

Lidocaine과 Bupivacaine의 다양한 혼합비에 따른 신경전도 차단 양상의 변화에 대한 연구

울산대학교 의과대학 마취과학교실, *연세대학교 의과대학 생리학교실

조성감 · 임종우* · 임항수 · 한성민 · 공현석 · 최 윤

= Abstract =

Patterns of Nerve Conduction Blockade by Different Combinations of Lidocaine-bupivacaine Mixture

Sung Kang Cho, M.D., Joon Woo Leem, Ph.D.*, Hang Soo Leem, M.D.
Sung Min Han, M.D., Hyun Seok Kong, B.S., and Yoon Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea
*Department of Physiology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Background: A mixture of local anesthetics such as lidocaine and bupivacaine has frequently been used in clinical practice. The rationale behind this is to take advantage of lidocaine's rapid onset and bupivacaine's perpetuation in anesthesia. The purpose of this study was to examine the changes in the onset and recovery of nerve blocking action exerted by the different combinations of these two in the mixture.

Methods: Isolated sciatic nerve preparations obtained from adult male Sprague-Dawley rats were used in this study. Recordings of A-fiber compound action potentials (A-CAPs) were made at the end of the isolated nerve while single pulse stimuli (0.5 msec, supramaximal intensity, 2 Hz) were applied to the opposite end of the nerve. Seven different composition of lidocaine-bupivacaine mixtures were prepared (0 : 6, 1 : 5, 2 : 4, 3 : 3, 4 : 2, 5 : 1, 6 : 0 vol./vol.), where basal concentrations of lidocaine and bupivacaine were 0.2% and 0.05%, respectively. Amplitudes of A-CAPs were measured before, during and after perfusion of mixture solution. The time needed for A-CAPs amplitude to decrease to 10% of the basal value after starting perfusion (onset time) and that needed to reach to 50% of the basal value after ceasing the perfusion (recovery time) were measured.

Results: With increasing concentration ratios of lidocaine to bupivacaine in the mixture as mentioned above, the following onset and recovery times were obtained (6.0 ± 0.3 , 5.6 ± 0.3 , 6.0 ± 0.5 , 8.3 ± 0.5 , 7.3 ± 0.6 , 7.8 ± 0.3 , and 10.8 ± 0.8 , minutes; 38 ± 4 , 63 ± 12 , 87 ± 19 , 100 ± 13 , 104 ± 18 , 137 ± 27 , and 157 ± 18 minutes, respectively).

Conclusion: Onset times were, in general, exponentially decreased with the increase in the lidocaine concentration. However, recovery times were lineary increased with the increase in the bupivacaine concentration. So, it should be kept in mind that rapid onset can only be obtained with the expense of substantial reduction in the duration of local anesthetic effect of the mixture, and vice versa. (*Korean J Anesthesiol* 2000; 38: 708~712)

Key Words: Anesthetics, local: bupivacaine; lidocaine; mixture; onset; recovery. Animals: rats.
Nerve: sciatic.

논문접수일 : 1999년 11월 26일

책임저자 : 최 윤, 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 138-736

Tel: 2224-3868, Fax: 470-1363, E-mail: ychoi@www.amc.seoul.kr

아산생명과학 연구소 연구비(98-206)에 의해 이루어졌음.

서 론

국소마취제는 그 화학적 성질에 따라 amino-amide 형과 amino-ester형으로 나누어지며 그 화학적 안정성, 작용부위, 대사방법, 작용시간 및 독성을 일으키는 정도 등이 각각 다르다. 이와 같이 다른 성질들은 국소마취제들의 구조 및 물리화학적 성상의 차이에 기인한다고 하겠다.¹⁾

임상에서 널리 사용되고 있는 0.5% bupivacaine은 lidocaine에 비하여 작용시간이 길다는 장점을 가지고 있으나, 심폐계에 미치는 독성(toxicity)이 강하고 수술시 근 이완이 적절치 못하며, 작용발현시간이 비교적 느린 단점을 가지고 있다. 반면에 lidocaine은 상대적으로 심폐계에 미치는 영향이 적고, 신경근 차단효과가 우수하며 발현시간이 빠르나, 작용시간에 한계가 있어 짧은 수술에 국한되어 사용되어지는 단점이 있다.¹⁾ 이러한 이유로 임상적으로 리도카인의 빠른 발현시간과 bupivacaine의 긴 작용시간의 이점을 취하고자 종종 두 약제를 서로 혼합하여 사용하는 경우가 많으며 이 경우 대개 경험적으로 1:1의 비율로 혼합하여 사용하고 있으나, 이에 대한 뚜렷한 실험적 근거가 없는 상황에서 경험적으로 사용하고 있는 현실이다. 이에 저자는 lidocaine과 bupivacaine 혼합용액이 혼합비에 따라 작용 발현시간과 지속시간에 어떠한 변화를 초래하는가를 백서의 좌골 신경을 적출한 후 실험용기내에서 실험하는 in vitro 방법을 사용하여 알아보고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

