

수술후 통증관리를 위한 Buprenorphine의 지속적 경막외 투여효과

고려대학교 의과대학 마취과학교실

윤 희 동 · 박 영 철 · 임 혜 자

= Abstract =

Effects of Continuous Epidural Infusion of Buprenorphine for Postoperative Pain Management

Hee Dong Yoon, M.D., Young Cheol Park, M.D. and Hae Ja Lim, M.D.

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

Background: Buprenorphine, a new synthetic thebaine derivative, is a partial agonist of the opioid μ -receptor with high receptor affinity, great lipid solubility, and slow rate of opiate receptor association and dissociation. Continuous epidural infusion of opioid can possibly produced undesirable effects, such as respiratory depression, pruritus, etc, in spite of effective postoperative analgesia.

Methods: The present study was undertaken to compare the analgesic properties and side effects of continuous epidural infusion of buprenorphine combined with bupivacaine, and morphine combined with bupivacaine in 90 patients following elective gynecologic lower abdominal surgery. At the end of surgery, the initial bolus doses were 3 mg morphine(M group), 0.15 mg buprenorphine(0.15B group), 0.3 mg buprenorphine(0.3B group) combined with 0.125% bupivacaine 10 ml, and subsequent continuous infusion doses were 6 mg morphine plus 0.125% bupivacaine 100 ml(M group) and 0.6 mg buprenorphine plus 0.125% bupivacaine 100 ml(0.15B, 0.3B group) during 48 hours. The assessment of analgesic efficacy and side effects were made at arrival of recovery room, 1 hr, 4 hr, 8 hr, 24 hr, 36 hr, and 48 hr after the epidural injection.

Results: The pain score during 48 hours was significantly higher in the 0.15B group than in the M group and 0.3B group($P < 0.05$), and the number of patients requiring additional analgesics was significantly higher in the 0.15B group than in the M group and 0.3B group ($P < 0.05$). Signs of respiratory depression were not noted, and the incidence of pruritus, nausea, and vomiting was slightly lower in the 0.15B group and 0.3B group than in the M group, and the incidence of sedation and urinary retention was similar in three group. The subjective rating of satisfaction was better in the 0.3B group than in the M group and 0.15B group($P < 0.05$).

Conclusion: The above results suggest that continuous epidural infusion of buprenorphine combined with low-dose bupivacaine is an advisable method of postoperative analgesia.

Key Words: Analgesics; buprenorphine; morphine, Epidural; continuous, Pain; postoperative

서 론

대상 및 방법

수술후 통증은 교감신경계 항진, 호흡기계 억제, 소화기계 및 비뇨기계 억제와 호르몬의 변화등 여러가지 생리적 영향을 나타내므로 환자의 통증완화 목적 뿐만 아니라 정상적인 생리기능 상태로의 회복을 촉진시키기 위해서도 적절한 통증관리가 요구된다. 수술후 통증의 완화를 위한 방법으로 진통제를 경구적, 근육 또는 정주하는 고식적인 방법이 이용되기도 하지만 최근에는 통증자가조절 장치의 이용, 경막외강내 아편양제제 및 국소마취제의 투여, 말초신경차단 등이 점차 늘어나는 추세이다.

국소마취제를 사용한 경막외 투여는 선택적으로 지각신경차단 효과가 좋고 비교적 작용시간이 긴 bupivacaine을 많이 사용하나 부작용으로 저혈압, 뇨저류, 운동신경마비 및 속성내성(tachyphylaxis)이 발생할 수가 있으며¹⁾, 아편양제제의 경막외 투여는 morphine이 오랜 시간의 진통작용으로 가장 많이 사용되고 있으나 소양감, 오심, 구토, 뇨저류, 드물게 호흡저하를 초래할 수 있다²⁾. 충분한 진통 효과를 얻기 위하여 경막외로 국소마취제 만을 투여하거나 morphine 만을 투여하는 것은 투약 용량에 비례하여 부작용의 발생빈도도 많아지기 때문에 각각의 용량을 감소시켜서 이러한 부작용을 줄이고 적절한 진통효과를 위해 저농도의 국소마취제와 아편양제제를 혼합하여 사용하거나 morphine보다 부작용의 빈도가 적고 우수한 진통 작용을 가지는 약제의 사용을 위해 여러가지 아편양제제의 경막외 투여가 시도되고 있다.

