경막외 마취시 Clonidine과 Epinephrine 첨가에 따른 마취연장효과의 비교

고려대학교 의과대학 마취과학교실

이 미 경 · 윤 석 민 · 이 일 욱
임 상 호 · 김 난 숙 · 최 영 석

= Abstract =

A Comparative Study of the Prolongation of Epidural Anesthesia with 0.5% Bupivacaine by Epinephrine and Clonidine

Mi Kyoung Lee, M.D., Suk Min Yoon, M.D., Il Ok Lee, M.D.
Sang Ho Lim, M.D., Nan Suk Kim, M.D. and Young Seok Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, Korea University, College of Medicine

Epidural clonidine is reported to produce analgesia in humans. To investigate the analgesic effect and prolongation of epidural and spinal anesthesia, we mixed 0.2 mg epinephrine, 150 mcg clonidine, or 1 cc normal saline with 0.5% bupivacaine and compared the hemodynamic and analgesic effects of each drug. Heart rate and blood pressure were checked before, during and after anesthesia. Sensory level was checked by pin-prick method.

The results were as follows:

- 1) The analgesia onset time and the time to highest level of sensory loss was most rapid in the epinephrine group.
- 2) The two segment regression time was significantly prolonged in the epinephrine group.
- 3) The analgesia duration was significantly prolonged in the clonidine and epinephrine group.
- 4) Although the heart rate gradually decreased over 60 min. After injection of each drug, there was no significant change between the groups.
- 5) Blood pressure decreased over 20~30 min. After injection of each drug, but there was no significant change between the groups.

Key Words: Epidural anesthesia, Prolongation, Epinephrine, Clonidine

서 론

동통과 동통 변조의 생리와 약리에 대한 연구가 진행됨에 따라 임상 동통치료에 상당한 효과가 있는 많은 물질들이 발견되었는데 예를 들면 α_2 -adrenergic receptor, serotonin receptor, adenosine recep-

tor agonist 뿐만 아니라 physostigmine, somatostatin 등을 들 수 있다¹⁻⁴⁾. 이 중에서 동물실험에서 α_2 -adrenoceptor agonist를 지주막하와 전신적으로 투여한 결과 강하고 오래 지속되는 항침해효과(antinociceptive effect)가 나타났으며 naloxone이 아닌 α_2 -adrenoceptor antagonist에 의해 길항됨을 보여주었다. 또한 심한 신경성 동통 환자에서 cloni-

dine을 경막외로 투여하고⁵⁾, 악성종양으로 인한 난치성 동통 환자에서 경막내로 투여하고⁶⁾ 진통효과가 있었다고 한다. 이와같이 clonidine은 중추와 말초에 있는 α_2 -adrenergic receptor에 작용하여 척추마취나 경막의 마취 시간을 연장시키며 적은 용량(3 mcg/kg)사용시 척추혈류량에 거의 영향을 주지 않으면서⁷⁾ 척추의 substantia gelatinosa에 있는 postsynaptic α_2 -receptor를 자극하여 진통효과를 일으킨다고⁸⁾하여 임상적으로 응용되고 있다. 그러나 진정, 저혈압, 서맥 같은 부작용이 있을 수 있다.

이에 저자들은 0.5% bupivacaine으로 경막외마취시 clonidine을 첨가한 경우와 epinephrine첨가시 비교하기 위해 0.5% bupivacaine 20 cc에 각각 생리적 식염수 1 cc, clonidine 150 mcg, epinephrine 0.2 mg을 첨가하여 전체용량 21 cc를 경막외로 주입한 후 심혈관계의 변화 및 감각소실발현 시간, 감각소실의 최대높이와 이에 이르는 시간, 감각이 돌아오는 시간등을 관찰하여 비교 분석하였다.