실험 동물로는 300-400 g 정도의 흰쥐(Sprague-Dawley) 수컷을 사용하였다. 우레탄(1 g/kg, i.p.) 마취 하에 양측 대퇴부에서 각각 피부의 털을 깎고 피부를 절개한 후 주위 근육을 젖혀 좌골신경을 5 cm 정도의 길이로 조심스레 적출해 내었다. 적출된 좌골신경은 실험용액을 뿌려가며 건조되지 않도록 조심스레 수술 현미경하에서 신경의막을 제거한 후 실험세트에 위치시켰다(Fig. 1).

실험세트는 자극 chamber, 실험용액 chamber, 기록 chamber로 이루어졌으며, 적출된 신경의 한쪽은 자

극 chamber 내에 위치한 약 2 mm 간격을 둔 두께 0.3 mm의 전기 자극용 백금선(World Precision Instrument, USA)에 신경을 올려놓고, 약 20 mm의 거리를 두고 위치한 같은 기록 chamber 내의 백금으로된 기록전극에는 다른 한쪽의 신경을 올려놓았다. 각 전극 주위로는 바셀린을 가볍게 발라 절연 효과와 동시에 실험용액이 기록 및 자극 chamber에 흘러들지 않도록 하였고, 기록 및 자극 chamber에는 파라핀 용액을 추가하여 절연을 확실히 기하도록 하였다. 실험 chamber 내에는 기록전극에 대한 참조전극과 접지전극을 위치시켰다. 실험 중 실험 용액을 통하여는 산소 95%, 이산화탄소 5%의 혼합 가스가 관류되었으며, 실험 용액은 주입펌프를 이용하여 분당 3 ml 정도의 일정한 속도로 실험 chamber에 관류되도록 하였다.

본 실험을 위하여는 0.5 ms의 기간을 가진 직각 펄스의 전기 자극을 2초 간격으로 신경 자극기에 보내진 후 신경의 복합활동전압이 최대치로 기록되는 최소한의 전류보다 30% 더 큰 최대상자극(supra-maximal stimulus)으로 신경을 지속적으로 자극하였다. 기록 전극으로 입력된 신호는 교류증폭기(Grass instrument, USA)로 0.3-10,000 Hz 범위에서 필터되고 200배로 증폭된 후 A/D 전환기를 통하여 컴퓨터에 입력된 다음 연속되는 12개의 복합활동전압의 평균을 내어 그 당시의 데이터로 삼았다. 단, 실험에 들어가기 전 30분간 측정된 A-fiber compound action potential (A-CAP)의 크기가 4 mV보다 작은 경우 그 신경을 실험에서 제외시켰으며, 또한 재관류 후

Fig. 1. Experimental setup.

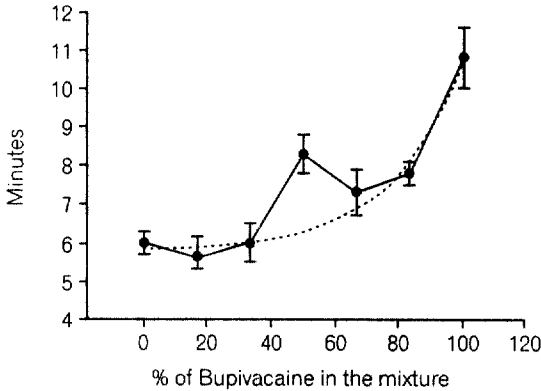


Fig. 2. Change in onset time with different Lidocaine-Bupivacaine mixtures. Onset time of lidocaine-bupivacaine mixtures exponentially increased with the increase in the concentration of bupivacaine in the mixture. Dotted line represents fitted curve ($Y = 5.78 + 0.057 e^{0.045X}$) to the mean of onset time at each mixture.

A-CAP가 다른 신경에 비해 현저히(50% 이내) 회복되지 못하는 신경 역시 분석에서 제외시켰다.