Thebaine 유도체인 buprenorphine³⁾은 아편양제제 수용체에 대한 강한 친화성으로 긴 진통작용 시간을 가지며 높은 지질용해도로 인하여 보다 적은 부작용을 나타내어 그 사용을 고려할 수 있으나 많은 양을 초기에 사용시 장시간의 진통작용을 얻을 수 있는 반면 불필요한 진정작용이나 뇨저류 등을 초래할 수 있어 주의를 요한다. 이에 저자는 적은 양의 초회량 사용후 소량의 지속적 투입으로 부작용을 줄이며 장시간의 진통작용을 얻을 수 있으리라 생각하여 저농도의 bupivacaine과 buprenorphine의 혼합약제를 지속적 경막외 주입하여 진통효과와 부작용을 morphine 과 비교관찰하여 보았다.

1) 관찰 대상

부인과 영역의 하복부 수술이 예정된 환자중 미국 마취과학회 신체상태 분류상 1급 또는 2급에 속하는 환자 90명을 대상으로 하였다. 모든 환자에게 수술 전날 방문하여 수술후 통증관리를 위한 경막외 아편양제제 사용 동의를 받았으며, 경막외마취가 금기인 환자는 대상에서 제외하였다.

2) 방법

모든 환자는 수술 1시간 전에 atropine 0.5 mg과 nalbuphine 10 mg을 근육한 후 전신마취 유도 전에 좌측와위에서 제 1, 2 또는 제 2, 3 또는 제 3, 4 요추간에 17 G Tuohy침을 사용하여 천자 후 저항소실법으로 경막외강을 확인하고 시험용량으로 2% lidocaine 3 ml를 주입한 후 18 G 카테터를 두부쪽으로 3~4 cm 정도 위치하도록 삽입하였다. 환자를 다시 양와위로 하여 thiopental sodium 4~5 mg/kg, vecuronium bromide 0.08~0.1 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 시행하였다. 마취는 O₂ 2l/min, N₂O 2l/min, enflurane 0.8~1.2 vol.%의 흡입과 경막외 카테터를 통하여 0.25% bupivacaine 10~15 ml를 주입하여 병용마취를 실시하였다. 수술후 통증관리를 위하여 대상환자를 무작위로 선택해 M군, 0.15B군, 0.3B군으로 나누어 수술종료 직전 경막외 카테터를 통해 초회량으로 M군에는 0.125% bupivacaine 10 ml에 morphine 3 mg을, 0.15B군에는 0.125% bupivacaine 10 ml에 buprenorphine 0.15 mg을, 0.3B군에는 0.125% bupivacaine 10 ml에 buprenorphine 0.3 mg을 각각 혼합하여 일회에 주입하였고, 그후 2일용 지속적 주입기(Baxter Two Day Infusor™, Baxter Healthcare Co., U.S.A.)를 이용하여 M군에는 0.125% bupivacaine 100 ml에 morphine 6 mg을, 0.15B군과 0.3B군에는 0.125% bupivacaine 100 ml에 buprenorphine 0.6 mg을 혼합한 약제를 시간당 2 ml로 48시간 동안 지속적으로 주입하였다.

수술후 진통효과는 수술후 회복실 도착시와 병실로 이송 직전(수술후 1시간), 수술후 4시간, 8시간, 24시

간, 36시간, 48시간에 환자를 방문하여 visual analogue pain scale(Table 1)에 의한 통증정도를 평가하고, 다른 진통제의 추가 여부와 환자의 만족도를 만족, 보통, 불만족으로 나누어 관찰하였다. 동시에 예

상되는 부작용인 소양증, 오심, 구토, 뇨저류, 진정상태와 호흡억제를 보기위해 분당 호흡수를 측정하였다. 뇨저류는 환자가 주관적으로 배뇨곤란을 호소한 경우, 뇨 카테터 제거후 처음 스스로 소변을 본 시간과 Nelaton 카테터의 사용 횟수를 기록하였으며 진정상태는 4등급으로 구분하여 환자가 수면상태이고 깨울수 없을 때를 0, 환자가 수면상태이나 깨울수 있을 때를 1, 졸리운 듯 할때를 2, 그리고 각성상태를 3으로 하여 평가하였다.

