흰쥐에서 술전 척수강내 국소마취제 투여가 술후 통증반응에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

장 연 · 박수석 · 지승은 · 조은정
송호경 · 문동언 · 민진혜 · 박종민

- Abstract -

Effects of Preemptive Intrathecal Bupivacaine on Postoperative Pain in Rats

Yeon Jang, M.D., Soo Seog Park, M.D., Seung Eun Jee, M.D., Eun Chung Cho, M.D.
Ho Kyung Song, M.D., Dong Eon Moon, M.D., Jin Hye Min, M.D.
and Chong Min Park, M.D.

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

Background: Preemptive analgesia is an antinociceptive treatment that prevents the development of central sensitization which contributes to the post-injury pain hypersensitivity. But controversies exist over the effectiveness and clinical value of preemptive analgesia. The aim of this study is to evaluate the preemptive effect of intrathecal bupivacaine on incisional pain in rats.

Methods: Thirty male rats were divided into 3 groups, saline-treated control group (n=10), post-treatment group (n=10), and pre-treatment group (n=10) according to the time which intrathecal administration of bupivacaine was done. To evaluate postoperative mechanical hyperalgesia in injured feet, withdrawal frequency and withdrawal thresholds were measured by von Frey filaments at 30 min, 1 hr, 2 hrs, 3 hrs, 1 day, 3 days and 7 days after incision.

Results: In control group, the withdrawal frequency increased from $0 \pm 0\%$ before incision to $98.0 \pm 1.3\%$ after the foot incision and the responses gradually declined during the postoperative 7 days to $52.0 \pm 4.7\%$. The median withdrawal threshold decreased from 148.43 mN before incision to 0.05 mN after foot incision and gradually increased during the postoperative 7 days to 6.79 mN. The post-treatment group showed no significant differences in the withdrawal frequency and withdrawal thresholds when compared with control group at post-operative 1 hour and thereafter ($P < 0.05$). The pre-treatment group showed significantly lower withdrawal frequency and significantly higher withdrawal threshold compared with control group at postoperative 30 min and thereafter ($P < 0.05$), and significantly lower withdrawal frequency and higher withdrawal threshold compared with post-treatment group at postoperative 2 hours and thereafter ($P < 0.05$).

Conclusions: We conclude that intrathecal bupivacaine administered before incision reduces post-operative delayed hyperalgesia in incisional pain model, and it may result from preventing the development of injury-induced central sensitization. (Korean J Anesthesiol 1999; 36: 1051~1058)

Key Words: Analgesia: preemptive. Analgesics: intrathecal; bupivacaine. Pain: incisional; postoperative.

논문접수일 : 1999년 3월 12일

책임저자 : 장 연, 인천시 부평구 부평 6동 665번지, 성모자애병원, 우편번호: 403-720

Tel: 032-510-5518 Fax: 032-518-2718, E-mail: kitejang@netsgo.com

석사학위논문임.

서 론

수술 조작이나 외상으로 인한 조직의 손상은 말초 신경 말단의 침해수용체(nociceptor)를 자극할 뿐만 아니라 척수신경원의 흥분성을 증가시켜 신경원의 감각 수용역이 넓어지고 반응기간이 증가하며 반응 역치가 감소하는 등의 중추신경계의 변화 즉, 중추 감각(central sensitization)을 일으키고 이는 통각과민 현상(pain hypersensitivity)의 원인이 된다.¹⁾

근래에 통증의 기전에 관한 이해가 증가하면서 이러한 중추감각의 예방에 관심이 집중되고 있는데 선행진통 혹은 예방적 제통(preemptive analgesia)이란 조직의 손상으로 인한 침해자극이 가해지기 전에 진통제를 투여하여 중추감각을 예방하는 제통법으로 자극이 가해지고 통증이 발생한 후 진통제를 투여하는 기존의 고식적인 제통방법 보다 효과적으로 통증을 제거할 뿐 아니라 통증에 수반되는 부작용을 막고 통증이 장기화되는 것을 방지할 수 있다는 개념이다.^{2,3)}

예방적 제통에 관한 초기의 임상 연구보고^{4,5)} 이후 다양한 연구들에서⁶⁻⁹⁾ 예방적 제통법이 조직손상 후 시작한 제통법보다 효과적이라고 보고되었으나 고식적인 제통방법과 차이가 없다는¹⁰⁻¹⁴⁾ 상반된 결과도 보고되고 있어 아직 예방적 제통의 효과에 대한 의견이 일치하지 않고 있다.

