

소아의 케타민 근육주사 진정 요법 시 경구 온단세트론의 항구토 효과: 이중 눈가림 위약비교 무작위 대조군 연구

최재연 · 광영호 · 김도균 · 정재윤 · 서동범 · 장익완

서울대학교병원 응급의학교실

Effect of Oral Ondansetron on Vomiting Associated with Intramuscular Ketamine Sedation in Children: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Jea Yeon Choi, M.D., Young Ho Kwak, M.D., Ph.D., Do Kyun Kim, M.D., Ph.D.,
Jae Yun Jung, M.D., Dongbum Suh, M.D., Ikwan Chang, M.D.

Department of Emergency Medicine, Seoul National University Hospital

Purpose: The purpose of this study is to investigate the effect of oral ondansetron on the incidence of vomiting in children who receive intramuscular (IM) ketamine for procedural sedation and analgesia in the emergency department (ED).

Methods: In this double-blind, randomized, placebo-controlled trial in a children's hospital ED, patients receiving IM ketamine (5 mg/kg) for ED procedures were randomized to receive either oral ondansetron (2 mg or 4 mg) or placebo 15 minutes before the ketamine injection. We recorded whether vomiting occurred in the ED postsedation or up to 12 hours after discharge with telephone follow-up and compared ED length of stay and parental satisfaction.

Results: Thirty two children were randomized to placebo and 31 to ondansetron. The groups were similar in age, sex, and fasting duration. ED vomiting was no significant difference with ondansetron: 7 of 31 (22.6%) versus 6 of 32 (18.8%), $P=0.707$, difference -3.8 (95% confidence interval -23.8% to 16.2%). Follow-up completed in 82.5%. The vomiting in the ED or after discharge in two groups, there was no significant difference: 7 of 27 (25.9%) versus 12 of 25 (48.0%), $P=0.165$, difference 22.1% (95% confidence interval -3.5% to 47.7%). ED length of stay and parental satisfaction were similar between groups.

Conclusion: There is no significant reduction of the incidence of vomiting in oral ondansetron group with IM ketamine procedural sedation in children.

Key Words: Ondansetron; Ketamine; Conscious Sedation; Vomiting

Corresponding Author Do Kyun Kim

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Seoul National University, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul, 110-744, Republic of Korea

Tel: +82-2-2072-3257 Fax: +82-2-741-7855

E-mail: birdbeak@naver.com

서 론

소아 환자는 통증에 민감하며 시술에 협조가 되지 않기 때문에 술기에 필요한 진정과 진통 요법(procedural sedation and analgesia, PSA)은 특히 중요한 시술이다¹⁾. 현재

여러 종류의 진정제 및 진통제가 경구 투여, 주사 혹은 비강 내 투여 등 다양한 경로로 사용되고 있으며 각 약제의 작용시간과 부작용, 환자의 상태 등을 고려하여 약물 선택이 이루어진다. 케타민(ketamine)은 해리성 진정제로 심혈관계 기능에는 거의 영향을 주지 않으면서 빠르고 짧은 작용 시간으로 인해 소아 진정 및 진통 약물로 좋은 조건을 갖추고 있어 가장 널리 사용되고 있다²⁾. 이러한 케타민의 주요 부작용으로는 인두 경축, 구강 내 분비물 증가, 구토, 저산소증, 무호흡, 각성시 이상 반응 등이 있다³⁾. 이 중 구토는 근육주사 요법시 약 20~25%, 정맥주사로 사용시 6~12% 정도 발생하며 케타민과 관련된 부작용 중 가장 흔한 것으로 알려졌다³⁾.

온단세트론(ondansetron)은 선택적 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT3) 길항제로 위장관과 중추신경계 모두 작용하여 항암요법, 마취, 바이러스 질환과 관련된 구토를 감소시키는 것으로 연구되어 있다⁴⁾. 케타민의 정맥주사 투여 시 온단세트론을 함께 경구투여하면 항구토 효과가 있으며 임상적으로 유용하다는 연구가 있다⁵⁾. 반면 최근 국내 연구에서는 케타민을 근육주사한 소아 환자에서 경구 온단세트론의 항구토 효과가 위약군에 비해 유의하지 않음을 보인 바 있다⁶⁾. 하지만 해당 연구는 온단세트론과 위약에 대한 눈가림법을 적용하지 못했다는 한계가 있으며, 저자들이 아는 한 무작위 맹검 위약 연구를 통해 온단세트론의 케타민 유발 구토 억제 효과를 증명한 연구는 아직 없다.

