

토끼에서 경막외강으로 투여한 조영제의 분포양상

서울대학교 의과대학 마취과학교실

이 상 철

= Abstract =

Spreading Pattern of Epidurally-Administered Contrast Media in Rabbits

Sang Chul Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The aim of this study was to examine the precise spreading pattern of contrast media in small increments in rabbits. Following pentobarbital anesthesia, the epidural puncture was done surgically with a blunt hook.

Methods: The tip of epidural catheter was located at the mid-portion of T7 and T12, in the T7 group (n=7) and T12 group (n=8), respectively. Injection of the contrast media was started at 0.1 mL/kg and increased by 0.1 mL/kg up to a maximum of 0.6, mL/kg, under fluoroscopy.

Results: In both groups, the extent of spread increased continuously as a Starling resistor with increasing injected volume(T7 group: $y = 4.0 + 41.8x - 28.1x^2$, T12 group: $y = 0.2 + 57.7x - 43.5x^2$) the total spread of contrast media was similar. The contrast media spread equally, both rostral and caudal, from catheter tip in T7 group; media spread approximately twice as far rostral as compared to caudal in T12 group ($P < 0.05$).

Conclusions: In rabbits, the position of epidural catheter tip should be positioned 2~3 segments below the aimed segment in lower thoracic or lumbar region, whereas in mid-thoracic region it should be positioned close to the level of aimed segment. Rabbits have relatively small epidural space therefore, the volume of injectant should be carefully determined with the suggested equations of this study.

Key Words: Anesthetic techniques: epidural; contrast media. Animals: rabbit.

서 론

경막외강에 투여되는 약제의 효능에 관한 평가는 임상연구 시행 전에 동물실험이 반드시 선행되어야 한다¹⁾. 여러 실험대상 동물중에서 토끼는 비교적 크기가 적당하고 기질이 온순하며 가격이 비교적 싸고 경막외천자가 비교적 용이하다는 장점이 있어 경막외투약 실험에서 대상동물로 가장 많이 이용되

어 왔다²⁾. 경막외강에 투여된 약제의 정확한 확산양상이나 확산범위에 대한 정보는 경막외 천자부위와 정확한 약제의 주입용량을 결정하는데 필수적이다.

비록 토끼에서 일정한 용적의 particulate black ink³⁾나 ³H-morphine⁴⁾을 투여한 후 전체적인 확산범위를 확인한 연구는 있었으나 용적을 소량씩 연속적으로 증가시키면서 정확한 분포범위나 양상을 결정하는 연구는 아직 시행된 바 없다. 따라서 저자는 토끼에서 경막외투약의 독성 및 효능에 대한 기초 실험으로 경막외강내로 조영제를 투여한 후 투여용량

*1996년도 보건의료기술 연구 개발사업의 지원에 의한

에 따른 조영제의 정확한 분포양상을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

암수 구분없이 체중 2.2-2.6 kg의 뉴질랜드 화이트 토끼 15마리를 대상으로 하였다. 실험 30분전에 모든 토끼에게 diazepam 2 mg/kg을 근주하였으며, xylazine 5 mg/kg과 ketamine 10 mg/kg을 근주한 후 기관지절개 및 외경정맥천자를 시행하였다. 지속적으로 심전도를 감시(90603A®, Spacelabs, USA)하였으며 간헐적으로 vecuronium 0.3 mg/kg을 주입하면서 동물실험용 인공호흡기(665®, Harvard Apparatus, USA)로 조절 호흡을 실시하였다. 인공호흡기 조절과 간헐적인 동맥혈 가스분석 결과에 따른 sodium bicarbonate의 주입으로 정상적인 산염기 평형상태를 유지하였다. Heating lamp와 water blanket로 체온을 37.0-39.4°C로 유지하였다⁵⁾. 배위상태에서 경막외천자를 시행하였다. T7군(n=7)에서는 제 9, 10흉추 부위를 외과적으로 노출시킨 후 제 9흉추의 극상돌기를 검자로 조심스럽게 들어올리면서 황인대의 정중부를 blunt hook으로 척추궁(lamina)의 밑면과 최대한 평행하게 천자하여 우발적인 경막천자를 피하였다.

