

복강내 투여된 Morphine, Nalbuphine, Ketorolac이 흰쥐 Formalin Test에 미치는 진통효과

¹성균관대학교 의과대학 마취과학교실, 연세대학교 의과대학 마취과학교실

홍정연¹ · 이윤우 · 이영숙 · 남용택

- Abstract -

Analgesic Effects of Intraperitoneal Morphine, Nalbuphine, and Ketorolac on the Formalin Test in Rats

Jeong Yeon Hong, M.D.¹, Youn Woo Lee, M.D., Young Suck Lee, M.D.
and Yong Taek Nam, M.D.

¹Department of Anesthesiology, College of Medicine, SunKyunKwan University
Seoul, Korea, Department of Anesthesiology, College of Medicine
Yonsei University, Seoul, Korea

Background: The antinociceptive effect and the potency of systemically administered morphine(μ -agonist), nalbuphine(agonist-antagonist), and ketorolac(cyclooxygenase inhibitor) was examined in rats using the formalin test.

Methods: Male Sprague-Dawley rats(250~300 g) received intraperitoneal injection of either saline or 3 doses of each test drug(0.3, 1.0, 3.0 mg/kg of morphine, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg of nalbuphine, and 10, 30, 100 mg/kg of ketorolac) 30 minutes prior to formalin injection. 50 μ l of 10% formalin was injected into the dorsal surface of the right hindpaw after 1 minute of 4% halothane induction. The construction of the dose-response curves and the determination of doses producing 50% maximum possible effect(ED₅₀) were computed.

Results: Intraperitoneal injection of morphine, nalbuphine and ketorolac resulted in the significant, dose-dependent suppression of both phases, but nalbuphine has a ceiling effect at high dose for analgesia at the phase I of the formalin test. The rank order of relative potency in rats to the formalin test was nalbuphine(1.16)>morphine(1)>>ketorolac(0.1) in phase I, morphine(1)>nalbuphine(0.61)>>ketorolac(0.02) in phase IIa, and morphine(1)>nalbuphine(0.57)>>ketorolac(0.03) in phase IIb.

Conclusion: Comparing the systemic analgesic potency, nalbuphine and ketorolac will be needed in dosages 1.5 and 50 times that of morphine, respectively. These results suggest that ketorolac is not good enough as a single analgesic drug in preemptive analgesia for major surgery. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 438~445)

Key Words: Opioid, morphine; nalbuphine. Cyclooxygenase inhibitor, ketorolac. Formalin test.

논문접수일 : 1997년 12월 22일

책임저자 : 홍정연, 서울시 중구 룡정동 1-19, 삼성제일병원 마취과, 우편번호: 100-380, Tel: 262-7626

*이 논문은 1996년도 연세대학교 의과대학 연구강사 일반과제 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

조직 손상은 침해성 수용체의 감각으로 구심성 신경섬유의 역치를 감소시키는 말초감작과 척수에서의 감각을 통해 척수신경의 흥분을 증가시키는 중추감작을 일으켜 통증을 증가시킨다.¹⁾ 척수에서의 감각은 일차 구심성 섬유를 통해 이루어진다. 조직이 손상되면 침해성 수용체가 자극되고 구심성 C-섬유를 통해 척수후각에 전달되며 시냅스에서 glutamate, substance P(sP), 그리고 calcitonin gene-related peptide(CGRP) 등 신경전달 물질을 분비하게 되며 이들 물질은 wide dynamic range(WDR) 뉴우론의 수용체에 결합하여 탈분극을 일으킨다.^{2,3)} 반복 활성화된 WDR 뉴우론은 중심성 촉진작용(central facilitation)을 통해 변형(modulation)이 일어나며 증가된 신경활성도를 보인다. 이를 wind-up 현상이라 하고, 통각과민(hyperalgesia)의 발생 기전으로 알려져 있다.^{4,5)}

Formalin test는 조직손상과 염증반응에 연관된 통각과민을 대표하는 실험모델로 흰쥐의 뒷발에 희석한 formalin을 피하주사 했을 때 이상성(biphasic) 통증 행동을 나타내는데, 주사 후 첫 0~10분(phase I) 동안 뒷발을 갑자기 들어 올리거나(flinching) 떨거나(shaking) 무는(licking) 반응이 나타나 점차 감소하다가 다시 20~60분(phase II)에 걸쳐 통증반응의 재개시가 나타나는 일련의 특징적인 반응으로 구분된다.⁶⁾ Phase I은 손상조직에 분포하는 작은 구심성 침해성 신경섬유(A δ , C)의 직접적인 활성화에 의한 것이고 phase II는 WDR 뉴우론의 wind-up 현상에 의한 중추신경계의 변형 즉, 중추감작을 반영하는 것으로 지속적으로 낮은 수준의 C-섬유의 입력에 의해 생긴다.^{7,8)}

