

아편유사제에 의한 통각과민

이 희 승 | 이화여자대학교 의학전문대학원 마취통증의학과

Opioid-induced hyperalgesia

Heeseung Lee, MD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Perioperative opioid-induced hyperalgesia (OIH) can be defined as the “increased perception of pain after opioid-based anesthesia and surgery” since hyperalgesia is defined as “increased pain from a stimulus that normally provokes pain.” OIH has been identified mainly after remifentanyl-based anesthesia in surgical patients given the high dose and rapid withdrawal used. The mechanisms of OIH have been postulated mainly by the cellular-level adaptation in internalization of the receptors and downregulation of intracellular coupling, upregulation of spinal dynorphins, and activation of *N*-methyl-*D*-aspartate receptors have been postulated as well. The clinical aspects of OIH with various causes, especially remifentanyl, have been investigated. Pros and cons related to remifentanyl-induced hyperalgesia have been suggested. The dose and duration of remifentanyl used in surgery and anesthesia can be the appropriate factors for OIH, including the way of setting for the control groups of those studies, and the methods for evaluating the pain. Opioids remain one of the most powerful pain killers for acute pain management. Opioids are sometimes necessary for perioperative analgesia, but OIH can be an unavoidable risk. Ongoing interest in OIH and the development of anesthesia optimized for its prevention will increase the quality of perioperative life.

Key Words: Drug tolerance; Hyperalgesia; Opioid

서론

수술실에서 마취제로 사용되는 아편유사제에 의한 통각과민은 작용지속시간이 짧은 아편유사제의 사용과 그 중단으로 인한 급성 내성에 기인한다. 중추와 말초의 아편유사수용체에 결합하고 있던 리간드들이 분자적, 세포적 수준에서 내

성이 유발되어 금단증상이 나타나기 때문이다. 일반적으로 아편유사제에 의한 만성 내성과 그 기전을 달리한다고 보는데 확실하게 알려진 바는 없다. 여기에서는 우선 통각과민을 일으키는 내성의 발현과 금단증상의 분자적 수준에서의 기전 차이를 알아보고, 마취제로 사용되는 아편유사제에서 속성으로 내성과 통각과민이 일어나는 임상적인 연구를 고찰해 보도록 한다.

Received: October 20, 2013 Accepted: November 3, 2013

Corresponding author: Heeseung Lee
E-mail: leehee@ewha.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

내성의 분류

급성 내성의 기전을 이해하기 전에 일반적인 내성의 분류와 아편유사제에 의한 내성의 기전에 대해 생각해 볼 필

요가 있다. 일반적으로 어떤 약에 대해 내성이 생겼다고 하면 동일한 약리학적인 효과를 얻기 위해 약 투여량을 증가시켜야 되는 경우로 정의한다. 따라서 로그용량으로 표시된 용량반응곡선이 오른쪽으로 편향되는 것이다. 내성은 민감성을 가진 개인이나 유전으로 이해할 수 있는 선천적 내성과 후천적 내성으로 분류할 수 있으며, 후천적 내성은 다음과 같이 세분해서 생각해 볼 수 있다. 먼저 약력학적(pharmacodynamic) 내성이다. 이는 cytochrome P450 같은 간의 분해효소의 생성이 증가되었다던가 항암제 투여 시 P-glycoprotein의 생성증가 등으로 세포파괴능에 저항이 생긴 경우가 예이다. 약동학적(pharmacokinetic) 내성은 대부분의 마취통증의학과에서 사용하는 약물들과 특히 관련이 되는데 지금 논의중인 아편유사제를 포함하여 barbiturates, organic nitrates 등의 내성을 주도하는 기전이 된다. 분자적 수준에서 그 약물에 해당하는 수용체의 기능, 숫자, 친화도 등을 떨어뜨리거나 세포적 수준에서 세포 내 신호전달의 효율을 하강(downregulation)시켜서 나타나는 것이다. 역(reverse) 내성은 내성과 반대되는 개념으로 어떤 약물에 대한 민감도가 증대되어 해당 약물의 용량반응곡선을 왼쪽으로 편향시키는 경우이며 감수성이 증가한 경우로 생각할 수 있고 코카인(cocaine)이나 amphetamine 투여 시 나타난다. 교차(cross) 내성은 같은 수용체를 두 약물이 사용한다거나 사용하는 각기 다른 수용체가 연계되어 있다거나 하는 경우 발생하며 모든 아편유사제들 간에는 이 교차내성이 어느 정도 발생한다고 본다. 헤로인(heroin) 중독증 치료에 메타돈(methadone)을 사용하는 것은 교차내성을 긍정적으로 임상 적용한 예라고 할 수 있다. 행동적(learned) 내성은 일종의 생리적 조건반사가 일어나는 것인데 반복 투여될 약물에 대해 우리 몸이 미리 알아서 준비해 두는 것이라고 할 수 있다. 예를 들면 요즘은 음주측정기가 있지만 경찰에게 걸린 음주운전자가 똑바로 걸어보라는 지시를 받았을 때 평소에 술 취한 상태에서 걷는 연습을 많이 해 둔 사람은 아무렇지도 않게 정상인처럼 그 일을 할 수 있는 경우가 이에 해당된다. Siegel 등[1]은 이런 행동적 내성이 생기는데 주위환경에 의한 조건반사가 한 몫을 할 수도 있다는 것을 쥐를 대상으로 한 헤로인 실험으로 입증한

