

## Ketamine 정주에 의한 선행진통 효과

<sup>1</sup>성균관대학교 마취과학고실 삼성제일병원, 연세대학교 마취과학고실

홍정연<sup>1</sup> · 이윤우 · 박윤곤 · 임웅철<sup>1</sup> · 강희훈<sup>1</sup>

= Abstract =

### The Preemptive Analgesic Effect of Intravenous Ketamine

Jeong Yeon Hong, M.D.<sup>1</sup>, Youn Woo Lee, M.D., Wyun Kon Park, M.D.  
Woung Choul Lim, M.D.<sup>1</sup> and Hee Ryun Kang, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, College of Medicine, SungKyunKwan University,  
Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul

**Background:** Preemptive treatment with ketamine, a noncompetitive NMDA antagonist, may prevent establishment of postoperative hypersensitivity by blocking the sensory input that induces the central sensitization. The aim of this study was to determine if continuous preemptive administration of intravenous (IV) ketamine decreases postoperative pain.

**Methods:** Sixty healthy informed patients scheduled for elective abdominal hysterectomy were randomly divided into two groups of equal size and studied in a double-blind manner. Before surgical incision, patients were given 1 mg/kg of ketamine or equal volume of saline followed by IV infusion of 0.01 mg/kg/min, which was discontinued at peritoneal closure. IV morphine patient-controlled analgesia (PCA) was started in all patients at peritoneal closure. Visual analogue scale (VAS) pain scores and total morphine consumption were recorded at 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, and 48 hours postoperatively.

**Results:** VAS pain scores at rest were significantly less in the ketamine group than in the saline group at 1, 3, 24, 36, and 48 hr postoperatively. VAS at moving status were less in the ketamine group at 1, 3, 12, 24, 36, 48 hr postoperatively. Patients in the ketamine group had significantly lower morphine consumption throughout the study period, about 20~50% reduction in postoperative total morphine was observed. Only ketamine group experienced severe headache (10 cases), while there were no intergroup differences in other side effects such as pruritus, bad dream, and backache.

**Conclusion:** These results suggest that preemptive continuous IV ketamine decreases postoperative pain intensity and IV morphine requirement, and its action lasts longer than the normal expected duration of action of ketamine. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 1073~1079)

---

**Key Words:** Analgesia: patient-controlled; postoperative. Analgesics: morphine. Anesthetics, intravenous: ketamine.

---

논문접수일 : 1998년 7월 13일

책임저자 : 홍정연, 서울시 중구 목정동 1-19, 삼성제일병원 마취과, 우편번호: 100-380, Tel: 262-7626 Fax: 262-7784  
석사학위 논문임.

## 서 론

술 후 통증은 고감신경계를 항진시키고 호흡기계, 소화기계 및 비뇨기계 등을 억제시키며 호르몬 분비 변화를 유도하여 다양한 술 후 합병증의 원인이 된다.<sup>1,2)</sup> 따라서 적절한 술 후 통증관리는 단순한 환자의 고통을 완화시켜 줄 뿐만 아니라 술 후 정상적인 생리기능의 회복을 촉진시키고 여러가지 합병증을 감소시켜 수술에 관련된 사망률과 유병률을 낮추고 조기 퇴원을 가능하게 해준다.<sup>3,4)</sup> 또한 술 후 통증은 정상적으로 겪어야 하는 당연한 과정이 아니라 적극적인 치료를 필요로 하는 병리적 현상으로 인식되고 있다.<sup>5)</sup> 이와 같이 술 후 통증관리에 대한 새로운 관심과 요구에 따라 급성통증 및 통각과민 발생 기전과 경로를 밝히기 위한 많은 연구가 다양한 통증관리 방법과 함께 개발되어 왔다.

