

국소마취제의 작용

동아대학교 의과대학 마취과교실

진 영 준

Mechanism of Action of Local Anesthetics

Young Jhoon Chin, M.D.

Department of Anesthesiology, Dong A University College of Medicine, Busan, Korea

국소마취제의 구조

대부분의 국소마취제는 amine 화합물로서 크게 aminoester와 aminoamide로 나누며, 이의 일반적 구조는 그림 1과 같다.

국소마취제의 일반적인 구조는 세부분인 ① 방향산 군(aromatic group, 지방친화성, cycle, carboxy acid, 음극성, aminoester때는 benzene ring,

aminoamide때는 aniline ring), ② 중간연쇄(intermediate alkyl chain, aliphatic chain, ester 결합일 때를 aminoester, amide결합일 때를 aminoamide로 분류. Isoteric, 선회축, 6-9Å의 거리), ③ 아미노군(amino group, 친수성, 양극성)으로 나뉜다.

국소마취제의 화학 구조와 작용과의 관계

국소마취제의 발현에는 신경주위로 이동해야 하며 (수용성이 중요), 다음 신경세포막내로 침투(nonionized, base form이 중요), 신경섬유세포내로 분포 (수용성이 중요)한 뒤, 신경세포 구조와 고정(cationic form과 이온통로의 수용체와의 친화력이 중요)되어야 한다¹⁻³⁾.

국소마취제는 3가 아민 구조로 수용성이 적어서 흔히 염산과 결합시켜 수용성의 염산염으로 존재하며, 용액에서는 양성을 띤 4가 아민과 염소이온으로 해리 되고, 이러한 charged quaternary amine과 uncharged tertiary amine의 비율은 그 국마제의 pKa(해리 상수, ionized form과 unionized form 이 동량으로 존재할 때의 pH)와 조직의 pH에 의해 결정된다.

즉 이온화가 낮은 화합물이 용액으로 존재할 때 ionized form의 농도의 비율은 일정하므로(Mass action law),

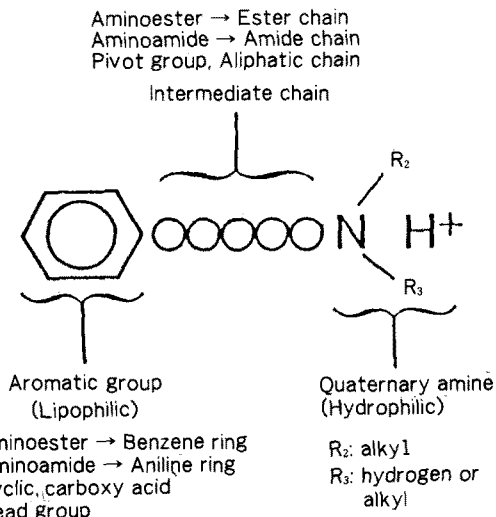


그림 1. 국소마취제의 일반적 구조 및 성질.

말초신경의 해부학 및 생리학

뉴런에서 생성된 전기적 신호를 전달하는 목적을 가진 말초신경세포는 흥분성을 가지며 자극을 받았을 때 일시적 물리화학적 변화가 휴식기막전위(resting membrane potential)를 변화시켜 신경전도를 일으킨다. 이러한 과정을 통해 활동전위(action potential)가 축삭초를 통해 신경종말까지 전달되고 여기서 신경전달물질(neurotransmitter)이 배출되고 연속된 neuron 혹은 골격근같은 효과기세포(effect cell)에 흥분을 일으킨다.

축삭초의 전형적 구조는 그림 3과 같이 2층의 인지질, 구상의 단백질(globular protein)과 탄수화물로 구성되며(phospholipid bilayer), 이것은 액상구조(fluid structure) 혹은 역동적 모자이크 구조(dynamic mosaic structure)로 알려져 있다.

