

Morphine, Nalbuphine 및 Morphine과 Nalbuphine의 혼합액의 지주막하 투여가 제왕절개술 후 통증에 미치는 영향과 부작용의 비교

삼성제일병원 마취과

윤 희 조 · 지 영 석 · 홍 정 연

= Abstract =

A Comparison of Analgesic Effects and Side Effects of Intrathecal Morphine, Nalbuphine and a Morphine-Nalbuphine Mixture for Pain Relief during a Cesarean Section

Hea Jo Yoon, M.D., Young Seok Jee, M.D., and Jeong Yeon Hong, M.D.

Department of Anesthesiology, Samsung Cheil Hospital, Seoul, Korea

Background: The purpose of this study was to find additional effects of intrathecal nalbuphine 1 mg to morphine 0.1 mg for pain relief during a cesarean section.

Methods: Sixty healthy patients at full term who were scheduled for an elective cesarean delivery with spinal anesthesia were enrolled in the study. They received 0.5% bupivacaine 10 mg with either morphine 0.1 mg (group M), or nalbuphine 1 mg (group N), or morphine 0.1 mg + nalbuphine 1 mg (group M + N). Analgesic effects were evaluated by a verbal rating scale on the duration of complete analgesia (time from the intrathecal injection to the first pain report), effective analgesia (time from the intrathecal injection to the first analgesic request), and cumulative doses of additional analgesics. Hemodynamic changes and adverse effects were also observed.

Results: The duration of complete analgesia increased significantly in group M, compared with group N and group M + N. Effective analgesia was longer in group M and group M + N, compared with group N. The incidence of pruritus was significantly lower in group N, compared with group M and M + N. The incidence of nausea and vomiting was the same among all groups.

Conclusions: We concluded that intrathecal addition of nalbuphine 1mg to morphine 0.1 mg during spinal anesthesia for a cesarean delivery reinforced intraoperative analgesia compared with intrathecal morphine 0.1 mg. However, it reduced the duration of complete analgesia and had no effect on the incidence of pruritus. (*Korean J Anesthesiol* 2002; 42: 627~633)

Key Words: Morphine; nalbuphine; postoperative analgesia; spinal.

논문접수일 : 2002년 1월 2일

책임저자 : 윤희조, 서울시 중구 목정동 1-23, 삼성제일병원 마취과, 우편번호: 100-380

Tel: 02-2000-7626, Fax: 02-2000-7784, E-mail: heajo7890@hanmail.net

서 론

제왕 절개술을 위한 척추 마취 시 술 중의 확실한 진통과 술 후의 통증 조절을 위해 마약성 진통제를 국소 마취제와 첨가하여 사용하고 있다. 여러 마약성 진통제 중 morphine은 지주막하에 0.1 mg 일회의 주입으로 진통효과가 오래 지속되고, 호흡저하도 없는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 그러나 지주막하 morphine은 소양증, 오심, 구토, 뇨저류 등의 부작용을 일으킬 수 있다.

μ 수용체의 길항제이고 κ 수용체의 촉진제인 nalbuphine은 척추마취 시 첨가했을 때 술 중의 진통작용이 morphine에 비해 우수하며 부작용도 적다.²⁾ 또한 morphine에 의한 소양증과 오심, 구토 등의 부작용 시 치료제로 쓰이기도 한다.³⁾ 그러나 척추 마취 시 morphine과 nalbuphine을 혼합주입하여 진통작용과 부작용을 관찰한 연구는 없었다. 이에 저자들은 morphine 0.1 mg, nalbuphine 1 mg의 단독 지주막하 주입과, 각각을 혼합하여 주입 시에 각 군에서의 상대적인 진통작용의 정도와 기간, 부작용의 정도와 빈도를 비교하였다.

대상 및 방법

본 연구는 임상 시험 심사위원회의 승인을 얻은 후, 선택적 제왕절개술을 받을 만삭의 임신부 중 척추 마취의 금기와 임신성 고혈압, 전치 태반 등을 가진 고위험 산모를 제외한 60명을 무작위로 선택하여 20명씩 3군으로 분류하였다.

모든 산모는 수술실에 도착 후 18 G 정맥 도관을 통해 Ringer's lactate 용액을 산모 체중 kg당 10 ml을 척추 천자 전까지 빠르게 주입하였다. 산소 마스크를 통해 분당 5 L로 산소를 공급하였다. 심전도, 비침습적 자동 혈압기 및 맥박 산소 측정기로 생체 활력징후를 감시하였다.

