

상박신경총 차단에서 첨가한 Clonidine과 Epinephrine의 비교

인하대학교 의과대학 인하병원 마취과

이 홍 식

= Abstract =

Comparison of Adding Clonidine Versus Epinephrine into Local Anesthetics in Brachial Plexus Block

Hong Sik Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Inha University College of Medicine, Seongnam, Korea

The effects of either clonidine or epinephrine into local anesthetics administered into brachial plexus sheath were evaluated in 42 patients who underwent surgery of the upper limb. All patient received 0.5 ml/kg of 2:1 mixture of bupivacaine and lidocaine injected into the brachial plexus sheath, using the subclavian perivascular technique. The patients were randomly allocated into two groups; Group I(n=25) received 150 µg of clonidine hydrochloride, and Group II(n=27) received 200 µg of epinephrine.

The duration of analgesia and the degree of sedation reflecting the systemic effect of clonidine were assessed. The block produced by the addition of clonidine was longer(100.3±469.8 vs 648.8±192.1 min) and superior to that by epinephrine(p<0.05). The highest degree of sedation was achieved about 20 minutes after block, which roughly equals the time required for intramuscular clonidine to show the similar effect. The author concludes that the injection of clonidine mixed to local anesthetics into the brachial plexus sheath prolongs analgesia than that of epinephrine, but this prolongation may be due to the systemic effect of clonidine.

Key Words: Anesthetic technique; regional, brachial plexus, Analgesia; postoperative, Sympathetic nervous system; clonidine

서 론

국소마취제의 진통시간 연장을 위해 흔히 쓰이는 방법으로는 국소마취제에 첨가제를 섞는 것이며 대표적인 것으로 알파 효현제가 이에 해당한다. 알파 효현제들은 국소마취제에 첨가하여 사용한 경우 국소마취제 단독 사용시 보다 진통기간이 연장되며 술후 진통효과도 우수하여 진다고 알려져 있다. 진통기간 연장을 목

적으로 흔히 쓰이는 알파 효현제는 epinephrine이나 최근에 항고혈압제로 주로 쓰이는 알파 2 효현제인 clonidine이 진통효과가 있음이 알려져 있고 국소마취제에 첨가하여 사용한 경우 국소 마취제 단독사용에 비해 진통시간의 연장이 일어난다고 한다. 그러나 진통시간의 연장효과를 목적으로 국소마취제에 섞어 말초신경에 투여한 경우 Gaumann등¹⁾은 epinephrine과 clonidine사이에 유의있는 차이를 발견하지 못하였다고 하였으나 Eledajm등²⁾은 clonidine을 섞

어 투여한 경우에서 의의있게 더 긴 진통기간을 관찰할 수 있었다고 한다. 알파 수용체의 효현제가 국소마취제와 함께 투여되었을때 진통시간이 연장되는 것에 대한 이유는 아직 확실히 알려져 있지 않아 논란이 많은 부분이나 다음과 같은 3가지로 크게 나누인다. 첫째, 주사부위의 혈관수축을 일으켜서 국소마취제의 혈관내로의 흡수를 지연시켜서 일어난다는 것 둘째, 알파 수용체 효현제가 신경조직에 직접 작용하여 국소마취제와 유사한 작용을 한다는 것 셋째, 투여된 알파수용체 효현제가 혈액내로 흡수되어 전신 혈관계를 거쳐 뇌에 도달된뒤 통증경로에 영향을 주어 생긴다는 것 등이다. 이중 세번째 사항은 epinephrine 보다는 clonidine에 주로 해당되는 사항으로 clonidine에 의한 진통시간 연장효과의 일부를 설명하고 있다고 하겠다. 그간 척추주위에서의 clonidine투여에 대한 연구는 적지 아니하였으며 국소마취제와 섞어 투여한 것과 따로 투여한 것의 비교에서 비록 논란은 있으나 진통시간에 큰 차이를 발견치 못했다는 것이 상당수 있다. 그러나 대퇴신경이나 상박신경총 같은 말초신경의 경우에는 대부분이 국소마취제와 섞어 투여한 경우에 의의있는 진통시간의 연장을 나타내고 있다³⁻⁵⁾. 이에 저자는 같은 알파 효현제인 clonidine과 epinephrine을 국소마취제에 섞어 쇄골하동맥 주위접근법에 의한 상박신경총 차단을 실시하고 진통시간을 비교하였으며 또한 clonidine의 전신혈관계로의 흡수에 의한 전신적효과의 유무를 알아보려고 본 실험을 시행 하였다.