말초의 조직손상과 염증반응은 화학적 매개체(substance P, cytokine, bradykinin 등)를 통해 높은 역할을 갖는 일차 구심성 신경섬유의 침해수용체 감수성을 변화시키는 말초감작(peripheral sensitization)을 일으키고, 지속적인 말초 침해수용체의 흥분 전달은 wide dynamic range(WDR) 뉴우론의 탈분극 상태를 유지시켜 흥분성을 변형(modulation) 시키는 중추감작(central sensitization)을 형성하게 되며, 이차 전령물질들과 유전자 표현을 변화시켜 지속적 통각과민 상태를 야기한다.<sup>6~11)</sup> 술 후 환자의 요구에 따라 진통제를 투여하는 고전적인 통증치료와는 달리, 자극에 대한 말초 또는 중추신경계의 감각이 발생하기 전에 예방적으로 통증경로를 미리 차단하거나 감각을 억제시켜 효과적인 통증관리를 할 수 있는 방법이 고안되었으며 이를 선행진통법(preemptive analgesia)이라 한다.<sup>12~15)</sup>

동물 및 임상 실험을 통해 말초조직 손상 전에 국소적, 전신적 혹은 척수강이나 경막외강으로 비스테로이드성 소염진통제나 국소마취제 또는 아편양제제를 투여하여 말초와 중추의 감각을 억제시키거나 통증경로를 차단하는 다양한 방법들이 소개되었다.<sup>15~19)</sup> N-methyl-D-aspartate 수용체(NMDA receptor)는 중추감작에 관여하는 척수내 뉴우론의 활성화를 유도하는 중요한 역할을 한다.<sup>20~22)</sup> 그러므로 NMDA 수용체 길항제를 조직손상 전에 투여하면 중추감작

을 억제하여 통각과민을 감소시킬 수 있다. 실지로 동물 실험에서 침해자극에 대한 중추감작을 예방하고 일단 형성된 감각을 감소시키는 효과를 보이는 것으로 보고되어 있다.<sup>21,22)</sup> 현재 유일하게 임상적으로 사용이 가능한 NMDA 수용체 길항제인 ketamine은 해리성 마취제로 강력한 진통작용을 나타내나,<sup>23,24)</sup> 작용시간이 짧고 항정신성 작용을 나타내는 단점때문에 술 후 진통제로서 단독으로 사용하기에는 제한점이 있다.<sup>25~27)</sup> 따라서 전신적 부작용이 적으면서 효과적인 진통효과를 얻기 위한 방법의 모색이 필요하다.

본 연구는 술 후 morphine을 사용하여 술 후 통증을 자가조절하는 부인과 환자를 대상으로 수술 전부터 수술 종료까지 ketamine을 정맥으로 지속주입하는 방법이 술 후 선행진통 효과를 나타내는 지에 대하여 알아 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상

자궁근종으로 2시간 이내의 전자궁적출술이 예정된 미국마취과학회 신체상태 분류 제 1 및 제 2급에 속하는 30~50세 환자 60명을 대상으로 하였다. 비만, 관상동맥 질환, 울혈성 심부전증 및 신장 또는 간장 질환이 있거나 정신과적 질환 등으로 통증자가조절 장치를 사용할 수 없는 환자는 대상에서 제외하였다. 모든 환자는 술 전 방문을 통해 실험에 대한 동의를 얻었고 통증 자가조절 장치 사용과 통증정도를 평가하는 시각적 아날로그 눈금자(Visual analog scale, VAS)에 대하여 설명하였다.

### 2) 방법

모든 환자는 glycopyrrolate 0.004 mg/kg과 midazolam 0.05 mg/kg로 수술 1시간전에 전처치 하였다. 환자가 수술실에 들어오면 무작위로 실험군(ketamine 투여군) 또는 대조군(생리식염수 투여군)을 결정하였고 실험이 끝날 때까지 환자와 수술실의 실험자 그리고 병실의 자료 수집자가 이중 맹검법으로 시행하였다.

Thiopental sodium 5 mg/kg으로 환자의 의식이 소실되면 succinylcholine 1 mg/kg 정주로 근이완시킨 후 기관내 삽관하였고, enflurane 1~2 vol%와 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>

