

치과 국소마취제의 작용기전

(Mode of Action of Local Anesthetics)

강릉대학교 치과대학 구강악안면외과학교실 조교수 박영욱

I. 서론

국소마취제를 이용한 동통차단 방법은 과거보다 현 재 더욱 명확해졌고, 전신마취의 기전보다 국소마취제 의 작용기전이 더 많이 알려져 있다. 근래에 신경전도 (nerve conduction) 기전이 밝혀짐에 따라 몇몇 가설들 이 국소마취제의 작용기전을 가정하였고 이를 뒷받침 하는 증거들도 있지만, 모든 현상을 설명할 수 있는 완 벽한 이론으로 받아들여진 것은 아직 없다. 지금까지 밝혀진 국소마취 약물의 작용기전을 이해하기 위해서 는 유해자극에 의해 유발된 전기적 충격(임펄스)을 전 달하는 특수한 구조를 가지고 있는 신경세포와 말초신 경의 미세해부 및 신경생리를 파악하는 것이 중요하다. 또한 국소마취제의 작용시의 구조 형태 및 이에 따 르는 신경막에서의 국소마취제 분자의 작용을 설명하고 그 결과 나타나는 국소마취 약물의 효과발현, 지속시 간, 흡수에 따르는 마취 상태로부터의 회복 현상들을 이해함으로써 우리가 늘상 사용하는 국소마취제의 임 상적용에 조금이나마 도움을 주고자 한다.

II. 신경세포 및 말초신경의 미세해부

신경세포란 독립된 형태적, 기능적 단위로서 뉴론 (neuron)이라고도 불리우며 세포체, 수상돌기, 축삭돌 기(신경섬유;axon)의 특징적 형태를 가진 구조물로 이 루어져 있다. 신경세포에는 중추신경계에서 말초로 신 경막의 임펄스를 전달하는 원심성 운동 신경세포와 말 초에서 중추신경계로 임펄스를 전달하는 구심성 감각 신경세포가 있는 바 구강 점막에 분포하는 말초 감각 신경세포의 구조는 다음과 같다(그림 1).

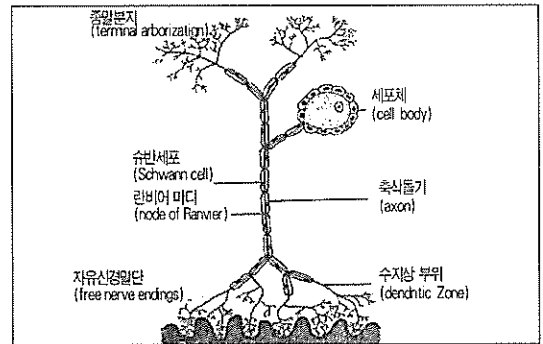


그림 1. 말초 감각 신경세포의 구조

감각 신경세포의 세포체는 축삭돌기에서 떨어져 존 재하며 신경세포 전체의 활성 유지를 위한 대사 기능 을 담당한다. 수상돌기(dendrite)는 가장 원심부에 존 재하여 수상상 자유신경말단(free nerve ending)을 형 성하고 이곳에서 유해자극에 반응하여 임펄스를 유발 한다. 그리고 축삭돌기는 신경세포에만 특징적으로 존 재하는 전선과 같은 구조물로 그 길이가 100~200cm에 이르기도 하며 교양질로 이루어진 축삭형질(axoplasm) 과 이를 감싸고 있는 축삭초(axolemma), 즉 신경막으 로 이루어져 있다. 신경막(nerve membrane)의 두께는 70~80옹스트롬 정도로 외부의 유해자극에 대한 신경 섬유의 전기적 흥분 유발 및 전도과정에 관여한다. 신 경막의 내측에는 비지방층이 있고 중간에 겹으로 극성 이 반대방향을 향하는 지방층이 존재하는데 이 부위에 국소마취제가 작용하게 된다. 그리고 외측에는 다시 비 지방성의 물질이 단층으로 존재한다(그림 2).

