

## 2-chloroprocaine에 의한 쥐좌골신경 차단시 발생한 급성내성에 대한 Dextromethorphan의 영향

원광대학교 의과대학 마취과학교실 및 통증치료실

박 명 수 · 이 강 창 · 김 태 요

=Abstract=

### Effects of Dextromethorphan on the Development of Tachyphylaxis to Sciatic Nerve Blockade Induced by 2-Chloroprocaine in the Rat

Myong-Su Park, M.D., Kang-Chang Lee, M.D. and Tai-Yo Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Pain clinic, School of Medicine, Iksan, Korea

Tachyphylaxis to local anesthetics has shown to be promote longer interanalgesic intervals between injections. Previous study demonstrated thermal hyperalgesia accelerates development of tachyphylaxis to sciatic nerve blockade in rats, while MK-801 prevents development of tachyphylaxis. Dextromethorphan is one of NMDA receptor antagonist similar to MK-801. A hypothesis that dextromethorphan would prevent the development of tachyphylaxis was tested in this study.

A catheter was surgically implanted along the sciatic nerve a in rat. After recovery from surgery, the animal received repeated injections of 3% 2-chloroprocaine followed by motor block testing with or without hot-plate testing at 56°C. In other experiments, dextromethorphan was administered by intraperitoneal injection prior to an injection of local anesthetic through the implanted catheter. Sensory and motor testing was then carried out.

Rats injected with 2-chloroprocaine and subjected to hot-plate testing, developed tachyphylaxis to motor and sensory blockade. However, animals pretreated with dextromethorphan did not develop tachyphylaxis over series of three injections.

Dextromethorphan seems to prevent development of tachyphylaxis to sciatic nerve blockade in this rat model. Dextromethorphan, one of N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist, can be applied to prolong the effect of local anesthetic.

**Key Words:** Tachyphylaxis, Local anesthetic, Dextromethorphan, NMDA receptor

### 서 론

국소 마취제에 대한 급성 내성(tachyphylaxis)은 25년 전부터 여러 임상상에 의해서 보고되어 왔다. 국

소침윤이나 척추 마취<sup>1)</sup>, 미추 마취<sup>2)</sup> 그리고 경막외 마취<sup>3-5)</sup>를 반복했을 때 차단된 피부 분절 수와 차단기간의 감소가 있음을 알았다. Bromage<sup>6)</sup>는 동일한 용량의 lidocaine을 경막외강내 반복 주입시 차단된 피부 분절과 차단기간이 감소되는 급성 내성의 발생이

interanalgesic interval에 달려 있음을 발견하였다.

즉 10분 이하의 간격으로 국소 마취제가 주입되면 급성 내성이 일어나지 않으나 10분 이상 환자가 통증에 노출되면 급성 내성이 일어난다고 하였다. 동물 실험 결과 급성 내성은 생체내<sup>6,7)</sup>(in vivo)에서는 나타나지만 시험관내<sup>8)</sup>(in vitro) 말초신경 조직 표본에서는 나타나지 않음이 밝혀졌다.

지금까지 국소마취제에 대한 급성 내성 발생 기전에 대한 가설은 2가지 범주로 생각해 왔다. 첫째가 약동학적(pharmacokinetic)측면으로 국소마취제가 sodium channel에 적게 도달한다는 것과 둘째는 약역학적(pharmacodynamic)측면으로 같은 농도의 국소마취제에 sodium channel이 저항적이게 된다는 가정이다. 이러한 가설에 근거하여 많은 연구와 이론들이 보고되었으나 아직까지 급성 내성에 대한 기전은 분명치가 않다. 그러나 최근 조직 손상과 통증의 기전 그리고 전기 생리학의 발전으로 급만성 통증의 약물적 치료를 개선시킬 수 있는 가능성 때문에 흥미를 주고 있다. 여러 형태의 손상이나 염증이 척수 후각 뉴런의 흥분성을 증가시키고 척수 후각에 있는 일차 감각 신경원으로부터 분비된 흥분성 신경 전달 물질의 역할이 상당히 흥미를 주고 특히 NMDA 수용체에 대한 glutamate의 작용이 wind-up과 통각 과민의 발생에 밀접한 관계가 있다고 생각된다.

