopramide 20 mg + dexamethasone 10 mg, Group H: haloperidol 1 mg + midazolam 3 mg + dexamethasone 10 mg. CI: confidence interval, OR: odds ratio, BMI: body mass index, LAVH: laparoscopically assisted vaginal hysterectomy, LM: laparoscopic myomectomy, LO: laparoscopic oophorectomy, PONV: postoperative nausea and vomiting.

합친 후 Apfel의 단순 예측 위험도와 PONV의 발생과의 관계, PONV의 발생과 만족도와와의 관계, 총 fentanyl 사용량과 만족도와의 관계는 Spearman rank order correlation을 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다. 통계 분석은 SigmaStat version 4.0 (Systat Software, Inc., USA)을 사용하였다.

결 과

각 군 35명의 환자 중 group M에서 예정된 복강경 수술이 개복 수술로 전환되어 1명이 탈락하였고, group M에서 1명, group H에서 2명씩 데이터 누락으로 탈락되어 각 군 33명의 환자를 분석하였다. 대상 환자의 평균연령, 체중, 신장, 체질량지수, 수술시간, 마취시간, 수술의 종류, PONV 과거력, 멀미, 비흡연의 비율은 군 간 차이가 없었다(Table 1).

Group M과 group H의 PONV의 발생 빈도는 수술 후 48시간 동안 각각 21%와 12% (교차비 1.8, 95% 신뢰구간 0.6-5.4)였고, 두 군 간의 통계적 유의한 차이는 없었다. 오심, 구토, PONV 발생빈도는 수술 후 6시간, 6시간에서 24시간, 24시간에서 48시간 모두 군 간 차이가 없었다. 회복실에서 항구토제의 사용, 병실에서 metoclopramide의 처방도 두 군 모두 없었다(Table 2).

NRS로 측정한 오심점수, 통증점수, fentanyl의 총사용량은

수술 후 6시간, 수술 후 6시간에서 24시간, 24시간에서 48시간 모두 군 간 차이가 없었다. 오심 NRS가 최대가 되는 경우는 Group M에서 수술 후 6시간 NRS 6점, Group H에서 수술 후 6시간 NRS 점수 8점이었다. 만족도(3점 척도)는 두 군 모두 중앙값이 3점으로 군 간 차이는 없었다(Table 3).

두 군을 합쳐서 Spearman rank order correlation 분석하였을 때 Apfel의 단순 예측 위험도와 PONV의 발생과의 관계는 상관계수는 0.09, P값은 0.461, PONV의 발생과 만족도와의 관계는 상관계수 -0.24, P값은 0.053, 총 fentanyl 사용량과 만족도와의 관계는 상관계수 -0.03, P값은 0.787로 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구의 결과, 부인과 복강경 수술을 위해 흡입 마취제를 이용하여 전신마취를 받고, 고용량의 fentanyl이 포함된 정맥자가진통을 이용하여 수술 후 통증관리를 받은 환자의 수술 후 48시간 동안 PONV의 발생률은 group M에서 21%, group H에서 12%로 통계적인 차이를 보이지 않았다.

Apfel 등[2]은 PONV에 연관된 가장 중요한 위험인자로 여성, 비흡연, PONV나 멀미의 과거력, 수술 후 아편유사제 투여를 꼽았다. 이 단순 예측 위험도에 따르면 본 연구의 대상환자들 대부분이 4개의 인자 중 3개 이상을 갖고 있어서 고위험군에 속한

Table 2. Incidence of Nausea, Vomiting and Requirement of Rescue Antiemetic Treatment

	Group M (n = 33)	Group H (n = 33)	OR (95% CI)	P value
Nausea				
Total	7 (21)	4 (12)	1.8 (0.6-5.4)	0.555
0-6 h	4 (12)	4 (12)	1.0 (0.2-4.4)	1.000
6-24 h	2 (6)	1 (3)	2.1 (0.2-24.0)	0.939
24-48 h	1 (3)	1 (3)	1.0 (0.1-16.7)	1.000
Vomiting				
Total	1 (3)	0 (0)		1.000
0-6 h	0 (0)	0 (0)		1.000
6-24 h	1 (3)	0 (0)		1.000
24-48 h	0 (0)	0 (0)		1.000
PONV				
Total	7 (21)	4 (12)	1.8 (0.6-5.4)	0.555
0-6 h	4 (12)	4 (12)	1.0 (0.2-4.4)	1.000
6-24 h	2 (6)	1 (3)	2.1 (0.2-24.0)	0.472
24-48 h	1 (3)	1 (3)	1.0 (0.1-16.7)	1.000
Rescue antiemetic				
Total	0 (0)	0 (0)		1.000
0-6 h	0 (0)	0 (0)		1.000
6-24 h	0 (0)	0 (0)		1.000
24-48 h	0 (0)	0 (0)		1.000

