

음파영동 경피투과에 의한 Lidocaine Gel의 마취효과

김 태 열

(동신대학교 물리치료학과)

최 석 주

(한동대학교 선린병원 물리치료실)

이 준 희

(가천길대학 물리치료과)

김 영 일

(건양대학교 제약공학과)

정 규 호

(일동제약중앙연구소 제제연구실)

Anesthetic Effect of Lidocaine Gel by Phonophoretic Transdermal Delivery

Kim Tae-Youl, P.T., Ph.D.

(Dept. of Physical Therapy, Dongshin University)

Choi Sug-Ju, P.T., M.P.T.

(Dept. of Physical Therapy, Handong University Sun Lin Hospital)

Lee Joon-Hee, P.T., M.E.

(Dept. of Physical Therapy, Gachongil College)

Kim Young-Il, Ph.D.

(Dept. of Pharmaceutical Engineering, Konyang University)

Chung Kyu-Ho, M.S.

(Pharmaceutical Research Lab. Ildong Pharmaceutical Co., Ltd)

ABSTRACT

The purpose of this study investigated the anesthetic effects of lidocaine gel by phonophoretic transdermal delivery. The anesthetic effects were evaluated by two aspects as quantitative sensory testing and sensory nerve conduction study. Twelve healthy males(aged 23.25 ± 2.09 years) were studied. Exclusion criteria were ; pain, history of sensory disturbances and skin conditions in the areas to be examined. The subjects were divided into two groups; group I (lidocaine gel without ultrasound) and group II (lidocaine gel with ultrasound).

The following results were obtained;

1. In changes of tactile threshold and electrical pain threshold, all groups were significantly increased($p < 0.05$).
2. In changes of electrical pain threshold, it was significantly differenced between the groups($p < 0.05$).

We conclude that the transdermal delivery of lidocaine gel by phonophoresis has a possibility to use for surface anesthesia and the pain control of the superficial tissue.

Key word : Lidocaine; Phonophoresis; Transdermal Drug Delivery

I. 서론

피부는 인체에서 가장 큰 기관 중에 하나로 감각기능과 함께 외부로부터 방어벽의 역할을 하는 반면에 약물을 비-침습적으로 투여 할 수 있는 주요 부위 중에 하나이기도 하다(Marianna, 2000). 그러나 피부의 가장 외층을 이루고 있는 각질층의 낮은 투과도로 인하여 약물이 체내에서 치료용량에

도달하는데 어려움이 따른다. 일반적으로 약물은 단순확산에 의해 흡수되는데 분자량이 작은 일부 약물에만 국한되며 대다수의 약물들은 각질층의 장벽기능을 감소시켜주는 화학적 촉진방법이나 물리적 동인을 이용한 촉진방법을 사용한다(용철순 등., 2000).

현재 물리적 동인을 이용한 경피투과 촉진방법으로 가장 보편적으로 사용되는 이온도입(iontophoresis)은 $500 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 정도의 직류를 이용하여 피부를 통하여 전하를 띤 수

용성 약물을 이용하여 경피를 통하여 투과시키는 방법이며(Guy, 1992), 음파영동(phonophoresis)은 전도 매개체에 함유된 약물분자를 초음파의 기계적 에너지를 이용하여 피부투과를 촉진하는 방법이다. 음파영동은 이온도입과 같이 잔존 전하량의 증가나 약물의 이온화에 의한 피부손상이 거의 나타나지 않으며, 약물의 투과심도 5 cm 정도로 이온도입의 1 cm에 비하여 깊으며, 치료시간이 5분에서 10분 정도로 이온도입의 수 십분에 비하여 매우 짧다는 장점을 가지고 있다(Franklin 등., 1995), 또한 약물을 젤, 크림 등 다양한 형태의 전도매개체로 만들어 사용할 수 있고, 환자에게 자극감이 거의 없으며, 추가적으로 초음파에 의한 생물학적 상승효과도 기대할 수 있어 임상에서 소염진통제, 국소마취제 등을 이용하여 근골격계 병변에 많이 사용된다.

