

경막외 Morphine 부작용 치료를 위한 Nalbuphine의 적정 정주 용량

순천향대학교 의과대학 마취과학교실 통증치료실

한 찬 수 · 최 일 석 · 김 일 호

= Abstract =

Optimal Dose of Intravenous Nalbuphine for Treatment of Side Effects of Epidural Morphine

Chan Soo Han, M.D., Il Suk Choi, M.D. and Il Ho Kim, M.D.

Pain Clinic, Department of Anesthesiology, College of Medicine,
Soonchunhyang University, Chunan, Korea

Background: Epidural morphine provides excellent postoperative analgesia but is often associated with side effects such as nausea, vomiting and pruritus. It has been reported that mixed agonist-antagonist, nalbuphine can reverse side effects of epidural morphine without compromising analgesia. This study was designed to compare the efficacy of each intravenous dose of nalbuphine for treatment of side effects following epidural morphine.

Methods: All patients received continuous infusion(2 ml/hr) of epidural morphine-local anesthetics mixture(morphine 4 mg, 1% mepivacaine 50 ml and 0.25% bupivacaine 50 ml) following a loading dose (morphine 2 mg with 1% mepivacaine 7 ml). Patients requesting treatment for nausea, vomiting and pruritus randomly received intravenous nalbuphine 0.05 mg/kg(Group 1; n=20), 0.1 mg/kg(Group 2; n=20) or 0.15 mg/kg(Group 3; n=20). The severity of nausea, vomiting, pruritus, degree of pain, sedation and vital sign were assessed prior to and 30 min after each dose.

Results: The severity of nausea, vomiting and pruritus decreased significantly in all groups($p < 0.01$). Pain and sedation scores were unchanged in all groups. One patient received nalbuphine 0.15 mg/kg, complained of dizziness, agitation and palpitation. His blood pressure who had increased to 170/100 after first dose.

Conclusions: This study suggests that intravenous nalbuphine is good for treatment of side effects following epidural morphine, and the dose of Group 1, 0.05 mg/kg, may be recommended as an optimal dose.

Key Words: Analgesia: epidural; morphine. Treatments, side effect: nalbuphine.

서 론

경막외 morphine은 우수한 진통효과를 나타내므로 수술후 통증관리시 널리 사용되고 있다. 그러나 소양증, 구역 및 구토 등의 부작용이 흔히 나타난다¹⁻³⁾.

이러한 부작용의 치료를 위해 여러 약제들이 사용되고 있으나 어느 한가지 부작용에만 효과가 있는 경우가 대부분이다.

Opioid의 mu receptor agonist의 부작용을 치료하기 위해 가장 널리 사용되는 약제로는 mu-antagonist인 naloxone을 들 수 있으나 작용시간이 짧고 진통작용

을 길항할 수 있다는 단점이 있으며⁴⁻⁷⁾, 심혈관계 부작용⁸⁾, 폐부종⁹⁾ 그리고 심지어는 심정지¹⁰⁾까지 보고되어 있다. Mu-antagonist, kappa-agonist 작용을 함께 가지는 nalbuphine 또한 mu-agonist의 부작용 치료에 사용되어 왔으며^{5-7,11-14)} naloxone에 비해 우수하다는 보고⁶⁾도 있다. 그러나 사용 용량에 대해서는 확실하게 연구된 바가 없다.

이에 저자들은 수술후 통증관리를 위해 경막외 morphine을 투여 받고 부작용이 나타났던 환자들을 대상으로 nalbuphine 용량을 다르게 투여하여 치료효과를 비교해 보고 적합한 치료용량을 찾아 보고자 하였다.

대상 및 방법

미국마취과학회 신체분류상 1 혹은 2 등급에 속하며, 계획된 산부인과 복부수술 후 경막외 방법에 의한 수술후 통증관리를 받는 환자들 중 부작용을 호소하는 환자들을 대상으로 하였다.

