

Nalbuphine의 병용투여에 의한 morphine의 내성 및 의존성 형성 저하효과

정면우 · 임화경 · 전용준 · 김혜정 · 박인숙 · 오우용 · 왕소영 ·

박윤주 · 강주희 · 김동섭 · 김주일 · 오세관* · 최기환[#]

국립독성연구원 약리부, *이화여자대학교 의과대학

(Received May 30, 2002; Revised July 15, 2002)

The Development of Tolerance to and Dependence on Morphine are Reduced by Co-administration of Nalbuphine in Rat

Myeon Woo Chung, Hwa-Kyung Lim, Yong-Joon Jeon, Hye Jung Kim, In-Sook Park, Woo-Yong Oh, So-Young Wang, Yoonju Park, Ju-Hee Kang, Dong-Sup Kim, Joo-Il Kim, Seikwan Oh* and Ki Hwan Choi[#]

Department of Pharmacology, National Institute of Toxicological Research, Seoul 122-704, Korea

*Department of Neuroscience, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul 158-710, Korea

Abstract — Morphine has been used widely on the treatment of many types of chronic pain. However the development of tolerance to morphine by repeat application is a major problem in pain therapy. The purpose of the present study was to investigate whether combined administration of nalbuphine with morphine affects the development of tolerance to and dependence on morphine. We hypothesize that the use of nalbuphine, κ -agonist may prove to be useful adjunct therapy to prevent morphine-induced undesirable effects in the management of some forms of chronic pain. Morphine (10 mg/kg) was injected to rats intraperitoneally for 5 days. The variable dose of nalbuphine (0.1, 1.0 and 5.0 mg/kg) was administered (i.p.) in combination with morphine injection. The development of tolerance to morphine was assessed by measuring the antinociceptive effect with the Randall-Selitto apparatus. The development of dependence on morphine was determined by the scoring the precipitated withdrawal signs for 20 min after injection of naloxone (10 mg/kg, i.p.). Nalbuphine did not attenuate antinociceptive effect of morphine in rats. Interestingly, combined administration of morphine with nalbuphine (100:1) significantly attenuated the development of morphine tolerance and dependence. These results suggest that the co-administration of nalbuphine with morphine in chronic morphine treatment can be one of therapies to reduce the development of dependence on morphine.

Keywords □ Morphine, nalbuphine, tolerance, dependence

몰핀 등의 마약성 진통제는 말기 암환자 등의 통증완화를 위하여 필수적인 약물이나 중추신경계 및 호흡기계에 다양한 독성, 특히 반복 사용으로 내성이 형성되어 용량을 증가시켜야 한다. 또한 몰핀은 환각, 망상 등의 부작용이 발생하며 의존성을 형성하여 투약을 중단하면 금단증상을 일으킨다. 또 정신적 의존에 의하여 탐닉현상을 유발하여 장기간 반복사용하면 중독이 된다. 중독이 되면 중독자의 의지로는 약물투여를 중지할 수 없는 상황이 되어 밀수, 밀매가 이루어지는 등 심각한 사회문제를 야기하고 있다. 따라서 몰핀의 진통효과를 유지시키면서 반복투여로 인

한 중독 및 부작용을 감소시키고, 중독자의 치료에 사용될 약물의 개발 및 치료요법이 요구되고 있다.

내성은 같은 효과를 나타내기 위해서 용량을 점점 증가시켜야 하는 것이고 의존성은 의존성 약물의 반복사용 후 사용을 중단하면 여러 생리적 불편함이 초래되어 다시 약물을 복용하려는 현상이다. 몰핀의 진통효과는 동물에서도 내성형성을 확실하게 관찰할 수 있으며,¹⁾ 여러 임상적 연구에 확인할 수 있고,²⁾ 임상적으로 통증을 완화하기 위하여 마약성 진통제의 용량증가를 피할 수 없다는 것이 이미 입증되었다.^{1,3,4)} 몰핀의 진통내성은 single multi-hour infusion하는 기간 동안 형성되나, 호흡억제 및 위장관 운동 효과에 대한 내성은 관찰되지 않는 것으로 보아⁵⁾ 몰핀의 진통력에 대한 내성은 호흡억제효과에 대한 내성보다 훨씬 더 빨리 형성됨을 알 수 있다.⁶⁾ 마약성 진통제의 신체적 의존성에

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-380-1804 (팩스) 02-380-1806
(E-mail) hyokwa@kfda.go.kr

대한 임상적 증상은 쉽게 관찰할 수 있으며, 이때 나타나는 금단 증상은 매우 특징적이다. 마약성 진통제의 신체적 의존성은 반복투여 후 약물을 중단하거나, 날록손 같은 상경적 마약길항약 투여를 통하여 금단증상(withdrawal sign)으로 나타난다.

