

경막외 Morphine과 병합 투여되는 0.125%와 0.0625% Bupivacaine의 술 후 제통효과 및 부작용의 차이

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

이 재 민 · 최 종 호

= Abstract =

Differential Analgesic and Adverse Effects of 0.125% and 0.0625% Bupivacaine Coadministered Epidurally with Morphine

Jai Min Lee, M.D. and Jong Ho Choi, M.D.

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

Background: Despite the popularity of epidural bupivacaine-morphine infusions for postoperative pain management, the optimum concentrations and dosages of bupivacaine have not been determined. At present, due to the disadvantages conferred by intense motor block and the increased risk of toxicity, many trials focus on reducing bupivacaine concentration and thus the evaluation of concentrations less than 0.1% may be warranted.

Methods: Forty patients having epiduro-general anesthesia for hysterectomy were randomly assigned to one of two study groups. As a mean of postoperative pain control, all received 2 mg of epidural morphine bolusly 1 hr before the end of surgery and continuous epidural infusion was started using a two-day Infusor containing 4 mg of morphine in 100 ml of 0.125% bupivacaine (Group 0.125B, n=20) or 100 ml of 0.0625% bupivacaine (Group 0.0625B, n=20). Study endpoints included visual analog scales (VAS) for pain during rest and movement, sensory change and motor blockade. They were assessed at 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40 and 48 hrs postoperatively.

Results: For VAS during rest, no significance could be found between two groups over the course of study. But for VAS during movement, the 0.125B group showed more satisfactory results especially during early postoperative periods. For the incidence of complications, the 0.125B group revealed greater frequency of sensory change (25.0%) and motor blockade (10.0%) compared with the 0.0625B group.

Conclusion: This study suggests that 0.0625% bupivacaine with morphine via epidural route was sufficient for pain control during rest but it was not satisfactory during movement especially in early postoperative periods. We also recommend that careful attention to motor blockade should be paid when using 0.125% bupivacaine.

Key Words: Analgesia: pain; postoperative. Anesthetics, local: bupivacaine. Anesthetic techniques: epidural.

서 론

술 후 통증조절을 위하여 경막외 경로로 사용되는 약제로서 국소마취제로는 bupivacaine과 마약으로는 morphine이 많이 사용되는데 bupivacaine은 수술부위에 해당되는 신경근만을 선택적으로 차단할 수 있으나 단독으로 투여하여 술 후 제통 효과를 얻기 위해서는 다량이 필요한데, 이에 의해 신경차단 범위가 넓어져 교감신경이 광범위하게 차단되므로 저혈압의 빈도가 높고 고농도에 의해 하지의 운동마비가 유발되어 수술 후 초기 보행에 지장이 초래된다. 경막외 morphine 투여는 그 진통 효과가 뛰어나나 국소마취제와 같이 완전한 동통의 소실은 가져오지 못하며 효과적인 진통을 위해서 더 많은 용량의 morphine이 필요하게 되는데 용량이 증가함에 따라 morphine의 혈관 내 흡수 및 중추억제 등으로 호흡저하, 출림, 소양감, 오심, 구토 및 뇌저류 등의 부작용이 나타날 위험이 커진다. 따라서 근래에는 이러한 약제가 갖는 부작용들을 최소화시키며 제통 효과는 최대화하기 위한 노력으로 경막외 bupivacaine 및 morphine의 혼주 요법이 각광 받고 있다.

그러나 이때 추천되는 bupivacaine의 적절한 농도와 용량에 대해서는 의견이 다양한데,^{1~4)} 많은 연구에서 0.125~0.25%의 bupivacaine 사용이 추천되고 있으나^{1,2)} 최근에는 morphine과 병합 투여되는 bupivacaine의 용량을 줄이려는 방향으로 많은 연구가 이루어지고 있다.^{5,6)} 한편 술 후 제통 효과를 평가하는데 있어 안정시의 정적인 평가뿐만 아니라 기침이나 신체 이동시 등의 동적인 평가도 고려하는 질적인 평가가 중요하다.

이에 저자들은 하복부 수술 후 통증 조절을 위해 적절량의 morphine과 0.125% bupivacaine 또는 0.0625% bupivacaine을 병합 투여한 후 bupivacaine의 농도에 따른 안정시 및 운동시의 제통 효과와 감각이상, 보행 능력 장애의 빈도를 비교하여 하복부 수술 후 통증 조절에 적합한 bupivacaine의 농도를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 연구 대상

본 연구는 가톨릭의과대학 부속 강남성모병원에

입원한 환자들 중 술 전 검사상 심폐혈관계, 간장, 신장, 내분비계 등에 이상이 없는 연령 30~55세, 체중 50~65 kg, 신장 150~165 cm 사이의 자궁적출술이 예정된 부인과 환자 40명을 대상으로 동의서를 얻은 후 실시하였다.

