

제왕절개술후 자가진통법을 이용한 정맥내 Nalbuphine은 경막외 Morphine과 Bupivacaine 혼합제를 대치할 수 있나?

연세대학교 의과대학 마취과학교실

이종석 · 이윤우 · 윤덕미 · 남용택 · 송근호

= Abstract =

Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Nalbuphine: Could be an Alternative to Epidural Patient-Controlled Analgesia with Morphine-Bupivacaine for Pain Relief after Cesarean Delivery?

Jong Seok Lee, M.D., Youn Woo Lee, M.D., Duck Mi Yoon, M.D.
Yong Taek Nam M.D. and Keun Ho Song, M.D.

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

Background: Patient-controlled analgesia(PCA) is a safe and effective technique for providing postoperative pain relief. Studies that compare epidural vs intravenous routes of opiate administration show conflicting results. We designed a prospective, randomized, controlled study to evaluate the safety and efficacy of epidural(EPI-PCA) morphine-bupivacaine versus intravenous (IV-PCA) nalbuphine when administered with a PCA system.

Methods: Forty healthy women were randomly assigned to receive an epidural bolus of morphine 3 mg and 0.5% bupivacaine 10 ml, followed by a EPI-PCA with 0.01% morphine and 0.143% bupivacaine (basal infusion 1 ml/hr, bolus 1 ml, lock-out interval 30 min) or intravenous bolus of nalbuphine 0.1 mg/kg followed by a IV-PCA with nalbuphine(basal infusion 1 mg/hr, bolus 1 mg/1ml, lock-out interval 20 min) for pain relief after cesarean delivery. This study was conducted for 2 days after cesarean section to compare the analgesic efficacy, side effects, patient satisfaction either as EPI-PCA or as IV-PCA.

Results: EPI-PCA group had significant lower visual analog pain scale(VAS) at immediate postoperative period, whereas no significant difference was observed when pain was assessed at other time sequence. Urinary retention and pruritus were more frequent with EPI-PCA group, although the incidence of other side effects were the same.

Conclusions: Although EPI-PCA with morphine-bupivacaine was of significantly lower VAS at immediate postoperative period, IV-PCA with nalbuphine is a safe and effective alternative to EPI-PCA with morphine-bupivacaine for providing pain relief after cesarean delivery. Further studies about IV-PCA with nalbuphine are needed to control the immediate postoperative pain and to further improve effective pain management.

Key Words: Analgesia, patient-controlled(PCA): epidural; intravenous. Analgesics: morphine; nalbuphine. Anesthetics, Local: bupivacaine. Pain: postoperative

서 론

술후 통증조절시 아편양제제의 혈중농도가 적정 수준을 초과하면 과안정 상태가 되어 위내용물이 폐로 흡인될 수 있고¹⁾, 유정신병적 반응(psychotomimetic reaction), 구역, 구토, 호흡억제 그리고 드물게는 의존성 등의 부작용이 있다²⁾. 술후 통증조절시 환자 자신이 통증조절에 참여하는 통증자가조절법(Patient-Controlled Analgesia; PCA)은 약물을 안전하고 효과적으로 투여하는 방법이다³⁻⁵⁾. 술후 통증조절을 위해 아편양제제를 투여하는 경로와 투여 방법, 약물의 용량 등에 대해 논란의 여지가 있다. 아편양제제를 경막외강으로 투여하거나 정맥 내로 PCA를 이용하여 투여하는 것(IV-PCA)은 전통적으로 사용하는 방법인 근주보다 술후통증조절에 있어서 효과적이다⁶⁾. 하지만 아편양제제의 경막외강투여와 IV-PCA를 이용한 투여에 대해선 서로 다른 의견들이 보고되고 있다. 초기 연구^{6,7)}에서는 경막외강 투여가 술후 통증조절에 효과적이라고 하였으나 fentanyl⁸⁻¹⁰⁾, alfentanil¹¹⁾ 그리고 butorphanol¹²⁾ 등 지질용해도가 비교적 높은 약물은 두 방법 모두 효과가 좋다고 하였다. 제왕절개술 후 IV-PCA는 경막외강으로 morphine의 투여를 포함한 그 외 다른 방법에 비해 부작용이 적고 환자의 만족도를 높여주는 등 효과적인 방법이라고 보고^{6,7,13,14)}했으나 meperidine을 경막외강으로 PCA(EPI-PCA)를 이용하여 투여 할 경우는 IV-PCA에 비해 양질의 통증 조절을 하였고 부작용도 적었다는 보고도 있다¹⁵⁾.