바 있다. 즉 30마리 쥐를 양분해서 오감이 일정한 같은 환경에서 헤로인을 이틀마다 15회에 걸쳐 투여하다가 마지막에 용량을 증량해서 한 군은 그냥 그 자리에서 다른 한 군은 전혀 다른 장소에서 투여했더니 다른 장소로 옮긴 쥐들은 100% 죽었고 같은 장소의 쥐들은 미리 생리적인 조건반사가 형성되어 있었기 때문에 100% 살아남은 것을 보고하였다. 이렇듯 내성은 간의 분해효소, 수용체 수준에서의 변화, 심지어는 약물투여 환경이라든가 습관 등에 의해서 다변적으로 결정될 수 있는 것이다. 따라서 수술기에 아편유사제에 의한 급성 내성의 발현과 급단증상에 따른 통각과민도, 어떤 한 가지 설명이 제시될 수는 없겠지만, 아편유사제의 주요 작용 부위에서의 약동학적/약력학적인 변화를 기반으로 하여 이 외의 여러 요소들이 서로 연관되어 있다고 볼 수 있다. 그러면 아편유사제의 내성이 일어나는 기전에 대한 실험적 근거들을 알아보도록 하자.

급성 내성의 기전에 대한 가설

약물의 반복 투여로 대사에 관여하는 증가된 효소의 양이 원상회복 되기 전에, 혹은 수용체 수준이나 그 이하 신호전달 체계에서의 하강조절(downregulation)이 제자리를 찾기 전에, 약물이 재차 투여됨으로써 생기는 내성이 급성 내성의 정의이다. 따라서 급성 내성은 사실 어떤 약물에서든지 일어날 수 있다. 대표적인 예가 코카인이다. 쾌감 증폭을 위해 일정 시간, 즉 만 하루의 시간이 지나기 전에 코카인을 재투여 받게 되면 일차 투여 때 누렸던 흥분감을 결코 다시 가질 수 없게 된다. 이 일정 시간은 약물마다 다르다. 이 시간 동안이 해당 약물이 급성 내성을 가지는 시기이며, 완화를 위한 적정 투약이 이루어지지 않는다면 통각과민을 역으로 유발할 수 있는 시간이 된다. 급성 내성이 생기는 일정 기간이나 그 기전에 대해서는 지속 정주용 아편유사제인 레미펜타닐(remifentanyl)의 경우도 마찬가지로 생각하면 된다. 아편유사제의 내성, 특히 급성 내성과 통각과민에 대한 연구는 동물실험에서는 상당한 정도까지 가능하지만 사람을 대상으로 할 때는 윤리적인 문제점이 따르기 때문에

제한적으로 수행될 수 밖에 없다는 것이 주지의 사실이다. 동물실험을 통한 아편유사제의 급성 내성 기전에 관한 가설로는 1) N-methyl-D-aspartate (NMDA)수용체의 활성화설, 2) 뮤(μ) 수용체의 비활성화설, 3) 척수에서 다이놀핀(dynorphin)의 분비설, 4) cAMP상향조절(upregulation)설 등이 제시되고 있다.

