국소마취제와 혼합수액의 밀도변화를 비중측정법으로 평가할 수 있다

*서울대학교 의과대학 마취과학교실, 제주대학교 의과대학 마취과학교실

홍 정 은* · 박 종 국

= Abstract =

Density Change of Local Anesthetics and a Mixed Solution Can Be Estimated by Refractometry

Jung Eun Hong, M.D.*, and Jong Cook Park, M.D.

*Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul and
Department of Anesthesiology, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea

Background: Baricity of the local anesthetics is a major determinant of the distribution of local anesthetics in CSF. The purpose of this study was to assess the value of refractometry in measuring the specific gravity of CSF, local anesthetics and adding solutions, and then comparing these to the density of CSF and local anesthetics.

Methods: CSF samples were obtained from 30 patients during spinal anesthesia. 0.5% hyperbaric tetracaines were diluted with CSF to create a 1 : 1 to 1 : 10 density and specific gravity measurements were made at room temperature, using a refractometer. 2% lidocaine was diluted with distilled water, normal saline, 5% and 10% dextrose water to create 2%, 1%, 0.67%, 0.5% and 0% mixtures measured respectively.

Results: Specific gravity of CSF was 1.0066 ± 0.0006 and SG of 0.5% tetracaine was 1.0285 ± 0.0028 . The effect of specific gravity on the concentrations of tetracaine was determined by linear regression with $r = 0.9803$, $y = 1.0060 + 0.0440 \times x$. Dilutions of 2% lidocaine with adding solutions were distilled water, $y = 1.0008 + 0.0078 \times x$; normal saline, $y = 1.0056 + 0.0053 \times x$; 5% dextrose, $y = 1.0208 - 0.0022 \times x$; and 10% dextrose, $y = 1.0436 - 0.0135 \times x$.

Conclusions: The relationship between concentration and specific gravity of local anesthetics is linear. We conclude that refractometry is a reliable method to predict density of local anesthetics. (**Korean J Anesthesiol 2002; 42: 325~330**)

Key Words: Density; local anesthetics; refractometry; spinal anesthesia.

논문접수일 : 2001년 11월 16일

책임저자 : 박종국, 제주시 아라 1동 1, 제주대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 690-756

Tel: 064-750-1260(병원), 064-754-3960(학교), Fax: 064-757-8276, E-mail: pjcook@cheju.cheju.ac.kr

서 론

척추마취는 국소마취제를 뇌척수액에 주입하여 얻을 수 있는데 투여된 국소마취제의 분포에 영향을 주는 요소의 하나로 baricity가 있다.^{1,2)} 정의상 밀도(density)는 주어진 온도에서 용액 1 ml의 무게(g/ml)를 나타낸다. 비중(specific gravity)은 주어진 온도에서 물 밀도에 대해 같은 온도에 있는 용액의 밀도 비를 말한다. Baricity는 척추마취에 사용되는 국소마취제의 밀도와 관계된 말로 주어진 온도에서 뇌척수액의 밀도에 대해 같은 온도에 있는 국소마취제의 밀도 비를 말한다. 주어진 온도에서 뇌척수액의 비중에 대해 같은 온도에 있는 국소마취제의 비중 비로 baricity를 대치할 있으나 밀도를 이용한 것보다 정확성은 떨어진다고³⁾ 알려져 있다.

일반적으로 상품화된 국소마취제는 등장성, 등비중(isobaric)이다. 이러한 국소마취제는 척추마취시 여러 가지 목적으로 첨가제와 혼합하여 사용한다. 포도당 용액 또는 증류수와 혼합하여 밀도를 조절하거나, epinephrine를 첨가하여 마취시간을 연장하거나, 통증을 줄이기 위해 opioid와 혼합하여 사용한다.⁴⁾ 임상에서 척추마취시 예상했던 마취수준보다 높거나 낮게 되는 경우를 경험하는데, 이러한 원인으로 국소마취제의 제조과정상 이상 혹은 약제를 준비하는 보조자들의 실수가 이러한 결과를 초래할 수 있다. 척추마취를 시행할 때마다 뇌척수액과 준비된 국소마취제의 밀도를 확인하면 이러한 위험을 막을 수 있으나^{5,6)} 굴절률측정기로는 분별력이 없다고 하였다.⁷⁾

이에 저자들은 수술실 온도에서 뇌척수액, 국소마취제 및 다양한 첨가용액과 혼합된 국소마취제의 비중을 측정하여 굴절률측정법의 임상적인 유용성을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

제주의료원에서 하복부, 하지 및 회음부 질환으로 척추마취가 예정된 30명의 환자를 대상으로 환자에게 동의를 받은 후 시행하였다(Table 1).