모든 관찰 결과는 평균±표준편차로 표시하였고, 결과에 대한 통계처리는 unpaired Student's t-test, one-way ANOVA test, Chi-square test를 경우에 따라 적용시켜 비교하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 대상 환자

환자의 연령, 체중, 수술시간 및 시행한 수술의 종류

Table 1. Visual Analogue Pain Scale and Simple Interpretation

Pain score	Expression
0	No pain
1~ 2	Slight pain on movement, but no pain at rest
3~ 4	Slight pain at rest, moderate pain on movement and coughing
5~ 6	Moderate pain at rest, severe pain on movement and coughing
7~ 8	Severe pain at rest, excruciating pain on movement and coughing
9~10	Excruciating pain at rest

Table 2. Demographic Data

	M group	0.15B group	0.3B group
Age(years)	45.3±10.2	47.1±11.2	46.9±13.1
Weight(kg)	61.1± 7.9	58.3± 9.4	55.5±10.3
Duration of surgery(min)	146.0±73.4	121.4± 6.73	117.1±61.5
Type of operation(n)			
Transabdominal hysterectomy	19	17	18
Radical hysterectomy	6	7	5
Myomectomy	3	2	1
Cystectomy	2	4	6

Values are expressed as mean±S.D.

Table 3. Changes in Pain Score

Group	R.R.	1hr	4hr	8hr	24hr	36hr	48hr
M	2.1±0.8	2.2±0.7	2.1±0.7	2.1±0.9	2.1±1.0	2.0±1.0	1.9±1.0
0.15B	2.7±0.7*	2.6±0.8*	2.6±0.8*	2.7±1.0*	2.8±1.3*	2.7±1.1*	2.5±0.9*
0.3B	1.8±0.9	1.8±1.2	2.2±1.2	2.3±1.1	2.2±0.9	2.3±0.8	2.1±0.7

Values are expressed as mean±S.D.

*; P<0.05

Table 4. Number of Patients Requiring Supplemental Analgesics and Subjective Rating of Satisfaction for Postoperative Period

	M group	0.15B group	0.3B group
Number of Patients requiring supplemental analgesics	1	6*	1
Subjective rating of satisfaction(%)			
good	19(63%)	15(50%)	28(93%)
fair	10(33%)	13(43%)	2(7%)
poor	1(4%)	2(7%)	0

Values are expressed as number of patients.

*; P<0.05

Table 5. Side Effects and Complications

	M group	0.15B group	0.3B group
Respiratory Depression	0	0	0
Pruritus(%)	5(17%)	2(7%)	3(10%)
Nausea/Vomiting(%)	16(53%)	9(30%)	9(30%)
Disturbances of Micturition			
1st self-voiding after removal of Foley catheter(hr)	4.3±2.0	3.4±2.2	3.6±2.4
number of patients in Nelaton catheterization	9(30%)	5(16%)	7(23%)
number of patients in complain of urinary difficulty	10(33%)	6(20%)	7(23%)

Values are expressed as number of patients.

는 Table 2와 같으며 세 군간에 유의한 차이는 없었다.

2) 진통효과 및 환자의 만족도

수술후 진통효과를 비교하여 보면 0.15B군에서 술 후 전기간을 통하여 동통점수가 M군과 0.3B군에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며(P<0.05)(Table 3), 통증으로 인한 추가적인 진통제의 사용은 M군과 0.3B군에서 각각 1명씩 이었으나 0.15B군에서는 6명(20%)으로 유의하게 많았다(P<0.05). 수술후 48시간 동안의 전반적인 상태에 대한 환자의 주관적인 만족도는 0.3B군에서 다른 두 군에 비해 유의하게 높았다(P<0.05)(Table 4).