마약성 진통제는 강력한 진통효과와 남용가능성 때문에 많은 연구의 대상이 되어왔다. 마약의 활성은 주로 세 가지 subtype 수용체인 μ -, κ -, δ -수용체에 작용함으로써 나타내는 것으로 알려져 있으며, 마약의 작용기전 연구로 각각 아편수용체 형태와 수용체 유형간 기능적 상호작용에 초점을 두어왔다. μ -수용체는 진통작용, 내성, 보상효과와 같은 대부분의 마약작용과 관련된다 고 밝혀졌다. 따라서 다른 두 유형의 수용체가 μ -수용체와 관련하여 어떤 작용을 하는지에 대한 관심이 모아지고 있다. δ -수용체는 거의 밝혀져 있지 않은 반면 κ -수용체는 최근 μ -수용체와의 기능적 상호작용 때문에 많은 연구를 해왔다. κ -수용체는 뇌와 척수를 통하여 다양한 μ -수용체 관련 작용과 반대활성을 나타낸다고 보고되고 있다. κ -수용체는 μ -수용체 관련 진통효과를 길항하고 물핀 내성을 억제한다고 증명되었다.⁷⁾

한편, 날부핀은 μ -수용체에 길항하고, κ -수용체에 작용하는 마약 길항성 진통제로서, 구조적으로 강력한 마약인 옥시몰핀과 관련된다.⁸⁻¹²⁾ 날부핀과 날록손은 마약 관련 부작용인 호흡억제, 오심, 구토, 소양증 등을 효과적으로 억제한다고 보고된 바 있다.¹³⁻¹⁶⁾ 마약 관련 부작용을 전환시킬 수 있는 날부핀은 날록손보다 심혈관 반응이 약하고 마약성 진통제의 진통력을 덜 감소시킨다고 하였다.^{16,17)} 날록손의 경우는 물핀의 내성 및 의존성 형성을 억제시키나 물핀의 진통효과를 약화시키는 단점이 있다.¹⁸⁻¹⁹⁾ 따라서 본 연구는 κ 와 μ -수용체의 서로 다른 작용에 착안하여 날부핀과 물핀의 병용투여가 물핀 내성 및 의존성 형성에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

실험방법

실험동물 - 국립독성연구소 실험동물자원실로부터 5주령의 180 ± 20 g의 Sprague-Dawley계 랫드를 분양 받아 최소한 일주일 이상 본 동물실에서 온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 $55 \pm 5\%$, 명암 12시간 조명주기의 조건하에서 적응시킨 후 실험에 사용하였으며, 물과 사료는 자유로이 섭취할 수 있도록 충분히 공급하였다.

시약 및 기기 - 황산몰핀, 염산날부핀, 날록손은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA) 제품으로 주사용생리식염수에 용해하여 사용하였다. 모든 시약은 투여용량을 염의 상태로 계산하여 사용하였으며 실험동물에 kg당 5 ml의 volume으로 복강투여 하였다. Randall-Selitto 기기는 foot pedal로 조작되는 Columbus Instrument Int. Corp.(USA)의 제품을 사용하였다.

진통력 측정 및 내성 유도 - 약물의 진통내성은 Randall-Selitto paw pressure 법을 이용하여 측정하였다.²⁰⁾ 기계적 압자극은 초

당 16 g씩 증가시켜 발을 피하는 시점에서의 압자극을 기록하였다. 기본반응시간을 측정하고 물핀 또는 날부핀을 투여한 후 30분 간격으로 180분까지 진통반응을 측정하고, AUC로 환산하여 비교분석하였다. 조직의 손상을 피하기 위해 최대 반응시간 250 g으로 하였다. 시험에 사용된 랫드의 기본반응시간은 대략 70 ± 10 g이었다.

물핀(2.5~15 mg/kg) 또는 날부핀(0.01~5 mg/kg)은 단회투여로 인한 진통효과를 측정하였으며 내성을 유도하기 위하여 물핀 10 mg/kg을 5일간 복강투여하였고 날부핀은 물핀과 동시에 투여되었다. 진통내성은 5일째에 측정하여 1일째의 진통력과 비교하여 내성유도를 측정하였다.

금단증상 측정 - 신체적 의존성 형성여부는 날록손으로 유발된 금단증상으로 측정하였다. 물핀 또는 날부핀을 4일간 반복투여하고, 5일째 의존성 형성여부를 측정하였다. 랫드를 관찰상자(W 26 cm×L 47 cm×H 15 cm)에 넣어 일정시간 적응시킨 후 날록손 10 mg/kg을 복강투여한 후 20분 동안 금단증상을 관찰하였다. 금단증상 항목은 teeth-chattering, wet-dog shakes, forepaw tremors, diarrhea, defecation, urination, rearing, ptosis, penis-licking 등이다.

통계처리 - 금단증상을 제외한 모든 실험결과는 평균치와 표준오차를 사용하여 나타내었고, 각 군간의 비교는 one-way 분산분석을 실행하고 Dunnett's t-test를 사용하였으며, 대조군과 비교하여 p값이 0.05미만일 때에 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다. 금단증상은 Fischer-exact test를 이용하였다.