먼저 NMDA 활성화설은 처음 Kissin 등[2]에 의해 제기되었다. 쥐에서 알펜타닐(alfentanil)을 4시간 동안 지속 정주하며 꼬리지압시험(tail compression test)을 알펜타닐의 급성 내성에 NMDA 길항제가 미치는 영향을 보았다. NMDA 길항제인 MK801, dizoclipine을 함께 로그 용량으로 증량하며 병용 정주했을 때 용량의존적으로 알펜타닐에 의한 급성 내성의 발현이 억제되는 것을 관찰하였으며, 이로써 NMDA 길항제를 사용하면 아편유사제 지속 정주에 의한 급성 내성과 통각과민을 감소시킬 수 있다는 가능성을 보고하였다. 임상 연구에서 케타민(ketamine)을 아편유사제와 동시에 투여하는 실험 디자인이 나오는 맥락이 여기에 근거한다고 할 수 있겠다. Adam 등[3]도 쥐에서 NMDA 길항제인 HA966을 투여한 경우 분자적 수준에서 내성에 미치는 영향을 본 결과 일단 모르핀에 의한 내성이 생긴 경우에도 HA966을 전처치한 쥐들이 대조군 쥐들과 같은 수준으로 전기적 자극에 대한 반응이 회복된 것을 관찰함으로써 NMDA 길항제가 내성을 억제한다는 근거로 제시하고 있다.

두 번째, 뮤 아편유사제의 비활성화설은 말 그대로 뮤 아편유사제를 반복 투여함으로써 뮤 아편유사수용체의 비활성화가 생길 수 있다는 것이다. Trafton 등[4]은 쥐 척수의 요추 4-5 번의 lamina II에서 뮤 수용체가 모르핀과 결합 후 엔도솜(endosome)으로 내재화(internalization) 되었다가 일정 시간이 지나면 서서히 다시 재활용(recycling) 되는 것을 면역형광측정법으로 가시화하였다. 이 때 일정 시간은 분자적, 세포적 수준에서 발현된 내성이 사라질 때까지 걸리는 시간을 말하는 것으로 앞서 설명되었듯이 뮤 아편유사제의 종류 및 투여경로 등에 따라 달라진다고 보고하였다. 이 실험에서 대조군과 전신적인 모르핀 투여군에서는 뮤 수용체가 내재화되지 않고 주로 세포막과 수상돌기가닥(dendrite)에서 관찰되었고, 척수강 내로 엔도모핀

(endomorphine)을 투여하거나 발바닥에 레미펜타닐을 국소 주사한 경우에는 해당 구획의 뮤 수용체가 대부분 내재화되어 세포질에서 발견됨을 관찰할 수 있었다고 한다. 또 이러한 현상은 척수강 내에 주사된 뮤 아편유사제 DAMGO의 양과 용량의존적인 상관성을 보였으며, 뮤 아편유사수용체 길항제인 날록손(naloxone)을 전처치한 경우, 30분에 최고로 내재화되었다가 60분 뒤에 다시 원래의 수준으로 회복되는 추이를 관찰하였다. 이는 만성 투여 때의 분자적, 세포적 수준에서의 변화와 차이를 보이는 현상으로써 급성 내성이 일어나는 경우에는 수용체의 수나 친화도에 큰 변화가 없이도 뮤 수용체의 내재화에 의해 일시적인 밀도 변화와 세포내 신호전달체계의 효율성의 감소 등으로 인한 약력학적 내성이 일어날 수 있음을 시사하는 예라고 하였다.

세 번째 가설은 다이놀핀이 관련되어 있지 않을까 하는 것이다. Gardell 등[5]은 쥐에 모르핀을 7일간 반복투여하고 요추 등쪽 절단면에서 carcitonin-gene related peptide (CCRP)를 확인한 결과 모르핀 군에서 CGRP가 증가된 것으로 관찰하였다. 따라서 모르핀의 반복 투여가 단순한 CGRP의 증가뿐 아니라 다이놀핀에 의해 유도된 CGRP의 분비 증가를 유발한다고 보고한 바 있다.