3) 부작용

호흡억제는 세 군 모두 볼 수 없었고, 소양증은 M군이 5예로 0.15B군의 2예, 0.3B군의 3예보다 많았으나 통계학적 차이는 없었다. 오심과 구토의 발생빈도 역시 M군이 16예로 0.15B군과 0.3B군의 9예보다 많았으나 통계학적 차이는 없었다. 뇨저류에 대한 관찰에서는 뇨 카테터 제거후 처음 소변을 본 시간이 M군은 4.3±2.0시간, 0.15B군은 3.4±2.2시간, 0.3B군은 3.6±2.4시간 이었으며, 환자가 배뇨곤란을 호소한 경우가 M군이 10예, 0.15B군이 6예, 0.3B군이 7예이며, Nelaton을 사용한 예는 M군, 0.15B군, 0.3B군이 각각 9명, 5명, 7명으로 차이가 없었다(Table

수액에서 상부로 이동하는 양이 적어서 부작용이 적고 μ 수용체에 대해 독특한 결합과 분리양상을 나타내는데 느린 결합으로 인해 진통발현 시간이 늦고 강한 친화성과 느린 분리반감기로 인해 혈중 농도에 비해하지 않는 긴 작용시간을 나타낸다¹⁷⁾. Chrubasik 등¹⁸⁾은 경막외로 buprenorphine을 투여하는 것이 적절하지 않다고 하였으며 그 이유로 느린 진통발현과 충분한 진통효과를 위해서는 전신적인 투여용량과 같은 많은 용량이 필요하며 호흡억제가 발생시 적절한 길항제가 없다는 것을 들고 있으나 Lanz 등¹⁹⁾은 buprenorphine 0.3 mg을 경막외 투여시 약 12시간의 효과적인 진통지속 시간을 보였다고 보고하였고 이해원 등²⁰⁾은 경막외로 buprenorphine의 용량을 0.45 mg까지 증가시 morphine 6 mg의 진통효과를 보일 뿐만 아니라 진통발현시간이 빨라지고 진통지속시간이 연장되었다고 하였다.

지속적으로 약물을 주입하는 경우는 경제적인 부담과 주입기 자체의 결합으로 인한 위험성을 고려해야 하나, 같은 용량을 일시에 주입하는 것보다 부작용이 적고²¹⁾ 지속적인 통증차단과 적은 인원으로 통증관리를 효과적으로 할 수 있다는 장점이 있다.

경막외 아편양제제 투여에 의한 부작용으로는 호흡억제, 소양증, 오심 및 구토, 배뇨곤란, 과도한 진정작용 등이 있다. 호흡억제는 투여초기에 또는 지연성으로 발생할수 있는데 약물 투여후 1시간 이내에 발생하는 초기 호흡억제는 주로 혈관내 흡수에 의한 것이며, 6~10시간 사이에 나타나는 지연성 호흡억제는 주로 morphine과 같이 지방용해도가 낮은 약제 사용시 많이 발생하고 이는 뇌척수액의 상향이동에 의한 뇌간의 호흡중추억제 때문이며 이러한 호흡억제는 탄산가스 증가에 대한 호흡중추의 반응도가 감소하기 때문이다²²⁾. 이러한 호흡억제의 치료는 μ 수용체 길항제인 naloxone이 대표적인 약물이다. Leicht 등²³⁾은 5 mg의 morphine 주입후 지연성 호흡억제의 발생빈도가 1000명당 1~2명이었다고 보고하였다. Buprenorphine을 투여한 경우는 성인에서 0.15~1.2 mg의 용량 이상에서는 호흡억제에 대하여 천정효과(ceiling effect)²⁴⁾를 가지므로 더많은 용량에서도 더 이상의 호흡저하를 일으키지 않는다고 하였다. 그러나 buprenorphine으로 인한 호흡저하시 naloxone으로 반전이 어려운 것은 μ 수용체에 대한 높은 친화성

과 느린 분리반감기 때문이며 fentanyl로 인한 호흡저하 발생때보다 무려 40배 이상의 양이 필요로 한다고 하였다. 본 실험에서는 3군 모두 호흡억제 소견은 보이지 않았다.

소양증은 아편양제제가 척수후각에 작용하여 감각변조의 양상이 변해서 유발되는 것으로 μ 수용체와 관련이 있다고²⁵⁾ 알려져 있으며, 본 연구에서 morphine군 보다 buprenorphine군이 적은 발생빈도를 보인 것은 앞서의 보고들^{20, 26)}과 일치하고 있다.