마취유도전 환자를 측와위 상태를 취하게 하고 제 2-3 요추간 또는 제 3-4 요추간 정중선을 17G Tuohy 침으로 천자해 저항소실법에 의해 경막외강을 확인한 후 19G 경막외 카테터를 두경부 방향으로 약 4~5 cm 진입시켰다. 경막외 카테터를 통해 1 : 20만 epinephrine이 첨가된 1% lidocaine 3 ml를 시험용량으로 주입한 후, 알콜솜으로 감각 이상이 일어난 피부부절을 확인하고, 심혈관계 이상 유무를 관찰하여 카테터가 경막외강에 올바르게 거치되었는지 확인하였다.

마취는 thiopental sodium과 succinylcholine 정주 후 기관내 삽관을 하였으며, enflurane과 O₂-N₂O로 유지하였고, 근육이완제로는 vecuronium을 사용하였다.

수술후 통증관리를 위해 수술 종료 20~30분 전에 초회량으로 morphine 2 mg이 함유된 1% mepivacaine 7 ml를 경막외 카테터를 통해 주입하였고, 회복실로 이송 후 morphine 4 mg, 1% mepivacaine 50 ml, 0.25% bupivacaine 50 ml의 혼합액이 함유된 Two-Day Infusor(PC1075, Baxter Healthcare Co., USA)를 경막외 카테터에 연결해 약 2일간(2 ml/hour) 지속 주입되도록 하였다.

병실로 이송된 후 구역, 구토 및 소양증 등의 부작용을 호소하는 환자들 중 치료를 요하는 환자들을

Table 1. Patient Characteristics

| | Group 1 | Group 2 | Group 3 |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| Age(yr) | 35.9 ± 12.3 | 39.9 ± 18.7 | 38.6 ± 14.5 |
| Weight(kg) | 54.7 ± 8.6 | 56.4 ± 9.1 | 56.1 ± 6.7 |
| Height(cm) | 156.0 ± 4.1 | 157.2 ± 5.2 | 155.7 ± 6.4 |

All values are expressed mean ± SD.

대상으로 무작위로 세 군으로 나누어 nalbuphine 0.05 mg/kg(제 1 군), 0.1 mg/kg(제 2 군), 또는 0.15 mg/kg(제 3 군)을 각각 정주하였다. 증세의 호전이 없거나 또는 호전이 있어도 치료가 필요한 경우 30분 간격으로 3회까지 동량을 재차 투여하였다. 대상 환자의 평균 연령, 체중, 그리고 신장은 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

치료약제를 투여하기 전과 각 치료약제를 투여한 30분 후 혈압 및 맥박, 통증 정도(Pain score), 진정 정도(Sedation score)를 기록하였다. 부작용인 구역, 구토 그리고 소양증 정도는 '0: 없음, 1: 약함, 2: 중등도, 3: 심함'으로 나누어 평가하였으며, 통증 정도는 복부수술이었으므로 '0: 기침을 해도 통증이 없다, 1: 기침을 할 때는 통증이 있으나 심호흡을 할 때는 통증이 없다, 2: 심호흡을 할 때는 통증이 있으나 휴식시 통증이 없다, 3: 휴식시 약간의 통증이 있다, 4: 휴식시에도 심한 통증이 있다'로 나누어 평가하였다. 그리고 진정 정도는 '0: 깨어 있음, 1: 잠들어 있으나 주위 소음에 눈을 뜸, 2: 잠들어 있으나 이름을 부르면 눈을 뜸, 3: 잠들어 있으며 흔들려 깨워야 눈을 뜸'으로 나누어 평가하였다.

결과에 대한 통계처리는 각 군에서 nalbuphine 투여 전과 후의 점수 비교는 Wilcoxon signed rank test, 각 군간의 투여 전 및 후의 점수비교는 Kruskal-Wallis test로 하였으며 p < 0.05인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

치료를 필요로 했던 주 증상으로는 각 군에서 구역, 구토가 각각 8명, 13명, 그리고 10명으로 가장 많았으며, 소양증은 각각 7명, 5명, 그리고 9명 이었고, 두 증세가 모두 동반되었던 경우는 각각 5

명, 2명, 그리고 1명이었다(Table 2).

Nalbuphine 투여 전과 투여 30분 후 구역, 구토 및 소양증 정도는 세 군 모두에서 유의있게 감소되었으며($p < 0.01$), 각 군간에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

통증정도는 nalbuphine 투여 전과 투여 30분 후 세 군 모두에서 유의한 차이가 없었으며(Table 3), 진정 정도 또한 세 군 모두에서 유의한 차이가 없었다.