실험결과

물핀의 진통력 및 내성 형성 효과 - 물핀(2.5~15 mg/kg)의 단회투여 후 진통효과는 용량 의존적으로 나타났으며, 물핀 10 및 15 mg/kg을 반복투여함으로써 물핀의 진통효과가 감소하여 4일부터 내성이 형성됨을 알 수 있었으며(Fig. 1과 2), 이는 기존에 보고된 문헌과 일치하였다.^{21,22)} 본 실험에서는 날부핀과 물핀의 병용투여시험에 물핀 10 mg/kg이 선택되어 사용되었다.

날부핀의 진통효과 - 날부핀 0.1~15 mg/kg을 단회 복강투여하였을 때 그 자체의 진통효과는 10 mg/kg 이상부터 나타났으며($p < 0.05$), 5 mg/kg까지는 진통효과를 나타내지 않았다(Fig. 3). 날부핀의 물핀 진통내성 형성 억제 여부에 대한 시험에서는 날부핀의 진통효과를 일으키지 않는 용량(0.1~5 mg/kg)이 선택되어 물핀(10 mg/kg)과 병용투여 되었다.

날부핀의 물핀 내성 억제효과 - 날부핀과 물핀을 병용투여한 결과, 단회 투여시 날부핀은 물핀의 진통력에 유의적인 영향을 미치지 않았다(Fig. 4). 그러나 날부핀과 물핀을 병용하여 반복적으로 투여하였을 때, 날부핀 1과 5 mg/kg은 물핀으로 유도된 진통내성의 형성을 각각 37.5%($p < 0.05$), 46.1%($p < 0.01$) 억제하였

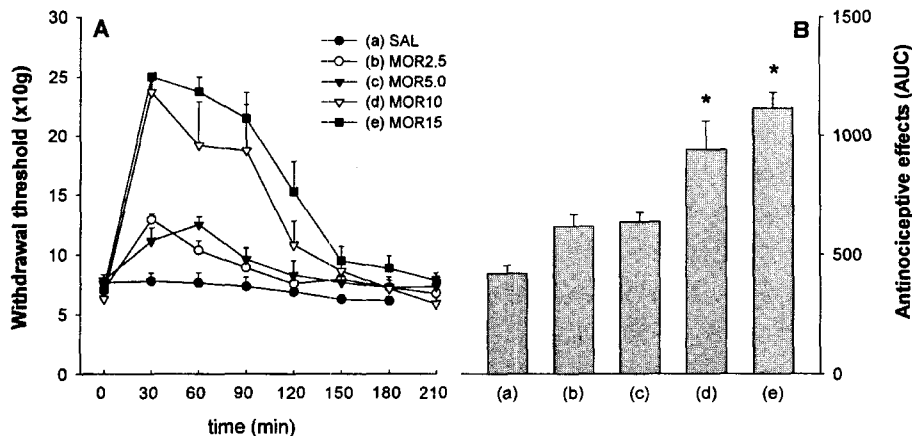


Fig. 1 - The antinociceptive effect of morphine in various doses in rats. The threshold of paw withdrawal was determined at before and at every 30 min up to 210 min after injection of morphine (2.5, 5, 10 and 15 mg/kg, i.p.). The antinociceptive effect of morphine was determined by the Randall-Selitto test and calculated with the AUC method. Data are expressed as mean \pm S.E. (n=5). * p <0.05, compared with the saline group by one way ANOVA followed by Dunnett's test.

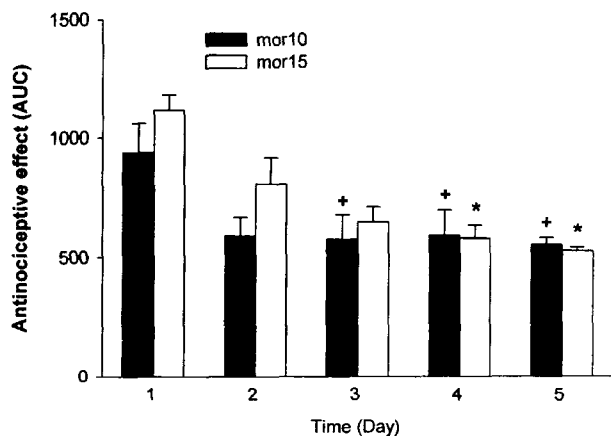


Fig. 2 - The development of morphine-induced tolerance. Morphine (10 and 15 mg/kg, i.p.) was administered once daily for 5 days. The degree of development of morphine-induced analgesic tolerance was determined by the Randall-Selitto method and calculated with the AUC method. Data are expressed as mean \pm S.E. + p <0.05, * p <0.05, compared with the morphine (10 and 15 mg/kg) group on day 1, respectively, by one way ANOVA followed by Dunnett's test.

