

설탕물이 영아 산통의 통증 감소에 미치는 영향

부산대동병원 소아과

김종석 · 권경호 · 이영아 · 김현정 · 이균우

Analgesic Effect of Sugar Solution in Infantile Colic

Jong Seok Kim, M.D., Kyung Ho Kwon, M.D., Young A Lee, M.D.
Hyeon Jeong Kim, M.D. and Kyun Woo Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Dae Dong Hospital, Pusan, Korea

Purpose : Infantile colic is one of the most commonly encountered problems, characterized by excessive crying in apparently healthy young infants within the first 3 months of life. It is commonly assumed that the infant with colic has distress and possible pain. In recent investigations, it has been found that sucrose has an analgesic effect in newborn infants. The purpose of this study is to examine if sugar solution as sucrose also has an analgesic effect on infant colic.

Methods : This prospective randomized, double-blind placebo controlled study examined healthy term infants aged 4 to 12 weeks with colic. A total of 40 infants were randomly assigned into two groups who visited Daedong Hospital from June 1999 to June 2001. Each group received sugar solution or sterile water. All data from parental diaries and interviews were recorded and analysed blindly.

Results : The daily crying time and the colic improvement score were significantly better in sugar solution group as compared with the control($P=0.019, 0.045$). No significant differences were noted between groups regarding the number of night awakenings($P=0.173$).

Conclusion : We conclude that sugar solution has an analgesic effect on infantile colic. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:712-718)

Key Words : Infantile colic, Analgesic effect, Sucrose, Sugar solution

서 론

영아 산통은 건강한 영유아에서 지속적이며 잘 설명되지 않는 과도한 울음을 특징으로 하는, 소아과 의사가 자주 접하는 문제 중의 하나이다. 울음은 주로 저녁에 일어나며 출생 첫 주에 시작하여 4, 5개월 후에 호전되는 양상을 보인다^{1, 2)}. 영아 산통의 정의는 Wessel's criteria를 흔히 사용하는데, 안절부절 하거

나 과도한(fussing and excessive) 울음이 적어도 3주 동안, 하루 3시간 이상, 1주일에 3일 이상 지속되는 것을 말한다³⁾. 이 기준에 따르면, 이전의 보고보다 다소 빈도가 감소함에도 불구하고 전세계 인구의 약 9-20%가 경험하고 있으며^{2, 4)}, 환아 및 가족 구성원 모두에게 심각한 고통을 안겨준다⁵⁾. 수많은 연구가 있어 왔지만 이 질환에 대한 원인은 아직도 불분명하며, 따라서 치료 또한 많은 논란이 되고 있다. 하지만 많은 연구결과에 따르면 이 질환이 위장관에서 기인하는 기질적인 통증에서 유래한 것으로 추측된다⁶⁻¹¹⁾.

최근의 보고에서 경구로 투여된 sucrose가 어린 영아에게 진통 효과가 있고¹²⁻¹⁵⁾ 이러한 진통 효과가 영

접수 : 2001년 11월 15일, 승인 : 2002년 2월 7일
책임저자 : 김종석, 부산대동병원 소아과
Tel : 051)554-1233 Fax : 051)553-7575
E-mail : jomany@freechal.com

아 산통의 치료에도 효과가 있다고 보고하고 있다^{16, 17)}. 저자들은 sucrose가 주성분이면서 일상생활에서 흔히 얻을 수 있는 설탕이 영아 산통의 치료에 있어서도 진통 효과를 나타내는지 그리고 이러한 효과가 환아의 나이와도 연관이 있는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

영아 산통을 가지고 있는 건강한 4-8주의 만삭아를 대상으로 후향적으로 무작위 이중 맹검법을 이용한 위약 대조군 연구방법(prospective randomized double-blind placebo controlled study)으로 시행하였다. 이 연구는 1999년 6월부터 2001년 6월까지 만 2년간 부산 대동병원 응급실 및 외래 방문한 환아들 중 외견상 건강해 보이면서 서문에 기술한 Wessel's criteria에 합당한 소견을 보이는 환아만을 대상으로 삼았다. 내원 당시 준비된 설문지와 면담을 통하여 병력을 수집하였으며, 모든 환아는 소아과 의사에 의해 진찰되었고, 동시에 흉부 및 복부 X-선 촬영을 실시하였다. 급, 만성 질환을 앓고 있거나 약물 투여 중인 환아, 그리고 병력이 부정확하거나 진찰 또는 X-선 촬영상 이상소견이 있는 환아 및 미숙아는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