2) 연구 방법

모든 환자는 수술실에서 좌측와위 자세로 제2, 3 요추간에서 저항소실법을 이용하여 경막외강을 확인한 후 20G 경막외 카테테르를 상방으로 3cm 전진시켜 고정하였고 0.33% bupivacaine 10ml을 카테테르를 통하여 주입하였다. 양와위에서 sodium thiopental 4mg/kg과 succinylcholine 1mg/kg으로 마취유도 및 기관내 삽관 후 vecuronium 0.08mg/kg으로 근이완을 도모하였으며 0.5 vol% 이하의 enflurane, 3l/min의 N₂O와 2 l/min의 O₂를 반폐쇄성 순환회로를 통해 투여하여 마취를 유지하였고 일회호흡량은 10ml/kg, I:E 비는 1:2로 하여 조절호흡을 시행하였다. 마취 유도 5분 후 0.33% bupivacaine 5ml을 경막외로 추가 주입하였고 10분 후 활력상태의 안정을 확인한 후 동일 농도의 bupivacaine을 3~5ml 추가 주입하고 이후 1시간 간격으로 초기용량(13~15ml)의 1/2~1/3을 주기적으로 경막외로 투여하였다. 복강을 닫기 시작할 때 morphine 2mg을 경막외강으로 주입하고 이어서 0.125% bupivacaine 100ml 또는 0.0625% bupivacaine 100ml에 morphine 4mg이 혼합된 지속적 주입기(Baxter®, USA)를 경막외 카테테르와 연결하여 술 후 48시간 동안 통증 조절을 도모하였다.

각 군의 분류는 지속적 주입기에 혼합된 bupivacaine의 농도에 따라서 20명씩 두 군으로 분류하였다. 0.125B군은 지속적 주입기에 0.125% bupivacaine 100ml에 morphine 4mg을 혼합하여 2ml/hr의 속도로 이틀간 투여하였고 0.0625B군은 0.0625% bupivacaine 100ml에 morphine 4mg을 혼합하여 같은 방법으로 투여하였다.

수술 종료 후 2시간, 4시간, 8시간, 16시간, 24시간, 32시간, 40시간 및 48시간에 안정시와 기침을 유발시켰을 때의 통증 정도를 visual analog scales (VAS)⁷⁾을 이용하여 평가하였고, 국소마취제의 신경계에 대한 부작용을 평가하기 위하여 마취 종료 후 24시간 시점과 48시간 시점에서 환자가 주관적으로 하지의

이상감각이나 감각 저하를 호소하는 빈도와 약 10m를 걷게 했을 때 보행 능력 장애를 나타내는 빈도를 측정하였는데 평가시에는 미취에 판여하지 않은 의사에 의하여 군 분류를 모르는 상태에서 평가하도록 하였다.

모든 자료에 대한 평균, 표준편차를 구하여 군간 비교는 multiple repeated measures ANOVA test 후 Mann-Whitney U test를, 군내 비교는 multiple repeated measures ANOVA test를 시행하였고 $P < 0.05$ 를 유의 하다고 판정하였다.

결 과

대상환자의 연령, 체중, 신장은 군간 차이가 없었으며(Table 1) 수술 후 48시간 동안 안정시 및 기침시의 제통 효과와 감각이상 또는 보행 능력 장애의 빈도를 관찰한 결과 다음의 결과를 얻었다.

Table 1. Demographic Data of the Patients

	Age (yrs)	BW (kg)	Height (cm)
0.125B group	42.1±8.2	56.6±6.9	158.5±3.9
0.0625B group	43.6±7.4	58.6±6.6	159.5±2.6

Values are mean±SD.

No significant difference between groups

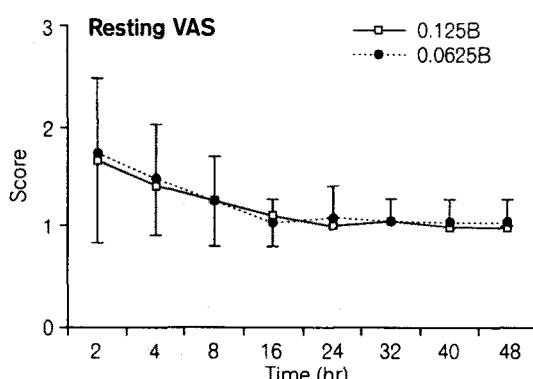


Fig. 1. Postoperative resting VAS change among two groups. All symbols and corresponding lines represent the mean±SD. No significance could be found between two groups.