대상 및 방법

하복부에 수술받기로 계획된 부인과 환자로써 미국 마취과학회 전신상태분류 class I, II에 해당되고 수술 소요 시간이 2시간 이내로 예상되는 45명을 대상으로 하였다. 경막외마취 금기증이 있거나 심혈관계 질환이 있는 경우는 제외하였다. 마취전처치는 하지 않았으며 마취전 수술실에서 Hartman씨 용액 300 ml 정도를 정주하였다. 채위를 측위위로 하여 제 3~4요추간에 18G Tuhoy 바늘을 사용하여 저항소실법으로 경막외강을 확인하고 바늘을 통하여 경막외도관(epidural catheter)을 두부방향으로 2~3 cm 더 삽입한 후 환자등에 고정하였다. 환자를 세군으로 나누어서 제 1군은 0.5% bupivacaine 20 ml에 생리적 식염수 1 ml를, 제 2군은 0.5% bupivacaine 20 ml에 0.2 mg epinephrine을, 제 3군은 0.5% bupivacaine 20 ml에 150 mcg clonidine을 전체 용량 21 ml로 하여 경막외도관을 통하여 투여하였다. 21 ml의 용량으로 고정된 마취높이가 수술하기에 부적당하게 낮을 경우에는 경막외도관을 통해 0.5% bupivacaine을 추가용량 더 주거나 전신마취를 같이 병용하였으며 이 경우는 실험대상에서 제외하였으며

환자가 의식이 있는 것을 원하지 않을 때는 diazepam 5~10 mg이나 Innovar(Thalamonal) 1~2 ml를 정주하였다.

감각신경차단 높이는 양측으로 midclavicular line에서, 마취가 고정될 때까지 2분 간격으로 pin prick test를 하여 처음 및 최고높이에서 통각이 없어지는 시간을 측정하였고 2분절(segment) 회복되는 시간과 전체적으로 회복되는 시간을 측정하였다. 혈압 및 맥박은 Dinamap(Critikon, INC. TAMPA, FL)을 사용하여 마취전, 약물 투여후 5분 간격으로 측정하였으며 수술 끝난후는 30분 간격으로 회복이 될 때까지 계속 관찰하였다. 수축기혈압이 처음 측정 혈압보다 약 30% 감소했을 때 혹은 90 mmHg 이하의 혈압을 보였을 때 저혈압이라고 정의하고 저혈압이 나타나면 수액요법으로 치료하였으며 이때 수액요법으로 치료되지 않은 경우는 ephedrine 5~10 mg을 정주하여 치료하였다. 평상시 혈압의 기준은 마취과 의사가 마취전 방문시 측정한 혈압으로 하였다. 모든 관찰 결과는 평균값 $\pm$ 표준편차로 나타냈으며 통계적 처리는 Student's t-test를 이용하며 P값이 0.05 이하인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 대 상

각 군간에 나이, 몸무게, 신장, 수술 시간의 차이는 없었다(Table 1).

2) 감각소실

(1) 감각소실 발현 시간은 제 1, 2, 3군에서 각각 8.1 ± 2.3 분, 5.0 ± 0.6 분으로 epinephrine을 첨가한 군에서 의미 있게 빠른 발현 시간을 보였다($P < 0.05$).

(2) 감각소실 최고높이는 제 1, 2, 3군에서 우측은 각각 $T4.5 \pm 0.8$, $T5.2 \pm 1.3$, $T4.1 \pm 1.5$ 로 좌측은 각각 $T4.3 \pm 1.2$, $T5.0 \pm 1.5$, $T4.2 \pm 1.5$ 로 각 군간에 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

(3) 두분절 감각이 회복되는 시간은 각 군에서 117.0 ± 42.0 분, 139.7 ± 48.6 분, 195.1 ± 48.0 분으로 epinephrine이 첨가된 군에서 의미 있게 연장되었음을 나타내었다($P < 0.05$).