Lidocaine은 amide형 국소마취제로 비교적 안정성이 높고 특히 표재성 마취작용이 강하며, 신경세포막의 Na^+ 이온통로를 통한 Na^+ 이온의 세포내 유입을 감소시켜 세포막 탈분극이 억제되어 신경 축삭을 따라 나타나는 흥분성 전도를 차단시킨다(Kundu와 Achar, 2002). Lidocaine의 투여방법에는 정맥투여가 있으나 과다용량을 사용하면 다양한 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 국소마취를 목적으로 사용하기 위해 cream, gel, spray, patch 등 다양한 형태의 경피제제가 임상적으로 사용되고 있다. Lidocaine은 신경과 신경종말부위에서 감각을 차단하는 효과는 탁월하지만 경피투과는 낮은 편으로

다양한 경피투과 촉진방법이 사용되었다. Lidocaine 경피제제에 대한 보고로 대상포진 후 신경통에 lidocaine gel을 이용한 통증완화 효과(Rowbothan과 Fields, 1989), gel과 patch형 제제의 유효성 비교(Rowbothan 등, 1995), lidocaine patch(Galer 등, 1999)를 이용한 실험 등이 있다. 물리적 경피투과 촉진방법으로 lidocaine의 이온도입에 대한 연구는 활발히 이루어지고 있으나(Williams와 Reviere, 1993; Wallace 등, 2001), 음파영동 경피투과에 대한 연구는 그다지 활발한 편은 아니다(Williams, 1990; Tachibana와 Tachibana, 1993). 따라서 본 연구에서는 정상성인을 대상으로 lidocaine gel을 이용한 음파영동 경피투과가 국소마취에 미치는 효과를 알아보기 위하여 정량적 감각평가와 신경전도속도 측정을 실시하였다.

II. 재료 및 방법

I. 실험 대상자

실험에 자원한 남자 대학생 중 12명을 대상으로 하였으며, 실험대상자들을 6명씩 무작위로 선정하여 각 실험군에 배치하였다. 실험군은 lidocaine gel만 도포한 약물도포군(I군), lidocaine gel과 함께 초음파를 적용한 음파영동군(II군)으로 분류하였다. 실험대상자의 평균 연령은 23.25 ± 2.09 세, 평균 신장은 174.13 ± 4.75 cm, 평균체중은 67.25 ± 7.48 kg 이었다. 실험에 영향을 주는 선행질병이나 현재 상지에

감각장애 또는 통증이 있거나 이로 인해 약물을 복용하는 자는 제외시켰다. 또한 실험기간 중 물리적, 화학적 자극요인을 최대한 제한시켰다. 실험대상자는 실험 시작 전 30분간 침대에서 안정을 취하게 하였으며, 실험실의 온도는 $24 \pm 21^\circ\text{C}$ 이었다.

2. Lidocaine gel의 제조

Lidocaine gel의 제조 방법은 먼저 혼합기에 물 6.85 mL와 carbomer 940(Sigma, U.S.A) 100 mg을 가하여 carbomer gel을 제조하였다. Transcutol[®] (Gattefossé, France) 1.0 mL와 propylene glycol(Sigma, U.S.A) 2.0 mL에 Lidocaine (Sigma, U.S.A) 500 mg을 용해한 후 carbomer gel을 혼합하였다. 혼합물에 triethanolamine(Sigma, U.S.A)을 가하면서 교반하여 pH가 6.5~7.5가 되도록 하였다. Gel은 lidocaine의 함량이 0.5%가 되도록 제조하였으며, 외관은 투명한 상태로써 점도는 1400 mPa · s, pH는 6.5~7.5를 유지하여 초음파용 hydrogel로 사용하기에 적합하였다. 제조된 gel을 4°C, 37°C, 50°C에서 6개월간 안정성 실험을 한 결과 심각한 제제의 변화는 나타나지 않았다. 실험 시에는 적용부위의 혈관을 수축시켜 순환에 의한 국소마취작용의 저하를 막기 위해 1:100,000 비율로 epinephrine을 첨가하였다.