전신적으로 투여된 morphine(μ -agonist)은 formalin test의 두 단계 반응을 모두 억제시킨다.^{9,10)} 그 약리학적 기전은 척수에서 시냅스전에 C-섬유 말단에 작용하여 substance P 및 glutamate 분비를 방해하고, potassium 전도를 증가시켜 시냅스후 WDR 뉴우론을 과분극 상태를 만들어 흥분 역치를 증가시키며, brainstem에서 척수 침해성 신경전달을 억제하는 경로(descending inhibitory pathway)를 활성화시키는 것으로 설명되고 있다.^{11,12)} 그러나 nalbuphine(agonist-antagonist)는 침해자극에 대한 진통효과와 혈역학적

체성운동성 반응에 대해 논란의 여지가 많다.^{13,14)} 한편, cyclooxygenase inhibitor를 흰쥐의 척수강내로 뿐만 아니라 전신적으로 투여할 때 척수 WDR 뉴우론의 prostaglandins 생성을 억제함으로써 formalin test에 의한 통증 감소 효과를 검증한 보고가 있다.¹⁵⁾

임상에서는 수술 조작 이전에 여러가지 약물을 경막외강이나 전신적으로 투여함으로써 통각과민을 효과적으로 감소시키는 선행진통법(preemptive analgesia)이 많이 사용되고 있다. 그러나 진통제로 가장 많이 쓰이는 morphine, nalbuphine, 그리고 ketorolac(cyclooxygenase inhibitor)을 전신적으로 투여했을 때의 선행진통 효과에 대한 역가의 비교는 명확히 규명되어 있지 않다.

따라서 본 연구자는 임상 적용전 연구(preclinical study)로서 흰쥐 formalin 모델을 이용하여, 전신적 투여시 이들 약제의 역가를 정량적으로 비교 분석함으로써 임상에서 선행진통효과를 위해 사용 가능한 정주용 진통제의 역가를 예견하고자 하였다.

대상 및 방법

몸무게 250~300 g의 수컷 Sprague-Dawley rat 60마리를 사용하였다. 쥐들은 ad-labium으로 물과 음식이 제공되고 부드러운 톱밥을 깐 플라스틱 상자에 5마리씩 넣고 12:12 낮/밤 교대로 3일 이상 사육된 것을 사용하였다.

1) Formalin test

쥐들을 plexiglas induction box에 넣고 4%의 halothane으로 포화된 산소/공기의 혼합가스로 1분 동안 자발호흡 시켰다. 의식이 소실되고 정상적인 반사작용이 사라지면 적절히 마취되었다고 간주하고 10% formalin 50 μ l를 30 G 주사 바늘을 이용하여 쥐의 오른쪽 뒤 발등에 주사하였다. 거울이 부착된 plexiglas chamber(30 \times 30 \times 30)에 넣어 주사한 뒷발의 통증 반응을 관찰하였다. Formalin 주사 1분 후 그 시각을 Time 0이라 하고, 그 시각부터 1분 간격으로 60분 동안 나타나는 formalin이 주입된 발에서의 갑자기 들어 올리거나 떨거나 무는 행동의 횟수를 측정하였다. 통증 행동의 정량은 갑자기 들어 올리는 것은 1점, 떨 때는 2점, 무는 행동은 3점을 매겼다. Time 0에서 처음 1분 동안의 점수를 시작으로 이후

5분마다 점수를 합산하여 분당 횡수로 평균값을 구하였고 Time 60 까지 모두 11개의 시간별 점수를 할당하였다. 얻어진 자료는 처음 10분까지를 phase I, 35분까지를 phase IIa, 그리고 60분까지를 phase IIb로 구분하여 분석하였다. 실험이 끝나면 포화 halothane으로 즉시 희생시켰다.