Lee<sup>9)</sup>와 동료들은 열성 통각과민이 급성 내성을 촉진시키고 NMDA 길항제인 MK-801이 급성 내성을 억제한다고 보고하였다. Dextromethorphan은 비마약성 진해제로 널리 사용되고 있으며 일종의 NMDA 수용체 길항제이다. 따라서 본 교실에서는 이 dex-tromethorphan이 쥐 좌골신경 차단시 발생한 급성 내성을 억제하는지를 관찰 하고자 하였다.

### 실험 대상 및 방법

#### 1) 실리콘 튜브 거치

체중 350~400 gm의 흰쥐(Sprague-Dawley) 6마리를 대상으로 소아용 마스크를 사용하여 halothane을 흡입시켜 마취를 유도한 후 분당 2L의 산소와 halothane 2~2.5%농도로 마취를 유지하였다. 먼저 양쪽 견갑골 사이와 둔부의 털을 깎은 다음 포타

딘으로 소독후 견갑골 사이 정중선으로 2~3 cm 절개하여 피하에 Quik-cath 정맥주사용 카테테르(Travenol Laboratories, Deerfield, IL)의 양쪽 날개가 들어갈 수 있는 포켓을 만들 수 있도록 절개하였다. 두 번째 절개 장소는 대퇴골의 대전자와 후장골극을 잇는 선의 정중에 직각으로 절개하고 둔근을 박리하여 좌골신경을 발견한 후 충분히 노출시킨 다음 견갑골 사이 절개부에서 16 gauge Tuohy 바늘을 이용하여 터널을 만들어 소독된 내경이 0.030 인치인 실리콘 튜브(Silastic tubing, Dow Corning, Midland, MI)를 거치하였다. 실리콘 튜브 상부(견갑골 사이) 끝에는 Quik-cath 정맥주사용 카테테르를 끼우고 heparin lock cap으로 봉한 다음 피하 포켓 속에 Quik-cath 정맥주사용 카테테르 날개를 넣고 봉합하였고 좌골신경 쪽은 둔근위의 피하 조직을 박리하여 실리콘 튜브를 링으로 만들어 흰쥐가 움직일 때 실리콘 튜브에 긴장이 가지 않도록 한 다음 봉합사로 둔근막에 고정하였다(Fig. 1A). 둔근을 통과한 부위에 봉합사로 다시 한번 고정하였으며 좌골신경에 손상을 주지 않도록 주의하여 좌골신경에 평행하게 실리콘 튜브를 고정하였다(Fig. 1B). 절개 부위 피부를 봉합후 복강내로 0.5 ml의 항생제(cefatrex 회석액)를 주입

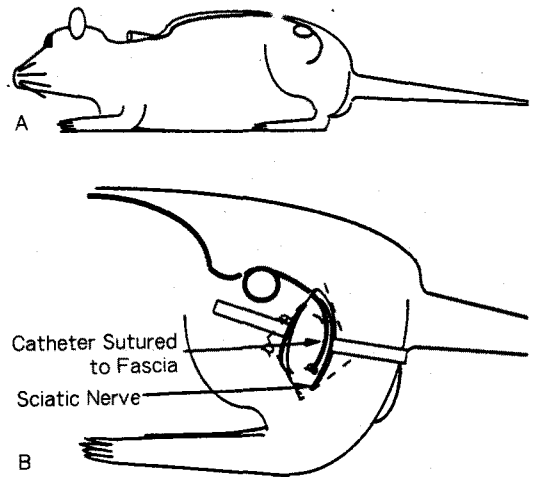


Fig. 1. Placement of the sciatic nerve catheter. (A) Lateral view showing course of tunneled catheter. (B) Muscular pocket. The catheter was anchored parallel to but not touching the sciatic nerve.

하였고 수술후 통증치료를 위하여 acetaminophen (Tylenol drops, 80 mg/0.8 ml) 20 mg/kg를 항문에 주입하였다. 3~4일간 회복기간을 가진 뒤 감각 및 운동 검사를 시행하였다.

