

주요 복강수술 환자에서 황산 마그네슘의 아편유사제 내성 감소에 대한 효과

원광대학교 의과대학 마취통증의학교실, *원광대학교 의과대학 산본병원 내과학교실,
†건국대학교 의과대학 충주병원 마취통증의학교실

장미순 · 손 용 · 이 철 · 이주환 · 박정현* · 이명중†

Magnesium Sulfate Attenuate Opioid Tolerance in Patients undergoing Major Abdominal Surgery

Mi Soon Jang, M.D., Yong Son, M.D., Ph.D., Cheol Lee, M.D., Ju Hwan Lee, M.D., Jeong Hyun Park, M.D.*, and Myeong Jong Lee, M.D.†

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Wonkwang University, Iksan, *Department of Internal Medicine, Sanbon Hospital, College of Medicine, Wonkwang University, Gunpo, †Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chungju Hospital, College of Medicine, Konkuk University, Chungju, Korea

Background: Magnesium is a noncompetitive antagonist of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. Magnesium is thought to be involved in opioid tolerance by way of inhibiting calcium entry into cells.

Methods: The patients were randomly assigned to three groups according to the anesthetic regimens: Group M received magnesium sulfate and Group C received saline intravenously under remifentanyl-based anesthesia. Group S received saline intravenously under sevoflurane based anesthesia in place of remifentanyl. The patients in the group M received 25% magnesium sulfate 50 mg/kg in 100 ml of saline, and those patients in groups C and S received an equal volume of saline before induction of anesthesia; this was followed by 10 mg/kg/h infusion of either magnesium sulfate (group M) or an equal volume of saline (groups C and S) until the end of surgery. Pain was assessed on a visual analog scale at 1, 6, 12, 24, and 36 hours after the operation. The time to the first postoperative analgesic requirement and the cumulative analgesic consumption were evaluated in the three groups.

Results: The visual analog scales for pain and the cumulative analgesic consumption were significantly greater in group C than in other groups. The time to first postoperative analgesic requirement was significantly shorter in group C than that in the other groups. There were no differences between group M and S for side effects.

Conclusions: A relatively high dose and continuous remifentanyl infusion is associated with clinically relevant evidence of acute opioid tolerance. NMDA-receptor antagonist, magnesium sulfate as an adjuvant analgesic prevents opioid tolerance in patients who are undergoing major abdominal surgery under high dose and continuous remifentanyl infusion-based anesthesia. (Korean J Pain 2009; 22: 58-64)

Key Words: magnesium sulfate, NMDA receptor, opioid tolerance, remifentanyl.

접수일 : 2009년 2월 12일, 승인일 : 2009년 4월 1일
책임저자 : 이 철, (570-749) 전북 익산시 신용동 344-2
원광대학교 의과대학 마취통증의학교실
Tel: 063-859-1560, Fax: 063-857-5472
E-mail: ironyii@wonkwang.ac.kr

2009년도 원광대학교 교내연구비 지원에 의함.

Received February 12, 2009, Accepted April 1, 2009
Correspondence to: Cheol Lee
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Wonkwang University, 344-2, Sinyong-dong, Iksan 570-749, Korea
Tel: +82-63-859-1560, Fax: +82-63-857-5472
E-mail: ironyii@wonkwang.ac.kr
This study was supported by Wonkwang University in 2009.

서 론

아편유사제 내성을 유발하는 기전은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았으나 아마도 다양한 기전들이 관여하는 것으로 보인다.¹⁾ 이러한 잠재적 기전들로는 형질도입체 계로부터 분리, 항진통체계, NMDA 수용체와 세포 내 이차 전령계의 변화가 있다.^{2,3)} 예를 들면 마그네슘이나 케타민과 같은 비선택적 NMDA 수용체 길항제는 모르핀 내성을 차단할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{4,5)}

마그네슘 보충없이 주요 수술을 받는 환자들은 저마그네슘혈증이 발생할 위험이 크다.^{6,7)} 또한 감소된 혈중 마그네슘은 주술기 이환율과 연관되어 있다.^{8,9)}