전투약없이 수술실에 도착하여 척추마취를 시행하는 동안 하트만씨 용액을 0.4 ml/sec로 30분간 빠르

Table 1. Demographic Characteristics of Patients

No. of patients (m/f)	17/13
Age (yr)	51 ± 19
Body surface area (m ²)	1.8 ± 0.2
Hemoglobin (g/dl)	12.9 ± 1.8
ASA PS (I/II)	19/11

Values are mean ± SD.

게 정주하였다. 우측 측와위에서 제 3-4 혹은 제 4-5번 요추 사이로 24 게이지 Quincke 척추바늘로 천자하고 뇌척수액 2 ml를 추출하였다. 생리식염수 2.0 ml로 1% tetracaine (Pantocaine sterile inj 20 mg, 대한약품, 한국)를 만든 후 동량의 10% 포도당 용액과 혼합하여 고비중 0.5% tetracaine 4 ml를 준비하였고 필요시 0.1% epinephrine 0.2 ml를 추가하였다. 요구되는 마취 수준에 따라 고비중 0.5% tetracaine을 지주막하강에 주입하고 남은 국소마취제용액을 주사기에 보관하였다.

굴절률측정기(Clinical refractometer, Nippon Optical Works, Japan)를 이용하여 제조회사가 추천하는 다음과 같은 방법으로 비중을 측정하였다. 1) 측정 전에 증류수를 이용하여 화면상 경계선이 'Wt' 선에 오도록 대물렌즈를 돌려 영점 조정한다. 2) 증류수를 부드러운 티슈로 닦고 표본을 측정한다. 3) 측정전후에 증류수로 영점조정을 확인한다. 정밀도를 높이기 위해 유효숫자가 네 자리인 굴절력지수 척도(refractive index scale)로 측정하고 비례식으로 뇨비중 척도(urinary specific gravity scale)로 변환하였다.

추출된 뇌척수액에 혈액이 있거나 남은 국소마취제의 양이 부족한 환자를 제외한 20개의 표본으로 실온(25°C)에서 측정하였다. 고비중 0.5% tetracaine 대 뇌척수액의 용적비가 1/0 (0.5%), 1/1 (0.250%), 1/2 (0.170%), 1/3 (0.125%), 1/4 (0.100%), 1/5 (0.083%), 1/6 (0.071%), 1/7 (0.063%), 1/8 (0.056%), 1/9 (0.050%), 1/10 (0.046%), 0/1 (CSF)이 되도록 미량피펫(Labmate™, HTL, 한국)을 사용하여 혼합한 후 비중을 측정하였다.

2% lidocaine (Lidocaine HCl injection, 광명제약, 한국)과 증류수(주사용 증류수, 제일제당, 한국)를 12개씩 무작위로 추출하여 비중을 측정하고 lidocaine과 증류수의 비를 1/1 (1%), 1/2 (0.67%), 1/3 (0.5%)으로 혼합한 후 각각의 비중을 측정하였다. 생리식염수

Fig. 1. The effect of specific gravity on the concentrations of tetracaine was determined by linear regression with $r = 0.9803$, $y = 1.0060 + 0.0440 \times x$. Data points are mean $\pm$ SD.

(생리식염 주사액, 제일제약, 한국), 5% 포도당액(5% 포도당 주사액, 제일제당, 한국) 및 10% 포도당액(10% 포도당 주사액, 중외제약, 한국)에 대해서도 같은 방법으로 반복하여 각각의 비중을 측정하였다.

모든 측정값은 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하며 SAS 8.01 프로그램으로 분석하였다. 참여한 환자군에서 뇌척수액 비중의 평균과 표준편차를 구한 후 3 SD의 영역(대상인구의 99.73% 영역)을 구하였다. 0.5% tetracaine 용액이 희석되는 농도와 비중의 관계를 Pearson 상관계수와 회귀분석으로 분석하였고, 2% lidocaine과 혼합액의 종류, 농도 및 비중의 관계를 Pearson 상관계수와 회귀분석으로 분석하였다. 유의수준은 $P < 0.0001$ 로 하였다.