Nalbuphine 첫 용량 투여로 증세가 치료되지 않았거나 남아 있어 두 번째 용량을 투여해야 했던 경우는 제 1 군 2명, 제 2 군 3명, 그리고 제 3 군 2명이었고, 3번째 용량까지 투여해야 했던 경우는 제 1 군에서는 없었으며, 제 2 군 과 3군에서는 각각 1명씩 이었고 치료가 되지 않았던 경우는 한 예도 없었다.

Nalbuphine 투여 전과 투여 후 혈압 및 맥박은 제 1 군과 제 2 군에서는 유의하게 변화된 예가 없었으나, 제 3 군의 일 예에서 첫 용량 투여후 어지러움, 손발 저림, 그리고 심계항진을 호소하며 일과성의 의식소실이 있었고, 혈압이 투여전 130/90에서 투여후 170/100으로 상승되어 안정을 취한 후 정상으로 회복되었다.

Table 2. Distribution of Side Effects Requesting Treatment

| | Group 1 (n=20) | Group 2 (n=20) | Group 3 (n=20) |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Nausea and/or Vomiting | 8 | 13 | 10 |
| Pruritus | 7 | 5 | 9 |
| Both(N/V & pruritus) | 5 | 2 | 1 |

Values represent number of patients.

Table 3. Pain Scores(0-4) Before and After the First Dose of Nalbuphine

| | Group 1(n=20) | Group 2(n=20) | Group 3(n=20) | p between groups (Kruskal Wallis test) |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---|
| Pre-1st dose score | 1.15 ± 0.58 | 1.21 ± 0.62 | 1.05 ± 0.51 | NS |
| Post-1st dose score | 1.15 ± 0.56 | 1.20 ± 0.61 | 1.10 ± 0.55 | NS |

All values are expressed mean ± SD. NS, not significant.

고찰

경막외 morphine은 소량으로 우수한 진통효과를 나타내므로 수술후 통증관리시 널리 사용되고 있으나 부작용이 많이 나타난다는 단점이 있다. 흔히 나타나는 부작용으로는 구역, 구토 그리고 소양증을 들 수 있으며 그 외에 뇨저류, 호흡저하 등을 들 수 있다. 부작용의 빈도는 용량에 비례하며 특히 산과 환자에서 그 빈도가 높아 경막외 morphine 2~5 mg 을 일회 투여시 소양증과 구역 및 구토의 비율은 Fuller등²⁾은 각각 58%, 39.9%, Cohen등³⁾은 85%, 59% 그리고 이윤우등¹⁵⁾은 90%, 30%으로 매우 빈도가 높

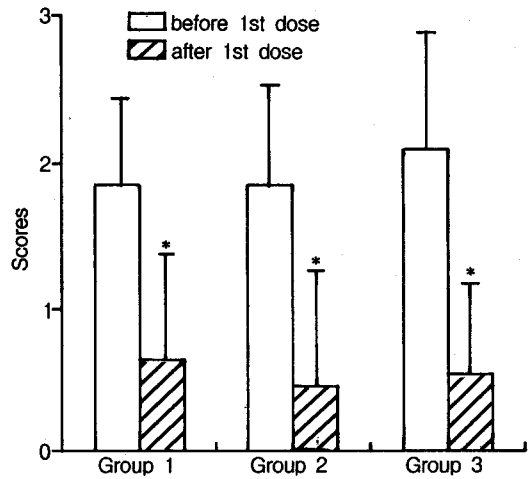


Fig. 1. The scores of nausea/vomiting and pruritus were significantly lowered after nalbuphine injection compared to those before injection(* $p < 0.01$, Wilcoxon signed rank test). But there were no significant differences between three groups(NS, Kruskal Wallis test).