(4) 감각소실 최고높이에 도달하는 시간은 제 1, 2,

Table 1. Patient Data

	Group 1 Bupivacaine with normal saline	Group 2 Bupivacaine with clonidine	Group 3 Bupivacaine with epinephrine
Age(yr)	42.0±12.8	46.8±8.8	43.1±8.1
Weight(kg)	56.5± 4.5	58.4±8.2	51.8±4.8
Height(cm)	154.7± 5.5	157.3±4.1	154.6±2.9

Values are mean±S.D.

*: p<0.05

Table 2. Clinical Data

	Group 1 Bupivacaine with normal saline	Group 2 Bupivacaine with clonidine	Group 3 Bupivacaine with epinephrine
HSLR	T 4.5±0.8	T 5.2±1.3	T 4.1±1.5
HSLL	T 4.3±1.2	T 5.0±1.5	T 4.2±1.3
AO(min)	8.1±2.3	8.3±2.5	5.0±1.1*
AD(min)	239.2±58.1	349.1±53.1*	426.7±114.1*
SRT(min)	117.0±42.5	139.7±48.6	195.1±48.0*
THL(min)	20.5±7.8	22.7±5.6	12.7±3.6*
OT(min)	52.5±11.3	60.1±19.5	58.0±14.0

HSLR: Highest sensory level right

HSLL: Highest sensory level left

AO: Analgesia onset

AD: Analgesia duration

SRT: 2 segment regression time

THL: Time to highest level

OT: Operation time

Values are mean±S.D.

*P<0.05

3군에서 20.5±7.8분, 22.7±5.6분, 12.7±3.6분으로 epinephrine군이 가장 빠르게 나타내었다(Table 2).

3) 진 통(analgesia)

진통기간은 제 1, 2, 3군에서 각각 239.2±58.1분, 349.1±48.6분, 426.7±114.1분으로 epinephrine군과 clonidine군이 통계학적으로 의미있게 연장되었음을 보여주었으며 clonidine군은 투여후 5분에 약한 정도의 진정작용을 보이고 약 15분에는 언어명령에 겨우 반응하는 정도의 진정작용을 보여 diazepam이나 thalamonal 같은 보조제를 전혀 사용하지 않아도

수술기간 동안 충분한 진정작용을 보여주었다(Table 2).

4) 심혈관계 변동

맥박은 모든 군에서 마취후 60분까지 시간이 지남에 따라 감소함을 보여주었으나 각 군간에 유의있는 차이는 없었다(Fig. 1). 혈압은 모든 군에서 마취후 20분에서 30분 사이에 최저로 감소하는 양상을 보이거나 각 군간에 유의있는 차이는 없었다(Fig. 2).

Fig. 1. Heart rate change following the epidural injection of each drug.

Fig. 2. Systolic and diastolic blood pressure change following each drug.

고 안

진통효과를 초래하는데는 아편성 척수경로(opiate

spinal pathway)와 비아편성 척수경로(non-opiate spinal pathway)가 있는데, 아편성 척수경로는 척수 아편수용체가 있어 아편제제를 경막내 혹은 경막외로 투여시 진통효과를 나타내게 된다. 그러나 소양증, 오

