대한마취과학회지 1996; 30: 479~486

선제(先制) 무통법에 의한 술후 통증 완화

연세대학교 의과대학 마취과학교실
인천기독병원 마취과*

안 은 경·윤 덕 미·김 종 훈
이 윤 우·김 종 래·석 미 자*

= Abstract =

Effect of Preemptive Analgesia on the Post-operative Pain

Eun Kyoung Ahn, M.D., **Duck Mi Yoon**, M.D., **Jong Hoon Kim**, M.D.
Youn Woo Lee, M.D., **Jong Rae Kim**, M.D. and **Mi Ja Seouk**, M.D.*

Department of Anesthesiology, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Anesthesiology, Inchon Christian Hospital*

Background: Preemptive analgesia may prevent nociceptive inputs generated during surgery from sensitizing central neurons and, therefore, may reduce post-operative pain. But, preemptive analgesia has been shown to decrease postinjury pain in animals, studies in human have provided controversial results. We studied whether intravenous morphine infusion before induction could affect post-operative pain and analgesic demands, when compared with intravenous morphine infusion after the closure of the peritoneum.

Method: Female patients scheduled for total abdominal hysterectomy were randomly assigned to one of two groups of prospectively studied in a double-blind manner. Group I (n=23) and II (n=20) received intravenous morphine (0.1 mg/kg) before induction of anesthesia and after the closure of the peritoneum, respectively. Either group had continuous infusion of morphine (1.5 mg/hr) immediately after i.v. bolus morphine. Postoperative pain relief was provided with i.v. morphine from a PCA system (Medex Walkmed®). Postoperative visual analogue pain scores (VAS), analgesics requirements and side effects were examined and compared between groups for 2 postoperative days.

Results: VAS were significantly less in group I (3.3 ± 0.4) than in group II (5.3 ± 0.5) 2hrs after surgery ($p < 0.01$). Patient-controlled morphine cumulative consumption in group I was significantly less than in group II for 24hours (21.9 mg vs 35.3 mg) and 48hours (37.4 mg vs 55.0 mg) after operation ($p<0.01$).

Conclusions: Preemptive analgesia with intravenous morphine reduces postoperative pain and analgesic requirements. Lower postoperative analgesic requirements in preemptive analgesic group indicate that intravenous morphine prevents development of injury-induced peripheral or central sensitization. **(Korean J Anesthesiol 1996; 30: 479~486)**

Key Words: Analgesia: preemptive. Analgesics: intravenous; morphine. Pain: postoperative.

논문접수일 : 1996년 2월 28일
*이 논문은 1995년도 연세대학교 의과대학 연구강사 일반과제 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

술후 통증은 교감신경계 항진, 호흡기계 억제, 소화기계 및 비뇨기계 억제와 호르몬 변화 등 여러 가지 생리적 영향[1-3]을 나타내므로 환자의 고통 완화 목적 이외에도 정상적인 생리 기능의 회복을 촉진시키기 위해서 적절한 통증 치료가 요구된다. 적절한 술후 통증 관리는 합병증을 감소시켜 술후 사망률과 유병율을 낮추고 조기 퇴원을 가능케 한다[4-6]. 이와 같은 이유로 술후 통증은 수술 후 당연히 겪어야 하는 증상이 아니고 적절한 치료를 통해 조절되어야 할 증상으로 받아들여지게 되었다. 술후 통증 관리에 대한 새로운 관심과 요구로 다양한 통증 관리 방법의 개발과 급성 통증의 발생기전과 경로를 밝히기 위한 많은 연구가 행해졌다. 수술 등의 조직 손상은 신경 말단부의 침해수용체를 감작시키고 척수 후각의 흥분성을 증가시켜 술후 통증 과민 상태를 야기하며[7-10], 수술 등의 자극이 발생하기 전에 미리 적절한 약제를 투여함으로써 이와 같은 통증 과민 상태의 발생을 예방할 수 있으리라 기대된다[7,11,12]. 이와 같은 Preemptive analgesia(선제무통법)의 이론은 과거의 통증 완화를 위한 증상적인 치료 방법들과는 달리, 통증의 발생 기전을 차단하는 방법에 대한 관심을 유도하였으며, 임상적 연구를 통한 검증을 필요로 하게 되었다.