로 마취를 유지하였다. 수술 중 근이완은 pancuronium을 투여하여 유지하였다. 환자의 활력증후가 안정되면 수술을 시작하기 전에 ketamine 1 mg/kg 또는 동량의 생리식염수를 일회 주입하고 ketamine 0.01 mg/kg/min 또는 동량의 생리식염수를 수술 동안 지속주입하였다. 복막을 닫기 시작하면 0.05 mg/kg의 morphine을 일회 정주하고 0.3 mg/ml의 희석한 morphine으로 정맥내 통증 자가조절 장치 (Ambulatory infusion pump, Walkmed, Medex, U.S.A.)를 사용하여 1 ml/hr로 지속주입하였다. 잠금장치 시간(lock-out time)은 10분으로 환자가 통증을 느낄 때마다 조절장치를 눌러 한번에 1 ml의 추가용량을 투여할 수 있도록 하였다. 수술이 끝난 직후와 수술 1시간후 회복실에서의 진정정도를 평가하였다. 이때 진정점수는 명료한 의식상태를 0점, 구두명령에 반응하면 1점, 물리적 자극에 반응하면 2점, 그리고 강한 자극에도 반응하지 않으면 3점으로 점수를 매겼다. 완전한 의식회복으로 통증 자가조절이 가능해질 때까지 회복실에서 10분 간격으로 환자의 통증 상태에 따라 morphine 추가용량을 투여하였고 통증 자가조절 장치로 조절이 안되는 심한 통증을 호소할 경우 meperidine을 25 mg씩 정맥내로 투여하고 통증이 사라지고 의식과 활력 증후가 안정될 동안 집중관찰하였다.

진통제 투여량과 통증정도는 술 후 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 및 48시간에 측정하였는데 통증정도는 VAS(0점=통증이 전혀 없음, 10점= 견딜 수 없는 극심한 통증)를 이용하였고 휴식 시와 움직일 때의 통증을 구분하여 따로 측정하였다. 오심, 구토, 소양증, 진정, 호흡억제, 두통, 환각이나 환청, 악몽 등을 비롯한 기타 부작용의 발생을 기록하고 술 후 48시간에 통증 자가조절 장치를 제거하였다. 심한 구역과 구토는 metoclopramide 10 mg을 정주하고 소양증을 호소하는 환자는 pheniramine 10 mg을 정주하였

다. 진정정도가 심하거나 분당 8회 이하의 호흡억제를 보이거나 산소 포화도가 95% 이하로 감소하는 경우에는 통증 자가조절 장치를 중지하고 naloxone 0.4 mg을 정주하였다. 환자의 만족도는 매우만족, 만족, 보통, 불만족으로 나누어 술 후 방문을 통해 설문조사하였다.

3) 자료 분석

얻어진 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. 구간 환자의 나이, 키, 체중과 수술시간, 진정점수는 unpaired t-test를 실시하였고 각 시간에서의 통증점수와 morphine 투여량은 반복적 분산분석(repeated measure of analysis of variance, ANOVA)을 이용하였다. 만족도의 분석은 chi-square를 이용하였으며, 모든 통계방법은 P 값이 0.05 미만인 것을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 대상 환자

60명의 환자들이 구두설명에 동의한 후 본 연구에 참여하였고 두 군간에 대상 환자의 수, 나이, 키, 체중과 수술시간은 차이가 없었다(Table 1).

2) 진통 효과

휴식 시 통증점수는 술 후 1, 3시간과 24, 36, 48시간에 실험군에서 대조군보다 유의하게 낮은 점수를 나타내었다(Table 2). 운동 시 통증 점수는 술 후 1, 3시간과 12, 24, 36, 48시간에서 실험군이 대조군에 비하여 낮았다(Table 3). 술 후 환자에 의해 자가 투여된 morphine의 총 소모량은 술 후 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48시간 모두에서 실험군이 대조군에 비하여 유의하게 적었다(Table 4).

Table 1. Demographic Data

Group	Age(yrs)	Height(cm)	Weight(kg)	Op. Time (min)
Saline(n=30)	46.6±5.4	157.6±4.3	63.4±6.1	117.5±27.4
Ketamine(n=30)	41.8±10.6	155.3±4.8	58.3±8.4	110.5±19.4

Values are mean±SD, n: number of patients. Op. Time: operation time

Table 2. Visual Analog Scale on Resting Status

Group	Time(hr)	1	3	6	9	12	24	36	48
Saline(n=30)		7.9+2.2	7.1+2.4	5.9+2.4	5.2+2.6	4.7+2.8	4.1+2.5	3.3+2.9	2.0+2.2
Ketamine(n=30)		3.1+3.4*	3.9+3.5*	4.3+3.2	4.1+3.2	3.4+2.9	2.3+2.1*	1.4+1.9*	1.1+1.7*

Values are mean+SD, n: number of patients. \*: p<0.05 compared to the saline group.