산모를 좌측와위로 하여 제3, 4요추간에 25 G Quinke 침을 사용하여 정중 접근법으로 경막천자하여 뇌척수액의 유출과 흡인을 확인하고 각 군에 따라 0.5% bupivacaine 10 mg과 각각 morphine 0.1 mg (group M), nalbuphine 1 mg (group N), morphine 0.1 mg과 nalbuphine 1 mg을 혼합한 용액(group M +

N)을 섞어 30초에 걸쳐 서서히 주입하였다.

척추침을 제거한 후 좌경사 양와위로 하였다. 국소 마취제와 morphine, nalbuphine을 혼합한 용액을 주입한 시간을 마취 유도 시간으로 정하고 마취 유도 후 10분간은 매 1분씩, 그후 10분간은 매 2.5분씩, 그 이후는 5분 간격으로 혈압을 측정하였으며, 수축기 혈압이 100 mmHg 이하이거나 병실혈압보다 20% 이하로 떨어지면 ephedrine 5-10 mg을 정주하였다.

유도 10분 후에 알코올솜에 의한 냉반응으로 감각 차단 높이를 측정하고 최고 감각 차단 높이가 T5 이상이면 수술을 시작하였고, 피부절개 시, 분만 시, 피부봉합 시의 통증의 유무를 조사하였으며 술 중의 오심, 구토를 조사하고 필요에 따라 metoclopramide 10 mg을 정주하였다.

수술 종료 후 회복실 혹은 병실에서 술 후 1, 3, 12, 24시간에 VRS (verbal rating scale)을 조사하고, 첫 통증을 느낀 시간(complete analgesia, VRS score > 0), 첫 진통제를 맞은 시간(effective analgesia)을 조사하였다. 환자가 통증으로 인하여 진통제를 추가로 원하는 경우에는 meperidine 50 mg을 근주하였다.

수술 종료 24시간이 되는 시점에서 지난 24시간 동안의 소양증, 오심 및 구토, 두통, 허리통증을 조사하였다. 소양증은 none = 증상이 전혀 없는 경우, mild = 스스로 호소하지는 않았지만 물어보았을 때 있다고 대답한 경우, moderate = 스스로 호소하였으나 치료가 필요하지 않았던 경우, severe = 증상이 있고 치료를 받았던 경우로 구분하였다. 오심, 구토는 none = 증상이 없는 경우, mild = 증상은 있으나 경미하여 치료를 받을 필요가 없었던 경우, severe = 증상이 있고 치료를 받았던 경우로 구분하였고, 두통과 허리통증은 유무로 관찰하였다.

통계처리는 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 3군 간의 비교는 One Way Analysis of Variance, Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks, 사후 검정으로 Tukey, Student-Newmann-Keuls method와 Dunn's method를 사용하였고, 빈도를 비교하는 경우에는 Chi-square를 사용하였다. 모든 통계처리에서 $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

각 군 산모의 나이, 신장, 체중, 초산과 경산의 비율, 임신 주수에는 차이가 없었다(Table 1).

마취시간과 저혈압 시 ephedrine을 주입한 산모의 수와 주입한 ephedrine의 평균 용량, 술 중 구역, 구토의 빈도에는 통계학적인 차이가 없었다(Table 2).

술 중의 평균 동맥압의 변화는 척추 마취 후 5분에서 급격한 감소한 후 이후 안정적인 양상을 보였다. 세 군간의 각 시간대에서의 차이는 보이지 않았다.

술 중의 맥박수의 변화는 비교적 안정적으로 유지되었고 각 군간의 차이는 없었다.

술 후의 VRS의 변화를 보면 M군은 술 후 24시간 동안 3점 이하를 유지하였으며, M + N군은 4점 이하를 유지하였다. 술 후 3시간에 N군의 VRS는 급격히 증가하여 M군, M + N군보다 유의하게 높았으

며 M + N군 또한 M군에 비해 VRS가 높았다. 술 후 12시간에는 N군, M + N군, M군의 순서로 VRS가 높았으나 M군, M + N군 사이의 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 1).