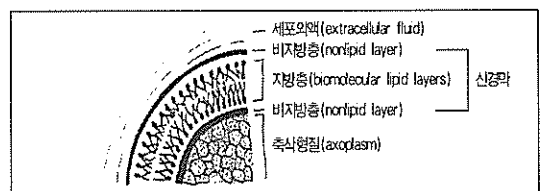


그림 2. 신경막의 미세구조

유수신경섬유(myelinated nerve fiber)의 경우 지방층으로 구성된 마이엘린에 의해 나선형으로 둘러싸여 있어 그 사이에는 신경섬유마디(node of Ranvier)가 존재한다. 각각의 신경섬유를 둘러싸고 있는 섬유성 조직을 신경내막(endoneurium)이라 하고 500~1,000개 정도의 신경섬유가 모여서 이루는 신경다발을 신경(섬유)속(fascicle)이라 하는데 하치조신경의 경우 통상 3~7개의 신경속을 가지고 있다. 말초신경내에서 주변부에 위치하는 신경속을 mantle bundle이라 하며 삼차신경의 경우 전치부보다는 구치부에 주로 분포된다. 이와 구분하여 중심부의 신경속을 core bundle이라 하는데 중추로부터 원거리에 있는 치아들과 연조직에 분포된다. 하치조신경 전달마취시 core bundle에 국소마취제가 확산되어 들어가는 데에는 시간이 걸림으로 마취의 심도 및 발현정도를 확인하기 위해서는 아랫입술의 마취유무를 확인하는 것이 좋은 방법이다. 신경속을 둘러싸는 섬유성 막을 신경주막(perineurium)이라 하며 이 신경주막의 내층을 perilemma라 하는데 이 구조물이 국소마취제가 신경막을 향해 확산되어 들어갈 때 가장 큰 해부학적 장애물로 작용한다. 그리고 말초신경의 바깥쪽을 덮고 있는 결체조직을 신경외막(epineurium)이라 하여 이곳의 혈관을 통해 말초신경 자체의 영양공급이 이루어진다. 신경외막초(epineural sheath)란 신경외막의 바깥쪽을 둘러싸는 결체조직을 말한다(그림 3).

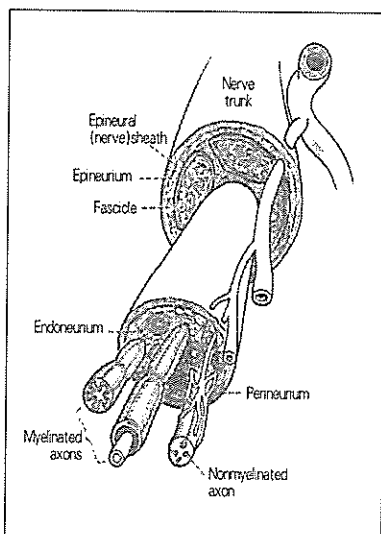


그림 3. 신경간의 단면 미세구조

III. 임펄스의 유발과 전도

임펄스란 유해자극에 대한 신경의 기능에 의하여 자유신경말단 부위에서 형성되어 전기적 활동 전위(electrical action potential)를 가진 채로 신체내에서 전도되는 자극의 전달 형태이다. 임펄스는 일단 형성되면 신경을 따라 전도되는 도중에는 그 크기(amplitude)나 형태(shape)가 일정하다는 특징을 가지고 있다. 임펄스가 유발되는 과정을 살펴보면 신경막은 휴지기 상태에서 외측의 Na^+ 과 내측의 K^+ 이 $-60 \sim -90mV$ 의 음성 전위차를 가지고 균형을 이루고 있는데 이를 휴지기 전위(resting potential)라 한다. 충분한 강도의 유해자극이 신경에 전달되면 신경막을 통한 Na^+ 의 투과성이 증가되어 세포막이 활성화된다. 즉 Na^+ 통로가 넓어지고, Ca^{2+} 이동의 결과 Na^+ 투과성이 변화하며, 세포 외로의 K^+ 이동에 의해 세포내로의 Na^+ 확산이 더욱 증가됨으로써, 임펄스를 유발하기 위한 최소의 음성 세포막 투과전위차인 역치 전위(threshold potential)에 이르게 되고, 탈분극(depolarization)이 더욱 진행되어 활성 전위차(action potential)가 극도에 이르게 되면 신경의 전위차는 휴지기에 비해 역전되어 $40mV$ 의 양성 전위차에 도달한다. 탈분극에 뒤이어 Na^+ 투과성이 감소하고 K^+ 투과성이 회복되면 본래의 전기화학적 평형과 휴지기 전위가 회복되는 과정을 재분극(repolarization)이라 한다. 이 시기가 휴지기 상태와 다른 것은 세포내의 과도한 Na^+ 을 농도경사에 역행하여 능동적으로 이동시키기 위해 ATP를 에너지원으로 한 Na 펌프가 작동한다는 점이다(그림 4, 5).