대상 및 방법

50명의 미국 마취과학회 분류 1과 2에 해당되는 수부손상 환자를 대상으로 하였으며 일반적인 상박신경총 차단에 금기에 해당되는 경우와 그의 본 연구에 영향을 줄 수 있는 경우들로서 임신, 심혈관 계통에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용한 경우, 진통제나 정신성 약물을 복용한 경우 그리고 자율신경계나 말초신경계의 이상이 예상되는 경우 등은 대상에서 제외하였으며 신경차단후 30분이 경과하여도 완전한 차단이 일어나지 않는 경우도 수기의 실패로 간주하여 제외하였다.

모든 환자는 6~8시간 금식을 시켰고 마취전처치제는 사용하지 않았으며 수술중 산소를 제외한 어떠한

약제도 사용하지 않았다. 숙련된 마취과의사 3명에 의해 쇄골하동맥 주위접근법으로 22G 나비바늘을 사용하여 이상감각을 확인한 후 약제를 투여하였다. 모든 환자에서 국소마취제는 0.5% bupivacaine과 2% lidocaine을 2:1로 섞어 체중 매 kg당 0.5 ml를 사용하였고 환자는 무작위로 두개의 군으로 나누어 하나는 국소마취제에 clonidine(한국 베링거 잉겔하임®) 0.15 mg을 섞었으며(n=25) 다른 하나는 국소마취제에 epinephrine(대한약품®) 0.2 mg을 섞었다(n=17). 약제의 혼합은 각 군 공히 시술 직전에 시행하였다.

시술 직전 혈압과 심박수 그리고 진정정도를 측정한 후 시술 직후부터 5분간격으로 요골신경, 정중신경 그리고 척골신경의 감각 및 운동을 측정하였으며 3개의 신경 모두가 감각과 운동의 차단이 일어난 시각을 완전차단으로 간주하였고 이때의 시각을 기록하였다. 혈압과 심박수 그리고 진정정도는 시술 후 5분 간격으로 6회 측정 한뒤 10분 간격으로 7회 측정하여 100분에 걸쳐 측정하였다. 감각차단은 해당신경의 피부도를 꼬집어 감각의 유무를 측정하였고 운동차단은 해당 신경의 수지운동 제한여부를 관찰하여 측정하였다.

감각차단은 3단계로 점수화 하였으며(0, 정상감각; 1, 감각둔화; 2, 무감각)운동차단도 3단계로 점수화하였다(0, 정상운동; 1, 일부상실; 3, 전부상실). 진정정도는 4단계로 점수화 하였다(0, 정상운동; 1, 나른한 느낌; 2, 간간이 졸때; 3, 거의 자고있으나 부르면 깰때; 4, 거의 자고있으면서 불려도 깨지 않을때). 혈압과 심박수의 측정은 비침습성 혈압계(세인®)와 심전도(세인®)를 사용하였다. 술후의 진통기간 측정은 시술시각으로 부터 환자가 처음 통증을 느낄때 까지로 하였다. 키, 체중, 성별의 검정은 X² test를 시행하였고 심박수, 평균동맥압은 일변수 분산분석을 시행하였으며 진정점수는 순위에 의한 Kruskal-Wallis 일원분산 분석을 시행하였다. 유의수준은 p값이 0.05보다 작을때로 하였다.

결 과

환자들의 성별, 키, 그리고 몸무게는 두 집단간에 통계적으로 의의가 없었다(표 1).

심박수의 변화에 대한 비교에서는 clonidine군에서 10분후 부터 마지막 측정기간인 100분후까지 epi-

nephrine군에 비해 유의있는($p < 0.05$) 감소를 보였다(표 2). 평균동맥압의 변화에 대한 비교에서는

clonidine군에서 15분후 부터 90분후까지 epinephrine군에 비해 유의있는($p < 0.05$) 감소를 보였다(표 3).

진정점수의 비교에서는 clonidine군에서 15분후부터 25분후까지 epinephrine군에 비해 유의있게($p < 0.05$) 높았다(표 4).

진통기간의 비교에서는 clonidine군이 1000.3 ± 469.8 분이었으며 epinephrine군은 648.8 ± 192.1 분으로 clonidine군에서 유의있게($p < 0.05$) 길었다.