이들의 분자배열은 구조적으로 ① 두부군(head

group)은 극성을 가지고 친수성으로 세포질까지 돌출되어 있고 ② 꼬리군(tail group)은 극성이 없고 혐수성으로 막의 중앙에 위치한 두 군으로 나누어지며 세포막 외부로 돌출된 부분은 탄수화물과 결합되어 있다.

축삭초에는 전압에 민감한 Na^+ 이온통로와 Ca^{++} 이온통로가 있으며, 특히 휴식기 상태(closed or resting), 개방상태(open) 및 불활성화상태(inactivated)의 3가지 상태로 존재하는 Na^+ 이온통로가 중요하다(그림 4).

1) 안정기의 신경세포막은 Na^+ 보다 K^+ 이 쉽게 투과되어 세포막 안팎은 세포내액의 K^+ 이온과 세포외액의 Na^+ 이온의 농도차이가 생긴다. 따라서 -70 mV 정도의 전위차가 존재하며 내부는 음극, 외부는 양극으로 분극(polarization)되어 있다.

2) 뉴런으로부터 전기자극이 충분하여 전위차가 역치(initial threshold potential)인 -55 mV 가 되면, 전압에 민감한 휴식기상태의 이온통로에 변화가

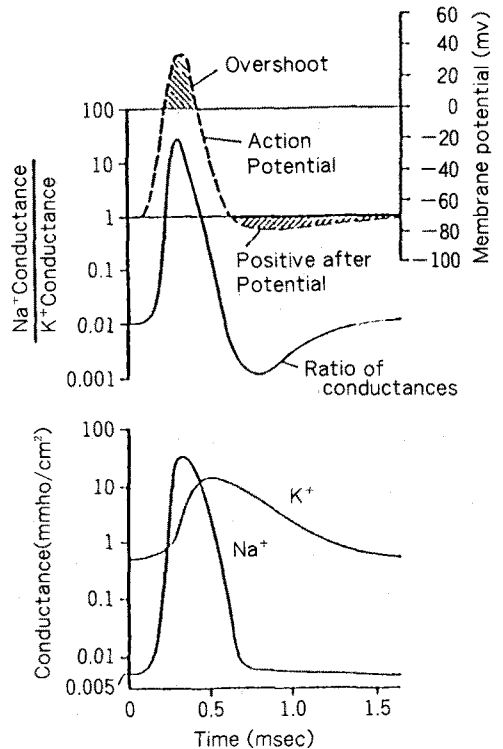
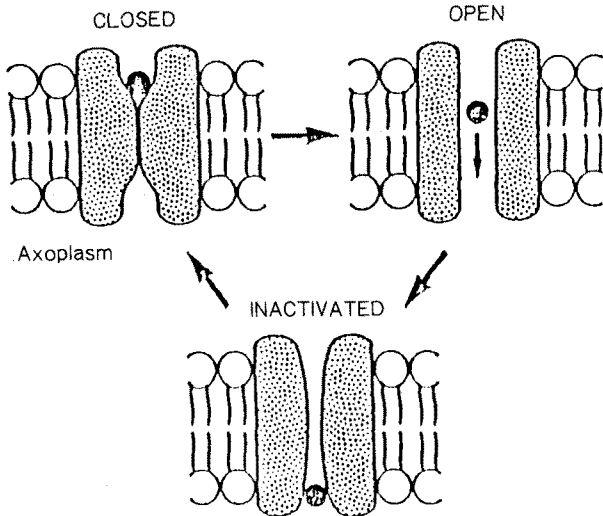


그림 4. Na^+ 이온통로의 3가지 형태 및 이온투과에 따른 활동전위.

생겨 Na^+ 이온이 세포내로 이동하게 된다. 이로 인해 막전위(membrane potential)는 내부가 양극, 외부가 음극으로 탈분극(depolarization)되며, 활동전위가 생기고 인접 세포에 전기적 자극을 전도한다(all or none phenomenon).

3) 그 뒤 voltage dependant mechanism과 time dependant mechanism에 의해, 다시 Na^+ 이온의 투과성이 감소되고 원래의 휴식기 막전위(resting membrane potential)에 도달하기 전까지는 다시 통로가 열리지 않는다.