본 저자 등은 수술 전부터 정맥로로 투여한 모르핀이 조직 손상에 의한 통증의 말초나 중추신경계의 감작을 예방하는 효과가 있는지 알아보고자 다음과 같은 임상 연구를 하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1995년 2월부터 1995년 10월까지 신촌 세브란스 병원에서 전자궁적출술이 계획된 환자 (미국 마취과학회 분류법에 따른 1, 2군)를 대상으로 하여 환자와 보호자에게 설명 후 서면 동의를 얻었으며, 임의로 두군을 나누었다. 76세이상, 몸무게 100 kg이상과 관상동맥 질환, 울혈성 심부전증, 심판막질환, 신, 간 질환이나 정신과적 질환이 있는 환자는 제외하였다.

2) 전신 마취 수기

전 처치는 glycopyrrolate 0.2 mg을 술전 1~2시간에 근주하였으며, 신경안정제나 마약은 투여하지 않았다. 산소 마스크 하에서 환자는 thiopental sodium 3~5 mg/kg과 succinylcholine chloride 1~1.5 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 시행하였으며, O_2-N_2O-Enflurane-Pancuronium으로 마취를 유지하였다. 수술 종료시 pyridostigmine 10 mg-glycopyrrolate 0.2 mg을 투여하여 근이완 효과를 길항하여 기관내 튜브를 발관한 후 회복실로 이송하였다.

3) 수술실에서 회복실까지의 진통제 투여

양군은 모두 morphine chloride (모르핀®, 제일 제약)을 1 mg/ml로 희석 (모르핀 70 mg을 생리식염수 63 ml에 혼합)하여 PCA pump (Medex Walkmed®)에 연결하였다. 1군은 마취 유도 직전에 모르핀을 kg당 0.1 mg을 bolus로 정주하고 pump를 이용하여 수술이 끝날 때까지 지속적으로 1.5 mg/시간의 속도로 정주 하였다. 2군은 복막 봉합 후 모르핀을 0.1 mg/kg을 정주하고 수술이 끝날 때까지 1.5 mg/시간의 모르핀을 지속적으로 정맥 투여하였다

4) 회복실 도착에서 48시간까지의 통증 관리

양군은 모두 회복실에서부터 pump를 통해 시간당 모르핀 0.5 mg을 지속 주입하였으며, bolus dose 1.5 mg과 lock-out time 10분으로 환자가 필요시마다 통증 자가조절장치 PCA module을 눌러 모르핀을 추가로 투여 받도록 하였다. 통증 자가조절장치 module을 환자가 스스로 누를 수 있을 때까지는 10분마다 환자에게 통증 완화를 위해 진통제 투여가 필요한지를 물어 관찰자가 투여하였다.

모르핀 투여량과 통증의 정도를 수술 후 2, 4, 6, 9, 12, 24, 36시간과 48시간에 측정하였으며, 통증의 정도는 Visual Analogue Scale (VAS)을 이용하여 측정하였고, 휴식 시와 운동이나 큰기침 시의 통증을 각기 측정하였다. 이외 구역, 구토, 요저류, 소양증, 진정 정도와 호흡 억제 등의 부작용 발생 유무와 치료를 기록하였으며, 술후 48시간에 PCA pump를 제거하였으며, 이때 환자의 만족도를 매우만족, 만

족, 보통, 불만족으로 나누어 기록하였다.

5) 통 계

두 군간의 demographic and clinical data는 Mann-Whitney U-test (nonparametric variables)와 unpaired, two-tailed t tests (parametric variables)를 이용하였다.