고 안

clonidine은 imidazoline계의 약물로 중추신경계, 특히 연수에서 알파2 아드레날린성 수용체를 자극하여

표 1. 성별, 키, 체중별 환자의 특성(평균±표준오차평균)

		Clonidine군 (n=25)	Epinephrine군 (n=17)
성 별	남	21	15
	여	4	2
키 (cm)	평균	168.78 ± 1.50	169.53 ± 1.35
	범위	154~180	156~179
체중 (kg)	평균	60.96 ± 1.39	66.06 ± 2.04
	범위	51~73	49~80

표 2. 심박수의 변화

군 \ 시간(분)	5	10*	15*	20*	25*	30*	40*	50*	60*	70*	80*	90*	100*
Clonidine군(n=25)	70	72	70	71	70	69	68	66	67	66	66	66	66
Epinephrine군(n=17)	81	84	85	86	86	83	80	80	79	79	76	74	76

* $p < 0.05$

표 3. 평균동맥압의 변화

군 \ 시간(분)	5	10	15*	20*	25*	30*	40*	50*	60*	70*	80*	90*	100
Clonidine군(n=25)	96	94	93	91	90	87	87	85	86	86	87	85	86
Epinephrine군(n=17)	98	97	106	103	98	103	99	97	96	97	96	97	97

* $p < 0.05$

표 4. 진정점수의 변화

군 \ 시간(분)	5	10	15*	20*	25*	30	40	50	60	70	80	90	100
Clonidine군(n=25)	0.3	0.4	1.0	1.4	1.5	1.5	1.7	1.6	1.3	1.3	1.2	0.9	0.7
Epinephrine군(n=17)	0.0	0.2	0.5	0.7	0.8	0.8	1.1	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7

* $p < 0.05$

교감신경의 흥분성을 억제하는 약물로 일반적으로 항고혈압 효과를 목적으로 사용되는 약물이다. 그러나 최근 마취영역과 통증치료 영역에서 국소마취제와의 상관관계에 대하여 활발한 연구가 진행되고 있으며 그간의 연구 발표에 따르면 국소마취제와 함께 투여시 진통시간의 연장이 일어난다고 하며 Goldfarb등⁵⁾과 Racle등⁶⁾에 의하면 동일 목적으로 쓰이는 epinephrine과 비교한 결과 epinephrine에 비해 더욱 우수한 진통시간의 연장효과를 나타내었다고 보고하였으며 이는 본 연구의 결과와도 일치되는 것이다.

clonidine과 epinephrine을 포함한 알파 효현제가 국소마취제와 함께 투여된 경우 진통시간을 연장시키는 이유에 대해서는 명확히 알려져 있지 않으며 그동안 발표된 가설들을 종합하면 다음과 같다. 첫번째로 clonidine의 알파1 효과에 의해 국소마취제의 혈관내로의 흡수가 지연된다는 것이다. clonidine이 약 200:1의 비율로 알파 2 수용체 뿐만 아니라 알파1 수용체의 효현제 역할도 하고 있다는 것은 잘 알려져 있는 바이다⁷⁾. 그러나 혈관 수축효과에 대해서 논란이 많아서 Gorth등⁸⁾은 clonidine의 경막의 투여에 따른 척추혈류의 변화를 조사한 결과 경막의 clonidine 투여후 25~35% 정도의 척추혈류 감소를 보고하였으나 Eisenach등⁹⁾은 유사한 방법의 실험을 하였으나 척추혈류의 변화를 관찰하지 못하였다고 하였다. 말초신경 차단에 있어서는 Gaumann등¹¹⁾은 lidocaine을 사용한 상박신경총 차단에서 epinephrine과 clonidine을 비교한 결과 clonidine의 경우에서 높은 혈중농도를 보였으며 작용시간은 epinephrine과 유사하게 연장되므로 clonidine의 작용시간 연장은 혈관 수축효과에 의한 것은 아니라고 하였다. 그러나 clonidine의 혈관 수축효과와 혈중농도와 관계에 대해서 Toshiaki등¹⁰⁾은 clonidine이 간에서 lidocaine의 대사를 저하시키는 작용을 하므로 혈중농도의 증가만으로 혈관수축효과의 우열을 가리지는 못한다고 하였다. 또한 상기 연구들은 국소마취제로 lidocaine을 사용하였으므로 본 연구와 같이 bupivacaine을 주로 사용할 경우 bupivacaine의 내인성 혈관 수축효과 등에 의해 혈중 국소마취제의 농도 변화는 lidocaine의 경우와는 다른 결과가 나올수도 있을 것이다. 따라서 clonidine에 의한 혈관 수축효과에 대한 상세한 내용과 국소마취제와의 상관관계, 특히 진통시간에 미