이 연구에서는 대부분의 응급실에서 케타민의 투여 경로로 근육주사 요법을 선호하며 근육주사로 투여 시 구토 발생이 높다는 점을 고려하여, 케타민을 근육으로 투여할 때 온단세트론 경구 투여의 항구토 효과를 증명하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상 및 기간

본 연구는 일개 대학병원 소아응급실에서 시행되었으며, 2012년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 12개월간 오전 10시부터 오후 5시 사이에 응급실을 방문한 8세 이하의 소아 환자 중 케타민 투여가 필요한 환자를 대상으로 하였다.

피험자의 선정기준은 소아응급실에 내원한 만 8세 미만의 소아 환자로 응급실 내에서 검사 혹은 시술을 위한 진정 및 진통 요법을 위해 케타민을 투여받을 예정인 환자이며 미국마취과학회 환자 평가 기준 I 혹은 II에 해당하는 환자로 하였다. 선정 제외기준으로는, (1) 자료 수집에 동의하지 않은 환자, (2) 두강 내 압력 상승이나 두부 종양,

녹내장 혹은 급성안구손상, 고혈압, 정신분열증, 포피리아증, 갑상선 질환이 있어 케타민 사용 금기인 환자²⁾, (3) 온단세트론 혹은 다른 선택적 5-HT3 길항제에 과민한 경우, long QT 증후군 환자, 심한 간기능 저하 환자, 폐쇄성 장마비 환자로 온단세트론 사용이 금기이거나 사용에 주의가 요구되는 경우, (4) 3개월 미만의 환자, (5) 몸무게 30 kg 이상인 환자, (6) 현재 구토를 동반한 질병을 가진 경우, (7) 케타민 외 다른 약물이 함께 투여되거나 투여된 경우로 하였다.

2. 연구방법

본 연구는 소아응급실에서 케타민 투여가 필요한 환자를 대상으로 이중 눈가림 위약비교 무작위 대조군 연구로 시행되었다. 본 연구는 서울대학교의과대학/서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회 승인을 받았으며 모든 환자의 보호자 혹은 부모가 의사로부터 직접 설명을 들은 후 자발적으로 참여 여부를 결정하였다. 이후 서면으로 동의서를 받았으며, 환자가 7세 이상인 경우 대상 소아에게도 동의서를 받았다.

해당 환자들은 온단세트론을 복용하는 시험군과 위약대조군 두 군에 1:1의 비율로 무작위 배정되었으며, 6시간 금식 여부에 따라 두 군 중 한 군에 할당되도록 층화배정을 하였다. 후보 환자가 연구에 동의하면 동의서를 받은 연구원이 미리 작성된 무작위 배정표의 번호 순서대로 환자에게 배정하였다. 임상연구센터의 약품부에서 온단세트론 시럽과 위약의 조제를 담당하였고 약품부에서 미리 정해진 무작위 배정표의 순서에 따라 온단세트론과 위약 중 한 가지 약을 4 mg (10 mL) 조제 후 약물병에 무작위표의 번호 표기 후 응급실로 배송하여 보관하였다. 담당간호사는 무작위 배정표 순서에 의해 번호가 부여된 환자에게, 보관된 약물병의 번호를 확인한 후 몸무게에 맞춰 2 mg 혹은 4 mg을 투여하였다. 처음 약을 조제했던 약제부 외에는 연구에 참가하는 연구원 및 의료진(담당 간호사, 의사), 보호자, 환자 모두에게 눈가림법이 적용되었다.