경막외강 nalbuphine이 morphine보다 제통효과가 작으나 부작용이 적다는 보고¹⁶⁾가 있으나 정주 nalbuphine과 경막외강 morphine의 효과를 비교한 연구는 없다. 이에 저자들은 제왕절개술을 시행 받는 환자를 대상으로 술후 통증조절시 일반적으로 사용하는 morphine과 bupivacaine의 혼합물을 EPI-PCA로 투여한 군과 IV-PCA로 nalbuphine을 투여한 군의 제통 효과와 부작용을 비교하여 nalbuphine의 IV-PCA가 morphine과 bupivacaine에 의한 EPI-PCA를 대신할 수 있는지를 알아보고자 본 연구에 착수하였다.

대상 및 방법

본 연구는 일정한 산부인과 의사에게 계획된 제

왕절개술을 받는 환자 40명을 대상으로 하였으며 수술 전날 환자를 방문하여 PCA의 효과와 발생할 수 있는 부작용 그리고 사용법에 대해 설명을 한 후 환자의 동의하에 시행하였다. 환자는 무작위로 두 군으로 나누었는데 나이, 몸무게, 그리고 키는 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 두 군 모두 수술 30분전에 glycopyrrolate 0.2 mg으로 전처치를 하였다. EPI-PCA군은 수술 전에 수술실에서 제 2, 3 또는 제 3, 4 요추간에서 저항소실법으로 경막외강을 확인한 후 경막외 카테터를 거치 시켰다. 카테터를 거치 시킨 후 혈액이나 뇌척수액이 흡인되지 않는 것을 확인했고 1% lidocaine 3 ml와 1:200,000 에피네프린주사로 경막외강입을 재차 확인한 후 전신마취를 시작했다. Thiopental 5 mg/kg, succinylcholine 1 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 하였고 근이완제로 vecuronium 0.1 mg/kg을 투여하였다. 마취유지는 O₂(2L/min), N₂O(2L/min)와 1 vol% enflurane으로 하였고 태아 분만시 enflurane의 투여를 중지한 후 fentanyl 100 ug과 midazolam 3~5 mg을 정주하였다. EPI-PCA군은 복막 봉합시 morphine 3 mg과 0.5% bupivacaine 10 ml를 경막외 카테터를 통해 투여하고 morphine 7 mg과 0.5% bupivacaine 20 ml 그리고 생리식염수를 섞어 총 용량이 70 ml가 되게 하여 통증자가조절기(Walkmed PCA, medex, USA)를 연결하였다. PCA는 basal infusion rate 1ml/hr, bolus 1 ml, bolus 간격(lock-out interval)은 30분으로 조절하였다. IV-PCA군은 역시 복막 봉합시 nalbuphine 0.1 mg/kg을 정맥 내로 투여하고 nalbuphine 80 mg과 생리식염수를 섞어 총 용량이 80 ml가 되게 하여 통증자가조절기를 연결하였다(basal infusion 1ml/hr, bolus 1mg/ml, lock-out interval 20 min.). 통증의 평가는 환자의 수면시간에 지장을 주지않기 위해 오전에 수술이 끝난 환자만을 대상으로 하였으며 술후 1시간(T1), 6시간(T2), 술후 1일째 오전 7시(T3), 오후 6시(T4) 그리고 술후 2일째 오전 7시(T5)에 투여 약물의 종류를 모르는 전공의가 조사하였는데 10 cm의 visual analog scale(VAS)¹⁷⁾를 사용하여 안정시와 기침을 할 때의 통증정도를 조사하였다. 각 시간대별 추가로 투여된 아편양제제의 시간당 소모량과 시간당 bolus 횟수도 각 시간대에서 조사하였다.

