절개통증모델에서 선행진통을 위해 전신투여된 Ketamine의 유용성

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

이 해 진 · 최 진 환 · 문 세 호

= Abstract =

The Value of Systemic Ketamine for Preemptive Analgesia in a Rat Model for Postoperative Pain

Hae Jin Lee, M.D., Jin Hwan Choi, M.D., and Se Ho Moon, M.D.

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

Background: Pretreatment of systemic ketamine reduced pain behaviors in some animal models with persistent pain. However, a clinically relevant preemptive analgesic effect of systemic ketamine is controversial. The purpose of this study was to examine the preemptive effect of systemic ketamine in rats undergoing a plantar incision.

Methods: Ketamine (10, 30, or 100 mg/kg) or a saline vehicle was administered subcutaneously 30 minutes before an incision was made. Withdrawal thresholds to calibrated von Frey filaments adjacent to the wound were measured before incision and from 2 hours to postoperative 6 days after incision. To evaluate the effectiveness of an extension of antinociceptive treatment into the initial postoperative period, 30 mg/kg ketamine or a saline vehicle 30 minutes before an incision was made was administered subcutaneously followed by injection of 5 more of the same drug or vehicle every 1 hour. The development of pain behavior was also evaluated before incision and from 30 minutes after last drug injection to postoperative 6 days.

Results: In saline vehicle-treated rats, mechanical hyperalgesia was persistent through day 1 after surgery and then gradually returned to the preincisional value. Thirty mg/kg ketamine increased the withdrawal threshold at 2 hours. One hundred mg/kg ketamine caused a motor block at 2 hours and increased the withdrawal threshold at 2.5 and 3 hours. A repeated injection of 30 mg/kg ketamine caused a motor block during the first 2 hours, and reduced hyperalgesia at 3 and 4 hours after the last drug injection. However, there were no significant differences in withdrawal thresholds among the groups at all subsequent times.

Conclusions: Antinociceptive treatment of systemic ketamine covers the period of surgery and the initial postoperative period by reducing early pain behavior, but had no impact on subsequent measu-

논문접수일 : 2001년 8월 31일

책임저자 : 최진환, 서울시 영등포구 여의도동 62, 여의도성모병원 마취과, 우편번호: 150-713

Tel: 02-3779-1322, Fax: 02-783-0368

본 논문은 2000년도 가톨릭의과학연구원 임상의학연구비에 의하여 이루어졌음.

res of hyperalgesia. Therefore, a preemptive effect of systemic ketamine in postoperative pain seems unlikely. (Korean J Anesthesiol 2001; 41: 767~773)

Key Words: Analgesics: ketamine; subcutaneous. Animals: rats. Pain: incisional; preemptive analgesia; postoperative.

서 론

조직 손상은 침해수용체를 활성화시켜 척수후각 세포의 수용야(receptive field)를 확장시키고, 척수후각 세포의 반응 역치를 감소시킨다. 신경 활동성의 증가는 척수에서 제 2전령과 유전자 발현을 변화시켜 신경계의 지속적인 기능변화를 초래하며, 결과적으로 과통각, 이질통, 자발통을 유발시킨다. 이러한 유해자극과 무해자극에 대한 반응성의 증가는 말초 조직의 감각과 중추 감각에 기인되며, 일단 중추 감각이 형성되면 원인이 된 자극과 무관하게 과통각을 보이는 병태생리기전을 보이게 된다.¹⁻³⁾