술 중 통증은 피부 절개 시와 피부 봉합 시에는 통증을 느낀 산모는 없었으나 태아 만출 시 M군에서 8명(40%)이 통증을 호소하여 다른 군에 비해 높았다. 산모가 처음으로 통증을 호소하는 시간을 측정 한 complete analgesia는 M군이 466 ± 408분(평균 ± 표준 편차)으로 다른 군에 비하여 의미 있게 길었고, 처음으로 진통제를 맞은 시간을 측정하는 effective analgesia는 M군, M + N군이 각각 1,120 ± 183분, 1,251 ± 224분으로, N군에 비해 의미 있게 길었다. 24시간 동안 진통제를 요구한 산모의 수는 N군에서 17명(85%)으로 다른 군에 비해 유의하게 많았고, 술 후 24시간 동안 근무된 meperidine의 총량도 N군에서 120.0 ± 47.0 mg으로 다른 군에 비해 유의하게 높았다(Table 3).

Table 1. Patient Characteristics

	M (n = 20)	N (n = 20)	M + N (n = 20)
Age (yr)	31.5 ± 2.9	30.0 ± 3.0	32.0 ± 3.6
Weight (kg)	70.4 ± 9.8	67.0 ± 9.4	70.0 ± 9.8
Height (cm)	161.0 ± 5.0	158.5 ± 5.0	159.0 ± 4.6
Nulliparous/multiparous (no. of patients)	8/12	8/12	4/16
Duration of pregnancy (wk)	38.6 ± 0.7	38.7 ± 1.0	38.7 ± 0.8

Values are expressed as mean ± SD or number of patents. M: intrathecal morphine 0.1 mg, N: intrathecal nalbuphine 1 mg, M + N: intrathecal morphine 0.1 mg + intrathecal nalbuphine 1 mg. No significant differences among the three groups were noted.

Table 2. Intraoperative Variables

	M (n = 20)	N (n = 20)	M + N (n = 20)
Duration of anesthesia (min)	57.6 ± 15.3	63.2 ± 8.5	62.1 ± 7.9
No. of patients received ephedrine injection	5 (25%)	8 (40%)	8 (40%)
Dose of ephedrine/patients received			
ephedrine injection (mg/patient)	16.0 ± 4.5	21.2 ± 13.6	19.3 ± 9.6
Intraoperative nausea/vomiting	4 (20%)	0	1 (5%)

Values are expressed as mean ± SD or number of patents or percentage. M: intrathecal morphine 0.1 mg, N: intrathecal nalbuphine 1 mg, M + N: intrathecal morphine 0.1 mg + intrathecal nalbuphine 1 mg. No significant differences among the three groups were noted.

Table 3. Analgesic Data

	M (n = 20)	N (n = 20)	M + N (n = 20)
No. of patients with pain during cesarean section			
- Incision	0	0	0
- Delivery	8* (40%)	1 (5%)	0
- Skin closure	0	1 (5%)	0
Complete analgesia (min)	466 ± 408*	204 ± 305	205 ± 303
Effective analgesia (min)	1120 ± 183	465 ± 342 [†]	1251 ± 224
No. of patients requested analgesics during 24 hr	3 (15%)	17 (85%) [†]	2 (10%)
Dose of meperidine/patients received			
IM meperidine during 24 hr (mg/patient)	66.7 ± 28.9	120.0 ± 47.0 [†]	50.0 ± 0

Values are expressed as mean ± SD, number of patents or percentage. Complete analgesia: time from the intrathecal injection to the first pain report, Effective analgesia: time from the intrathecal injection to the first analgesic requirement, IM: intramuscular injection, M: intrathecal morphine 0.1 mg, N: intrathecal nalbuphine 1 mg, M + N: intrathecal morphine 0.1 mg + intrathecal nalbuphine 1 mg. *: P < 0.05 compared with N, M + N. [†]: P < 0.05 compared with M, M + N.

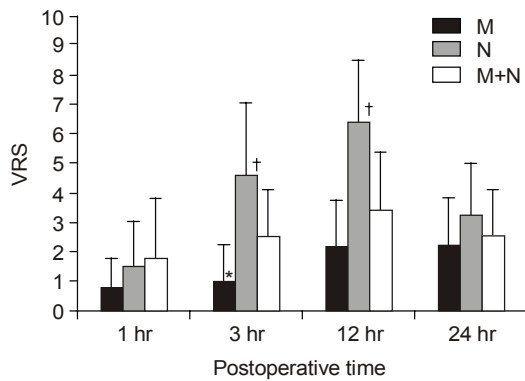


Fig. 1. The change of verbal rating scale, at 1, 3, 12, 24 hr after operation. Values are expressed as mean ± SD, number of patents or percentage. M: intrathecal morphine 0.1 mg, N: intrathecal nalbuphine 1 mg, M + N: intrathecal morphine 0.1 mg + intrathecal nalbuphine 1 mg. VRS: verbal rating scale. *: P < 0.05 compared with N, M + N. [†]: P < 0.05 compared with M, M + N.