으며, 0.1 mg/kg은 억제하는 경향은 보였으나 유의하지 않았다 (Fig. 5).

날룩손으로 유도된 금단증상의 억제효과 - 물핀의 반복투여에 의하여 형성된 신체적 의존성은 날룩손 10 mg/kg(i.p.)으로 촉진된 금단증상으로 측정하였다. 물핀은 대부분의 항목에서 대조군보다 유의하게 금단증상을 발현하였다(Table I). 날부핀은 물핀의 금단증상을 억제하는 경향을 보였으며 날부핀 0.1 mg/kg 병용투여는 forepaw tremor, urination, ptosis에서(p <0.05), 날부핀 1 mg/kg 병용투여는 urination, penis-licking에서(p <0.05) 억제효과를 나타내었다. 날부핀의 물핀으로 유도된 의존성 형성 억

제효과는 물핀과 날부핀이 100:1의 비율에서 보다 나은 효과를 나타내었다.

고 찰

날부핀은 날룩손 및 옥시물핀과 관련된 반합성 약물로 μ -수용체 길항약 및 κ -수용체 효능약 활성이 있으며 중추신경계에서 두 수용체에 친화력이 큰 특징이 있다.⁸⁻¹² 날부핀의 κ -수용체 결합 부위는 진통, 진정, 내분비효과와 관련되어 있으며,⁹ μ -수용체 결합 부위는 내분비뿐만 아니라 호흡기계, 심혈관계 등 자율신경계, 행동학적 효과와 관련이 있다.^{10,11} 본 연구는 날부핀과 물핀의 병용이 물핀으로 인한 내성 및 의존성을 억제할 수 있는지를 알아보았다. 그 결과 날부핀은 물핀의 만성투여로 인한 내성 및 의존성 형성을 억제하였고, 날룩손과 달리 급성투여시 물핀의 진통효과에는 영향을 미치지 않았다. 날부핀은 물핀의 진통효과에 영향을 주지 않는 용량에서 만성투여시 물핀의 내성 및 의존성 형성을 억제시킴을 알 수 있었다.

날부핀의 물핀 내성 및 의존성 형성 억제 기전은 매우 복잡적으로 작용하는 것으로 생각된다. 많은 보고에 따르면 다음 두 가지가 제시되고 있다. 첫째는 날부핀의 κ -수용체에 대한 작용으로 물핀의 내성 및 의존성을 억제하는 것이다.²³⁻²⁶ 둘째로 μ -수용체 길항적 효과를 들 수 있다.²⁷⁻²⁹

κ -수용체 효능약은 동물 및 사람 모두에게 진통력을 나타낸다. 그러나, 진통력을 발휘하는 μ -수용체 효능약만큼 강력하지는 않다.³⁰ 이전 여러 연구자들은 U50,488, U69,593, CI977 등의 선택적 κ -수용체 효능약과 dynorphin과 같은 덜 선택적인 내인성 κ -수용체 효능약이 여러 종류의 진통력 시험에서 진통효과를 나타냄을 증명하였다.³¹⁻³⁵ 그러나, 다른 연구에서는 이런 효능약의 유사한 용량에서 동등 역치를 조절하는데 실패한 연구결과도 보

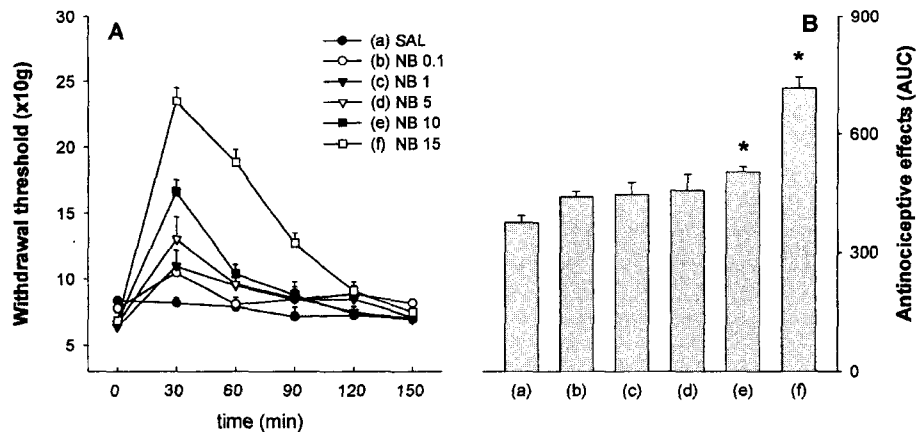


Fig. 3 – The antinociceptive effects of nalbuphine in various doses in rats. The threshold of paw withdrawal was determined at before and at every 30 min up to 150 min after injection of nalbuphine (0.01, 0.1, 1 and 5 mg/kg, i.p.). Data are expressed as mean \pm S.E. (n=6). *P<0.05, Compared with the saline group by one way ANOVA followed by Dunnett's test.