2) 투약

쥐들은 복강내로 test drugs(실험군) 또는 생리식염수(대조군)를 마취유도 30분전에 복강내 주사하였다. Test drug은 morphine, nalbuphine, ketorolac을 사용하며 각각의 약물은 3단위 용량을 사용하고 morphine과 nalbuphine은 최대용량에서 test drug 주입 30분후에 1.0 mg/kg의 naloxone으로 길항하였다. 제 1군(n=5)은 대조군으로 생리식염수 1 ml를 복강내로 투여하였다. 2-1군(n=5)은 morphine 0.3 mg/kg을, 2-2군(n=5)은 morphine 1.0 mg/kg을, 2-3군(n=5)은 morphine 3.0 mg/kg을 각각 복강내로 투여하였으며, 2-4군(n=5)은 morphine 3.0 mg/kg을 투여한 뒤 30분 후에 naloxone 1 mg/kg을 투여하여 길항 효과를 관찰하였다. 3-1군(n=5)은 nalbuphine 0.3 mg/kg을, 3-2군(n=5)은 nalbuphine 1.0 mg/kg을, 3-3군은 nalbuphine 3.0 mg/kg을 복강내로 투여하였고, 3-4군(n=5)은 nalbuphine 3.0 mg/kg을 투여하고 15분 후에 naloxone 1.0 mg/kg로 길항하였다. 4-1군(n=5)은 ketorolac 10 mg/kg, 4-2군(n=5)은 ketorolac 30 mg/kg, 그리고 4-3군(n=5)은 ketorolac 100 mg/kg을 각각 투여하였다.

3) 통계

각 phase에서의 flinching 횡수는 mean SE로 나타냈고 각 test drug의 대조군에 대한 비교와 최대용량의 test drug에 대한 naloxone의 길항효과는 ANOVA 및 Student Newman-Keuls test(p<0.05)로 검증하였다.

Formalin test에 대한 반응의 정량은 각 phase 별로 percent maximum possible effect(%MPE)로 계산하였고 이를 로그용량반응곡선으로 나타내 비교하였다.

$$\% \text{ MPE} = (\text{postdrug value} - \text{baseline value}) / \text{baseline value}$$

이때, baseline value는 대조군에서 얻은 flinching 횡수의 평균값이고 postdrug value는 실험군에서 각 약물을 투여한 후 얻은 flinching 횡수의 평균값이다.

50%MPE(ED₅₀)와 95% confidence interval 및 slope은 Tallarida와 Murray의 방법으로¹⁶⁾ 프로그램된 컴퓨터를 사용하여 계산하였다.

결 과

Morphine은 용량 증가에 따라 phase I과 II에서 flinching 횡수를 감소시켰고 naloxone에 의해 완전히 길항되었다(Fig. 1). Nalbuphine은 phase I에서는 용량 증가에 따라 flinching 횡수가 감소하지 않았으나 naloxone에 의해 길항되었다. Phase II에서는 용량 증가에 따라 flinching 횡수를 감소시켰지만 naloxone에 의해서는 완전한 길항효과를 보였다(Fig. 2). Keto-

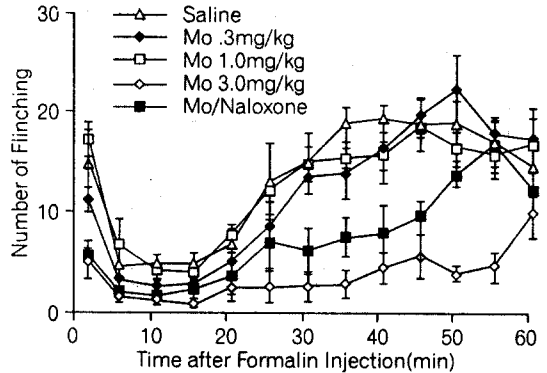


Fig. 1. Time course effects of intraperitoneally administered three dosages of morphine in rats formalin test. Data are represented as mean SEM. Mo = morphine.

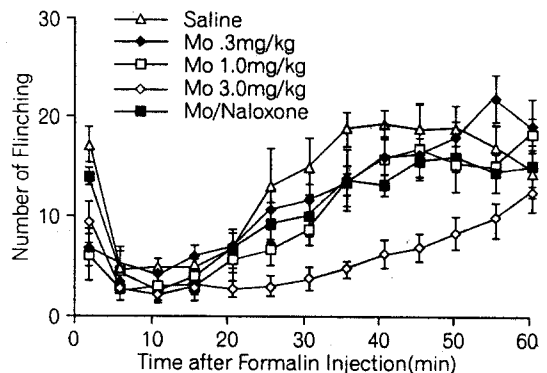


Fig. 2. Time course effects of intraperitoneally administered three dosages of nalbuphine in rats formalin test. Data are represented as mean SEM. Nal = nalbuphine.