술 후 24시간 동안의 부작용의 비교에서 소양증은 M군에서 12명(60%), M + N군에서 15명(75%)이 나타난 반면, N군에서는 2명(10%)만이 소양증이 나타났다. 치료를 요하는 경우는 모든 군에서 한 명도 없었다. 구역, 구토, 두통, 또는 허리통증의 빈도는 군간의 차이가 없었다(Table 4).

Table 4. Side Effects after 24 hours

	M (n = 20)	N (n = 20)	M + N (n = 20)
Pruritus			
- Mild	11	2*	13
- Moderate	1	0	2
- Severe	0	0	0
: Total	12 (60%)	2 (10%)*	15 (75%)
Nausea/vomiting			
- Mild	2	1	0
- Severe	1	1	2
: Total	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)
Headache	1 (5%)	1 (5%)	0
Backache	3 (15%)	7 (35%)	4 (20%)

Values are expressed number or percentage. M: intrathecal morphine 0.1 mg, N: intrathecal nalbuphine 1 mg, M + N: intrathecal morphine 0.1 mg + intrathecal nalbuphine 1 mg. *: P < 0.05 compared with M, M + N.

고 찰

Morphine은 μ수용체에 대해 촉진제이고 κ수용체에 대해서 약한 부분촉진제이다. Morphine은 제왕절개술 후 통증 치료 시 지주막하에 0.1 mg 한 번의 주입으로 진통효과가 오래 지속되고, 호흡저하도 없는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 이에 반해 nalbuphine은 μ

수용체에 대해 길항제이고 κ 수용체에 대해서 촉진제이다.⁴⁾ Nalbuphine과 같은 혼합성 작용 촉진제는 단독 작용 시에는 촉진제로 작용하나 morphine과 같은 완전 촉진제와 같이 투여 시에는 길항제로 작용한다.⁵⁾

본 연구에서 complete analgesia의 기간이 M군에 비해 M + N군에서 현저하게 감소하였는데(466 ± 408분 vs 205 ± 303분) 이는 진통제 주입 후 205분에서 466분 사이에 nalbuphine이 morphine의 길항제로 작용한 것으로 사료된다. 그러나 그 정도는 추가적인 진통제를 요구할 만한 정도는 아니어서 effective analgesia의 기간은 M군과 M + N군에서 비슷하였다(1,120 ± 183분 vs 1,251 ± 224분).

쥐에서 소량의 morphine과 소량의 nalbuphine을 지주막하에 혼합 투여한 경우, 최고의 writhing (몸부림) 억제가 일어나며, 이는 아마도 morphine과 nalbuphine이 다른 작용부위를 통해 작용을 나타내며 nalbuphine은 내장성 통증의 억제와 관련이 있는 것 같다고 하였다.⁶⁾

또한 morphine과 nalbuphine과 같은 κ 수용체 촉진제인 pentazocine을 혼합정주한 결과 각각을 투여했을 때 얻을 수 있는 진통효과보다 강력한 상승적인 진통효과를 얻었다.⁷⁾ 제왕절개술 시 지주막하에 투여된 morphine 0.16 mg의 작용발현시간은 31분, 최대 작용시간은 66분이고 지주막하에 투여된 nalbuphine 0.4 mg의 작용시간은 8분, 최대 작용시간은 18분으로 관찰된 바⁸⁾ 제왕절개술시 마취로부터 태아만 출까지의 대개 15분 이내이므로, 태아가 만출되어 나오는 시기에 nalbuphine에 의한 진통작용이 이미 시작되어 N군, M + N군에서는 태아 만출시 주변에서 당기거나 누르는 조작에 의해 발생하는 내장성 통증을 nalbuphine이 억제하여 만출시 통증을 느끼는 산모의 수가 N군, M + N군에서 M군에 비해 적고, M군에서는 morphine에 의한 진통작용은 시작되지 않아서 태아분만 시 M군에서 8명(40%)의 산모가 통증을 호소한 것으로 보인다.