2. 처치

실험부위는 실험대상자들의 비-우수측 요골 경상돌기에서 5 cm 떨어진 전완의 외측

부로 표재성 요골신경이 주행하는 구간으로 선정하였다. 약물도포군(I군)은 실험부위에 5 g의 lidocaine gel을 초음파 치료도자의 도형면적에 준하여 발라 주었으며, 음파영동군(II군)은 지속 및 맥동초음파 변환이 가능하며, 주파수가 1 MHz와 3 MHz, 강도는 0에서 2.0 W/cm² 범위를 가진 초음파 치료기(Enraf-Nonius, Sonopulse 590, Netherlands)를 이용하여 실험부위에 5 g의 lidocaine gel과 함께 적용하였다. 초음파 적용양식은 지속형이며, 치료용량은 1.0 W/cm² SATA_t(spatial average temporal average intensity)를 적용하였다. 초음파 치료도자의 효과적 방사영역(effective radiating area)은 5.0 cm², 빔 비-균질성비(beam non-uniformity ratio)는 6.0 max.이었다.

3. 정량적 감각평가

정량적 감각평가로 촉각역치(tactile detection threshold), 압통각 역치(pressure pain threshold), 전기적 통각역치(electrical pain threshold)를 측정하였다. 대상자들을 측정 시작 전 충분히 안정을 시킨 후 치료 전 30분과 치료 후 30분에 촉각역치, 압통각 역치, 전기적 통각역치 순으로 실시하였다. 측정부위는 lidocaine이나 초음파를 직접 적용한 부위로 초음파 변환기의 면적과 일치되게 하였으며, 측정범위 내에서 각 측정항목들의 측정부위가 중복되는 것을 피하였다. 촉각역치는 von Frey hair(Gorge Medical, WEST-hand[™] system, USA)를 이용하여 최소한의 촉각을 인지할 수 있는 가

장 낮은 강도를 측정하였다. 압통각 역치는 압통계(Somedic, Algometer, Sweden)로 압박을 가하여 통각을 느끼는 압력 강도를 측정하였다. 전기적 통각역치를 측정하기 위해 전기자극기(Enraf- Nonius, Myomed 932, Netherlands)를 이용하였으며, 맥동빈도는 1 pps, 맥동기간이 1.0 ms인 맥동전류를 사용하였다. 통각역치는 강도를 0.1 mA씩 단계적으로 증가시키면서 통증을 느끼는 지점의 전류량으로 결정하였다.

4. 감각신경전도속도 측정

감각신경전도속도를 측정하기 위하여 근전도기(Cadwell, 6200A, USA)와 일회용 자가-접착식 전극을 사용하였으며, 근전도 조건은 sweep는 2 ms/div., gain은 20 μ V로 설정하였다. 먼저 피부 저항을 최소화하기 위해 잘 닦아 낸 후 기록전극과 참고전극을 모지의 배측부에 부착시키고 접지전극은 전완부에 배치하였다. 전기자극기로 기록전극으로부터 14 cm 떨어진 요골의 경상돌기 상부에서 표재요골신경을 자극하여 감각신경 활동전위를 기록하였다. 3회 반복 측정하여 얻어진 원위 잠복시와 진폭의 평균을 측정값으로 선택하였다.

5. 통계방법

통계학적 분석은 윈도우즈용 SPSS 10.0 프로그램을 사용하였으며 실험군의 치료 전·후의 차이를 알아보기 위하여 윌콕슨 부호 순위검정(Wilcoxon signed rank test)을 실시하였고, 치료 전·후 변화량의 실험

군 간 차이를 알아보기 위하여 맨휘트니 검정(Mann-Whitney U test)을 실시하였다.