**2) 감각 검사(sensory test)**

감각 검사를 실시하기 13시간 전에 dextromethorphan 사용시와 비교하기 위해 생리식염수 2 ml/kg를 복강 내에 주사하고 다음날 검사하기 1시간전에 다시 생리식염수 2 ml/kg를 복강 내로 주사하였다. 열판 테스트는 Master와 동료들이 기술한 방법<sup>10)</sup>을 사용하였다. 균등하게 가열되는 열판(3D, Analgesy Meter, IITC, Life Scientific, Woodland Hills, CA)을 56°C로 맞춘 다음 흰쥐를 뒷다리만 남기고 타월로 뒷통과 뒷다리를 둘러싼 다음 한쪽 뒷다리 발바닥은 열판위에 다른 쪽 발바닥은 실온인 나무판 위에 올려놓은 다음 열판위에 올려놓은 발이 뜨거워서 들어올릴 때까지의 시간을 기록하였다. 측정은 10분 간격으로 반복하였으며 한 번의 측정시에 양쪽 다리를 15초 간격으로 5번씩 번갈아 검사하여 중간 3 기록치를 평균하여 측정치로 하였다. 국소마취제에 의한 운동 및 감각 차단으로 12초 이상 발을 들어올리지 않는 경우는 열판으로부터 발바닥의 손상을 막기 위하여 검사를 마치고 차단 시간은 12초로 기록하였다. 열판 검사는 3%, 2-chloroprocaine(1 ml/kg)주입하

기 10분전의 측정치를 기준치로 하고 주입 직후, 주입 후 10분 간격으로 감각 검사를 실시하여 기준치 수준으로 감각이 돌아올 때까지 검사하였으며, 이와같은 검사를 2시간 간격으로 3회의 검사를 실시하여 차단기간을 비교하였다.

급성내성에 대한 dextromethorphan의 영향을 보기 위해 동일한 쥐에 검사 13시간 전에 생리식염수 대신 dextromethorphan 30 mg/kg(2 ml/kg)를 복강내 주입한 후 같은 방법으로 3일간 검사를 반복 시행하였다.

**3) 운동력 검사(motor strength test)**

열판 감각 검사 실시후 다음 감각 검사 하기전에 운동력 검사를 하였다. 방법은 전기 체중계(Ohaus Florham Park, NJ)위에 흰쥐를 들어올려 발가락부터 발뒤꿈치까지 체중계 바닥에 평평하게 닿도록 할 때 흰쥐가 버티는 힘을 측정하였다. 감각 검사와 같이 측정 횟수는 2-chloroprocaine을 투여하기 전의 측정치를 기준치로 하였고 주입 직후, 주입후 10분 간격으로 측정하여 기준치로 운동 차단이 소실될 때까지 운동력 검사를 시행하였으며 2시간 간격으로 3차례 시행하여 운동력 차단 기간을 비교 관찰 하였다. 그리고 나서 12시간 간격으로 dextromethorphan 30 mg/kg를 복강내 주사한 후 같은 방법으로 운동력 검사를 3일간 실시하였다.