온단세트론은 환자의 몸무게에 따라 15 kg 이하인 경우 2 mg (5 mL)을, 15 kg 초과 30 kg 이하인 경우 4 mg (10 mL)을 복용하도록 하였다. 온단세트론을 복용하고 15분 후에 케타민을 근육주사 하였으며, 만일 15분 이내에 약을 구토한다면 같은 양을 다시 복용토록 하였다. 케타민의 용량은 5 mg/kg으로 통일하였으며 반응이 없으면 추가로 처음 용량의 절반 혹은 전체를 다시 주도록 하였다.

3. 분석 및 통계

약물 투여 시간, 구토 여부 및 횟수, 응급실 퇴실 시간을 확인하여 데이터를 작성하였다. 귀가 후 48시간 이내에 전화로 설문조사를 하여 응급실 귀가 후 12시간 동안 구토 여부와 보호자 만족도를 조사하였다. 1차 결과 항목은 응급실에서 구토 여부 및 귀가 후 구토 여부로 하였으며, 2차 결과 항목은 보호자 만족도 및 응급실 체류 시간으로 정하였다. 응급실 체류 시간은 처음 케타민이 투여된 시간부터 퇴원할 때까지의 시간으로 계산하였다. 자료 분석은 SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였으며 두 군간 빈도의 비교는 카이제곱검정을 사용하였다. 측정변수의 표본수가 30개 미만인 경우, Shapiro-Wilk test로 정규성을 검정하고 스튜덴트 t검정으로 분석하였다.

기존의 연구에서 밝혀진 구토 발생률에서 임상적으로 의미 있는 차이를 평가 하는데 필요한 환자수를 추정하였다⁶⁾. G*Power 3.1.9.2 (Erdfeider, Faul & Buchner, Heinrich-Heine-Universität, German)를 이용하여 α 를 0.05, 판정력을 80%로 정하고 구토 발생률을 25%에

서 10% 수준으로 줄인다고 보았을 때 필요한 대상수는 각 군에 133명이었다.

결 과

연구 동안 적응 대상 및 참여 환자를 자료 흐름도로 작성하였다(Fig. 1). 전체 연구 대상자는 66명이었다. 대상 환자들이 받은 술기는 66명의 환자 모두 열상의 봉합이었다. 적응 대상자는 84명이었으나 18명이 보호자나 환자가 동의하지 않아 제외되었다. 66명 중 6시간 이상 금식이 되었던 경우가 16명, 그렇지 못한 경우가 50명이었으며, 금식군에서는 1명이, 금식이 되지 않은 군에서는 2명이 제외기준에 해당하였다. 귀가 후 전화설문까지 완료된 환자는 각 14명, 38명이었다. 63명이 환자의 자료가 분석되었으며 참여 환자를 온단세트론을 복용한 군과 위약을 복용한 두 군으로 나누어 살펴보았을 때 환자의 특성은 표 1과 같으며 두 군 사이에 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다(Table 1).