본 연구에서 환자가 진통제 요구 시 meperidine 50 mg을 근주하는 방법을 사용하였는데, 이는 지주막하에 주입된 아편양제제의 부작용에 상승작용을 일으킬 수 있으므로 비스테로이드성 소염제를 같이 사용하여 아편양제제의 추가 주입을 줄이는 것이 바람직하다고 하겠다.⁹⁾

척추 마취에 의해 뇌척수액으로 주입된 아편양제제는 주입된 양에 비례하여 빠르게 뇌척수액에서 고농도로 상승한다.¹⁰⁾ Fentanyl과 sufentanil은 척수로 급속히 침투하거나 혈관내로 흡수되어 뇌척수액 안에서 머리 쪽으로 이동할 양이 거의 남아 있지 않지만, morphine의 경우는 1-5시간에 경부 뇌척수액에서 상당한 양이 남아있어서,^{11,12)} 여러 가지 추가적인 부작용이 나타날 수 있다.

지주막하 혹은 경막외로 주입된 아편양제제의 부작용은 소양증, 오심 및 구토, 뇨저류, 호흡저하의 대표적인 4가지의 부작용을 비롯하여, 의식 상태 저하,¹³⁾ 중추 신경계 흥분,¹⁴⁾ 구순 헤르페스 활성화(re-activation),¹⁵⁾ 성기능 장애,¹⁶⁾ 수분저류,¹⁷⁾ 심부정맥,¹⁸⁾ 탈모,¹⁹⁾ 신경독성²⁰⁾ 등을 일으킬 수 있다고 보고되어 있다.

소양증은 지주막하 혹은 경막외강에 아편양제제를 투입한 경우 가장 흔히 발견되는 부작용인데 전신적이거나 흔하게는 얼굴, 목, 흉부에 국한되어 나타난다.^{21,22)} 그 빈도는 매우 다양하여 0-100%이고 심한 소양증은 매우 드물며 약 1%의 환자에서 나타난다.²³⁾ 소양증은 대개 수 시간 내에 나타나고,²⁴⁾ 그 빈도는 주입된 아편양제제의 양과 관련이 있다는 보고도 있고,²⁵⁾ 관련이 없다는 보고도 있으며,²⁶⁾ 추가적인 용량을 주입한 경우에는 줄어들고,²⁶⁾ 척추마취나 산모의 경우에 빈도가 높아지는데, 이는 에스트로젠과 아편 수용체와의 관련성 때문인 것 같다.^{20,27)} 아편양제제가 비만세포(mast cell)에서 히스타민을 유리시킬 수 있지만 혈중 히스타민의 농도와 소양증과는 관련이 없는 것 같다.²⁸⁾ 그러나 항히스타민제는 소양증의 치료에 효과적이는데 이는 진정작용에 의한 2차적인 효과인 것 같다. 또한 소양증은 아편양제제의 전신적인 흡수와는 관련이 없다.²⁹⁾ 척추 혹은 경막외 마취 시 주입된 아편양제제에 의한 소양증은 뇌척수액내에서 머리 쪽으로 약물이 이동하여 연수의 삼차 신경핵과의 상호작용에 의한 것처럼 보인다.³⁰⁾ 실제로 삼차 신경핵내에는 아편수용체가 존재하고,³¹⁾ 대부분의 아편양제제에 의한 소양증은 삼차 신경이 지배하는 얼굴에 국한되어 있다.³⁰⁾

이번 연구에서는 소량의 morphine을 주입하였음에도 불구하고 M군과 M + N군에서 각각 60%, 75%의 소양증의 빈도를 보였으며 N군에서도 10%의 빈도를 보였으나 진군을 통해서 치료를 요하는 심한

소양증을 보인 산모는 1예도 없었다. 술 후 소양증은 여러 가지 원인에 의해 나타날 수 있으므로, 술 후 산모에서 나타난 소양증은 아편양제제의 단독작용으로 추정하기는 힘들며 이번 연구에서 소양증의 양상과 분포를 관찰하지 못하였다.