게 나타났다고 보고하였다. 경막외 morphine을 지속적으로 주입하면 진통효과는 우수하고 일회 투여에 비해 혈중 농도가 매우 낮아 부작용의 빈도 또한 감소한다고 하였다^{16,17}. 본 연구에서는 morphine의 부작용을 줄이고 진통효과는 우수하도록 하기 위해 morphine을 2 mg은 초회량으로 투여하고 4 mg은 국소마취제와 함께 지속 투여하는 방법을 사용한 결과, 치료를 필요로 했던 부작용의 빈도는 소양증 21%, 구역, 구토 29%로 나타나 상대적으로 치료 필요로 했던 소양증의 빈도가 낮게 나타났다.

Opioid가 구역 및 구토를 일으키는 기전은 뇌간(brain stem)의 화학수용체 유발 영역(chemoreceptor trigger zone)의 직접적인 자극과 위장관에 대한 작용, 제 4 뇌실과 척수의 아편양 수용체 자극에 의한 위공복시간의 지연에 의한다¹⁸. 경막외 morphine에 의한 구역 및 구토를 예방하거나 치료하기 위해서 여러 가지 방법과 약제가 사용되어 왔다. Scopolamine 첩포를 예방목적으로 사용하여 구역 및 구토는 감소되었으나 구강건조나 졸림 등의 부작용이 나타났다고 보고^{19,20}하였다. 또한 droperidol을 경막외강내로 morphine과 같이 투여하여 구역 및 구토의 빈도가 현저하게 감소하였다²¹고 하였으며, 선택적으로 serotonin 수용체를 길항하는 ondansetron 이 효과적이라고 보고²²되고 있으나 ondansetron은 가격이 비싼 단점이 있다. 흔히 사용되는 약제로는 metoclopramide가 있으며 잘 듣지 않는 경우에는 scopolamine이나 naloxone을 지속 정주하기도 한다.

소양증의 기전은 잘 알려져 있지는 않으나 히스타민 유리에 의해서 매개되는 것으로 보여지지는 않는다. 소양증은 morphine의 적은 양 투여에 의해서도 나타나고 또한 투여 수시간 후에 지연되어 나타나므로 중추진통제에 대한 효과로 보여진다¹⁸. 치료는 항히스타민제에는 잘 듣지 않으므로 대개 적은 양의 naloxone을 정주 또는 근주하며, 또한 nalbuphine 정주도 효과적이다^{7,13}.

Opioid의 부작용을 예방하기 위해 여러 가지 방법이 동원되어져 왔다. 경막외 morphine의 부작용을 예방하기 위해 naloxone 또는 nalbuphine을 간헐적 정주 또는 지속 정주하여 효과가 없었다는 보고²³와 있었다는 보고^{7,14}가 있었으나, 진통작용이 길항될 수 있고, 지속주입기가 필요하며 또한 지속적인 감시가 필요하고 용량을 주의깊게 결정해야 하는 점

등의 단점이 있다. 이윤우등¹⁵은 morphine과 nalbuphine을 혼합하여 경막외강내로 일회 주입해 부작용의 감소효과를 보았으나 진통효과 시간이 단축되었다고 보고하였으며, Gambling등²⁵은 morphine과 butorphanol의 혼합액을 경막외강내로 단회 투여시 부작용을 예방할 수 없었으며 졸림 등의 부작용이 나타났다고 하였고, 이종남등²⁶은 경막외강내로 morphine과 butorphanol을 지속적으로 혼주해 소양증은 감소시켰으나 통증의 증가, 졸림 등의 부작용이 나타났다고 하였다. 또한 최근 안정찬등²⁷과 전소영등²⁸은 경막외강내로 morphine과 함께 nalbuphine을 지속주입시켜 우수한 진통효과와 함께 부작용을 감소시킬 수 있었다고 하였다.

Opioid 중 mu-agonist 사용할 때 나타날 수 있는 모든 부작용 치료를 위해서 가장 널리 사용되어 왔던 mu-antagonist는 naloxone이다. 그러나 naloxone은 전술한 바와 같이 작용시간이 짧고 진통작용 또한 길항할 수 있으며⁴⁻⁷, 심혈관계 부작용⁸, 폐부종⁹ 그리고 심정지¹⁰ 같은 심각한 부작용들이 보고되어 왔으므로 사용시 주의를 요한다.

