

Morphine과 Naloxone의 경막외 동반 투여가 Morphine의 제통효과와 부작용에 미치는 효과

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

최 종 호 · 이 재 민 · 김 태 현

= Abstract =

Does Epidural Naloxone Reduce Side Effects of Epidural Morphine without Reversing Analgesia?

Jong Ho Choi, M.D., Jai Min Lee, M.D. and Tae Hyun Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background: Epidural coadministration of opioids and local anesthetics has provided excellent analgesia during postoperative period. However, it is usually associated with the occurrence of many side effects which were induced by epidural morphine. Low dose of intravenous naloxone has been known to reduce morphine-induced side effects without reversing analgesia, but the effect of epidural naloxone has not been defined in human study. Therefore we evaluated side effects and analgesia when naloxone was administered via epidural route.

Methods: Eighty patients having epiduro-general anesthesia for hysterectomy were randomly assigned to one of four study groups. As a mean of postoperative pain control, all received 2 mg of epidural morphine bolusly at 1 hr before the end of surgery and continuous epidural infusion was started by Two-day Infusor containing morphine 4 mg in 0.125% bupivacaine 100 ml with either none of naloxone(Group 1, n=20), 2 ug/kg/day of naloxone(Group 2, n=20), 3 ug/kg/day of naloxone(Group 3, n=20) or 4 ug/kg/day of naloxone(Group 4, n=20). Study endpoints included visual analog scales(VAS) for pain, severity of nausea, itching, somnolence and respiratory depression. They were assessed at 2, 4, 8, 16, 32, and 48 hr postoperatively.

Results: VAS for pain showed significant difference in Group 4 compared with Group 1 at all of the evaluation time. Itching score decreased significantly in Group 3 and 4 after 8 hr postoperatively and nausea score decreased significantly in Group 3 after 4 hr postoperatively. Alertness score decreased significantly in Group 3 and 4 especially in early postoperative period.

Conclusion: This study suggests that epidural naloxone reduce morphine-induced side effects in dose-dependent fashion without reversal of the analgesic effect of epidural morphine.

Key Words: Analgesics: morphine. Anesthetic techniques: epidural. Antagonists: naloxone.

서 론

경막외강을 통한 수술후 통증조절은 폐환기, 기침
반사, 운동능력과 같은 기능들을 정상적으로 유지하

고 통증자극으로 인한 유해한 반응을 억제하므로써
술후 환자의 회복에 많은 영향을 미치는 것이 알려진
뒤로 이는 급성통증조절이라는 통증치료의 한 분야로
자리잡고 있다.¹⁾

최근에는 경막외 경로를 통한 morphine 단독 투여

이외에 morphine과 국소마취제, morphine과 butorphanol 또는 droperidol 등의 기전이 다른 약제의 혼합 투여와 같은 방법들이 연구 소개되고 있는데 이는 morphine의 장점인 효과적인 제통과 장시간의 작용 시간을 유지하면서 호흡억제, 소양증, 구토, 뇨저류 등과 같은 부작용의 발현을 줄이기 위함이다. 또한 순수길항제인 naloxone의 정맥내 소량 투여가 제통 효과는 유지하면서 morphine 투여시 나타나는 부작용을 효과적으로 줄일 수 있다고 알려져 있다. Borgbjerg등²⁾은 가토에서 척수강내로 투여된 naloxone이 유해자극에 대해 대장팽만(colorectal distention)과 같은 내장운동반응(vicromotor response)을 완화시켰으며 이는 mu opioid 수용체에서의 억제효과 때문이라고 보고하였다. 또한 제한적이긴 하지만 Kaneko등³⁾은 경막외 morphine 투여에 의한 제통효과를 경막외 naloxone 투여로 가역시켰다는 동물실험 결과를 발표하였으나 임상실험에서 경막외 naloxone이 morphine의 제통효과 및 부작용에 어떤 영향을 미치는 지는 정립되어 있지 않다.

이에 저자들은 morphine과 bupivacaine의 경막외 투여로 통증조절을 시행받고 있는 환자에서 경막외 naloxone의 동반 투여가 통증을 길항시키지 않고 morphine의 부작용을 줄일 수 있는 지를 알아보기 위하여 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1) 연구 대상

본 연구는 가톨릭의과대학 부속 강남성모병원에서 입원한 환자중 술상 검사상 심폐혈관계, 간장, 신장, 내분비계 등에 이상이 없는 체중 50~60 kg, 신장 150~160 cm 사이의 자궁적출술이 예정된 부인과 환자 80명을 대상으로 동의서를 얻은 후 실시하였다.