이전의 저자들의 연구에서 remifentanyl을 기반으로 하는 주요 복강 수술에서 magnesium sulfate가 수술 후 통증을 감소시키고 아편유사제 소모량을 감소시켰다.¹⁰⁾ 이에 저자들은 선택적 주요 복강 수술에서 혈중 마그네슘의 농도에서 rocuronium 투여량, 저혈압, 서맥, 오심과 전율과 같은 반응을 평가하고 sevoflurane을 기반으로 하는 마취와 비교할 때 remifentanyl을 기반으로 마취에서 수술 후 통증의 증가나 아편유사제 요구량 증가를 급성 아편유사제 내성이라 가설을 정하고 이와 관련이 있는지 알아보기 위해 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

선택적 주요 복강 수술을 받는 환자 중 미국마취과학회 신체등급분류 1 또는 2에 해당하는 90명(각각 30명)을 대상으로 시행하였다. 본 연구는 본원 임상연구 윤리위원회의 허가를 받고 수술 전 대상 환자들에게 연구의 목적과 방법에 대해 충분히 설명한 후 서면 동의를 얻은 후 연구를 시행하였다. 수술 전 간질환, 신장질환과 심장질환이나 만성폐쇄성폐질환, 마그네슘이나 그 외 다른 약물들에 알레르기 반응을 보이거나 칼슘통로차단제, 아편유사제, 항응고제를 투여 받는 환자들은 연구대상에서 제외하였다.

환자들을 무작위로 선택하여 세 군으로 나눈 후 M군과 C군은 remifentanyl을 기반으로 하는 마취 하에 M군은 생리 식염수 100 ml에 25% magnesium sulfate 50 mg/kg을 투여 받은 후 10 mg/kg/h의 속도로 지속 주입하였으며, C군은 황산 마그네슘 대신 같은 용적의 생리식염수를 투여하였다. S군은 sevoflurane을 기반으로 하는 마취 하에 C군과 마찬가지로 같은 용적의 생리식염수를 수술

이 끝날 때까지 투여하였다. 약물의 제제는 이 연구의 코디네이터에 의해 준비되었으며 수술 동안 환자를 담당하고 있는 마취통증의학과 의사들은 연구 약물을 알지 못하였다.

환자들은 마취 도입 전에 마취 전 투약이 이루어지지 않았다. 모든 환자들은 동맥 카테터와 요도 카테터는 일상적인 관리의 부분으로서 거치하였고 정질액으로는 lactated Ringer씨 용액을 투여 받았다. 수술 전과 수술 후 혈중 마그네슘, 알부민, 적혈구용적률치를 측정하기 위해 전신 마취 도입 후와 수술 종료 직전에 4 ml의 동맥혈을 채혈하여 즉시 임상병리실로 보내 분석하였다.

마취 도입은 remifentanyl 1 µg/kg을 60-90초에 걸쳐 서서히 정주한 후 propofol 2 mg/kg을 투여하여 의식 소실을 확인 후 기관 내 삽관을 위해 rocuronium 0.9 mg/kg을 투여하였다. 기관 내 삽관 후 마취 유지는 흡입 산소분율이 40%가 되도록 산소와 공기를 투여하였으며, remifentanyl을 기반으로 하는 M군과 C군은 호기 말 sevoflurane 농도는 0.8 minimum alveolar concentration (MAC)으로 일정하게 유지하였다. 이때 remifentanyl의 주입은 0.25 µg/kg/min의 속도로 주입하였으며 불충분 마취가 의심이 되면 점차 0.05 µg/kg/min씩 증량하였다. Sevoflurane을 기반으로 하는 S군은 remifentanyl을 0.05 µg/kg/min을 일정하게 주입하고 불충분한 마취가 의심이 되면 자율신경 반응에 따라 sevoflurane 농도를 적정화하였다. 마취도입 전에 비해 심박수가 15% 증가하거나 수축기 동맥압이 20% 초과될 때를 불충분한 마취의 기준으로 삼았다.

