

백서 좌골신경에서 아드레날린이 국소마취제에 의한 복합활동전압의 억제에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 마취과학교실, *연세대학교 의과대학 생리학교실
†충북대학교 의과대학 마취과학교실

최 윤 · 임중우* · 양현철 · 양홍석 · 한성민
유재영 · 임승운† · 이동명

- Abstract -

The Effect of Adrenaline on the Blockade of Compound Action Potential by Local Anesthetics in Rat Sciatic Nerves

Yoon Choi, M.D., Joong Woo Leem, M.D.*, Hyun Cheol Yang, M.D., Hong Suck Yang, M.D.
Sung Min Han, M.D., Jae Young Yu, M.D., Seung Woon Lim, M.D.†
and Dong Myung Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, University of Ulsan

*Department of Physiology, College of Medicine, Yonsei University

†Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chungbuk National University

Background: Adrenaline has often been used to prolong the local anesthetic effect during surgical procedures. As a possible explanation for this, a local vasoconstriction caused by adrenaline has been proposed. However, in a recent study, clonidine, an α_2 adrenergic receptor agonist, was reported to block the conduction of mammalian nerves in vitro. Thus, there is a possibility that adrenaline may block nerve conduction by acting on the adrenergic receptor. The present study is performed to see: (1) If adrenaline directly affects nerve conduction; (2) If adrenaline affects conduction blockade caused by local anesthetic.

Methods: Recordings of compound action potentials (CAPs) of A- and C-components were obtained from isolated sciatic nerves of adult male Sprague-Dawley rats. Dose-response curves of lidocaine and adrenaline regarding depression of CAPs were determined. Effects of adrenaline on the lidocaine-induced nerve block was assessed by comparing the effect of lidocaine (3.5×10^{-5}) with a lidocaine-epinephrine mixture (Lido-Epi, 3.5×10^{-5} lidocaine with 1 : 100,000 epinephrine).

Results: Adrenaline, near the clinical concentrations, had no effect on the size of either A- or C-component of CAPs. The ED₅₀ of lidocaine was 3.5×10^{-5} . Lidocaine depressed A-CAP 45.9 ± 7.0 when compared with baseline value, and the Lido-Epi solution depressed A-CAP to 41.7 ± 5.0 ($P > 0.05$). Lidocaine depressed C-CAP 59.8 ± 3.4 when compared with the baseline value, and the Lido-Epi solution depressed C-CAP to 60.5 ± 8.1 ($P > 0.05$). Consequently, adrenaline did not augment lidocaine induced nerve blockade.

논문접수일 : 1999년 7월 9일

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

1997년도 한국과학재단 핵심전문과제(과제번호: 971-0704-032-1)의 지원으로 이루어졌음.

1998년도 ASA 학회에 Abstract로 일부 발표.

Conclusion: This study confirmed that adrenaline applied to the peripheral nerve has no effect either on nerve conduction itself or on conduction block produced by lidocaine. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 675 ~ 684)

Key Words: Animals: rats. Local anesthetics: lidocaine. Monitoring: compound action potential. Nerve: sciatic. Pharmacology: adrenaline.

서 론

리도카인 등의 국소마취제는 대부분 작용시간에 한계가 있으므로 단독으로 사용할 때 소요시간이 짧은 수술에 국한하여 사용된다. 또한, 단독으로 고농도로 사용될 경우 신경 독성을 나타내는 경우도 있어¹⁾ 독성을 줄이기 위해 가능하면 낮은 농도로 사용하게 되는데, 이에 의하여 작용시간이 더욱 단축될 수도 있다. 임상적으로는 국소마취제를 장기간의 수술에 사용해야 할 경우 아드레날린을 첨가하여 작용시간의 연장을 꾀한다.^{2,3)} 아드레날린은 국소마취제와 병용 투여시 국소마취제의 작용시간을 연장시키고 국소마취제의 전신적인 흡수를 지연시켜 전신적인 부작용의 발생을 감소시킬 수 있는 장점이 있는 반면, 아드레날린 자체가 전신적으로 흡수되어 혈압 상승이나 빈맥을 유발하므로 심혈관계의 질환이 있는 환자에게는 사용할 수 없고, 신체의 말단 부위(손가락, 발가락, 음경 등)에 사용 시 심한 혈관 수축으로 인한 말초 순환장애 및 말초신경 자체의 손상도⁴⁾ 일으킬 수 있으므로 사용이 제한되는 단점도 가지고 있어 더욱 더 완벽한 첨가제의 등장이가 기대되고 있는 실정이다.