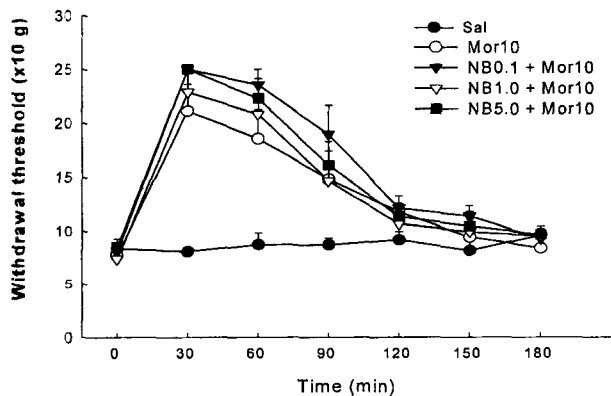


Fig. 4 – The effects of various doses of nalbuphine on morphine-induced analgesia. Nalbuphine (0.1, 1 and 5 mg/kg, i.p.) was co-administrated with morphine 10 mg/kg. The threshold of paw withdrawal was determined at before and at every 30 min up to 180 min after the injection of morphine. Data are expressed as mean \pm S.E. (n=5).

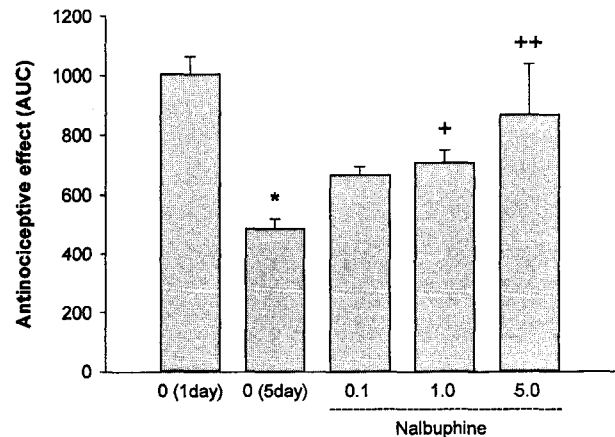


Fig. 5 – The inhibitory effects of nalbuphine on development of morphine-induced tolerance. Morphine 10 mg/kg was administered i.p. once daily for 5 days. Nalbuphine (0.1, 1 and 5 mg/kg, i.p.) was co-administered with morphine. Data are expressed as mean \pm S.E. (n=7~10). *p<0.05, compared with the morphine group on day 1. +p<0.05, ++p<0.01, compared with the morphine group on day 5 by one way ANOVA followed by Dunnett's test.

고된 바 있다.³⁶⁻³⁸⁾ 비록 이들의 결과가 서로 일치하지 않더라도, 여러 진통력 시험으로 유도된 통증의 성질로 보아 통증을 조절하는 기전과 수용체 시스템이 다르다는 것을 제시해 준다. 흥미롭지도, κ -수용체의 작용은 μ -수용체 효능약의 진통효과를 억제한다는 연구결과가 많이 보고된 바 있다. 복강 및 뇌실내 등 전신적으로 투여된 dynorphin이나 U50,488은 마우스의 tail-flick이나 hot-plate 시험에서 몰핀(비교적 선택적인 μ -수용체 효능약)의 진통효과를 용량 의존적으로 길항한다.³⁹⁻⁴¹⁾ κ -수용체 효능약 그 자체는 이러한 유효한 용량에서 기본 동통 역치에 영향을 주지 않는다. 뇌와 척수의 κ -수용체의 활성화는 몰핀이나 다른 μ -수용체 효능약의 진통효과를 길항한다.

몰핀의 내성은 일차적으로 μ -수용체를 통해서 나타난다. 비록 몰핀의 내성형성에 κ -수용체의 역할이 여전히 분명히 밝혀지지 않았어도 최근 연구에 의하면 κ -수용체의 활성화는 몰핀 내

성을 감소시킨다고 보여주고 있다.^{42,43)} Dynorphin은 몰핀의 진통효과에 영향을 주지 않는 용량에서 만성적으로 투여된 몰핀 내성을 유의하게 감소시켰다.^{25,44,45)} 그러나 U50,488은 몰핀과 병용투여시 몰핀 내성을 감소시켰으나, 위약 투여 동물에서는 진통효과에 영향을 주지 않는 용량에서 몰핀투여 동물의 몰핀 내성을 증가시켰다.^{23,24,41,46)} 이러한 결과들은 κ -수용체가 몰핀 내성과 관련된 기전에 중요한 역할을 한다는 것을 증명해준다.