경막외천자후 경막외카테테르(외경 0.9 mm, priming volume 0.19 ml, Portex, UK)를 두부방향으로 전진시켜 제 7흉추체의 정중상에 카테테르의 첨단이 위치하도록 하였으며, 카테테르를 통하여 Iohexol dye(Omnipaque 300®) 0.19 ml를 주입한 후 X선 투시기(OEC Medical system, USA)로 정확한 위치를 확인하였다. T12군(n=8)에서도 같은 방식으로 제 1, 2요추 부위를 외과적으로 노출시킨 후 카테테르의 첨단이 제 12흉추체의 정중상에 위치하도록 하였다. 경막외 카테테르를 삽입한 후 조영제 0.1 ml/kg을 초회량으로 투여한후 0.1 ml/kg씩 증량하여 0.6 ml/kg까지 투여하였다. 본 연구에 앞서 실시한 예비 실험에서 경막외강으로 투여한 조영제가 투여후 30초까지 지속적으로 확산되었고 이후는 더 이상의 확산이 관찰되지 않았기 때문에 조영제를 주입하고 30초후에 카테테르의 첨단을 기준으로 하여 조영제의 확산범위를 X선 투시기를 이용하여 측정하였으며, 조영제가 확산된 척추분절수는 각 척추체를 이등분하여 그 범위를 산정하였다. 측정이 끝난 직후 조영제 흡수 및 조영제 주입의 연속성 등으로 인하여

즉시 다음 용적을 주입하였다. 모든 자료는 평균 ± 표준오차로 표시하였다. 군간 비교는 반복측정 분산분석을 사용하여 통계적 검증을 하였으며 다중분석은 paired t-test(Bonferroni 보정)을 이용하여 실시하였다. 조영제의 용적 증가와 확산된 총 척추분절수의 관계는 polynomial regression으로 분석하였다. P < 0.05를 통계적 유의 수준으로 하였다.

결 과

양 군에서 모두 확산된 총 척추분절수는 비슷하였다(Fig. 1). 조영제 용적의 변화에 따른 확산된 총 척추분절의 수를 계산하는 식은 두 군에서 각각 다음과 같다.

$$T7군: y = 4.0 + 41.8x - 28.1x^2$$

$$T12군: y = 0.2 + 57.7x - 43.5x^2$$

여기서 y는 확산된 총 척추분절의 수이며 x는 조영제의 용적(ml/kg)이다. 양 군에서 모두 조영제 용적의 증가에 따라 확산 분절의 범위는 Starling resistor⁶⁾의 양상으로 지속적으로 증가하였다(T7군: r²=0.91, P=0.0001; T12군: r²=0.86, P=0.0001)(Fig. 1).

T7군에서는 조영제가 두부 및 미부 양방향으로 균등히 확산된 반면 T12군에서는 미부보다 두부방향으로 2배 정도 더 확산되는 양상을 보였다(P < 0.05)(Fig. 2). 경막외천자 및 카테테르의 삽입과 관련하여 어떠한 합병증도 발견되지 않았다.

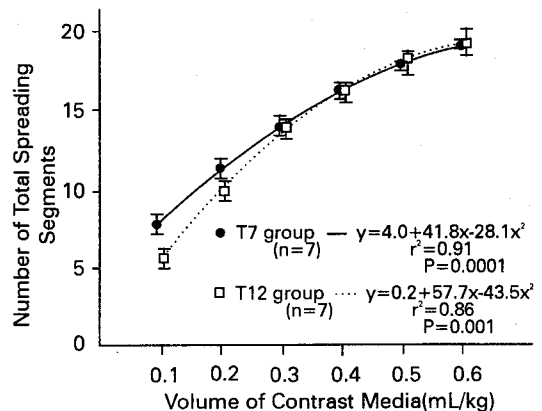


Fig. 1. Polynomial regression analysis of volume of contrast media and number of total spreading segments. The plotted data are mean ± SEM.

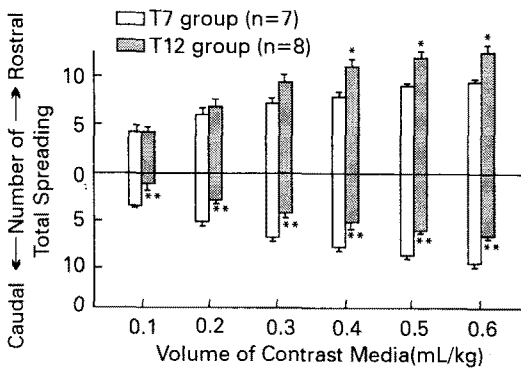


Fig. 2. The changes in the number of spreading segments in the T7 group and T12 group after administration of increasing volume of contrast media in rabbit epidural model. Values are mean \pm SEM. *: $P < 0.05$ compared with rostral spread of T7 group. **: $P < 0.05$ compared with caudal spread of T7 group.

고 찰

경막외강내에서 약제의 확산은 해당 분절에서의 경막외강 공간의 전체적인 크기에 따라 좌우되는 바 경막외강의 공간이 클수록 확산범위는 작게 된다.