온단세트론을 복용한 환자군과 위약을 복용한 환자군의 구토 여부를 비교하였을 때 구토를 한 경우는 각각 7명과 6

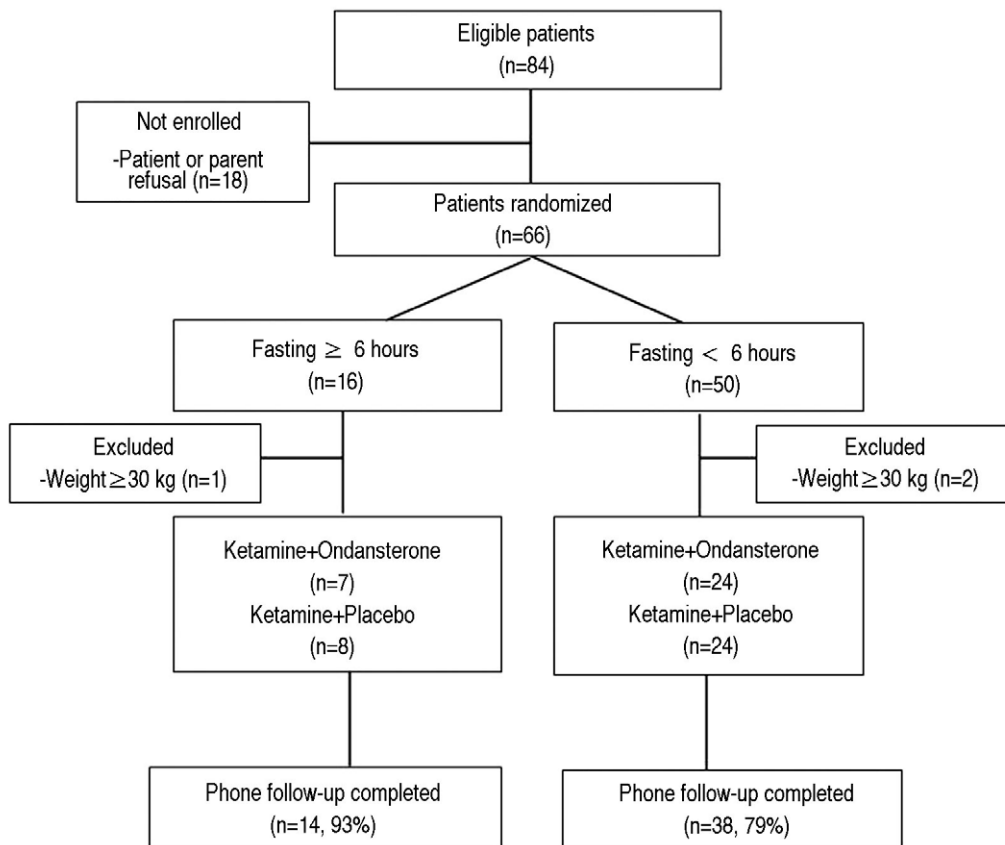


Fig. 1. Patient flow diagram.

명으로 두 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다(P=0.707) (Table 2). 임상적으로 명백하게 폐흡인을 일으킨 환자는 없었다. 응급실에서 귀가 후 48시간 내 전화로 추적 관찰을 하여 12시간 이내 구토 여부를 확인한 환자 수는 총 52명이었다. 응급실에서는 구토하지 않았지만 귀가 후에 구토한 환자들이 7명 있었다. 응급실이나 귀가 후에 구토를 한 경우는 온단세트론 환자군에서는 7명, 위약군에서는 12명으로 조사되었으며 두 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다(P=0.165) (Table 2).

응급실 체류 시간의 전체 평균은 145분으로 온단세트론군에서는 139.1분(66분~266분), 위약군에서는 150.5분(38분~567분)이었고 평균 차이는 -11.4분(-46.1분~-23.2분)으로 두 군간의 유의한 차이는 없었다.

보호자의 진정치료에 대한 만족도에 대해서는, 온단세트론 환자군 31명 중 27명(87.0%)이, 위약 환자군 32명 중 25명(78.0%)이 각각 답변하였다. 온단세트론 환자군에서 만족도의 평균값은 2.19점(1점에서 3점)이었고 위약 환자군에서는 2.24점(1점에서 4점)이었다. 두 군간의 만족도에 의미 있는 차이는 없었다(P=0.830).

고 찰

응급실에서 온단세트론의 항구토 효과에 대해서는 잘 알려졌으며 그 사용 또한 늘어나고 있는 추세이므로, 온단세트론 복용이 케타민 근육주사 시 발생하는 구토에 대해서

도 예방적인 효과가 있을 것으로 기대되었다⁷⁾. 그러나 결론적으로 본 연구에서는 케타민 근육주사 사용 전 온단세트론 복용이 구토를 의미있게 줄여준다는 것을 입증하지 못했다. 또한, 온단세트론 복용군과 위약 복용군 사이의 응급실 체류 시간이나 보호자의 만족도에서도 유의한 차이가 없어 임상적으로 온단세트론의 사용이 이득이 있는지에 대해서도 결론을 내지 못하였다.