몰핀 의존성 마우스에서 날록손과 달리, κ -수용체의 선택적 차단약인 nor-binaltorphimine은 몰핀 금단으로 인한 체중감소 또는 다른 증상을 촉진시키지 않았다.⁴⁷⁾ 또한 nor-binaltorphimine의 전처치는 몰핀으로 내성이 형성된 마우스 및 랫드에서 날록

Table I – Effects of nalbuphine on naloxone-precipitated withdrawal signs in morphine-dependent rats

Withdrawal signs ¹	Saline	Morphine	Morphine + Nalbuphine 0.1	Morphine + Nalbuphine 1.0
Teeth chattering	0/6	5/9*	6/11	6/11
Wet-dog shake	0/6	5/9*	4/11	3/11
Forepaw tremors	0/6	5/9*	1/11 [#]	3/11
Diarrhea	0/6	0/9	0/11	0/11
Defecation	0/6	4/9	3/11	2/11
Urination	0/6	5/9*	1/11 [#]	1/11 [#]
Rearing	0/6	9/9*	3/11	2/11
Ptosis	0/6	8/9*	4/11 [#]	9/11
Penis-licking	0/6	7/9*	6/11	2/11 [#]

Rats were received morphine (10 mg/kg, i.p.) and/or nalbuphine (0.1 and 1 mg/kg, i.p.) for 4 days, and were challenged with naloxone (10 mg/kg, i.p.) 24 h after the final injection of morphine.

¹Numbers denote the number of rats showing positive signs over the total number of rats tested for 20 min after injection of naloxone. *p<0.05, compared with the saline group, [#]p<0.05, compared with the morphine group by Fischer-exact test.

손으로 유발된 체중감소를 악화시켰다.⁷⁾ 이러한 결과는 내인성 κ -수용체 시스템을 차단하면 체중감소를 포함한 몰핀 금단증상을 강화시킨다는 것을 증명한다. 그러나, 내인성 κ -효능약인 dynorphin은 몰핀 의존성 동물에서 날룩손 또는 몰핀 투여중단으로 인한 몰핀 금단증상을 억제한다는 연구결과는 흥미로운 사실이다.⁴⁸⁾ Dynorphin과 달리 U50,488은 선택적 κ -수용체 효능약로서 랫드에서 몰핀에 대한 신체적 의존성을 억제시켰다.⁴⁹⁾ 이는 dynorphin과 U50,488이 몰핀 금단증상의 발현에 기전이 다르다는 것을 보여준다. μ -와 κ -수용체 사이의 상반적 상호작용에 대한 다양한 결과에 따르면, κ -수용체 효능약과 몰핀과 같은 화합물의 병용투여는 보다 적은 부작용으로 통증을 치료할 수 있을 것으로 기대된다. 본 실험에서 날부핀의 의존성 형성 억제효과는 몰핀의 내성 형성을 억제하는 용량보다 낮은 용량에서 억제한다. 이는 몰핀의 내성 형성기전과 의존성 형성 기전이 서로 다르며, 용량에 따라 차이가 있을 수 있음을 제시해 준다. 따라서 몰핀의 내성 및 의존성 형성을 억제시킬 수 있는 날부핀과 몰핀의 최적의 병용투여량의 설정 및 억제기전에 대한 보다 구체적인 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

이상의 결과로 볼 때 날부핀은 μ -수용체 길항약으로서 뿐만 아니라 κ -수용체 효능약으로서의 역할을 하고 있다.⁸⁻¹²⁾ 또한 많은 임상 연구들이 날부핀은 몰핀의 진통을 악화시키지 않으면서 몰핀 관련 부작용을 치료하는데 효과적으로 예방할 수 있다는 것을 증명하고 있다.^{14-16,50)} 본 실험에서도 또한 날부핀은 몰핀의 내성 및 의존성을 억제시키는 용량은 몰핀의 진통효과에 영향을 미치지 않았다. 따라서 μ -효능약인 몰핀의 임상적 통증을 관리하고 부작용을 줄이는데 있어, κ -효능약의 적절한 병용투여가 임상적으로 유용할 수 있음을 시사한다.