이중분광계수 감시장치(BIS XP, A-2000, Aspect Medical Systems, USA)를 이용하여 이중분광계수가 40-60 범위 내로 유지하도록 M군과 C군은 remifentanyl의 농도를 S군에서는 sevoflurane의 농도를 적정화하였다. 근육 이완은 말초신경자극기(TOF Watch®, Organon, Ireland)를 이용하여 감시하였으며 사연속자극을 때 10-15분마다 시행하였다. 사연속자극 수가 2 또는 이상인 경우 rocuronium 0.2 mg/kg을 투여하였다. 수술 중 평균동맥압이 마취도입 전에 비해 20% 이상 감소하면 ephedrine 10 mg을 투여하거나 심박수가 분당 45회 이하인 경우 atropine 0.5 mg을 투여하였다.

수술 종료 시 신경근 차단은 사연속 자극이 25%로 되었을 때 neostigmine 0.05 mg/kg과 atropine 0.02 mg/kg을 투여하여 회복시켰다. 이중분광계수가 80 이상이고 자발적 호흡이 이루어졌을 때 기관 발관을 시행하였다. 마지막 수술 바늘 한 땀이 행해질 때 remifentanyl과 magne-

sium sulfate의 주입을 중단하였다. 수술 종료 30분 전에 모든 환자들은 생리식염수, morphine 60 mg, ketorolac 180 mg과 ondansetron 16 mg이 포함된 총 용적 100 ml의 혼합 용액을 폐쇄간격 15분, 부하용량 0.5 ml, 지속주입 용량 2 ml/hr으로 설정된 자가통증조절장치(Accufusor[®], WooYoung medical, Korea)를 통해 진통제를 투여 받았다.

이번 연구에서 약물 투여군에 대해 모르는 마취통증 의학과 의사에 의해 수술 후 1시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간에 움직임이 있을 때 나타나는 통증을 수치통증등급을 이용하여 통증이 없는 경우를 0점으로, 참을 수 없는 아픈 통증을 10점으로 하여 평가하였다. 또한 36시간 내에 사용된 진통제 종류 및 양, 진통제 처음 투여한 시간, 수술 후 오심, 저혈압, 전율발생 여부를 기록하였다.

모든 환자는 첫 1시간 동안 회복실에서 비침습적 혈압, 심박수, 말초산소포화도가 관찰되었다. 오심은 정맥내 metoclopramide 10 mg으로, 수술 후 전율은 공기가온 장치(forced air warming blanket)로 치료되었다.

모든 측정치는 평균 \pm 표준편차 또는 표준오차와 환자수로 표시되었다. 수술 전과 수술 후 혈중 마그네슘, 알부민, 적혈구용적률 치의 변화는 paired t-test로 분석되었고, 연령, 체중, 수술 후 첫 진통제 요구 시점 비교에 있어서, 통증에 대한 시각통증등급, 각 군 간 수액 투여량이 one-way ANOVA를 통하여 비교되었다. 성별, 진전의

빈도수, 저혈압, 서맥, 오심과 같은 비모수자료는 카이제곱 검정이 시행되었다.

결 과

환자의 연령, 체중, 성별, 마취 시간, 수술 종류, 수액 투여량은 각 군 간에 유의한 차가 없었다. 수술 후 진통제를 처음 투여한 시기는 다른 두 군보다 C군에서 통계학적으로 유의하게 짧았다. M군의 환자들은 다른 군에 비해 총 rocuronium 투여량이 통계학적으로 유의하게 적었고, 저혈압, 서맥, 오심 오심의 빈도는 각 군 간에서 유사했다. 전율의 빈도는 다른 두 군보다 M군에서 통계학적으로 유의하게 적었다(Table 1).

세 군의 환자들은 수술 전에 비해 수술 후 혈중 알부민, 적혈구용적률치는 통계적으로 유의하게 감소하였다. C군과 S군은 혈중 총 마그네슘 농도가 수술 전에 비해 수술 후 통계적으로 유의하게 감소하였으나, M군에서는 수술 전에 비해 수술 후 혈중 마그네슘의 농도가 통계학적으로 유의하게 증가했으며 또한 다른 두 군에 비해서 수술 후 마그네슘의 농도가 유의하게 증가되었다(Table 2).