2) 마취방법 및 실험군 분류

모든 환자는 수술실에서 좌측와위 자세로 제 3, 4 요추간에서 저항소실법을 이용하여 경막외강을 확인한 후 20 G 경막외 카테테르를 상방으로 3 cm 전진시켜 고정하였고 0.33% bupivacaine 10 ml을 주입하였다. 양와위에서 sodium thiopental 4 mg/kg과 succinylcholine 1 mg/kg으로 마취유도 및 기관내 삽관후 vecuronium 0.08 mg/kg으로 근이완을 도모하였으며

0.5 vol% 이하의 enflurane, 3 l/min의 N₂O와 2 l/min의 O₂를 반폐쇄성 순환회로를 통해 투여하여 마취를 유지하였고 일회호흡량은 10 ml/kg, I : E비는 1 : 2로 하여 조절호흡을 시행하였다. 마취 유도 5분 후 0.33% bupivacaine 5 ml을 경막외로 추가 주입하였고 10분 후 활력상태의 안정을 확인한 후 동일 농도의 bupivacaine을 3~5 ml 추가 주입하고 이후 1시간 간격으로 초기용량(13~15 ml)의 1/2~1/3을 주기적으로 경막외로 투여하였다. 복강을 닫기 시작할 때 네 군 모두에서 morphine 2 mg을 경막외강으로 주입하고 이어서 0.125% bupivacaine 100 ml과 morphine 4 mg이 혼합된 지속적 주입기(Baxter®, USA)를 경막외 카테테르와 연결하여 술후 48시간 동안 통증조절을 도모하였다.

각 군의 분류는 지속적 주입기에 혼합된 약제의 종류와 농도에 따라서 20명씩 네 군으로 분류하였다. 제 1군은 지속적 주입기에 0.125% bupivacaine 100 ml에 morphine 4 mg을 혼합하여 2 ml/hr의 속도로 이틀간 투여하였고 제 2군은 제 1군과 동일한 방법으로 혼합하되 naloxone을 2 ug/kg/day로 추가 혼합하였으며 제 3군은 naloxone의 양을 3 ug/kg/day로, 제 4군은 4 ug/kg/day로 추가 혼합하였다.

환자의 평가는 수술 종료후 2시간, 4시간, 8시간, 16시간, 32시간, 48시간에 통증정도는 visual analog scales(VAS)⁴⁾을 이용하였고, 구토, 소양증, 각성도 저하 및 호흡억제는 각각의 평가점수를 작성하여 평가하였으며(Table 1) 평가시에는 마취에 관여하지 않은 의사에 의하여 군 분류를 모르는 상태에서 평가하도록 하였다. 모든 자료는 군내 및 군들간에서 paired 및 unpaired t-test를 시행하였으며 각 군간의 유의성 검증을 위해서 multiple repeated Rank ANOVA test를 이용하였고 P < 0.05를 유의하다고 판정하였다.

결 과

대상환자의 연령, 체중, 신장은 군간 차이가 없었으며(Table 2) 수술후 48시간 동안 통증조절 정도와 morphine 투여로 인한 부작용 중 소양감, 구역, 각성도 저하 및 호흡억제를 관찰한 결과 다음의 결과를 얻었다.

Table 1. Scoring System of Postoperative Checkpoints

Nausea/Vomiting	1 : no nausea 2 : complain nausea, but tolerable 3 : severe nausea, need medication
Itching	1 : no itching 2 : complain itching, but tolerable 3 : severe itching, need medication
Alertness	1 : clear mentality 2 : good response to verbal command, but drowsy 3 : no good response to repeated verbal command
Respiratory depression	1 : not exist 2 : exist (RR < 8/min)

Table 2. Demographic Data of the Patients

	Age(yrs)	BW(kg)	Height(cm)
Group 1	35.7 ± 9.3	53.5 ± 3.3	155.7 ± 3.4
Group 2	40.5 ± 9.8	56.8 ± 3.2	157.3 ± 2.1
Group 3	38.3 ± 7.8	55.9 ± 3.7	153.2 ± 2.6
Group 4	42.4 ± 8.6	54.8 ± 4.7	153.6 ± 2.9