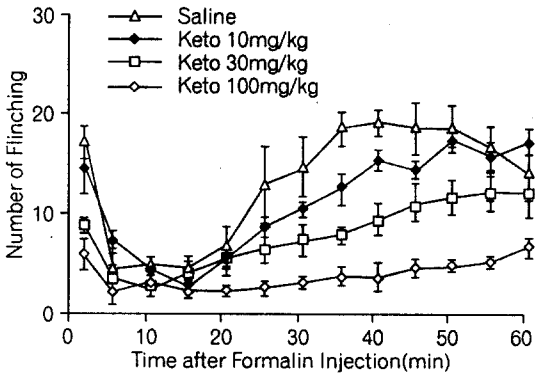


Fig. 3. Time course effects of intraperitoneally administered three dosages of ketorolac in rats formalin test. Data are represented as mean SEM. Keto = ketorolac.

rolac은 phase I과 II에서 모두 통증반응을 유의하게 감소시켰다(Fig. 3).

통증 반응 횟수를 %MPE로 환산하여 로그용량반응곡선을 phase별로 그려본 바(Fig. 4) phase I에서 nalbuphine은 천정 효과를 보였으며 나머지 약물은 용량 의존적으로 진통 효과를 나타냈다. Phase IIa, IIb에서는 모든 약물이 용량 의존적으로 진통 효과를 나타냈다.

Morphine, nalbuphine, 그리고 ketorolac의 ED₅₀는 phase I에서 각각 0.44, 0.38, 44.21 mg/kg였고 phase IIa에서는 0.74, 1.22, 33.50 mg/kg, phase IIb에서는 1.64, 2.87, 46.61 mg/kg였다. 그리고 용량반응곡선의 기울기(slope) 및 95% confidence interval은 Table 1과 같다. 따라서 morphine, nalbuphine, 그리고 ketorolac의 morphine에 대한 상대적 역가는 phase I에서 nalbuphine(1.16) > morphine(1) >> ketorolac(0.1), phase IIa에서 morphine(1) > nalbuphine(0.61) >> ketorolac(0.02), 그리고 phase IIb에서 morphine(1) > nalbuphine(0.57) >> ketorolac(0.03)로 나타났다.

고 찰

Formalin test는 통증행동반응 또는 통증에 관한 약리학적 연구에 널리 쓰이는 실험 모델이다. 회색한 formalin을 흰쥐의 뒷발에 주사하면 다리를 들어 올리거나, 떨거나, 핏하는 등의 특징적인 행동반응이 이상성으로 나타나는데 0~10분 사이의 초기 급성

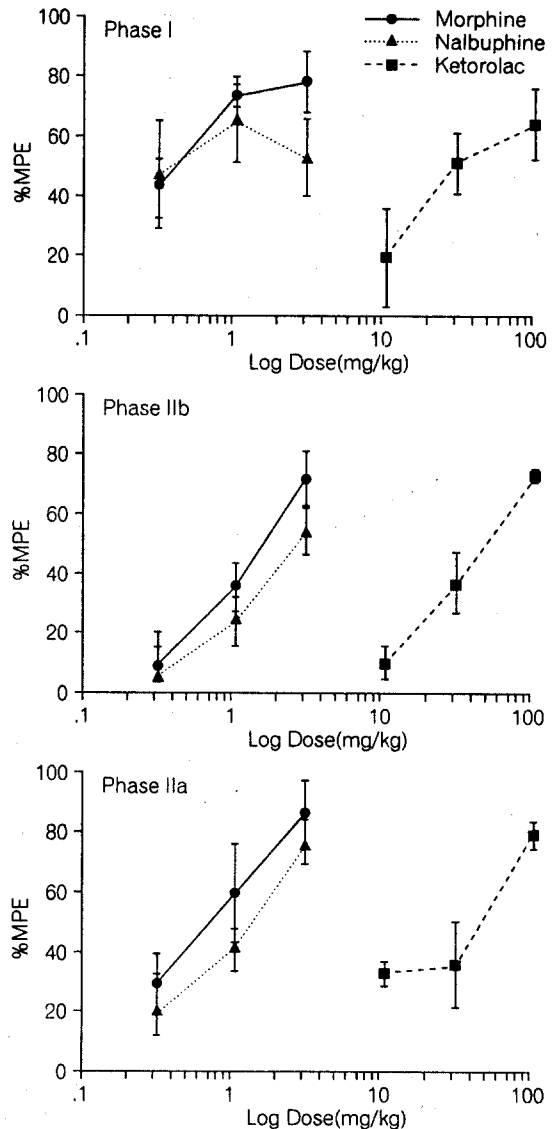


Fig. 4. Log dose-response lines for morphine, nalbuphine, and ketorolac in rats formalin test. The data points represent the percent maximum possible effect seen 30 min. after intraperitoneal administration of drugs. Data are mean SEM.