마지막으로는 아편유사제 세포 내 신호전달체계에 있어서 이차 메신저인 cAMP에 관한 가설이다. 아편유사제의 만성 투여 시adenylyl cyclase효소의 활성화로 cAMP가 일반적으로 상향조절 된다. 만성적인 아편유사제의 투여 시 청반핵(locus ceruleus)에서 adenylyl cyclase와 protein kinase A의 활성이 증가하면서cAMP의 농도가 증가하고 뮤 아편유사수용체의 밀도나 친화도에 변화가 온다는 것이 만성 내성의 주된 분자생물학적인 기전으로 알려져 왔다. 그러나 급성 투여 시엔 오히려 cAMP의 세포 내 농도가 오히려 하향조절되는 경향이 있으며, 그나마 일관성을 보이지 않기 때문에 급성 내성과 cAMP농도 사이의 관계를 찾기 힘든 것으로 보고 있다.

결론적으로 아편유사제에 의한 급성 내성 및 통각과민의 발현에 있어서는 만성적인 아편유사제의 투여로 인해 내성이 생기는 경우와 달리, 기전적 측면에서 cAMP의 농도보다는 뮤 아편유사수용체와 G단백 연계(coupling)의 장애, 아편

유사수용체의 세포질 내로의 내재화 같은 분자적, 세포적 수준에서의 약력학적 요소에 의한 급성 탈감작으로 인해 주로 급성 내성이 생긴다고 볼 수 있겠다. 여기에 NMDA활성화와 CGRP의 유리를 촉진하는 다이놀핀의 분비 작용 등이 영향을 미친다고 정리할 수 있겠다.

급성 내성과 통각과민의 임상적 증거

아편유사제의 급성 내성 및 통각과민에 대한 연구는 위에서 예시한 바와 같이 동물 실험에서는 상당한 정도까지 기전 연구도 가능하지만, 사람을 대상으로 할 때는 상당한 윤리적 제한점이 따르게 된다. 이제는 마취통증의학과 영역에서 주로 사용되는 속전속결용의 순수한 무 아편유사제인 레미펜타닐을 중심으로, 임상적인 사용의 범주 내에서 연구보고된 문헌고찰을 통해 급성 내성의 유무와 정도에 대해서 살펴보고자 한다.

혈장 에스테라제(esterase)에 의해 빠르게 대사되는 레미펜타닐은 작용개시 시간과 작용지속 시간이 짧기 때문에 전신 마취를 수행할 때 진통제로서 이상적이지만 급성 내성의 발현으로 목표농도조절 주입 시 이 점을 고려해 주어야 한다고 Vinik와 Kissin [6]은 제안한 바 있다. 이들은 13명의 자원자에게 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 의 속도로 레미펜타닐을 4시간에 걸쳐 정주하면서 2°C의 찬물에 대한 온도 감각과 압력 유발성 통증 자극에 대한 역치의 변화를 30분 간격으로 진정 정도와 함께 관찰하였다. 이 때 60-90 분 사이에 역치가 기저값의 3배 이상 증가했다가 3시간째에 이르러 최대치의 1/4 수준으로 다시 떨어졌으며 또 90분째에 이르러 진통의 최고점에 도달했다가 180분째에는 급성 내성의 발현으로 기저값의 50%수준으로 진통 반응이 감소한 것을 관찰하였다.

Vinik와 Kissin [6]의 결과에 반박하고자 Gustorff 등[7]은 역시 20명의 자원자를 대상으로 3시간 동안 레미펜타닐 0.08 $\mu\text{g/kg/min}$ 을 정주하면서 비슷한 상황을 연출하였다. 일정 시간 간격을 두고 각각 5회씩 고온, 냉온에 대한 온도 감각의 역치를 측정된 결과 급성 내성을 보이지 않았다고 보

고하였다. 또 이들은 Vinik와 Kissin [6]과는 달리 단순 압력이 아니라 확실한 통증을 줄 수 있는 전기적 자극을 선택하여 통증 감각에 대한 역치를 측정한 결과 레미펜타닐에 의한 급성 내성이나 통각과민으로 인한 역치 감소가 없었다고 보고하면서 Vinik와 Kissin의 결과를 반박한 바 있다.