이러한 조건은 척수가 끝나는 곳보다 미부에 위치한 경막외강내로 국소마취제를 투여하였을 때보다 두부에 위치한 경막외강에 국소마취제를 투여하였을 때 약제의 확산이 더 잘 되었다는 보고에 의해 입증되고 있다^{7,8)}. 대부분의 작은 동물에서 척수는 하루 요추의 척수강에서 끝나고 경막은 천골의 중간에까지 걸쳐 있다²⁾. 본 연구에서 볼 때 T7군에서는 카테테르 침단을 중심으로 하여 두부 및 미부 방향으로 균등이 조영제가 확산된 반면 T12군에서는 미부방향보다 두부방향으로 2배 정도 더 조영제가 확산되었다($P < 0.05$)(Fig. 2). 따라서 T12군에서의 확산양상으로 볼 때 제 12척추체보다 미부에 위치한 경막외강 크기가 두부에 위치한 경막외강보다 크다고 볼 수 있는 반면, T7군에서는 제 7척추체를 기준으로 하여 두부 및 미부방향의 경막외강 크기가 비슷하다고 볼 수 있다. 그러나 천추부의 경막외강이 다른 부위에 비해 크다면 T12군의 전체적인 조영제의 확산범위가 T7군보다 적을 것으로 가정되는데 본 연구에서는 0.3 ml/kg 이상의 용적에서 차이가 없게 나타났다(Fig. 1). 이는 약제의 용적이 증

가함에 따라 확산이 선형(linear)으로 확산되지 않기 때문이라 추정된다. Bromage⁹⁾는 약제의 용적이 증가함에 따라 확산이 선형으로 증가한다고 주장한 바 있으나 현재 이러한 선형증가 이론에 대한 반론이 제기되고 있다¹¹⁻¹³⁾. 즉 약제가 주입되는 동안 경막외강이 Starling resistor⁶⁾로 작용하기 때문에 경막외강으로 투여하는 약제의 용적이 증가됨에 따라 주입된 약제의 상당량이 척추간공을 통해 유출되어 두부방향으로의 확산이 제한되기 때문으로 보인다(plateau effect). Hogan등³⁾은 토끼에서 경막외강내 약제의 확산정도를 평가하기 위해 1% lidocaine에 particulate black ink를 혼합하여 경막외강에 주입한 후 토끼를 해부하여 혼합액의 확산정도를 측정하였다. 그들은 제 4, 5요추부에 위치한 카테테르 침단을 통하여 혼합액을 0.2 ml/kg 주입하였을 때 잉크가 제 11흉추부터 제 7요추까지 확산되었다고 보고하였다. 이 결과는 본 연구에서 0.2 ml/kg의 조영제를 주입한 결과와 그 확산양상이나 정도가 거의 일치하였다. 흉추부 경막외강의 음압에 따른 확산양상의 변화를 가정할 수 있으나 이를 확인하지는 못하였으며 이는 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 사람¹⁰⁾과 토끼⁴⁾에서 차단하고자 하는 분절의 경막외강에 근접하여 약제를 주입할수록 목표부위에서 국소마취제의 농도가 높으며 약제 효과 발현이 빠르다고 알려져 있다. 따라서 적절한 경막외 약제주입 부위를 선택함으로써 약제의 용량을 줄일 수 있을 뿐 아니라 독성도 낮출 수 있으며 약효를 극대화시킬 수 있다. 본 연구의 결과로 볼 때 토끼의 흉추부 하단이나 요추부에서는 약제가 두부방향으로 더 확산되므로 카테테르 침단을 목표분절보다 1~3 척추분절 정도 낮게 위치시키는 것이 좋으며, 흉추부 중간에서는 목표분절 부위에 최대한 근접하여 위치시키는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 본 연구에서 조영제를 0.1 ml/kg 정도 소량 투여하였을 때에도 조영제가 6~8 척추분절 정도나 넓게 확산되는 것을 볼 수 있었다. 이와 같은 결과로 볼 때 토끼에서는 경막외강으로 약제를 소량씩 분할투여하는 것이 중요하다고 생각된다. Hogan등³⁾은 전술한 바와 같이 잉크를 함유한 용액 0.2 ml/kg을 경막외강으로 투여하였을 때 흉추부에서는 약 9분절, 요추부에서는 약 8분절 정도 확산되었다고 보고한 바 있다. 이러한 결과들은 본 연구에서 조영제를 0.2 ml/kg 주입한 결

과와 거의 일치하고 있으나, 그들의 결과에 비하여 본 연구에서 1~2 척추분절 정도 확산이 적었는 바 이는 조영제의 밀도의 차이에 기인한 것으로 여겨진다.

본 연구는 마취하에 시행된 결과이고 추후 마취하지 않은 상태에서의 연구도 필요할 것으로 보인다. 이러한 결과들을 토대로 경막외강에 단회적 또는 지속적으로 적절한 용적의 약제를 목적하는 척추분절에 투여하여 조직병리학적으로 신경독성을 검사하여 추후 임상적인 사용의 근거를 마련할 수 있을 것으로 기대한다. 토끼에서는 경막외 천자법으로 경피적방법^{2,14,15}과 외과적 방법등¹⁶이 시행되어 왔다. 전자의 경우 수술적인 방법을 택하지 않는다는 장점은 있으나 합병증과 실패율이 높은 실정이다.