Values are presented as number of patients (%). There are no significant differences between the two groups. Group M: metoclopramide 20 mg + dexamethasone 10 mg, Group H: haloperidol 1 mg + midazolam 3 mg + dexamethasone 10 mg. OR: odds ratio, CI: confidence interval, PONV: post-operative nausea and vomiting.

Table 3. The NRS Scores of Pain, Nausea, Fentanyl Consumption, and the Degree of Satisfaction

	Group M (n = 33)	Group H (n = 33)	Difference (95% CI)	P value
Pain (NRS, 0–10)				
0–6 h	2 (2, 3)	3 (2, 3)		0.984
6–24 h	1 (1, 2)	1 (1, 2)		0.811
24–48 h	0 (0, 1)	0 (0, 1)		0.673
Nausea (NRS, 0–10)				
0–6 h	0 (0, 0)	0 (0, 0)		0.982
6–24 h	0 (0, 0)	0 (0, 0)		0.963
24–48 h	0 (0, 0)	0 (0, 0)		1.000
Fentanyl consumption (μ g)				
0–6 h	233.6 \pm 73.4	215.5 \pm 67.3	18.1 (–16.5, 52.7)	0.298
6–24 h	463.9 \pm 94.5	474.2 \pm 80.2	–0.48 (–53.4, 32.8)	0.637
24–48 h	319.1 \pm 120.5	350.0 \pm 83.5	–30.9 (–81.9, 20.1)	0.298
Total	894.9 \pm 240.1	959.1 \pm 166.0	–64.2 (–165.7, 37.3)	0.374
Satisfaction* (1–3)	3 (2, 3)	3 (2, 3)		0.686

Values are presented as median (1Q, 3Q) or mean \pm SD. There are no significant differences between the two groups. Group M: metoclopramide 20 mg + dexamethasone 10 mg, Group H: haloperidol 1 mg + midazolam 3 mg + dexamethasone 10 mg. CI: confidence interval, NRS: numeric rating scale. *Satisfaction = 3 point, average = 2 point, dissatisfaction = 1 point.

다고 볼 수 있다(Table 1). 또한, Apfel의 단순 예측 위험도에 포함된 위험 요소 이외에 비교적 젊은 나이, 전신마취 시 아산화질소와 흡입마취제의 사용, 부인과 수술, 복강경 수술에 따른 요인이 수술 후 오심 구토를 증가시킬 수 있다[3]. PONV를 예방하기 위해 쓰이는 여러 약물들의 효과는 상대 위험도, absolute risk reduction, number needed to treat (NNT) 등의 parameter로 비교해 볼 수 있으나, 대상 환자군의 기본 PONV 발생률이나 임상적인 상황의 차이에 따라 위의 parameter가 다르게 나타나므로, 절대적인 비교측정의 기준이 존재하는 것은 아니며, 한 약물이 다른 약물에 비해 환자군과 임상적인 상황에 관계없이 약효가 우수하다고 이야기하기 어렵다[3]. PONV의 위험도가 높은 환자군에서 작용 부위가 다른 여러 약물을 같이 사용하면 부가 효과(additive effect)를 기대할 수 있다[3,11]. 2가지 약물에 1가지 약물을 추가하였을 때도 부가 효과가 있는 것으로 보이는데, 이번 연구에서 3가지 약물을 병용투여 한 group H의 PONV 발생률 12%는, 부인과 복강경 환자를 대상으로 PONV를 예방하기 위해 2가지 약물(ondansetron과 droperidol 혹은 haloperidol과 dexamethasone)을 사용한 연구에서 보고한 PONV의 발생률보다 낮은 수치이다[10,15].

이번 연구는 PONV를 줄이는 약물의 선택 시 약물의 PONV 예방 효과뿐만 아니라, 효과 대비 비용을 줄이는 방법을 동시에 고려하였고, 5-HT₃ 수용체 길항제는 연구 대상 약물에 포함시키지 않았다. 현재 건강 보험 약가는 midazolam 5 mg은 700원, haloperidol 5 mg은 365원, dexamethasone 5 mg은 204원, metoclopramide 10 mg은 447원인데 비해 5-HT₃ 수용체 길항제 중 비교적 약가가 저렴한 ondansetron 8 mg은 5,399원이다.