IV. 결 과

1. 감각역치 및 신경전도속도의 변화

치료 전·후의 측정으로 약물도포군과 음파영동군 모두에서 표재 감각역치인 촉각역치와 표재 통각역치인 전기적 통각역치의 변화는 유의한 차이가 있었으나($p < 0.05$) (Table 1, 2), 심부 감각역치인 압통각 역치와 감각신경활동전위의 원위 잠복시와 진폭의 변화는 유의한 차이가 없었다.

Table 1. Change of tactile threshold after treatment(unit : g)

	Pre	Post
I	0.11±0.07	0.80±0.93*
II	0.14±0.07	1.43±1.54*

All data are mean±SD

* ; $p < 0.05$

I ; lidocaine gel without ultrasound

II ; lidocaine gel with ultrasound

Table 2. Change of electrical pain threshold after treatment

	Pre	Post
I	6.87±2.33	8.49±2.79*
II	3.60±0.25	7.96±0.57*

All data are mean±SD

* ; $p < 0.05$

I ; lidocaine gel without ultrasound

II ; lidocaine gel with ultrasound

2. 감각역치 및 신경전도속도 변화량의 군 간 비교

정량적 감각평가와 감각신경전도속도의 군 간 비교에서 표재 통각역치인 전기적 통각역치의 변화가 유의한 차이를 나타내었다 ($p < 0.05$). 표재 감각역치인 촉각역치에서는 약물도포군(I 군)에 비하여 음파영동군(II 군)이 증가되었으나 군 간에 유의한 차이는 없었으며, 심부각 역치인 압통각 역치와 감각신경의 원위잠복시 및 진폭의 변화에서도 군 간의 차이가 없었다(Figure 1).

V. 고 찰

국소마취제 중 lidocaine은 다른 국소마취제에 비하여 독성이 약해 안정성이 높으며, 표면마취 효과가 월등한 것으로 알려져 있으며, 현재 크림 또는 겔, spray 형태의 경피제제로 개발되어 다양한 피부 질환이나 국소통증 등에 사용되고 있다. 최근 들어 대상포진 후 신경통과 같은 격렬한 통증성 질환에 EMLA(eutetic mixture of local anaesthetics) 크림제제(Attal 등, 1999)나 lidocaine patch(Galer 등, 1999) 등과 같은 다양한 경피제제를 이용한 연구 결과들이 보고되었다. 그러나 음파영동을 이용한 경피투과도나 표면마취효과에 대한 임상연구

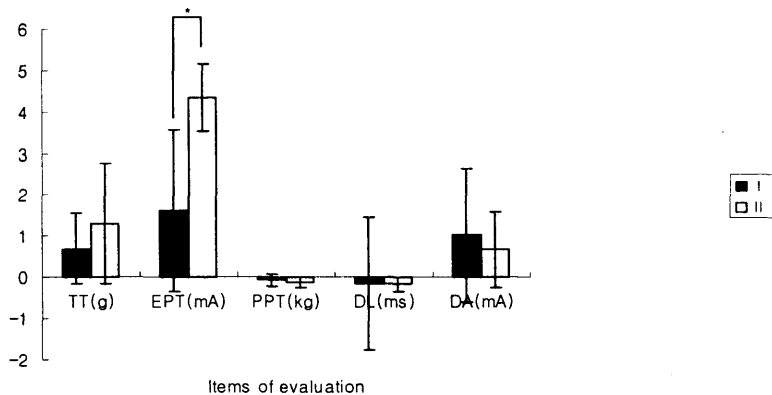


Fig 1. Change of electrical pain threshold(EPT) was significantly different between the groups($p < 0.05$).

- TT ; tactile threshold
- PPT ; pressure pain threshold
- DL ; distal latency of sensory nerve action potential
- DA ; distal amplitude of sensory nerve action potential
- I ; lidocaine gel without ultrasound
- II ; lidocaine gel with ultrasound

들은 매우 미흡한 형편이다.