모르핀의 투여량과 통증의 정도는 unpaired, two-tailed t tests를 이용하였으며, 부작용의 발생 유무와 환자의 만족도는 Mann- Whitney U-test를 이용하였다.

p-value 0.05이하일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 환자의 특성

양군의 특성은 Table 1과 같으며, 이들 사이에 연령, 신장, 체중의 차이는 없었다. 평균 수술 시간은 1군은 107.5분, 2군은 95.3분으로 1군이 다소 길었으나 통계학적 유의성은 없었다. 또한 피부 절개 방법에 있어서도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

2) VAS

양군간의 통증 정도에 있어서는 수술 후 2시간에 휴식시 통증은 1군에서 평균 VAS 3.3±0.4 (mean±SEM)점, 2군에서 평균 VAS 5.3±0.5점으로 1군에서 통계학적으로 유의하게 그 점수가 낮았다. 또한 운동이나 큰기침시 통증에 있어서도 1군에서는 평균 5.3±0.5점, 2군에서는 평균 7.2±0.4점으로 1군에서 유의하게 낮았다. 이외 술후 48시간까지의 통증 정도는 전체적으로 1군에서 낮은 듯하였으나 통계학적인 유의성은 없었다(Fig. 1).

3) 모르핀 투여량

수술 시간이나 절개 방법과 술후 진통제 요구량간에는 상호 연관성이 없었다. 양군간의 술후 진통제 요구량은 술후 0~2시간, 2~4시간, 4~6시간과 12~24시간 사이의 모르핀 투여량에 있어서 통계적으로 유의하게 적었고, 특히 술후 2시간에는 1군에서 통증의 정도와 모르핀 투여량이 모두 통계적으로 유의하게 낮았다(Fig. 2). 또한 모르핀 누적 투여 량의 비교에 있어서는 수술중 투여한 모르핀의 양이 1군에서 9.2±0.4 mg, 2군에서 6.4±0.2 mg으로 통계적으로 유의하게 많았으나, 술후 12시간, 24시간과 48시간까지의 누적 투여량에 있어서는 1군에서 통계적으로 유의하게 적었다(Fig. 3). 이때, 수술중 투

Table 1. Patients' Characteristics

Variable	Group	
	I	II
No. of patient (Midline / Pfannel)	(11 / 12)	(6 / 14)
Age (yr)	44.5±1.0	44.0±1.6
Height (cm)	157.0±1.2	158.8±1.1
Body Weight (kg)	60.4±1.5	57.3±1.6
Duration of surgery (min)	107.5±4.5	95.3±4.9

Group I and II received intravenous bolus morphine before induction of anesthesia and after the closure of the peritoneum, respectively. Morphine was infused continuously immediately after IV bolus morphine. The values are mean±SEM.

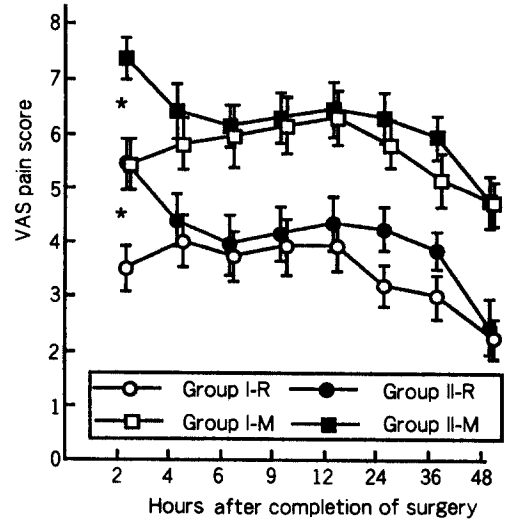

Fig. 1. Visuasl analogue pain scores (VAS) for group I and II (mean±SEM). R: VAS at resting state. M: VAS on movement. * p<0.01.