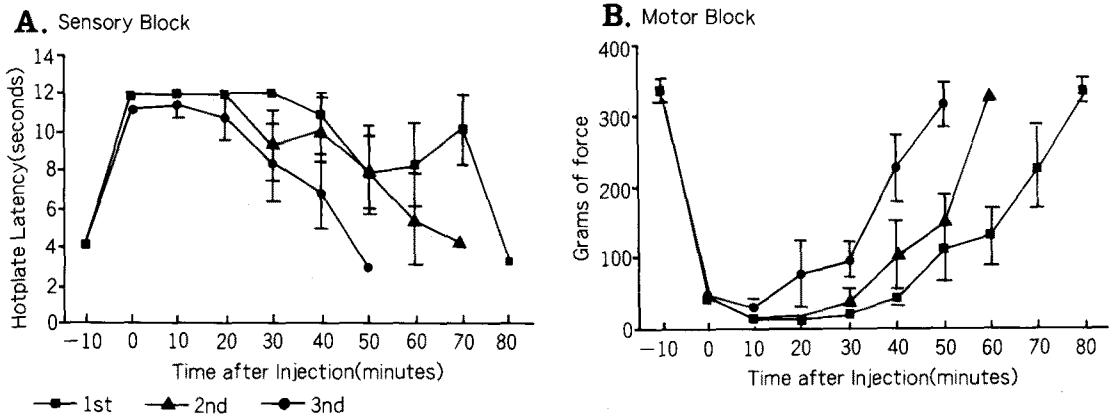
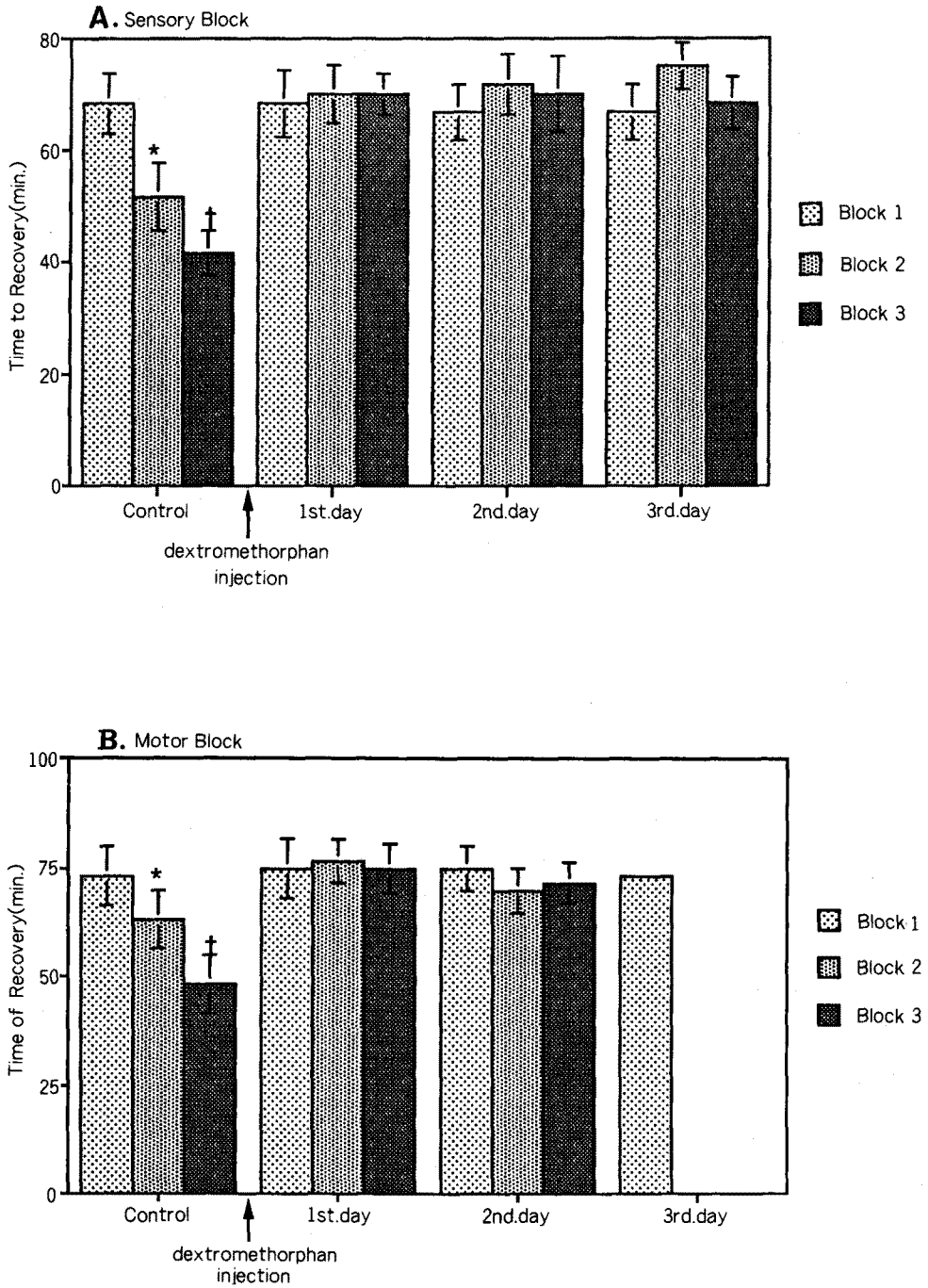


Fig. 2. Time course of sensory and motor block after injections of 3% 2-chloroprocaine with 56°C hot-plate testing.



**Fig. 3.** Duration of sensory and motor block after injection of 2-chloroprocaine with or without intraperitoneal dextromethorphan.

\* $P < 0.05$  as compared with 1st Block, † $P < 0.05$  as compared with 2nd Block.

#### 4) 통계학적 검증

통계 처리는 Student t-test를 사용하였으며,  $p < 0.05$ 를 의의가 있는 것으로 하였다.