예방적 제통의 연구를 위한 통증모델로는 formalin을 피하나 관절에 주입하여 특이한 통증양상을 관찰하거나¹⁵⁻¹⁸⁾ carrageenan 같은 화학물질을 이용하는 방법 등^{13,14,19)} 현재까지 염증성 통증모델이 많이 이용되어 왔으나 이들은 절개로 인한 조직 손상에 비하여 자극의 종류와 통증 기간이 달라 수술 후 통증을 평가하는 적절한 동물모델이 되지 못하였다. 따라서 이러한 동물모델을 사용한 연구 결과를 임상에서 수술후 통증관리에 적용하는데 많은 제한점이 있다.²⁰⁾

최근 Brennan등은²¹⁾ 쥐의 발바닥을 절개한 절개통증모델(incisional pain model)을 개발하였는데 이 모델에서 절개후 통증의 양상과 시간에 따른 경과 등이 임상에서 관찰되는 수술 통증과 유사한 것으로 보고되고 있다.

그러므로 저자는 흰쥐의 절개통증모델을 이용하여 척수강내로 국소마취제를 절개 전에 투여한 경우와 절개 후에 투여한 경우의 통증행동을 비교함으로써

현재 논란이 되고 있는 예방적 제통법의 효과를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

실험 동물

체중 200~250 g 사이의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐 30마리를 대상으로 하였으며 실험 2주일 전부터 12시간 주기로 밤낮을 바꾸어 일정 고형 사료와 물을 주고 사육한 뒤 실험하였다.

척수강내 카테터 삽입

흰쥐를 2.0% halothane(일성 할로탄, 일성신약, 대한민국) 흡입 마취하에 특별히 고안된 수술대 위에서 복와위 경추 굴곡 상태로 고정하고 후두부의 털을 제거한 뒤 알코올로 소독하였다. 후두부 중앙의 용기로부터 아래로 2 cm 가량 절개선을 넣고 양측으로 근육을 박리하여 후두골 기저부와 제 1경추 사이의 환추후두막(atlanto-occipital membrane)을 노출시켰다. 11번 수술용 칼의 끝 부분으로 막을 조심스럽게 절개한 뒤 뇌척수액의 유출을 확인하고 폴리에틸렌 카테터(PE-10, Becton Dickinson co., U.S.A.)를 7.5 cm 가량 미측으로 밀어 넣은 후 지혈하고 절개 부위는 층별로 봉합하여 카테터를 후두부에 고정하였다.

카테터를 통하여 2.0% lidocaine(대한 염산리도카인, 대한약품, 대한민국) 20 μ l를 주입하고 카테터의 끝은 철사로 막은 뒤 흡입마취로부터 회복시키고 7일 후에 마비 등 신경학적 이상소견이나 감염의 징후가 보이지 않는 쥐를 선택하여 lidocaine에 의해 뚜렷한 감각 및 운동마비를 나타내었던 쪽 발바닥에 절개술을 시행하였다.

절개통증모델 제작

11번 수술용 칼로 발뒤꿈치의 끝 부분으로부터 0.5 cm 되는 곳에서 시작하여 종축으로 1 cm 가량 피부와 근육을 절개하고 근육(plantaris muscle)을 노출시킨 뒤 그 기시부와 정지부를 남기고 근 섬유 방향을 따라 절개선을 넣고 5-0 나일론 실로 피부와 근육을 두 번 봉합하였다.