수술 후 통증에 대한 수치통증등급은 수술 후 24시간 동안 다른 군보다 C군에서 현저히 높았다(Table 3). 수술 후 1시간, 6시간, 12시간, 24시간에 자가통증조절장치를

Table 1. Demographic Data, Anesthetic Characteristics and Postoperative Events

	Group C (n = 30)	Group M (n = 30)	Group S (n = 30)
Age (yr)	61.1 \pm 3.9	62.2 \pm 2.9	61.1 \pm 3.5
Weight (kg)	60.9 \pm 4.7	62.9 \pm 2.1	62.2 \pm 2.6
Gender (M/F)	17/13	15/15	14/16
Duration of anesthesia (min)	282.4 \pm 29.6	269.6 \pm 22.4	273.1 \pm 31.5
Procedure			
Whipple's operation	8	7	9
PPPD	8	8	10
Colectomy with colorectal anastomosis	5	7	5
Colectomy with coloanal anastomosis	9	8	6
Administered crystalloid (ml)	3,121.5 \pm 594.3	3,099.6 \pm 620.7	3,232.6 \pm 480.3
Time weighted mean remifentanyl dose (μ g/kg/min)	0.33 \pm 0.21	0.34 \pm 0.15	0.05 \pm 0.00*
Total rocuronium consumption (mg/kg/h)	0.69 \pm 0.03	0.52 \pm 0.05 [†]	0.60 \pm 0.07
The time to the first postoperative analgesic requirement (min)	19.1 \pm 7.9 [‡]	45.7 \pm 5.1	40.9 \pm 4.5
Hypotension	7	8	6
Bradycardia	10	9	7
Nausea	6	10	9
Shivering	15	5	17

Values are mean \pm SD or number of patients, * P < 0.05 compared with the other groups, [†] P < 0.05 compared with the other groups, [‡] P < 0.05 compared with the other groups. PPPD: pylorus preserving pancreaticoduodenectomy.

Table 2. Preoperative and Postoperative Laboratory Data

	Group C (n = 30)		Group M (n = 30)		Group S (n = 30)	
	Preoperative	Postoperative	Preoperative	Postoperative	Preoperative	Postoperative
Total magnesium (mg/L)	1,80 ± 0,14	1,71 ± 0,15*	1,81 ± 0,18	1,86 ± 0,17* [†]	1,81 ± 0,15	1,72 ± 0,13*
Albumine (g/dl)	4,13 ± 2,44	3,36 ± 0,22*	4,12 ± 0,23	3,37 ± 0,23*	4,13 ± 0,23	3,36 ± 0,25*
Hematocrit (%)	38,80 ± 1,52	33,63 ± 1,95*	39,07 ± 1,30	33,33 ± 1,88*	38,89 ± 1,32	33,23 ± 1,92*

Values are mean ± SD. **P* < 0,05 compared with preoperative concentration, [†]*P* < 0,05 compared with postoperative concentration of the other groups.

Table 3. Numeric Rating Scale Scores for Pain

	Group C (n = 30)	Group M (n = 30)	Group S (n = 30)
1 h after operation	6,93 ± 1,12*	5,94 ± 0,89	6,02 ± 0,95
6 h after operation	6,04 ± 0,92*	4,86 ± 0,99	5,11 ± 0,88
12 h after operation	5,27 ± 0,95*	3,99 ± 0,80	4,23 ± 0,87
24 h after operation	3,17 ± 0,79*	2,71 ± 0,62	2,84 ± 0,69
36 h after operation	2,17 ± 0,51	1,80 ± 0,53	1,81 ± 0,45

Values are median and SEM. **P* < 0,05 compared with the other groups.

Table 4. Postoperative Cumulative Injected Volume through PCA Pump (ml)

	Group C (n = 30)	Group M (n = 30)	Group S (n = 30)
1 h after operation	2,91 ± 0,26*	2,83 ± 0,29	2,83 ± 0,35
6 h after operation	22,11 ± 2,19*	19,51 ± 2,56	19,69 ± 1,63
12 h after operation	42,00 ± 3,19*	37,66 ± 1,79	37,66 ± 2,65
24 h after operation	66,00 ± 3,18*	61,77 ± 1,73	61,97 ± 2,64
36 h after operation	90,06 ± 3,71	88,99 ± 2,59	89,89 ± 2,89

Values are mean ± SD or number of patients. PCA: patients controlled analgesia. **P* < 0,05 compared with the other groups.