국소마취시 아드레날린 첨가에 의한 작용시간의 연장은 주로 α_1 아드레날린성 수용체의 매개에 의한 혈관 수축에 의하여 국소마취제의 흡수지연에 따른 것으로 알려져 왔다.¹⁾ 그러나 α_2 아드레날린 수용체 작용제인 clonidine이 신경에 직접 작용함으로써 신경전도의 차단을 일으킨다는 연구 보고를 비롯하여,⁵⁻⁸⁾ 개구리의 좌골신경이나 토끼의 각막에서 효과적인 신경전달 차단을 보인다는 보고⁹⁾ 및 in vitro에서 clonidine은 분리된 토끼 미주신경에서 C-fiber의 활동전압을 용량에 비례하게 감소시키며,¹⁰⁾ clonidine 및 또 다른 α_2 아드레날린 수용체 작용제인 guanfacine이 쥐 좌골신경의 신경전도를 억제시킨다

는 연구 결과들은,¹¹⁾ α_2 아드레날린성 수용체에 대한 작용이 신경차단을 일으킬 가능성을 제시해 준다. 아드레날린은 아드레날린성 수용체 작용제로서 $\alpha_{1,2}$ $\beta_{1,2}$ 등의 모든 아드레날린 수용체에 비 선택적으로 작용하므로 아드레날린 역시 α_2 아드레날린 수용체에 대한 직접 작용으로 신경전달을 억제시킬 가능성은 충분히 있다. 또한 아드레날린 첨가시 국소마취제의 작용시간의 연장이, 리도카인에 의한 혈관 확장 작용이 아드레날린에 의한 혈관 수축작용을 감소시킬 것임에도 불구하고, 아드레날린 자체에 의한 혈관 수축 기간보다 훨씬 길며,¹²⁾ 말초에서 혈관 수축 작용을 가진 α_2 아드레날린 수용체 작용제인 clonidine이 부위마취시 리도카인 혼합용액에서는 혈관 수축 작용을 보이지 않는 것으로 보아¹³⁾ 약제에 의한 혈관수축 작용은 리도카인의 혈관확장 작용과 상쇄되어 약화되었을 가능성이 높으므로, 아드레날린 첨가시 국소마취제의 작용시간의 연장이 단순한 혈관수축에 의한 것만이 아닌 다른 기전에 의한 것일 가능성은 충분히 있다.

아드레날린이 신경전도에 직접적인 영향이 있는가를 알아보기 위하여 선행된 실험들이 있으나 일관성 있는 결과를 보이고 있지는 못하다.^{14,15)} 더욱이, 만약 아드레날린이 직접적인 영향을 보이지 않는다 해도 국소마취제에 첨가되었을 경우 그 국소마취제에 의한 신경전도 차단을 강화시킬 가능성이 있음에도 이에 대한 연구 결과 또한 일관성이 없으며, 아드레날린 수용체 작용제에 대한 체계적인 연구는 아직 부족한 상태이다.

이에 저자는 아드레날린이 신경전도를 직접적으로 차단시킨다는 가설 하에, 아드레날린에 의한 혈관 수축이 국소마취제의 작용에 대해 미치는 영향을 배제하기 위하여 백서의 좌골신경을 적출한 후 실험 용기 내에서 실험하는 in vitro 방법을 사용하여, 아드레날린이 신경전도에 직접적인 영향을 주는지, 또는 아드레날린이 리도카인에 의한 신경차

단을 강화시키는지를 규명하기 위하여 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

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

실험세트는 자극 chamber, 실험용액 chamber, 기록 chamber로 이루어 졌으며, 적출된 신경의 한쪽은 자극 chamber 내에 위치한 약 2 mm간격을 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 기록용 백금선에는 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 참조전극(reference electrode)과 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.

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

본 실험에서 전기자극을 위한 펄스의 생성과 입력 신호의 기록을 위하여 자체적으로 컴퓨터 프로그램을 개발하였다. Labview라는 프로그램은 A/D D/A전환기를 이용한 외부 기기의 제어, 신호의 출력, 외부 신호의 입력을 위한 프로그래밍을 아주 쉽고 효율적으로 할 수 있도록 훌륭한 그래픽 환경을 제공하고 있다. 본 실험자는 전문가의 도움을 받아 Labview 프로그램(National Instrument, USA)과 같은 회사에서 만든 A/D D/A 전환기를 이용하여 본 실험을 위한 프로그램을 개발하였다(Fig. 2). 내장된 타이머와 D/A 전환기를 제어하여 원하는 기간과 주파수를 가진 5 V 크기의 펄스신호가 원하는 시기에 출력이 되도록 하였고, 이 출력신호는 신경 자극기(stimulator/timulation isolator, World Precision Instrument, USA)로 보내져서 같은 모양의 정해진 전류가 신경을 자극하도록 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 최대상 자극(supramaximal stimulus)으로 신경을 지속적으로 자극하였다. 전기 자극에 의하여 발생한 활동전압은 증폭기로 200배 증폭되고 필터된 후(0.3–10,000 Hz) A/D 전환기를 통해 입력되었다. 입력된 신호는 A-fiber 범위의 복합활동전압(compound action potential, CAP; A-CAP)은 0–4 ms 사이의 신호를 보여주는 창에서 나타나게 하였고, C-fiber CAP (C-CAP)는 0–120 ms 사이의 신호를 보여주는 창에서 나타나게 한 후 각 구간마다 자동으로 최고점과 최저점을 찾아내어 그 당시의 CAP의 크기로 정하였다. 이렇게 정해진 A 및 C-CAP는 정해진 기간마다 그 크기가 측정되어 모니터에 그 변화양상을 나타내는 동시에 데이터로 기록하였으며, 입력 값들은 실제 활동전압의 크