Metoclopramide의 통상용량 10 mg의 정맥 투여는 PONV

예방에 임상적으로 효과가 없다[5]. Metoclopramide 25–50 mg의 NNT는 11–16 정도이고, metoclopramide 25 mg, 또는 50 mg 투여 시 운동 이상증 혹은 추체 외로 증상이 발생률은 0.6%정도이며 number needed to harm는 140정도이다[4]. Metoclopramide는 5-HT₃, dopamine 수용체에 작용하여 PONV 예방 효과가 나타나는 것으로 보인다[16]. 투여 시기는 수술 종료 30–60분 전, 수술이 1시간 이전에 끝날 것으로 기대되면 마취 유도 후를 추천하고 있다[4]. 본 연구의 group M 평균 수술시간이 70분 정도이고 다른 약물과 투여시기를 맞추기 위해 마취유도 후 주입하였다. 반감기가 짧은 약물이므로 수술 시간이 긴 경우는 투여 시기를 조절해야 한다[4]. 신경이완제 악성증후군(neuroleptic malignant syndrome)은 metoclopramide 사용과 관련되어 매우 드물게 보고되고 있다[17]. Metoclopramide가 신경이완제 관련 성질이 있음에도 불구하고 3,140명을 대상으로 한 Wallenborn 등[4]의 연구에서 dexamethasone에 metoclopramide를 추가하여도 dexamethasone 단독사용에 비해 두통, 어지러움, 진정, 구갈의 비율이 증가하지 않았고, 이러한 부작용의 빈도는 저농도의 droperidol을 정주하였을 때와 비슷한 정도이다[18].

Haloperidol은 dopamine 수용체를 통해 PONV 예방 효과가 나타난다[19]. QT 연장 위험이 있으나, 1 mg 정맥 투여에서는 이러한 부작용이 나타나지 않는다[20]. 2014년 PONV 관리를 위한 consensus guidelines에서는 haloperidol 1 mg 정주가 효과가 좋고 안전하다고 보고하고 있으나, 식품의약품안전처와 미국 FDA에서는 haloperidol 정맥 주사는 승인되지 않았다[3]. Haloperidol은 마취유도 시나 수술 종료 시 투여할 수 있다[21].

Midazolam은 반감기가 짧은 benzodiazepine으로 불안 완화를 위해 마취 전처치로 사용된다. 2014년 PONV 관리를 위한 consensus guidelines에서는 PONV 예방 약물로 기술되었으나, 추천 약물 목록에는 포함되지 않았다[3]. 작용기전은 chemoreceptor trigger zone의 dopamine 방출을 저해하여 PONV에 효과가 있다는 보고가 있으나 정확한 작용 기전은 불분명하다[22]. 수술 전, 마취 유도 시, 혹은 수술 종료 시 어느 시기에 투여해도 수술 후 24시간 동안 PONV 감소 효과가 나타났으며, 적은 용량(< 0.05 mg/kg)과 많은 용량(\geq 0.075 mg/kg)에서도 거의 동일한 PONV의 예방 효과를 보여주었다[13]. 그러므로, 0.05 mg/kg 이하의 수면을 유발하지 않을 정도의 용량을 투여하면 과도한 수술 후 진정, 인지 기능의 회복 지연 등 중추신경계의 부작용을 일으키지 않으면서 PONV를 예방할 수 있다[13].

PONV 예방을 위해서 사용하는 dexamethasone의 최소 효과 용량은 4-5 mg이다[3]. 또한, dexamethasone은 0.1 mg/kg 이상에서 수술 후 통증과 아편유사제의 사용을 용량 의존적으로 감소시킨다[23]. 하지만 수술 후 혈당 상승의 위험이 있으므로 당뇨 환자에게 조심스럽게 투여되어야 한다[11]. 2014년 PONV 관리를 위한 consensus guidelines에서는 마취 유도 시 투여를 추천하고 있다[3].

Apfel 등[6]은 연구 대상군의 기본적인 PONV 발생률과는 상관 없이 다른 수용체에 작용하는 ondansetron, dexamethasone, droperidol이 약 26% 정도의 PONV 상대위험도 감소시키며 2가지 이상의 약물 사용 시 부가적인 효과가 있다고 보고하였다. Haloperidol과 dexamethasone, haloperidol과 midazolam, 그리고 midazolam과 dexamethasone은 PONV 예방에 부가적인 효과가 있는 것으로 보아[10,24-26], 본 연구의 group H에서 사용된 약물인 haloperidol, dexamethasone, midazolam은 서로 다른 수용체에 작용하여 부가적인 효과를 나타내는 것으로 보인다.