부작용에 관한 조사로 혈압의 측정은 술후 1시간 동안은 15분 간격으로 그 후 2시간은 30분 간격으로

로 측정을 했고 그 이후는 4시간 간격으로 측정하였고 저혈압은 술전 혈압의 20% 이상 감소할 때로 하였다. 호흡억제(산소포화도 <90%, 호흡수 <10/분)를 측정하기 위해 회복실에서 맥박산소 측정기를 이용하여 산소포화도를 1시간동안 감시했으며 병실에서는 호흡수를 4시간 간격으로 측정하였다. 그 외 부작용은 T5 시간대에 구역, 소양증, 뇨저류가 있었는데를 조사하였고 동시에 환자의 만족도를 알아보았다. 만족도는 “매우 만족스럽다”, “만족스럽다”, “불만이다” 등 세 가지로 조사하였다.

두 군간의 비교는 unpaired t-test로, 시간대별 VAS와 시간당 bolus를 위한 횟수는 Mann-Whitney U-test로 하였고 각 시간대에서 측정된 시간당 morphine과 nalbuphine의 소모량은 one-way ANOVA후 Duncan test로 사후검정을 했다. 두 군간의 부작용의 비교는 χ^2 -test로 하였다. p 값은 <0.05를 통계학적으로 유의한 것으로 받아들였다. 통계 값은 평균±표준오차로 표시하였다.

결 과

1) VAS

안정시 시간대별 VAS는 T1에서 EPI-PCA군이 2.8±0.5로 IV-PCA군 6.0±0.4에 비해 유의하게 낮았고 T2, T3, T4와 T5에서 측정된 VAS는 EPI-PCA와 IV-PCA 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 기침을 시킨 후 측정된 VAS도 안정시와 마찬가지로 T1에서만 EPI-PCA군이 5.4±0.7로 IV-PCA군의 7.3±0.4에 비해 유의하게 낮은 점수를 보였고 그의 시간대에서는 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

2) 진통제 소모량

EPI-PCA군에서 시간당 morphine의 소모량은 T1; 0.15±0.02 mg, T2; 0.15±0.01 mg, T3; 0.13±0.01 mg, T4; 0.12±0.01 mg, T5; 0.11±0.00 mg으로 평균 시간당 0.13 mg이었었고 T1이 T5에 비해 유의하게 높았고, T2가 T4와 T5에 비해 소모량이 많았다(Fig. 2). IV-PCA군에서 nalbuphine 소모량은 T1; 1.42±0.11 mg, T2; 1.69±0.14 mg, T3; 1.77±0.09 mg, T4; 1.33±0.10 mg, T5; 1.12±0.05 mg으로 평균 시간당 1.47±0.05 mg이었으며 T2가 T4, T5에 비해 그리고 T3가 T1, T4, T5에 비해 유의하게 소모량이 많았다

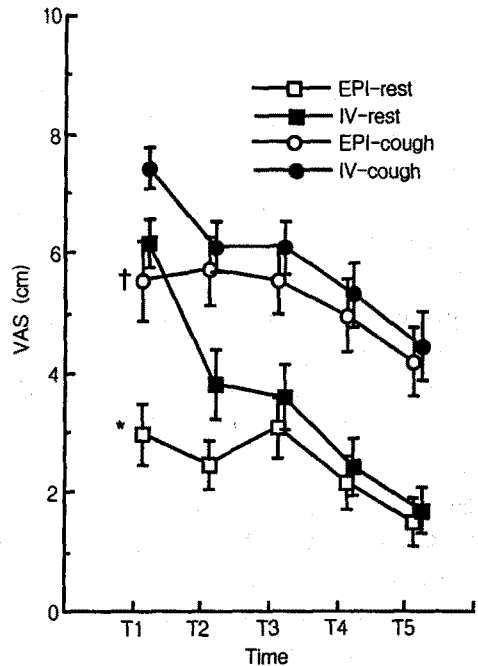


Fig. 1. Visual analog scale(VAS) of patients at different times after operation. Values are mean ± SEM. T1, 1 hr after operation; T2, 6 hr after operation; T3, 7 AM of postoperative day 1; T4, 6 PM POD 1; T5, 7 AM POD 2. EPI-rest, EPI-PCA group at rest; EPI-cough, EPI-PCA group at coughing; IV-rest, IV-PCA group at rest; IV-cough, IV-PCA group at coughing. *P<0.05, significantly different from IV-rest. †P<0.05, significantly different from IV-cough.

(Fig. 3).