Values are mean ± SD

No significant difference between groups

1) 통증

네 군 모두에서 술후 4시간 때에 VAS 점수가 가장 높았으나 전시간에 걸쳐 만족할 만 한 점수를 유지하였다. 4군에서 수술 후 4시간부터 48시간까지 1군과 비교하여 유의한 VAS 점수의 저하를 관찰할 수 있었으며 3군에서는 술후 16시간 이후에서 유의한 VAS 점수의 저하를 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

2) 소양증

수술 후 4시간까지 네 군간의 통계적 유의성은 없었으나 술후 8시간 부터 1군, 2군에 비하여 3군, 4군에서 소양증 점수의 유의한 감소를 나타내었으며 술후 48시간에서는 각 군간 유의성은 발견되지 않았다(Fig. 2).

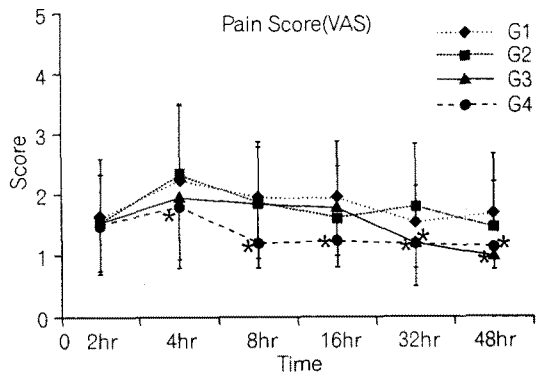


Fig. 1. The change of VAS postoperatively among the four groups. All symbols and corresponding lines represent the mean ± SD. *: P < 0.05 vs control group(Group 1).

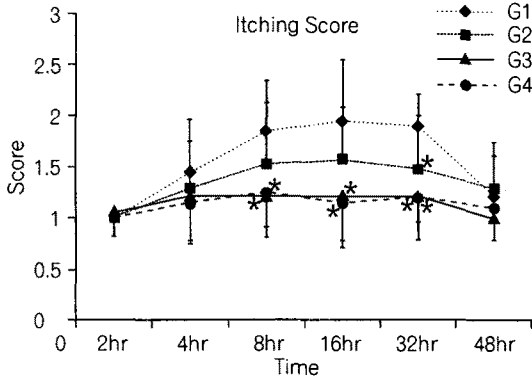


Fig. 2. The change of itching score postoperatively among the four groups. All symbols and corresponding lines represent the mean \pm SD. *: $P < 0.05$ vs control group(Group 1).

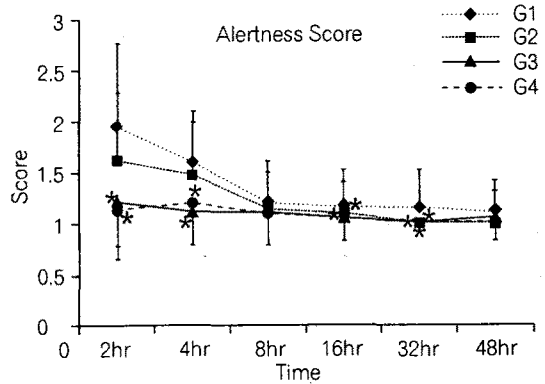


Fig. 4. The change of alertness score postoperatively among the four groups. All symbols and corresponding lines represent the mean \pm SD. *: $P < 0.05$ vs control group(Group 1).

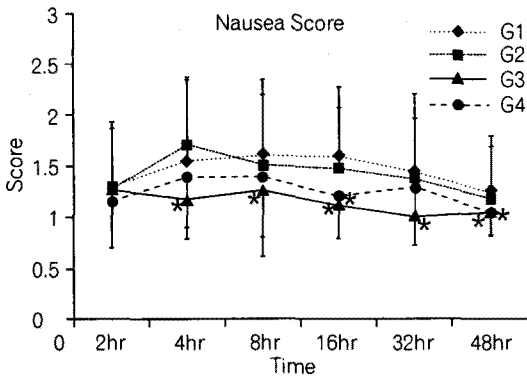


Fig. 3. The change of nausea score postoperatively among the four groups. All symbols and corresponding lines represent the mean \pm SD. *: $P < 0.05$ vs control group(Group 1).