1) 안정시의 통증

두 군 모두 술 후 2시간 때의 VAS가 가장 높았으며 이 후 점차 감소하는 양상을 보였는데 술 후 모든 관찰 시점에서 평균 VAS가 1.8점 이하로서 만족할 만한 점수를 유지하였다. 시점별 군간 비교 결과 술 후 16시간 시점을 제외하고는 모든 관찰 시점에서 0.125B군이 0.0625B군보다 VAS가 낮았으나 두 군간 유의성은 없었다(Fig. 1).

2) 기침시의 통증

두 군 모두 술 후 2시간 때의 VAS가 가장 높았으며 이 후 점차 감소하는 양상을 보였는데 0.125B군에서는 평균 VAS가 2.7점 이하로서 만족할 만한 결과를 얻었으나 0.0625B군에서는 수술 후 16시간까지 2.3~3.4점으로 비교적 만족스럽지 못한 결과를 보였다. 시점별 군간 비교 결과 술 후 2시간, 4시간, 8시간, 16시간 시점에서 두 군간의 유의성을 나타내었으나($P < 0.05$) 술 후 24시간 이후에는 두 군간의 유의성이 없었다(Fig. 2).

3) 감각이상, 보행 능력 장애의 빈도

술 후 24시간 및 48시간에 감각이상 및 보행 능력 장애의 빈도를 관찰한 결과 감각이상을 호소한 경우가 0.125B군에서는 25.0%이었으나 0.0625B군에서는 15.0% 이었으며 보행 능력 장애를 호소한 경우는 0.125B군에서는 10.0%이었으나 0.0625B군에서는 한

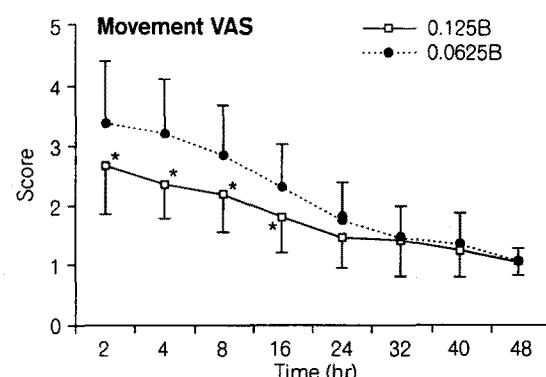


Fig. 2. Postoperative movement VAS change among two groups. All symbols and corresponding lines represent the mean±SD. *: $P < 0.05$ between two groups.

명도 없었다.

고 찰

마약과 국소마취제는 술 후 통증조절을 위하여 경막외강에 투여되는 대표적인 약제들 중 하나이다.

국소마취제는 농도에 따라 각종 신경 섬유에 대해 감별 차단하는 성질이 있으며 특히 0.2~0.25% bupivacaine은 운동신경 차단 없이 감각신경 만을 차단하는 효과를 얻을 수 있어 술 후 제통에 유용하다. 또한 국소마취제에 의한 지속적 경막외 마취는 신경 차단 이외에도 술 후 통증의 완화로 인하여 폐기능을 향상시키며 기침이나 심호흡을 가능하게 하므로 폐합병증의 빈도를 감소시키고⁹⁾ 경막외 차단으로 인한 장운동 증가 효과와 함께 통증의 경감으로 인한 환자의 조기 보행으로 인해 장운동의 촉진 효과와 창상의 원활한 치유에 도움이 된다.^{9,10)} 그러나 국소마취제 단독으로 술 후 제통 효과를 얻기 위해서는 다양한 국소마취제가 필요하고 이로 인하여 교감신경이 광범위하게 차단되므로 저혈압의 빈도가 높고 하지의 운동마비가 유발되어 수술 후 조기 보행에 지장을 초래한다.