Table 3. Visual Analog Scale on Moving Status

Group	Time(hr)	1	3	6	9	12	24	36	48
Saline(n=30)		9.2+1.6	8.2+2.2	7.2+2.4	6.7+2.8	6.8+2.2	6.5+1.9	5.5+2.3	4.0+2.0
Ketamine(n=30)		4.1+4.0*	5.5+3.4*	6.1+3.1	6.0+3.0	5.3+3.0*	4.1+2.5*	2.6+2.5*	2.6+2.3*

Values are mean+SD, n: number of patients. \*: p<0.05 compared to the saline group.

Table 4. The Total Amount of Cumulative Postoperative Morphine

Group	Time(hr)	1	3	6	9	12	24	36	48
Saline(n=30)		1.6±0.7	4.9±1.9	8.0±2.9	11.0±4.0	13.8±5.4	19.7±7.1	25.3±8.2	30.8±8.9
Ketamine(n=30)		0.9±0.7*	2.6±1.7*	4.9±3.3*	6.3±3.5*	7.8±3.8*	13.0±4.6*	18.0±5.2*	24.0±9.3*

Values are mean±SD, n: number of patients. \*: p<0.05 compared to the saline group.

불충분한 통증조절로 대조군에서는 16명(53.3%)이 21번, 실험군에서는 1명(0.03%)이 2번의 meperidine을 투여받아 대조군의 추가진통제 사용이 유의하게 높았다.

3) 부작용

수술 직후와 수술 후 1시간의 진정점수는 각각 대조군에서 1.07±0.74와 0.1±0.4, 실험군에서 2.10±0.92와 0.3±0.6으로 실험군이 높았다. 가벼운 구역증을 보인 환자는 대조군과 실험군에서 8명과 11명으로 차이가 없었지만, 대조군에서는 17명이 22회, 실험군에서는 10명이 13회의 metoclopramide를 투여받아 치료가 필요한 구토증세를 보인 환자 수는 대조군이 유의하게 많았다. 실험군에서 10명이 두통을 호소하여 8명이 nalbuphine으로 치료를 받은 반면, 대조군에서는 두통을 호소한 예가 없어 통계적 의의가 있었다. 소양감과 불유쾌한 꿈은 실험군에서만

각각 1명이 경험하였고, 요통을 호소한 환자는 대조군에서 6명과 실험군에서 4명이 있었으나 치료를 요하는 정도는 아니었으며 통계적 유의성은 없었다.

4) 만족도

환자의 만족도는 대조군에서는 매우만족이 6명(20.0%), 만족이 15명(50.0%), 보통이 9명(30.0%)로 실험군의 매우만족 13명(43.3%), 만족 16명(53.3%), 그리고 보통은 1명(3.3%)에 비하여 유의한 차이를 보였다. 매우만족과 만족의 환자 수를 합하면 대조군이 21명(70.0%)이고 실험군이 28명(96.6%)으로 만족도가 실험군에서 높았다.

고 찰

반복되는 침해자극은 구심성 침해수용체의 감수성 증가로 나타나는 말초감각을 유도하고, wind-up

현상을 통해 WDR 뉴우론의 흥분성을 증가시키고 역치를 낮추는 중추감작을 일으키게 되는데 이것이 통각과민을 일으키는 중요한 두 가지 기전이 된다.<sup>6,7,9-11)</sup> 동물의 척수후각의 WDR 뉴우론에 존재하는 NMDA 수용체의 길항제가 중추감작에 영향을 주는 것으로 보고되었다.<sup>20,22,28,29)</sup> 이는 wind-up 현상으로 그 기전의 일부가 설명되는 바, 이는 반복되는 침해자극이 작은 구심성 신경섬유를 통해 전달되어 WDR 뉴우론의 활성빈도를 증가시키는 전기생리학적 현상이다. 이런 wind-up 현상은 NMDA 수용체의 활성을 억제함으로써 예방할 수 있다. Woolf와 Thompson은<sup>21)</sup> 쥐 flexor alpha motoneuron의 활성도를 측정하여 침해자극을 전달하는 구심성 신경 섬유에 의한 wind-up 현상이 NMDA 수용체를 매개로 한다는 것과 중추감작의 유도과 증폭에 중요한 기전이 된다는 것을 규명하였다. 이는 NMDA 수용체 길항제가 조직손상 후 통각과민을 일으키는 중추감작을 예방하고 감소시켜 선행진통의 효과를 나타낼 수 있음을 시사해 주는 것이다. 이는 흰쥐 formalin 모델을 사용한 행동반응 연구에서 ketamine이 용량의 존적으로 통증반응을 감소시킴을 관찰함으로써 증명되었다.<sup>20)</sup>