심, 구토, 뒹눅은 호흡저하, 과용량에 의한 내성, 지각 파민 같은 부작용을 일으킬 수 있다⁹⁾. 비아편성 척수 경로에 의한 진통효과는 뇌간 신경원을 자극하여 진통 작용을 동반한 norepinephrine 분비가 척수내로 있게 된다. 또한 α_2 -adrenergic agonist인 clonidine을 척수내로 투여하면 척수내로 substance P분비를 억제하며¹⁰⁾ 유해자극에 의한 침해 시정원 발사(nociceptive neurons firing)를 억제하여 진통효과가 나오게 된다고 한다¹¹⁾. 인간에서 척수내로 투여한 clonidine은 소양증, 오심, 구토 호흡저하를 일으키지 않으며 척수내로 투여한 아편성 제제에 내성이 생긴 환자에서 진통효과를 주게 된다¹¹⁾. 척수후각(dorsal horn of spinal cord)에 α_1 & α_2 -adrenergic 수용체가 있어 α_1 & α_2 -adrenergic agonists를 경막내로 주었을 때 진통작용을 하게 되는데 이는 쥐에서 경막내로 clonidine을 투여하여 나타나는 항침해작용(antinociception)이 α_2 -adrenergic antagonist에 의해 길항되어지고 α_1 -adrenergic antagonist에 의해서는 길항되어지지 않으며 naloxone이나 prazocine으로 길항되어지지 않음으로써 증명되어 진다. 또한 clonidine은 중심위치(central sites)에도 작용하여 진정작용을 한다¹²⁾. 척수 아편수용체는 주로 시냅스전에 위치하여 시냅스후에 존재하는 α_2 -adrenergic 수용체에 작용하는 약제에 상승으로 작용하여 구심성 감각으로부터 오는 전도를 억제하게 된다. 그러나 말초에는 아편성 수용체와 α_2 -adrenergic 수용체는 시냅스후에 같은 신경원에 위치하는 상승효과가 없다고 한다.

Epinephrine은 경막내¹³⁾와 경막외¹⁴⁾로 투여시 척수후각에 있는 α -adrenergic 수용체에 작용하여 진통작용을 한다. 또한 경막외로 투여한 epinephrine은 국소혈관수축을 일으켜 국소마취제의 혈관내의 흡수를 제한함으로써 진통작용을 연장한다. 그러나 혈관수축을 일으키는 국소마취제와 같이 사용하였을 때 국소혈류의 감소를 더 시키거나 진통기간 연장에 별 효과가 없다고 한다. 예를 들면 경막내로 tetracaine과 같이 epinephrine을 투여하였을 때 tetracaine에 의한 국소혈류 증가를 억제한다고¹⁵⁾하나 bupivacaine과 같이 투여하였을 때는 별 효과가 없다고 Chambers WA등이 주장하였다¹⁶⁾. 그러나 본 연구에서는 epinephrine 투여군에서 진통기간이 가장 길게 연장

되었으며 clonidine 투여군에서도 진통기간이 연장되었으며 두 군사이에 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다. 이와 비슷한 결과가 Abboud등에 의해서도 증명되었다¹⁷⁾.

저자들은 본 연구에서는 진통기간을 전체적으로 pin prick test에서 동통을 호소할 때까지로 정한데 비해 Chambers WA등¹⁶⁾은 국소마취제를 보강하는 용량을 처음으로 줄 때까지로 정한 차이점에 의해 결과가 다르게 나오지 않았나 생각되어 진다.

경막외강에 투여된 epinephrine(5 mcg/ml)은 azygos vein으로 국소마취제 흡수를 약 60% 감소시킨다고 한다. 이런 혈관흡수의 감소가 뇌척수액과 신경축(neuraxis)에 흡수되는데 유용한 국소마취제를 좀 더 남게함으로써 차단 정도와 기간을 강화시킨다고 한다¹⁸⁾. 본 연구에서는 epinephrine을 첨가한 bupivacaine을 경막외로 투여했을 때가 가장 빠른 발현 시간과 2분절 감각소실 회복과 진통기간이 가장 길게 연장됨을 보여 주었다.