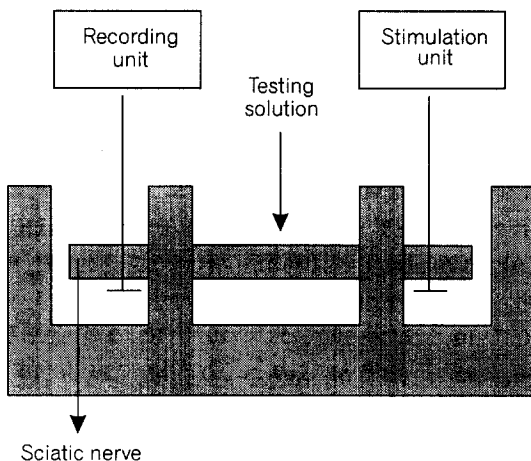


Fig. 1. Experimental setup.

Fig. 2. An illustration of the program used for this study (screen captured).

기로 환산한 후 기록하였다. 특히 C-CAP는 매우 크기가 작고 잡신호에 묻혀 있으므로 동기화된 연속적인 12개의 활동전압을 중첩시킨 후 평균을 내어 잡신호를 제거하는 신호평균(signal averaging)기법을 이용하였는데 본 실험에서는 12개의 연속되는 복합활동전압의 평균을 내어 그 당시의 데이터로 삼았다.

단, 실험에 들어가기 전 30분간 측정된 A-CAP의 크기가 4 mV보다 작은 경우 그 신경을 실험에서 제외시켰으며 또한 재관류 후 A-CAP가 다른 신경에 비해 현저히(50% 이내) 회복되지 못하는 신경 역시 분석에서 제외시켰다.

실험 1. 실험환경에서 신경 활동전압의 지속기간의 관찰

본 실험에서는 여러 가지 약물의 농도를 순차적으로 관류하여 그에 대한 신경차단의 정도를 기록하여 용량-반응곡선을 구할 계획이었으므로 Krebs 용액을 포함하여 한 용액 당 30분씩, 즉 최대 3시간동안 신경 활동전압이 안정적으로 기록되는 것이 매우 중요

하므로 Krebs 용액에서 3시간동안 CAP를 기록하여 지속성을 확인하였다.

실험 2. 리도카인과 아드레날린의 용량-반응곡선의 결정

좌골신경을 적출하여 실험세트에 거치시킨 후 Krebs 용액을 30분간 관류시켜 CAP가 안정적으로 기록되는 것을 확인 한 후 마지막으로 측정된 CAP 값을 기저치로 삼았다(CAP_base). 그 이후 해당 용액들을 순차적으로 30분씩 관류시켜 각각의 최종 관측치를 해당 용액에서의 CAP 값으로 삼았다(CAP_d). 각 시기의 실험용액에 의한 신경차단의 정도는 $(1 - \text{CAP}_d / \text{CAP}_{\text{base}}) \times 100$ 으로 계산되었다. 전술한 바와 같이 리도카인(lidocaine-HCl, 분자량 270.8)은 5×10^{-4} , 10^{-3} , 2×10^{-3} , 5×10^{-3} , $10^{-2}\%$ 의 농도를(즉, 1.85×10^{-5} M; 3.69×10^{-5} M; 7.39×10^{-5} M; 1.85×10^{-4} M; 3.69×10^{-4} M); 아드레날린(epinephrine-HCl, 분자량 219.7)은 10^{-4} , 10^{-3} , $10^{-2}\%$ 의 농도를(즉, 4.55×10^{-6} M; 4.55×10^{-5} M;

4.55×10^{-4} M) 순차적으로 관류시키며 실험을 시행하였다.

실험 3. 아드레날린이 리도카인에 의한 신경 차단에 미치는 영향

실험 2로부터 3.5×10^{-5} 농도의 리도카인이 본 실험에 적합할 것으로 판단되었다. 이는 용량-반응 곡선에서 계산된 ED_{50} 값과 근사하며 실험에 이용된 2×10^{-3} 과 5×10^{-3} 농도의 리도카인 용액을 동량씩 혼합함으로써 쉽게 얻어질 수 있는 장점이 있다. 아드레날린의 경우는 실험 2에서 사용된 3가지 농도에서 모두 신경차단에 영향을 미치지 않음이 확인되었으므로 임상에서 쓰이는 농도에 가장 근사한 1:100,000 용액을 선택하여 아드레날린의 농도가 1:100,000이 되는 3.5×10^{-5} 의 리도카인-아드레날린 혼합 용액을 만들었다. 좌골신경을 적출하여 실험세트에 거치시킨 후 Krebs 용액을 30분간 관류시켜 CAP가 안정적으로 기록되는 것을 확인한 후 마지막으로 측정된 CAP 값을 기저치로 삼았다(CAP_base). 그 이후 리도카인 용액 또는 리도카인-아드레날린 혼합용액을 30분간 관류시켜 최종 관측치를 해당 용액에서의 CAP 값으로 삼았다. 각 시기의 실험 용액에 의한 신경차단의 정도는 CAP_base에 대한 백분율로 계산되었다.