총 40명의 환아가 연구에 참가하였고, 무작위로 20명씩 설탕군과 대조군으로 분류하였다. 보호자들에게 적절한 설명과 교육이 이루어 졌고, 이에 따라 각 군은 증상이 발생 시에 10% 설탕물 2 mL(설탕군) 혹은 증류수 2 mL(대조군)를 각각 투여 받았다. 치료 기간 일주일동안 보호자는 세가지 항목 즉, 하루 당 총 울음시간(daily crying time), 자정과 오전 6시 사이에 울면서 일어나는 횟수(number of night wakening), 그리고 울음의 강도나 투약 후 울음이 그칠 때까지의 시간, 구토나 설사 같은 다른 증상의 발현 유무를 포함한 환아의 전반적인 상태에 대한 부모의 주관적인 판단에 기초한 5단계의 영아 산통 호전 점수(colic improvent score¹⁸⁾)(Table 1)가 기록되어 있는 7일간의 보호자용 달력이 제공되었다. 모든 환아에게 내원 3일째와 7일째에 외래를 방문하도록 권유하

였고, 미방문 환아에겐 전화 면담을 통해 자료를 분석하였다. 외래 및 전화 면담자에겐 그 환아가 속해있는 군에 대한 어떤 정보도 주어지지 않았다.

모든 성적은 평균±표준편차로 표시하였고, 통계학적 분석은 각 대응치 간에 students t-test 및 paired t-test를 적용하였으며, P<0.05인 경우 통계학적으로 유의하다고 하였다.

결 과

연구에 참가한 40명의 환아 중 4명의 환아가 급성 질환(설탕군 1명, 대조군 1명) 및 비협조(대조군 2명)에 의해 제외되어, 19명의 설탕군과 17명의 대조군을 대상으로 하였다.

1. 각 군의 인구학적 특성

설탕군과 대조군의 진단시 평균 연령은 각각 49.89±9.99일, 48.94±10.61일이었으며, 출생시 평균 체중은 3209.47±278.44 gm과 3225.88±325.29 gm, 평균 제태 기간은 39.26±0.99주와 39.24±0.97주로 양군간의 통계적 유의성이 관찰되지 않았으며, 성별, 수유 종류 및 출생 순서에서도 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2).

2. 영아 산통의 임상적 특성

양군의 영아 산통의 임상증상을 비교하기 위하여 평균 발병 연령과 영아 산통의 중증도를 나타내는 산통의 기간 및 하루 중 총 우는 시간, 자다가 깨어나는 횟수를 비교하였다. 설탕군과 대조군의 평균 발병 연령은 20.42±7.82일 및 19.35±7.75일로 나타났고, 산통의 기간은 설탕군에서 30.63±4.69일, 대조군에서 30.59±4.69일, 하루 중 총 우는 시간은 설탕군에서 4.05±1.03시간, 대조군에서 3.76±0.97시간, 자다가 깨어나는 횟수는 설탕군에서 3.68±1.70회, 대조군에서 3.35±1.62회로 양군의 임상증상에 있어서도 유의한

Table 1. Colic Improvement Score

Score	Treatment result
-1	Worsening
0	No change
1	Mild improvement
2	Moderate improvement
3	Significant improvement

Table 2. Characteristics of Study Groups

Characteristics	Sugar solution(n=19)	Placebo(n=17)
Age at entry	49.89±9.99	48.94±10.61
Birth weight(gm)	3209.47±278.44	3225.88±325.29
Boys(%)	58	53
Breast feeding only(%)	42	47
Gestational age(week)	39.26±0.99	39.24±0.97
Birth order : First baby(%)	63	59

Values are mean±SD or percentages, where indicated
There were nosignificant differences between groups for all the variables listed

Table 3. Analysis of Age of Onset and Colic Severity at Entry

	Sugar solution(n=19)	Placebo(n=17)
Onset age(days)	20.42±7.82	19.35±7.75
Duration of colic(days)	30.63±4.69	30.59±4.69
Daily crying time(hours)	4.05±1.03	3.76±0.97
No. of night wakening	3.68±1.70	3.35±1.62

Values are mean±SD
There were no significant differences between groups for all the variables listed

Table 4. Treatment Results in Study Groups

	Sugar solution(n=19)	Placebo(n=17)	P
Decrease in daily crying time(hours)	1.58±1.43	0.65±1.27	<0.05
Decrease in no. of night wakening	1±1.2	0.47±1.07	NS
Colic improvement score	1.26±1.24	0.41±0.80	<0.05

Values are mean±SD, NS, Not significant

차이가 없는 것으로 나타났다(Table 3).