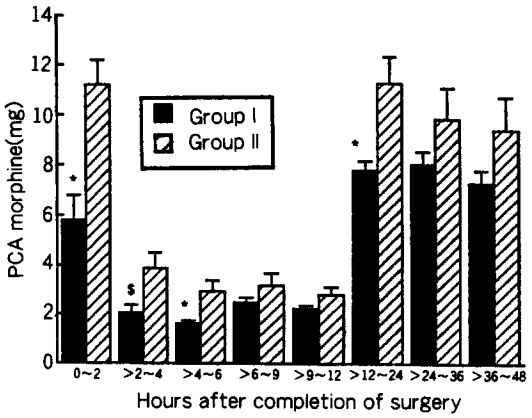

Fig. 2. Postoperative PCA morphine consumption at each time interval for group I and II (mean±SEM). * p<0.01, $ p<0.05.

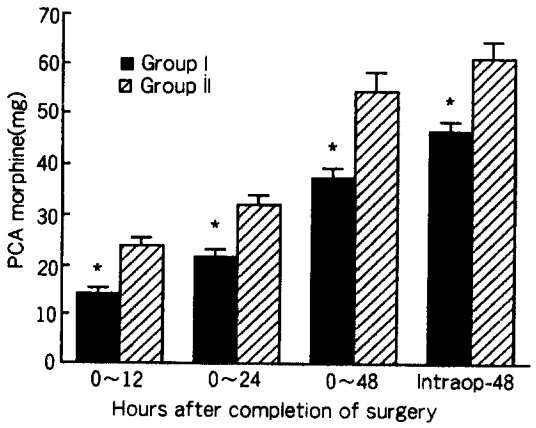

Fig. 3. Postoperative PCA morphine cummulative consumption for group I and II (mean±SEM). Intra-48: morphine consumption during operation and until 48 hours after operation. * p<0.01.

여한 모르핀의 양을 합하여 술후 6시간까지의 총모르핀 누적 투여량은 1군 18.6 mg±1.2 mg, 2군 24.4 mg±1.3 mg으로 1군에서 통계적으로 유의하게 적었으며(p<0.01), 수술중 투여한 모르핀의 양을 합하여 술후 24시간과 48시간까지의 총 모르핀 누적 투여량을 비교할 때 역시 24시간에 1군 31.1±1.5 mg, 2군 41.7±1.6 mg, 48시간에 1군 46.6±2.0 mg, 2군 61.0±3.6 mg으로 1군이 2군에 비해 통계적으로 유의하게 그 투여량이 적었다(Fig. 3).

4) 부작용

부작용의 발생 빈도는 Table 2와 같다. 양군 모두에서 호흡 억제는 발생하지 않았으며, 구역/구토는 1군에서 7예(30%), 2군에서 10예(50%)로 평균 40%의 환자에서 발생하였으며, 2군의 2예에서는 metoclopromide를 2차례 투여한 후에도 지속적인 증상이 있었으며, 15예는 1~2회의 metoclopromide투여로 증세의 소실이 있었다. 그러나, 양군간에 상기 증상의 발생 빈도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 요저류는 1군에서 26%, 2군에서 30%의 환자에서 발생하였으며, 이중 Foley 카테터를 재 삽입한 경우는 1군에서 4예, 2군에서 3예 였으며 통계학적인 차이는 없었다. 현기증은 1군에서 1예(4%) 2군에서 3예(15%)의 환자에서 발생하였으며, 소양증은 1군에서 1예(4%) 2군에서 4예(20%) 발생하였으나, 역시 양군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

Table 2. Side Effects

	Group	
	I	II
Nausea/Vomiting	7 (30)	10 (50)
Urinary retension	6 (26)	6 (30)
Dizziness	1 (4)	3 (15)
Pruritus	1 (4)	4 (20)

Numbers of cases (%).