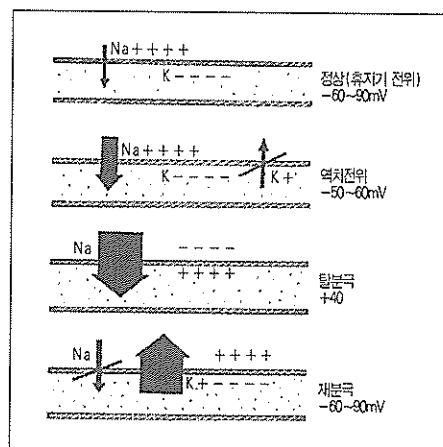


그림 4. 신경전도 시기에 따른 신경막에서의 전위 변화

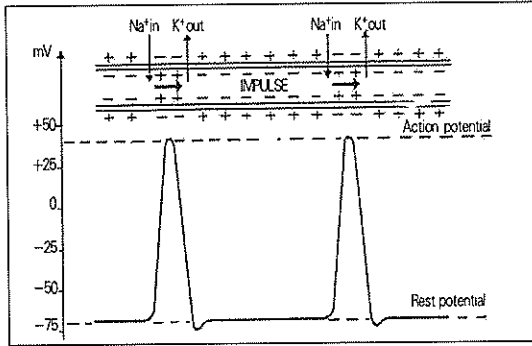


그림 5. 신경섬유 자극 전도에서 보이는 극성(polarity)과 전위(potential)

이와같이 유발된 임펄스는 다음과 같은 기전에 의해 전도된다. 즉 유해자극에 의해 전기화학적 평형상태가 변화된 일정 신경막 부위에서 국소적으로 새로운 전류가 생산되며, 이 전류는 탈분극된 부위와 휴지기 상태에 있는 인접 부위 사이로 흐른다. 이 국소 전류는 양극에서 음극으로 흐르면서 신경막을 따라 수 밀리미터 진행한다. 결과적으로 인접 신경막 내측은 음극성이 감소하고, 외측은 양극성이 감소하여 역치 전위에 도달함으로써 탈분극이 야기되고, 그 다음 인접 부위에 대해 같은 변화를 야기시킨다. 탈분극되는 전류는 신경이 반응할 수 없는 시간인 불응기 상태동안 이전 부위를 다시 흥분시킬 수 없으므로 역으로 흐르지 못하고, 단정한 방향으로만 이동하게 된다. 이후의 임펄스 확산(spread)과정은 무수신경섬유(unmyelinated nerve fiber)에서는 천천히 한 쪽으로 진행되나 유수신경섬유에서는 란비에 결절 사이로 뛰듯이 도약전도(saltatory conduction) 됨으로 무수신경섬유의 경우보다 전기 에너지가 훨씬 더 많이, 더 빨리 전달된다(그림 6). 따라서 유수신경의 경우 임상적으로 충분한 마취효과를 얻기 위해서는 적어도 연속된 2~3개의 란비에 결절(8~10mm)들에 국소마취제가 작용해야 한다.

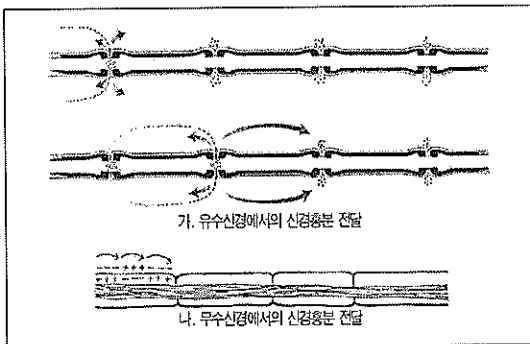


그림 6. 유수신경섬유와 무수신경섬유에서의 임펄스 확산

IV. 국소마취제의 작용기전

국소마취제는 기본적으로 임펄스의 전도과정을 차단함으로써 개체가 동통을 느끼지 않게 하는 작용을 한다(그림 7).