3. 치료 결과

7일간 설당 및 증류수로 치료한 후 자다가 깨어나는 횟수의 변화에 있어서는 설당군에서 -1 ± 1.2 회, 대조군에서 0.47 ± 1.07 회로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 그러나, 하루 중 총 우는 시간의 변화에서 설당군은 -1.58 ± 1.43 시간, 대조군은 -0.65 ± 1.27 시간($P=0.045$)이었으며, 영아 산통 호전 점수에 있어서도 설당군에서 1.26 ± 1.24 , 대조군에서 0.41 ± 0.80 ($P=0.019$)로 설당군에서 대조군에 비해 통계적으로 의미 있게 나타났다(Table 4).

4. 설당군에서 나이에 따른 치료 효과의 차이

설당군내에서 부모가 증상 호전이 있다고 대답한 11명의 환아(영아 산통 호전 점수가 1점 이상인 경우)

Table 5. Efficacy According to Age in Sugar Solution Group

	Effective (n=11)	Not-effective (n=8)	P
Age(days)	45.67±7.49	55.75±10.44	<0.05

와 그렇지 않은 8명의 환아들(영아 산통 호전 점수가 0 혹은 -1인 경우)간의 나이에 따른 비교에서, 효과를 보인 군은 45.67 ± 7.49 일, 효과를 보이지 않은 군은 55.75 ± 10.44 일($P=0.038$)일로 나이가 어릴수록 설당에 대한 동통 감소 효과가 더 큰 것으로 나타났다 (Table 5).

고 찰

영아 산통은 외견상 건강해 보이면서 주로 생후 3

설 문 지

아동의 인적 사항에 관한 사항입니다.

- 생년월일 : 성별 : 현재 체중 : 출생시 체중 :
- 출생 당시 다른 문제점은 없었습니까?
- ① 예 ② 아니오()
- 현재 앓고 있는 병은 없습니까?
- ① 예 ② 아니오()
- 현재 계속 복용 중인 약물은 없습니까?
- ① 예 ② 아니오()

가족 관계에 관한 사항입니다.

- 첫번째 아이입니까?
- ① 예 ② 아니오()
- 양쪽 부모님이 다 있습니까?
- ① 예 ② 아니오()
- 부모님의 교육 정도는 어떠합니까?
- ① 부 : ② 모 :

양육 환경에 관한 사항입니다.

- 어머니가 주로 아이를 키우십니까?
- ① 예 ② 아니오()
- 최근에 수유방법이나 분유종류를 바꾼 적이 있습니까?
- ① 예 ② 아니오()
- 수유방법은 어떻게 하였습니까?
- ① 모유 ② 분유 ③ 모유와 분유를 함께

영아 산통에 관한 질문입니다.

- 처음 증상이 나타난 때는 언제 입니까? 생후 () 경
- 하루 중 우는 시간을 다 합하면 몇 시간 정도입니까?
- ① 1시간 정도 ② 2시간 정도 ③ 3시간 정도 ④ 4시간 정도 ⑤ 5시간 이상
- 하루 3시간 이상 우는 날은 일주일에 몇 일 정도입니까?
- ① 1일 ② 2일 ③ 3일 이상
- 이런 증상이 얼마나 계속 있었습니까?
- ① 1주일 정도 ② 2주일 정도 ③ 3주일 이상
- 자정과 오전 6시 사이에 울면서 일어나는 횡수는 몇 번 정도입니까?
- ① 1번 ② 2번 ③ 3번 ④ 4번 ⑤ 5번 이상
- 울 때 동반되는 다른 증상은 없었습니까?
- ① 예 ② 아니오()
- 증상이 주로 언제 시작합니까?
- ① 아침 ② 점심 ③ 저녁 ④ 수유 후 ⑤ 시간에 관계없이