실험군 및 대조군

실험동물을 무작위로 대조군(n=10)과 실험군(n=20)

으로 나누고 실험군은 다시 후 투약군($n=10$)과 전 투약군($n=10$)으로 분류하여 대조군에서는 절개 5분 전과 절개술 종료 5분 후에 척수강내로 생리식염수를 주입하고 후 투약군은 절개술 5분 전에 생리식염수를, 절개술 종료 5분 후에 0.5% bupivacaine을 주입하였으며 전 투약군의 경우 절개 5분 전에 0.5% bupivacaine을, 절개술 종료 5분 후에 생리식염수를 주입하였다. 모든 군에서 bupivacaine 이나 생리식염수의 주입 용적은 25 μ l로 하고 이를 밀어 넣기 위하여 생리식염수 10 μ l를 추가로 주입하였으며 두 번째 약제 투여 후 5분에 흡입마취를 종료하였다.

불확실한 척추마취로 인한 오류를 방지하기 위하여 두 실험군에서는 bupivacaine을 투여하고 5분 후에 절개한 쪽 발바닥을 유구핀셋(teeth forceps)으로 자극하여 회피반사가 없음을 확인하였다.

통증 행동의 관찰

절개 부위에 가한 기계적 자극에 대한 회피반응의 빈도와 반응역치를 절개술 직전과 술후 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 1일, 3일 및 7일에 각각 측정하였으며 관찰이 끝난 동물은 sodium thiopental(치오닐, 중외제약, 대한민국) 50 mg/kg 이상을 복강 내로 주입하여 죽게 하였다.

기계적 자극에 대한 회피반응의 빈도: 발바닥 절개가 끝나고 흡입마취를 중지한 흰쥐는 수 분 이내에 전신마취로부터 회복되었으며 이때 그물눈 크기가 2×2 mm인 철망 실험대 위에 설치된 투명한 아크릴 상자($8 \times 8 \times 18$ cm)에 옮기고 절개술 후 30분부터 53.89 mN의 힘이 가해지도록 제작된 von Frey filament (18011 Semmes-Weinstein filament, Stoelting Co., U.S.A.)를 사용하여 절개된 발바닥의 일정 부위(절개선 기시부의 내측이나 외측 중 반응이 가장 심한 부위)를 30초 간격으로 자극하였다. 10회의 자극에 대하여 발을 들거나, 핥거나, 털거나 도망가는 현상을 양성으로 간주하여 회피반응의 빈도를 백분율로 나타내었다((number of foot withdrawal/number of trial) $\times 100$).

기계적 자극에 대한 회피반응의 역치: 절개선 주변의 일정 부위를 von Frey filaments 중 가장 가는 것(0.05 mN)부터 148.43 mN 사이의 15개의 filaments를 사용하여 30초 간격으로 3회씩 자극하여 반응하기 시작하는 가장 가는 von Frey filament의 힘(mN)

을 측정하여 중앙값으로 나타내었다.

통계 분석

실험 결과 중 회피반응의 빈도는 $\text{mean} \pm \text{SE}$ 로 표시하고 각 군간의 반응의 차이는 ANOVA 후 Scheffe test로, 각 군 안에서 시간에 따른 반응의 차이는 repeated measure of ANOVA (Dunnett's test)로 분석하였다. 회피반응의 역치는 median 값으로 나타내고 대조군과의 반응의 차이는 비모수적 분석방법 중 Kruskal-Wallis와 Dunn's test를 이용하여 분석하였다.

통계적 유의성의 범위는 95% 신뢰구간($P < 0.05$)으로 하였다.

결 과

모든 실험 동물이 절개술 전에는 실험에 사용한 von Frey filaments에 의한 기계적 자극에 대하여 통증반응을 나타내지 않았고 절개술 후 각 군의 반응은 다음과 같았다.