3) Bolus 횟수

T3에서 즉 술후 6시간 후부터 다음날 아침 7시 사이에 bolus 횟 수가 IV-PCA군은 시간당 0.72±0.09회로 EPI-PCA군의 0.28±0.06보다 유의하게 많았지만 그의 측정시간대에서는 차이를 보이지 않았다(Fig. 4).

4) 부작용

저혈압과 호흡억제 현상을 보인 경우는 양군 모두에서 한 명도 없었다. 구역 증세는 IV-PCA군에서만 1명이 있었고, 소양증은 EPI-PCA군에서 14명(70%)으로 IV-PCA군의 1명(5%)에 비해서 유의한

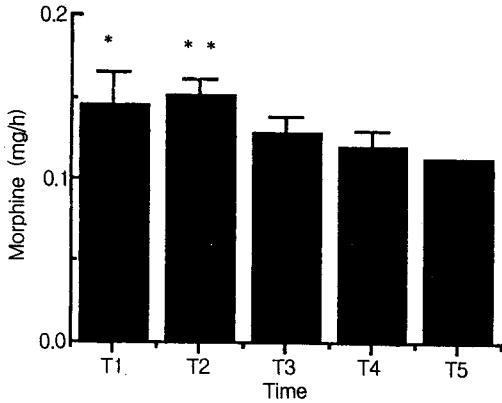


Fig. 2. Epidural morphine infusion rates per hour at the five measurement times. Values are mean \pm SEM. *P<0.05, significantly different from T5. **P<0.05, significantly different from T4 & T5. T1, T2, T3, T4 and T5 are same as in figure 1.

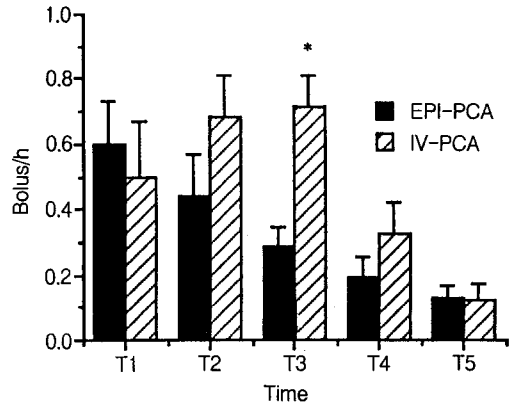


Fig. 4. Postoperative PCA demands per hour at the five measurement times. Values are mean \pm SEM. T1, T2, T3, T4 and T5 are same as in Fig. 1. *P<0.05, significantly different from EPI-PCA at T3.

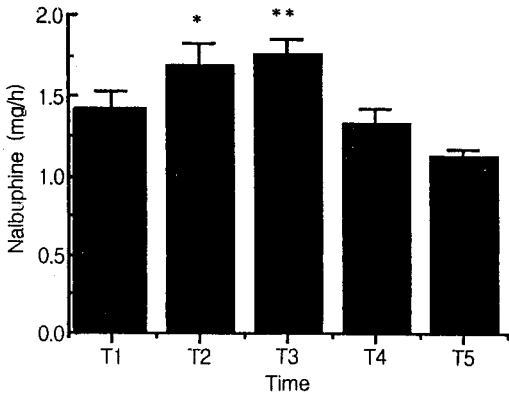


Fig. 3. Intravenous nalbuphine infusion rates per hour at the five measurement times. Values are means \pm SEM. *P<0.05, significantly different from T4 & T5; **P<0.05, significantly different from T1, T4 & T5. T1, T2, T3, T4 and T5 are same as in figure 1.

Table 1. Incidence of Side Effects

	EPI-PCA	IV-PCA
Hypotension	0	0
Respiratory depression	0	0
Nausea	0	1(5%)
Pruritus	14(70%)*	1(5%)
Urinary retention	7(35%)*	1(5%)

*P<0.05 vs IV-PCA group

차이를 보였다. 뇨저류 현상도 EPI-PCA군에서는 7명(35%)으로 IV-PCA군의 1명(5%)에 비해 차이를 보였다(Table 1).

5) 만족도

만족도에 관한 조사에서 양 군 모두 만족해했는

데 EPI-PCA군은 “매우 만족스럽다”가 6명(30%), IV-PCA군은 2명(10%)이었고 “만족스럽다”는 EPI-PCA군이 14(70%)명, IV-PCA군이 18(90%)명으로 만족하지 못한 환자는 한 명도 없었다.