4) 이러한 이온투과는 막전위를 변화시켜 활동전위를 생성하며, 활동전위 생성초기에 Na^+ 이온통로는 닫히며, K^+ 이온 통로는 열려 K^+ 이온의 투과성이 증가하여 일시적 과분극(hyperpolarization, positive after potential)뒤에 휴식기로 돌아간다(그림 4).

5) 신경섬유의 직경이 굵을수록 전도속도는 빠르며, 절연체인 수초가 있는 유수신경섬유는 수초가 없는 Ranvier결절 부위에서만 이온이동이 있으며 활동전위도 이 부위에서만 생성되고 흥분파(impulse)는 결절(node)에서 결절로 도약전도(saltatory conduction)되어 전도속도가 동일직경의 무수신경섬유보다 5~7배 빠르다⁴⁾.

국소마취제의 작용기전

국마제는 신경세포막을 통한 K^+ 이온, Ca^{++} 이온, Na^+ 이온의 이동을 변화시킨다. 그중 Na^+ 이온통로에 대한 작용이 현저하여, 신경전도를 억제하고 이온농도차와 휴식기의 막전위에는 변화를 일으키지 않으며, 신경자극에 대한 Na^+ 이온의 투과성 증가를 억제하는 데⁵⁾, 다음의 4가지 설이 있다.

1) 칼슘 조절설(calcium mediation theory)

국마제의 free base형이 그 수용체부위(receptor site)로부터 Na^+ 이온의 투과성을 조절하는 Ca^{++} 이온을 이탈시켜 축적을 방지하여 재분극(repolarization)을 못하게 하고, cation형이 Ca^{++} 배출을 방해한다는 설⁷⁾.

2) 세포막 팽창설(membrane expansion theory)

지방친화성이 있는 국마제가 신경세포막의 지질성분

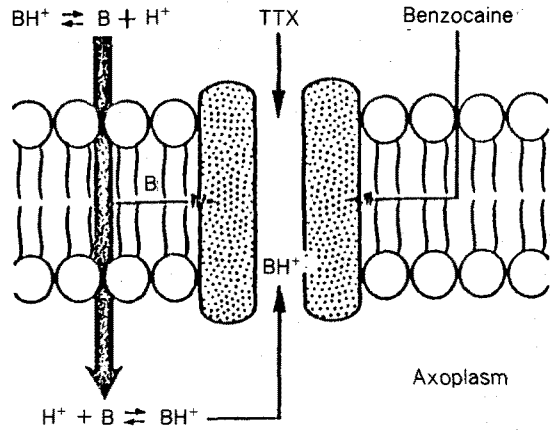


그림 5. 국소마취제 수용체의 위치.

에 확산되어, 세포막의 용적을 확장하고 유동성(fluidity)을 변형시켜 Na^+ 이온의 투과성을 방해한다는 설. 높은 압력때 하전되지 않은(uncharged) 국마제인 benzyl alcohol, benzocaine의 작용은 길항되므로 이 가설이 유력하나, 하전된(charged) 국마제는 고압으로 길항되지 않는다⁸⁾.

3) 표면충전설(surface charge theory)

국마제가 신경세포막의 표면전하(surface charge)를 변형시켜 Na^+ 이온통로를 억제한다는 설로서 ① 기왕에 존재하는 양극을 띤 세포막 외부에 cation형 국마제가 작용하여 과분극시켜, 전달되는 신경자극이 탈분극역치(depolarization threshold)에 도달하지 못하게 하거나, ② 축삭초의 세포막 내부에 cation형 국마제가 작용하여 양전하의 증가로 내부가 재분극(repolarization)을 못하게 되어 Na^+ 이온통로를 재활성화 시키지 않는다는 설. 하전되지 않은 국마제의 작용을 설명 못함⁹⁾.