결 과

뇌척수액의 비중은 1.0066 ± 0.0006 였고, 3SD의 범위는 1.0048-1.0072였다.

0.5% tetracaine 용액이 뇌척수액에 희석될 때 tetracaine의 농도와 비중의 관계(Fig. 1)에서 Pearson 상관계수는 0.98034, 회귀직선식은 $y = 1.0060 + 0.0440 \times x$ 였다($P < 0.0001$).

2% lidocaine과 각 첨가용액의 혼합비율에 따른 lidocaine의 농도와 비중의 관계를 Fig. 2에 정리하였다. 증류수로 혼합할 때 lidocaine의 농도와 비중의 변화에서 상관계수는 0.9979, 회귀직선식은 $y = 1.0008 + 0.0078 \times x$, 생리식염수로 혼합할 때, 상

Fig. 2. Dilutions of 2% lidocaine with adding solutions were distilled water ($\blacklozenge$), $y = 1.0008 + 0.0078 \times x$; normal saline ($\bullet$), $y = 1.0056 + 0.0053 \times x$; 5% dextrose ($\blacktriangle$), $y = 1.0208 - 0.0022 \times x$; 10% dextrose ($\blacksquare$), $y = 1.0436 - 0.0135 \times x$ ($P < 0.0001$). Specific gravity of CSF was 1.0066 ± 0.0006 .

Fig. 3. Correlation of measured value to predicted value of 2% lidocaine solution mixed with distilled water ($\blacklozenge$), normal saline ($\circ$), 5% dextrose in water ($\triangle$), and 10% dextrose in water ($\square$). It was determined by linear regression, with $r = 0.9999$, $y = -0.0005 + 1.0005 \times x$ ($P < 0.0001$).

관계수는 0.9936, 회귀직선식은 $y = 1.0056 + 0.0053 \times x$, 5% 포도당액과 혼합할 때, 상관계수는 -0.9748, 회귀직선식은 $y = 1.0208 - 0.0022 \times x$ 그리고 10% 포도당액과 혼합할 때, 상관계수는 -0.9958, 회귀직선식은 $y = 1.4436 - 0.0135 \times x$ 이었다 ($P < 0.0001$).

2% lidocaine을 각 첨가용액과 혼합할 때 예상값과 측정값의 차이(calculating bias)는⁸⁾ $0.000025 \pm$

Table 2. Physical Characteristics of Spinal Anesthetic Solutions

	Density (g/ml)	Specific gravity	Baricity	Clinical references
CSF	0.99823 (20°C)			
	1.0048 (25°C)	1.0075 (25/25)		9,18)
	1.0003 $\pm$ 0.0003 (37°C)	1.0069 (37/37)	1.0000 (37/37)	
Water	0.99732 (25°C)			9)
	0.99332 (37°C)	1.0000 (37/37)	0.99302 (37/37)	
Sodium chloride 0.9%	0.99933 (37°C)	1.0060 (37/37)	0.99903 (37/37)	9)

Values are mean (or $\pm$ SD). Values in the parentheses are temperature.

Fig. 4. This chart shows relationships among density (●), specific gravity (■) and baricity (△). Data points⁹⁾ are mean $\pm$ SD.

0.00057이고 95% 신뢰구간은 - 0.000068-0.000118 이었다(Fig. 3).

고 찰

노비중측정을 위한 굴절률측정기의 정밀도는 $\pm$ 0.0025이며, 측정 가능한 비중의 범위는 1.000-1.050 이다. 이러한 정밀도를 극복하기 위해서 이 범위 사이에 위치하는 굴절력 지수(refractive index)로 판독하고 비례식을 이용하여 비중으로 환원하였는데 이것은 측정의 정밀도를 올려주었다. 비중은 특정한 온도에서 물의 밀도에 대한 같은 온도에 있는 물질의 밀도 비로 정의된다. 0.5%와 0.25% bupivacaine 용액에서 0.2°C 온도 상승으로 밀도가 0.00007 g/ml씩 감소한다고⁹⁾ 하며 밀도는 물리적 특성상 온도에 민감하기