현재 유일하게 임상적으로 사용 가능한 NMDA 수용체 길항제인 ketamine은 강한 진통과 마취작용을 나타내는데 투여경로는 정맥, 근육, 척수강 및 경막외강 등으로 다양하지만 진통을 일으키는 기전과 효과는 보고자마다 매우 다양하다.<sup>24,25,30,31)</sup> 특히 선행진통 효과는 정확한 분석이 어려운데, 그 이유는 선행진통이 진통제의 투여시기 자체 보다는 수술동안 조직의 기계적 손상과 염증반응에 의한 감작을 얼마나 오래 얼마만큼 완전하게 차단하는가에 달려있기 때문이고, 더구나 투여량, 투여방법, 침해자극의 종류에 따른 영향을 고려해야 하기 때문이다.<sup>22,32)</sup>

초기에 선행진통에 대한 연구에서는 동물이나 임상 실험에서 침해자극 전후에 마취약제를 일회 투여하는 방법이 사용되었다. 임상 실험에서 외과적 절개를 가하기 전에 마취약제를 일회 투여하는 방법은 약제의 작용시간이 대부분 수술을 마치고 전에 끝나게 되므로 선행진통 효과를 규명하는 데는 적합하지 않다. 따라서 수술 중에 지속적인 진통효과를 유지시키는 것이 효과적 검증법이 될 것이다.<sup>11)</sup> 따라서 본 연구자는 실험군에서 ketamine 1

mg/kg을 초회량으로 수술 시작 전에 투여한 뒤, 복막을 닫고 통증 자가조절을 시작할 때까지 0.01 mg/kg/min으로 지속주입하여 수술 동안 일정한 진통효과를 유지하도록 하였다. Qian등이<sup>33)</sup> 쥐의 말초 신경병증 모델에서 전신적으로 투여한 ketamine이 용량의존적으로 진통효과를 보이는 것을 보고하였는 바, 0.01 mg/kg에서는 선택적인 침해자극에 대해서만 진통효과를 보인 반면 1.0 mg/kg에서는 모든 자극에 대해 45~75분 동안의 진통효과를 보였고 그 이상의 용량에서는 운동신경 이상을 나타냈음을 보고하였다. 본 실험 결과, 휴식 시 통증점수는 술 후 1, 3시간과 24, 36, 48시간에 ketamine을 투여한 실험군에서 낮게 나타났고 운동 시 통증점수도 1, 3, 12, 36, 48시간에서 유의하게 나타났다. 술 후 3 시간까지 실험군의 통증점수가 낮은 것은 쉽게 예측할 수 있는 바와 같이 수술 전과 중에 지속적으로 투여한 ketamine이 혈중에 남아 영향을 주었을 것으로 생각된다. 그러나 ketamine의 작용시간보다 한참 후인 12시간 이후에 통증점수가 현저히 낮은 것은 선행진통 효과인 것을 강력히 시사한다. 왜냐하면 이 기간 중의 ketamine의 혈중농도는 매우 낮아 그 자체로는 진통효과를 나타내지 않을 것으로 생각되기 때문이다. 실지로 Royblat등은<sup>34)</sup> 0.25 mg/kg의 ketamine을 일회 주입하여, Tverskoy등은<sup>35)</sup> 2 mg/kg의 일회 주입량과 0.02 mg/kg/min의 지속 주입량으로 복부 수술에서 수 시간 동안의 충분한 진통효과를 관찰할 수 있었다. 그리고 Islas등은<sup>23)</sup> 임상 실험을 통해 소량(4 mg)의 ketamine을 경막외강에 투여하여 효과적인 진통작용을 보고하였는데 이것을 전신효과나 가약효과(placebo effect)로 볼 수는 없다고 하였다.