고 찰

PCA는 환자가 직접 자신의 통증을 조절하는 방법으로 전통적인 술후 통증치료법에 비해 혈중농도의 급격한 변화를 없앴으로서 통증조절이 용이하고 투입되는 약물의 소모량을 줄이고 부작용을 줄일 수 있으므로 최근 이용이 증가되고 있으며 IV-PCA와 EPI-PCA가 사용되고 있다. 본 연구는 제왕절개술을

받는 환자에서 PCA를 이용하여 술후 통증조절을 할 때 경막외강으로 morphine과 bupivacaine의 혼합제를 투여하는 경우와 정맥 내로 nalbuphine을 투여하는 경우를 비교하고 IV-PCA시 투여약물을 정량하기 위해 고안되었다.

술후 통증조절시 경막외강으로 약물을 지속적으로 투여하는 경우 morphine과 bupivacaine의 혼합제를 투여하는 것이 아편양제제나 bupivacaine의 단독 투여보다 효과가 좋다고 하였다^{18,19}. Dahl등²⁰은 하복부 수술시 경막외강으로 morphine(0.2 mg/h)만 투여시와 morphine과 bupivacaine(10 mg/h)을 동시에 투여한 결과 안정시 통증은 두 군간에 차이가 없었으나 앙와위에서 좌위로 자세를 바꿀때와 기침시에는 두 약물을 동시에 투여한 경우가 효과가 좋았다고 했으며 de Leon-Casasola등²¹은 4227명의 수술을 받는 암환자를 대상으로 한 연구에서 0.05~0.1% bupivacaine과 0.01% morphine을 시간당 5~10 ml를 투여한 결과 통증 조절에 효과적이었다고 보고했다. 본 연구에서 EPI-PCA군은 basal infusion으로 morphine을 0.1 mg/h, bupivacaine은 1.42 mg/h씩 투입되도록 하면서 bolus(lock-out interval 30분)로 morphine 0.1mg과 bupivacaine 1.42 mg이 주입되도록 하였는데 이는 다른 보고¹⁸⁻²¹에 비해 적은 용량이었으나 안정시 VAS가 T1은 3.0 ± 2.3 이며 연구기간 동안 모두 3 이하의 VAS를 보였고 모든 환자들이 통증조절 효과에 만족 했으므로 안정시의 통증조절을 위해서는 충분하다고 생각된다. 그러나 기침을 시킨 후 측정된 VAS가 Dahl등²⁰은 4점 이하의 점수를 보인 반면 본 연구에서는 이들보다 높은 점수를 나타내고 있는 바 체위변동이나 기침 유발시의 통증조절도 하기 위해서는 morphine과 bupivacaine의 용량을 늘려야 할 것이다.

Nalbuphine은 강한 효능제-길항제의 진통제로 morphine에 비해 남용성과, 호흡억제 그리고 유정신적 부작용이 적고 κ 와 μ 수용체에 부분적 효능제로 작용하는데 근주시 morphine과 nalbuphine의 역가는 거의 같으며²²⁻²⁴ 경막외강 morphine은 전신적 morphine보다 약 4배의 진통작용을 가진다. 그러나 경막외강 nalbuphine은 morphine의 역가보다 낮으며¹⁶ 경막외강에는 morphine과 국소마취제를 혼합하였으므로 정주 nalbuphine의 용량을 경막외강 morphine의 10배로 투여하였다. 제왕절개술후 제통효과에서 투

여경로에 따른 역가를 morphine에 비교해 볼 때 nalbuphine의 경우 경막외강 투여시 정주 투여의 4배가 못되는 것은 지질용해도의 차이에 의한 것으로 생각된다. 이러한 약동학적 차이는 본 교실에서 동물 실험중이다.