응급실에서 소아를 치료할 때 진정제를 사용하는 목적은, 안전하게 통증과 불편함을 줄이고 치료에 대한 부정적인 심리반응을 최소화하고 과도한 움직임은 막아 치료하기에 쉽도록 하며, 안전하게 진정 전 상태로 되돌릴 수 있게 하기 위한 것이다⁸⁾. 소아 진정 목적의 케타민 사용 시 투여 방법이 쉽고 충분한 진정 지속시간을 가지며 정맥로 확보 시의 환자의 불안감이 없다는 이유로 근육주사 경로를 선호하는 연구들이 있었으며, 반면 구토 발생률이 낮고 진정시간이 짧다는 이유로 정맥주사 경로를 선호하는 연구들이 있었다⁹⁾. 국내에서 케타민을 사용한 소아 진정의 경우 온단세트론의 구토 예방 효과에 관해 최근 국내 연구한 편이 발표된 바 있으나, 무작위 이중맹검법을 시행한 연구는 아직까지 없었다⁶⁾.

응급실에서 케타민 정주에 관한 이전 연구들에서 구토 발생 비율은 3.8%에서 18.7%까지 보고된 바 있었다^{9,11)}. 이번 연구에서 케타민 근육주사 후 구토 발생 비율은 18.8%로 조사되어, 이전 연구들에 비해 다소 높다는 점을 알 수 있었다. 최근 국내 연구에서도 케타민 근육주사를 시행한 소아 환자에서 약 29.7%까지 구토가 발생함을

Table 1. Patient characteristics.

Characteristics	Ondansetron (n=31)	Placebo (n=32)	P-value
Age, mean (SD), year	2.84 (1.50)	2.22 (1.45)	0.425
Male, n (%)	21 (68)	20 (63)	0.669
Fasting <6h, n (%)	24 (77)	24 (75)	0.825
Weight, mean (SD), kg	14.96 (2.91)	13.81 (2.92)	0.416
Total ketamine, mean (SD), mg	74.79 (14.55)	69.05 (14.61)	0.416

SD: standard deviation

Table 2. Vomiting in the ED and after discharge.

	Ondansetron (n=31)	Placebo (n=32)	Difference, % (95% CI)
Vomiting in the ED, n (%)	7 (22.6)	6 (18.8)	-3.8 (16.2-23.8)
Vomiting either in the ED or after discharge, n (%)	7 (25.9)	12 (48.0)	22.1 (3.5-47.7)
Self-reported degree of satisfaction, mean (SD)	2.19 (0.82)	2.24 (0.71)	0.05 (0.40-0.49)

ED: emergency department, SD: standard deviation

보고한 바 있어, 국내 소아 환자에서 케타민 사용 후 구토 발생 비율이 다른 인종이나 국가보다 더 높은 수준인지 추후 연구가 더 필요할 것으로 생각된다⁶⁾. 또한, 전화로 추적 관찰한 결과에서 7명의 환자(n=63, 11.1%)가 응급실에서는 구토하지 않았지만, 귀가 후에 구토를 한 것으로 보고되었다. 귀가 후 구토 비율은 이전 연구와 비교하면, 비록 케타민을 정맥주사로 준 연구이기는 하나 유사한 빈도가 보고된 바 있다(3.6%~9.1%)^{8,11)}.

이전 연구에서 비록 시술 전 금식시간 여부와 구토와 같은 부작용의 발생 사이에 연관성이 없는 것으로 결과를 보고한 바 있으나 저자들은 금식 시간이 구토 발생 여부에 영향을 미칠 수 있는 잠재적인 요소로 생각하여 환자군을 6시간 이상 금식 여부에 따라 층화배정 하였다^{12,13)}. 또 다른 연구에 따르면 환자의 나이가 증가할수록 구토가 증가하였다는 보고가 있으며, 아트로핀을 함께 사용한 군에서 구토를 적게 하였다는 보고도 있다^{14,15)}. 저자들은 나이에 따라 구토 발생에 차이가 있는지는 확인하지 못하였으나 온단세트론을 복용하는 것이 케타민을 근육주사로 투여받은 환자들의 구토 여부와 유의한 관련이 없는 것으로 나타났다. 진정 약물을 경구 혹은 근육주사로 투여하는 것이 정맥로를 이용한 경우보다 보호자나 시술자의 만족도가 높다는 국내 연구 결과가 있으나, 본 연구에서는 온단세트론 복용군과 위약 복용군 사이의 응급실 체류시간과 보호자의 만족도의 차이는 없었다¹⁶⁾. 또 다른 연구에서는 5세 이상의 환자인