반면 Guignard 등[8]은 복부 수술을 받는 환자 50명을 두 군으로 나누어 흡입마취제의 일종인 데스플루레인(desflurane)의 농도를 변화시키고 레미펜타닐 주입량을 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ 으로 일정하게 유지한 군과 반대로 데스플루레인의 농도를 0.5 MAC으로 일정하게 유지하고 레미펜타닐의 농도를 변화시킨 군으로 양분하여 연구설계한 후 임상적인 급성 내성의 발현 유무를 관찰하였다. 이들은 수술이 종료되기 40분 전에 0.15 mg의 모르핀을 정주하고, 그 후 24시간 동안 visual analogue scale (VAS) 수치와 함께 추가 모르핀의 용량을 비교하였다. 그 결과 레미펜타닐을 고용량으로 사용한 군에서 전반적으로 VAS 수치가 높았고, 수술 종료 후 모르핀을 요구한 시간도 빨랐으며, 모르핀 전체 수술 후 요구량도 대조군에 비해 두 배 가량 높았다고 보고하면서, 레미펜타닐의 경우 급성 내성이 유발됨을 간접적으로 증명하였다.

Crawford 등[9]은 30명의 척추측만증 수술을 받는 12-17세 사이의 소아를 대상으로 프로포폴(propofol)로 마취하면서 간헐적으로 모르핀을 투여하며 마취 유지한 군과 레미펜타닐을 투여하여 마취 유지한 군으로 나누어 수술 후 진통의 정도와 모르핀 소모량을 24시간 동안 비교하였다. 수술 후 모르핀 요구량은 모든 시간대에서 마취 유지에 레미펜타닐을 사용했던 군이 30% 가량 전반적으로 높았다고 보고하여 급성 내성 및 통각과민의 가능성을 제시하였다. 반면 Cortinez 등 [10]은 부인과적 개복 수술을 받는 60명의 환자를 두 군으로 나누어 레미펜타닐 군은 0.23 $\mu\text{g/kg/min}$ 으로 유지하면서 마취하고 sevoflurane군은 1.75 vol %로 유지하면서 마취하고 수술 후 24시간 동안 정주용 자가통증조절장치를 사용하였을 때 환자의 모르핀 요구량과 VAS 수치를 비교한 결과 두 군 사이에 통계학적인 유의한 차이가 없었다고 보고한 바 있다.

그 외에도 급성 내성 및 통각과민의 유무에 대한 임상적

증거들이 계속 제시되어 왔다. Hood 등[11]은 10명의 자원에게 캡사이신(capsaicin)을 발라서 통각과민 통증 모델을 만든 다음 고온 자극에 의한 통증 감각이 70%까지 감소하도록 레미펜타닐을 평균 목표혈장농도 3.1 ± 1.2 ng/mL이 되도록 60–100분 정주하고 정주 중과 정주를 중단한 후 4시간까지 통각과민과 이상통증의 변화 정도를 관찰하였다. 레미펜타닐을 적정하며 정주하는 동안에 목표혈장농도와 통증의 경감 정도는 직선비례관계를 보였으며 정주 중단 후 von Frey로 측정된 통각과민의 정도와 면봉으로 문질러 측정된 이상통증의 정도는 계속 증가하여 4시간째 최고치에 이르렀음을 관찰하였고 이를 기저값과 비교했을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보였다고 보고하였다.

반면 Hansen 등[12]은 50명의 개복수술을 받는 환자들을 대상으로 전신마취와 경막외마취를 병용하며 레미펜타닐 0.04 $\mu\text{g/kg/min}$ 을 수술 중 지속 주입한 군과 그렇지 않은 군으로 양분하여 연구 설계하였다. 그리고 수술 후 24시간까지 patient-controlled analgesia 중의 모르핀 소모량, 휴식 시와 기침 시의 VAS 수치, 부작용과 감각신경 차단 범위, 등을 비교하였다. 그 결과 수술 직 후 휴식 시에 레미펜타닐 군에서 VAS 수치가 유의하게 증가한 것을 제외하곤 양군간에 큰 차이가 없음을 보고하였는데, 경막외마취를 병행했기 때문에 고농도의 레미펜타닐을 사용하지 않아 결과에 임상적인 신뢰성이 떨어짐을 스스로 지적하고 있다.

Lee 등[13]은 60명의 결장직장수술을 받는 환자를 두 군으로 나누어 흡입마취제의 일종인 이소플루레인(isoflurane)과 함께 70% N_2O 를 사용하여 마취 유지한 군과 레미펜타닐 (0.17 $\mu\text{g/kg/min}$)만을 사용하여 마취 유지한 군으로 나누어서 레미펜타닐의 급성 내성 및 통각과민의 발현을 보고자 하였다. 회복실에서의 시간과 수술 후 24시간까지의 수술 후 모르핀 요구량과 통증의 정도, 부작용 등을 비교한 결과, 회복실 도착 직후의 VAS 점수가 N_2O 사용군은 1점에 머물렀으나, 레미펜타닐을 사용하여 마취 유지한 군은 3점에 평균적으로 이르렀던 점을 제외하고는 모르핀의 수술 후 요구량과 부작용 등에 유의한 차이가 없었으므로 레미펜타닐의 사용이 이 경우에 급성 내성을 일으킨다고 보기 어렵다고 보고하였다.