Nalbuphine은 mu-antagonist, kappa-agonist의 작용을 동시에 가지므로 통상적으로 사용되고 있는 진통제로서만이 아니고, 1984년 Latasch등¹¹이 fentanyl에 의한 호흡억제 길항에 효과가 있다고 보고한 이후, naloxone에 비해 작용시간이 길고 진통작용을 보존하며, 부작용의 빈도가 적으므로 mu-agonist의 부작용 치료를 위해 naloxone의 대체 치료약제로써 효과적으로 사용되어져 왔다^{5-7,11-14}. 그러나 사용법 및 사용용량에 대해서는 확실하게 연구된 바가 없다. Baily등²⁹은 morphine 정주 50분 후에 nalbuphine 0.21 mg/kg을 정주해 보았으나 naloxone(0.014 mg/kg)과는 달리 morphine의 작용을 길항할 수 없었다고 하였으며, nalbuphine은 용량에 따라 수용체에 대한 친화성이 달라 kappa 수용체에 작용하는 용량에 비해 mu 수용체를 길항하는 용량은 더 적으므로 2~4 mg 정도의 적은 용량을 사용할 것을 추천하였다. Jaffe등¹⁴은 nalbuphine은 적은 용량과 많은 용량 모두에서 mu-수용체 길항작용을 가지며 길항을 위해 요구되는 용량은 혈장 fentanyl 농도와 상관관계가 없고 사용 용량이 증가할수록 통증의 증가, 혈압 상승, 빈맥 등의 부작용이 증가되므로 적은 용량으로 치료를 시작하고 원하는 효과가 나타날 때 까지 점

차 용량을 증가시킬 것을 권장하였다.

Opioid 길항시 nalbuphine의 부작용에 대해서는 논란의 여지가 많다. 고용량의 fentanyl 마취후 호흡저하를 길항하기 위해 nalbuphine을 사용했던 경우 Moldenhauer등¹²⁾은 nalbuphine 1~10 mg을 투여했던 21명 중 4명에서 혈압상승, 3명에서 통증, 2명에서 구역 및 구토를 호소하였다고 하였다. Jaffe등¹⁴⁾은 nalbuphine 0.03~0.18 mg/kg을 투여했던 18명중 8명에서 혈압 상승 및 빈맥이 나타났으며 이들 8명중 6명은 불안, 5명은 발한 그리고 3명은 의식 혼미를 경험하였다고 하였고, nalbuphine의 진통작용 길항에 의한 수술후 통증의 증가가 혈압상승과 관련이 있을 것이라고 추측하였다. Blaise등³⁰⁾은 대동맥류 수술을 위한 고용량의 fentanyl 마취후 호흡저하 길항을 위해 nalbuphine을 사용했던(0.3 mg/kg, 0.1 mg/kg or 0.05 mg/kg) 4명 모두에서 호흡저하는 성공적으로 길항되었지만, 고혈압과 빈맥이 나타났고, 1명에서 심한 통증 호소, 2명에서는 구역, 구토, 그리고 불안, 나머지 1명에서는 심한 불안과 정신이상 증세를 보여 치료를 받아야 했다고 보고하였으며 불안과 같은 정신증세는 nalbuphine의 미약하기는 하지만 sigma 수용체에 대한 자극때문일 것이라고 하였으며, fentanyl의 중등도 용량(20 µg/kg)의 길항시에는 부작용이 나타나지 않았으므로¹¹⁾ fentanyl의 고용량과 nalbuphine의 부작용이 연관이 있을 것이라고 하였다. Zsigmond등³¹⁾은 fentanyl 마취(11 µg/kg/hr) 환자에서 nalbuphine 평균 0.22 mg/kg 정주후 검사상 혈장내 norepinephrine, histamine 그리고 cortisol은 증가하지 않았으며, epinephrine 만이 혈액학적인 변화없이 증가하였고, 진통작용의 변화없이 fentanyl에 의한 호흡저하를 효과적으로 길항할 수 있었다고 하였다. Fentanyl의 경우와 달리 경막의 morphine의 부작용 길항을 위한 nalbuphine정주시에는 혈액학적인 변화나 진통작용의 길항없이 모두 부작용치료 효과가 우수하였다고 보고^{6,7,13)}하였으며, 단지 진정작용이 유의하게 나타났다고 하였다^{6,13)}.