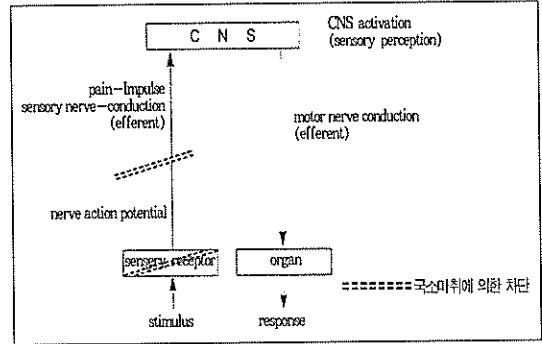


그림 7. 동통전달 과정에서의 국소마취제의 작용

즉 국소마취 약물의 가능한 작용기전은 다음과 같다.

- (1) 신경세포막의 휴지기 막전위(resting membrane potential)를 변화시켜 임펄스가 유발되지 않게 함.
- (2) 역치 전위를 변화시켜 역시 임펄스가 유발되지 않게 함.
- (3) 탈분극을 방해하거나, 탈분극의 정도를 낮추어 유발된 임펄스의 전도(conduction)를 방해함.
- (4) 재분극의 속도를 연장시킴.

지금까지 제시된 국소마취제의 작용 이론에는 표면 전하설(surface charge theory), 막팽창설(membrane expansion theory), 특수 수용기 결합설 (specific receptor theory), 칼슘이온 결합설, 아세틸콜린 관련설 등이 있다. 이들 중 모든 현상을 설명할 수 있는 확인된 이론은 없으나 가장 인정받고 있는 것이 특수 수용기 결합설이다. 특수 수용기 결합설이란 국소마취제가 생화학적, 전기생리학적 연구에 의해 밝혀진 신경막의 특수 수용기들(표 1) 중 내부 수용기에 작용하여 신경전도 차단의 효과를 나타낸다는 이론이다.

즉 탈분극시 신경막내의 첫 변화는 갑작스런 Na^+ 투과율의 증가에 따른 Ca^{2+} 의 유리인데, 국소마취제는 Na^+ 통로 근처에 존재하는 같은 수용기에 대해 Ca^{2+} 과 경쟁하여 Ca^{2+} 대신 수용기와 결합함으로써 탈분극을 방해하고 신경막을 안정화시킨다. 즉 국소마취 약물은 신경막을 분극 상태로 안정화시켜 신경전도를 차단하는 것이다 (nondepolarizing block). alcohol이나 phenol

표 1. 국소마취제의 작용 부위와 기전에 따른 분류

분류	정의	약제분류
A 그룹	신경세포막의 외부에 있는 수용기에 작용하는 약제	Tetrotoxin, Saxitoxin
B 그룹	신경세포막의 내부에 있는 수용기에 작용하는 약제	Lidocaine의 Quaternary ammonium analogue
C 그룹	수용기와 관계없이 독립적인 물리화학적인 기전에 의해 작용하는 약제	Benzocaine
D 그룹	수용기와 독립적인 기전 양쪽 다 작용하는 약제	국소마취제로 가장 유용한 약제 (Lidocaine, Mepivacaine, Prilocaine)

과 같은 화합물도 신경전도를 차단할 수 있지만 국소마취제만이 신경손상이 없고 그 작용이 가역적이다. 또한 받아들여지고 있는 국소마취제의 주요 작용은 신경막의 bimolecular lipoprotein layer(그림 2)에 작용하여 신경막의 Na⁺에 대한 투과율을 감소시켜 효과를 나타내는 것이다.

지금까지 기술한 국소마취제의 작용기전을 요약해 보면 다음과 같다.