5) 자가 투여 시기 및 만족도

양군에서 시간당 0.5 mg의 모르핀의 지속적 주입 이외에 PCA pump를 이용하여 처음 자가 투여를 받은 시간은 1군에서 306.5±145.6분, 2군에서 4.5±1.7분으로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 특히 회복실 도착 즉시 진통제의 추가 투여를 받은 환자는 1군에서 8명 2군에서는 14명이었으며, 2군의 경우는 전 예가 20분 이내에 추가 투여를 받았다. 환자의 만족도는 PCA pump를 제거 당시 기록을 하지 않았던 3예(1군 2예, 2군 1예)를 제외하였으며, 나머지 환자중 1군에서는 크게 만족 혹은 만족이 100%

Table 3. Grading of Patients' Satisfaction for Analgesic Effect

Patient's expression	Group	
	I	II
Very satisfied	9	5
Satisfied	12	11
Undeterminded	0	3
Unsatisfied	0	0

Numbers of patients.

였으며, 2군에서는 크게 만족 혹은 만족이 85%였고, 보통이 15%였으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었고 양군 모두에서 불만족은 없었다(Table 3).

고 찰

최근의 많은 연구들[7,8,10,11]은 자극에 대한 말초 혹은 중추신경계의 반응은 고정된 것이 아니라 역동적임을 보고하였다. 수술 등의 조작에 의한 말초 조직 손상은 화학적 mediators를 분비하여 말초 침해수용체를 감작시키고, 지속적인 말초 침해수용체의 흥분 전달은 중추에서 이차 전령 물질들과 유전자 표현을 변화시킴으로써 술후 지속적 통증 과민 상태를 야기한다. 중추에서의 이같은 변화는 A-δ & C-fibers에 의해 척수 후각세포에서 형성된 slow synaptic potentials에 의하며, 손상된 조직에서의 저강도-반복적 침해수용체 전도에 의해 이같은 slow synaptic potentials이 축적됨으로써 척수 후각 신경세포의 탈분극은 점점 증가되어지고 오랜 시간 지속되어지게 된다. 수술 후 통증 과민 상태는 Tachykinins 수용체에 substance P나 neurokinin A등이 결합되어 일어나기도 하나 주로 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체에 glutamate같은 흥분성 아미노산이 작용하여 세포 내의 이차 전령 물질을 증가시킴으로써 야기된다[7,11].

이와 같은 통증의 기전에 근거하여 자극에 의한 말초 혹은 중추신경계의 감작이 발생하기 전부터 예방적으로 통증 경로를 차단하면 보다 양질의 통증 관리를 행할 수 있으리라 기대하게 되었다. 이것이 이론바 preemptive analgesia이다.

많은 실험[13~15]에서 NMDA 수용체 길항제를 투여하여 중추신경계의 감작을 막을 수 있었다. Woolf와 Thompson등[13]은 흰쥐에서 NMDA길항제인 MK-801과 D-CPP를 자극 전 투여하여 조직 손상 후의 통증 과민을 예방하였다고 보고하였고, Tverskoy등[14]은 전자궁적출술을 시행 받은 환자에서 NMDA길항제인 ketamine을 술전 투여하여 술후 진통제 요구량을 0~3시간 사이에서 감소시켰으며, 통증 역치를 증가시켰다고 보고하였다. 그러나, 이 길항제는 임상적으로 ketamine 뿐인데 사람에서 정신적인 부작용을 나타내므로 아직 그 임상 적용에 있어서는 더 많은 연구가 필요하겠다[16]. 따라서, 수술 자극 전에 국소적, 전신적 혹은 척수강내로 비스테로이드 소염진통제[17,18]나 국소마취제[19,20] 혹은 아편양제제[21]를 투여하는 등 다양한 방법들이 말초나 중추의 감작을 예방하는지에 대한 연구가 진행되었다.