치는 효과는 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 두번째로 알파 수용체가 신경조직에 직접 작용하여 국소마취제의 유사작용을 한다는 것이다. 이미 동물 및 사람에서 알파2 수용체가 척수의 dorsal horn의 substantia gelatinosa에 존재함이 확인되었고^{11,12)} 알파2 수용체의 자극에 의해 primary afferent neurons에서 substance P의 분비를 감소시킨다고 하며¹³⁾ 이 작용은 potassium에 대한 투과성의 증가로 인해 신경세포막의 hyperpolarization이 유발되어 생긴다고 하였다¹⁴⁾. 이러한 알파2 수용체는 Howe등¹⁵⁾은 아편수용체와는 독립되어 통증 전달체에 관여하는 것으로 추정하고 있으며 Ossipov등¹⁶⁾과 Spaulding등¹⁷⁾은 아편계통보다 하위에 위치하는 것으로 추정하였으며 그 이유로 특별한 아편수용체를 자극할 경우 알파2 자극효과가 나타남을 들었다. 그러나 이들은 척추주위를 접근할때의 경우이고 상박신경총같은 말초신경 즉 척추이하 신경의 경우에는 아직까지 연구된 바가 적은 편이다. 다만 Butterworth등¹⁷⁾은 쥐의 좌골신경을 대상으로 clonidine이 A 알파 신경섬유의 활동전위를 억압함을 관찰하고 clonidine이 신경전도를 직접적으로 억압하는 효과를 있음을 보고하였다. 또한 Gaumann등¹⁹⁾은 토끼의 미주신경을 대상으로 C 신경섬유에 대한 실험에서 동일농도하에서 clonidine이 lidocaine에 비해 활동전위의 억제가 더 강하며 함께 투여한 경우에는 clonidine이 lidocaine의 신경차단 효과를 항진시킨다고 하였다. 중추신경의 경우 아편수용체 그리고 알파수용체가 존재함은 입증되어 있고 말초신경의 경우에는 아편수용체가 존재함은 알려져 있으나²⁰⁾ 알파수용체가 존재 하는지에 관한 것은 아직까지 논란의 대상으로 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것이다. 세번째로 clonidine이 국소 혈관으로 흡수된 뒤 이차적으로 뇌간으로 가서 진통효과를 나타내게 된다는 것 즉 전신적 기전에 의해 일어난다는 설이다. 이 예로는 경구투여, 경피투여, 근육, 정주 그리고 경막의 투여등 clonidine의 투여방법을 다르게 하였을때 각각의 경우 모두에서 진통효과가 있음이 보고되어 있다^{21~25)}. 그러나 지주막하투여와 경구투여의 비교에서 Bonnet등²⁶⁾은 지주막하투여에서만 진통시간 연장을 관찰할 수 있었다고 하였으며 Kock등²⁷⁾은 경막의투여와 정맥주사를 비교하여 경막의투여시 진통효과가 더 우수함을 보고하였다. 상박신

경총차단의 경우에는 Singelyn³⁾에 의하면 clonidine을 피하주사한 경우와 국소마취제에 섞어 실시한 경우 그리고 clonidine를 투여하지 않은 경우로 나누어 결과를 비교한 결과 피하주사한 경우는 투여하지 않은 군과 차이가 없었으며 섞어서 투여한 경우에는 다른 두군에 비해 유의있는 작용시간 연장효과를 보였다고 하였고 Wyss⁴⁾도 clonidine를 근육주사한 경우와 국소마취제에 섞어 투여한 경우의 비교에서 유사한 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 clonidine의 경우 epinephrine에 비해 유의있는 진정점수의 차이를 나타내었고 특히 약 15분 경에 최고의 진정점수를 보였는데 이것은 clonidine근주사의 최대 혈중농도 도달시간과 유사한 결과이다. 따라서 마취 초기에 투여된 clonidine이 전신혈관계를 통해 뇌의 통증기전에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없다고 하겠다. 본 연구에서는 clonidine의 혈중농도 측정은 하지 않았으나 clonidine에 의한 임상효과의 발현이 혈중의 clonidine 농도의 밀접한 관계가 있다고 하였으므로 임상효과 중의 하나인 진정효과로 혈중농도를 간접 측정할 수 있을 것이다²⁸⁾. 그러나 본 연구결과에서 무통효과가 약 1000분이나 지속되고 있는것은 clonidine의 지속적인 혈중잔류에 의해 무통효과가 일어난다고는 생각되기 힘든 부분이다. 따라서 clonidine의 투여로 인하여 신경에 장기간 지속성 국소마취제와 같은 역할을 하거나 대뇌의 통증경로의 가역적인 변화를 초래하는 것이 아닌가 생각할 따름이며 앞으로 더 많은 연구업적이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

clonidine과 epinephrine각각을 국소마취제에 섞어 실시한 상박신경총 차단에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) clonidine이 epinephrine에 비해 더 오랜 진통시간을 나타내었다.
- 2) clonidine혼합 투여에 의한 진통시간의 연장에 clonidine에 의한 전신적효과가 영향을 미칠 수도 있다.

