요추경막외 마취시 Epinephrine이 Lidocaine의 혈중농도에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 마취과학고실

전재규 · 지대림 · 김재숙 · 김세연

= Abstract =

Effects of Added Epinephrine on Plasma Concentration of Lidocaine Following Epidural Anesthesia

Jae Kyu Cheun, M.D., Dae Lim Jee, M.D., Jae Sook Kim, M.D. and Sae Yune Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

Sixteen healthy adult female patients scheduled for elective abdominal hysterectomy were divided into two groups, and the venous plasma concentrations of lidocaine for both groups were measured at 5, 10, 15, 30, 45 and 60 minutes after an epidural injection of 2% lidocaine 500 mg. Group 1 received plain lidocaine, and group 2 received lidocaine with 5 μ g/ml epinephrine.

We observed that the mean measured plasma concentration of lidocaine in group 2 was significantly lower than in group 1 over the entire studied time course ($P < 0.05$). The addition of epinephrine to the lidocaine solution reduced the peak plasma concentrations by 49% (from 7.76 to 3.97); however, this did not prolong the times at which the peak concentrations were reached. We hypothesized that these results may have been caused by some reduced epidural blood flow which have decreased the amount of lidocaine absorption.

Key Words: Epidural anesthesia, Lidocaine, Plasma concentration

서 론

경막외마취는 수술중 출혈과 혈전증의 감소, 이화작용의 억제, 술후 폐기능의 향상 및 수술 합병증의 발생빈도 감소, 마취비용 절감 등의 장점^{1,2)}이 있음은 주지의 사실이다. 또한 척추마취에 비하여 마취범위를 결정하기 쉽고 마취의 지속시간을 쉽게 연장할 수 있으며 두통, 뇌막염, 지주막염 등의 합병증이 적다는 이유로 응급수술을 포함한 각종 수술에 많이 이용되고 있다³⁾. 그러나 수술하기에 적절한 마취를 하려면 충분한 용량의 국소마취를 사용하여야 하므로 이에 수반된

중추신경계와 심혈관계에 미치는 전신독성반응이 중요한 문제로 부각되어 있다.

국소마취제의 전신독성반응은 순환혈액으로 흡수된 국소마취제가 주로 심혈관계와 중추신경계에 작용하여 발생하며^{4,5)}, 일반적으로 우발적인 정맥내 주입과 과량 투여가 그 원인으로 지적되고 있다⁶⁾. 순환계로 흡수된 국소마취제가 경련 또는 심혈관계 허탈 등의 전신독성반응을 일으키기 위해서는 작용조직내에서 충분한 농도를 유지해야 한다. 그러나 조직내농도를 측정하는 것은 임상적으로 불가능하므로 전신독성반응과 순환혈중농도가 서로 밀접한 연관^{7,8)}을 지니고 있다는 가정하에 혈중농도를 측정하여 임상에 이용하여왔다. 따라

서 국소마취제의 시간에 따른 혈중농도의 측정은 전신 독성반응의 지표가 될 수 있으며, 부위마취를 안전하고 효과적으로 수행할 수 있게 한다. 한편, 경막외 마취를 위한 국소마취제로는 마취작용의 발현이 빠르고 완전 무통이 유발되며, 독성이 비교적 낮고 가격이 저렴하다는 등의 이유³⁾로 국내에서는 lidocaine이 널리 사용되고 있는 실정이다. 또한 대부분의 경우에, lidocaine의 순환계로의 흡수를 지연시키고 마취작용시간을 연장할 목적으로 마취제 사용에 epinephrine을 1:200,000 농도로 희석하여 사용하고 있음도 일반적인 마취수기이다.