개월 이하의 영아에서 발작적 복통으로 몹시 울며 보채는 질환으로, 환아 및 보호자뿐만 아니라 치료하는 사람에게도 심각한 고통을 안겨준다. 지난 40년간의 연구에도 불구하고 그 원인은 아직도 명확하지 않은 상태이나 많은 연구 결과에 따르면 이 질환이 위장관에서 기인하는 기질적인 통증에서 유래한 것으로 추측된다. 신생아가 통증을 인지하고 반응하는 능력에 대해 최근 몇년 동안 많은 논쟁이 있어왔지만 이미 신생아시기에 통증인지에 필요한 대부분의 해부학적 경로와 신경전달 물질의 기능이 전부 혹은 거의 발달

되었다고 보고하고 있다^{19, 20}.

Sucrose에 의한 동통 감소 효과 기전은 아직 확실하게 알려져 있지 않으나 Blass와 Hoffmeyer¹²의 고찰에 의하면 10일된 어린 쥐에서 통증 역치는 경구 투여한 sucrose에 의해 증가되고, 이 효과가 아편성 효현제(opioid antagonist)인 naltrexone의 전처치에 의해 제거된다는 사실은 이 동통 감소 효과가 endorphine에 의해 매개되는 어떤 경로로 이루어지지 않을까 추측하고 있다^{10, 21-23}.

Sucrose의 진통 효과는 농도와도 연관이 있다(con-

centration response relationships)^{9, 13)}. Rushforth와 Levene¹⁴⁾은 7.5%의 sucrose 용액은 효과가 없는데 반해 50% 용액에서는 1분 이내, 25% 용액에서는 2분 이내에 효과가 있다고 하였다. 그러나, 투여된 sucrose와 동통을 일으키는 과정에서 스트레스에 의해 분비된 호르몬과의 상승작용에 의하여 혈당이 증가하는 현상이 있다²⁴⁻²⁸⁾. 그러므로 고혈당이 있거나 혈당이 증가될 수 있는 상태 및 질병을 가지고 있는 환아에게 동통의 감소를 위하여 고농도의 설당을 투여하는 것에는 신중한 주의를 해야 할 것으로 보인다. Sucrose가 아닌 다른 단맛을 띠는 물질(사카린, 텍스트로스)도 역시 통증 역치를 증가시켜 주며^{29, 30)} Carbajal 등¹⁵⁾은 sucrose와 함께 고무 젓꼭지(pacifier)를 물리는 것이 상승 효과를 보인다고 하였다. 뿐만 아니라, 우유나 특수 우유지방 같은 다른 물질도 내인성 아편계 경로(endogenous opiate pathway)를 통해 비슷한 효과를 나타낸다고 한다³¹⁾. 많은 연구에서 sucrose가 수 분 내에 진통 효과를 나타내는 것으로 보아^{17, 30)} sucrose의 수화(hydrolysis)에 의한 글루코오스(glucose)와 프룩토오스(fructose)에 의한 효과라기 보다는, 단맛 그 자체에 의한 것처럼 여겨진다. 사실, 단 음식이 명백한 통증 감소 효과가 있다는 사실은 최근의 일이 아니다. 고대 정통 유대교 신자나 이슬람교 창시자인 마호메트는 이미 할례 의식에 앞서 단 것을 주는 것이 통증 감소에 도움이 됨을 이미 알고 있었다²³⁾.

Sucrose의 통증 감소 효과는 나이에 특이적인 것으로(age specific) 보고되고 있다. Allan 등³²⁾과 Barr 등³³⁾은 출생 첫 주에 발뒤꿈치를 통한 혈액 채취 과정에서 sucrose가 우는 시간을 단축시켰으며, 이러한 효과는 2주 이후 점차 감소된다고 하였다. 본 연구에서도 설탕군내에서 효과를 보인 환아와 그렇지 않은 환아와의 나이에 따른 비교에서 나이가 어릴수록 설탕에 대한 동통 감소 효과가 큰 것으로 나타나 이 사실을 확인하였다.