통증반응기(phase I)와 20~60분 동안의 지속적인 만성 통증반응기(phase II)로 나눌 수 있고,⁶⁾ phase II는 결국 flinching 횟수가 일정하게 유지되는 고평부를 이루게 되는데 고평부를 기준으로 phase IIa와 phase IIb로 세분할 수 있다.^{15,17)} Phase I은 일반적으로 침

Table 1. Slope and ED₅₀ with 95% Confidence Interval(CI)

	Phase I		Phase IIa		Phase IIb	
	ED ₅₀ (95%CI)	slope(95%CI)	ED ₅₀ (95%CI)	slope(95%CI)	ED ₅₀ (95%CI)	slope(95%CI)
Morphine	0.44(0.1~1.8)	36.5(10.0~63.3)	0.74(0.4~1.5)	58.5(20.2~96.7)	1.63(1.1~2.5)	75.8(47.3~104.3)
Nalbuphine	0.38(0.8~137.7)	7.3(38.6~53.3)	1.22(0.7~2.0)	57.3(28.3~86.3)	2.87(1.3~6.3)	55.2(29.2~82.3)
Ketorolac	44.2(11.3~173.5)	45.9(6.7~85.0)	33.5(18.6~60.3)	48.2(18.3~78.1)	46.6(33.3~65.2)	64.3(43.6~85.1)

해수용체의 직접적인 활성화에 의한 것이고 phase II는 일련의 말초 및 척수의 감각에 의해 일어나는 통증반응으로 알려져 있다. Heapy등은¹⁸⁾ 침해성 자극을 전달하는 신경섬유가 그 생리적인 특성에 의해서라기 보다 생성되는 활동전압의 상대적 크기에 의해 특징 지워진다는 가정을 토대로, phase I에서는 A δ 와 C 섬유의 직접적인 활성화가 나타나고 phase II에서는 지속적인 C 섬유의 입력이 척수 차원에서 일어남을 보고하였다. 그러므로 phase II 동안의 말초 침해성 입력의 크기(magnitude)는 phase I보다 훨씬 작을 것이라고 예상할 수 있다. 그러나 많은 실험 연구에서 행동반응의 크기는 두 phase에서 비슷하게 나타나는 것이 보고되었다.^{15,17,18)} 이런 신경 활성화 정도와 행동반응의 크기에 대한 불일치가 바로 중추감각과 wind-up 현상에 의한 통각과민 기전을 설명하는 계기가 되었다.

한편 Puig등은⁷⁾ 흰쥐의 비복신경을 이용한 formalin test에서 2.5% 50 μ l의 formalin이 phase I에서 A β 와 A δ 섬유, 그리고 C섬유를 활성화시키는 것을 관찰하였고 phase II에서는 C섬유와 A δ 섬유의 활성화를 관찰하였다. 이 A δ 와 C섬유의 활성화는 formalin 주사 15분 후에 나타나기 시작해서 phase II에만 관여하게 되는데, 이렇게 Heapy등¹⁸⁾ 연구 결과와 다르게 각 신경섬유의 활성이 차이를 보이는 것은 formalin이 작용하는 부위의 궁극적인 농도차에 의한 것으로 지적되었다. Formalin은 2.5% 이상의 농도에서는 모든 유형의 신경섬유의 감각을 유발시키게 되는데,¹⁹⁾ 본 실험에서는 통증행동반응을 정량적으로 분석하여 morphine, nalbuphine, ketorolac의 통증 감소 효과에 대한 역가를 비교하여 보는 것이

연구의 목적이므로 모든 유형의 신경섬유의 감각을 유도하고자 10%의 formalin을 사용하여 가능한 최대의 침해자극을 유도하였다.