### 실 험 성 적

#### 1) 급성 내성의 발생

2-chloroprocaine 1 ml/kg으로 좌골신경을 차단 후 56°C 열판에 10분 간격으로 감각 검사를 받은 흰 쥐는 동일한 방법과 용량에 의한 반복적인 차단 후 동일한 감각 검사를 시행한 결과 감각 차단 기간이 첫 번째 차단에 비해 두 번째 차단에서 의의 있게 감소하였고 두 번째 차단에 비해 세 번째 차단에서 의의 있게 감소하는 급성내성이 발생하였다(Fig. 2A).

운동력 검사에서도 첫 번째 차단에 비해 두 번째 차단에서 의의 있게 감소하였고, 두 번째 차단에 비해 세 번째 차단에서 의의 있게 감소하였다(Fig. 2B).

#### 2) 급성 내성에 대한 dextromethorphan의 효과

Dextromethorphan 30 mg/kg를 12시간 간격으로 복강내 주사하고 동일한 방법으로 1일 3회의 좌골 신경 차단과 감각 및 운동력 검사를 3일간 실시한 결과 감각 차단기간에 의의 있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 3A).

운동력 검사에 의한 운동 차단 기간도 의의있는 차이가 없었다(Fig. 3B).

### 고 찰

본 연구에서 6마리의 흰쥐 모델에 3%, 2-chloroprocaine을 견갑골 사이에 있는 heparin cap을 통하여 좌골신경에 주입하고 56°C 열판에 반복적 감각 테스트와 운동 세기 테스트를 실시하여 점차적으로 국소마취제의 작용 기간의 감소를 보이는 현상 즉 급성 내성이 나타났다. 급성 내성의 발생을 확인한 후 dextromethorphan을 12시간 간격으로 복강 내에 주사후 똑같은 방법으로 열판에 반복적으로 감각 테스트를 실시하고 또 운동 세기 테스트를 실시한 결과 국소마취제의 작용 기간의 감소를 볼 수가 없었다. 즉

급성 내성이 발생하지 않았다. 이는 Lee등<sup>9)</sup>의 연구 결과를 뒷받침하는 결과로 생각된다.

급성 내성이란 어원은 tachyphylaxis라는 그리스어(tachys-swift, and phylax-guard)로부터 유래된 것으로 갑작스런 방어의 발생을 의미한다. 프랑스 생리학자인 Marcel Gley<sup>11)</sup>는 같은 물질의 적은 용량을 미리 주사함으로써 그 추출물의 독작용에 대한 면역 작용을 기술하는데 이 단어를 최초로 사용하였다. 현재에는 어떤 약의 반복 사용에 의하여 발생한 그 약물에 대한 증가된 내성을 의미하는 것으로 사용되고 있다.

국소마취제에 대한 급성 내성의 발생을 의미하는 많은 임상 보고가 있었고 1969년 Bromage<sup>6)</sup> 경막외강으로 반복적으로 국소마취제를 투여한 결과 차단된 피부 분절과 차단된 기간이 감소한다는 것을 보고하였다. 그런데 최초로 투여한 국소마취제의 진통 작용이 없어지는 것과 다시 약물을 재 투여하는 시간의 간격 즉 "interanalgesic interval"이 아주 중요하다고 주장했다. 즉 interanalgesic interval이 10분을 초과하면 급성 내성이 생기고 60분까지는 급성 내성의 발생률이 증가하고 60분 이상부터는 일정하게 된다. 반면 10분 이내에 투여하면 급성 내성이 발생하지 않고 약물의 작용이 증가할 수도 있다고 하였다. 이 이론에 근거하여 본 실험도 2시간 간격으로 시행하여 60분에 가까운 interanalgesic interval을 주고 2번째 차단과 3번째 차단을 실시하였다.

서론에서 언급한바와 같이 국소마취제에 대한 급성 내성 발생 기전에 대한 가정은 약동학적 측면과 약역학적 측면의 두 가지 범주로 가정하여 여러 연구들이 진행되어 왔다. Cohen<sup>12)</sup>과 동료들은 산성인 국소마취제를 반복 투여하여 주위 조직에 수소이온이 많아 산성화되어 이온화된 부분이 많아져서 조직을 쉽게 통과하지 못하여 차단하고자 하는 신경에 도달하는 용량이 줄어들게 되어 작용 기간이 줄어들게 된다고 하였다. 그러나 Baker<sup>13)</sup>와 동료들은 bupivacaine의 작용 기간에 대한 pH의 효과를 연구한 실험에서 400배 다른 수소이온 농도의 차이에도 불구하고 급성 내성의 발생에 아무런 차이가 없었다고 하였다. Mather<sup>14)</sup>는 국소마취제를 오랫동안 경막외 투여시 경막외 혈류의 증가 때문에 국소마취제의 전신 흡수가 증가하므로 작용 기간이 줄어든다고 하였으나 Mogensen등<sup>15)</sup>은 lido-