이러한 관점에서 부인과 환자를 대상으로 epinephrine 5 µg/ml(1:200,000)가 함유된 2% lidocaine 용액을 사용하여 요추 경막외마취를 시술할 때, epinephrine이 함유되지 않은 lidocaine 마취와 비교하여 시간에 따른 혈중농도의 변화를 측정 분석함은 경막외마취의 안전한 시술에 대단히 유의있는 연구라고 사료되어 다음과 같이 실험하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

조사대상집단을 여성 환자만으로 구성하였다. 본 병원 산부인과에 입원하여 전자궁 적출술이 예정된 30세에서 50세 사이의 환자들을 선택하였다. lidocaine의 흡수 및 대사에 영향을 주는 인자들을 배제하기 위하여 기왕력상 전신질환이 없고 수술전 혈액화학검사, 흉부촬영검사 등에 이상소견이 없는 미국 마취과 학회 분류 1군에 속하는 환자 16명을 대상으로 하였다.

2) 방 법

모든 환자에게 마취전처치로서 수술실 도착 1시간 전에 meperidine 1 mg/kg, hydroxyzine 1 mg/kg를 근육주하였고, 수술실에 도착하는 즉시 정맥로를 확보하여 Hartmann씨 용액을 공급하였으며, lidocaine의 혈중농도 측정을 위하여 18 G 카테타를 사용하여 반대편 전주정맥로를 확보하였다.

경막외 마취를 시행하기 위하여 환자의 자세를 좌위로 취한 뒤 천자할 부위를 소독하고 2%, lidocaine 1 ml로 국소마취를 한 후 제 2~3, 또는 제 3~4 요추간을 택하여 저항소실법으로 17 G Tuohy바늘을 경

막외강에 삽입하여 경막외강임을 확인하였다. 16명의 환자를 임의로 두 군으로 분류하여 제 1군(n=8)은 2% lidocaine 500 mg을, 제 2군은 epinephrine 5 µg/ml을 첨가한 2% lidocaine 500 mg을 0.5 ml/sec의 속도로 경막외강에 주입하였다.

경막외강에 국소마취제를 주입한 후 환자의 자세를 좌위로 하고 5분 간격으로 맥박과 혈압을 측정하였으며 thiopental과 diazepam을 사용하여 정온시켰다.

혈중 lidocaine 농도측정: 환자가 수술실에 도착하면 채혈을 잘할 수 있도록 전주정맥내 3-way stop-cock을 연결한 18 G 카테타로 정맥로를 확보하고 경막외강에 lidocaine을 주입한 후, 5, 10, 15, 30, 45 및 60분에 각각 채혈하여 실온에서 수분 방치후 원심 분리한 혈청을 -20°C에 보관하여 Immunofluorescence assay(Abbott-TDX, Auto-Fluorescence Immunoassay Analyzer)에 의해 lidocaine의 혈중농도를 측정하였다. 각 환자의 lidocaine 혈중농도 측정치중 가장 높은 값을 C_{max} , 이때의 시간을 T_{max} 라고 정의하였다.

3) 통계처리

통계학적 검정은 Student t-test를 이용하여 두 군을 비교하였으며 $P < 0.05$ 를 유의한 차이가 있다고 인정하였다.

결 과

각 군간 연령, 체중, 신장에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

시간에 따른 lidocaine 평균 혈중농도 변화: 측정된 혈중농도는 5, 10, 15, 30, 45 및 60분의 시간이

Table 1. Demographic Data

	Group I	Group 2
No	8	8
Age	37.88 ± 5.64	39.88 ± 4.49
Weight	53.63 ± 6.65	54.88 ± 5.08
Height	156.38 ± 3.66	157.88 ± 2.70

Mean ± SD. No significant differences between two groups.

Table 2. Mean Plasma Concentrations of Lidocaine($\mu\text{g/ml}$)

	5 min	10 min	15 min	30 min
Group 1	5.77 ± 1.82	7.23 ± 2.07	7.26 ± 2.71	5.92 ± 1.88
Group 2	2.90 ± 0.86	3.54 ± 0.92	3.84 ± 0.96	3.63 ± 0.70
	45 min	60 min	C_{max}	T_{max} (min)
Group 1	4.99 ± 1.13	3.90 ± 1.21	7.76 ± 2.17	13.75 ± 7.44
Group 2	3.26 ± 0.60	2.63 ± 0.51	3.97 ± 0.89	20.00 ± 8.45

Mean $\pm$ SD. Mean concentrations and C_{max} were lower significantly($P < 0.05$, $P < 0.001$ respectively) in group 2 than in group 1 due to delay of absorption with the effect of epinephrine.