기계적 자극에 대한 회피반응의 빈도(Fig. 1)

53.89 mN의 von Frey filament로 측정한 기계적 자극에 대한 회피반응 빈도는 대조군에서 술후 30분,

Fig. 1. Frequency of foot withdrawal response to mechanical stimuli. Mechanical stimuli were applied to the plantar surface near the incision line with von Frey filament of 53.89 mN. The results are expressed as $\text{mean} \pm \text{SE}$. *: $P < 0.05$ vs. control group by ANOVA and Scheffe's test. †: $P < 0.05$ vs. post-treatment group by ANOVA and Scheffe's test.

Fig. 2. Withdrawal thresholds to von Frey filaments before and after incision. Withdrawal thresholds were measured with a series of 15 von Frey filaments with logarithmically incremental stiffness (0.05 ~ 148.43 mN). The forces are in milli Newton (mN) and the withdrawal thresholds are on a log scale. The results in saline-treated control group (Fig. 2A), post-treatment group (Fig. 2B) and pre-treatment group (Fig. 2C) were expressed as medians (solid bold line) with 1st and 3rd quartiles (box), and 10th and 90th percentiles (vertical lines). *: $P < 0.05$ vs. control group by Kruskal-Wallis test and Dunn's for non-parametric analysis. †: $P < 0.05$ vs. post-treatment group by Kruskal-Wallis test and Dunn's for non-parametric analysis.

1시간, 2시간, 3시간, 1일, 3일 및 7일에 각각 98.0 ± 1.3 , 93.0 ± 2.1 , 88.0 ± 2.0 , 90.0 ± 2.1 , 82.0 ± 3.6 , 68.0 ± 4.7 및 52.0 ± 4.7 로 술 후 1일, 3일 및 7일에는 술 후 30분에 비하여 의미 있는 감소를 보였다($P < 0.05$).

후 투약군의 시간에 따른 반응빈도는 67.0 ± 9.7 , 83.0 ± 3.0 , 81.0 ± 4.1 , 84.0 ± 3.7 , 79.0 ± 3.5 , 67.0 ± 4.0 및 51.0 ± 2.8 로 술 후 30분에는 대조군과 전 투약군보다 낮은 반응빈도를 나타내었으나($P < 0.05$), 술 후 1시간부터 대조군과 유의한 차이가 없었다($P < 0.05$).

전 투약군은 술 후 30분에 76.0 ± 4.0 으로 후 투약군보다 높은 반응빈도를 보였으나 이후 75.0 ± 4.0 , 62.0 ± 5.7 , 56.0 ± 8.3 , 56.0 ± 4.0 , 37.0 ± 4.5 및 25.0 ± 5.4 로 꾸준히 감소하여 모든 시점에서 대조군보다 낮은 반응빈도를 보였고 술 후 2시간부터는 후 투약군에 비해서도 유의하게 낮은 반응빈도를 나타내었다($P < 0.05$).

기계적 자극에 대한 회피반응의 역치(mN) (Fig. 2A, 2B, 2C)

대조군의 회피반응 역치는 술 후 30분과 1시간에 0.05, 2시간과 3시간에 0.23, 1일, 3일, 7일에 각각 0.48, 3.99 및 6.79로 서서히 증가하였다(Fig. 2A).

후 투약군은 술 후 30분에 1.57로 대조군보다 현저하게 높은 값을 나타냈으나 1시간 이후 각 시점에서 0.23, 0.28, 0.23, 0.67, 1.57 및 11.79로 대조군과 유

한 차이는 나타나지 않았다($P < 0.05$)(Fig. 2B).

전 투약군은 술 후 30분에 0.67, 1시간에 0.48, 2시간과 3시간에 1.12, 1일에 6.79, 3일에 17.26, 7일에 53.89로 모든 측정값이 대조군보다 높게 나타났고 술 후 2시간부터는 후 투약군보다 유의하게 높게 나타났다($P < 0.05$)(Fig. 2C).