본 연구에서 metoclopramide 20 mg, dexamethasone 10 mg을 병용투여 한 group M의 수술 후 PONV 발생률은 21%이다. Jee 등[5]은 복강경 수술이 대부분을 차지한 부인과 수술 환자를 대상으로 한 연구에서 metoclopramide 20 mg, dexamethasone 5 mg을 병용투여 한 군의 PONV 발생률을 38%로 보고하였는데 이 수치는 직접적인 비교는 불가능하지만 본 연구의 PONV 발생률인 21%보다 높다. 2013년 메타분석에 의하면 dexamethasone 4 mg, 5 mg과 dexamethasone 8 mg, 10 mg의 PONV 예방 효과는 차이가 없기 때문에 dexamethasone을 5 mg에서 10 mg으로 증량이 대상군이 비슷한 두 연구에서 PONV 발생률 차이 원인이라고 하기는 어렵다[27]. Jee 등[5]의 연구가 무작위와 맹검법을 사용하지 않았다는 연구 방법의 문제점, 대상군의 PONV 위험 인자, 대상 수술의 종류, 수술 후 통증 조절을 위한 아편유사제의 사용량의 차이, 수술 시

간 차이가 PONV 발생률의 차이를 야기했다고 의심할 수 있다. Joo 등[10]은 본 연구의 대상환자와 비슷한 부인과 복강경 수술을 받고, 정맥자가조절진통을 이용하여 수술 후 통증 관리를 받은 환자들을 대상으로 PONV 예방을 위해 haloperidol 2 mg과 dexamethasone 5 mg을 혼합 투여하였을 때, PONV 발생률은 24%라고 보고하여, 2가지 약물을 사용한 본 연구 group M의 수술 후 PONV 발생률인 21%와 비슷하였다.

이번 연구의 제한점으로는 첫째, 두 군의 PONV 발생빈도의 차이를 규명하기에 표본 수가 적다는 점이다. 두 군의 PONV 발생률을 비교하기 위해 χ^2 test 시 유의수준 0.05에서 통계 검정력은 0.094로 매우 낮은 수준이다. 두 군의 PONV 발생률을 유의수준 0.05와 통계적 검정력 0.8의 수준에서 검증하려고 하면, 양 군이 각각 약 248명(중도 탈락을 가정하지 않은 경우)의 환자 수가 필요하다. 둘째, 두 군의 부작용을 비교하지 못한 점이다. 셋째, PONV 치료제로 병실에서 metoclopramide를 사용한 점이다. 2014년 PONV 관리를 위한 consensus guidelines에서는 PONV가 발생할 경우 치료제로 PONV 예방을 위한 약물이 아닌 다른 종류의 약물의 사용을 추천하고 있다[3]. Group M에서 metoclopramide를 PONV 치료를 위한 약물로 사용할 경우, 예방을 위해 사용한 metoclopramide 용량을 합하면 총 30 mg의 metoclopramide를 사용하게 된다. 양 군에서 한 번도 PONV 치료를 위해 metoclopramide를 사용하지 않았고, 788명을 대상으로 dexamethasone과 함께 metoclopramide 50 mg 일시 정주해도 심각한 부작용의 발생은 보고되지 않았으나[4], 효과와 안전을 위해서 PONV 발생 시 치료제는 예방을 위한 약물 이외의 항구토제를 사용하는 것이 바람직할 것이다. 넷째, PONV 발생 시 치료가 불충분했다는 점이다. 환자의 오심 NRS가 8점인 경우에도 metoclopramide가 투여되지 않았다. 환자가 약물 치료를 요구하지 않아서, metoclopramide가 투여되지 않았다고 조사되었지만, 수술 후 환자 관리의 개선이 필요하다. 넷째, 두 군 모두에서 마취 전처치로 근주한 midazolam 3 mg이 PONV 발생률에 미치는 영향에 대한 평가가 없다는 점이다. Midazolam 경구 혹은 근육 주사가 PONV에 미치는 영향은 불확실하며[13], 추후 연구가 필요하다.