본 연구에서는 lidocaine gel을 이용한 음파영동이 국소마취에 미치는 효과를 알아보기 위하여 정량적 감각평가와 감각신경전도를 측정하였다. 정량적 감각평가로 감각역치인 촉각역치와 통각역치인 압통각 역치 및 전기적 통각역치를 치료 전·후로 측정 한 결과 표재성 감각역치인 촉각역치와 전기적 통각역치에서는 약물도포군(I군)과 음파영동군(II군) 모두 유의한 차이를 나타내었으나, 심부 감각역치인 압통각 역치에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 따라서 lidocaine gel과 lidocaine gel을 이용한 음파영동이 표면마취에는 효과적이나 심부투과에 의한 압통각 변화에는 큰 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. Lidocaine의 물리적 동인을 이용한 경피투과 촉진방법에 대한 표면마취 효과의 정량적 감각평가로 교류-맥동 이온도입(alternating-pulse iontophoresis)의 경피적 압각역치 변화에 대한 연구(Meyer와 Oddsson, 2003)와 electroporation과 이온도입에 의한 통각역치의 변화에 대한 연구(Wallace 등, 2001) 등에서도 비슷한 결과를 보고하였다.

국소마취제는 대부분이 약 염기로 비이온화형으로 신경내부로 들어가지만, 신경내부에서 이온화된 분자가 일부 형성되면 이들이 Na^+ 통로를 차단하여 활동전위의 유발을 억제하게 된다. 또한 신경섬유는 모든 국소마취제에 감수성을 가지고 있지만, 특히 직경이 작은 통증전달 섬유가 직경이 큰 섬유에 비하여 감수성이 높기 때문에 약물이 통증차단에는 작용하더라도 거치른 촉감과 운동기능은 잔존하게 된다. 따라서

Lidocaine 등 국소마취제를 이용한 말초신경에 대한 전달마취가 간단한 수술을 위한 국소마취나 통증치료에 많이 사용되어 진다. 본 연구에서도 lidocaine gel을 이용한 음파영동이 감각신경의 전도에 미치는 효과를 측정하여 표재성 감각신경에 대한 비-침습성 전달마취의 가능성을 확인하기 위하여 표재성 요골신경에 대한 치료 전·후의 원위 잠복시 및 진폭의 변화를 측정 한 결과 약물도포군(I군)과 음파영동군(II군) 모두 유의한 차이가 없는 것으로 나타나 음파영동에 의한 lidocaine의 경피투과도가 심부에 위치한 신경간(nerve trunk)까지는 미치지 못한 것으로 해석된다. 이온도입을 이용한 lidocaine의 마취효과에 대한 연구에서도 주사, 생검, 주사, 피부의 외과적 처치 등 표재부 침습적 처치에서만 효과가 있는 것으로 보고되었다(Greenbaum, 2001; Galinkin 등, 2002; Zempsky와 Parkinson, 2003 a; Zempsky와 Parkinson, 2003 b).

실험군 간의 비교에서 전기적 통각역치는 치료 전·후의 변화가 유의한 차이를 나타내어 표재성 통각역치의 변화는 음파영동군(II군)이 lidocaine gel만 도포한 약물도포군(I군)보다 효과적인 것으로 나타났다. Tachibana와 Tachibana(1993)도 2% aqueous lidocaine에 무모 흰쥐의 하지를 침수시켜 음파영동을 한 결과 마취효과가 빠르게 나타났다고 보고하여 본 연구와 마찬가지로 lidocaine의 음파영동이 단순도포에 비하여 경피투과를 촉진시키는 것으로 나타났다. 또한 국소마취제 종류에 따른 경피투과 효과를 확인하기 위하여 0.25 W/cm² SATAi의 저용량으로 음파영동을 적용한 결

과 전기적 감각인지역치(electrical sensory perception threshold)에는 변화가 없었다고 하여 적용용량이 매우 중요한 변수임을 제시하였는데(Williams, 1990), 일반적으로 초음파의 기계적 에너지의 크기가 경피투과에 영향을 주는 것으로 알려져 있다(Nyborg, 1982, Mitragotri, 1995).