전신적으로 투여된 morphine은 formalin test 통증반응의 두 단계를 모두 억제시킨다.^{9,10)} 이는 척수의 시냅스전에 작용해서 C섬유 말단의 sP, glutamate 등의 분비를 감소시키고,^{11,12,20)} 시냅스후에는 척수의 WDR 뉴우론의 K⁺ 전도를 증가시켜^{21,22)} 과분극 상태를 만들어서 활성화를 감소시키게 된다. 또한 brain stem에서 침해성 자극 전달을 억제시키는 bulbospinal pathway의 활성을 증가시켜 통증을 감소시키는 효과도 있다. 최근 동물실험과 임상실험에서 아편양제제를 말초로 투여했을 때 조직손상 후 말초에 생성된 아편양제제에 대한 수용체에 작용하는 이차적 진통작용에 대한 결과도 보고되고 있다.^{23~25)} 한편 μ -agonist는 serotonin과 prostaglandin E₂와 같은 매개체에 의해 말초 구심성 뉴우론에서 adenylate cyclase가 활성화되는 것을 방해한다고 여겨지며, δ 와 γ -agonist는 교감신경세포에서의 pro-inflammatory substance 분비를 억제한다고 알려져 있다.^{14,26)} 본 연구에서 morphine은 용량에 비례하여 phase I, II에서 모두 떠는 횟수를 감소시켰고 1 mg/kg naloxone에 의해 길항됨을 관찰하였다. Malmberg등은²⁷⁾ 3 mg/kg의 morphine을 피하로 주사하여 formalin test 두 단계의 통증반응이 모두 감소되는 것과 이때 PGE₂의 분비가 감소하는 것도 보고하였으며 1 mg/kg의 naloxone으로 길항되므로 이것이 아편양제제에 의한 작용임을 확인하였다.

Nalbuphine은 κ 수용체와 μ 수용체에 대한 agonist-antagonist로서 supraspinal κ_3 와 spinal κ_1 수용체

에 작용하여 제한된 진통, 진정 효과와 호흡억제 효과를 나타낸다.²⁸⁾ 임상실험에서 10 mg/70 kg의 nalbuphine은 morphine 10 mg/70 kg과 비슷한 진통, 호흡억제 효과가 있지만 그 이상의 용량에서는 이런 동일성(equivalency)은 깨어지며 nalbuphine은 천정효과를 나타낸다고 하였다.²⁹⁾ 본 실험에서 phase I에서 morphine은 ED₅₀가 0.44, nalbuphine은 0.38로 나타났다. 일반적으로 phase I 통증반응은 다양한 결과가 보고되고 있는데 이는 formalin 투여가 halothane과 같은 흡입마취제로 마취를 유도한 후에 이루어져 통증에 대한 반사반응이 실험 개체에 따라 다양하게 둔화될 수 있기 때문이다. 그러나 이는 아직 논란의 여지가 있다. 흡입마취제는 wind-up 현상에 영향을 미쳐,³⁰⁾ 실험동물이 충분한 마취농도에 노출되었을 때 formalin에 의한 두 번째 반응으로 해석되는 통각과민을 약간 둔화시킨다. 하지만 sP 또는 glutamate와 같은 신경전달 물질들이 흡입마취에 노출된 후에도 구심성 신경섬유로부터 분비가 감소되지 않고,^{3,31)} NMDA-evoked spreading depression이 흡입마취제에 의해 차단되지 않는 것으로 보아³²⁾ 그 영향은 미약한 것 같다. Agonist-antagonist에 대한 naloxone의 효과는 논란의 여지가 있는데, 고용량(3 mg/kg/h)의 naloxone은 μ 와 κ agonist는 억제하나 저용량(0.16 mg/kg/h)에서는 κ 수용체에 대한 길항효과가 없다는 보고가 있다.³³⁾ 본 실험에서는 1 mg/kg naloxone이 각각 3 mg/kg morphine과 nalbuphine을 모두 효과적으로 억제하였다. 이것은 아마도 투여경로 및 실험방법, 그리고 침해자극 등의 차이에 의한 것으로 생각된다.

최근 nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)가 통각과민 감소 효과가 있다는 것이 알려지면서 침해성 자극에 의한 신경섬유의 변형(modulation)에 대한 prostaglandin의 역할에 대해서 많은 연구들이 진행되고 있다. Prostaglandin E는 개구리 실험에서 C섬유를 자극한 후 척수 관류액에서 발견되었고,³⁴⁾ 또 쥐에서 침해성 열자극이나 고농도의 potassium 용액에 superfusion한 후에도 추출되었다.^{35,36)} 이외에도 정제된 prostaglandin을 척수강내로 주입하여 통각과민을 유도하거나³⁷⁾ 척수의 prostaglandin 합성을 방해하는 cyclooxygenase inhibitor가 formalin test에서의 통증행동반응을 감소시키는 것을 관찰함으로써 증명되고 있다.³⁸⁾ 특히 prostaglandin E₂가 척수내 침해