또한 대조군에서는 마취로부터 회복된 직후부터 술 후 3시간까지 자발적인 통증행동(발을 흔들거나 빠르게 들어올리거나 바닥을 치는 행동)을 나타내었고 이것은 수술 직후부터 1시간 사이에 가장 심하였으며 후 투약군의 경우 술 후 30분이 경과하면서 이와 같은 행동양상을 나타내어 역시 술 후 3시간까지 지속되었으나 전 투약군은 4마리만 자발적인 통증행동을 나타내었고 그 정도가 심하지 않았다.

고 찰

예방적 제통(preemptive analgesia)이란 조직의 손상이 있기 전에 진통제를 투여하여 구심성 침해자극이 척수에 도달하는 것을 막음으로써 술 후 통증을 증폭시키는 중추감작(central sensitization)을 사전에 방지하는 제통법으로 본 실험에서는 국소마취제로 척주마취를 하여 흰쥐의 절개통증(incisional pain)에 대한 예방적 제통의 효과를 관찰하였다.

조직의 손상을 동반하는 수술은 말초 수용기에 작용하여 말초감작(peripheral sensitization)을 일으키며 또한 척수신경원을 흥분시켜 중추감작을 일으킨다. 중추감작을 일으키는데 관여하는 신경 화학적 매개물질로는 substance P, somatostatin, neurokinin A, calcitonin gene related peptide (CGRP) 등의 c-fiber neuropeptide와 흥분성 아미노산인 L-glutamate, L-aspartate 등이 있으며 NMDA (n-methyl-D-aspartate) 수용체가 직접적으로 관여하는 것으로 알려져 있다. 수용체를 통한 칼슘의 세포내 유입 증가는 PKC (protein kinase C)의 생성을 촉진시켜 세포막 변성을 일으키고 c-Fos와 같은 protooncogenes의 발현을 유발하여 지속적인 통각과민현상에 기여한다.²²⁻²⁴⁾ 이와 같은 일련의 과정은 일단 촉발되면 더 이상의 구심성 침해자극이 없어도 진행되므로 미리 여러 가지 방법으로 척수신경으로의 자극전도를 차단하여 중추감작을 방지한다는 것이 예방적 제통의 이론이다.

예방적 제통의 방법으로는 국소마취제를 이용한 침윤, 신경차단, 경막외마취 및 척추마취로 구심성 자극이 중추신경에 도달하는 경로를 차단하는 방법, 아편양제제나 NMDA수용체 길항제를 이용하여 척수신경원의 흥분상태를 방지하는 방법, 비스테로이드성 항염증제를 사용하여 말초조직의 감작을 방지하는 방법 등이 있다.³⁾ 흡입마취의 경우 신경차단과 달리 유해자극의 전도를 차단할 수 없으므로 마약이나 국소마취제를 병용하지 않은 약한 흡입마취는 예방적 제통의 효과가 거의 없는 것으로 알려져 있다.²⁵⁻²⁷⁾

본 연구에 사용된 절개통증모델은 Brennan등이²¹⁾ 고안한 것으로 일차적으로 피부, 근육 및 말초신경의 손상에 따른 강력한 통증을 유발하고 이어서 손상된 조직의 염증반응으로 인한 지속적인 통증이 유지되며 통증의 강도와 지속시간, 기계적 자극에 의하여 과도한 통증이 유발되는 점 등이 임상에서 경험하는 수술 후의 통증과 유사하다고 하였는데 본 실험에서도 대조군의 통증반응이 수술 직후 가장 심하고 술후 1일부터 점차 감소하는 경향은 Brennan들의 실험결과와 유사하였으나 이들의 실험결과와 달리 술후 7일까지도 반응 역치와 빈도가 술전 상태로 회복되지 않은 점, 수술 당일 자발적인 통증행동을 나타낸 점 등으로 보아 통증의 정도는 더 심했던 것으로 추측된다. 그 원인은 본 실험에서 절개부위의 불유합이나 감염 등의 문제가 없었으므로 실험동물이

더 작았던 점, 술자의 수기, 수술 재료 등의 차이에서 기인했을 가능성이 많다.