결론

아편유사제의 급성 내성과 통각과민의 기전은 주로 분자적 세포적 수준에서의 약력학적 내성으로서 뮤 아편유사수용체의 내재화와 G단백과의 연계 장애 등이 주효하다고 추측되며, 그 외에 NMDA 활성화, 척수강 내의 다이놀핀 등이 영향을 미칠 수 있다는 동물 실험의 증거들이 제시되고 있다. 이제까지의 임상연구의 증거들은 찬반이 분분하나 이는 연구설계의 차이와 임상 연구이기 때문에 비롯된 윤리적인 한계점들에 기인하는 것이다. 사용한 레미펜타닐의 사용 용량과 시간, 설정한 대조군의 성격, 통증 측정 방법의 차이, 통증 측정 시 사용된 자극의 강도 등의 차이에 따라 다른 결론에 이르는 증거들이 제시되어 왔음을 알 수 있다. 이와 같은 연구의 결과들로 미루어 보면 수술 후 일정 수준의 통증 조절을 위해 소요되는 아편유사제의 양과 임상적 통증 척도로 보아 급성 내성과 통각과민이 고용량의 레미펜타닐을 장시간 사용한 경우와 상관 관계가 있음을 짐작할 수 있다.

찾아보기말: 급성 내성; 통각과민; 아편유사제

ORCID: Heeseung Lee: <http://orcid.org/0000-0001-7259-466X>

REFERENCES

1. Siegel S, Hinson RE, Krank MD, McCully J. Heroin "overdose" death: contribution of drug-associated environmental cues. *Science* 1982;216:436-437.
2. Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystokinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems. *Anesth Analg* 2000;91:110-116.
3. Adam F, Bonnet F, Le Bars D. Tolerance to morphine analgesia: evidence for stimulus intensity as a key factor and complete reversal by a glycine site-specific NMDA antagonist. *Neuropharmacology* 2006;51:191-202.
4. Trafton JA, Abbadi C, Marek K, Basbaum AI. Postsynaptic signaling via the $[\mu]$ -opioid receptor: responses of dorsal horn neurons to exogenous opioids and noxious stimulation. *J Neurosci* 2000;20:8578-8584.
5. Gardell LR, Wang R, Burgess SE, Ossipov MH, Vanderah TW, Malan TP Jr, Lai J, Porreca F. Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin-dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers. *J Neurosci* 2002;22:6747-6755.

6. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86:1307-1311.
7. Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG. The absence of acute tolerance during remifentanyl infusion in volunteers. *Anesth Analg* 2002;94:1223-1228.
8. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409-417.
9. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2006;102:1662-1667.
10. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;87:866-869.
11. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003;97:810-815.
12. Hansen EG, Duedahl TH, Romsing J, Hilsted KL, Dahl JB. Intra-operative remifentanyl might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal sur-

gery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1464-1470.

13. Lee LH, Irwin MG, Lui SK. Intraoperative remifentanyl infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology* 2005;102:398-402.

Peer Reviewers' Commentary

아편 유사제는 급, 만성 통증, 특히 수술기 통증 치료에 있어서 강력한 효과를 나타내는 필수적인 약물이지만, 양날의 칼처럼 통각 과민을 일으킬 수 있다. 본 논문은 이러한 통각 과민의 기전과 임상 예들에 대해서 고찰한 논문이다. 최근 remifentanyl이라는 작용 시간이 빠르고 상대적으로 안전한 아편 유사제의 사용 빈도가 증가함에 따라 통각 과민에 대한 관심도 증가하고 있다. 이에 대한 기전을 실험적, 임상적 근거를 바탕으로 체계적으로 기술함으로써 독자들의 이해를 돕고, 통각 과민의 발생을 감소시킬 수 있는 다양한 방법을 제시했다는 점에서 의의가 있는 논문이다.

[정리: 편집위원회]