Fig. 1. Plasma concentrations of lidocaine according to the length of time.

경과함에 따라 제 1 군에서 각각 5.77 ± 1.82 , 7.33 ± 2.07 , 7.26 ± 2.71 , 5.92 ± 1.88 , 4.99 ± 1.13 및 $3.90 \pm 1.21 \mu\text{g/ml}$ 이었고, 제 2 군에서는 각각 2.90 ± 0.86 , 3.54 ± 0.92 , 3.84 ± 0.96 , 3.63 ± 0.70 , 3.26 ± 0.60 및 $2.63 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ 이었다(Table 2, Fig. 1). 시간에 따른 혈중농도의 측정치는 $P < 0.05$ 으로 각 군간 유의한 차이가 있었다.

측정된 C_{max} 와 T_{max} 의 평균은 제 1 군에서 각각 7.76 ± 2.17 (범위 $4.01 \sim 11.38$) $\mu\text{g/ml}$, 13.75 ± 7.44 (범위 $5 \sim 30$) min 이었고, 제 2 군에서는 3.97 ± 0.89 (범위 $2.59 \sim 5.12$) $\mu\text{g/ml}$, 20.00 ± 8.45 (범위 $10 \sim 30$) min 이었으며, 두 군간 C_{max} 는 대단히 유의한($P < 0.001$) 차이가 있었으며, T_{max} 는 유의한 차이를 보이지 않았

다.

가장 높은 측정치는 제 1 군에서 $11.38 \mu\text{g/ml}$, 제 2 군에서 $5.12 \mu\text{g/ml}$ 이었다.

고 찰

정맥혈보다 동맥혈의 국소마취제 농도가 전신독성반응에 관련된 약역학을 더 잘 반영하지만^{7,8)}, 채혈의 편리함과 환자의 부담을 줄일 목적으로 본 실험에서는 동맥 대신에 정맥에서 채혈하여 국소마취제의 혈중농도를 측정하였다. 또한 혈중 총 농도(total concentration)보다 유리농도(free concentration)가 국소마취제의 전신독성반응 유발과 더 밀접한 관련이 있지

만^{7,8)}, 실험여전상 유리농도를 측정하지 못하였다. 혈중 lidocaine 농도에 영향을 줄 수 있는 인자들을 배제하기 위하여, 간 질환, 저혈압, β -차단제, cimetidine, 간효소 유발제 사용의 기왕력이 있는 환자는 실험대상에서 제외하였다. 대상환자는 31~50세의 환자로 나이로 분포가 비교적 넓지만 C_{max} 와 나이는 서로 무관하다고⁹⁾ 알려져 있으며, 노인환자에서 T_{max} 가 단축된다는 보고⁹⁾가 있으나 나이에 따라 실험군을 분류하지는 않았다. 또 경막외강에 lidocaine을 주입할 때 주입속도를 일정하게(0.5 ml/sec)하여 혈중농도의 오차를 감소시키려고 하였다. 남녀의 성에 따른 혈중농도의 차이를 배제하기 위하여 여성환자만을 선택하였다.