참 고 문 헌

1) Gaumann D, Forster A, Griessen M, et al. *Com-*

parison between clonidine and epinephrine admixture to lidocaine in brachial plexus block. Anesth Analg 1992; 75: 69-74.

2) Eledajm JJ, Deschodt J, Viel EJ, et al. *Brachial plexus block with bupivacaine: effects of added alpha-adrenergic agonists; comparison between clonidine and epinephrine. Can j anesth* 1991; 38-7: 870-875.

3) Singelyn FJ, Dangoisse M, Bartholomee S, et al. *Adding clonidine to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. Regional anesthesia* 1992; 17: 148-150.

4) Wyss E, Karp P, Mons P, et al. *Effects of intramuscular or local clonidine for prolongation of brachial plexus block with lidocaine. Anesthesiology* V73, No 3A, Sep 1990.

5) Goldfarb G, Ang ET, Debaene B, et al. *Duration of analgesia after femoral nerve block with bupivacaine: effect of clonidine added to the anesthetic solution. Anesthesiology* 1989; 71: A 643.

6) Racle JP, Benkhara A, Poy JY, et al. *Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. Anesth Analg* 1987; 66: 442-446.

7) Kiowski W, Hulthen UL, Ritz R, et al. *Alpha 2 adrenoceptor-mediated vasoconstriction of arteries. Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 565-9.

8) Gorth T, Feuk U, Norlien K. *Effects of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs. Anesth Analg* 1986; 65: 1312-1318.

9) Eisenach JC, Grice SC. *Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow. Anesthesiology* 1988; 68: 335-340.

10) Nishikawa T, Dohi S. *Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia. Anesthesiology* 1990; 73: 853-859.

11) Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH. *Alpha 2 adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interactions with morphine. Eur J Pharmacol* 1987; 138: 169-77.

12) Unnerstall JR, Kopajitic TA, Kuhar MJ. *Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic a-*

- gents. Brain Res* 1984;7: 69-101.
- 13) Jeftinijica S, Semba K, Randic M. *Norepinephrine reduces excitability of single cutaneous primary afferent C fibers in the spinal cord of the cat. Brain Res* 1981; 2: 219: 456-63.
 - 14) North RA, Yoshimura M. *The action of noradrenaline on neurones of the rat substantia gelatinosa in vitro. J Physiol(London)* 1984; 349: 43-55.
 - 15) Howe JR, Wang JY, Yaksh TL. *Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha adrenergic agonist by intrathecal yohimbine. J Pharmacol Exp Ther* 1983; 224: 553-8.
 - 16) Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC. *Antinociceptive interactions between alpha 2 adrenergic and opiate agonists at spinal level in rodents. Anesth Analg* 1989; 68: 194-200.
 - 17) Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ, et al. *Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. Eur J Pharmacol* 1979; 58: 19-25.
 - 18) Butterworth IV JF, Strichartz GR. *The alpha2-adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. Anesth Analg* 1993; 76: 295-301.
 - 19) Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P. *Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. Anesth Analg* 1992; 74: 719-725.
 - 20) Gupta B, Brooks THJ, Tejwani GA, et al. *Narcotic receptors in human peripheral nerves. Anesthesiology* 1989; 7: A154.
 - 21) Bonnet F, Boico O, Rostaing S, et al. *Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration. Anesthesiology* 1990; 72: 423-427.
 - 22) Benard JM, Lechevallier T, Pinaud M, et al. *Postoperative analgesia by IV clonidine. Anesthesiology* 1989; 7: A 154.
 - 23) Curletta JD, Coyle RJ, Ghignone M. *Systemically administered clonidine enhances postoperative epidural opiate analgesia. Anesth Analg* 1989; 68 (Suppl): 66.
 - 24) Segar IS, Jarvis DA, Duncan SR, et al. *Perioperative use of transdermal clonidine as an adjunctive agent. Anesth Analg* 1989; 68(Suppl): 250.
 - 25) Gordh TJ. *A study on the analgesic effect of clonidine in man. Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 78 (Suppl): 73.
 - 26) Bonnet F, Brun-Buisson V, Francois Y, et al. *Effects of oral and subarachnoid clonidine on spinal anesthesia with bupivacaine. Regional Anesthesia* 1990; 15: 211-214.
 - 27) De Kock D, Crochet B, Morimont C, et al. *Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. Anesthesiology* 1993; 79: 525-531.
 - 28) Gilman AG, Rall TW, Nies AS. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed, New York: Pergamon Press. 1991; 209.*