3) 구역 및 구토증상

구역 및 구토 증상은 술후 2시간에서는 군별 차이가 없었으나 술후 4시간부터 구역, 구토 평가점수가 증가하기 시작하였으며 3군에서는 수술종료 4시간후부터 48시간까지 통계적으로 유의하게 구역, 구토 평가점수가 낮게 유지되었고 4군에서는 1, 2군에 비해 술후 16시간 및 48시간에서 유의한 변화를 관찰할 수 있었다(Fig. 3). 또한 술후 48시간까지 약물 치료를 필요로 하였던 구역, 구토의 빈도는 3군, 4군에서 1군과 비교시 유의한 발생빈도의 저하를 나타내었다(G1; 10%, G2; 5.8%, G3; 3.33%, G4; 1.67%).

4) 각성정도

술후 4시간까지 3군, 4군에서는 1군, 2군에 비하여 각성도 평가점수가 유의하게 낮았으며 8시간 이후부터는 각 군간의 유의한 차이가 없었다(Fig. 4).

5) 호흡억제

호흡억제는 네 군 모두에서 술후 48시간까지 시간대에 따른 유의한 차이가 없었으며 치료를 요하는 호흡억제는 발견할 수 없었다.

그외 뇨저류는 술후 48시간 동안 뇨관 거치 상태로 인해 미치는 효과를 판단할 수 없었고 국소마취제에 의한 하지의 감각이상이나 마비증상 등의 부작용으로 치료를 요하거나 타과의 진료를 요하는 경우는 관찰되지 않았다.

고 찰

경막외강을 통한 국소마취제의 투여가 효과적인 통증조절의 한 방법임은 이미 잘 알려져 있다.¹⁾ 그러나 국소마취제의 단독 투여가 항상 만족할 만한 제통효과를 제공하지는 못하며 opioid 약제의 동반 투여로 술후 통증조절에 좋은 효과를 나타내고 있는데⁵⁾ 특히 morphine은 경막외 경로로 투여시 methadone, meperidine, fentanyl 등과 비교하여 가장 장시간 진통작용을 나타내는 효과적인 약물로 알려져 있다.⁶⁾ 따라서 근래 morphine을 이용한 제통방법들

이 많이 소개되고 있으며 이러한 제통방법들의 경향은 morphine을 경막의 경로로 투여할 때에 IV PCA 등 정맥로를 통한 투여와 비교하여 낮은 혈중농도에도 불구하고 우수한 제통효과 및 만족할 만한 작용시간을 나타내고 있으며⁷⁾ 또한 일정용량의 간헐적 주입보다는 지속적인 점적투여법이 부작용 발현을 줄일 수 있다는 점이다.⁸⁾ 그러나 환자상태, 투여용량, rostral migration 및 낮은 지질용해도 등과 같은 요인들의 복합적인 작용으로 강력하면서도 오랜 시간 지속되는 제통효과와 장점에도 불구하고 흔치는 않지만 치명적일 수 있는 호흡억제나 그밖에 환자를 불편하게 하는 소양증, 구역, 구토, 뇨저류 및 췌담 등과 같은 부작용들이 빈번히 유발된다.⁹⁾ 따라서 이들 부작용을 줄이면서 제통효과를 유지할 수 있는 여러 다양한 방법들이 연구되고 있는데 근래에는 약리학적 작용기전이 서로 다른 약제들을 혼합(예를 들면 비스테로이드성 소염진통제와 morphine, α -2 adrenergic agonist와 morphine, 저농도 국소마취제와 morphine 등)하는 방법들이 많이 소개되고 있다.¹⁰⁾ 이중 morphine과 함께 적절한 농도의 국소마취제를 병용하여 투여하는 방법은 성인 환자 뿐 아니라 소아 환자에서도 술후 통증조절에 효과적인 방법이며¹¹⁾ 특히 수술후 초기단계(early postoperative period)의 통증조절에 효과적임이 잘 알려져 있다.^{12,13)}