- (1) 신경의 수용체 부위로부터 Ca²⁺이 유리됨
- (2) 국소마취제 분자들이 양이온의 상태로 이들 수용체에 결합됨
- (3) Na⁺의 통로가 막힘
- (4) Na⁺의 전도율(conductance)이 감소됨
- (5) 전기적 탈분극 속도가 억제됨
- (6) 역치 전위수준 도달에 실패
- (7) 전파를 위한 활동 전위를 야기하지 못함
- (8) 신경전도 차단

국소마취제의 원형인 아민(amine)은 불용성이고, 공기에 불안정하여 사용할 수가 없다. 따라서 임상 적용을 위하여 산을 결합시킨 염, 주로 염산염(hydrochloride salt)의 형태로 제조하게 된다. 염산염은 수용성이므로 인체내 주입시 전하를 띠지 않은 분자(RN)와 양극을 띤 양이온 분자(RNH⁺)의 형태로 존재하며, 이들의 비

율은 각 약물의 해리상수(dissociation constant, pKa)와 조직의 pH에 따라 변화한다. RN형은 지용성으로 신경의 미세구조상의 장벽들을 침투할 수 있고, RNH⁺형은 신경막에 있는 수용기와 결합함으로 이들의 비율에 따라 마취효과가 변화할 수 있다.

각각의 국소마취제의 pKa값은 (표 2)와 같은데, 먼저 pKa가 높은 경우는 RN형이 적어져 신경막을 뚫고 확산되어 들어가는 국소마취제 분자들의 수가 감소하여 마취 효과가 떨어진다. 반면에 pKa가 낮은 국소마취제는 정상 pH에서 RNH⁺형이 감소하여 수용기에 결합되는 국소마취제 분자의 양이 적기 때문에 역시 마취 효과에 문제가 있다.

그러나 pKa는 약물마다 정해져 있으므로 실제 임상에서는 세포외액의 pH가 국소마취제의 작용에 더 큰 영향을 미친다. 예를들어 조직에 염증이 존재하는 경우 염증 산물에 의해 pH는 5~6정도로 감소되어 RN형이 감소함으로 효과적인 통증조절이 힘들다. 이외에도 국소마취제의 작용기전에 영향을 미칠 수 있는 요인에는 국소마취제의 농도, 용해도, 분자량, 단백질에의 결합속도가 있어 순차적으로 높을수록, 높을수록, 적을수록, 빠를수록 마취 발현시간과 마취효과가 빠르고 우수하다.

V. 국소마취제의 생체내 변환

표 2. 각 국소마취제의 해리상수 (pKa)

국소마취제	해리상수 (pKa)	pH7.4에서 RN형의 백분율	발현시간(분)
Mepivacaine	7.6	40	2 또는 4
Etidocaine	7.7	33	2 또는 4
Articaine	7.8	29	2 또는 4
Lidocaine	7.9	25	2 또는 4
Prilocaine	8.1	25	2 또는 4
Bupivacaine	8.5	18	5 또는 8
Tetracaine	8.7	8	10 또는 15
Chloroprocaine	8.7	6	6 또는 12
Procaine	9.1	2	14 또는 18

국소마취제는 주입된 부위로부터 농도경사를 따라 신경의 바깥 쪽으로부터 신경을 향하여 움직이게 되는데 이 과정을 확산(diffusion)이라 하며, 조직층을 확산하여 나아갈 때 해부학적 장벽을 통과하는 과정을 관통(penetration)이라고 한다. 국소마취제 분자의 관통 과정 중에는 신경주막 내층인 중배엽성 perilemma가 가장 통과하기가 어렵다. perilemma를 통과한 국소마취제 분자들은 신경막에 작용하여 전술한 바와 같은 기전에 의해 효과를 나타내게 되며, 신경조직으로부터 떨어진 국소마취제는 근육이나 지방조직 혹은 체액에 의해 희석되거나 주변 혈관들이나 임파관에 흡수되어 효과를 나타내지 못한다.

마취 상태에서 회복되는 과정은 국소마취제가 주입되어 확산되는 것과 동일한 요소들에 의해서 같은 양상으로 일어나지만, 그 순서는 국소마취 유도와 정반대이다. 즉 마취 유도후 일정시간이 경과되면 신경의 바깥 쪽에 남아있던 국소마취제는 점차 희석되어 그 농도가 낮아지게 된다. 한편 신경섬유 내부로 들어간 국소마취제는 그대로 있으므로, 새로운 농도경사가 유발되어 국소마취제는 신경의 내부로부터 바깥 쪽으로 확산되게 된다. 이 과정은 마취유도의 경우보다 시간이 더 걸리는데 그 이유는 신경막의 특수 수용기에 화학적으로 결합되었던 국소마취제 분자가 수용기로부터 유리되는 과정이 훨씬 천천히 진행되기 때문이다. 이와 같은 국소마취로부터의 회복과정에 영향을 미칠 수 있는 요인들은 투여되었던 국소마취제의 양, 혈관수축제 포함 여부, 주변 조직의 혈관분포 정도, 국소마취제의 대사율 등이다. 따라서 이같은 요인들에 의해 국소마취 상태의 지속시간이 결정된다고 볼 수 있다.