때문에 비중을 표시할 때 국소마취제의 온도(x)와 물의 온도(y)가 동시에 나타나도록 표기해야 한다(비중 x/y). 25°C 증류수의 밀도는 0.9973 g/ml이고(Table 2) 비중25/25은 1.0000이나 굴절률측정법으로 측정한 비중의 평균과 표준편차는 1.0009 ± 0.0041 이었다. 25°C에서 뇌척수액의 밀도는 1.0048 g/ml로 계산된 뇌척수액의 비중 25/25은 1.0075이나¹⁰⁾ 굴절률측정기로 측정한 뇌척수액의 비중은 1.0066 ± 0.0006 으로 차이를 보였다. 이러한 절대값의 차이는 영점조정 그리고 온도 보정과 관련되어있고 굴절률측정법의 단점이나 lidocaine의 예상치와 측정값 사이의 관계를 보여준 Fig. 3과 같이 상대적 변화는 믿을 만하다.

국소마취제가 지주막하강에 투여되면 뇌척수액으로 확산되어 척추마취가 발현된다. 시간에 따라 국소마취제는 뇌척수액으로 희석되어 뇌척수액의 밀도와 같아지게 된다. 척추차단의 상부에서 감각차단의 차이가 발생하는 현상을 이것으로 설명할 수 있다. 고비중 tetracaine 용액(27°C) 2.4 ml를 뇌척수액에 투여하면 2-3°C 감소한 후 2분내에 중심체온으로 회복하고 저비중 tetracaine 용액 12 ml를 투여하면 6-8°C가 감소한 후 2분내에 중심체온으로 회복하는데 이러한 2분간은 척추마취제가 고정되는 기간보다 짧다고¹¹⁾ 하며 Ernst도¹²⁾ spinal canal model에서 비슷한 발견을 하였다. 뇌척수액내로 투여된 국소마취제의 밀도변화와 온도평형에 관한 더 많은 연구가 이루어져야 한다.

국소마취제를 지주막하로 투여한 후 체온으로 빠르게 상승하므로 국소마취제의 밀도와 비중을 37°C에서 비교하는 것이 가장 이상적이나^{9,14-17)} 본 연구의 경우 굴절률측정법으로 환자 뇌척수액의 비중과

국소마취제의 비중을 비교하여 간접적으로 밀도를 평가하였기 때문에 실온에서 측정하였다. 온도를 보정할 수 있는 굴절률측정기도 있으므로 37°C에서 비중을 측정하면 뇌척수액 안에서 baricity에 대한 오차를 줄일 수 있을 것이다.

국소마취제를 사용목적에 따라 첨가용액과 혼합하여 고비중, 등비중 및 저비중으로 제조할 수 있다. 이러한 첨가제에는 증류수, 생리식염수 및 포도당액이 있으며 마취시간이나 마취의 질과 관련하여 혈관수축제 또는 opioid를 혼합할 수 있다.⁴⁾ 이렇게 첨가된 용액의 밀도는 $\sum_i V_i \cdot d_i / V_T$ 로 혼합되는 각각의 용적(V_i)과 밀도(d_i)의 합을 전체 혼합 용적(V_T)으로 나누면 구할 수 있어 예상되는 밀도를 계산할 수 있다.¹⁶⁾ Fig. 2, 4와 같이 국소마취제의 농도와 혼합된 국소마취제의 비중은 일직선관계이고 혼합하는 용액의 비중(S_2)이 y 절편값이 되므로 국소마취제의 농도(C%)와 비중(S_1)을 알고 있고 혼합하고자 하는 용액의 비중(S_2)을 알면 혼합된 국소마취제 농도(C%)의 비중을 예측할 수 있다. 즉 $y = S_2 + (S_1 - S_2) \times x/c$ 이 되므로 이 농도(C%)에서 비중은 $S_2 + (S_1 - S_2) \times C/c$ 가 된다. Fentanyl 및 sufentanil을 생리식염수로 희석하여 측정한 밀도값이¹⁶⁾ 농도(%)에 대해 직선 관계이므로 위의 관계식을 적용하여 주어진 농도에서 밀도값을 예측할 수 있다.