본 연구 결과상 nalbuphine의 세 용량(0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg 그리고 0.15 mg/kg) 모두 군간에 유의한 차이 없이 경막의 morphine의 부작용 치료에 우수한 효과를 나타내었다. 그리고 각 군의 첫 치료용량의 투여 전 후 통증 및 진정정도는 유의한 차이가 없었다. 그러나 혈압 및 맥박의 변화는 통계학적으로

유의한 차이는 없었으나 0.15 mg/kg을 정주하였던 제 3군의 1명에서 투여 30분후 불안, 혈압상승, 어지러움과 함께 일시적인 의식소실이 나타나 보조적인 치료로 회복하였다. 따라서 경막의 morphine 부작용시 nalbuphine 0.05 mg/kg을 정주하고 심혈관계 기능을 감시하면서 효과가 없거나 부족한 경우 동량을 반복 투여하는 것이 가장 적합한 치료 방법으로 사료된다. 그러나 더 적은 용량에서 비슷한 치료 효과를 나타낼 수 있는 지에 대해서는 연구가 더 필요하다고 하겠다. 본 연구에서 나타났던 nalbuphine 부작용의 기전은 정확히 설명하기 어렵다. 본 연구에서 nalbuphine 정주 후 통증 증가가 없었으므로 Jaffe등¹⁴⁾의 주장과 같이 통증 증가에 의해 의식소실까지 초래되었다고 보기는 어렵다. Blaise등³⁰⁾의 sigma 수용체에 대한 자극때문일 것이라는 주장은 완전히 배제할 수는 없다. 그러나 본 연구의 부작용은 적은 양의 경막의 morphine 길항시 나타났으므로 Blaise등³⁰⁾의 agonist의 용량과 관련하여 부작용이 나타난다는 주장은 일치되지 않으며, 향후 정확한 기전에 대한 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

이상의 결과로 보아 nalbuphine은 경막의 morphine의 부작용 치료에 효과적인 약제이며, 치료용량으로는 0.05 mg/kg(어른의 경우 약 1/4 앰플)을 정주하고, 혈액학적 감시와 함께 치료효과를 관찰하면서 부족할 경우 동량을 재차 투여하는 것이 가장 적합한 치료방법이라고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Busch EB, Stedman PM: Epidural morphine for postoperative pain on medical-surgical wards-a clinical review. *Anesthesiology* 1989; 63: 147-58.
- 2) Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ: Epidural morphine for analgesia after cesarean section: a report of 4,880 patients. *Can J Anaesth* 1990; 37: 636-40.
- 3) Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J: Analgesia after cesarean delivery: patient evaluations and costs of five opioid techniques. *Reg Anesth* 1991; 16: 141-9.
- 4) Gowan JD, Hurtig JB, Fraser RA, Torbicki E, Kitts J: Naloxone infusion after prophylactic epidural morphine: effects on incidence of postoperative side effects and quality of analgesia. *Can J Anaesth* 1988; 35: 143-8.
- 5) Bailey PL, Clark NJ, Pace NL, Stanley TH, East KA,