Morphine의 양이 많으면 많을수록 morphine은 호흡억제를 증가시키지만 nalbuphine의 호흡억제는 30 mg/70kg을 정주했을 때 최고조에 다다르며 이후 천정효과를 보인다. Nalbuphine은 κ 수용체의 효능제이므로 기계적 또는 내장성자극(visceral stimuli)으로 활성화되는 자극수용체에 높은 진통효과가 있다²². 그러므로 자궁에서 기원하는 통증에 더욱 효과적이기 때문에 제왕절개술 후 자궁의 수축으로 인한 통증조절시 사용할 수 있을 것이다². Niv등²의 연구에서는 술후 VAS가 2 이상일 때 nalbuphine 3 mg 투여 후 환자가 원할 경우 1 mg씩 5~10분 간격으로 투여하여 평균 6.1 ± 2 mg을 사용하여 효과를 보았다. Lehmann과 Tenbuhs²⁵는 IV-PCA로 nalbuphine을 basal infusion 0.44 mg/h, bolus 3.7 mg씩 투여하여 평균 $51.3 \mu\text{g/kg/h}$ 가 소모되었다고 했으며 Alon등²⁶은 술후 10 mg의 nalbuphine을 투여한 후 basal infusion 5 mg/h, bolus 5 mg, lock-out interval 30분으로 투여하였다. 본 연구에서 시간당 투여될 수 있는 nalbuphine의 최고량은 4 mg(basal infusion rate 1 mg/h, bolus 1 mg, lock-out interval 20분)이었지만 연구기간 동안 시간당 평균 소모량은 1.47 mg으로 Niv등², Lehmann 및 Tenbuhs²⁵, Alon등²⁶이 투여한 nalbuphine의 용량에 비해서 적었기 때문에 술후 1 시간 후에 측정된 VAS가 6.0 ± 1.9 로 통증 조절이 잘 되지 않았을 것이다. 그러나 환자가 전신마취에서 점차 회복되어 의식이 명료해 짐에 따라 즉 T2, T3에서 환자 자신의 통증조절에 필요한 약물의 투여(bolus)가 T1에 비해 늘어나므로써 통증조절이 효과적으로 된 것으로 생각된다. IV-PCA보다 EPI-PCA에서 T1의 VAS가 낮은 것은 복막봉합시 투여된 국소마취제의 효과가 통증조절에 영향을 미친 것으로 생각된다.

Morphine과 bupivacaine의 혼합제를 경막외강으로 투여시 저혈압의 발생은 3~6%로 보고^{18,21} 되었는데 본 연구에서는 1명도 발생하지 않았다. 이는 본 연구에서 투여된 bupivacaine이 이들보다 적었기 때문인 것으로 사려된다. 호흡억제는 EPI-PCA와 IV-PCA

로 morphine과 nalbuphine 투여시와^{27,28)}와 morphine과 bupivacaine을 지속적으로 주입한 연구¹⁸⁾에서 본 연구보다 많은 양의 약물을 투여했음에도 모두 발생하지 않았고 본 연구에서도 역시 발생하지 않았다. 저자들이 사용한 약물의 양은 수술후 저혈압이나 호흡억제에 미치는 영향은 큰 문제가 되지 않을 것이다. 부작용중 morphine 으로 인한 소양증은 morphine에 첨가되는 보존제에 의한다고 주장하는 보고가²⁹⁾ 있지만 Cullen등¹⁸⁾의 연구에서는 보존제를 사용하지 않은 morphine을 사용했음에도 불구하고 20%에서 소양증을 볼 수 있었음으로 미루어 소양증은 보존제와 관계가 없고 trigeminal nucleus 주변의 μ 수용체에 작용하여 발생한다고 볼 수 있다. 그 외 전소영등²⁷⁾의 연구에서 35%, de Leon-Casasola등²¹⁾의 연구에서 22%였으나 본 연구에서 사용한 morphine은 보존제가 첨가된 것으로 70%의 발생률로 이들과 비교해서 높은 발생률을 보였지만 이 중 치료가 필요했던 경우는 5명(25%)으로 비슷한 결과를 보여주었다. 반면 IV-PCA군에서 사용한 nalbuphine은 μ 수용체의 길항제로 아편양제제의 투여로 인한 소양증에 효과가 있는 약물이므로³⁰⁾ 다른 보고자와 마찬가지로 소양증은 발생하지 않았다.

EPI-PCA군에서 요저류 현상을 보인 환자는 7명(35%)으로 이 중 카테터가 필요한 경우는 5명(25%)이었고 IV-PCA군은 1명(5%)이었으나 이 환자는 수술전부터 배뇨장애를 호소하였던 환자였다.