각 군의 비교는 후 Student's *t*-test를 시행하여 P

값이 0.05보다 작은 경우에만 차이가 있다고 간주하였다. 모든 자료는 평균 \pm 표준오차로 나타내었다.

결 과

실험 1. 실험환경에서 신경 활동전압의 지속 시간의 관찰

관측된 CAP는 신경에 따라 많은 차이를 보이므로 기준치를 정한 후 그에 대한 백분율로 표시하였다. 실험 세트에 거치된 후 Krebs 용액으로 관류시킨 신경은 A-CAP의 경우 초기에는 CAP 값이 계속적으로 증가하다가 30분 정도면 일정해지는 양상을 보였다. 이를 근거로 Krebs 용액 관류 30분 후에 측정된 CAP 값을 100으로 잡고 시간에 상대적인 따른 변화를 3시간에 걸쳐 측정한 결과 측정기간 중 기준 값의 90% 이내로 안정적으로 측정됨을 확인하였다($n = 8$; Fig. 3-A). C-CAP는 A-CAP와는 달리 기록시작 후부터 차츰 감소하여 약 15분 후부터는 비교적 일정하게 유지되었지만 실험에 따른 편차가 매우 컸다($n = 8$; Fig. 3-B).

실험 2. 리도카인과 아드레날린의 용량-반응 곡선의 결정

리도카인은 실제 임상에서 사용되는 농도보다 훨씬

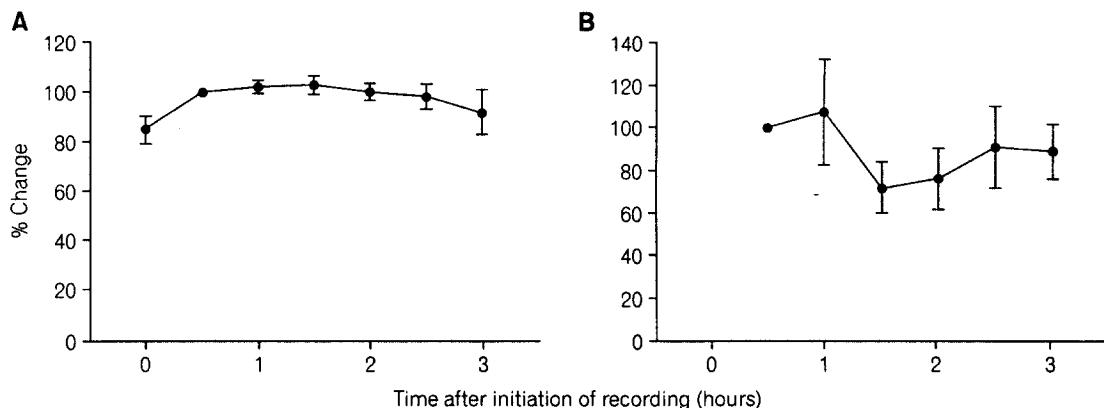


Fig. 3. Nerve stability in the experimental setting. A. Stability of A-fiber compound action potential (A-CAP). A-CAP increases over time after it is mounted in the experimental chamber. The size of A-CAP reaches plateau within 30 minutes and it was kept relatively constant for at least 3 hours. B. Stability of C-CAP. The size of C-CAP decreased over time. However, it remained relatively constant in most cases ($n = 8$).

센 낮은 농도에서 신경차단 효과를 나타내었다. 이는 임상 사용 농도인 0.5-2% ($5 \times 10^{-3} - 2 \times 10^{-2}$)보다 약 1/100-1/400 정도밖에 안되는 낮은 농도이다. 예상한 바와 같이 농도의 증가에 따른 신경차단의 증가를 보였으며 ED_{50} 은 약 $3.5 \times 10^{-3}\%$ ($1.29 \times 10^{-5} M$)로 계산되었다($n = 11$; Fig. 4-A). 아드레날린은 임상에서 사용되는 농도범위인 10^{-4} , 10^{-3} , $10^{-2}\%$ 의 농도(즉, $4.55 \times 10^{-6} M$; $4.55 \times 10^{-5} M$; $4.55 \times 10^{-4} M$)에서 신경차단 효과를 보이지 않았다($n = 9$; Fig. 4-B).