조직 손상이나 염증 후에 중추 감각과 관련된 통증의 생성에 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체가 관련됨은 잘 알려져 있으며,^{4,7)} 따라서 다양한 실험실 통증모델들을 대상으로 한 연구에서, 임상적으로 이용 가능한 NMDA 수용체 길항제인, ketamine을 투여하여 NMDA 수용체를 억제하면 중추 감각과 관련된 지속적 통증을 억제시킨다는 보고들이 있다.⁸⁻¹¹⁾ 수술에 따른 선행진통 역시 유해자극 전에 약제를 투여하여 유해자극으로 유도되는 통증 감각의 발생을 없애거나 줄임으로 술 후에 과통각 및 자발통을 감소시킨다는 것이다. 임상연구에서 ketamine을 전투여하여 수술조작과 관련된 긴장성 유해자극의 유입으로 발생하는 NMDA 수용체들의 중추 감각을 막음으로써 수술 후 통증을 줄이려는 시도들이 있었으나, 그 선행진통 효과는 아직 많은 논란이 되고 있다.¹²⁻¹⁷⁾ 많은 노력에도 불구하고 수술에 따른 중추 감각의 정도 및 시간 경과에 따른 변화와 이러한 중추 감각이 수술 후 통증에 미치는 영향은 잘 알려져 있지 않다. 동물실험에서 발바닥절개 전에 유해자극의 차단을 위해 척수강내로 약제를 투여하였으나, 수술 후 투여와 비교하여 선행진통 효과를 증명하지 못하였다.^{18,19)} 최근 선행진통은 수술 조작에 따른 중

추 감각의 차단은 물론 수술이 끝난 후에도 손상된 조직의 염증반응으로 유도되는 중추 감각의 차단도 관련될 수 있음을 시사하고 있다.²⁰⁻²²⁾

본 실험은 술 중 자극으로 유도되는 중추흥분의 억제가 술 후 통증에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 흰쥐의 술 후 통증모델을 대상으로 발바닥절개 전에 ketamine을 투여한 후 흰쥐의 통증반응을 관찰하였다. 또한 수술뿐만 아니라 술 후 염증반응으로 유도되는 중추흥분의 억제가 술 후 통증에 미치는 영향을 알아보고자, 발바닥절개 전과 후 장시간 ketamine을 투여한 후 흰쥐의 통증반응을 관찰하였다.

대상 및 방법

체중 250-350 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐 42마리를 대상으로 하였으며, 12시간 주기로 밤낮을 교대로 유지하며 먹이와 물을 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

실험당일 쥐를 플라스틱망 위에 올려놓은 후 투명한 플라스틱 통(21 × 27 × 15 cm)으로 덮고 쥐가 새로운 환경에 적응하기를 기다렸다. 모든 쥐는 ketamine이나 생리식염수를 피하 주사한 30분 후 Brennan 등이²³⁾ 소개한 방법으로 발바닥 절개를 위하여 1-2% halothane 마취 하에 발바닥을 10% povidine-iodine 용액으로 소독하고 멸균한 천으로 덮었다. 11번 수술용 칼로 발뒤꿈치에 길이 1 cm 정도 피부와 근막과 근육(plantaris muscle)을 절개한 후 5-0 나일론실로 피부를 두 번 봉합하여 절개통증모델을 제작하였다. 장시간 ketamine 투여군에서는 발바닥 절개와 봉합에 이어, 배부를 소독하고 10 cm의 PE-10 (Becton bickin, Micro, USA) 카테터를 18 G 바늘을 통해 6 cm 두께로 거치시킨 후 1-0 실크로 피부에 고정시켜 피하 카테터를 만들었다.

통증행동은 점상(punctate) 기계적 자극을 이용하여 측정하였다. 점상 기계적 자극은 덮개 밑의 개구된

플라스틱 망사(10 × 10 mm)를 통해 정량화 된 von Frey filament (16, 27, 43, 53, 71, 101, 137, 232 mN)로 절개선 인접부위를 자극하여 측정하였다. Von Frey filament는 16 mN부터 시작하여 회피반응이 일어나거나 232 mN에 도달할 때까지 지속하였다. 이 시험은 3분 간격으로 3번 측정하였으며 가장 작은 값을 회피역치로 간주하였다. 만일 232 mN에도 회피반응이 없을 경우 cut-off 치를 560 mN으로 하였다.