caine을 반복경막외 투여후 경막외강으로부터 분포와 제거률에 있어서의 변화와 연관이 없다고 하였다. Lipfert 등<sup>16)</sup>은 국소마취제에 대한 급성 내성은 신경 그 자체에 대한 약효능의 감소에 의한 것이 아니라고 하였고, 급성 내성은 격리된 신경조직에서는 나타나지 않았다. 이처럼 약역학적 및 약동학적인 측면의 주장들이 있어 왔으나 아직까지 급성 내성의 발생에 대한 기전은 확실치가 않다.

최근에 조직 손상 후에 말초와 중추신경계의 가소성에 대한 실험적 연구에 의거하여 Bigler 등<sup>17)</sup>은 구심성 신경성 입력의 손상후 증가에 이차적으로 국소마취제의 신경성 차단 효능에 있어서 상대적 감소 때문이라는 가정을 했다. 즉 증가된 구심성 입력이 경막외 차단의 효과를 어느 시점에서 극복할 수 있다는 것이다.

전기 생리와 신경생리학의 발전으로 통증의 기전과 치료에도 괄목할 만한 발전을 가져왔다. 인체 조직이 손상을 받았을 때 손상된 조직에서 분비된 여러 화학 물질에 의해 침해수용기가 자극을 받고 흥분이 되어 그 전기적 임펄스가 척수의 후각에 있는 뉴우론을 감작시켜 조그마한 자극에도 자극치에 비해 과도한 흥분 상태를 보이는 "wind-up" 현상을 보이고 통각 과민 상태가 된다. 이때 중추 뉴우론의 감작은 많은 변화에 의해서 일어나는데 예를 들면 일차 구심성신경 종말에서 흥분성 신경전달 물질의 분비 증가와 시냅스후 뉴우론의 증가된 반응성 등에 의한다. 특히 NMDA수용체에 대한 glutamate의 작용은 통각 과민과 wind-up의 발생에 중요한 연관성을 가진 것으로 생각된다<sup>18,19)</sup>. 쥐의 지주막 하강에 NMDA 수용체 길항제인 MK-801을 주사하여 쥐의 발바닥에 Carageenan을 주사 후 발생한 열성 통각 과민을 막고 좌골신경의 압박에 의한 열성 통각 과민이 반전되었다<sup>20,21)</sup>.

Lee 등<sup>9)</sup>의 연구에서 56°C 열판에 반복적인 감각 테스트에 의해 열성 통각 과민이 발생하였으며 이 통각 과민에 의해서 급성 내성의 발생이 촉진되었고, NMDA 수용체 길항제인 MK-801의 복강내 투여 후에는 열성 통각 과민도 억제되었고 급성 내성도 발생되지 않았다고 보고하였다. Dextromethorphan은 약한 비경쟁적인 NMDA수용체 억제제<sup>22,23)</sup>로 많은 용량에서는 생쥐에서 복강내 NMDA의 주사에 의해 발생한 경련을 억제하였고<sup>23)</sup>, 본 실험에서 실제 임상

에서 널리 사용되는 dextromethorphan의 투여 후에는 2-chloroprocaine의 신경차단시에 발생한 급성 내성의 발생이 차단됨을 확인하였다. 이 연구 결과로 NMDA수용체가 통각 과민과 급성 내성의 억제에 중요한 역할을 한다는 Lee 등<sup>9)</sup>의 연구 결과와 부합되며 앞으로 NMDA수용체 길항제가 척수에 있는 수용체에 작용한 것인지 뇌에 있는 수용체에 작용한 것인지를 밝혀야 할 연구가 더 수행되어야 할 것으로 사료된다.