통하여 투여된 진통제 누적소모량은 다른 군보다 C군에서 통계학적으로 유의하게 많았고, M군과 S군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

아편유사제에 대한 급성 내성은 동물 실험에서는 일관되게 증명되었을지라도 인간의 임상적 연구에서는 상충되는 결과를 보여주고 있다.^{11,12)} Crawford 등은¹¹⁾ 비교적 짧은 시간의 수술보다는 고용량의 아편유사제 투여나 장시간 수술에서는 아편유사제 내성이 발생한다고 보고하고 있다. 본 연구에서 수술 후 통증 증가와 수술 중 remifentanil 사용량의 증가는 수술 중 remifentanil 주입이 급성 아편유사제 발달과 관련이 있다는 가설과 일치하게 된다.

최근의 몇 가지 연구에서 수술 중 고용량의 fentanyl¹³⁾

또는 remifentanil¹⁴⁾에 대한 급성 아편유사제 노출이 아편유사제 진통제에 대한 임상적으로 중요한 내성과 관련될 수 있다고 제안하였다. 내성의 정도는 사용된 아편유사제의 역가와 관련이 없어 보이고, 특히 작용시간이 짧을수록 내성은 빨리 발생한다.¹⁵⁾ 그래서 작용시간이 긴 아편유사제보다 remifentanil처럼 작용시간이 짧은 약제가 내성이 더 잘 발생하는 것으로 보여진다. 일부 연구에서 비교적 고용량, 또는 반복적 투여와 장시간 아편유사제를 투여했을 때 아편유사제 내성이 발생한다고 보고하고 있다.^{13,14,16)} 그러나 Ho 등은¹⁷⁾ 아편유사제 내성의 크기는 아편유사제의 다른 항정상태의 혈중 농도보다는 투여 시간에 보다 연관이 있다고 보고하였다.

아편유사제 내성의 중요한 임상적 관점은 아편유사제를 투여한 기간 이상으로 내성이 잘 지속된다는 것이다. 예를 들어, Célèrier 등은¹⁸⁾ rats에서 fentanyl 투여 후에 통증 민감도가 오래 지속되고 강화되었음을 보고하였

다. 본 연구에서도 수술 후 기간 동안 비교적 아편유사제에 내성을 보였던 우리 환자들에게서도 유사하게 지속되었다. 아편유사제 내성 기전은 여전히 잘 이해되지 않은 채 남아있고, 다양한 기전이 기여하는 것으로 보여진다.¹⁾ 잠재적 기전들로는 형질도입체계로부터 분리,²⁾ 항진통제계,³⁾ N-methyl-D-aspartate 수용체와 이것의 세포 내 이차 전령계의 변화가 있다.^{3,5)} 즉 μ -아편유사제 수용체의 활성화는 protein kinase C를 세포막으로 이동시켜 전압 의존성 Mg^{2+} 차단을 제거하여 NMDA 수용체가 리간드 작동 통로로서 기능을 하게 된다. NMDA 수용체로부터 Mg^{2+} 차단 제거는 세포 내로 칼슘의 유입이 증가하고 이러한 증가는 다양한 작용을 하게 된다. 예를 들어 마그네슘과 케타민과 같은 비선택적 NMDA 수용체 길항체는 모르핀 내성을 차단하는 것으로 보여진다.

저마그네슘혈증은 가장 흔한 진단되지 않은 전해질 결핍으로 알려져 있고, 심장 부정맥이 발생할 수 있는 고위험군 환자에서 필수 감시로 추천되고 있다.¹⁹⁾ 저마그네슘혈증의 발생은 수술 후 환자와 중환자에서 보고되고 있다.^{8,20,21)} 수술 후 저마그네슘혈증의 자세한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 그러나 총 혈중 마그네슘 농도의 저하는 저알부민혈증의 정도와 일치하고, 이는 마그네슘 분획물이 부착할 수 있는 단백질의 감소를 나타낸다. 수술 중 혈중 총 단백질과 알부민 농도는 감소한다. 총 단백질과 알부민 농도 감소는 수액 주입과 크게 상응하고, 평균 약 40%까지 알부민이 감소한다. 이 연구에서 주입된 수액의 양은 총 마그네슘 감소와 크게 상응했다 ($P = 0.0001$).^{20,21)} 우리는 혈중 마그네슘 농도가 수술 전에 비해 수술 후 더 낮아져 있음을 알 수 있었다. 이 감소가 현저했음에도 불구하고, 이것이 임상적으로 중요하지 않다고 생각되는 이유는 저마그네슘혈증의 임상적 징후가 우리 환자들에서 관찰되지 않았기 때문이다. 그러나, 생리학적 수준 이하로 세포 외 마그네슘 농도 감소에 의한 NMDA 수용체의 반응이 크게 강화된 증거가 있었다.²²⁾