경막외로 투여한 epinephrine의 혈액학적 영향은 말초적으로 β -adrenoceptor 활성화에 의해 말초혈관저항의 감소, 맥박과 심박출량의 증가를 보여주며 척수에 있는 신경절전의 교감신경원을 억제하여 말초혈관저항을 감소시킨다고 한다. α_2 -adrenergic agonist가 혈압에 미치는 영향은 lipophilicity와 혈장농도에 따라 정해진다. 경막내로 준 clonidine은 직접적으로 척수의 신경절전 교감신경성 유출(preganglionic sympathetic outflow)을 억제하고 뇌간의 활동부위에 재분배하여 저혈압을 유발한다고 하나^{19, 20)} clonidine의 혈장농도가 1.5 mg 이상에서는 말초혈관수축에 의해 이러한 작용이 길항되어 진다고 한다²¹⁾. 따라서 경막외로 clonidine을 투여한 경우 clonidine의 혈장농도가 말초혈관수축을 일으킬 정도로 충분히 높다면 중심 위치에서의 저혈압작용을 억제하여 혈압에 미치는 영향을 적게 한다고 한다. Torsen등은 경막외로 clonidine을 low dose(3 mcg/kg), intermediate dose(10 mcg/kg), high dose(30 mcg/kg)로 나누어 주어 척수혈류와 부위와 중심혈역학에 미치는 영향을 보았는데 전신혈관저항은 전 용량에서 증가함을 보여주었고 심박출량과 맥박수는 현저히 감소하였다고 보고하였다⁷⁾.

또한 intermediate, high dose에서는 척수의 흡

부와 요추부위에 국소혈관수축을 일으켜 혈류량이 25~35%까지 감소하였으나 low dose시 척수혈류와 다른 기간의 국소혈류에 거의 영향을 주지 않는다고 보고 하였다. 이에 본 연구에서는 clonidine을 low dose로 맥하여 시행하였다. 세 군에서 모두 약제를 경막외로 투여후 20~30분에 혈압이 많이 감소하였는데 수액요법으로 조절이 가능하였으며 clonidine을 첨가한 군이 더 혈압이 떨어지거나 하는 현상은 보이지 않았다. 또한 세군에서 모두 맥박이 감소하는 현상을 보였는데 이는 교감신경활성도가 감소되기 때문이며 clonidine의 경우 극상작용(supraspinal action)에 의한 미주색조(vagal tone)의 증가도 같이 작용하리라 생각되어 진다. Gordh등은 개와 쥐 실험에서 경막내로 clonidine을 고용량으로 주어 신경독성을 일으키는 지 여부를 연구하였는데 척수조직에 영향을 주지 않는다고 보고하였다^{22, 23)}. 이와같이 경막외로 주 clonidine은 혈압과 맥박을 심하게 감소시키지 않으며 신경독성을 일으키지 않으면서 진통작용을 나타낸다²⁴⁾.

결 론

하복부에 수술 받기로 계획된, 부인과 환자로써 미국 마취과학회 전신상태분류 class I, II에 해당되는 45명을 세 군으로 나누어 0.5% bupivacaine 20 cc에 각각 생리적 식염수 1 cc, clonidine 150 mcg, epinephrine 0.2 mg을 첨가하여 전체용량 21 cc를 경막외로 주입한 후 심혈관계의 변화 및 감각소실 발현 시간, 감각소실의 최고높이와 이에 이르는 시간, 감각이 다 돌아드는 시간등을 비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 감각소실발현 시간과 감각소실 최고높이에 도달하는 시간은 epinephrine을 첨가한 군에서 의미있게 빠르게 나타났다.

2) 두분절 감각이 회복되는 시간은 epinephrine 첨가한 군이 매우 의미있게 연장되었다.

3) 진통기간은 대조군에 비해 clonidine과 epinephrine군이 매우 의미있게 연장되었다.

4) 맥박은 모든 군에서 투여후 60분 동안 감소함을 보여주었으나 각 군간에 통계적 의의는 없었다.

5) 혈압은 모든 군에서 마취후 20~30분에 최저로

감소하는 양상을 보이거나 각 군간에 통계적 의의는 없었다.