문 헌

- 1) Yaksh, T. L. : Tolerance: Factors involved in changes in the dose-effect relationship with chronic drug exposure. In: *Towards a New Pharmacotherapy of Pain* (Basbaum, A. I., Bessan, J.-M., Eds.), Wiley, Chichester, UK, p. 157 (1991).
- 2) Houde, R. W., Wallenstein, S. L. and Beaver, W. T. : Evaluation of analgesics in patients with cancer pain. In: *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* (Lasagna, L., Ed.), Section 6, 1. Clinical Pharmacology. Pergamon, Oxford. p. 59 (1996).
- 3) Foley, K. M. : Clinical tolerance to opioids. In: *Towards a New Pharmacotherapy of Pain* (Basbaum, A. I., Bessan, J.-M., Eds.), Wiley, Chichester, UK. p. 181 (1991).
- 4) Portenoy, R. K. : Tolerance to opioid analgesics: Clinical aspects. In: *Cancer Surveys*, Vol. 21, Palliative Medicine: Problem Areas in Pain and Symptom Management. Imperial Cancer Research Fund. p. 49 (1994).
- 5) Ling, G. S. F., Simantov, R. and Pasternak, G. W. : Differential development of acute tolerance to analgesia, respiratory depression, gastrointestinal transit and hormone release in a morphine infusion model. *Life Sci.* **45**, 1627 (1989).
- 6) McGilliar, K. L. and Takemori, A. E. : Alterations in the antagonism by naloxone of morphine-induced respiratory depression and analgesia after morphine pretreatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **207**, 884 (1978).
- 7) Suzuki, T., Narita, M., Takahashi, Y., Misawa, M. and Nagase, H. : Effects of nor-binaltorphimine on the development of analgesic tolerance to and physical dependence on morphine. *Eur. J. Pharmacol.* **213**, 91 (1992).
- 8) Schmidt, W. K., Tam, S. W. and Sholtzberger, G. S. : Nalbuphine. *Drug Alcohol Depend.* **14**, 339 (1985).
- 9) Pick, C. G., Paul, D. and Pasternak, G. W. : Nalbuphine, a mixed $\kappa 1$ and $\kappa 3$ analgesic in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **262**, 1044 (1992).
- 10) De Souza, E. B., Schmidt, W. K. and Kuhar, M. J. : Nalbuphine: an autoradiographic opioid receptor binding profile in the central nervous system of an agonist/antagonist analgesic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **244**, 391 (1988).
- 11) Walker, E. A. and Young, A. M. : Discriminative-stimulus effects of the low efficacy μ agonist nalbuphine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **267**, 322 (1993).
- 12) Chen, J. C., Smith, E. R. and Cahill, M. : The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. *Life Sci.* **52**, 389 (1992).
- 13) Bailey, P. L., Clark, N. J. and Pace, N. L. : Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression: nalbuphine versus naloxone. *Anesth. Analg.* **66**, 1109 (1987).
- 14) Davies, G. G. and From, R. A. : Blinded study using nalbuphine