Horlocker와 Wedel은⁹⁾ 0.75% bupivacaine을 증류수로 희석하여 0.3%, 0.15%, 0.1%, 0.075% bupivacaine을 만든 후 densitometer로 밀도, 비중 및 baricity를 정밀하게 측정하였다. 이 결과를 이용하여 bupivacaine의 농도(%)에 대한 밀도, 비중 및 baricity의 관계를 Fig. 4에 요약하였다. 이들 밀도, 비중 및 baricity에 대한 회귀직선식은 각각 $y = 0.0073 \times x + 1.0000$, $y = 0.0073 \times x + 0.9933$, $y = 0.0073 \times x + 0.9930$ 이었고 기울기는 모두 일정하였다. 따라서 국소마취제의 밀도(비중 또는 baricity)를 알고 첨가하고자 하는 용액의 밀도(비중 또는 baricity)를 알면 주어진 농도에서 밀도(비중 또는 baricity)를 알 수 있다. 뇌척수액 및 척추마취에 사용하는 첨가물의 밀도, 비중 및 baricity를 Table 2에 정리하였다. 척추마취로 사용되는 국소마취제 및 기타 혼합액(포도당액, epinephrine 및 opioid)의 밀도, 비중 및 baricity를 정밀하게 측정하는 연구가 있어야 하겠다.

본 연구를 통하여 저자들은 굴절률측정법으로 뇌

척수액과 국소마취제의 비중을 측정하는 것은 임상적으로 유용하며 이러한 비중측정법으로 밀도의 변화를 추정할 수 있다고 결론한다.

참 고 문 헌

1. Greene NM: Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 1985; 64: 715-30.
2. Lambert DH: Factors influencing spinal anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1989; 27: 13-20.
3. Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, Longnecker DE: Principles and practice of anesthesiology. St. Louis, Mosby-Year Book. 1993, 1267-8.
4. Parlow JL, Money P, Chan PS, Raymond J, Milne B: Addition of opioids alters the density and spread of intrathecal local anesthetics? An in vitro study. *Can J Anaesth* 1999; 46: 66-70.
5. Becker J, Theiss D, Lanz E, Erdmann K: Density of cerebrospinal fluid and local anesthetics. *Anaesthetist* 1979; 28: 81-3.
6. 김지애, 김수창, 김정수: 0.5% Tetracaine을 이용한 척추 마취시 5%와 10% 포도당 용액의 비교. *대한마취과학회지* 2000; 38: 58-62.
7. Eagle CJ, Maltby JR, Kryski S, Hardy D: Use of refractometry to identify opioid-containing solutions. *Can J Anaesth* 1994; 41: 248-52.
8. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
9. Horlocker TT, Wedel DJ: Density, specific gravity, and baricity of spinal anesthetic solutions at body temperature. *Anesth Analg* 1993; 76: 1015-8.
10. Levin E, Muravchick S, Gold MI: Density of normal human cerebrospinal fluid and tetracaine solutions. *Anesth Analg* 1981; 60: 814-7.
11. Davis H, King WR: Densities of common spinal anesthetic solutions at body temperature. *Anesthesiology* 1952; 13: 184-8.
12. Ernst EA: In-vitro changes in osmolality and density of spinal anesthetic solutions. *Anesthesiology* 1968; 29: 104-9.
13. Richardson MG, Wissler RN: Density of lumbar cerebrospinal fluid in pregnant and nonpregnant humans. *Anesthesiology* 1996; 85: 326-30.
14. Lui AC, Polis TZ, Cicuttini NJ: Densities of cerebrospinal fluid and spinal anesthetic solutions in surgical patients at body temperature. *Can J Anaesth* 1998; 45:

- 297-303.
15. Horlocker TT, Wedel DJ, Wilson PR: Effect of injection rate on sensory level and duration of hypobaric bupivacaine spinal anesthesia for total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 1994; 79: 773-7.
 16. Richardson MG, Wissler RN: Densities of dextrose-free intrathecal local anesthetics, opioids, and combinations measured at 37°C. *Anesth Analg* 1997; 84: 95-9.
 17. Nicol ME, Holdcroft A: Density of intrathecal agents. *Br J Anaesth* 1992; 68: 60-3.
 18. Davis H, King WR: Densities of cerebrospinal fluid of human beings. *Anesthesiology* 1954; 15: 666-72.
-