본 실험에서 자가투여된 morphine의 총 투여량은 통증점수와 정확히 일치하지는 않았다. 일반적으로 진통효과를 평가할 때 통증점수와 술 후 진통제의 총 투여량이 이용되고 있다. 그러나 통증점수는, 첫째 변이성이 매우 커서 실험 대상 환자의 수가 작을 경우에 beta error를 제외시킬 수 없다는 것과 둘째로는 통증 자가조절로 환자가 충분히 진통효과를 느낄 수 있을 때까지 약제가 투여되므로 군간에 유의한 차이를 나타내지 않을 수도 있어 환자의 진통효과를 객관적으로 반영할 수 없다는 단점이 있다. 또 통증정도와 진통제 요구량 사이에 확실한 개

관적인 관계는 아직 증명되어 있지 않으며, 그 외에도 진통제 사용량은 환자의 심적상태, 불안정도, 회복에 대한 기대감, 그리고 주위 환경의 지지도 등에 매우 큰 영향을 받는다.<sup>36)</sup> 본 실험에서는 휴식 및 운동시 통증점수와 총 morphine 투여량을 모두 측정하였는데, 영향을 줄 수 있는 요소를 배제하기 위해 같은 진단명 하에 같은 수술을 받는 비슷한 연령의 환자를 대상으로 하였고 이중맹검법으로 자료를 수집하였다. 본 실험에서는 ketamine을 투여한 군에서 대조군에 비하여 술 후 12시간까지 약 50%에 가까운 morphine 투여량의 감소를, 그 후 48시간까지는 20~30%의 감소를 보였다. 이는 Fu등이<sup>37)</sup> 복부 수술 환자에서 ketamine을 수술 전에 정주하여 술 후 정주한 환자 군에 비하여 전 기간 동안 약 40%의 morphine 투여량을 감소시킨 것과 유사하였다.

통증 자가조절에도 불구하고 불충분한 진통효과로 meperidine 투여가 필요했던 예는 예상했던 대로 대조군이 유의하게 많았다. 또 치료를 요하는 구역과 구토를 보인 환자는 대조군이 많았다. 이 결과는 경막외강으로 ketamine과 fentanyl을 각각 단독 투여하여 진통효과를 비교한 연구에서<sup>27)</sup> 두 군 사이에 구역, 구토의 빈도는 유의한 차이가 없었던 것으로 미루어 ketamine이 morphine의 요구량을 감소시켜 얻을 수 있는 이차적인 효과로 보인다. 그러나 흥미롭게도 ketamine을 투여한 군에서 10명이 심한 두통을 호소하여 8명이 치료를 받는데 비해 대조군에서는 한 명도 두통을 호소하지 않았다. 이때 nalbuphine을 사용하였는데 이는 ketamine 사용을 고려하지 않은 일반적인 두통의 치료였다. Ketamine은 두개내 병변이 없는 건강한 사람에서도 두개내압을 증가시킨다는 보고가 있지만,<sup>38)</sup> 현재 술 후 두통의 원인이 된다는 직접적인 증거는 없다. 또 척수액압을 증가시키고 뇌혈관 저항을 감소시켜 뇌혈류를 증가시키는 하나,<sup>39)</sup> 수술 중에 기계적 환기로 일정한 호기말 탄산가스 농도를 유지한 본 실험에서 이 효과가 두개내압과 두통에 어떤 영향을 주었는지는 확실히 알 수가 없다. 그 외에 흔히 임상사용에 제한점으로 여겨지는 악몽이나 환청, 환각, 섭망 등은 관찰되지 않았다.

결론적으로 수술 전에 1 mg/kg을 일회 정주하고 술 중 0.01 mg/kg/min으로 지속주입한 ketamine은 술 후 통증점수를 낮추고 통증 자가조절을 하는 환자

의 총 진통제 소모량을 유의하게 감소시켜, 비교적 안전하고 효과적이며 만족한 선행진통 효과를 보였다.