Covino⁵⁾는 lidocaine의 경막의 마취나 말초신경 차단시 1회주입 최대허용량의 epinephrine이 첨가된 용액을 사용하는 경우 500 mg이라고 하였다. 전신독성반응을 피하기 위하여 이와같이 추천된 국소마취제의 최대허용량을 임상적으로 많이 이용하지만, 마취과 의사의 수거나 주입부위, 주입속도, 환자의 상태 등에 따라 최대허용량 미만의 용량을 사용하여도 전신중독반응이 발생할 수 있다¹⁰⁾. 전등³⁾은 1:200,000 epinephrine이 혼합된 2% lidocaine 400, 500, 600 mg을 각각 사용하여 경막의마취를 할 때, 400 mg은 안전용량범위에 있지만 500 mg과 600 mg의 사용은 전신중독반응을 일으킬 수 있는 혈중농도를 관찰했다고 보고한 바 있다. 또한 본 실험에서 측정된 C_{max} 가 전신독성반응을 유발할 수 있다고 알려진⁶⁾ 5 μ g/ml 이상의 혈중농도를 보인 경우가 제 1군에서 7/8, 제 2군에서 2/8으로 관찰된 바, epinephrine첨가 유무에 관계없이 lidocaine 500 mg의 경막의 주입이 전신독성반응을 일으킬 수 있음을 알 수 있다. 따라서 경막의 마취를 비롯한 부위 마취시에 추천된 일회주입 최대허용량을 모든 환자에게 일률적으로 적용해서는 안되며 환자의 상태와 상황에 따라 마취과 의사가 국소마취제의 용량을 결정함이 현명하리라고 사료된다.

일반적으로 국소마취제에 epinephrine을 첨가하는 이유는 ① 마취 지속 시간의 연장¹⁰⁾, ② 국소마취제의 혈중농도 감소¹⁰⁾, ③ 마취차단 강도의 향상^{10,11)}, ④ epinephrine 자체의 진통효과로 인한 국소마취제의 사용량 감소^{11,12)}, ⑤ 외과적 출혈 감소¹⁰⁾, ⑥ 혈관으로의 주입방지를 위한 시험용량(test dose)으로서의 역

할^{10,11)}등이며, 국소마취제에 첨가하는 epinephrine의 양은 5 μ g/ml가 적당하다고^{5,10)} 알려져 있다. 본 실험에서는 독성이 비교적 낮고, 마취효과가 빨리 나타나며, 가격이 저렴해서 많이 사용하는 lidocaine에 epinephrine 5 μ g/ml를 첨가하여 실험을 하였다. 이 실험에서 C_{max} 는 제 1군과 비교하여 제 2군에서 49%의 감소를 보여, epinephrine의 첨가유무가 lidocaine의 혈중농도에 지대한 영향을 주는 요소임을 나타내고 있다. epinephrine에 의한 lidocaine의 혈중농도 감소는 경막외강에 혈관수축과 혈류의 감소로 초래되는 흡수 지연의 당연한 귀결이다. 그러나 T_{max} 도 epinephrine의 작용에 의하여 연장되어야 함이 당연하나, 유의한 연장을 보이지 않음은 납득하기 어렵다. 이에 대한 설명으로서 ① epinephrine이 경막외강에 있는 신경이나 지방조직의 국소마취제에 대한 친화성에 영향을 주어 순환계로 흡수되는 lidocaine의 양을 감소시키지만, 흡수속도 자체에는 영향을 주지 못한다¹³⁾. ② epinephrine의 혈관수축작용이 즉각적으로 나타나지 않고 첫 수 분에 걸쳐 시작되므로 혈관수축이 일어나기 전에 국소마취제의 일부가 흡수된 후, epinephrine의 혈관수축작용으로 인한 흡수 지연에 의해 이미 흡수된 lidocaine 혈중농도의 정체가 일어나 C_{max} 는 감소하나, T_{max} 는 연장되지 않는다⁷⁾. ③ lidocaine의 흡수 및 분포(disposition)는 경막의 마취의 경우 전형적인 시간경과를 따르지 않을 수 있다는¹⁴⁾등의 추론을 생각해 볼 수 있다. 그러나 epinephrine이 경막외강에 있는 신경이나 지방조직의 lidocaine에 대한 친화력을 증가시키고, 즉각적인 혈관수축작용을 일으키지 않으며, 경막외강에 주입된 lidocaine의 흡수 및 분포(disposition)가 전형적인 시간 경과를 따르지 않는다는 근거는 없다. 저자들의 견해로는 epinephrine의 혈관 수축 효과에 의해 경막외강의 혈류가 감소됨으로써 흡수되는 lidocaine의 양이 감소될 뿐, 흡수 속도상수는 변화하지 않으므로 T_{max} 는 연장되지 않는다고 추정한다. C_{max} 와 T_{max} 는 흡수속도를 반영하므로, C_{max} 의 감소는 epinephrine이 경막외강 lidocaine의 흡수되는 양을 감소시킨 사실을 의미하고, T_{max} 의 불변은 epinephrine이 lidocaine의 단일혈류량에 따른 흡수속도에 영향을 미치지 않았음을 의미한다고 생각된다. 한편, 경막외강에서 순환혈중으로 흡수된 epinephrine에 의해 β -아드레