결론적으로 NMDA길항제의 하나인 dextromethorphan이 흰쥐 좌골신경의 반복 차단시 발생한 급성 내성을 차단하므로 임상적으로 지속적인 신경 차단이 요구되는 상황에서 중요한 역할을 하리라 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Smith SM, Rees VL. Use of prolonged continuous spinal anesthesia to relieve vasospasm in peripheral embolism. *Anesthesiology* 1948; 9: 229.
- 2) Brown WE. Single injection caudal for obstetrical analgesia and use of pontocaine. *Am J Obstet Gyn* 1948; 55: 717.
- 3) Bonica JJ. Clinical investigation of local anesthetics. *Anesthesiology* 1957; 18: 110.
- 4) Bryce SR, Williams EO. Treatment of eclampsia (imminent or actual) by continuous conduction analgesia. *Lancet* 1955; 268: 1241.
- 5) Cox JMR, Spoerel WE. Continuous epidural analgesia-the use of an intermittent injection device. *Canad Med Assoc J* 1964; 11: 72.
- 6) Bromage PR, Pettigrew RT, Crowell DE. Tachyphylaxis in epidural analgesia. I. Augmentation and decay of local anesthesia. *J Clin Pharmacol* 1969; 9: 30-38.
- 7) Bromage PR. *Epidural analgesia*. Philadelphia: WB Saunders 1978; 100-105.
- 8) Birch R. Silicone rubber cuffs cause of nerve compression. *Hand(London)* 1979; 11: 211-212.
- 9) Lee KC, Wilder RT, Smith RL, Berde CB. Thermal hyperalgesia accelerates and MK-801 prevents the development of tachyphylaxis to rat sciatic nerve blockade. *Anesthesiology* 1994; 81(5): 1284-1293.
- 10) Master DB, Berde CB, Dutta SK, Griggs CT,

- Hu D, Kupsky W, Langer R. *Prolonged regional nerve blockade by controlled release of local anesthetic from a biodegradable polymer matrix. Anesthesiology* 1993; 79: 340-346.
- 11) Gley MEE. *The internal secretions. New York, Paul B. Hoeber* 1917; 119.
  - 12) Cohen EN, Levine DA, Colliss JE, Gunther RE. *The role of pH in development of tachyphylaxis to local anesthetic agents. Anesthesiology* 1968; 95: 994-1001.
  - 13) Baker CE, Berry RL, Elston RC. *Effect of pH of bupivacaine on duration of repeated sciatic nerve blocks in the albino rat. Local anesthetics for Neuralgia Study Group. Anesth Analg* 1991; 72: 773-778.
  - 14) Mather LE. *Tachyphylaxis in regional anaesthesia. Can we reconcile clinical observations and laboratory measurements? In: W st HJ, Stanton-Hicks M d'A, eds. New aspects in regional anaesthesia IV. Anaesthesiol Intensive Care Med* 1986; 176: 3-9.
  - 15) Mogensen T, Simonsen L, Scott NB, Henriksen JH, Kehlet H. *Tachyphylaxis associated with repeated epidural injections of lidocaine is not related to changes in distribution or the rate of elimination from the epidural space. Anesth Analg* 1989; 69: 180-184.
  - 16) Lipfert P, Holthusen H, Arndt JO. *Tachyphylaxis to local anesthetics dose not result from reduced drug effectiveness at the nerve itself. Anesthesiology* 1989; 70: 71-75.
  - 17) Bigler D, Lund C, Mogensen T, Hjorts NC, Kehlet H. *Tachyphylaxis during postoperative epidural analgesia-new insights. Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 664-665.
  - 18) Malmberg AB, Yaksh TL. *Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. Science* 1992; 257: 1276-1279.
  - 19) Yamamoto T, Yaksh TL. *Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK801, and NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. Anesthesiology* 1992; 77: 757-763.
  - 20) Yamamoto T, Yaksh TL. *Studies on the spinal interaction of morphine and the NMDA antagonist MK-801 on the hyperesthesia observed in a rat model of sciatic mononeuropathy. Neurosci Lett* 1992; 135: 67-70.
  - 21) Yamamoto T, Yaksh TL. *Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve: Excitatory amino acid antagonists. Pain* 1992; 49: 121-128.
  - 22) Prince DA, Feeser HR. *Dextromethorphan protects against cerebral infarction in a rat model of hypoxia-ischemia. Neurosci Lett* 1988; 85: 291-6.
  - 23) Ferkany JW, Borosky SA, Clissold DB, Pontecorvo MJ. *Dextromethorphan inhibits NMDA-induced convulsions. Eur J Pharmacol* 1988; 151: 151-154.