실험 3. 아드레날린이 리도카인에 의한 신경차단에 미치는 영향

리도카인 군의 A-CAP는 기저치에 비해 $45.9 \pm 7.0\%$ 로 감소되었다가 재관류 후 $82.4 \pm 6.2\%$ 로 회복되었고($n = 13$), 리도카인-아드레날린 군의 A-CAP는 기저치에 비해 41.7 ± 5.0 로 감소되었다가 재관류 후 $74.1 \pm 4.4\%$ 로 회복되었으며($n = 19$), 리도카인 군의 신경전도 속도는 기저치에 비해 $130.9 \pm 2.9\%$ 로 연장되었다가 재관류 후 $103.9 \pm 1.7\%$ 로 회복되었고, 리도카인-아드레날린 군의 신경전도 속도

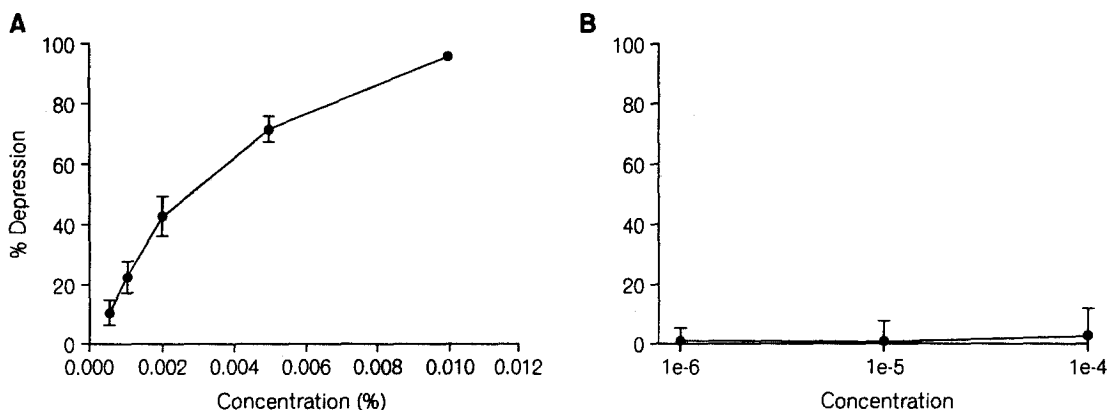


Fig. 4. Dose-response curves of lidocaine and epinephrine. A. Lidocaine dose-response curve. ED_{50} was estimated as $3.5 \times 10^{-3}\%$ ($1.29 \times 10^{-5} M$, $n = 11$); B. Epinephrine did not show nerve blocking action near clinical concentrations ($n = 9$).

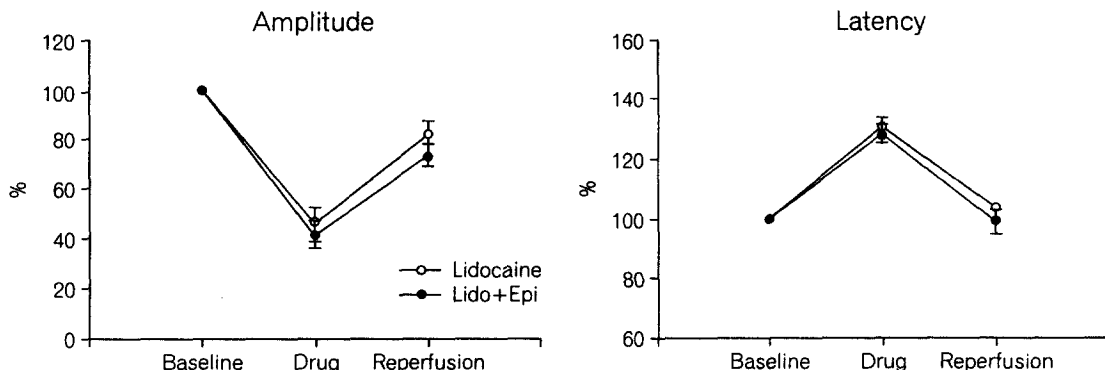


Fig. 5. Effect of epinephrine on lidocaine induced nerve block. There was no significant difference between lidocaine ($n = 13$) and lidocaine-epinephrine ($n = 19$) group in terms of A-CAP amplitude depression and recovery. The same was true for the changes in the A-CAP latency.

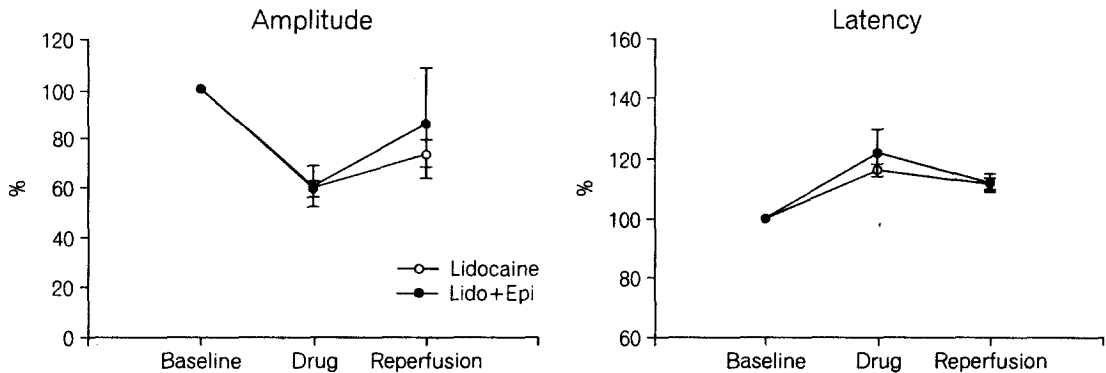


Fig. 6. Effect of epinephrine on lidocaine induced nerve block. There was no significant difference between lidocaine and lidocaine-epinephrine group in terms of C-CAP amplitude depression and recovery ($n = 13$ each). The same was true for the changes in the C-CAP latency.