날린 효과가 유발되어^{15,16)} 심박수 증가, 혈압상승 또는 심실형 부정맥 등의 부작용도 있지만, 교감신경차단으로 오는 억제효과를 상쇄하기도 하므로 금기사항에 해당되지 않는 한 lidocaine에 epinephrine을 혼합하여 사용함이 바람직하다고 생각된다.

전신독성반응을 일으킬 수 있는 lidocaine의 혈중 농도는 저자에 따라 $3 \sim 5^{17)}$, $5 \sim 10^{6,8)}$, 또는 $10 \mu\text{g/ml}$ 이상^{5,18)}으로 조금씩 차이를 보이고 있다. 본 실험에서 실험대상 16명중 9명이 $C_{\max}$, $5 \mu\text{g/ml}$ 이었으나 전신독성반응을 나타낸 환자는 한 명도 없었다. 그 이유로서 ① 전처치제의 중추신경계 억제효과, ② 환자를 정온시키기 위해 수술중에 투여한 diazepam과 thiopental의 효과, ③ 전신상태가 양호한 환자의 선택, ④ 혈액내 국소마취제의 특정농도 보다는 뇌조직의 국소마취제의 노출속도가 전신독성반응 유발에 기여할 가능성 등이 추정되었다. 그러나 Haasio등¹⁹⁾은 diazepam, morphine과 hyocine 전처치가 각각 lidocaine의 순환계 흡수로 인한 중추신경계증상을 예방하지 못한다고 보고한 바, 전처치제가 전신독성반응을 억제하였을 것이라는 가정은 신빙성이 없다고 사료된다. 한편 국소마취제의 중추신경계 독성반응은 산-염기의 변화에 대단히 민감하다고 하며⁵⁾, 증가된 혈중 α_1 -acid glycoprotein(AAG)은 뇌조직과 혈액사이의 분배율(partition ratio)을 감소시켜 lidocaine의 뇌조직침투를 억제한다고 알려져²⁰⁾ 있으므로 전신상태가 불량한 대사성 산증, 호흡곤란, 혈중 AAG 농도가 낮은 환자는 전신독성반응의 가능성이 증가된다. 따라서 수술중 투여한 diazepam과 thiopental, 전신상태가 양호한 환자선택, 우발적인 정맥내주입과 같은 국소마취제에 대한 급격한 뇌조직의 노출을 유발하는 인자의 배제등이 국소마취제의 전신독성반응의 예방에 대단히 중요한 역할을 했으리라고 사료된다.

요 약

전자궁 적출술이 예정된 16명의 여성환자를 두 군으로 나누어 제 1군($n=8$)은 2% lidocaine 500 mg (plain)을, 제 2군은 epinephrine $5 \mu\text{g/ml}$ 이 첨가된 2% lidocaine 500 mg을 경막외강에 주입하고, 5, 10, 15, 30, 45 및 60분에 각각 혈중농도를 측정하여

다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 각 시간대에 측정된 평균혈중농도는 제 1군에서 각각 5.77 ± 1.82 , 7.23 ± 2.07 , 7.26 ± 2.71 , 5.92 ± 1.88 , 4.99 ± 1.13 및 $3.90 \pm 1.21 \mu\text{g/ml}$, 제 2군에서 각각 2.90 ± 0.86 , 3.54 ± 0.92 , 3.84 ± 0.96 , 3.63 ± 0.70 , 3.26 ± 0.60 및 $2.63 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ 로서, 제 1군과 비교하여 제 2군에서 lidocaine 혈중농도가 측정시간 전반에 걸쳐 의미있게 감소하였다($P < 0.05$).