이상의 결과로 clonidine이 epinephrine만큼 효과적으로 경막외마취 시간을 연장시키며 중 정도의 진정작용을 하여 epinephrine사용이 금기인 환자에서 epinephrine 대신으로 사용할 수 있는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Yaksh T, Reddy SVT. *Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen.* Anesthesiology 1981; 54: 451-67.
- 2) Plenory BJ, Tobias MA. *Comparison of the antinociceptive activities of physostigmine, oxotremoridine and morphine in the mouse.* Br J Pharmacol 1971; 43: 706-14.
- 3) Peterson J, Gordh TE JR, Hartving P, et al. *A double blind trial of the analgesic effect of i.v. physostigmine on postoperative pain.* Acta Anaesthesiol Scand 1986; 30: 283-8.
- 4) Chrusasik I, Maynadier I, Blond S. *Somatostatin, a potent analgesic.* Lancet 1984; ii: 1208-9.
- 5) Tamsen A, Gordh TE JR. *Epidural clonidine produces analgesia (Letter).* Lancet 1984; ii: 231-2.
- 6) Coombs D, Saunders R, Lachance D, et al. *Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine.* Anesthesiology 1985; 62: 358-63.
- 7) Torsten Gordh JR, Ulla Feuk, Karin Norlen. *Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs.* Anesth Analg 1986; 65: 1312-8.
- 8) Howe JR, Wang JY, Yaksh TL. *Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha adrenergic agonists by prazosin and intrathecal yohimbine.* J Pharmacol Exp Ther 1983; 224: 552-8.
- 9) Cousins MJ, Mather LE. *Intrathecal and epidural administration of opioids.* Anesthesiology 1984; 61: 276-310.
- 10) Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, et al. *Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn.* Brain Res 1985; 359: 177-182.

- 11) Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, et al. *An alphareceptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurones. Brain Res* 1985; 334: 243-254.
- 12) Drew GM, Gower A, Marrott AS. *Alpha 2-adreceptors mediate clonidine induced sedation in the rat. Br J Pharmacol* 1979; 67: 133-141.
- 13) Priddle HD, Andros GJ. *Primary spinal anesthetic effects of epinephrine. Anesth Analg* 1950; 29: 156-62.
- 14) Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, et al. *Influence of epinephrine as an adjunct to epidural morphine. Anesthesiology* 1983; 58: 257-62.
- 15) Armstrong IR, Littlewood DG, Chambers WA. *Spinal anesthesia with tetracaine-effect of added vasoconstrictors. Anesth Analg* 1983; 62: 793-5
- 16) Chambers WA, Littlewood DG, Scott DB. *Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine effect of added vasoconstrictors. Anesth Analg* 1982; 61: 49-52.
- 17) Abboud TK, Sheik-ol-Eslam A, Yanagi T, et al. *Safety and efficacy of epinephrine added to lumbar epidural analgesia in obstetrics. Anesth Analg* 1985; 64: 585-91.
- 18) Bromage PR, Burfoot MF, Crowell DE, et al. *Quality of epidural blockade. I: Influence of physical factors. Br J Anesth* 1964; 36: 342-352.
- 19) Marwaha J, Kehne JH, Commissaris RL, et al. *Spinal clonidine inhibits neural firing in locus coeruleus. Brain Res* 1983; 276: 379-382.
- 20) Frisk-Holmberg M, Wibell L. *Concentration-dependent blood pressure effects of guanfacine. Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 169-172.
- 21) Langer SZ, Hicks PE. *Alpha-adrenoreceptor subtypes in blood vessels: Physiology and pharmacology. J Cardiovasc Pharmacol* 6(1984): Supp 4 S547-558.
- 22) Gordh TE JR, Ekman S, Lagerstedt AS. *Evaluation of possible spinal neurotoxicity of clonidine. Ups J Med Sci* 1984; 89: 266-73.
- 23) Gordh TE JR, Post C, Olsson Y. *Toxicity testing of clonidine, guanfacine and a substance p-antagonist on rat spinal cord and nerve roots. Anesth Analg* 1986; 65: 1303-11.
- 24) James C, Eisenach, David M Dewan, et al. *Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in Sheep. Anesthesiology* 1987; 66: 496-501.