연구결과에서 표재성 감각역치인 촉각역치와 전기적 통각역치에서 치료 전·후 유의한 차이를 나타냈으며, 특히 전기적 통각역치는 lidocaine gel을 이용한 음파영동이 단순한 도포방법에 비하여 유의하게 증가되었다. 따라서 lidocaine gel을 이용한 음파영동이 표면마취와 표재성 통증조절에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

VI. 결 론

정상성인을 대상으로 lidocaine gel의 단순 도포와 lidocaine gel을 이용한 음파영동이 국소마취에 미치는 효과를 알아보기 위해 정량적 감각평가와 신경전도속도를 측정 한 결과에서 lidocaine gel을 이용한 음파영동 경피투과 방법이 단순 도포방법에 비하여 표재성 감각역치인 촉각역치와 전기적 통각역치를 유의하게 상승시키는 것으로 나타나 임상적으로 대상포진 후 신경통과 같은 표재성 국소통증질환에 적용하면 표면마취 및 진통효과가 매우 탁월할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 용철순, 이종달, 최한곤 : 경피흡수에 영향을 미치는 인자. 한국피부장벽학회지. 2(1);266-285, 2000.
- Attal N, Brasseur L, Chauvin M, et al : Effects of single and repeated applications of a eutectic mixture of local anaesthetics(EMLA) cream on spontaneous and evoked pain in post-herpetic neuralgia. Pain. 81(1-2); 203-209, 1999.
- Franklin ME, Smith ST, Chenier TC, et al. : Effect of phonophoresis with dexamethasone on adrenal function. JOSPT. 22(3);103-107, 1995.
- Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, et al. : Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. Pain. 80(3);533-538, 1999.
- Galinkin JL, Rose JB, Harris K, et al : Lidocaine iontophoresis versus eutectic mixture of local anesthetics(EMLA) for IV placement in children. Anesth Analg. 94(6);1484-8, 2002.
- Greenbaum SS : Iontophoresis as a tool for anesthesia in dermatologic surgery: an overview. Dermatol Surg. 27(12);1027-30, 2001.
- Guy R : Advanced Drug Delivery Reviews. Theme Issue: Iontophoresis.

- Elsevier Science. 1992.
- Marianna F : Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. *PSTT*. 3(12);417-425, 2000.
- Meyer PF, Oddsson LI : Alternating-pulse iontophoresis for targeted cutaneous anesthesia. *J Neurosci Methods*. 125(1-2);209-214, 2003.
- Mitragotri S : Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science*. 269;850-853, 1995.
- Nyborg WL : Ultrasonic microstreaming and relayed phenomena. *Br. J. Cancer*. 45(5);156-160, 1982.
- Riviere JE, Heit MC : Electrically- assisted transdermal drug delivery. *Pharm. Res*. 14;687-697, 1997.
- Tachibana K, Tachibana S : Use of ultrasound to enhance the local anesthetic effect of topically applied aqueous lidocaine. *Anesthesiology*. 78(6);1091-6, 1993.
- Wallace MS, Ridgeway B, Jun E, Schulteis G, Rabussay D, Zhang L : Topical delivery of lidocaine in healthy volunteers by electroporation, electroincorporation, or iontophoresis: an evaluation of skin anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 26(3); 229-238, 2001.
- Williams AR : Phonophoresis: an in vivo evaluation using three topical anaesthetic preparations. *Ultrasonics*. 28(3);137-41, 1990.
- Zempsky WT, Parkinson TM : Lidocaine iontophoresis for local anesthesia before shave biopsy. *Dermatol Surg*. 29(6);627-30, 2003 a.
- Zempsky WT, Parkinson TM : Lidocaine iontophoresis for topical anesthesia before dermatologic procedures in children: a randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 20(4);364-8, 2003 b.