지주막하 혹은 경막외로의 morphine 주입은 국소마취제의 투여시와는 달리 교감신경 차단을 일으키지 않아 체위성 저혈압을 일으키지 않으므로 조기 보행이 가능하고 심혈관계 불안정성 또는 경련 등을 피하면서 아편양 제제의 근주, 정주시보다 적은 용량으로 강력하고도 지속적인 진통 효과를 보이므로 급, 만성 통증 치료에 있어 가장 널리 사용되고 있다.^{11~14)} 그러나 경막외강으로의 morphine 주입은 그 진통 효과가 뛰어나나 국소마취제와 같이 완전한 통증의 소실을 가져오지는 못하며, 효과적인 진통을 위해서 더 많은 용량의 morphine이 필요하게 되는데 용량이 증가함에 따라 morphine의 혈관 내 흡수 및 중추억제 등으로 호흡저하, 졸립, 소양감, 오심, 구토 및 뇌저류 등의 부작용의 출현 빈도가 높아진다.^{15~19)}

따라서 최근의 연구들은 경막외 균형마취(epidural balanced anesthesia)라는 개념아래 마약에 국소마취제, α -2 agonist, 비스테로이드성 소염진통제, droperidol 등을 혼합하여 투여함으로써 부작용을 줄이거나 없애면서도 제통 효과는 효과적으로 저하시키는 방향으로 진행되고 있는데^{20~27)} 이 중 특히 bupiva-

caine과 morphine을 혼합하여 경막외로 투여하는 통증 조절 방법이 상복부 수술, 광범위한 복강내 수술, 흉부 수술 등에 있어서 고도로 효과적이고 안전하다는 것이 이미 보고된 바 있다.^{28,29)}

그러나 bupivacaine과 morphine의 혼합 주입시 bupivacaine 농도에 따른 제통 효과 및 감각이상이나 운동마비 등과 같은 부작용에 대한 보고는 다양해서 bupivacaine의 적정 농도와 용량을 확정하기가 어렵다. 즉, 경막외 아편양 제제에 첨가된 0.08~0.1%의 bupivacaine은 정형외과 수술, 흉복부 수술 후의 제통에 도움이 되지 못하였고^{30,31)} 많은 연구에서 0.125~0.25%의 bupivacaine 사용이 효과적이라고 하였으며^{1,2)} fentanyl과 동반 투여되는 0.125% bupivacaine이 0.25% bupivacaine과 비교시 제통 효과에 차이가 없었다는 보고가 있는 반면³²⁾ morphine과 동반 투여되는 0.05~0.1% bupivacaine으로도 제통 효과가 우수하고 부작용이 적어 안전하다는 주장도 있다.³³⁾ 한편 bupivacaine의 농도에 따른 부작용들에 대한 보고도 다양한데, Fischer 등³⁴⁾은 0.1% bupivacaine 농도에서 74%의 환자가 하지의 무력감을 호소하였고 또 보행불능이 39%의 환자에서 나타났다고 보고하였으며 Cohen 등⁴⁾은 buprenorphine 또는 fentanyl을 0.015% bupivacaine과 동반 투여하여 위와 같은 문제를 피할 수 있다고 발표하였다. 그 외에도 0.0625% bupivacaine 사용시 조사 대상 환자의 32%가 하지의 무력감을 호소하였으며 이에 의해 환자가 매우 불편해 하였다라는 보고⁵⁾가 있으며 Cohen 등⁶⁾은 제왕절개 후 buprenorphine 또는 fentanyl을 0.03% bupivacaine과 동반 투여하여 조사 대상 환자의 33~55%에서 감각소실이 유발됨을 관찰한 후 조기 보행이 권고되는 상황에서는 0.03% bupivacaine도 적합하지 못하다고 주장하였다. 이처럼 morphine과 bupivacaine의 병합 투여시 bupivacaine의 농도에 따른 제통 효과 및 부작용 발생 빈도에 관한 보고 내용이 다양하므로 저농도, 특히 0.1% 이하의 농도에서의 제통 효과 및 부작용에 대한 규명이 요구되는 상황이다.

저자들이 본 실험에서 실험대상을 0.125% bupivacaine과 0.0625% bupivacaine의 두 군으로 분류한 이유는 일반적으로 경막외 아편양 제제에 첨가된 0.125% bupivacaine이 술 후 제통에 적합하다고는 하나³²⁾ 0.1% 이하의 농도에 대한 제통 효과 및 부작용의 규명이 요구되는 상황에서 제통 효과와 부작용에

대한 군간의 차이점을 관찰함으로써 0.1% 이하의 낮은 농도의 bupivacaine과 morphine과의 병합 투여 시 효과적으로 제통 효과가 발휘되는 거의 여부와 감각신경이나 운동신경 차단 등과 같은 부작용의 빈도에 미치는 영향을 알아보고자 함이었다. 안정시 VAS를 관찰한 결과 두 군 모두에서 술 후 48시간 동안 효과적으로 통증 조절이 이루어졌으며 모든 관찰 시점에서 유의한 차이가 없었다. 이로써 안정시의 통증에 대하여는 0.0625% bupivacaine으로도 충분히 만족할 만한 제통 효과를 얻을 수 있음을 알 수 있었다.