4) 특수 수용체설(specific receptor theory)

가장 유력한 설로서 국마제가 신경세포막의 특수수용체에 직접 작용하여 활동전위의 생성 및 전도에 필요한 이온침투를 억제한다는 설명으로 이 수용체는 ① Na^+ 이온통로의 내측개구부(interior opening)에 위치하여 하전된 국마제에 특히 친화력이 높고, ② Na^+ 이온통로와 그 것을 둘러싼 지질막의 접촉면에도 존재

하여 하전되지 않은 지방친화성 국마제에 친화력이 높으며, ③ 또한 Na⁺이온통로의 외부에도 있어, 복어중독을 일으키는 tetrodotoxin과 와편모충류(dinoflagellate) 중독의 saxitoxin이 작용하는 부위이다(그림 5)^{10, 11)}.

사용의존성 차단

Na⁺이온통로는 이론적으로 2개의 관문(gate)이 있는 이상성(biphasic) 통로이다.

즉 m-gate는 주요한 보유관문(holding gate)으로서 통로의 내부개구부(internal mouth)에 있으며, h-gate는 통로의 내부에 있는 Na⁺이온투과를 막는 불활성화 관문(inactivation gate)이다. 하나의 활동전위가 통과한 후 많은 Na⁺이온통로는 불활성화 상태로 되며, 다시 재분극이 되어 휴식기 상태가 되지 않으면, 뒤 이온 전압변화에 반응하지 않는다. 즉 국마제는 불활성화 상태의 이온통로에 선택적으로 결합하여 휴식기 상태로 가지 못하게 한다. 지속적인고 짧은 탈분극 때는 Na⁺이온통로가 개방상태이며, 이때 통로 내부에 있는 수용체에 하전되고, 친수성인 국마제가 작용하여 Na⁺이온투과를 억제하여 신경차단이 증가되는 현상이 사용의존성 차단이다. 이 것이 어느 주어진 신경섬유에서 생기는 감별차단(differential block)의 기전이다¹²⁾.

국소마취제의 약동학

1) 용적이동(bulk flow)

신경 인접부위에 주사한 국마제가 신경자체에 도달하는 데는 다음 두가지의 영향에 의한다.

(1) 확산장애물(barriers to diffusion)과 지방조직의 양: 척추마취시 척수신경근(spinal nerve root)은 척수액중에 자유롭게 떠있으므로, 소량의 국마제로도 현저히 차단되나, 상박신경총이나 좌골신경은 근막과 지방조직으로 싸여 있으므로 다량의 국마제가 필요하다.

(2) 국마제의 농도 혹은 총질량(total mass): 확산경사도(diffusion gradient)에 영향을 준다.

2) 확산

이에 영향을 주는 요소는 다음과 같다.

(1) pKa: 모든 국마제의 pKa는 생리적 pH보다 크므로 대부분이 지질용해도가 낮은 이온화된 형태로 되어 있어 확산이 늦다. 산성조직에서는 더욱 이온화된다.

(2) 농도: 국마제는 농도가 높을수록 확산경사도가 커서 차단의 강도가 크며, 지속시간이 길어진다.

(3) 지질용해도: 국마제는 지질용해도가 높을수록 신경세포막 침투가 용이하며, 효력이 크다. 지방조직과 근육은 국마제와 비특이적으로 결합하여 작용의 발현을 늦추며, 저장소로 작용하여 국마제의 지속시간을 연장시킨다.

3) 신경차단의 역동학

다음의 요소들이 복합적으로 임상 신경차단에 적용된다.

(1) 직경에 따른 감별적 감수성: B fiber가 국마제에 가장 감수성이 크며, 다음이 C, A_γ, A_δ fiber 순서이다¹³⁾.

(2) 수초의 유무: 무수신경섬유에서는 신경표면의 3~4 mm가 국마제에 접촉되어야만 전도차단이 생긴다¹³⁾.

(3) 결절간 거리(internodal distance): 유수신경섬유에서는 적어도 3개의 Ranvier결절을 차단해야 하며, 이 거리는 약 5.0 mm 이상이다.