- for prevention of pruritus induced by epidural fentanyl. *Anesthesiology*. **69**, 763 (1988).
- 15) Baxter, A. D., Samson, B. and Penning, J. P. : Prevention of epidural morphine-induced respiratory depression with intravenous nalbuphine infusion in post-thoractomy patients. *Can. J. Anaesth.*, **36**, 503 (1989).
- 16) Cohen, S. E., Ratner, E. F. and Kreitzman, T. R. : Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine. *Anaesth. Analg.* **75**, 747 (1992).
- 17) Mills, C. A., Flacke, J. W. and Flacke, W. E. : Narcotic reversal in hypercapnic dogs: comparison of naloxone and nalbuphine. *Can. J. Anaesth.* **37**, 238 (1990).
- 18) Mushlin, B. E. and Cochlin, J. : Tolerance to morphine in the rat: its prevention by naloxone. *Life Sci.* **18**, 797 (1976).
- 19) Yano, I. and Takemori, A. E. : Inhibition by naloxone of tolerance and dependence in mice treated acutely and chronically with morphine. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **16**, 721 (1977).
- 20) Kayer, V. and Guilbaud, G. : The analgesic effects of morphine, but not those of the enkephalinase inhibitor thiorphan, are enhanced in arthritic rats. *Brain Res.* **267**, 131 (1983).
- 21) Rattan, A. K. and Sribanditmongkol, P. : Effect on morphine-induced catalepsy, lethality, and analgesia by a benzodiazepine receptor agonist midazolam in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **48**, 357 (1994).
- 22) Carlezon, W. A., Kosten, T. A. and Nestler, E. J. : Behavioral interactions caused by combined administration of morphine and MK-801 in rats. *Psychopharmacology*. **151**, 261 (2000).
- 23) Yamamoto, T., Ohno, M. and Ueki, S. : A selective κ -opioid agonist, U-50, 488H, blocks the development of tolerance to morphine analgesia in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **156**, 173 (1988).
- 24) Tao, P. L., Hwang, C. L. and Chen, C. Y. : U-50,488 blocks the development of morphine tolerance and dependence at a very low dose in guinea pigs. *Eur. J. Pharmacol.* **256**, 281 (1994).
- 25) Takemori, A. E., Loh, H. H. and Lee, N. M. : Suppression by dynorphin A-(1-13) of the expression of opiate withdrawal and tolerance in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **221**, 223 (1992).
- 26) Green, P. G. and Lee, N. M. : Dynorphin A-(1-13) attenuates withdrawal in morphine-dependent rats: effect of route of administration. *Eur. J. Pharmacol.* **145**, 267 (1988).
- 27) DeLander, G. E., Portoghesi, P. S. and Takemori, A. E. : Role of spinal μ opioid receptors in the development of morphine tolerance and dependence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **231**, 91 (1984).
- 28) Yu, V. C. and Sadee, W. : Efficacy and tolerance of narcotic analgesic at the μ opioid receptor in differential human neuroblastoma cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **245**, 350 (1988).
- 29) Adams, R. E. and Wooten, G. F. : Is morphine dependence mediated exclusively by the μ receptor? *Neurochem. Res.* **18**, 1041 (1993).
- 30) Pande, A. C., Pyke, R. E., Greiner, M., Cooper, S.A., Benjamin, R. and Pierce, M. W. : Analgesic efficacy of the kappa-receptor agonist, enadoline, in dental surgery pain. *Clin. Neuropharmacol.* **19**, 92 (1996).
- 31) Von Voigtlander, P. F. and Lewis, R. A. : U-50,488, a selective kappa opioid agonist: comparison to other reputed kappa agonists. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. **6**, 467 (1982).
- 32) Millan, M. J., Czlonkowski, A., Lipkowski, A. and Herz, A. : Kappa-opioid receptor-mediated antinociception in the rat. II. Supraspinal in addition to spinal sites of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**, 342 (1989).
- 33) Takemori, A. E., Ho, B. Y., Naeseth, J. S. and Portoghesi, P. S. : Nor-binaltorphimine, a highly selective kappa-opioid antagonist in analgesic and receptor binding assays. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **246**, 255 (1988).
- 34) Herman, B. H. and Goldstein, A. : Antinociception and paralysis induced by intrathecal dynorphin A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **232**, 27 (1985).
- 35) Gogas, K. R., Levine, J. D. and Basbaum, A. I. : Differential contribution of descending controls to the antinociceptive actions of kappa and mu opioids: an analysis of formalin-evoked C-fos expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **276**, 801 (1996).
- 36) Stevens, C. W. and Yaksh, T. L. : Dynorphin A and related peptides administered intrathecally in the rat: a search for putative kappa opiate receptor activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **238**, 833 (1986).
- 37) Leighton, G. E., Rodriguez, R. E., Hill, R. G. and Hughes, J. : kappa-Opioid agonists produce antinociception after i.v. and i.c.v. but not intrathecal administration in the rat. *Br. J. Pharmacol.* **93**, 553 (1988).
- 38) Tiseo, P. J., Geller, E. B. and Adler, M. W. : Antinociceptive action of intracerebroventricularly administered dynorphin and other opioid peptides in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **246**, 449 (1988).
- 39) Tulunay, F. C., Jen, M. F., Chang, J. K., Loh, H. H. and Lee, N. M. : Possible regulatory role of dynorphin on morphine- and beta-endorphin-induced analgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **219**, 296 (1983).
- 40) Friedman, H. J., Jen, M. F., Chang, J. K., Lee, N. M. and Loh, H. H. : Dynorphin: a possible modulatory peptide on morphine or beta-endorphin analgesia in mouse. *Eur. J. Pharmacol.* **69**, 357 (1981).
- 41) Ramarao, P., Jablonski, J. H. I., Rehder, K. R. and Bhargava, H. N. : Effect of kappa-opioid receptor agonists on morphine analgesia in morphine-naïve and morphine-tolerant rats. *Eur. J. Pharmacol.* **156**, 239 (1988).

- 42) Bhargava, H. N. : Diversity of agents that modify opioid tolerance, physical dependence, abstinence syndrome, and self-administrative behavior. *Pharmacol. Rev.* **46**, 293 (1994).
- 43) Rothman, R. B. : A review of the role of anti-opioid peptides in morphine tolerance and dependence. *Synapse.* **12**, 129 (1992).
- 44) Schmauss, C. and Herz, A. : Intrathecally administered dynorphin-(1-17) modulates morphine-induced antinociception differently in morphine-naive and morphine-tolerant rats. *Eur. J. Pharmacol.* **135**, 429 (1987).
- 45) Hooke, L. P., He, L. and Lee, N. M. : Dynorphin A modulates acute and chronic opioid effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **273**, 292 (1995).
- 46) Takahashi, M., Senda, T. and Kaneto, H. : Role of spinal kappa opioid receptors in the blockade of the development of antinociceptive tolerance to morphine. *Eur. J. Pharmacol.* **200**, 293 (1991).
- 47) Cowan, A., Zhu, X. Z., Mosberg, H. L., Omnaas, J. R. and Porreca, F. : Direct dependence studies in rats with agents selective for different types of opioid receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **246**, 950 (1988).
- 48) Suzuki, T., Hayashi, Y. and Misawa, M. : The role of mu1 receptor in physical dependence on morphine using the mu receptor deficient CXBK mouse. *Life Sci.* **50**, 849 (1992).
- 49) Fukagawa, Y., Katz, J.L. and Suzuki, T. : Effects of a selective kappa-opioid, U50488H, on morphine dependence in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **170**, 47 (1989).
- 50) Penning, J., Samson, B. and Baxter, A.D. : Reversal of epidural morphine-induced respiratory depression and pruritus with nalbuphine. *Can. J. Anaesth.* **35**, 599 (1988).