Klahsen등¹⁴⁾과 박진우등¹⁵⁾은 경막의 경로로 droperidol을 투여하여 morphine에 의한 오심, 구토를 줄이고 droperidol 자체에 의한 부작용도 줄일 수 있었다는 연구 결과를 보고하였으나 경막외강내에 지속적으로 투여된 droperidol에 의하여 추체외로 증후로서 근긴장 이상(dystonia)이나 정좌불능증(akathisia) 등과 같은 부작용이 출현할 수 있다는 Shimada등¹⁶⁾의 보고에서 보듯이 경막외강을 통한 droperidol의 투여는 신중함이 필요하다고 사료된다. Agonist-antagonist 약제인 butorphanol을 경막외강에 투여하므로써 mu 수용체에 길항적으로, kappa 수용체에 agonist 형태로 작용을 유도시켜 소양증과 구토를 감소시키고 각성도 저하나 호흡억제의 발현없이 진통효과를 유지할 수 있으나^{17,18)} Gambling등¹⁹⁾은 제왕절개술을 받은 환자에서 경막외강에 morphine과 함께 butorphanol을 투여하여 morphine에 의한 부작용을 효과적으로 감소시키지 못하고 오히려 의식저하의 발현이 높았음을 보고 하였다. 또한 Cohen등²⁰⁾은 정맥로를 통한 nal-

buphine의 투여는 naloxone보다 소양감이나 구토같은 morphine의 부작용을 효과적으로 감소시킬 수 있었으나 초기 처치에 잘 반응하지 않는 부작용들에서는 효과가 적다고 주장하였다.

한편 경막의 morphine 투여로 통증조절을 하고 있는 암환자들에서 naloxone의 정맥내 bolus 및 점적 투여가 제통효과를 유지하면서 오심, 구토를 줄일 수 있다는 임상연구²¹⁾에서 보듯이 정맥로를 통한 소량(1~2 ug/kg)의 naloxone 투여는 제통효과를 가역시키지 않으면서 morphine의 부작용을 줄이는 좋은 방법이며 이는 흰쥐에서 소량(1~2 ug/kg)의 naloxone의 정맥내 투여로 호흡억제나 의식저하 등의 부작용을 줄이면서 분비된 endorphine에 의한 제통 효과는 유지하고 있다는 보고^{22~24)}와 일치된다. 반면에 흰쥐에서 정맥내 투여된 naloxone이 과통증(hyperalgesia)을 유발시킨다는 보고^{25~27)}에서 보듯이 투여된 naloxone의 용량에 따라 상반된(bidirectional) 효과를 나타내고 있음이 사실이다. 이와같은 정맥로를 통하여 얻었던 결과들이 경막외강을 통한 투여에서도 효과적으로 morphine의 부작용을 줄일 수 있는지에 대하여는 정립되지 않은 상태이며 제한적이긴 하지만 Kaneko등³⁾은 동물실험에서 경막외 naloxone이 경막외 morphine에 의한 제통효과를 가역시켰다는 결과를 보고하였다.

본 실험에서 4군에서는 술후 4시간 이후부터 유의한 VAS 점수의 감소를 보였으며 술후 32시간 이후에는 3군, 4군 모두에서 유의한 VAS 점수의 저하를 관찰할 수 있었다. 그러나 2군에서는 술후 4시간 및 32시간에 비교군인 1군보다 VAS 점수가 높았는데 통계적으로 유의하지는 않았으며 그외 모든 시간대에서 1군에 비해 3군, 4군에서 낮은 VAS 점수를 보였으므로 투여된 naloxone이 morphine의 제통효과를 가역시키지 않았음을 확인할 수 있었다. 또한 1군에 비하여 4군에서는 제통효과가 오히려 강화된 효과를 관찰할 수 있었는데 그 기전은 설명할 수 없었다. 이같은 결과는 naloxone으로 유도된 제통효과와 기전이 간접적이면서도 비특이적 효과로써 나타나게 되며 용량의존성(dose-dependent)으로 상반된 작용을 나타내어 길항제가 아닌 agonist로서의 역할을 할 수 있다는 보고²⁷⁾와 비슷한 결과를 나타내었다.