술 전 ketamine 투여가 통증행동에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 발바닥절개 30분전에 생리식염수 (n = 7)나 ketamine 10 mg/kg (n = 7), 30 mg/kg (n = 7), 100 mg/kg (n = 7)을 피하로 투여한 후 halothane 마취 하에서 발바닥절개를 시행하였다. 수술 당일

는 von Frey filament에 의한 회피역치를 발바닥절개 2시간부터 2.5, 3, 4, 5, 6, 7시간에 측정하였으며, 술 후 1, 2, 3, 4, 6일에 한번의 회피역치만을 측정하였다.

또한 술 전, 후 장시간 ketamine 투여가 통증행동에 미치는 영향을 알아보기 위하여 술 전 투여로 진통효과를 보인 ketamine 30 mg/kg의 용량을 선택하여 실험하였다. 피하로 생리식염수 (n = 7)나 ketamine 30 mg/kg (n = 7)을 투여한 30분 후 발바닥 절개에 이어 피하 카테터를 거치시켰다. 처음 약물투여 시각에서 1시간 간격으로 카테터를 통하여 5시간 동안 ketamine 30 mg을 반복 투여하였다. 수술당일 von Frey filament에 의한 회피역치를 약물투여가 끝난 후 30분과 1, 2, 3, 4, 5시간에 측정하였으며, 술

Fig. 1. Effect of systemic ketamine administered before foot incision on punctate mechanical hyperalgesia. Rats were tested before incision and from 2 hours to postoperative 6 days after incision. Withdrawal thresholds after incision in saline-treated rats (A). Effect of systemic ketamine on punctate mechanical hyperalgesia caused by incision (B-D). The results are expressed as medians (filled circle) with first and third quartiles (boxes), and minimum and maximum (vertical lines). *: $P < 0.05$ versus pre by Friedman and Dunnett's tests, † : $P < 0.05$ versus saline by Kruskal-Wallis and Dunnett's tests; //: Values were not checked due to motor block.

후 1, 2, 3, 4, 6일에는 한번의 회피역치만을 측정하였다.

약물투여 방법으로 모든 쥐에게 각각 1 ml 용량의 ketamine (Sigma, USA) 10, 30, 100 mg/kg이나 생리식염수를 발바닥절개 30분전에 피하 주사하였다. Ketamine 장시간 투여군에서는 거치된 피하 PE-10 카테터를 통해 1 ml의 ketamine 30 mg/kg나 생리식염수를 처음 약물투여 시각에서 1시간 간격으로 5차례 반복 주입하였고, 매 주입시 추가로 생리식염수 100 μ l를 주입한 후에 카테터 끝을 소작하여 막았다. 약제를 제작한 사람은 쥐의 통증 측정에 참여하지 않았다.

실험 결과는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였으며, 모든 자료는 비모수 검정을 하였다. 군간의 시간에 따른 반응의 차이는 Friedman test와 각 군간의 반응의 차이는 Kruskal-Wallis test와 Wilcoxon-Mann-Whitney test로 분석하였다. 다중비교는 Friedman test나 Kruskal-Wallis test 후에 각각 Dunnett test를 이용하여 검정하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

술 전 생리식염수를 일회 피하 주사한 대조군에서

회피역치의 중앙값은 술 전 560 mN에서 발바닥 절개 2시간 후에 43 mN으로 감소되었다. 이러한 기계적 통각과민(점상자극에 대한 회피역치)은 술 후 1일 동안 지속되었다가, 그 후 점진적으로 완화되었다(Fig. 1A). 술 전 ketamine 10 mg을 일회 피하 주사한 군은 대조군과 비교해 회피역치에 유의한 차이가 없었으며(Fig. 1B), ketamine 30 mg군은 발바닥 절개 2시간 후에만 대조군과 비교해 회피역치에 유의한 차이를 보였고(Fig. 1C), ketamine 100 mg군에서는 발바닥 절개 2시간 후에 운동장애로 회피역치를 측정하지 못하였으나, 2시간 30분과 3시간에 대조군과 비교해 회피역치에 유의한 차이를 보였고, 4시간부터 술 후 6일까지 대조군과 유의한 차이가 없었다(Fig. 1D).