## 참 고 문 헌

1. Cousins MJ: Acute pain and the injury response immediate and prolonged effects. *Reg Anesth* 1989; 14: 162-79.
2. Weissman C: The metabolic response to stress; An review and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-27.
3. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Johnson TB: Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 729-36.
4. Thoren T, Wattwil M: Effects on gastric emptying of thoracic epidural analgesia with morphine or bupivacaine. *Anesth Analg* 1988; 67: 687-94.
5. Lavies N, Hart L, Rousefell B, Runcimann W: Identification of patient, medical and nursing staff attitudes to post-operative opioid analgesia: stage 1 of a longitudinal study of postoperative pain. *Pain* 1992; 48: 313-9.
6. Woolf CJ: Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 308: 686-8.
7. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB: Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following c-primary afferent inputs. *Nature* 1987; 325: 151-3.
8. Hunt SP, Pini A, Evan G: Induction of C-fos-like protein in spinal cord neurones following sensory stimulation. *Nature* 1987; 328: 632-4.
9. Woolf CJ: Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 139-46.
10. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN: Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992; 38: 397-421.
11. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
12. Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-90.
13. Dahl JB, Kehlet H: The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434-9.
14. Kissin I: Preemptive analgesia: Terminology and clinical relevance. *Anesth Analg* 1994; 79: 809-10.
15. Rockemann MG, Seeling W, Bischof C, Borstinghaus D, Steffen P, Georgieff M: Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac, and

- metamizole reduces postoperative morphine consumption after abdominal surgery. *Anesthesiology* 1996; 84: 1027-34.
16. Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N: Ibuprofen given pre- and post-operatively for the relief of pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 420-4.
  17. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Postoperative orthopedic pain - the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-5.
  18. Dirkes WE, Rosenberg J, Lund C, Kehlet H: The effect of subarachnoid lidocaine and epidural bupivacaine on electrical sensory thresholds. *Reg Anesth* 1991; 16: 262-4.
  19. Ejlersen E, Anderson HB, Eliassen K, Mogensen T: A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg* 1992; 74: 495-8.
  20. Haley JE, Sullivan AF, Dickenson AH: Evidence for spinal N-methyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat. *Brain Res* 1990; 518: 218-26.
  21. Woolf CJ, Thompson SWN: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
  - 22.Coderre TJ, Melzack R: The contribution of excitatory aminoacid to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 1992; 12: 3665-70.
  23. Islas J-A, Astorga J, Laredo M: Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985; 64: 1161-2.
  24. Naguib M, Sharif AMY, Seraj M: Ketamine for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991; 67: 559-64.
  25. Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I: Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain* 1989; 36: 37-41.
  26. Max MB, Byas-Smith MG, Gracely RH, Bennett GJ: Intravenous infusion of the NMDA antagonist, ketamine, in chronic posttraumatic pain with allodynia: a double-blind comparison to alfentanil and placebo. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 360-8.
  27. 이현정, 박상현, 정창영, 임용모: 수술후 통증관리에 대한 경막외 ketamine의 효과. *대한마취과학회지* 1998; 34: 376-82.
  28. Davies SN, Lodge D: Evidence for involvement of N-methyl-aspartate receptors in "wind-up" of class 2 neurons in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987; 424: 402-6.
  29. Thompson SWN, King AE, Woolf CJ: Activity-dependent changes in rat ventral horn neurones in vitro; summation of prolonged afferent evoked postsynaptic depolarizations produce a d-APV sensitive wind up. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 638-49.
  30. Ito Y, Ichiyangi K: Postoperative pain relief with ketamine infusion. *Anaesthesia* 1974; 29: 222-9.
  31. Bion JF: Intrathecal ketamine for war surgery, a preliminary study under field condition. *Anaesthesia* 1984; 39: 1023-8.
  32. Kissin I: Preemptive analgesia; Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9.
  33. Qian J, Brown SD, Carlton SM: Systemic ketamine attenuate nociceptive behavior in a rat model of peripheral neuropathy. *Brain Res* 1996; 9: 51-62.
  34. Royblat L, Korotkoruchko A, Katz J: Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1161-5.
  35. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-9.
  36. Jamison RN, Taft K, O'Hara JP, Ferrante FM: Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 121-5.
  37. Fu ES, Miguel R, Scharf JE: Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 1086-90.
  38. Gardener AE, Olson BE, Lichtiger M: Cerebrospinal fluid pressure during dissociative anesthesia with ketamine. *Anesthesiology* 1971; 35: 226-9.
  39. Takeshita H, Okuda Y, Sari A: The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 1972; 36: 69-75.