경우에 따라서는 치료시간이 길어져 국소마취제를 반복 투여하게 된다. 국소마취를 다시 시행했을 경우, 즉시 마취 상태로 되돌아가기도 하지만 마취의 심도를 유지하지 못하고 환자가 동통을 호소하여 치료에 어려움을 겪는 경우가 종종 있다. 이는 국소마취 약물에 대한 과내성(tachyphylaxis), 즉 반복 투여된 약물에 대해 내성이 증가되었기 때문이다. 국소마취시에 과내성을 야기할 수 있는 가능한 요소들은 부종, 국소적인 출혈, 혈종(hematoma), 삼출물, 과나트륨혈증, 혹은 조직의 산성화 때문이다. 부종, 국소적인 출혈, 혈종, 삼출물 등은 물리적으로 국소마취제가 말초신경에 접촉되지 못하게 한다. 과나트륨혈증의 경우 Na^+ 이 과다하

여 국소마취제가 Na^+ 의 전도율을 감소시키는 작용을 방해받게 되어 과내성이 야기된다. 또한 조직이 산성화 되는 것은 처음 주입된 산성의 국소마취제에 의해서 알칼리성이 감소되기 때문이다.

VI. 맺는말

지금까지 대부분의 치과 시술시 동통조절을 위하여 필수조건으로 사용되는 국소마취제의 작용기전과 그 현상에 대해 살펴보았다. 실제 임상에서 구강내에 국소마취제를 적용하였을 경우 표층 조직에 대한 치료시에는 별 문제가 없으나 치수치료라든지 치아 발치시 발치 기구를 적용할 때 환자가 동통을 호소하여 어려움을 겪는 경우를 누구나 종종 경험할 수 있다. 성공적인 동통조절을 위해서는 국소마취술의 정확한 구사라든지, 국소마취 이외의 동통조절 방법을 같이 사용하는 것도 중요하지만 신경구조와 관련된 국소마취제의 작용기전을 이해하고 사용함으로써 습관적, 반복적 국소마취제 투여에서 한 단계 진보된 국소마취 시술을 시행할 수 있다.

참고문헌

1. 김규식. 치과국소마취학, 제2판, 지성출판사, 1998
2. 김규식, 정필훈. 약안면 국소마취학, 군자출판사, 1997
3. 이상철, 김여갑, 김경욱, 이두익. 치과마취학: 국소마취학 및 전신마취학, 군자출판사, 1997
4. Bennett CR. Monheim's Local Anesthesia and Pain Control in Dental Practice, 7th ed., C.V. Mosby Co., 1984
5. Elliott AA, Herrold JA, Newman JP, et al. Open channel block and open channel destabilization: contrasting effects of phenol, TEA+ and local anaesthetics on Kv1.1 K+ channels, Toxicol Lett 1998;23:277~285
6. French RJ, Zamponi GW, Sierraita IE. Molecular and kinetic determinants of local anaesthetic action on sodium channels, Toxicol Lett 1998;23:247~254
7. Goodman CE. Pathophysiology of pain, Arch Intern Med 1983;143:11~14
8. Guiton AC. Basic Neuroscience: Anatomy and physiology, W.B. Saunders Co., 1986
9. Kohane DS, Kuang Y, Lu NT, et al. Vanilloid receptor agonists potentiate the in vivo local anesthetic activity of percutaneously injected site 1 sodium channel blockers, Anesthesiology 1999;90:524~534
10. Malamed SF. Handbook of Local Anesthesia, 2nd ed., C.V. Mosby Co., 1986
11. Parente SA, Anderson RW, Herman WW, et al. Anesthetic efficacy of the supplemental intraosseous injection for teeth with irreversible pulpitis, J Endod 1998;24:826~828