는 기저치에 비해 $128.5 \pm 3.2\%$ 로 연장되었다가 재관류 후 $99.2 \pm 4.0\%$ 로 회복되었다(Fig. 5).

리도카인 군의 C-CAP는 기저치에 비해 $59.8 \pm 3.4\%$ 로 감소되었다가 재관류 후 $73.9 \pm 5.5\%$ 로 회복되었고($n = 13$), 리도카인-아드레날린 군의 A-CAP는 기저치에 비해 $60.5 \pm 8.1\%$ 로 감소되었다가 재관류 후 $86.2 \pm 22.0\%$ 로 회복되었으며($n = 13$), 리도카인 군의 신경전도 속도는 기저치에 비해 $116.3 \pm 2.0\%$ 로 연장되었다가 재관류 후 $111.9 \pm 2.3\%$ 로 회복되었고, 리도카인-아드레날린 군의 신경전도 속도는 기저치에 비해 $122.1 \pm 7.9\%$ 로 연장되었다가 재관류 후 $112.2 \pm 3.0\%$ 로 회복되었다(Fig. 6). 이 중 어느 군간의 비교에서도 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

고 찰

본 연구를 통하여 아드레날린은 단독으로 투여되었을 경우 신경전도에 직접적인 영향을 미치지 않으며 국소마취제의 일종인 리도카인에 의한 신경전도를 강화 또는 연장시키지 않음을 확인할 수 있었다.

본 실험에 사용된 Krebs 용액은 가장 흔히 이용되는 생리용액들 중 하나이며, 본 실험을 통하여 신경전도가 안정되게 유지됨이 확인되었다. A-CAP는 대개 실험시작 5-20분 동안 그 크기가 점차 커지면서 안정되었고, 실험을 통하여 이후 CAP의 크기가 대개 10% 이내로 유지되었으므로 실험 시작 30분의

CAP의 크기를 기저치로 삼았다. C-CAP의 경우는 A-CAP와는 달리 실험 시작 5분 이내부터 CAP의 크기가 감소하기 시작하였으며 1시간 이후로는 그 크기가 더욱 감소하여 30분 당시의 크기에 60% 근처에서 유지되는 경향을 보였으며 신경간의 편차가 매우 컸다. 이는 본 실험이 실온에서 시행되었고 C-fiber는 대사 및 온도 변화 등에 매우 예민하므로 본 실험과 같은 결과를 보인 것으로 생각된다. 앞으로 체온 범위 내에서 실험을 할 수 있도록 실험 세팅을 바꾼다면 좀더 안정적인 C-CAP를 측정할 수 있을 것으로 생각된다.

실험용액 온도의 변화는 신경전도에 여러 가지의 영향을 미친다. 본 실험은 실온에서 시행되었으며 항온동물인 쥐의 좌골신경에 대하여 실험한 본 연구에서 실험에 영향을 줄 수 있는 요인인 것은 사실이다. 신경의 복합활동전압의 크기는 실험용액의 온도가 섭씨 25도 전후에서 가장 크며 이에 비해 온도가 오르거나 내려갈수록 복합활동전압의 크기는 점차 작아진다고 하였고, 온도가 감소함에 따라 신경전도가 느려진다고 보고되었다.¹⁶⁾ 용액 온도가 20도 아래로 내려가면 포유류의 신경전도는 영향을 받을 수 있으며 10도 근처가 되면 온도 자체만으로도 신경전도가 차단될 수도 있다.^{16,17)} 실험용액의 온도의 하강은 국소마취제의 신경차단을 강화시키는데,¹⁷⁾ Rosenberg에 의하면 복합활동전압은 17도에서 100 μ M, 20도에서 200 μ M, 24도에서 400 μ M의 리도카인에 의해 각각 완전히 차단되었다고 하며 이는 실험 용

액의 온도가 약 3도씩 내려감에 따라 완전 차단에 필요한 리도카인의 농도가 1/2로 줄어들고 있음을 보여준다.¹⁶⁾ 실온에서의 실험이 이와 같은 단점을 가지고 있는 반면, 실험장치가 간단하며 신경전도가 오히려 안정적으로 측정되는 장점이 있어 흔히 사용되고 있다.¹⁰⁾ 본 연구에서도 국소마취제의 작용이 실제 임상 사용시보다 강화되어 측정되었을 것이나, 20-22도의 비교적 일정한 온도범위 내에서 시행되었으므로 실험군 간의 상대적인 비교가 가능하며, 복합활동전압의 크기가 충분히 발현될 수 있는 여건 하에서 실험이 진행되었다고 볼 수 있다. 더욱이 본 연구는 온도에 의해 실험 결과가 왜곡될 가능성을 최소화하기 위하여 대조군을 같은 조건에서 비교하였다.