본 실험에서는 예방적 제통 방법으로 척추마취를 선택하였는데 경막외마취나 척추마취 같은 중추신경차단(neuraxial blockade)은 중추감작을 예방하는 효과가 뚜렷하며^{5,7,28,29)} 임상에서 흔히 사용되는 마취 방법으로 술후에도 마취시 삽입한 경막외강 혹은 척수강내 카테터를 이용하여 국소마취제나 아편양제제를 투여하여 통증을 조절할 수 있는 장점이 있다. 또한 Bach등은⁵⁾ 국소마취제를 이용한 경막외마취가 하지 절단 환자에서 6개월 후 환지통(phantom limb pain)의 발생률을 현저하게 줄이는 효과가 있었다고 하였는데 이는 국소마취제를 이용한 예방적 제통이 술후 통증과 같은 급성 통증에 유용할 뿐 아니라 급성 통증이 만성으로 이행하는 것을 방지할 수 있음을 시사한다.

이러한 신경차단에서 예방적 제통의 효과는 구심성 자극의 차단 정도에 의해 영향받는다.^{28,30)} 본 실험에서는 신경차단시 자극 전도의 차단 정도를 확인하기 위하여 전 투약군과 후 투약군에서 국소마취제 투여 후 절개하는 쪽 발바닥을 유구핀셋으로 자극하여 통증 반응이 없음을 확인하였고 수술 동안의 침해자극을 충분히 차단하기 위하여 lidocaine 보다 작용시간이 긴 bupivacaine을 사용하였다. Yashpal등은¹⁸⁾ 0.5% bupivacaine을 흰쥐의 척수강내 적정량 투여할 경우 신경 차단효과는 투여 후 5분에 시작되어 25분간 지속되고 45분까지도 부분적인 효과가 남는다고 하였는데 본 실험의 예비 실험에서도 흰쥐의 척수강내 투여한 0.5% bupivacaine 25 μ l는 투여 후 1~2분 안에 하지의 운동마비 증상을 나타내었고 다시 회복되어 정상적으로 움직이기까지 약 23분의 시간이 소요되었다. 본 실험에서 발바닥 절개술에 소요된 시간은 15~18분으로 bupivacaine의 작용시간보다 짧으므로 절개 5분전에 bupivacaine을 투여한 전 투약군의 경우 수술 동안의 침해자극은 충분히 차단되었을 것으로 생각되며 절개술 종료 5분 후 bupivacaine을 투여한 후 투약군에서 술후, 30분에 통증반응이 가장 낮은 것은 국소마취제의 잔여효과로 생각된다. 그러나 쥐가 척추마취로부터 완전히 회복된 술후 1시간 이후부터 전 투약군의 통증정도가 가장 낮은 것은 bupivacaine의 직접적인 신경차단 효과가 아니라 수술 중 자극전도의 차단으로 인한 중추감작

의 예방에 의한 결과로 추정할 수 있다. 이에 비하여 수술 동안의 신경차단이 이루어지지 않은 후 투약군은 국소마취제의 잔여효과가 남아있는 술후 30분을 제외하고 통증 반응이 대조군과 의미 있는 차이가 없었으며 수술 당일의 통증양상의 변화에 있어서도 전 투약군의 반응빈도가 꾸준히 감소추세를 보이는 것과 달리 후 투약군은 술후 1시간에 반응빈도가 급격하게 증가하여 술후 1일까지 일정하게 유지되다가 감소하는 양상을 나타내었고 자발적인 통증 행동도 후 투약군에서 더 심하게 나타났다. 이는 후 투약군에서 절개술 도중 전신마취가 구심성 침해 자극의 전도를 차단하지 못하여 대조군과 같은 정도의 중추감작을 일으킨 것으로 사료된다. 이상의 결과로 보아 이 실험에서 절개술시 강한 침해 자극의 차단이 중추감작과 이로 인한 후기 통각과민현상의 예방에 중요한 요소가 되었음을 추정할 수 있다.