마그네슘은 NMDA 수용체 길항제와 칼슘 채널을 차단하기 때문에 진통 효과가 있고 수술 후 진통제 요구량을 감소시키는 것으로 보여졌다.^{4,5,23,24)} 그러나 어떤 연구자들은 혈관 내로 주입된 마그네슘의 오직 적은 부분만이 혈관-뇌 장벽을 통과하기 때문에 마그네슘 주입이 수술 후 진통에 효과가 없다고 제안하고 있다.²⁵⁻²⁷⁾ 몇 가지 임상 연구에서 보여진 강화 기전은 척수강 내 약물 주입에서 보여진 것과는 다른 기전으로 보인다. 왜냐하면 고용량의 혈중 농도라 할지라도 오직 적은 용량의 마그네슘만이 혈관-뇌 장벽을 통과하기 때문이다. McCarthy

등은⁵⁾ 역으로 rats에서 지속적 척수강 내 주입이 이뤄진 후에도 혈중 농도는 증가하지 않는다고 보고하였다. 그래서, 마그네슘이 중추와 말초 기전 둘 다에 의해 아편유사제 진통제 효과를 증진시키는 것으로 보여진다.

통증에 대한 매우 낮은 농도에서의 흡입마취제(i.e., 0.05–0.1 MAC)의 효과에 관한 상반된 연구 결과들이 있다. 어떤 연구에서는 통증 역치가 상승한다고 보고하였지만,^{28,29)} 다른 연구에서는 흡입 마취제의 마취밀 농도에서는 통각저하 또는 통각과민효과가 없다고 보고하였다.^{30,31)}

실제 통상적으로 하는 임상 마취에서는 위와 같은 매우 낮은 농도의 흡입마취제를 사용하지 않기 때문에 흡입마취제가 본 연구의 아편유사제 내성에 큰 영향을 미치지 않았으리라 생각한다.

본 연구에서 지속적 magnesium sulfate 주입이 통계적으로 rocuronium 소모량의 유의한 감소를 보였는데 이는 마그네슘이 운동신경 말단에서 아세틸콜린의 분비를 억제하며 근 섬유막의 흥분성을 감소시키기 때문이다.³²⁾

본 연구에서 magnesium sulfate 50 mg/kg을 투여 후 10 mg/kg/h의 속도로 지속 주입하였던 M군에서 전율의 발생 빈도가 다른 두 군에 비해 유의하게 적었다. Wadhwa 등은³³⁾ 건강한 실험자에게 황산 마그네슘 80 mg/kg을 투여한 후 2 g/h의 속도로 지속 주입은 전율 역치를 감소시킨다고 보고하였다. 임상실험에서 마그네슘의 전율에 대한 효과는 meperidine이나 clonidine에서 보고된 효과에 비하면 미미하다.³⁴⁾ 마그네슘 투여군으로 인한 저혈압이나 서맥과 같은 심혈관계 반응이나 오심과 같은 부작용은 마그네슘을 투여하지 군과 차이를 보이지 않았다.

결론적으로, 본 연구에서 수술 중 고용량의 remifentanyl 투여는 수술 후 통증과 진통제 사용량 증가를 급성아편유사제 내성이라 정의했던 가설을 지지하였다. 또한 수술 중 마그네슘 투여는 아편유사제 내성을 약화시켜 수술 후 통증 강도와 진통제 요구량을 감소시키고, 더불어 신경근 차단 및 전율 감소 효과가 있었다. 마그네슘은 값싸고, 상대적으로 덜 위험하며, 생물학적 기초인 잠재적인 항침해성 효과가 있기 때문에 수술 후 진통제 투여에 대한 마그네슘의 역할에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Jordan B, Devi LA: Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. Br J Anaesth 1998; 81: 12-9.