과연 신경 말단이 아닌 신경 축색에 아드레날린성 수용체가 존재하는지, 혹은 있다하더라도 이의 작용이 신경전도에 얼마나 중요한 것인가는 아직 확실히 단언하기는 힘들다. 비록 양서류에서 좌골 신경의 유수 신경섬유에는 내재성 조절물질과 외인성 유사물질에 대한 생리적인 수용체들이 존재한다고는 하지만¹⁸⁾ 아직 포유류의 신경에서는 아드레날린성 수용체의 존재가 증명된 바는 없다. 하지만, 해부학적인 확증이 없더라도 약력학적인 실험을 통하여 수용체의 존재를 증명하는 것은 항상 가능하며, 비록 이러한 신경내의 수용체들이 정상 상태에서 생리적인 기능을 수행할 수는 없다 하더라도 신경막에 존재하는 수용체의 성질을 연구하는데는 유용하다고 할 수 있다.¹⁹⁾

Sabelli 등은(Sabelli HC, 1969) 신경외막이 제거된 두꺼비의 좌골신경과 in vivo에서 D-adrenaline은 신경전도를 차단하는 반면; L-adrenaline은 신경차단을 억제한다고 하였다. 이러한 입체적 특이성은 아드레날린성 수용체의 존재 가능성을 시사한다. Bulbring과 Whitteridge,²⁰⁾ Goffart와 Holms²¹⁾ 또한 아드레날린에 의한 활동전압의 증가와 역치의 감소를 관찰하였다. 하지만 Shapiro와¹²⁾ Stampfli 등은²²⁾ 개구리의 좌골신경에서 이와 같은 아드레날린의 작용을 관찰하지 못했다.

생체에서 아드레날린은 혈관수축을 통해 국소마취제의 작용을 연장, 강화시킨다고 알려져 있다.¹⁾ 일련의 연구자들은 아드레날린이 국소마취제의 작용이 빨리 일어나도록 하고 마취가 더 깊고 길게 유지되

도록 한다고 하였다.^{14,15)} 하지만 Rood 등은 아드레날린은 1 : 50,000농도에서 적출된 신경에 대한 리도카인의(0.15%) 신경차단을 강화시키지 않는다고 하였으며,¹⁵⁾ 아드레날린 등의 혈관 수축제가 국소마취제의 작용 발현시간을 지연시킨다는 보고도 다수 있다.^{19,23)} Renck 등은 아드레날린은 bupivacaine에 의한 작용 발현시간은 단축시키지만 prilocaine, bupivacaine 및 ropivacaine의 작용시간을 연장시키지는 않으며, 아드레날린은 낮은 농도(2-4 $\mu\text{g/ml}$)에서는 오히려 bupivacaine의 작용을 유의하게 연장시킨다고 하였다.²⁴⁾

실험 2를 통하여 아드레날린은 임상농도 범위인 1 : 1,000,000-1 : 10,000 범위에서 A-CAP에 영향을 주지 않음을 알 수 있었고, 리도카인이 90% 이상의 신경차단을 일으키는 농도는 임상에서 쓰이는 농도보다 1/100 정도로 낮음을 알 수 있었다. 이는 다른 논문들에서의 발표와 크게 다르지 않다. 하지만 아드레날린의 경우는 실험 농도(임상사용 농도의 10배까지)에서 신경전도에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었고 이는 본 연구자의 예상과는 다른 결과였다.

실험 3에서 리도카인에 의한 신경전도 차단의 용량-반응 곡선을 통하여 ED₅₀을 계산하였고, 임상적으로 가장 흔히 사용되는 범위의 농도인 1 : 100,000의 아드레날린 용액이 ED₅₀ 근처의 리도카인에 의한 신경차단을 강화 또는 연장시키지 않음이 확인되었다. 리도카인 군의 신경전도 차단 정도(A-CAP, C-CAP의 크기 감소 정도; A-CAP, C-CAP의 신경전도 속도 감소 정도)가 리도카인-아드레날린 군과 유의한 차이를 보이지 않았으므로 아드레날린이 리도카인에 의한 신경차단을 강화시킨다고 할 수 없고, 30분간의 재관류 후 리도카인 군의 신경전도 차단으로부터의 회복 정도(A-CAP, C-CAP의 크기 감소 정도; A-CAP, C-CAP의 신경전도 속도 회복 정도)가 리도카인-아드레날린 군과 유의한 차이를 보이지 않았으므로 아드레날린이 리도카인에 의한 신경차단을 연장시키지도 않음을 알 수 있었다.

그렇다면, 왜 실험 시작시의 가설이 기각되었을까? 그것은 두가지의 가능성을 생각해 볼 수 있을 것이다. 첫째는, 아드레날린이 여러 다른 수용체에서 반대되는 작용을 했을 가능성이다. 예를 들어 다른 실험에서 α_2 아드레날린 수용체 작용제인 clonidine이 신경전도를 차단시킨다는 보고가 있고,^{10,11)}

이것이 사실이라면 아드레날린이 α_2 아드레날린 수용체에 작용하여 신경전도를 차단시키고 다른 수용체인 α_1 이나 β 수용체에 작용해서는 신경전도를 강화시키는 반대되는 작용을 하여 이들의 작용이 서로 상쇄되어서 결과적으로 아드레날린이 신경전도에 영향이 없는 듯이 보였을 가능성이 있다. 두 번째로는, 다른 실험들에서 clonidine이 α_2 수용체에 작용함으로써 신경전도의 차단을 보였을 가능성을 제시했으나, 실제로는 clonidine이 α_2 수용체가 아닌 다른 기전에 의해 신경전도를 차단했을 가능성도 있다.