오심과 구토의 발생기전은 아편양제제가 뇌척수액내에서 상부로의 확산에 의해 대뇌의 구토중추나 연수에 존재하는 화학수용체유발대를 자극하여 일어나며²⁷⁾, morphine을 반복 주입시 또는 장기간 투여한 경우는 뇌에서 오심과 구토에 대한 내성이 생겨 발생빈도가 감소한다고 하였다. 경막외 morphine보다 buprenorphine에서 오심과 구토의 빈도가 더 높다는 보고²⁶⁾도 있으나, 본 실험에서는 이해원 등²⁰⁾의 보고와 같이 buprenorphine이 더 적은 발생빈도를 보였다.

노저류는 morphine을 주입시 방광뇨도곤 이완과 방광용적의 증가에 따른 정상적인 배뇨반응이 억제되어 노정체가 발생되며 투여한 morphine의 용량과 무관하다고 하였으며²⁸⁾, Reiz 등²⁹⁾은 도뇨를 필요로 하는 노정체 환자의 발생율이 약 15%라고 보고하였다. 신감진 등²⁶⁾은 경막외 buprenorphine이 morphine보다 배뇨곤란이 적다고 하였으며 이는 본 연구의 결과와도 일치하였다. 이해원 등²⁰⁾은 buprenorphine의 경우도 morphine과 비슷한 배뇨곤란의 빈도를 보였다고 하면서, 경막외로 buprenorphine 0.45 mg을 투여시 충분한 진통효과를 얻을 수 있으나 고지용성인 buprenorphine은 분절효과에 의해 노저류를 일으킬 수 있는 단점을 지적하였다. 이와같이 오심과 구토, 노저류의 발생빈도가 보고에 따라 다른 것은 경막외 buprenorphine의 용량이나 주입방법, 국소마취제의 혼합여부에 따른 차이로 사료된다.

진정작용은 척수액내의 약물이 시상부, 대뇌, 변연계에 있는 수용체로 확산되어 나타나며, 신감진 등²⁶⁾은 경막외로 buprenorphine의 주입시 morphine에 비하여 졸림증의 빈도가 현저히 증가되었다고 하였으나 본 실험에서는 지속적으로 주입함으로써 그 정도가 morphine과 비슷한 결과를 보였다.

본 연구와 같이 수술후 적절한 진통효과를 얻기위해

Table 6. Changes in Sedation Score

	R.R	1hr	4hr	8hr	24hr	36hr	48hr
M group	1.7±0.4	2.4±0.8	2.6±0.4	2.7±0.4	3	3	3
0.15B group	1.6±0.5	2.2±0.6	2.4±0.5	2.6±0.3	2.9±0.2	3	3
0.3B group	1.5±0.6	2.0±0.5	2.3±0.6	2.5±0.4	2.8±0.3	2.9±0.1	3

Values are expressed as mean ± S.D.

5). 회복실과 병실에서의 진정상태에 대한 평가 점수가 높은 순서는 M군, 0.15B군, 0.3B군 이었으며, 각성 상태로의 회복이 빠른 순서도 M군, 0.15B군, 0.3B군 이었으나 통계학적 차이는 없었다(Table 6).

고 찰

1973년 척수후각의 교양질에서 고농도의 아편수용체가 존재하는 것이 발견되고⁴⁾ 1979년 Wang⁵⁾과 Behar⁶⁾이 지주막하강이나 경막외강으로 소량의 morphine을 주입하여 장시간의 진통효과를 보고한 이후 급성, 만성통증, 암성통증 및 수술후 통증을 효과적으로 조절하기 위하여 경막외로 국소마취제나 아편양제제를 투여하는 방법이 널리 쓰이게 되었다. 그 후 부작용이 적으면서도 충분한 진통효과를 얻기위해 약물의 혼합사용, 지속적인 주입 방법, 새로운 아편양제제의 개발등 다양한 방법이 시도되고 있다.

최근에는 경막외 약물투여가 수술후 통증조절 뿐만 아니라 수술중에 전신마취제와 병용하여 사용되는데 이러한 병용마취의 장점은 전신마취제의 과량사용 방지 및 이로인한 부작용의 감소, 심근에서의 산소 균형의 개선⁷⁾과 심실부정맥 발생율의 감소, 수술부위의 구심성 신경자극에 의한 스트레스 반응의 효과적인 차단⁸⁾ 등이 있다.