기본 실험용액은 modified Krebs 용액(mM: NaCl 118, KCl 5, CaCl₂ 2.5, NaHCO₃ 30, KH₂PO₄ 1, MgSO₄ 1, Glucose 11)을 pH 7.4로 맞춘 후 사용하였다. 실험 용액은 기본 실험 용액에 원하는 약제를 첨가하여 원하는 농도로 만든 후 다시 pH를 맞추어 실험에 이용하였다.

좌골신경을 적출하여 실험세트에 거치시킨 후 Krebs 용액을 30분간 관류시켜 CAP가 안정적으로 기록되는 것을 확인한 후 마지막으로 측정된 CAP 값을 기저치로 삼았다. 그 이후 국소마취제 혼합용액을 15분간 관류시켜 A-CAP가 소실됨을 확인한 후 Krebs 용액을 재관류시켜 A-CAP의 회복을 관찰하였다. 실험용액은 lidocaine 기본 용액은 임상적으로 사용하는 농도의 1/10인 0.2%, bupivacaine 기본 용액은 0.05%로 만든 후 lidocaine-bupivacaine 혼합용액을 부피비로 0 : 6, 1 : 5, 2 : 4, 3 : 3, 4 : 2, 5 : 1, 6 : 0로 만들어 임의로 실험에 이용하였으며, 군당 6개의 좌골신경에서 측정치를 구하였다. 측정치는 매 2분마다 기록하였는데, 국소마취제 혼합용액을 관류한 후부터 A-CAP가 기저치에 비해 10%로 감소한 시간까지를 그 시기의 작용 발현시간으로 삼고, Krebs 용액으로 재관류한 후부터 A-CAP가 기저치의 50% 정도로 회복할 때의 시간까지를 그 시기의 작용 지속시간으로

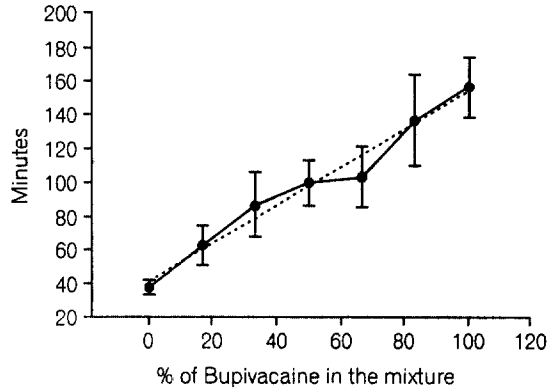


Fig. 3. Change in duration with different Lidocaine-Bupivacaine mixtures. Duration of lidocaine-bupivacaine mixtures linearly increased with the increase in the concentration of bupivacaine in the mixture. Dotted line represents fitted curve ($Y = 42.1 + 1.1 X$) to the mean of duration at each mixture.

삼았다. 모든 자료는 평균 ± 표준오차로 나타내었으며, 혼합용액에 따른 작용 발현시간이나 지속시간의 변화의 경향을 알아보기 위하여는 Sigmaplot® (SPSS Inc. USA)의 curve fitting 기능을 이용하였다.

결 과

Lidocaine과 bupivacaine의 부피에 따른 비가 각각 (6 : 0, 5 : 1, 4 : 2, 3 : 3, 2 : 4, 1 : 5, 0 : 6)인 혼합용액들에서, 작용 발현시간은 6.0 ± 0.3, 5.6 ± 0.3, 6.0 ± 0.5, 8.3 ± 0.5, 7.3 ± 0.6, 7.8 ± 0.3, 10.8 ± 0.8분이었고(Fig. 2), 작용 지속시간은 38 ± 4, 63 ± 12, 87 ± 19, 100 ± 13, 104 ± 18, 137 ± 27, 157 ± 18분이었다(Fig. 3). 작용 발현시간은 3 : 3의 혼합용액의 측정치를 제외할 경우 bupivacaine의 농도에 따라 지수적으로(exponentially) 증가되는 경향을 보였으며($Y = 5.78 + 0.057 e^{0.045X}$), 작용 지속시간은 bupivacaine의 농도에 따라 직선적으로(linearly) 증가하는 경향을 보였다($Y = 42.1 + 1.1 X$).

고 찰

본 연구를 통하여 lidocaine-bupivacaine 혼합용액에서 lidocaine농도가 높을수록 대체적으로 작용 발현시간이 감소하고, bupivacaine의 농도가 높을수록 작

용 지속시간이 증가함을 확인할 수 있었다.