소양증에 대한 실험결과를 보면 술후 8시간 이후부터 32시간까지 3군, 4군 모두에서 유의한 감소를

나타내었으며 2군에서는 1군에 비하여 소양증 평가 점수는 낮았으나 술후 32시간에서만 유의성을 갖고 있었다. 이처럼 naloxone을 투여받은 2군, 3군, 4군에서 morphine만 투여받은 1군에 비하여 소양증이 감소하였으나 2군에서의 유의성이 적은 것이 naloxone의 투여량이 적기 때문인지는 확인할 수 없었으며 술후 48시간에는 네 군 모두 군간의 유의성이 없었는데 이는 시간경과에 따른 투여된 morphine의 흡수 및 대사에 의한 것이라고 생각되었다.

구역 및 구토에 대한 본 실험의 평가는 naloxone을 투여받은 군 중 3군과 4군에서 1군에 비하여 술후 4시간 이후부터 낮은 점수를 나타내었고 전시간에 걸쳐 유의성을 나타낸 군은 3군이었으며 4군은 술후 16시간과 48시간에만 유의성을 보였다. 특히 3군에서 전시간에 걸쳐 유의성을 보인 것은 투여된 naloxone의 양이 4군과 비교시 용량의존성으로 수용체의 점유 정도에 의한 결과로 사료되었다. 그러나 치료를 요했던 심한 구역, 구토의 군들 간의 평균 발생 빈도(1군: 10%, 2군: 5.8%, 3군: 3.33%, 4군: 1.67%)는 3군, 4군 특히 4군에서 가장 유의하게 낮은 발생 빈도를 확인함으로써 naloxone이 구역 및 구토에 효과적이었음을 확인할 수 있었다.

본 실험에서 투여된 morphine에 의한 호흡억제를 평가하는 지표의 하나로서 사용된 각성도(alertness) 평가에서 술후 4시간 까지 1군에 비하여 3군, 4군에서 유의하게 낮은 점수를 보였으며 술후 8시간 이후부터는 각 군간에 유의성을 관찰할 수 없었고 술후 32시간에 1군에서 각성도 평가점수가 유의하게 증가하였으나 술후 48시간에는 다시 각 군간의 유의성은 사라졌다. 따라서 3군과 4군에서 우수한 각성도를 보임으로써 naloxone에 의한 부작용 방지효과를 확인할 수 있었으나 1군에서 술후 32시간에 일시적으로 증가된 각성도 평가 점수가 rostral migration에 의한 지연된 효과인지는 본 실험에서 확인할 수 없었다. 또한 2군에서는 1군에 비하여 평가 점수는 낮았으나 유의성은 없었는데 이것이 실제로 임상용량의 부족함에 의한 것 인지도 확인할 수 없었다. 한편 네 군 모두에서 치료를 요하는 유의한 호흡억제는 나타나지 않았으며 이는 본 실험에서 투여된 morphine의 양과 투여 방법이 호흡억제를 일으키지 않는 안전한 용량이라 생각되었다.

결론적으로 이상의 실험결과와 문헌적 고찰을 통

하여 볼 때에 morphine의 경막외 투여로 통증조절시 경막외 경로를 통한 적절한 용량의 naloxone을 동반 투여함으로써 morphine에 의한 제통효과를 유지하거나 군에 따라서는 유의하게 제통효과를 강화시키면서도 morphine 사용에 따른 부작용인 소양증, 구역, 각성도 저하 등을 유의하게 감소시킬 수 있었음을 확인할 수 있었다. 그러나 naloxone 투여 용량에 따른 군간의 부작용 평가 점수의 차이가 naloxone의 용량의존성 수용체 차단 정도의 차이인지는 확인할 수 없었다. 따라서 이같은 순수길항제를 경막외 경로를 통하여 morphine과 동반 투여시 제통효과의 유지 및 부작용 감소 효과에 대한 기전 설명을 위해 morphine 수용체 차원에서의 지속적인 연구가 이루어져야겠다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Kehlet H: The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand Suppl* 1989; 550: 22-8.
- 2) Borgbjerg FM, Frigast C, Madsen JB: Tonic endogenous opioid inhibition of visceral noxious information in rabbits. *Gastroenterology* 1996; 111: 78-84.
- 3) Kaneko M, Saito Y, Kirihara Y, Collins JG, Kosaka Y: Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 137-50.
- 4) Huskisson EC: Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2: 1127-31.
- 5) Black AM, Wolf A, McKenzie IM, Tonkin PA, Inglis ST, Prys-Roberts C: Epidural infusion of sufentanil with and without bupivacaine: comparison with diamorphine-bupivacaine. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 285-99.
- 6) Torda TA, Pybus DA: Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1982; 54: 291-5.
- 7) Eriksson-Mjoberg M, Svensson JO, Almkvist O, Olund A, Gustafsson LL: Extradural morphine gives better pain relief than patient-controlled i.v. morphine after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1997; 78: 10-6.
- 8) Rauck RL, Raj PP, Knarr DC, Denson DD, Speight KL: Comparison of the efficacy of epidural morphine given by intermittent injection or continuous infusion for the management of postoperative pain. *Reg Anesth* 1994; 19: 316-24.