- Vreeswijk HV, et al: Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression: nalbuphine versus naloxone. *Anesth Analg* 1987; 66: 1109-14.
- 6) 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.
 - 7) Kendrick WD, Woods AM, Daly MY, Birch RFH, DiFazio C: Naloxone versus nalbuphine infusion for prophylaxis of epidural morphine-induced pruritus. *Anesth Analg* 1996; 82: 641-7.
 - 8) Azar I, Turndorf H: Severe hypertension and multiple atrial premature contractions following naloxone administration. *Anesth Analg* 1979; 58: 524-5.
 - 9) Flacke JW, Flacke WE, Williams GD: Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high dose morphine anesthesia. *Anesthesiology* 1977; 47: 376-8.
 - 10) Andree RA: Sudden death following naloxone administration. *Anesth Analg* 1980; 59: 782-4.
 - 11) Latasch L, Probst S, Dudziak R: Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. *Anesth Analg* 1984; 63: 814-6.
 - 12) Moldenhauer CC, Roach GW, Finlayson DC, Hug CC, Kopel ME, Tobia V, et al: Nalbuphine antagonism of ventilatory depression following high-dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 62: 647-50.
 - 13) Penning JP, Samson B, Baxter AD: Reversal of epidural morphine-induced respiratory depression and pruritus with nalbuphine. *Can J Anaesth* 1988; 35: 599-604.
 - 14) Jaffe RS, Moldenhauer CC, Hug CC, Finlayson DC, Tobia V, Kopel ME: Nalbuphine antagonism of fentanyl-induced ventilatory depression: A randomized trial. *Anesthesiology* 1988; 68: 254-60.
 - 15) 이윤우, 이자원, 윤덕미, 오홍근: 제왕절개술후 통증 치료를 위해 경막외강에 투여된 morphine 및 nalbuphine-morphine 혼합액의 비교 연구. *대한통증학회지* 1992; 2: 221-8.
 - 16) Crubasik J, Wiemers K: Continuous-plus-on-demand epidural infusion of morphine for postoperative pain relief by means of a small, externally worn infusion device. *Anesthesiology* 1985; 62: 263-7.
 - 17) Logas WG, Baz NL, Ganzouri AE, Cullen M, Staren E, Faber P, et al: Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy: a randomized prospective study. *Anesthesiology* 1987; 67: 787-91.
 - 18) Bowdle TA, Horita A, Karasch ED: The pharmacological basis of anesthesiology. 1st ed, New York: Churchill Livingstone Inc. 1994; 154-6.
 - 19) Kotelko DM, Rothman RL, Wright WG: Transdermal scopolamine decreases nausea and vomiting following cesarean section in patients receiving epidural morphine. *Anesthesiology* 1989; 71: 675-8.
 - 20) Loper KA, Ready LB, Dorman BH: Prophylactic transdermal scopolamine patches reduce nausea in postoperative patients receiving epidural morphine. *Anesth Analg* 1989; 68: 144-6.
 - 21) Naji P, Farschtschian M, Wilder-Smith O, Wilder-Smith CH: Epidural droperidol and morphine for postoperative pain. *Anesth Analg* 1990; 70: 583-8.
 - 22) Leaser J, Lip H: Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonists. *Anesth Analg* 1991; 72: 751-5.
 - 23) Morgan PJ, Mehta S, Kapala DM: Nalbuphine pretreatment in cesarean section patients receiving epidural morphine. *Reg Anesth* 1991; 16: 84-8.
 - 24) Baxter AD, Samson B, Penning J, Doran R, Dube LM: Prevention of epidural morphine-induced respiratory depression with intravenous nalbuphine infusion in post-thoracotomy patients. *Can J Anaesth* 1989; 36: 503-9.
 - 25) Gambling DR, Howell P, Huber C, Kozak S: Epidural butorphanol does not reduce side effects from epidural morphine after cesarean birth. *Anesth Analg* 1994; 78: 1099-104.
 - 26) 이종남, 조인찬, 박영철: 경막외 morphine에 의한 통증 조절 환자에서 butorphanol의 첨가시 부작용 감소 효과. *대한통증학회지* 1996; 9: 385-9.
 - 27) 안정찬, 이상근, 한인숙, 장사춘: 제왕절개술 후 morphine의 지속적 경막외 주입시 nalbuphine 첨가에 의한 부작용 감소효과. *대한마취과학회지* 1996; 31: 771-6.
 - 28) 전소영, 이상하, 권병연: 경막외강내 morphine과 nalbuphine의 지속 주입에 의한 술후 제통효과와 부작용의 비교. *대한마취과학회지* 1996; 31: 764-70.
 - 29) Bailey PL, Clark NJ, Pace NL, Isern M, Stanley TH: Failure of nalbuphine to antagonize morphine: a double-blind comparison with naloxone. *Anesth Analg* 1986; 65: 605-11.
 - 30) Blaise GA, Nugent M, McMichan JC, Durant PAC: Side effects of nalbuphine while reversing opioid-induced respiratory depression: report of four cases. *Can J Anaesth* 1990; 37: 794-7.
 - 31) Zsigmond EK, Durrani Z, Barabas E, Wang XY, Tran L: Endocrine and hemodynamic effects of antagonism of fentanyl-induced respiratory depression by nalbuphine. *Anesth Analg* 1987; 66: 421-6.