경우 온단세트론 정맥주사 사용이 구토 발생을 상당히 줄여주었다는 결과를 보인 바 있으나, 온단세트론의 사용 여부가 응급실 체류 시간이나 만족도에 차이를 주지 않는다는 점에서는 본 연구와 비슷한 결과를 보였다⁵⁾.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 존재한다. 첫째, 이 연구가 분주한 응급실 환경에서 진행되었기 때문에 응급실에 방문하는 환자 중 가능한 환자만이 연구에 참여했다는 점이다. 모든 대상 환자를 등록시키지 못한 것은 선택편향을 일으킬 수 있다. 둘째, 이 연구가 일개 대학병원에서만 시행되었고, 부작용의 발생이 충분히 나타나기에 이전 연구들보다 증례의 수가 적었다는 점이다. 표본수의 부족으로 통계학적 유의성이 가려졌을 가능성이 있다. 마지막으로, 본 연구에서 온단세트론 복용 15분 후 케타민을 근육으로 주사하였는데, 이 시간이 온단세트론의 약물효과가 발휘되기에 충분했는지에 대한 근거를 충분히 제시하지 못한 점이다.

결 론

경구 온단세트론의 사용은 케타민 근육주사를 이용한 소아 진정에서 구토 억제 효과를 보이지 않았다. 온단세트론을 투여한 경우와 위약을 투여한 경우 사이에 응급실 체류 시간 및 보호자 만족도에서 유의한 차이는 없었다.

REFERENCES

1. Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006;367:766-80.
2. Green SM, Roback MG, Kennedy RM. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med* 2011;57:449-61.
3. Thorp AW, Brown L, Green SM. Ketamine-associated vomiting: is it dose related? *Pediatr Emerg Care* 2009;25:15-8.
4. Cohen IT. An overview of the clinical use of ondansetron in preschool age children. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:333-9.
5. Langston WT, Wathen JE, Roback MG, Bajaj L. Effect of ondansetron on the incidence of vomiting associated with ketamine sedation in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2008;52:30-4.
6. Lee JS, Jeon WC, Park EJ, Min YG, Kim GW, Jung YS, et al. Does ondansetron have an effect on intramuscular ketamine-associated vomiting in children? A prospective, randomised, open, controlled study. *J Paediatr Child Health* 2014;50:557-61.
7. Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med* 2006;354:1698-705.
8. Ruddle T. Sedation: an overview. *Pediatr Nurs* 2003;15:38-41.
9. Ramaswamy P, Babl FE, Deasy C, Sharwood LN. Pediatric procedural sedation with ketamine: time to discharge after intramuscular versus intravenous administration. *Acad Emerg Med* 2009;16:101-7.
10. Roback MG, Wathen JE, Bajaj L, Bothner JP. Adverse events associated with procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department: a comparison of common parenteral drugs. *Acad Emerg Med* 2005;12:508-13.
11. Wathen J, Roback MG, Mackenzie T, Bothner JP. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double-blind, randomized, controlled emergency department trial. *Ann Emerg Med* 2000;36:579-88.
12. Roback MG, Bajaj L, Wathen J, Bothner JP. Preprocedural fasting and adverse events in procedural sedation and

- analgesia in a pediatric emergency department: are they related? *Ann Emerg Med* 2004;44:454-9.
13. Agrawal D, Manzi SF, Gupta R, Krauss B. Preprocedural fasting state and adverse events in children undergoing procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med* 2003;42:636-46.
 14. Green SM, Kuppermann N, Rothrock SG, Hummel CB, Ho M. Predictors of adverse events with intramuscular ketamine sedation in children. *Ann Emerg Med* 2000;35:35-42.
 15. Heinz P, Geelhoed GC, Wee C, Pascoe EM. Is atropine needed with ketamine sedation? a prospective, randomized, double blind study. *Emerg Med J* 2006;23:206-9.
 16. Choi JH, Cho YS, Kim HJ, Lee JW. Comparison of adverse events and satisfaction between IV and IM routes for ketamine sedation in pediatric facial laceration repair in the emergency department. *J Korean Soc Emerg Med* 2012;23:705-11.