두가지 국소마취제를 혼합해서 사용하는 목적은 첫째는 lidocaine의 빠른 작용 발현시간과 bupivacaine의 긴 작용 지속시간의 장점을 취하자는 것이고 둘째로는 각 마취제의 독성을 줄여보자는 데 있다. 독성의 면에서 보면, 국소마취제끼리 혼합할 경우는 amide type끼리의 혼합이나 amide type과 ester type간의 혼합여부에 상관없이 독성이 첨가적이라고 하므로²⁾ 혼합용액을 사용하므로써 독성이 줄어들 가능성은 적다.

국소마취제의 혼합용액의 작용에 대한 연구는 일부 제한된 숫자의 논문들이 발표된 바 있다. Cunningham과 Kaplan은 chlorprocaine과 bupivacaine을 혼합하여 사용해본 결과 작용 발현시간이 빨라지고 지속시간이 길어진다고 하였다.³⁾ 하지만 Cohen과 Thurlow가 실험해 본 결과 chlorprocaine-bupivacaine 혼합용액이 작용 발현시간은 chlorprocaine 단독으로 사용했을 경우보다 느리고, 지속시간은 bupivacaine을 단독으로 사용했을 경우보다 짧다고 보고하므로써 국소마취제의 혼합용액의 효과에 의문을 제시하였다.⁴⁾

Cousins는⁵⁾ 임상적으로 경막의 마취에서 lidocaine과 bupivacaine 혼합용액을 사용할 때 혼합비에 따른 마취의 시작시간을 측정할 예비실험 결과를 제시한 후 50 : 50 혼합용액에서는 lidocaine에 의한 빠른 작용발현시간의 특성의 일부만이 발현된다고 하였는데, 이는 본 연구의 결과와 부합한다. 하지만 Cousins의 실험은 세가지 혼합비에 대하여만 측정을 하였고 결과 또한 인체에 대하여 측정한 것이기 때문에 혈류, 개인차 등의 여러 가지의 요인에 의해 마취정도가 영향을 받을 수 있으므로 측정 결과의 변이도가 컸으며, 작용 발현시간만 측정하였고 지속시간에 대한 측정치는 제공하지 못하고 있다. Cousins는 50 : 50 혼합용액이 작용 발현시간과 지속시간 면에서 제일 좋은 배합이라고 하였으나, 본 실험의 결과에 따르면 lidocaine의 비율이 50% 이하로 되면서부터는 작용 발현시간이 느려지기 시작하므로 lidocaine을 섞는 이점은 줄어들었다고 보겠다. Cousins는⁵⁾ 자신의 실험결과에 근거해 lidocaine을 먼저 주고 bupivacaine을 나중에 주는 것을 권장하였는데, 이는 자신의 실험결과에 근거한 일리있는 발상이라 하겠다. 단, Corke등은⁶⁾ in vitro 실험을 통해서 chlorprocaine

의 metabolite가 bupivacaine의 작용을 저해할 가능성을 시사하였으므로, lidocaine과 bupivacaine 사이에도 비슷한 현상이 일어날 경우 역시 bupivacaine 용액의 작용시간이 짧아질 가능성을 배제할 수는 없다.

본 실험은 in vitro에서 행해졌기 때문에 임상적으로 사용했을 때에도 본 실험의 결과와 같은 일이 일어난다고 단정하기는 힘들다. 환자의 신경 주위에 주입된 이후에 확산, 신경내 흡수, 혈관내 흡수 등에 영향을 줄 수 있는 여러 가지 요인에 의해서 약력학적인 성상이 달라질 수 있으므로^{1,7)} in vitro의 결과로 임상 적용의 결과를 유추해 내기는 힘들다. 하지만 반대로 생각하면 앞과 같은 여러 가지 영향을 줄 수 있는 요소들을 배제한 후 국소마취제가 순수하게 신경전도에 미치는 영향만을 알아보는 것은 매우 중요하며, 이를 기초로 하여서만이 여러 가지 조건에 따른 국소마취제 신경차단 작용을 분석하는 것이 가능하므로 본 실험은 중요한 의의를 가진다 하겠다.