한편 수술 후 제통 효과를 평가하는 데에는 안정시뿐 아니라 기침이나 신체 이동 등으로 인한 동적인 상태에서의 평가도 중요하다. 이는 Dahl²⁾의 보고에서처럼 창상으로부터의 구심성 자극 전달이 안정시와 운동시의 경우가 서로 다르기 때문에 각각 질적으로 서로 다른 평가가 나타날 수 있기 때문이다. 본 실험에서도 기침을 유발시켜 동적인 상태에서의 VAS를 평가하여 이들 두 약제간의 효과를 비교하였는데 0.125% bupivacaine군은 0.0625% bupivacaine군에 비하여 술 후 16시간까지 유의한 차이를 보였으나 24시간 이후에는 유의성이 없었다. 이로써 안정시와는 달리 운동성 자극이 있는 경우에는 첫 16시간까지는 0.125% bupivacaine이 필요하나 하복부 수술의 경우 술 후 24시간 이후에는 0.0625% 이상의 농도를 필요로 하지 않을 것으로 생각된다.

그리고 이 같은 제통 효과 외에 감각이상이나 운동 능력 장애 같은 부작용의 측면에서 저자들의 결과를 보면 감각이상은 0.125% bupivacaine군과 0.0625% bupivacaine군에서 각각 25.0%, 15.0%로 높은 빈도를 보였으며 따라서 0.0625% 이하의 bupivacaine에 대한 연구가 필요한 것으로 판단되었다. 또한 보행 능력 장애와 같은 운동신경의 장애는 0.125% bupivacaine군에서 10.0%의 빈도를 보였으며 퇴원시까지 정상으로 회복된 반면 0.0625% bupivacaine군에서는 이 같은 운동신경 장애는 관찰되지 않았다. 이로써 0.125% bupivacaine은 환자의 운동신경 차단을 일으킬 수 있는 농도이며 이런 운동신경 차단을 막기 위해서는 0.0625% 이하의 농도가 안전할 것으로 생각된다.

결론적으로 저자들은 본 실험을 통하여 하복부 수술 후 통증 조절시 morphine과 병합 투여되는 bupi-

vacaine의 적합한 농도를 조사한 결과 안정시에는 술 후 48시간까지 0.0625% bupivacaine으로 만족할 만한 제통 효과를 거둘 수 있었으나 기침 등 운동시 술 후 16시간 이내의 술 후 초기에서는 0.125%의 bupivacaine이 필요하였으며 24시간 이후에는 0.0625% bupivacaine으로 만족할 만한 성적을 유지할 수 있었다. 또한 0.125% bupivacaine 사용시 운동신경 장애를 초래할 수 있다는 점과 0.0625% bupivacaine 농도에서도 감각신경의 이상을 초래할 수 있음을 확인함으로써 제통 효과를 얻기 위하여 morphine과 동반하여 사용되는 bupivacaine의 농도에 따른 주의가 요구됨을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

- George KA, Wright PM, Chisakuta A: Continuous thoracic epidural fentanyl for post-thoracotomy pain relief: with or without bupivacaine? *Anaesthesia* 1991; 46: 732-6.
- Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortsø 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.
- Fischer RL, Lubenow TR, Liceaga A, McCarthy RJ, Ivankovich AD: Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl-bupivacaine and morphine-bupivacaine in management of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 67: 559-63.
- Cohen S, Amar D, Pantuck CB, Pantuck EJ, Weissman AM, Landa S, et al: Epidural patient-controlled analgesia after cesarean section: buprenorphine-0.015% bupivacaine with epinephrine versus fentanyl-0.015% bupivacaine with and without epinephrine. *Anesth Analg* 1992; 74: 226-30.
- Tsui SL, Lee DK, Ng KF, Chan TY, Chan WS, Lo JW: Epidural infusion of bupivacaine 0.0625% plus fentanyl 3.3 µg/ml provides better postoperative analgesia than patient-controlled analgesia with intravenous morphine after gynaecological laparotomy. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25: 476-81.
- Cohen S, Amar D, Pantuck CB, Pantuck EJ, Weissman AB: Adverse effects of epidural 0.03% bupivacaine during analgesia after cesarean section. *Anesth Analg* 1992; 75: 753-6.
- Huskisson EC: Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2:

- 1127-31.
- 8) Cuschieri RJ, Morran CG, Howie JC, McArdle CS: Postoperative pain and pulmonary complications: comparison of three analgesic regimens. *Br J Surg* 1985; 72: 495-8.
 - 9) Wattwil M: Postoperative pain relief and gastrointestinal motility. *Acta Chir Scand Suppl* 1989; 550: 140-5.
 - 10) Ahn H, Bronge A, Johansson K, Ygge H, Lindhagen J: Effect of continuous postoperative epidural analgesia on intestinal motility. *Br J Surg* 1988; 75: 1176-8.
 - 11) Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 2331-6.
 - 12) Gustafsson LL, Friberg-Nielsen S, Garle M, Mohall A, Rane A, Schildt B, et al: Extradural and parenteral morphine: kinetics and effects in postoperative pain. A controlled clinical study. *Br J Anaesth* 1982; 54: 1167-74.
 - 13) Henderson SK, Matthew EB, Cohen H, Avram MJ: Epidural hydromorphone: a double-blind comparison with intramuscular hydromorphone for postcesarean section analgesia. *Anesthesiology* 1987; 66: 825-30.
 - 14) Reiz S, Ahlin J, Ahrenfeldt B, Andersson M, Andersson S: Epidural morphine for postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25: 111-4.
 - 15) Sjöstrom S, Hartvig P, Persson MP, Tamse A: Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 877-88.
 - 16) Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH: Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology* 1982; 56: 431-6.
 - 17) Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K: Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982; 54: 479-86.
 - 18) Knill RL, Clement JL, Thompson WR: Epidural morphine causes delayed and prolonged ventilatory depression. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 537-43.
 - 19) Lanz E, Kehrberger E, Theiss D: Epidural morphine: a clinical double-blind study of dosage. *Anesth Analg* 1985; 64: 786-91.
 - 20) Bonnet F, Vesinet C: How can we improve the efficacy of morphine analgesia without increasing adverse effects? *Cah Anesthesiol* 1994; 42: 191-4.
 - 21) 박진우, 이동근, 최영균, 김영재, 신치만, 박명 등: 수술 후 경막외 morphine으로 인한 오심 및 구토에 대한 경막외 Droperidol의 효과. *대한통증학회지* 1996; 9: 380-4.
 - 22) 최종호, 이재민, 김태현: Morphine과 Naloxone의 경막외 동반 투여가 Morphine의 체통효과와 부작용에 미치는 효과. *대한통증학회지* 1998; 11: 47-53.
 - 23) 양성식, 최정환, 강유진, 송호경, 이승준: 수술 후 통증조절을 위한 경막외 모르핀 투여방법의 비교. *대한통증학회지* 1993; 6: 220-3.
 - 24) Cullen ML, Staren ED, El-Ganzouri A, Logas WG, Ivankovich AD, Economou SG: Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations: a randomized, prospective double-blind study. *Surgery* 1985; 98: 718-28.
 - 25) Hjortsø NC, Lund C, Mogensen T, Bigler D, Kehlet H: Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. *Anesth Analg* 1986; 65: 1033-6.
 - 26) 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.
 - 27) 심요택, 최현규, 한영진, 최훈: 상복부 수술 후 진통을 위한 경막외 약물주입에 관한 연구. *대한마취과학회지* 1990; 23: 921-7.
 - 28) El-Baz NM, Faber LP, Jensik RJ: Continuous epidural infusion of morphine for treatment of pain after thoracic surgery: a new technique. *Anesth Analg* 1984; 63: 757-64.
 - 29) Hjortsø NC, Neumann P, Frøsig F, Andersen T, Lindhard A, Rogon E, et al: A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 790-6.
 - 30) Badner NH, Reimer EJ, Komar WE, Moote CA: Low-dose bupivacaine does not improve postoperative epidural fentanyl analgesia in orthopedic patients. *Anesth Analg* 1991; 72: 337-41.
 - 31) Badner NH, Komar WE: Bupivacaine 0.1% does not improve post-operative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Can J Anaesth* 1992; 39: 330-6.
 - 32) Badner NH, Bhandari R, Komar WE: Bupivacaine 0.125% improves continuous postoperative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Can J Anaesth* 1994; 41: 387-92.
 - 33) de Leon-Casasola OA, Parker B, Lema MJ, Harrison P, Massey J: Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4,227 surgical cancer patients. *Anesthesiology* 1994; 81: 368-75.