술 전과 술 후 장시간 생리식염수를 피하 주사한 대조군에서 회피역치의 중앙값이 술 전 560 mN에서 발바닥 절개 5시간 후부터 술 후 1일까지 43 mN 이하로 통각과민이 지속되었다(Fig. 2A). 술 전과 술 후 장시간 ketamine 30 mg/kg을 피하 주사한 군에서는 ketamine 투여 완료 후 2시간까지 운동장애를 보여 회피역치를 측정하지 못하였으나, 3시간부터 4시간의 회피역치는 대조군과 비교해 유의한 차이를 보였고, 약제 투여 완료 5시간부터 술 후 6일까지의 회피역치는 대조군과 비교해 유의한 차이가 없었다(Fig. 2B).

Fig. 2. Effect of repeated injection of 30 mg/kg ketamine on punctate mechanical hyperalgesia. A saline vehicle or 30 mg/kg ketamine 30 minutes before an incision was made was administered subcutaneously followed by injection of 5 more same drug or vehicle every 1 hour. Rats were tested before incision and from 30 minutes after last drug injection to postoperative 6 days. Withdrawal thresholds after incision in saline-treated rats (A) and ketamine-treated rats (B). *: $P < 0.05$ versus pre by Friedman and Dunnett's tests, † : $P < 0.05$ versus saline by Mann-Whitney rank-sum test. //: Values were not checked due to motor block.

고 찰

본 실험에서 흰쥐의 발바닥절개 전 및 전과 후 ketamine을 전신투여한 결과, ketamine 투여 후 쥐가 마취로 인해 운동장애를 보이는 급성, 초기기간에만 진통효과를 보였을 뿐, 진통효과 이후 즉 수술 당일을 포함하여 술 후 6일까지 생리식염수만을 투여한 대조군과 비교하여 통각과민에 차이를 보이지 못했다. 따라서 이러한 결과는 전신투여된 ketamine이 발바닥 절개통증에 선행진통 효과가 없다는 것을 시사한다.

전신투여된 ketamine이 통증행동에 미치는 영향에 관한 실험연구로, 포르말린 모델에서 ketamine 2-18 mg을 비경구로 전투여하면 제 1기의 유해 자극으로 유도되는 중추 과흥분을 막아 제 2기의 긴장성 통증행동을 감소시킨다.⁸⁻¹⁰⁾ 또한 Freund씨 첨가물로 유도된 관절통증모델에서도 마취역하 용량(2-10 mg/kg)의 ketamine을 피하로 4주간 반복 투여하면 쥐의 염증 및 통증행동이 현저히 감소되는 바,¹¹⁾ 이는 ketamine 투여에 의한 NMDA 수용체 차단이 중추신경계의 과흥분을 억제하기 때문으로 추정된다.

전기생리학적 실험연구에서 전신투여된 ketamine이 척수후각 세포의 반응에 관한 연구로 쥐의 포르말린 모델에서 ketamine 4-8 mg/kg의 정주로 척수후각 세포의 흥분성을 감소시키며,²⁴⁾ 고양이에서 ketamine 10-30 mg/kg을 정주로 전투여하면 포르말린 주입으로 생기는 척수후각 세포의 흥분성을 감소시킨다.²⁵⁾ 포르말린 모델에서 ketamine 5 mg/kg을 복강내로 전투여할 경우 포르말린 주입에 따른 대뇌피질 체성각각유발전위(somatosensory evoked potentials)를 감소시킨다.¹⁰⁾ 또한 임상실험에서 ketamine 0.5 mg/kg의 정주에 이어 9 μ g/kg/min을 지속 투여할 경우에 전기자극에 대한 중추신경계의 시간가중을 억제하며, 유해 전기자극과 기계적 자극에 대해 현저한 진통효과를 갖는다.²⁶⁾

이와 같이 조직 손상 후에 유해 행동의 시작과 유지에 중요한 역할을 하는 NMDA 수용체가 최근 시상(thalamus)이나 문,복측정중연수(rostral ventromedial medulla oblongata)에서도 보고되어,^{6,7)} 척수상(supraspinal) 부위의 NMDA 수용체의 활성화도 과통각 유지에 관련됨을 시사하였다. 따라서 비경쟁적으로

NMDA 수용체를 억제시키는 ketamine을 전신투여할 경우 척수뿐만이 아니라 척수상 부위에서도 NMDA 수용체의 활성화가 억제되는 것으로 추정된다.