Dickenson등[22]은 포르말린 자극 전 투여한 척수강내 opioid는 포르말린 자극 후 투여한 모르핀 보다 C-fiber반응을 70%이상 더 억제하였다고 보고하였으며, Yaksh등[23]에 의하면 흰쥐 피하에 포르말린을 투여하기 전에 척수강내로 모르핀을 투여하여 포르말린 투여에 의한 통증 과민 반응을 예방할 수 있었다고 보고하였다. 임상에서 Katz등[24]은 수술 자극전 경막외강으로 fentanyl 4 μg/kg을 투여한 경우가 수술 자극 15분후 경막외강으로 동량의 fentanyl을 투여한 군에 비해 술후 진통제의 요구량을 감소시켰다고 보고하였다. 따라서, 척수강내로 투여한 마약성 진통제는 동물이나 임상 실험을 통해 중추적 감작을 예방하는데 효과적이며, 술후 통증 과민 상태를 예방한다고 생각되어진다. 또한 Tolle등[25]은 흰쥐에서 자극 전에 모르핀을 체중당 5 mg이나 7.5 mg 혹은 10 mg을 정주 함으로써 척수 내에서의 유전자 표현 발생을 70% 감소 시켰다고 보고하였다. 그러나, 대부분의 동물실험의 결과와는 달리 수술 자극 전 전신적으로 투여한 마약성 진통제가 말초 혹은 중추성 과흥분을 예방할 수 있는지, 즉 전신적으로 투여한 마약성 진통제가 술후 통증 과민 상태의 발생을 예방하는지에 대한 임상 연구는 아직 그 논란의 여지가 많다[14,26~28]. Tverskoy[14]등은 전자궁적출술을 시행 받은 환자에서 fentanyl을 투여하여 술후 통

증 과민 상태를 예방하였다고 보고하였으며, McQuay[26]등은 정형외과 수술을 받은 환자에서 마약성 진통제의 전 처치가 술후 첫 진통제 투여 시기를 지연시켰다고 보고하였다. 또한, Woolf등[27]은 수술 시작 전 모르핀 10 mg을 정맥로로 투여하여, 술후 24시간 동안의 술후 진통제 요구 량을 감소시켰으며, 이차적 통증 과민을 예방하였다고 보고하였다. 그러나, Campbell[28]등은 마약성 진통제를 술전과 술후에 투여한 군간에 술후 통증의 정도와 진통제 요구량에 있어서 차이가 없었다고 보고하였으며, Wilson등[29] 역시 전자궁적출술을 시행 받는 환자에서 alfentanil을 수술 자극 전과 자극 후에 투여한 군간에 술후 진통제의 요구량에 있어서 차이가 없었음을 보고하였다. 따라서 마약성 진통제의 종류, 용량 또는 투여 방법과 시기에 따라 술후 통증 치료 효과는 차이가 많은 것으로 생각된다.

수술에 의한 조직 손상은 피부 절개부터 봉합까지의 수술전과정에서 지속적으로 발생한다. 따라서, 특히 정맥로로 투여한 마약성 진통제가 말초 혹은 중추 감작을 예방하여 술후 통증 과민 상태를 예방하는데 효과적인지를 비교하기 위해서는 본 연구에서와 같이 전신적으로 투여한 마약성진통제의 진통효과가 수술 자극 전에 발현되어야 하며, 수술 자극이 지속되는 동안 적절한 진통 작용을 나타낼 수 있는 방법을 선택하여야 하겠다. 다른 임상 연구에 있어서 특히 전신적으로 투여한 모르핀이 술후 통증 과민 상태를 예방하는가에 대해 논란의 여지가 많았던 이유는 그 용량이나 투여방법 등이 수술 전 과정 동안의 자극을 모두 차단할 수 없었기 때문이다.

이와같은 근거로 본 연구에서는 수술 중의 자극을 완전 차단시키기 위한 방법으로 kg당 0.1 mg의 모르핀을 정맥 투여하여 적절한 모르핀의 혈중농도에 빠르게 도달하고자 시도하였으며, 모르핀의 작용시간을 고려하여 약 100분간의 수술 자극을 지속적으로 차단하기 위해 시간당 1.5 mg의 모르핀을 지속 주입하는 방법을 선택하였다.