- 9) McKenzie R, Rudy T, Ponter-Hamill M: Side effects of morphine patient-controlled analgesia and meperidine patient-controlled analgesia: a follow-up of 500 patients. *J Am Assoc Nurse Anes* 1992; 60: 282-6.
- 10) Bonnet F, Vesinet C: How can we improve the efficacy of morphine analgesia without increasing adverse effects? *Cah Anesthesiol* 1994; 42: 191-4.
- 11) Kart T, Walther-Larsen S, Svejborg TF, Feilberg V, Eriksen K, Rasmussen M: Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl and bupivacaine with intermittent epidural administration of morphine for postoperative pain management in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 461-5.
- 12) Terai T, Yukioka H, Fujii T, Yabe M, Asada A: Intraoperative continuous epidural lidocaine combined with preoperative administration of epidural morphine for post-hepatectomy pain relief. *Masui* 1997; 46: 100-4.
- 13) Terai T, Yukioka H, Fujiimori M: Administration of epidural bupivacaine combined with epidural morphine after esophageal surgery. *Surgery* 1997; 121: 359-65.
- 14) Klahsen AJ, O'Reilly D, McBride J, Ballantyne M, Parlow JL: Reduction of post-operative nausea and vomiting with the combination of morphine and droperidol in patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1100-7.
- 15) 박진우, 이동근, 최영균, 김영재, 신치만, 박명 등: 술후 경막외 morphine으로 인한 오심 및 구토에 대한 경막외 Droperidol의 효과. *대한통증학회지* 1996; 9: 380-4.
- 16) Shimada J, Akama Y, Tase C, Okuaki A: Problems of epidural droperidol administration. *Masui* 1994; 43: 1248-50.
- 17) 장동기, 장원영, 윤소영, 김경배: 수술후 경막외 통증관리시 butorphanol첨가에 의한 morphine의 부작용 감소 효과. *대한마취과학회지* 1997; 33: 297-303.
- 18) Lawhorn CD, McNitt JD, Fibuch EE, Joyce JT, Leadley RJ: Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1991; 72: 53-7.
- 19) Gambling DR, Howell P, Huber C, Kozak S: Epidural butorphanol does not reduce side effects from epidural morphine after cesarean birth. *Anesth Analg* 1994; 78: 1099-104.
- 20) Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, Archer JH, Mignano LR: Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. *Anesth Analg* 1992; 75: 745-52.
- 21) Vedrenne JB, Esteve M, Guillaume A: Prevention by naloxone of adverse effects of epidural morphine analgesia for cancer pain. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10: 98-103.
- 22) Arner S, Gordon E: The antagonist effect of naloxone hydrochloride after neuroleptanaesthesia during neurosurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1976; 20: 201-6.
- 23) Hasbrouck JD: The antagonism of morphine anaesthesia by naloxone. *Anesth Analg* 1971; 50: 954-9.
- 24) Frederickson RC, Burgis V, Edwards JD: Hyperalgesia induced by naloxone follows diurnal rhythm in responsivity to painful stimuli. *Science* 1977; 198: 756-8.
- 25) Jacob JJ, Tremblay EC, Colombel MC: Enhancement of nociceptive reactions by naloxone in mice and rats. *Psychopharmacologia* 1974; 37: 217-23.
- 26) Chesher GB, Chan B: Footshock induced analgesia in mice: its reversal by naloxone and cross tolerance with morphine. *Life Sci* 1977; 21: 1569-74.
- 27) Pert CB, Pasternak G, Snyder SH: Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science* 1973; 182: 1359-61.