자극 전달을 매개한다고 알려져 있는데,^{35,37)} 이 수용체는 3가지가 있지만³⁹⁾ 각 아형의 뇌조직 내 정확한 분포와 길항제의 작용 부위는 알려져 있지 않다. 또한 cyclooxygenase 길항제를 흰쥐의 척수강내로 뿐만 아니라 전신적으로 투여할 때도 척수 WDR뉴런 내에 prostaglandin 생성을 억제함으로써 formalin에 의한 통증반응을 감소시켰다는 연구 보고가 있다.¹⁵⁾ Malmberg등은³⁸⁾ 이것이 척수내의 prostaglandin의 중요한 역할을 시사해 준다고 하면서 ketorolac을 비롯한 NSAIDs가 NMDA를 척수강내로 주사해서 유발된 통각과민 반응을 억제하는 것을 발표하였다. 이 점은 신경자극과 NMDA의 척수내 작용이 척수로부터 prostanoid를 증가시키는 것과⁴⁰⁾ 또 prostanoid가 척수 후각신경절의 뉴런에서 칼슘 이온의 흐름을 증가시켜 여러 펩타이드 물질을 분비시키는 것을 뜻한다.⁴⁾ 따라서 이들 약물은 반복되는 염증반응의 자극입력으로 인한 통각과민을 감소시키는데 일부 효과가 있다.

본 실험에서 ketorolac의 역가는 phase I에서 44.2, phase IIa와 b에서 각각 33.5, 46.6 mg/kg으로 나타났는데 이는 morphine의 약 1/30~100에 해당한다. Drower등은⁴¹⁾ prostaglandin 길항제(SC-25469)와 합성 억제제(SC-19220)의 상대적 역가를 formalin test로 연구하면서 두 약제가 100~300 mg/kg 용량에서 천정효과를 나타냄을 관찰하였다. 본 실험에서는 ketorolac을 10, 30, 100 mg/kg 용량만을 사용하여 두 phase에서 용량에 비례하는 진통효과를 보였으며 천정효과는 관찰하지 못하였다.

결론적으로 morphine, nalbuphine, 그리고 ketorolac은 모두 용량에 비례하여 통증반응을 감소시키고 nalbuphine은 formalin test의 phase I에서 고용량 투여시 천정효과를 나타내었다. 역가는 morphine > nalbuphine >> ketorolac의 순서를 나타내어 ketorolac은 morphine에 비해 현저히 낮은 역가를 가지는 것을 확인할 수 있었다.

따라서 아편양제제의 총사용량과 부작용을 줄이기 위한 대체약물로서의 ketorolac은 술후 진통 목적으로 사용하기 위해서는 단독 사용보다 다른 강력한 약물과의 혼합 사용이 좋다고 사료되며 혼합 사용시 이들 morphine과 ketorolac간에 어떤 상호작용이 있는지는 더 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia - Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
2. Wilcox GL: Excitatory neurotransmitters and pain. *Pain Res Clin Manag* 1991; 4: 97-117.
3. Sorkin LS, Westlund KN, Sluka KA, Dougherty PM, Willis WD: Neural changes in acute arthritis in monkeys: IV. Time course of amino acid release into the lumbar dorsal horn. *Brain Res Rev* 1992; 17: 39-50.
4. Yaksh TL: The spinal pharmacology of facilitation of afferent processing evoked by high-threshold afferent input of the postinjury pain state. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6: 250-6.
5. Dickenson AH: A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 307-9.
6. Wheeler-Aceto H, Porreca F, Cowan A: The rat formalin test: comparison of noxious agents. *Pain* 1990; 40: 229-38.
7. Puig S, Sorkin LS: Formalin-evoked activity in identified primary afferent fibers: systemic lidocaine suppresses phase-2 activity. *Pain* 1995; 64: 345-55.
8. Hunskaar S, Hole K: The formalin test: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain. *Pain* 1987; 30: 103-14.
9. Wheeler-Aceto H, Cowan A: Standardization of the rat paw formalin test for the evaluation of analgesics. *Psychopharmacology* 1991; 104: 35-44.
10. Yamamoto T, Yaksh TL: Comparison of the antinociceptive effects of pre and post treatment with intrathecal morphine and MK801, an NMDA antagonist on the formalin test in the rat. *Anesthesiology* 1992; 77: 757-63.
11. Yaksh TL, Jesell TM, Gamse R, Mudge R, Leeman SE: Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. *Nature* 1980; 286: 155-6.
12. Pang IH, Vasco MR: Morphine and norepinephrine but not 5-hydroxytryptamine and gamma-aminobutyric acid inhibit the potassium-stimulated release of substance P from rat spinal cord slices. *Brain Res* 1986; 376: 268-79.
13. Nagasaka H, Yaksh TL: Effects of intrathecal μ , δ , and κ agonists on thermally evoked cardiovascular and nociceptive reflexes in halothane-anesthetized rats. *Anesth Analg* 1995; 80: 437-43.
14. Taiwo YO, Levine JD: κ - and δ -opioids block sympathetically dependent hyperalgesia. *J Neurochem* 1991; 11: 928-32.
15. Malmberg AB, Yaksh TL: Antinociceptive actions of spinal non-steroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 136-46.
16. Tallarida RJ, Murray RB: Manual of pharmacologic calculations with computer programs. 2d ed. New York; Springer 1987.
17. Dubuisson D, Dennis SG: The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977; 4: 161-74.
18. Abram SE, Yaksh TL: Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80: 383-91.
19. Klemm F, Carli G, Reeh PW: Peripheral neural correlates of the formalin test in the rat. *Pflügers Arch* 1989; 414(S42).
20. Kangrga I, Randic M: Outflow of endogenous aspartate and glutamate from the rat spinal dorsal horn in vitro by stimulation of low- and high-threshold primary afferent fibers. *Brain Res* 1991; 553: 347-52.
21. Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ: An α_2 receptor mediates the selective inhibition by noradrenalin of nociceptive responses of identified dorsal horn neurones. *Brain Res* 1985; 334: 243-54.
22. North RA, Williams JT, Suprenant A, Christie MJ: μ and δ receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5487-91.
23. Ferreira SH: Inflammatory pain, prostaglandin hyperalgesia and the development of peripheral analgesics. *Trends Pharmacol Sci* Jul 1981; 183-6.
24. Stein C: Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-91.
25. Khoury GF, Chan C, Garland DE: Intraarticular morphine, bupivacaine, and morphine/bupivacaine for pain control after knee videoarthroscopy. *Anesthesiology* 1992; 77: 263-6.
26. Taiwo YO, Heller PH, Levine JD: Mediation of serotonin hyperalgesia by the cAMP second messenger system. *Neuroscience* 1992; 48: 479-83.
27. Malmberg AB, Yaksh TL: The effect of morphine on formalin evoked behavior and spinal release of excitatory amino acids and prostaglandin E₂ using microdialysis in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1995;