2) 측정된 $C_{\max}$ 와 $T_{\max}$ 의 평균은 제 1군에서 각각 $7.76 \pm 2.17 \mu\text{g/ml}$, $13.75 \pm 7.44 \text{ min}$, 제 2군에서 $3.97 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$, $20.00 \pm 8.45 \text{ min}$ 으로서 제 1군과 비교해서 제 2군에서 $C_{\max}$ 는 49% 감소하였으나($P < 0.001$), $T_{\max}$ 는 유의한 변화를 보이지 않았다.

참 고 문 헌

- 1) Barash BG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1989; 755-786.
- 2) Yeager MP, Glass DD, Neff RK, et al. *Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients*. *Anesthesiology* 1987; 66: 729-736.
- 3) 김명환, 이정구, 전재규. 요추경막외마취에 사용된 Lidocaine의 용량과 시간에 따른 혈중농도의 변화. *대한마취과학회지* 1991; 24: 953-961.
- 4) Miller RD. *Anesthesia*. 3rd ed, New York: Churchill Livingstone. 1990; 437-470.
- 5) Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural Blockade*. 2nd ed, Philadelphia: JB Lippincott Company. 1988; 111-144.
- 6) Covino BG. *Systemic toxicity of local anesthetic agent*. *Anesth Analg* 1978; 57: 387-388.
- 7) Tucker GT. *Pharmacokinetics of local anesthetics*. *Br J Anaesth* 1986; 58: 717-731.
- 8) Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural Blockade*. 2nd ed, Philadelphia: JB Lippincott Company. 1988; 47-110.
- 9) Finucane BT, Hammonds WD, Welch MB. *Influence of age on vascular absorption of lidocaine from the epidural space*. *Anesth Analg* 1987; 66: 843-846.
- 10) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1989; 371-403.

- 11) Brose WG, Cohen SE. *Epidural lidocaine for cesarean section effect of varying epinephrine concentration. Anesthesiology* 1988; 69: 936-940.
- 12) Collins JG, Kitahata LM, Matsumoto M, et al. *Spinally administered epinephrine suppress noxiously evoked activity of WDR neurons in the dorsal horn of the spinal cord. Anesthesiology* 1984; 60: 269-275.
- 13) Burm AGL, Van Kleef JW, Gladines MPRR, et al. *Epidural anesthesia with lidocaine and bupivacaine: effects of epinephrine on the plasma concentration profiles. Anesth Analg* 1986; 65: 1281-1284.
- 14) Ohno H, Watanabe M, Saithoh J, et al. *Effect of epinephrine concentration on lidocaine disposition during epidural anesthesia. anesthesiology* 1988; 68: 625-628.
- 15) Stanton-Hicks M, Murphy TM, Bonica JJ, et al. *Effects of peridural block: V. P properties, circulatory effects, and blood levels of etidocaine and lidocaine. Anesthesiology* 1975; 42: 398-407.
- 16) Bonica JJ, Akamatsu TJ, Berges PU, et al. *II. Effects of epinephrine. Anesthesiology* 1972; 34: 514-522.
- 17) Benowitz NL, Meister W. *Clinical pharmacokinetics of lidocaine. Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 177-201.
- 18) Yukioka H, Hayashi M, Fujimori M. *Lidocaine intoxication during general anesthesia. Anesth Analg* 1990; 71: 200-212.
- 19) Haasio J, Hekali R, Rosenberg PH. *Influence of premedication on lignocaine induced acute toxicity and plasma concentration of lignocaine. Br J Anaesth* 1988; 61: 131-134.
- 20) Marathe PH, Shenn DD, Artru AA, et al. *Effect of serum protein binding on the entry of lidocaine into brain and cerebrospinal fluid in dogs. Anesthesiology* 191; 75: 804-812.