결론적으로, 본 연구결과에 따르면 설당물을 투여 받은 군이 대조군보다 영아 산통의 증상 개선에 효과가 있음을 말해주며 특히, 어릴수록 그 효과가 더 뚜렷하다는 것을 알 수 있다. 그러나 이 연구에선 많은 한계가 있었다. 먼저, 효과에 대한 측정 기준이 부모의 주관적인 견해에 따른 영아 산통 호전 점수를 통해 이루어 졌다는 점, 그리고 실험 전에 각 군에 대한

기초연구(base study)를 시행하지 않고 설문지에 의존했다는 점이다. 그 외에도 치료 기간이나 표본 인구가 너무 부족하였으며 증류수도 일부 진통 효과가 있음을 간과한 점 등이다³²⁾. 따라서 임상 적용에 앞서 좀 더 체계적이고 과학적이며 광범위한 연구가 필요한 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 영아 산통은 잘 설명되지 않는 울음을 특징으로 하는, 소아과 의사가 자주 접하는 문제 중의 하나로서, 환아 및 가족 구성원 모두에게 심각한 고통을 안겨준다. 최근의 보고에서 경구로 투여된 sucrose가 어린 영아에게 진통 효과가 있고 이러한 진통 효과가 영아 산통의 치료에도 효과가 있다고 보고하였다. 저자들은 sucrose가 주성분이면서 일상생활에서 흔히 얻을 수 있는 설당이 영아 산통의 치료에 있어서도 진통 효과를 나타내는 지를 알아보기 위하여 본 연구를 시도하였다.

방법 : 부산 대동병원 응급실 및 외래 방문한 환아들 중 영아 산통을 가지고 있는 건강한 4-12주의 만삭아를 대상으로 삼았다. 보호자들에게는 적절한 설명과 교육이 이루어졌고, 각 군은 증상이 발생시에 10% 설당물 2 mL 혹은 증류수 2 mL를 각각 투여하였다. 보호자는 하루 당 총 울음시간, 자정과 오전 6시 사이에 울면서 일어나는 횟수, 투약 후 울음이 그칠 때까지의 시간, 다른 증상의 발현 유무를 포함한 부모의 주관적인 판단에 기초한 5단계의 영아 산통 호전 점수가 기록되어있는 7일간의 보호자용 달력이 제공되었다. 모든 자료는 보호자용 달력과 면담을 통해 분석되었고, 면담자에겐 그 환아가 속해있는 군에 대해서 어떤 정보도 주어지지 않았다.

결과 : 1주일간의 치료 후 자다가 깨어나는 횟수 변화의 있어서는 설탕군에서 -1 ± 1.2 회, 대조군에서 0.47 ± 1.07 회로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 그러나, 하루 중 총 우는 시간의 변화에서 설탕군은 -1.58 ± 1.43 시간, 대조군은 -0.65 ± 1.27 시간($P=0.045$)이었으며, 영아 산통 호전 점수에 있어서도 설탕군에서 1.26 ± 1.24 , 대조군에서 0.41 ± 0.80 ($P=0.019$)로 설탕군에서 대조군에 비해 통계적으로 의미 있게 나타났다. 설탕군내에서 부모가 증상 호전이 있다고 대답한 11명의 환아와 그렇지 않은 8명의 환아들간의 나

이에 따른 비교에서, 효과를 보인 군은 45.67 ± 7.49 일, 효과를 보이지 않은 군은 55.75 ± 10.44 일($P=0.038$)일로 나이가 어릴수록 설탕에 대한 동통 감소 효과가 큰 것으로 나타났다.

결론: 이상의 연구에서 영아 산통을 가진 환아에게 단순히 설탕물을 투여하는 것만으로도 통증 감소에 효과가 있는 것으로 생각되며, 좀더 체계적이고 과학적이며 광범위한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Illingworth RS. Infantile colic revisited. Arch Dis Child 1985;60:981-5.
- 2) Lindberg T. Infantile colic : aetiology and prognosis. Acta Paediatr 2000;89:1-12.
- 3) Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called "colic". Pediatrics 1954;14:421-34.
- 4) Canivet C, Hagander B, Jakobsson I, Lanke J. Infantile colic-less common than previously estimated? Acta Paediatr 1996;85:454-8.
- 5) Raiha H, Lehtonen L, Korhonen T, Korvenranta H. Family life 1 year after infantile colic. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:1032-6.
- 6) Forsyth BW. Colic and effect of changing formula : a double-blind, multiple-crossover study. J Pediatr 1989;115:521-6.
- 7) Treem WR, Hyams JS, Blankschen E, Etienne N, Paule CL, Borschel MW. Evaluation of the effect of a fiber-enriched formula on infant colic. J Pediatr 1991;119:695-710.
- 8) Miller AR, Barr RG. Infantile colic. Is it a gut issue? Pediatr Clin North Am 1991;38:1407-23.
- 9) Treem WR. Infantile colic. A pediatric gastroenterologist's perceptive. Pediatr Clin North Am 1994;41:1121-38.
- 10) Geertsma MA, Hyams JS. Colic-a pain syndrome in infancy? Pediatr Clin North Am 1989; 36:905-19.
- 11) Balon AJ. Management of infantile colic. Am Fam Physician 1997;55:235-42.
- 12) Blass EM, Hoffmeyer LB. Sucrose as an analgesic for newborn infants. Pediatrics 1991;87: 215-8.
- 13) Haouari N, Wood C, Griffith G, Levene M. The analgesic effect of sucrose in full term infants : a randomized controlled trial. BMJ 1995;310:1498-500.
- 14) Rushforth JA, Levene MI. Effect of sucrose on