임상실험에서 술 전 ketamine의 투여가 술 후 통증에 효과적이라는 보고로, 제왕절개술시 마취유도제로 thiopental 대신 ketamine 1 mg/kg을 사용한 군이 술 후 진통제 요구량이 적었다고 하였으며,¹²⁾ 복부수술에서 수술시작 전에 ketamine 0.5 mg/kg의 정주에 이어 복강을 닫을 때까지 10 μ g/kg/min을 지속 정주 받은 군이 수술이 끝난 후 ketamine 0.5 mg/kg만을 정주 받은 군에 비해 술 후 모르핀의 요구량이 적었다고 하였고,¹³⁾ 요추 고정술시 ketamine 0.5 mg/kg를 술 전에 투여한 군이 술 후에 투여한 군보다 술 후 진통제의 요구량이 적음을 관찰하였다.¹⁴⁾ 그러나 이와는 반대로 술 전 ketamine의 투여가 술 후 통증에 효과적이지 못하다는 보고로, 복강경하 담낭절제술시 (R)-ketamine 1 mg/kg의 술 전 투여가 술 후 투여와 비교하여 술 후 진통에 필요한 meperidine의 요구량에는 차이가 없었으며,¹⁵⁾ 유방절제술시 ketamine 0.15 mg/kg의 술 후 투여가 술 전 투여보다 오히려 첫 2시간에 모르핀의 요구량이 적었으며, 이후 두군간에 모르핀 요구량에는 차이가 없었다.¹⁶⁾ 자궁적출술시 ketamine 0.4 mg/kg를 술 전에 투여한 군이 생리식염수를 투여한 대조군이나 ketamine 0.4 mg/kg를 술 후에 투여한 군과 비교해 진통효과와 아편양제제의 소모량에 차이가 없었다는 보고가 있다.¹⁷⁾ 이와 같이 상충되는 연구 결과는 수술 종류에 따른 중추감각 정도의 차이가 ketamine의 선행진통 효과의 관정에 영향을 미칠 수도 있을 것이나, ketamine을 전투여하고 술 후 아편양제제의 요구량으로 ketamine의 선행진통을 평가하는 경우에는 ketamine과 아편양제제의 상호작용도²⁷⁾ 고려되어야 한다고 생각된다.

수술 조작에 따른 말초와 중추 감각의 정도와 시간에 따른 변화 및 이러한 말초와 중추 감각이 술 후 통증에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 최근 피부절개와 관련된 수술자극에 대한 통증기전으로, 흰쥐에서 대퇴 피부절개 전이나 대퇴피부절개와 신경결찰 전에 비경구로 ketamine을 투여할 경우 척수후각 세포에서 c-fos 발현이 억제되어, ketamine이 조직 손상에 따른 척수후각 세포의 과흥분을 차단시켜 중추 감각을 억제함을 시사하였고,²⁸⁾ 술 후 통증모델의 전기생리학적 검사에서 발바닥절