- 114: 1069-75.
28. Miller RD: Anesthesia. 4th ed. New York, Churchill Livingstone Inc. 1994, pp 348.
 29. Romagnoli A, Keats AS: Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 478-85.
 30. Dickenson AH, Sullivan AF: Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235-8.
 31. Go VLW, Yaksh TL: Release of substance P from the cat spinal cord. *J Physiol* 1987; 391: 141-67.
 32. Verhaegen M, Todd HM, Warner DS: The influence of different concentration of volatile anesthetics on the threshold for cortical spreading depression in rats. *Brain Res* 1992; 581: 153-5.
 33. Millan MJ, Colpaert FC: Opioid systems in the response to inflammatory pain: sustained blockade suggests role of κ - but not μ -opioid receptors in the modulation of nociception, behaviour and pathology. *Neuroscience* 1991; 42: 541-53.
 34. Ramwell PW, Shaw JE, Jessup R: Spontaneous and evoked release of prostaglandins from frog spinal cord. *Am J Physiol* 1966; 211: 998-1004.
 - 35.Coderre TJ, Gonzales R, Golyne ME, West J, Levine JD: Noxious stimulus-induced increase in spinal prostaglandin E₂ is noradrenergic terminal-dependent. *Neurosci Lett* 1990; 115: 253-8.
 36. Yaksh TL: Central and peripheral mechanisms for the analgesic action of acetylsalicylic acid. In Barrett HJM, Hirsh J, Mustard JF(Eds), *Acetylsalicylic acid: New uses for an old drug*, Raven, New York. 1982, pp137-51.
 37. Uda R, Horiguchi S, Ito SM, Hayaishi O: Nociceptive effects by intrathecal administration of prostaglandin D₂, E₂, or F_{2a} to conscious mice. *Brain Res* 1990; 510: 26-32.
 38. Malmberg AB, Yaksh TL: Hyperalgesia mediated by spinal glutamate and sP receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276-9.
 39. Halushka PV, Mais DE, Mayeux PR, Morinelli TA: Thromboxane, prostaglandin and leukotriene receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 213-9.
 40. Sorkin LS: Release of amino acids and PGE₂ into the spinal cord of lightly anesthetized rats during the development of an experimental arthritis: Enhancement of C fiber evoked release. *Neurosci Abstr* 1992; 18: 1023.
 41. Drower EJ, Stapelfeld A, Mueller RA, Hammond DL: The antinociceptive effects of prostaglandin antagonists in the rat. *Eur J Pharmacol* 1987; 133: 249-56.
-