그 결과, 마취 유도 10분전 모르핀을 정맥 투여한 군에서 복막 봉합 직후 모르핀을 투여한 군에 비해 술후 통증의 정도와 진통제요구량을 통계학적으로 유의하게 감소시킬 수 있었다.

모르핀은 척수 후각의 접합전 신경세포에서의 신경 전달 물질의 분비를 감소시키며, 접합후 신경세포를 과분극시킨다[30]. Wilson[29]등은 수술 등의 자극에 의한 중추신경계의 역동적인 변화는 주로 척수에서 발생하므로 마약 진통제를 예방 목적으로 투여하는 경우 대량이 필요할 것이라고 추정하였다. 그러나, 본 연구에서 보인 전신적 모르핀에 의한 술후통증의 예방 효과는 Wilson[29]등의 주장과는 달리 척수에서의 중추 감작을 억제할 뿐 아니라, 말초 감작억제와도 연관이 있으리라 생각된다. 이는 본 연구의 경우 정맥로로 투여한 모르핀의 양이 척수에서 그 작용을 나타내기에는 적은 용량이었음에도 불구하고 술후 진통제 요구량을 유의하게 감소시킬 수 있었기 때문이다. 최근의 연구들[31~33]은 모르핀을 손상된 말초 조직에 투여함으로써 통증의 정도와 진통제 요구량을 감소시킬 수 있었음을 보고하였다. Stein등[31]은 조직 손상 후 말초 opioid 수용체에 결합한 opioid는 침해수용체의 흥분성을 억제시키며, 말초나 중추에서의 흥분성 신경 전도 물질인 substance P의 분비를 감소시켜 통증을 감소시킨다고 설명했다. 또한 Heine등[32] 역시 관절경하 슬 관절 수술 후 1 mg의 모르핀을 슬 관절강내 투여하여 술후 통증의 정도와 진통제 요구 량을 감소시켰다고 보고하였다. Stein등[33]은 또한 관절강내 모르핀과 naloxone을 같이 투여하여 모르핀 투여에 의한 통증 감소를 길항하였다고 보고하였으며, 이는 관절강내 투여한 모르핀의 작용은 주로 말초 opioid수용체를 통하여 진통 작용을 보이기 때문이라고 주장하였다. 따라서 본 저자는 정맥로로 투여한 모르핀은 말초의 opioid 수용체에 결합하여 말초의 침해수용체의 감작을 예방함으로써 술후 통증을 감소시키는데 일부 역할을 했으리라 생각한다.

본 연구에서는 모르핀의 혈중농도를 측정하지는 않았으나, 양군 모두에서 심각한 부작용이 없었으며 비슷하거나 보다 적은 부작용 빈도와 48시간 동안 누적투여량의 차이를 볼 때 모르핀의 자극전 투여가 모르핀의 요구량을 감소시켜 결과적으로 더 낮은 혈중농도에서도 효과적인 술후 제통효과를 나타내었다고 생각한다.