이상의 결과에서 아드레날린은 임상 농도 범위에서는 단독으로 신경전도에 영향을 미치지 않았으며, 국소마취제에 의한 신경전도 차단 또한 강화, 연장시키지 않음을 알 수 있었다. 이는 본 실험시작시의 가정에 어긋나는 결과이며, 이에 원인에 대하여는 또 다른 일련의 연구가 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Strichartz GR, Manning T, Datta S: Irreversible conduction block in mammalian nerves by direct application of 2% and 5% lidocaine. *Reg Anesth* 1994; 19 Suppl 2: 21.
2. Albert J, Lofstrom B: Bilateral ulnar nerve blocks for the evaluation of local anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1965; 9: 203-11.
3. Swerdlow M, Jones R: The duration of action of bupivacaine, prilocaine and lignocaine. *Br J Anaesth* 1970; 42(4): 335-9.
4. Myers RR, Heckman HM: Effect of local anesthesia on nerve blood flow: Studies using lidocaine with and without epinephrine. *Anesthesiology* 1989; 71: 757-62.
5. Goldfarb G, Ang ET, Delefosse D, Jolis P: Duration of analgesia after femoral nerve block with lidocaine: effect of clonidine added to the anesthetic solution. *Anesthesiology* 1989; 71: A644.
6. Goldfarb G, Ang ET, Debaene B, Galet C, Jolis P: Duration of analgesia after femoral nerve block with bupivacaine: effect of clonidine added to the anesthetic solution. *Anesthesiology* 1989; 71: A643.
7. Singelyn FJ, Gouverneur JM: Duration of block and analgesia after brachial plexus anesthesia with mepivacaine: effect of clonidine added to the anesthetic solution. *Anesthesiology* 1990; 73: A797.
8. Wyss E, Karp P, Mons P, Bellhacen R, Alarime A, Ruelle JL: Effects of intramuscular or local clonidine for prolongation of brachial plexus block with lidocaine. *Anesthesiology* 1990; 72: A821.
9. Starke K, Wagner J, Schumann HJ: Adrenergic neuron blockade by clonidine: comparison with guanethidine and local anesthetics. *Arch Int Pharmacodyn* 1972; 195: 291-308.
10. Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P: Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth Analg* 1992; 74: 719-25.
11. Butterworth JF, Strichartz GR: The α_2 -adrenergic agonists clonidine and guanafacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg* 1993; 76: 295-301.
12. Shapiro H: Electrical properties of frog sciatic nerve as affected by epinephrine and hydrogen ions. *J Cell Comp Physiol* 1962; 59: 15-29.
13. Gaumann D, Forster A, Griessen M, Poinso O, Habre W, Della-Santa D: Comparison between the admixture of clonidine or epinephrine to lidocaine in axillary plexus block. *Anesth Analg* 1992; 74: S107.
14. Caruana P, Pateromichelakis S, Rood JP: The effects of adrenaline on lignocaine nerve block anesthesia. *J Dentistry* 1982; 10(2): 140-3.
15. Rood JP, Pateromichelakis S, Prokopiou AA: The effects of adrenaline on lignocaine anaesthesia of the isolated nerve. *J Dentistry* 1982; 10(4): 342-5.
16. Rosenberg PH, Heavner JE: Temperature-dependent nerve blocking action of lidocaine and halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 314-20.
17. Franz DN, Perry RS: Mechanism for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. *J Physiol* 1974; 236: 193-210.
18. Sabelli HC: Drug studies on earthworm isolated ventral cord. *Fedn Proc* 1963; 22: 391.
19. Sabelli HC, Gorosito M: Evidence for biogenic amine receptors in toad sciatic nerves. *Int J Neuropharmacol* 1969; 8: 495-513.
20. Bulbring E, Whitteridge D: The effect of adrenaline on nerve action potentials. *J Physiol (Lond.)* 1941; 99: 201-7.
21. Goffart M, Holms O: The effect of adrenaline on mammalian C and A fibers. *J Physiol (Lond.)* 1962; 162: 18-9.
22. Stampfli A: Conduction and transmission in the ner-

- vous system. *Ann Rev Physiol* 1963; 25: 495-522.
23. Falaiye VO, Rood JP: Influence of adrenaline on the onset time of lignocaine anaesthesia. *J Dentistry* 1990; 18: 221-3.
24. Renck H, Hassan HG: Epinephrine as an adjuvant to amino-amide local anesthetics does not prolong their duration of action in infraorbital nerve block in the rat. *Acta Anesthesiol Scand* 1992; 36: 387-92.
-