개로 척수후각 세포의 흥분성 증가와 손상되지 않은 부위의 수용야(receptive field)가 확장되는 중추 감각이 일어남을 보고하였다.²⁹⁾

따라서 저자들은 술 중 중추 감각의 차단이 술 후 통증에 미치는 영향을 알아보고자, 술 후 통증모델을 대상으로 ketamine을 술전에 피하로 전신투여하여 흰쥐의 통증반응을 측정하였다. 술 후 통증모델에서 ketamine의 진통용량에 관한 대조되는 보고가 없어, 임의로 ketamine의 투여 용량을 100 mg/kg까지 증가시켜 사용한 결과, 투여 용량이 많았던 ketamine 30 mg/kg군과 100 mg/kg군에서 대조군과 비교해 유의한 회피반응의 차이를 관찰할 수 있었다. 또한 투여 용량이 많았던 ketamine 100 mg/kg군에서 30 mg/kg군에 비해 유의한 회피반응의 기간 차이를 관찰할 수 있었다. 그러나 이러한 진통효과는 약제 투여 후 쥐가 마취로 인해 운동장애를 보이는 ketamine의 급성 초기효과, 즉 2-3시간 범위 내에서 관찰할 수 있었다. 만일 선행진통 효과가 있었다면 ketamine의 초기 급성효과 이후의 수술 당일을 포함하여 술 후 6일까지 ketamine 투여군에서 통각과민이 완화되었을 것이나, ketamine을 투여한 군에서 초기 급성효과 이후 대조군과 비교하여 회피반응에 차이를 보이지 못해 결과적으로 선행진통 효과를 관찰할 수 없었다.

또한 저자들은 술 전 및 술 전, 후 장시간 중추 감각의 차단이 술 후 진통에 미치는 영향을 알아보고자, 본 실험에서 진통효과를 보인 ketamine 30 mg/kg를 선택하여 첫 번째 ketamine 투여 후 임의로 1시간 간격으로 5번을 더 투여하였다. Ketamine 투여완료 후 2시간 이상 마취로 인해 운동장애를 보였는데, 이는 피하로 반복 투여된 ketamine의 체내 축적작용에 의한 것으로 생각되며, 장시간 투여군 역시 ketamine의 급성 초기효과 4시간 범위에서만 진통효과를 관찰할 수 있었으며, 이후의 통각과민은 대조군과 차이가 없어 선행진통을 관찰할 수 없었다.

수술 후 기계적 통각과민은 조직 손상부위(일차 통각과민)와 손상 받지 않은 주변부위(이차 통각과민)로 나뉘어질 수 있고, 일차 통각과민은 주로 말초 침해수용체의 감각을 통해, 이차 통각과민은 주로 중추 감각을 통해 이루어진다.⁵⁾ 따라서 수술 후 통증은 중추 및 말초 감각 모두 영향을 받을 수 있다. 본 실험에서 선행진통을 관찰하지 못한 첫 번째 가능성으로 저자들이 사용한 ketamine의 용량에서

수술과 관련된 중추 감각을 막지 못한 경우이다. 저자들이 사용한 ketamine의 용량이 임상수술에 사용된 용량이나 다른 통증모델에서 중추 감각을 막기 위해 사용된 ketamine의 용량보다 많은 용량으로, 중추 감각을 막지 못할 가능성은 적다고 생각되나 확실하지 않다. 두 번째 ketamine이 수술과 관련된 모든 중추 감각을 차단했다고 가정하는 경우에, 선행진통 효과가 없었던 본 실험 결과로 미루어, 술 후 통증에 대한 중추 감각 차단효과가 미치는 영향이 미미하다는 것을 뜻하므로 따라서 술 후 통증은 주로 말초 감각에 의해 결정됨을 시사한다. 이런 경우 아주 민감한 방법을 쓰지 않고는 중추 감각의 감소를 발견하지 못할 가능성이 많다. 마지막 세 번째의 가능성으로는 ketamine 투여로 중추 감각이 일시적으로 억제되나 술 후 지속되는 말초 감각을 통한 해로운 자극의 유입으로 중추 감각이 재현됨으로써 흰쥐의 통각반응에 영향을 미칠 수도 있다고 생각된다. 이런 경우는 술 후 상당 시간 약제를 투여한 본 실험의 결과로 미루어 볼 때, 선행진통은 술 후 염증반응으로 인해 말초 감각이 지속되는 전 기간을 차단해 주어야 효과를 볼 것이라고 사료되며, 따라서 술 후 통증에 대한 선행진통의 임상적 의의는 반감될 수 있다.