본 실험에서는 C-fiber compound action potential (C-CAP)를 장시간 안정적으로 기록하는데 실패하였으므로 국소마취제 혼합용액이 C-CAP에 미치는 작용을 알아보지 못했고 아쉬움으로 남는다. 물론 A-CAP와 C-CAP의 국소마취제에 대한 신경차단 양상이 정확히 비슷한 양상을 보이지는 않는다. 임상적으로 척추마취의 경우 C-fiber의 활동을 대표하는 통각이 먼저 없어지고 A-fiber의 활동을 대표하는 촉각이나 운동기능 등은 나중에 소실되는 차등 차단의 양상을 보이고,⁸⁾ 일부 in vitro 실험에서도 이와 비슷한 순서의 신경차단 양상을 보이나,^{9,10)} in vitro 실험 중 신경이 마취체에 충분한 시간동안 노출되어 평형을 이룬 상태에서는 오히려 C-fiber가 국소마취제에 의한 신경차단에 더 내성이 강하다는 보고도 있는 등¹¹⁻¹⁴⁾ A-fiber와 C-fiber는 국소마취제에 대해서 각기 다른 차단양상을 보인다. 하지만 이러한 다른 차단 양상은 정확히 일치하지는 않더라도 일정한 범위내에서는 A-fiber와 C-fiber가 비슷한 차단 양상을 보인다. 예를들어, 척추 마취시 통각소실의 높이는 촉각 소실 높이 보다 1-3 피부분절 밀이라든가,⁸⁾ 척추마취시 신경기능소실의 순서가 대개 자율신경계-통증-촉각-운동 등의 순으로 일정하다든가¹⁵⁾ 하는 등의 현상은, 비록 같지는 않더라도 A-fiber와 C-fiber의 국소마취제에 의한 차단이 어느 정도의 범위 내에서는 비슷한 시간 양상을 보임을 알 수 있다.

본 실험에서 경향을 알아보기 위하여 작용발현시간에 대하여 curve fitting을 할 때 3:3의 혼합용액의 측정치는 제외시킨 후 시행함으로써 매우 근사한 fitting curve를 얻을 수 있었는데, 3:3 용액의 측정치가 이렇게 전체적인 경향에서 벗어난 원인이 우연한 것인지 아니면 어떠한 특별한 원인이 있어서인지는 이 실험 결과만으로는 알 수 없으며 반복적인 실험을 통하여 확인되어야 할 문제로 보인다.

본 실험을 통하여 lidocaine과 bupivacaine 혼합용액이 혼합비에 따라 작용 발현시간과 지속시간에 미치는 영향을 알게 되었으므로 이를 기초로 하여 상황에 따라 마취에 응용할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- Berde CH, Strichartz GR: Local anesthetics in anesthesia. 5th ed. Edited by Miller RD, et al. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 491-521.
- Munson RFW, Paul WL, Embro WJ: Central nervous system toxicity of local anesthetic mixtures in monkeys. *Anesthesiology* 1977; 46: 179-83.
- Cunningham N, Kaplan J: A rapid onset long acting regional anesthetic technique. *Anesthesiology* 1974; 41: 509-11.
- Cohen S, Thurlow A: Comparison of chloroprocaine-bupivacaine mixture with chloroprocaine and bupivacaine use individually for obstetric epidural analgesia. *Anesthesiology* 1979; 51: 288-92.
- Cousins MJ: Epidural neural blockade. 1st ed. Edited by Cousins MJ and Brindenbaugh PO. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1980, pp 237-241.
- Corke B, Carlson C, Detbarn W: The influence of 2-chloroprocaine on the subsequent analgesic potency of bupivacaine. *Anesthesiology* 1984; 60: 25-7.
- Bromage PR: Physiology and pharmacology of epidural analgesia. *Anesthesiology* 1967; 28: 592-622.
- Riegler FX: Spinal and epidural anesthesia. 8th ed. Edited by Longnecker DE et al. Introduction to Anesthesia. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992, pp 213-28.
- Staiman A, Seeman P: Conduction-blocking concentrations of anesthetics increase with nerve axon diameter: studies with alcohol, lidocaine and tetrodotoxin on single myelinated fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 201: 340-9.
- Rosenberg PH, Heinonen E, Jansson SE, Gripenberg J: Differential nerve block by bupivacaine and 2-chloroprocaine. An experimental study. *Br J Anaesth* 1980; 52: 1183-9.
- Fink B, Cairns A: Differential peripheral axon block with lidocaine: unit studies in the cervical vagus nerve. *Anesthesiology* 1983; 59: 182-6.
- Fink B, Cairns A: Differential slowing and block of conduction by lidocaine in individual afferent myelinated and unmyelinated axons. *Anesthesiology* 1984; 60: 111-20.
- Fink B, Cairns A: Lack of size-related differential sensitivity to equilibrium conduction block among mammalian myelinated axons. *Anesth Analg* 1987; 66: 948-53.
- Wildsmith JA, Gissen AJ, Gregus J, Covino BG: Different nerve blocking activity of amno-ester local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1985; 57: 612-20.
- Scurlock JE, Heavener JE, deJon RH: Differential B and C fibre block by an amide- and ester-linked local anesthetic. *Br J Anaesth* 1975; 47: 1135-9.