(4) 사용의존성 차단: 감각섬유(sensory fiber)는 체성 운동성 신경보다 빠른 firing fiber이므로 차단이 잘된다.

(5) 신경섬유의 지리적 배열: 상박신경총차단에서 운동섬유는 말초에 위치한 외투섬유(mantle fiber)이며, 감각섬유는 중심에 위치한 중핵섬유(core fiber)이므로 국마제 침투가 말초에 먼저 생겨 운동차단이 먼저 나타난다.

4) 전신흡수

모든 국마제는 결국에는 혈류로 이동되며, 최고혈중농도(C_{max})에는 다음 요소가 영향을 준다.

(1) 국마제의 총 용량: 국마제의 총 용량과 혈중농도는 거의 비례하나 주사속도와는 관계는 적다.

(2) 주사부위: 혈관내 흡수의 가장 중요한 요소로 늑간신경차단(8~9분) > 경부차단(10분) > 근육(12분) > 미추차단(15분) > 경막외차단(15분) > 상박

신경총차단(25분) > 좌골, 대퇴신경차단(25분) > 척추마취(30분) > 피하의 순서로 흡수되고 팔호안은 Cmax되는 시간이다. 경막외강은 지주막하강보다 혈관분포 상태는 많으나 지방질과 조직에 비특이적 결합으로 Cmax는 비슷하다.

(3) 국마제의 물리화학적 성질: 혈관확장을 일으키는 정도와 지질용해도에 따라 혈관흡수에 영향을 준다. 예로 bupivacaine, etidocaine은 lidocaine, mepivacaine보다 현저히 혈관확장을 일으키나, 경막외 마취에는 국소조직과 결합이 많아 Cmax는 lidocaine의 절반이다.

(4) 혈관수축제의 첨가: 작용 시간이 짧은 국마제의 Cmax 감소에 중요하며, etidocaine과 bupivacaine 등의 작용시간이 긴 국마제는 혈관수축제의 유무보다 국소조직과의 결합이 중요하다.

(5) 신체적, 병리생리학적 요소: 성인에서 체중과 Cmax는 무관하나 순환혈액량 감소때는 심박출량 감소로 lidocaine의 전신흡수가 감소된다¹⁴⁾.

5) 분포와 배설

다음 요소들이 영향을 준다.

(1) 단백질 결합: 단백질 결합이 많을수록 작용기간이 연장되고, 적을수록 free drug량이 많아 현저한 약리작용을 나타낸다. Amide계 국마제는 α₁ acid glycoprotein에 주로 결합되며 암환자에서는 이 현상이 크고 신생아에서는 작다. 또한 국마제의 농도가 높을수록 단백질 결합이 많으며, 개체의 단백질결합량은 일정하므로 이 것이 포화되면 독성의 가능성은 증가된다. 단백질과 결합되는 순서는 bupivacaine > etidocaine > mepivacaine > lidocaine > prilocaine이다.

(2) 청소율(clearance)과 대사: Aminoamide계는 주로 간장에서 oxidative dealkylation에 의해 대사되며, 청소율은 간장추출률이 커서 간장혈류량에 따른다. 간에서 대사되는 속도는 prilocaine > etidocaine > lidocaine > mepivacaine > bupivacaine의 순서이다. Aminoester계는 주로 혈장 및 간장의 cholinesterase에 의해 가수분해된다. 가수분해되는 속도는 chloroprocaine > procaine > tetracaine의 순서이다¹⁵⁾.

(3) 흡수된 국마제의 생리적 영향: 마취높이가 유두

부(T4) 이상되는 고위척추 및 경막외마취에는 간장혈류량에 변화를 일으키며, lidocaine, bupivacaine의 정맥주사는 내장혈관저항을 감소시키고 간장혈류량을 증가시킨다. 또한 태반혈관수축과 자궁근육수축을 자극한다¹⁶⁾.