결론적으로 흰쥐에서 술 전부터 장시간 전신투여된 ketamine에 의한 선행진통은 발바닥 절개로 유도되는 술 후 통증에는 효과적이지 못하다. 이는 발바닥절개로 유도되는 술 후 통증은 조직 손상에 의한 말초 감각이 주요 결정요소이기 때문으로 추정되나, 추후 수술모델에서 ketamine 등의 약제 투여에 따른 중추신경계의 전기생리학적 반응검사가 선행진통 판단 및 통증 기전에 도움을 주리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Woolf CJ: Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 139-46.
2. Woolf CJ: Central mechanisms of acute pain. *Proceedings of the VIth World Congress on Pain*. Edited by Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ. Amsterdam. Elsevier. 1991, pp 25-34.
3. Dubner R, Ruda MA: Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992; 15: 96-103.

4. Mao J, Price DD, Mayer DJ: Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62: 259-74.
- 5.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
6. Coutinho SV, Urban MO, Gebhart GF: Role of glutamate receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in visceral hyperalgesia. *Pain* 1998; 78: 59-69.
7. Kolhekar R, Murphy S, Gebhart GF: Thalamic NMDA receptors modulate inflammation-produced hyperalgesia in the rat. *Pain* 1997; 71: 31-40.
8. Millan MJ, Seguin L: Chemically-diverse ligands at the glycine B site coupled to N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors selectively block the late phase of formalin-induced pain in mice. *Neurosci Lett* 1994; 178: 139-43.
9. Gilron I, Quirion R, Coderre TJ: Pre-versus postformalin effects of ketamine or large-dose alfentanil in the rat: discordance between pain behavior and spinal Fos-like immunoreactivity. *Anesth Analg* 1999; 89: 128-35.
10. Lebrun P, Manil J, Colin F: Formalin-induced central sensitization in the rat: somatosensory evoked potential data. *Neurosci Lett* 2000; 283: 113-6.
11. Wang Y, Huang C, Cao Y, Han JS: Repeated administration of low dose ketamine for the treatment of monoarthritic pain in the rat. *Life Sci* 2000; 67: 261-7.
12. Kee WD, Khaw KS, Ma ML, Mainland PA, Gin T: Postoperative analgesic requirement after cesarean section: a comparison of anesthetic induction with ketamine or thiopental. *Anesth Analg* 1997; 85: 1294-8.
13. Fu ES, Miguel R, Scharf JE: Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 1086-90.
14. 이인호, 이일옥, 조태형, 공명훈, 이미경, 김난숙 등: 요추 고정술 시 ketamine 정주에 의한 선행진통 효과. *대한마취과학회지* 2000; 39: 206-11.
15. Mathisen LC, Aasbo V, Raeder J: Lack of pre-emptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 220-4.
16. Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J: Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy [see comments]. *Anesth Analg* 1999; 89: 444-7.
17. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF: Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000; 90: 1419-22.
18. Brennan TJ, Umali EF, Zahn PK: Comparison of pre-versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 1997; 87: 1517-28.
19. Pogatzki EM, Zahn PK, Brennan TJ: Effect of pretreatment with intrathecal excitatory amino acid receptor antagonists on the development of pain behavior caused by plantar incision. *Anesthesiology* 2000; 93: 489-96.
20. Kissin I: Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-43.
21. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
22. Kissin I: Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9.
23. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF: Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996; 64: 493-501.
24. 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.
25. Nagasaka H, Nakamura S, Mizumoto Y, Sato I: Effects of ketamine on formalin-induced activity in the spinal dorsal horn of spinal cord-transected cats: differences in response to intravenous ketamine administered before and after formalin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 953-8.
26. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM: The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995; 81: 63-8.
27. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465-72.
28. Huang W, Simpson RK Jr: Ketamine suppresses c-fos expression in dorsal horn neurons after acute constrictive sciatic nerve injury in the rat. *Neurosci Lett* 1999; 269: 165-8.
29. Vandermeulen EP, Brennan TJ: Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000; 93: 1294-302.