경막외로 저농도의 국소마취제와 아편양제제를 혼합하여 사용하게 되면 각 약제의 전체 용량을 감소시켜 국소마취제에 의한 체위성 저혈압, 지각과 운동신경차단 등의 부작용을 줄일 수가 있고, 국소마취제는 신경근을 차단하고 아편양제제는 척수후각의 아편수용체를 차단하여 두 약제가 각각 다른 부위에서 통증전달을 억제하므로 진통작용에 대한 상승효과를 거둘수 있다. 이러한 결과는 동물⁹⁾과 임상실험^{10,11)}에서 증명되

었으며 Tejwani¹²⁾은 morphine과 bupivacaine을 혼합사용시 bupivacaine에 의해 morphine이 작용하는 아편수용체의 구조적인 변화를 초래하여 morphine의 항해체감지(antinociception)의 효과가 상승된다고 보고하였다.

경막외로 투여한 아편양제제는 경막외강내의 혈관으로 흡수되어 뇌간에 있는 수용체와 결합하여 활성화되는 하행성 억제계(descending inhibitory system)를 통과거나, 직접 척수후각의 아편수용체¹³⁾에 작용하여 진통효과를 나타낸다. 또한 이러한 아편양제제의 투여효과는 경막 투과성, 신경조직과 그 주변조직으로의 흡수, 수용체와의 결합 등에 영향을 받고 이러한 성질은 약물의 분자량, 지방 용해도, pKa 및 세포내액의 pH 등에 의해 결정된다.

지방용해도가 큰 약물을 경막외강에 투여시 혈중으로의 흡수나 지방조직과의 결합이 증가되므로 경막외강에서 척수액으로 이행이 적어진다. 그러나 일단 경막을 통과하여 지주막하강으로 이행된 약물은 고지용성일수록 척수후각에 작용하여 효과가 국소적으로 강력하게 나타나며 빠른 효과발현이 일어나고 척수액을 통한 상향이동이 적어 부작용은 적으나, 뇌척수에서 신경조직으로 빨리 흡수되어 사라지므로 작용시간이 짧은 단점이 있다. 이에 비하여 morphine과 같이 지방용해도가 작은 약제는 진통 발현 시간이 늦고 뇌척수액에서의 유출과 뇌조직까지의 이동에 걸리는 시간이 길므로 작용시간이 길지만 여러가지 부작용이 많다¹⁴⁾.

Buprenorphine은 thebaine의 반합성 유도체로써 아편양 mu 수용체에 대하여 촉진작용과 길항작용을 동시에 가지며 진통효과는 근주 또는 정주시 morphine보다 40~50배 강력하며 호흡억제 작용이 경미하고 습관성이 생기지 않는 장점이 있다^{15,16)}. 또한 지방용해도가 morphine에 비해 5배 정도 강하여 뇌척