예방적 제통에 영향을 미치는 요인으로 약제의 투여시기 외에도 제통기간의 차이 또한 중요시되고 있다. Kissin은³¹⁾ 선행진통의 효과에 대한 많은 연구 결과들이 일치하지 않는 원인에 대하여 불완전한 제통방법, 연구결과에 대한 측정방법이 부적절하였던 점등과 함께 제통효과가 유해자극의 지속시간보다 짧았던 점을 지적하면서 구심성 자극 이전에 진통제 투여에 의한 예방적 제통 효과를 협의의 예방적 제통이라면 효과적인 제통이 수술 동안뿐 아니라 술후 염증반응이 일어나는 동안에도 유지됨으로써 일어나는 예방적 제통 효과를 광의의 예방적 제통이라 하였다. Kissin등은³²⁾ 광의의 예방적 제통 효과를 평가하기 위하여 쥐의 carrageenan 염증성 통증모델에서 12~16시간 지속되는 신경차단을 염증 유발 전에 실시한 군과 염증 유발 후 실시한 군을 비교한 결과 양 군 모두에서 후기 통각과민을 예방하는 효과가 있었다고 보고하면서 예방적 제통에 있어서 진통제를 투여하는 시기보다는 구심성 침해 자극이 계속되는 동안 제통효과가 지속되는 것이 중요함을 강조하였다. 그러나 본 실험의 경우 술후 염증이 지속되는 동안 계속적인 제통이 이루어지지 않아 염증반응으로 인한 통증과민과 이를 차단하는 넓은 의미의 예방적 제통 효과에 대한 관찰은 이루어지지 않았다. 본 실험의 대조군과 후 투약군에서 절개술 다음날까지 통증반응이 수술 직후와 큰 차이를 보이지 않았던 것은 염증반응으로 인한 침해 자극이 이때까지 제

속되고 있음을 간접적으로 나타내는 것으로 생각되며 국소마취제를 술후 1~2일까지 지속적으로 주입하여 염증으로 인한 구심성 자극도 완전히 차단하였다면 후 투약군에서도 통증과민현상을 예방하여 대조군과 유의한 차이가 있는 제통효과가 나타났을 가능성이 있다. 본 실험의 또 다른 제한점은 행동관찰 이외에 척수의 c-Fos나 감각유발전위의 측정 등 객관적이고 정량적인 통증의 측정방법이 병용되지 않았다는 것이고 또한 대조군과 후 투약군에서 수술 직후 자발적 통증행동으로 인한 반복적이고 기계적 자극이 절개부위로부터의 유해자극을 증폭시키고 염증반응을 증가시켜 실험결과에 영향을 주었을 가능성도 배제할 수 없다. 그러나 전 투약군에서 술후 염증반응으로 인한 구심성 자극의 차단이 이루어지지 않았음에도 불구하고 다른 군에 비하여 후기 통증반응이 낮은 것은 이 실험에서 절개시의 통증 자극이 절개 후 염증 반응으로 인한 자극보다 상대적으로 중추성 변화에 더욱 결정적인 역할을 하였음을 나타내는 것으로 추측된다.

결론적으로 술후 통증의 관리에서 효과적인 예방적 제통을 위해서는 일차적으로 조직 손상시 발생하는 극심한 통증을 미리 완전하게 차단하는 것이 중요하며 이를 위하여 조직손상의 종류와 정도에 따른 중추감작의 기간, 이에 대한 적절한 예방적 제통법의 시기와 방법, 그 효과의 판정법 등에 관한 다양한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Woolf CJ: Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 139-46.
- 2.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence [see comments]. *Pain* 1993; 52: 259-85.
3. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
4. Woolf CJ, Wall PD: Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fiber input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986; 64: 221-5.
5. Bach S, Noreng MF, Tjelliden NU: Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural block-