2. Koenig JA, Edwardson JM: Endocytosis and recycling of G protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 276-87.
3. Watkins LR, McGorry M, Schwartz B, Sisk D, Wiertelak EP, Maier SF: Reversal of spinal cord non-opiate analgesia by conditioned anti-analgesia in the rat. *Pain* 1997; 71: 237-47.
4. Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ: Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996; 85: 1357-66.
5. McCarthy RJ, Kroin JS, Tuman KJ, Penn RD, Ivankovich AD: Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats. *Anesth Analg* 1998; 86: 830-6.
6. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K: Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002; 89: 594-8.
7. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH: Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 100: 397-403.
8. Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW: Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993; 21: 203-9.
9. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R: Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 117: 325-33.
10. Lee C, Jang MS, Song YK, O S, Moon SY, Kang DB, et al: The effect of magnesium sulfate on postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery under remifentanyl-based anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2008; 55: 286-90.
11. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B: Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 1662-7.
12. Angst MS, Chu LF, Tingle MS, Shafer SL, Clark JD, Drover DR: No evidence for the development of acute tolerance to analgesic, respiratory depressant and sedative opioid effects in humans. *Pain* 2009; 142: 17-26.
13. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST: Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 1999; 46: 872-7.
14. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al: Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93: 409-17.
15. Kissin I, Brown PT, Bradley EL Jr: Magnitude of acute tolerance to opioids is not related to their potency. *Anesthesiology* 1991; 75: 813-6.
16. Kissin I, Brown PT, Robinson CA, Bradley EL Jr: Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology* 1991; 74: 166-71.
17. Ho ST, Wang JJ, Huang JC, Lin MT, Liaw WJ: The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia: concentration-dependent or time-dependent? *Anesth Analg* 2002; 95: 948-51.
18. Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465-72.
19. Whang R: Magnesium deficiency: Pathogenesis, prevalence, and clinical implications. *Am J Med* 1987; 82: 24-9.
20. Lanzinger MJ, Moretti EW, Wilderman RF, El-Moalem HE, Toffaletti JG, Moon RE: The relationship between ionized and total serum magnesium concentrations during abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2003; 15: 245-9.
21. Chang CH, Nam SB, Lee JS, Han DW, Lee HK, Shin CS: Change in ionized and total magnesium concentration during spinal surgery. *Korean J Anesthesiol* 2007; 52(Suppl): 37-41.
22. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A: Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984; 307: 462-5.
23. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Anel H, Hörauf K, Mayer N: Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998; 87: 206-10.
24. Levaux CH, Bonhomme V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P: Effect of intraoperative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 2003; 58: 131-5.
25. Bahar M, Cohen ML, Grinshpun Y, Datski R, Kaufman J, Zaidman JL, et al: Serum electrolyte and blood gas changes after intrathecal and intravenous bolus injections of magnesium sulphate. An experimental study in a rat model. *Anaesthesia* 1997; 52: 1065-9.
26. Zarauza R, Sáez-Fernández AN, Iribarren MJ, Carrascosa F, Adame M, Fidalgo I, et al: A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine and magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2000; 91: 938-43.
27. Wilder-Smith CH, Knöpfl R, Wilder-Smith OH: Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1023-7.
28. Goto T, Marota JJ, Crosby G: Volatile anaesthetics antagonize nitrous oxide and morphine-induced analgesia in the rat. *Br J Anaesth* 1996; 76: 702-6.
29. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, et al: Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993; 70: 684-6.
30. Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Roth D, Fischer M, Bjerring P, et al: Analgesic effect in humans of sub-

- naesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 55-60.
31. Galinkin JL, Janiszewski D, Young CJ, Klafka JM, Klock PA, Coalson DW, et al: Subjective, psychomotor, cognitive, and analgesic effects of subanesthetic concentrations of sevoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1997; 87: 1082-8.
 32. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E: Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74: 405-9.
 33. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, Akça O, Lenhardt R, Sessler DI, et al: Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. *Br J Anaesth* 2005; 94: 756-62.
 34. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramèr MR: Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2004; 99: 718-27.
-