- crying in response to heel stab. Arch Dis Child 1993;69:388-9.
- 15) Cabajal R, Chauvet X, Couderc S, Oliver-Martin M, A. Randomized trial of analgesic effect of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. BMJ 1999;319:1397-402.
- 16) Markestad T. Use of sucrose as treatment for infant colic. Arch Dis Child 1997;76:356-8.
- 17) Barr RG, Young SN, Wright JH, Gravel R, Alkawaf R. Differential calming response to sucrose taste in crying infant with and without colic. Pediatrics 1999;103:e68.
- 18) Illingworth RS. Evening colic in infants : a double-blind trial of dicyclomine hydrochloride. Lancet 1959;2:1119-22.
- 19) Fitzgerald M, McIntosh N. Pain and analgesia in the newborn. Arch Dis Child 1989;64:441-3.
- 20) Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonates and fetus. N Engl J Med 1987;317:1321-9.
- 21) Blass EM, Fitzgerald E, Kehoe P. Interactions between sucrose, pain and isolation distress. Pharmacol Biochem Behav 1987;26:483-9.
- 22) Blass EM, Fitzgerald E. Milk induced analgesia and comforting in 10-day-old rats : opioid medication. Pharmacol Biochem Behav 1988;29:9-13.
- 23) Shide DJ, Blass EM. Opioid like effects of introral infusions of corn oil and polyose on stress reactions in 10-day-old rats. Behav Neurosci 1989;103:1168-75.
- 24) Anand KJ, Brown MJ, Causon RC, Christofides ND, Bloom SR, Aynsley GA. Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? J Pediatr Surg 1985;1:681-9.
- 25) Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. Anesthesiology 1990;73: 661-70.
- 26) Srinivasan G, Jain R, Pildes RS, Kannan CR. Glucose homeostasis during anesthesia and surgery in infants. J Pediatr Surg 1986;21:718-21.
- 27) Pinter A, Schafer J. Metabolic effects of anaesthesia and surgery in the newborn : blood glucose, plasma free fatty acid, free amino acid and blood lactate level in newborn puppies. Acta Paediatr Acad Sci Hung 1973;14:85-90.
- 28) Anand KJ, Aynsley GA. Measuring the severity of surgical stress in newborn infants. J Pediatr Surg 1988;23:297-305.
- 29) Liebllich I, Cohen E, Ganchrow JR, Blass EM, Bergmann F. Morphine tolerance in genetically selected rats induced by chronically elevated saccharin intake. Science 1983;97:871-3.

- 30) 김두산, 오명호, 심재건, 김기혁, 김민희. Sucrose와 sucrose양 효과 물질(aspartam, dextrose)이 신생아 동통 감소에 미치는 영향에 대한 연구. 소아과 1999; 42:650-6.
- 31) Blass EM, Shide DJ, Weller A. Stress-reducing effects of ingesting milk, sugars and fats. Ann N Y Acad Sci 1989;575:292-305.
- 32) Allen KD, White DD, Walburn JN. Sucrose as analgesic agent for infants during immunization injections. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150: 270-4.
- 33) Barr RG, Young SN, Wright JH, Cassidy KL, Hendricks L, Bedard Y, et al. 'Sucrose analgesia' and diphtheria-tetanus-pertussis immunizations at 2 and 4 months. J Dev Behav Pediatr 1995; 16:220-5.
-