Sato등¹⁴은 경피적방법으로 카테테르를 거치하였을 때 31마리의 토끼중 2마리가 경막천자로 인하여 사망하였다고 보고하였으며, Taguchi등¹⁵은 15마리 중 1마리에서 카테테르가 혈관내로 삽입되어 사망하였다고 보고하였다. 또한 Hughes등²은 경피적방법으로 카테테르를 삽입할 때 경막외강의 확인이 불가능하기 때문에 카테테르가 경막내 및 혈관내로 삽입되거나 약제주입 중 경막외강으로부터 바늘이 빠지는 등과 같은 실패율이 약 15% 정도에 이른다고 보고하고 있다. 한편 외과적 절개에 의한 카테테르 삽입법 역시 경막천자 및 혈관내 삽입, 경막외 혈종 등과 같은 합병증을 유발할 수 있다¹⁶. 본 실험에 앞서 실시한 예비실험에서 토끼를 대상으로 하여 여러 가지 경막외강 천자법을 시행해 보았는 바 이중 blunt hook을 사용한 방법이 가장 손쉽고 간단하며 성공률이 높았으며, 이 방법은 천자 기구의 침단이 예리하지 않기 때문에 경막천자 및 기타 합병증도 발생하지 않았다. 결론적으로 본 연구에서 구해진 식을 통해서 차단하고자 하는 척추분절의 수에 따른 경막외 천자부위 및 약제의 주입량을 구할 수 있었으며, 이 결과는 향후 토끼에서 경막외 약제 주입에 따른 효능 및 독성의 연구를 시행함에 있어서 중요한 정보를 제공할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Yaksh TL, Collins JG: Studies in animals should precede use of spinally administered drugs. *Anesthesiology* 1989; 70: 4-6.
 2) Hughes PJ, Doherty MM, Charman WN: A rabbit

model for the evaluation of epidurally administered local anaesthetic agents. *Anaesth Intens Care* 1993; 21: 298-303.
 3) Hogan QH, Stekiel TA, Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP: Region of epidural blockade determines sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits. *Anesthesiology* 1995; 83: 604-10.
 4) Wang BC, Hiller JM, Simon EJ, Hillman DE, Rosenberg C, Turndorf H: Distribution of ³H-morphine after lumbar epidural administration in unanesthetized rabbits. *Reg Anesth* 1992; 17: 334-9.
 5) 김성덕: 실험동물 마취학. 초판. 서울, 의학문화사. 1993, pp 95-99.
 6) Rocco AG, Philip JH, Boas RA, Scott D: Epidural space as a Starling resistor and elevation of inflow resistance in a diseased epidural space. *Reg Anesth* 1997; 22: 167-77.
 7) Park WY: Factors influencing distribution of local anesthetics in epidural space. *Reg Anesth* 1988; 13: 49-57.
 8) Grundy EM, Rao LN, Winnie AP: Epidural anesthesia and the lateral position. *Anesth Analg* 1978; 57: 95-7.
 9) Bromage PR: Epidural analgesia. WB Saunders, Philadelphia 1978; 142-7.
 10) Folds FF, Colavincenzo JW, Brich JH: Epidural anesthesia: A reappraisal. *Curr Res Anesth Analg* 1956; 35: 33-47.
 11) Grundy EM, Ramamurthy S, Patel KP, Winnie AP: Extradural analgesia revisited. A statistical study. *Br J Anaesth* 1978; 50: 805-9.
 12) Park WY, Hagins FM, Rivat EL, Macnamara TE: Age and epidural dose response in adult men. *Anesthesiology* 1982; 56: 318-20.
 13) Sharrock NE: Epidural anesthetic dose responses in patients 20 to 80 years old. *Anesthesiology* 1978; 49: 425-8.
 14) Sato S, Baba Y, Tajima K, Kimura T, Tsuji MH, Kohda Y, et al: Prolongation of epidural anesthesia in the rabbit with the use of a biodegradable copolymer paste containing lidocaine. *Anesth Analg* 1995; 80: 97-101.
 15) Taguchi H, Muraco K, Nakamura K, Uchida M, Shingu K: Percutaneous chronic epidural catheterization in the rabbit. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 232-6.
 16) Hogan QH, Stadnicka A, Stekiel TA, Bosnjak ZJ, Kampine JP: Effects of epidural and systemic lidocaine on sympathetic activity and mesenteric circulation in rabbits. *Anesthesiology* 1993; 79: 1250-60.