결론적으로 부인과 복강경 수술을 위해 흡입 마취제를 이용하여 전신마취를 받고, fentanyl이 포함된 정맥자가조절진통을 이용하여 수술 후 통증 관리를 받은 PONV 고위험 환자에게, haloperidol 1 mg, midazolam 3 mg, dexamethasone 10 mg 병용투여는 metoclopramide 20 mg, dexamethasone 10 mg 병용투여와 수술 후 48시간 동안 PONV의 발생률 차이가 없었으나, 표본 수가 적어 추후 충분한 검정력을 가지는 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Fortier J, Chung F, Su J. Unanticipated admission after ambulatory surgery--a prospective study. *Can J Anaesth* 1998; 45: 612-9.
- Apfel CC, Läärä 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.
- Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118: 85-113.
- Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, Behrends K, Wallenborn H, Rohrbach A, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2006; 333: 324.
- Jee YS, Yoon HJ, Jang CH. Prophylactic antiemetic effects in gynecologic patients receiving fentanyl IV-patient controlled analgesia: comparison of combined treatment with ondansetron and dexamethasone with metoclopramide and dexamethasone. *Korean J Anesthesiol* 2010; 59: 335-9.
- Apfel CC, Bacher A, Biedler A, Danner K, Danzeisen O, Eberhart LH, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesist* 2005; 54: 201-9.
- Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000; 47: 537-51.
- White PF, Song D, Abrao J, Klein KW, Navarette B. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: a placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2005; 102: 1101-5.
- Wang TF, Liu YH, Chu CC, Shieh JP, Tzeng JI, Wang JJ. Low-dose haloperidol prevents post-operative nausea and vomiting after ambulatory laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 280-4.
- Joo J, Park YG, Baek J, Moon YE. Haloperidol dose combined with dexamethasone for PONV prophylaxis in high-risk patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: a prospective, randomized, double-blind, dose-response and placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 99.
- Eberhart LH, Morin AM, Georgieff M. Dexamethasone for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Anaesthesist* 2000; 49: 713-20.
- Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, et al. Preoperative dexamethasone enhances quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy: effect on in-hospital and postdischarge recovery outcomes. *Anesthesiology* 2011; 114: 882-90.
- Grant MC, Kim J, Page AJ, Hobson D, Wick E, Wu CL. The effect of intravenous midazolam on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2016; 122: 656-63.
- Yoon HJ, Jee YS, Kim YD. Comparison of the efficacy of ramose-tron and palonosetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecologic oncology surgery. *Anesth Pain Med* 2016; 11: 264-8.
- Wu O, Belo SE, Koutsoukos G. Additive anti-emetic efficacy of prophylactic ondansetron with droperidol in out-patient gynecological laparoscopy. *Can J Anaesth* 2000; 47: 529-36.
- Naylor RJ, Inall FC. The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49 Suppl: 2-5.
- Donnet A, Harle JR, Dumont JC, Alif Cherif A. Neuroleptic malignant syndrome induced by metoclopramide. *Biomed Pharmacother* 1991; 45: 461-2.
- Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, Wetchler B, Melson T, Khalil S, et al. A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective out-patient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth Analg* 1998; 86: 731-8.
- Niemegeers CJ, Laduron PM. Pharmacology and biochemistry of haloperidol. *Proc R Soc Med* 1976; 69 suppl 1: 3-8.
- Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? *J Hosp Med* 2010; 5: E8-16.
- Yang YL, Lai HY, Wang JJ, Wang PK, Chen TY, Chu CC, et al. The timing of haloperidol administration does not affect its prophylactic antiemetic efficacy. *Can J Anaesth* 2008; 55: 270-5.
- Takada K, Murai T, Kanayama T, Koshikawa N. Effects of midazolam and flunitrazepam on the release of dopamine from rat striatum measured by in vivo microdialysis. *Br J Anaesth* 1993; 70: 181-5.
- De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011; 115: 575-88.
- Chu CC, Shieh JP, Tzeng JI, Chen JY, Lee Y, Ho ST, et al. The prophylactic effect of haloperidol plus dexamethasone on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Anesth Analg* 2008; 106: 1402-6.
- Honarmand A, Safavi M, Khalili G, Mohammadnejad F. Prophylactic administration of haloperidol plus midazolam reduces postoperative nausea and vomiting better than using each drug alone in patients undergoing middle ear surgery. *Saudi J Anaesth*

- 2012; 6: 145-51.
26. Makhdoom NK, Farid MF. Prophylactic antiemetic effects of midazolam, dexamethasone, and its combination after middle ear surgery. *Saudi Med J* 2009; 30: 504-8.
27. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2013; 116: 58-74.