지주막하에 nalbuphine의 첨가가 소양증의 빈도를 감소시키지 못하였는데 이는 경막외강에 morphine과 nalbuphine을 혼합주입한 경우 부작용이 감소하였다는 보고와 상반되는 결과이다.³²⁻³⁴⁾ 대퇴 전치환술 환자에서 지주막하로 morphine 0.1 mg을 주입하고 소양증을 시간별로 관찰한 연구에서 술 후 6-9시간사이에서 가장 많은 수의 환자가 소양증을 호소하였는데,³⁵⁾ 지주막하로 주입된 nalbuphine의 최대작용시간이 18분, 본 연구에서 complete analgesia가 평균 204분, effective analgesia가 평균 465분인 것에 비추어 보아 최대 소양증을 호소하는 시기인 술 후 6-9시간은 이미 nalbuphine의 작용이 거의 소멸되어 결국 nalbuphine의 첨가가 morphine에 의한 소양증의 빈도를 감소시키지 못한 것으로 사료된다. Nalbuphine 10 mg을 경막외강에 투여 시 작용시간은 6시간 정도이고,³⁶⁾ 경막외강에 투여된 morphine 3 mg의 작용시간은 평균 17.8시간 정도로,³²⁾ morphine과 nalbuphine의 작용시간에 큰 차이가 남에도 불구하고, 경막외강에 morphine과 nalbuphine을 혼합주입한 경우 nalbuphine의 첨가로 소양증, 오심, 구토의 부작용 감소효과가 나타났다. 이는 아마도 소양증, 구역, 구토의 부작용이 나타나는 시기가 nalbuphine의 작용시간 내이기 때문일 것으로 추측되나 시간별로 부작용의 빈도의 관찰이 되었으면 경막외강과 지주막하에서의 nalbuphine의 부작용 감소의 상반된 결과의 해석이 쉬웠으리라 생각한다.

척추 혹은 경막외 마취 시 주입된 아편양제제에 의한 오심 및 구토의 빈도는 약 30%이다.²³⁾ 이는 진신흡수와는 관련성이 없으며,³¹⁾ 소양증과 마찬가지로 주입된 양과 관련성이 있다는 보고도 있고,^{24,37)} 없다는 보고도 있으며,^{25,38)} 척추마취의 경우 빈도가 높은 것 같다고 보고되었다.^{21,22)} 오심, 구토의 기전은 아편양제제와 area postrema의 아편양수용체와의 상호작용의 결과인 것 같다. 또한 전정기관의 감각(sensitization)과도 관련이 있다.³⁹⁾ 지주막하에 0.2 mg의 morphine을 주입 시에 술 후 오심, 구토는 morphine의 주입과 관련이 없는 것으로 나타났는데,⁴⁰⁾

이보다 적은 양인 morphine 0.1 mg을 사용한 본 연구에서도 세 군간에 의미 있는 차이를 나타내지 않았다.

결론적으로 제왕절개술을 위한 척추마취 시 지주막하에 morphine 0.1 mg에 nalbuphine 1 mg의 첨가는 술 중 진통작용을 강화시키거나 complete analgesia의 기간을 단축시키고 morphine의 부작용을 감소시키지 못하였다.

참 고 문 헌

1. Milner AR, Bogod DG, Harwood RJ: Intrathecal administration of morphine for elective cesarean section. *Anaesthesia* 1996; 51: 871-3.
2. Culebras X, Gaggero G, Zatloukal J, Kern C: Advantage of intrathecal nalbuphine, compared with intrathecal morphine, after cesarean delivery: an evaluation of postoperative analgesia and adverse effects. *Obstet Anesth* 2000; 91: 601-5.
3. Cohen SE, Ratner EF, Kreitzman TR, ARCher JH, Mignano LR: Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. *Anesth Analg* 1992; 75: 747-52.
4. De Souza EB, Schmidt WK, Kuhor MJ: Nalbuphine: An autoradiographic opioid receptor binding profile in the central nervous system of agonist/antagonist analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 391-402.
5. Longnecker D, Frank L, Murphy FL: Introduction to anesthesia. 9th ed. Philadelphia, W.B. Saunders. 1997, pp 100-7.
6. Claudia S, Carol D, Tony L: The analgesic effects of intrathecally administered partial opiate agonist, nalbuphine hydrochloride. *Eur J Pharmacol* 1982; 86: 1-7.
7. John DL, Newton CG: Synergism between the analgesic actions of morphine and pentazocine. *Pain* 1988; 33: 369-72.
8. Fournier R, Van Gessel E, Macksay M, Gamulin Z: Onset and offset of intrathecal morphine versus nalbuphine for postoperative pain relief after total hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 940-5.
9. Luthman J, Kay NH, White JB: The morphine sparing effect of diclofenac sodium following Caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 1994; 3: 82-6.
10. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B: Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology* 1984; 60: 448-54.