(4) 신체적, 병태생리학적 요소: 심박출량 감소때 분포용적(volume of distribution) 감소 및 간장혈류량 감소로 인한 혈장청소율 저하가 있다. 즉 울혈성 심부전때 lidocaine점적은 적은 양에서도 중독용량에 도달한다. 간장질환때 모든 국마제의 혈장청소율이 감소되고 halothane, cimetidine, propranolol은 복합기능 산화효소 억제 및 간장혈류량을 감소시킨다¹⁷⁾.

Cholinesterase 활동도 신생아, 임신, 쇠약환자에서는 변화가 있다. 노인에서는 분포용적, 단백질결합, 청소율 등의 저하로 국마제의 혈중농도는 높아진다. 신생아는 소실반감기가 2~3배 증가되며, 8세경에 정상 성인수준에 도달한다. 산증(acidosis)때는 단백질결합이 감소되어 free fraction이 증가하며 국마제의 전신반응 빈도가 높다.

참 고 문 헌

- 1) Collins VJ. *Principles of anesthesiology*. 3rd ed, Philadelphia: Lea & Febiger 1993; 1208.
- 2) Hille B, Courtney K, Dum R. *Rate and site of action of local anesthetics in myelinated nerve fibers*. *Progress in Anesthesiology*. Vol 1, New York: Raven Press 1975; 13.
- 3) Ritchie JM. *Mechanism of action of local anesthetic agents and biotoxins*. *Br J Anaesth* 1975; 47: 191.
- 4) Tasaki I. *Conduction of nerve impulse*. *Handbook of physiology*. Washington D.C.: American Physiology Society 1959; Chapter 3-1.
- 5) Butterworth JF, Strichartz GR. *Molecular mechanisms of local anesthesia: A review*. *Anesthe-siology* 1990; 72: 711.
- 6) Strichartz GR, Ritchie JM. *The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues*. *Local anesthetics*. Berlin: Springer-Verlag. 1987; 21.
- 7) Strichartz GR. *Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics*. *Anesthesiology* 1976;

- 45: 421.
- 8) Kendig JJ, Cohen EN. *Pressure antagonism to nerve conduction block by anesthetic agents. Anesthesiology* 1977; 47: 1.
- 9) McLaughlin S. *Local anesthetics and the electrical properties of phospholipid bilayer membranes. Molecular mechanisms of anesthesia. Progress in Anesthesiology. Vol 1. New York: Raven Press 1975; 193.*
- 10) Yeh JZ. *Blockage of sodium channels by electroisomers of local anesthetics. Molecular mechanisms of Anesthesia. Progress in Anesthesiology, Vol 2. New York: Raven Press 1980; 35.*
- 11) Schneider M, Datta S, Strichartz GR. *A preferential inhibition of impulses in C-fibers of the rabbit vagus nerve by veratridine, an activator of sodium channels. Anesthesiology* 1991; 74: 240.
- 12) Schwartz W, Palade PT, Hille B. *Local anesthetics, Effects of pH on use-dependent block of sodium channels in frog muscle. Biophys* 1977; 20: 343.
- 13) de Jong RH, Wagman IH. *Physiologic mechanisms of peripheral nerve block by local anesthesia. Anesthesiology* 1963; 24: 684.
- 14) Morikawa KI, Bonica JJ, Tucker GT et al. *Effect of acute hypovolemia on lignocaine absorption and cardiovascular response following epidural block in dogs. Br J Anaesth* 1974; 46: 631.
- 15) Boyes RN. *A review of metabolism of amide local anesthetic agents. Br J Anaesth.* 1975; 47: 225.
- 16) Gibbs CP, Noel SC. *Response of arterial segments from gravid human uterus to multiple concentrations of lignocaine. Br J Anaesth* 1977; 49: 409.
- 17) Mather LE, Runciman WB, Carapetis RJ, et al. *Hepatic and renal clearance of lidocaine in conscious and anesthetized sheep. Anesth Analg* 1986; 65: 943.