PCA이용시 basal infusion 없이 bolus만을 주입하는 것이 부작용을 줄일 수 있으며 basal infusion은 술후 통증조절, 수면조절, 그리고 회복에 있어서 효과를 보지 못했다는 의견³¹⁾이 있으나 PCA에 basal infusion을 병용하는 것이 이론적으로 약물의 효과적인 혈중농도를 유지하며 제통효과가 좋았고 수면장애가 적으며 환자의 만족도가 높았다고 한다.³²⁻³⁷⁾ 본 연구에서는 PCA에 지속적 주입을 병용하는 방법을 사용하였는데 양 군 모두 bolus 횟수가 시간당 평균 1회를 넘지 않았으며 EPI-PCA군은 술후 시간이 지날수록 횟수가 적어졌고 IV-PCA군도 수술 다음날 오전 7시 이후로 급격한 감소 추세를 보이고 VAS 또한 감소했음을 볼 때 수술 다음날에는 basal infusion의 양을 줄이고 bolus의 lock-out interval을 짧게하는 방법도 생각 할 수 있을 것이다.

결론적으로 PCA를 이용하여 술후 통증조절을 할

때 두 군 모두 환자의 만족감을 채워 줄 수 있었지만 정맥로를 이용한 nalbuphine의 투여는 경막외강으로의 morphine과 bupivacaine의 투여보다 수술 직후의 진통 효과는 좋지 못했다. 그러나 정맥 내로 nalbuphine의 투여는 부작용이 적고 시술이 간편하고 그리고 재료비를 줄일 수 있다는 장점이 있으므로 EPI-PCA를 대체할 수 있다고 생각된다. 향후 IV-PCA시 수술직후 통증조절을 위한 nalbuphine의 용량에 관해 더 많은 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Kailo RF, Wallenstein SL, Rogers AG, Grabinski PY, Houde RW: Analgesic and mood effects of heroin and morphine in cancer patients with postoperative pain. *N Engl J Med* 1981; 301: 1501-5.
- 2) Niv D, Wolman I, Alon E, Weinbroum A, Rudick V, Varrassi G, et al: Morphine versus nalbuphine for postoperative pain relief using the patient-controlled analgesia method. *Eur J Pain* 1995; 16: 1-2.
- 3) Keeri-Szanto M, Heaman S: Postoperative demand analgesia. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 647-51.
- 4) Graves DA, Foster TS, Batenhorst RL, Bennett RL, Baumann TJ: Patient-controlled analgesia. *Ann Intern Med* 1983; 99: 360-6.
- 5) White PF: Use of patient-controlled analgesia for management of acute pain. *JAMA* 1988; 259: 243-7.
- 6) Harrison DM, Sinatra R, Morgese L, Chung JH: Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for post-cesarean section pain relief. *Anesthesiology* 1988; 68: 454-7.
- 7) Eisennach JC, Grice SC, Dewan DM: Patient-controlled analgesia following Cesarean section: A comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 1988; 68: 444-8.
- 8) Loper KA, Ready LB, Downey M, Sandler AN, Nessly M, Rapp S, et al : Epidural and intravenous fentanyl infusion are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth Analg* 1990; 70: 72-5.
- 9) Ellis DJ, Millar WL, Reisner LS: A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl for analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990; 72: 981-6.
- 10) Glass PSA, Estok P, Ginsberg BV, Goldberg JS, Sladen RN: Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 1992; 74: 345-51.