경막외로 적은 양의 초회량 주입후 지속적 경막외로 투여한 buprenorphine은 morphine에 비해 진통효과에는 크게 차이가 없으나 소양증이나 오심, 구토, 뇨저류 등의 발생 빈도가 감소하고, 많은 양을 bolus로 주입시에 나타나는 투여 초기의 졸림증과 같은 진정작용이 크게 문제가 되지 않아 전체적인 환자의 만족도가 높으므로 수술후 통증관리의 유용한 방법으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED Jr, Reves JG, Roizen MF, Saravese JJ. *Anesthesia. 4th ed, New York: Churchill Livingstone. 1994; 489-521.*
- 2) Cousins MJ, Mather LE. *Intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology 1984; 61: 276-310.*
- 3) Miller RD, Cucchiara RF, Miller ED Jr, Reves JG, Roizen MF, Saravese JJ. *Anesthesia. 4th ed, New York: Churchill Livingstone. 1994; 346-8.*
- 4) Simmon EJ, Miller JM, Eddman I. *Stereospecific bindings of the potent narcotic analgesic H-etophine in rat brain homogenate. Proc Nat Acad Sci USA 1973; 69: 1835.*
- 5) Wang JD, Nauss LA, Thomas JE. *Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 1979; 50: 149.*
- 6) Behar M, Maroga F, Olshwang D, et al. *Epidural morphine in treatment of pain. Lanct 1979; 1: 527-9.*
- 7) 조현, 장성호. 흉추 경막외마취가 급성으로 관상동맥 협착을 유발한 개의 심혈관계에 미치는 영향. 고대의 대논문집 1995; 32: 177-88.
- 8) 조현, 채병국, 장성호. 전신마취시 Fentanyl과 Bupivacaine을 사용한 경막외마취의 병용이 Prolactin, Cortisol 분비와 혈중 Glucose 농도에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1992; 25: 366-73.
- 9) John PP, Tony LY. *Interaction of intrathecal morphine with bupivacaine and lidocaine in the rat. Anesthesiology 1992; 77: 186-200.*
- 10) 강영호, 공명훈, 임혜자, 채병국, 장성호. 전신마취와 병용한 흉추경막외 마취시 약물조성에 따른 진통효과 및 심박출량에 대한 연구. 대한마취과학회지 1993; 26: 559-68.
- 11) 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.*
- 12) Tejwani GA, Rattan AK, Mcdonald JS. *Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. Anesth Analg 1992; 74: 726-34.*
- 13) Pleuvry BJ. *Opioid receptors and their relevance to anaesthesia. Br J Anaesth 1993; 71: 119-26.*
- 14) Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC, Nielsen CH. *Rostral spread of epidural morphine. Anesthesiology 1982; 56: 431-6.*
- 15) Mcquay HJ, Bullingham RES, Paterson GMC, Moore RA. *Clinical effects of buprenorphine during and after operation. Br J Anaesth 1980; 52: 1013-9.*
- 16) Downing JW, Leary WP, White ES. *Buprenorphine: a new potent long-acting synthetic analgesic: comparison with morphine. Br J Anaesth 1977; 49: 251-5.*
- 17) Boas RA, Villiger JW. *Clinical actions of fentanyl and buprenorphine: the significance of receptor binding. Br J Anaesth 1985; 57: 192-6.*
- 18) Chrubasik J, Martin E, Friedrich G. *Epidural opioid selection. Anesth Analg 1993; 76: 674-5.*
- 19) Lanz E, Simko G, Theiss D, Glocke MH. *Epidural buprenorphine: a double-blind study of postoperative analgesia and side effects. Anesth Analg 1984; 63: 593-8.*
- 20) 이혜원, 김재환, 임혜자, 채병국, 신정순등. 부인과 영역의 하복부 수술후 통증관리를 위한 경막외 buprenorphine 및 morphine 투여효과에 대한 비교. 대한마취과학회지 1993; 26: 549-58.
- 21) 신봉호, 조현, 공명훈, 채병국, 장성호. Fentanyl과 bupivacaine 혼합약제의 경막외 지속적 주입이 개흉술후 진통에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1991; 24: 1198-205.
- 22) Gilman GA, Goodman LS. *Goodman and Gilman's the pharmacological basic of medical therapeutics. 6th ed, New York: Macmillan. 1980; 502.*
- 23) Leicht CH, Hughes SC, Daiely PA. *Epidural morphine sulfate for analgesia after cesarean section: a prospective report of 1000 patients. Anesthesiology 1986; 65: 366.*
- 24) Wang C, Chakrabarti MK, Whitwam JG. *Lack of a ceiling effect for intrathecal buprenorphine*

- of c fiber mediated somatosympathetic reflexes. Br J Anaesth 1993; 71: 528-33.*
- 25) Saiah M, Borgeat A. *Epidural-morphine-induced pruritus: propofol versus naloxone. Anesth Analg 1994; 78: 1110-3.*
- 26) 신감진, 최훈, 한영진, 김동찬, 송희선. 상복부 수술후 진통을 위한 경막의 *buprenorphine*의 효과. 대한통증학회지 1993; 6: 213-9.
- 27) Bromage PR, Camporesi EM, Durant PAC. *Nonrespiratory side effects of epidural morphine. Anesth Analg 1982; 61: 490-5.*
- 28) Rawal N, Mollefors K. *An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of reversal. Anesth Analg 1983; 62: 641.*
- 29) Reiz S, Westberg M. *Side effects of epidural morphine. Lancet 1980; 2: 203-7.*