11. Max MB, Inturrisi CE, Kaiko RF, Grabinski PY, Li CH, Foley KM: Epidural and intrathecal opiates: cerebrospinal fluid and plasma profiles in patients with chronic cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 631-41.
12. Payne R, Inturrisi CE: CSF distribution of morphine, methadone and sucrose after intrathecal injection. *Life Sci* 1985; 37: 1137-44.
13. Sidi A, Davidson JT, Behar M, Oshiwang K: Spinal narcotics and central nervous system depression. *Anaesthesia* 1981; 36: 1044-7.
14. Yaksh TL, Noueihed R: The physiology and pharmacology of spinal opiates. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 433-62.
15. Acalovschi I: Herpes simplex after spinal pethidine (Letter). *Anaesthesia* 1986; 41: 1271-2.
16. Rawal N, Mollefors K, Anxelsson K, Lingardh G, Widman B: An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth Analg* 1983; 62: 641-7.
17. Krames ES, Gershow J, Glassberg A: Continuous Infusion of spinally-administered narcotics for the relief of pain due to malignant disorders. *Cancer* 1985; 56: 696-702.
18. Masoud PJ, Green CK: Effects of massive overdose of epidural morphine sulphate. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 377-80.
19. Anderson PT: Alopecia areata after epidural morphine (Letter). *Anesth Analg* 1984; 63: 1142.
20. Rawal N, Arner S, Gustafsson LL, Allvin R: Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden. *Br J Anaesth* 1987; 59: 791-9.
21. Cousins MJ, Mather LE: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
22. Morgan M: The rational use of intrathecal and extradural opioids. *Br J Anaesth* 1989; 63: 165-88.
23. Mark A: Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42: 892-4.
24. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG: Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 49-59.
25. Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L: Epidural morphine for analgesia after Caesarean section: a report of 4880 patients. *Can J Anaesth* 1990; 37: 636-40.
26. Anner S, Rawal N, Gustafsson LL: Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids- a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 253-9.
27. La Bella FS, Kim RS, Templeton J: Opiate receptor binding activity of 17-alpha estrogenic steroids. *Life Sci* 1978; 23: 1797-1804.
28. Bernstein JE, Grinzi RA: Butorphanol-induced pruritus antagonised by naloxone (Letter). *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 227-8.
29. Bromage PF, Camoresi EM, Durant PAC, Nielsen CH: Nonrespiratory side effects of epidural morphine. *Anesth Analg* 1982; 61: 490-5.
30. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 1988; 33: 149-60.
31. Snyder SH: Opiate receptors in the brain. *N Engl J Med* 1977; 296: 266-71.
32. 이윤우, 이지원, 윤덕미, 오홍근: 제왕절개술 후 통증치료를 위해 경막외강에 투여된 morphine 및 nalbuphine-morphine 혼합액의 비교 연구. *대한통증학회지* 1992; 5: 221-8.
33. 안정찬, 이상근, 한인숙, 장사홍: 제왕절개술 후 morphine의 지속적 경막외 주입 시 nalbuphine 첨가에 의한 부작용 감소효과. *대한마취과학회지* 1996; 31: 771-6.
34. Wang JJ, Mok MS, Lippmann M: Analgesic effect of epidural morphine and nalbuphine in combined use. *Anesthesiology* 1989; 71: A703.
35. Slappendel R, Weber EW, Benraad B, van Limbeek J, Dirksen R: Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 616-21.
36. Wang JJ, Mok MS, Lippmann M: Comparative analgesic efficacy of epidural nalbuphine, butorphanol, meperidine and morphine. *Anesth Analg* 1988; 67: S248.
37. Samii K, Chauvin M, Viars P: Postoperative spinal analgesia with morphine. *Br J Anaesth* 1981; 53: 817-20.
38. Vincent FK Jr, Chestnut DH, Choi WW, Ostman PLG, Bates JN: Does epidural fentanyl decrease the efficacy of epidural morphine after cesarean delivery? *Anesth Analg* 1992; 74: 658-63.
39. Loper KA, Ready LB, Dorman BH: Prophylactic transdermal scopolamine patches reduce nausea in postoperative patients receiving epidural morphine. *Anesth Analg* 1989; 68: 144-6.
40. Weber EW, Slappendel R, Gielen MJ, Dirksen R: Intrathecal addition of morphine to bupivacaine is not the cause of postoperative nausea or vomiting. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 81-6.