- 11) Camu F, Debucquoy F: Alfentanil infusion for post-operative pain: A comparison of epidural and intravenous routes. *Anesthesiology* 1991; 75: 171-8.
- 12) Camann WR, Loferski BL, Fanciullo GJ, Stone ML, Datta S: Does epidural administration of butorphanol offer any clinical advantage over the intravenous route? A double-blind placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1992; 76: 216-20.
- 13) Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J: Analgesia after Cesarean delivery: Patient evaluation and costs of five opioid techniques. *Reg Anesth* 1991; 16: 141-9.
- 14) Smith CV, Rayburn WF, Karaiskakis PT, Morton RD, Norvell MJ: Comparison of patient-controlled analgesia and epidural morphine for postcesarean pain and recovery. *J Reprod Med* 1991; 36: 430-4.
- 15) Paech MP, Moore JS, Evans SF: Meperidine for patient-controlled analgesia. after Cesarean section: Intravenous versus epidural administration. 1994; 80: 1268-76.
- 16) 문봉기, 이윤우, 이자원, 윤덕미, 오홍근: 제왕절개술후 통증치료를 위해 경막외강에 투입된 morphine과 nalbuphine의 비교 연구. *대한통증학회지* 1993; 6: 60 - 6.
- 17) Revill SI, Robison JO, Rosen M, Hogg MIJ: The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia* 1976; 31: 1191-8.
- 18) Cullen ML, Staren ED, El-ganzzouri A, Logus WG, Ivankovich AD, Economon SG: Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations: a randomized, prospective, double blind study. *Surgery* 1985; 98: 718-28.
- 19) Logas W, El-Baz N, El-Ganzouri A, Cullen M, Staren E, Faber P, et al: Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy: a randomized prospective study. *Anesthesiology* 1987; 67: 787-91.
- 20) Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso NC, Kehlet H: Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1992; 74: 362-5.
- 21) de Leon-Casasola OA, Parker B, Lema M, Harrison P, Massey J: Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. *Anesthesiology* 1994; 81: 368-75.
- 22) Tyers MB: A classification of opiate receptors that mediate antinociception in animal. *Br J Pharm.* 1980; 69: 503-12.
- 23) Beaver WT, Feise GA: A comparison of the analgesic effect of intramuscular nalbuphine and morphine in patients with postoperative pain. *J Pharm Exp Ther.* 1978; 204(2): 487-96.
- 24) Jasinski D, Mansky PA: Evaluation of nalbuphine for abuse potential. *Clin Phar Ther* 1972; 13: 78-80.
- 25) Lehmann KA, Tenbuhs B: Patient-controlled analgesia with nalbuphine, a new narcotic agonist-antagonist, for the treatment of postoperative pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 267-76.
- 26) Alon E, Atanassoff PG, Biro P: Intravenous postoperative pain management using nalbuphine and tramadol. A combination of continuous infusion and patient-controlled administration. *Anaesthesist* 1992; 41: 83-7.
- 27) 전소영, 이상하, 권병연: 경막외강내 morphine과 nalbuphine의 지속 주입에 의한 수술 후 제통효과와 부작용의 비교. *대한마취과학회지* 1996; 31: 764-70.
- 28) 송선옥, 육근용, 송성교: Morphine 및 nalbuphine을 이용한 정맥내 통증자가조절이 수술 후 호흡억제에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1996; 31: 391-8.
- 29) Reiz S, Westberg M: Side effects of epidural morphine. *Lancet* 1980; 1: 203-4.
- 30) Kendrick WD, Woods AM, Daly MY, Birch RFH, DiFazio C: Naloxone versus nalbuphine infusion for prophylaxis of epidural morphine-induced pruritus. *Anesth Analg* 1996; 82: 641-7.
- 31) Parker RK, Holtmann B, White PF: Effect of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1992; 76: 362-7.
- 32) McKenzie R, Rudy T, Tantisira B: Comparison of PCA alone and PCA with continuous infusion on pain relief and quality of sleep(abst). *Anesthesiology* 1990; 73: A787.
- 33) Owen H, Szekely SM, Plummer JL, Cushine JM, Mather BE: Variables of patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 11-3.
- 34) Sinatra R, Chung KS, siloverman DG, Brull SJ, Chung J, Harrison DM, et al: An evaluation of morphine and oxymorphone administered via patient-controlled analgesia(PCA) or PCA plus basal infusion in postcesarean-delivery patients. *Anesthesiology* 1989; 71: 502-7.
- 35) Parker RK, Holtmann B, White PF: Patient-controlled analgesia: Does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? *JAMA* 1991; 266: 1947-52.
- 36) Hansen LA, Noyes MA, Lehman ME: Evaluation of

- patient-controlled analgesia(PCA) versus PCA plus continuous infusion in postoperative cancer patients. J Pain Symptom Manag 1991; 6: 4-14.
- 37) Silverman DG, Preble LM, Paige D, O'Connor TZ, Brull SJ: Basal infusion an supplement to PCA in orthopedic patients. Anesth Analg 1991; 72: S256.