결론적으로 정맥로로 0.1 mg/kg의 bolus 모르핀과 시간당 모르핀 1.5 mg을 투여하여 말초 혹은 중추

감작을 예방함으로써 술후 진통제의 요구 량을 감소시킬 수 있으리라 생각하며, 모르핀 정주에 의한 방법으로 술후 통증 과민 상태를 예방하기 위해서는 본 연구에서 투여한 용량 이상이 효과적이라 생각한다. 이와 같은 모르핀의 정맥 투여에 의한 술후 통증의 감소는 그 수기가 간단하므로 앞으로의 술후 통증 관리에 있어서 많은 응용이 있으리라 기대하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Woods JH, Erickson LW, Concon RE, Schulte WJ, Sillin LF: Postoperative ileus: a colonic problem? Surgery 1978; 84: 527-33.
2. Cousins MJ: Acute pain and the injury response immediate and prolonged effects. Reg Anesth 1989; 14: 162-79.
3. Weissman C: The metabolic response to stress; An review and update. Anesthesiology 1990; 73: 308-27.
4. Thorn T, Wattwil M: Effects on gastric emptying of thoracic epidural analgesia with morphine or bupivacaine. Anesth Analg 1988; 67: 687-94.
5. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Johnson TB: Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. Anesthesiology 1987; 66: 729-36.
6. 지대림, 소은희, 견일수: 수술후 통증관리 방법에 따른 심박수, 혈압, 맥압승치 및 시각적 아날로그 눈금의 비교. 대한마취과학회지 1995; 28: 842-8.
7. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993; 77: 362-79.
8. 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.
9. Simone DA, Sorkin LS, Oh U, Chung JM, Owens C, Lamotte RH: Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalmic tract neurons. J Neurophysiol 1991; 66: 228-46.
10. Hylden JLK, Nabim RL, Traub RJ, Dubner R: Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rsts with unilateral adjuvant-induced inflammation: the contribution of dorsal horn mechanisms. Pain 1989; 37: 279-83.
11. MaQuay HJ, Dickenson AH: Implications of nervous system plasticity for pain management. Anesthesia 1990; 45: 101-2.
12. Wall PD: The prevention of post-operative pain. Pain 1988; 33: 289-90.
13. Woolf CJ, Thompson SWN: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain 1991; 44: 293-9.
14. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. Anesth Analg 1994; 78: 205-9.
15. Mauset A, Skoglund LA, Hustveit O, Ø ye I: Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. Pain 1989; 36: 37-41.
16. Eide PK, Stubhaug A, Ø ye I, Breivik H: Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. Pain 1995; 61: 221-8.
17. 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.
18. Campbell WI, Kendrick R: Intravenous diclofenac socium. Does its administration before operation suppress postoperative pain? Anaesthesia 1990; 45: 763-6.
19. 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.
20. Ejlersen E, Anderson HB, Eliasen K, Mogensen T: A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. Anesth Analg 1992; 74: 495-8.
21. Woolf CJ, Wall PD: Morphine sensitive and morphine insensitive actions of C-fiber input on the rat spinal cord. Neurosc Lett 1986; 221-5.
22. Dickenson AH, Sullivan AF: Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: Differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. Pain 1987; 30: 349-60.
23. Abram SE, Yaksh TL: Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. The role of preemptive suppression of afferent transmission. Anesthesiology. 1993; 78(4): 713-21.
24. Katz J, Kavanagh Bp, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M: Preemptive analgesia:

Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. Anesthesiology. 1992; 77: 439-46.
25. Tolle TR, Schadrack J, Castro-Lopes JM, Evan G, Roques BP, Zieglgnsberger W: Effects of kelatorphan and morphine before and after noxious stimulation on immediate-early gene expression in rat spinal cord neurons. Pain 1994; 56(1): 103-12.
26. MaQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Post-operative orthopaedic pain: the effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. Pain 1988; 33: 291-5.
27. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ: Preoperative morphine preempts postoperative pain. Lancet. 1993; 342: 73-5.
28. Campbell WI: Analgesic side effects and minor surgery; which analgesic for minor and day-case surgery? Br J Anesth 1990; 64: 617-20.
29. Wilson RJ, Leith S, Jackson IJB, Hunter D: Preemptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. Anesthesia 1994; 49(7): 591-3.
30. Dickenson AH: Mechamisms of the analgesia actions of opiates and opioids. British Medical Bulletin 1991; 47: 690-702.
31. Stein C: Peripheral mechanisms of opioid analgesia. Anesthesia and Analgesia 1993; 76: 182-91.
32. Heine MF, Tillet ED, Tsueda K, Loyd GE, Schroeder JA, Vogel RL: Intraarticular morphine after with knee operation. Br J of Anesthe 1994; 73: 413-5.
33. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassodridis A, Lehrberger K, Hertz A: Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic knee surgery. New England Journal of Medicine 1991; 325: 1123-6.