- ade. Pain 1988; 33: 297-301.
6. Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K, Mogensen T: A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain [see comments]. *Anesth Analg* 1992; 74: 495-8.
7. Katz J, Clairoux M, Kavanagh BP, Roger S, Nierenberg H, Redahan C, Sandler AN: Pre-emptive lumbar epidural anaesthesia reduces postoperative pain and patient-controlled morphine consumption after lower abdominal surgery. *Pain* 1994; 59: 395-403.
8. Pedersen JL, Crawford ME, Dahl JB, Brennum J, Kehlet H: Effect of preemptive nerve block on inflammation and hyperalgesia after human thermal injury. *Anesthesiology* 1996; 84: 1020-6.
9. Yashpal K, Mason P, McKenna JE, Sharma SK, Henry JL, Coderre TJ: Comparison of the effects of treatment with intrathecal lidocaine given before and after formalin on both nociception and Fos expression in the spinal cord dorsal horn. *Anesthesiology* 1998; 88: 157-64.
10. Dahl JB, Hansen BL, Hjortso NC, Erichsen CJ, Moiniche S, Kehlet H: Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery [see comments]. *Br J Anaesth* 1992; 69: 4-8.
11. Dahl JB, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS, Kehlet H: The effect of pre-versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain* 1993; 53: 43-51.
12. Aguilar JL, Rincon R, Domingo V, Espachs P, Preciado MJ, Vidal F: Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 72-6.
13. Buritova J, Fletcher D, Honoré P, Besson JM: Effects of local anaesthetics on carrageenan-evoked inflammatory nociceptive processing in the rat. *Br J Anaesth* 1996; 77: 645-52.
14. Fletcher D, Kayser V, Guilbaud G: Influence of timing of administration on the analgesic effect of bupivacaine infiltration in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 1996; 84: 1129-37.
15. Dubuisson D, Dennis SG: The formalin test; A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidin, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977; 4: 161-74.
16. Dickenson AH, Sullivan AF: Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurons in the rat: Differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 1987; 30: 349-60.
17. Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R: Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res* 1990; 535: 155-8.
18. Yashpal K, Katz J, Coderre TJ: Effects of preemptive or postinjury intrathecal local anesthesia on persistent nociceptive responses in rats: Confounding influences of peripheral inflammation and the general anesthetic regimen. *Anesthesiology* 1996; 84: 1119-28.
19. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J: A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988; 32: 72-88.
20. Abram SE: Necessity for an animal model of postoperative pain. *Anesthesiology* 1997; 86: 1015-7.
21. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF: Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996; 64: 493-501.
22. Dickenson AH: A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *Trends in Pharmacological Science* 1990; 11: 307-9.
23. Coderre TJ: Physiologic consequences of tissue injury and acute pain. *Anesthesiology Clinics of North America* 1992; 10: 247-69.
24. Dubner R, Ruda MA: Activity dependant neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends in Neuroscience* 1992; 15: 96-103.
25. Tverskoy M, Cozakov C, Ayache M, Bradley EL Jr., Kissin I: Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia [see comments]. *Anesth Analg* 1990; 70: 29-35.
26. Abram SE, Yaksh TL: Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. *Anesthesiology* 1993; 78: 713-21.
27. Goto T, Marota JJA, Crosby G: Nitrous oxide induces preemptive analgesia in the rat that is antagonized by halothane. *Anesthesiology* 1994; 80: 409-16.
28. Shir Y, Raja SN, Frank SM: The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesia requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1994; 80: 49-56.
29. Wang JJ, Ho ST, Liu HS, Tzeng JI, Tze TS, Liaw WJ: The effect of spinal versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patient undergoing lower abdominal surgery. *Reg Anesth* 1998; 21: 281-6.
30. Dirkes WE, Rosenberg J, Lund C, Kehlet H: The effect of subarachnoid lidocaine and combined subara-

chnoid lidocaine and epidural bupivacaine on electrical sensory thresholds. *Reg Anesth* 1991; 16: 262-4.

31. Kissin I: Preemptive analgesia; Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9.
 32. Kissin I, Lee SS, Bradley EL Jr: Effect of prolonged nerve block on inflammatory hyperalgesia in rats: prevention of late hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 224-32.
-