

만성 통증관리를 위한 정맥내 Lidocaine 점적주사시 Lidocaine 혈중 농도, 제통효과 및 부작용 관찰

영남대학교 의과대학 마취과학교실, 계명대학교 의과대학 *임상병리과학교실 및
[†]흉부외과학교실

송 선 옥·전 동 석*·최 세 영[†]

= Abstract =

Plasma Lidocaine Level, Analgesic Effect and Side Effect during Intravenous Lidocaine Infusion for Chronic Pain Management

Sun Ok Song, M.D., Dong Seok Jeon, M.D.*, and Sae Young Choi, M.D.[†]

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea;

Departments of Clinical *Pathology and [†]Thoracic and Cardiovascular Surgery,

College of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Background: Lidocaine administered intravenously (IV lidocaine) is efficacious in the treatment of neuropathic pain. There are many differences in doses and methods of IV lidocaine therapy. We have made a previous clinical report of IV lidocaine infusion for chronic pain patients. The aims of this study were to evaluate the plasma concentration of lidocaine, and the analgesic effect and safety of our method of IV lidocaine infusion.

Methods: Sixteen neuropathic pain patients received IV lidocaine infusion. Lidocaine of 5 mg/kg mixed in 150 ml of normal saline was infused over 40 min at a rate with 300 ml/h for the initial 10 min, and the remaining at 200 ml/h. Blood sampling, for the analysis of plasma lidocaine concentration, pain score by numerical rating scale, blood pressure and heart rate were obtained before the infusion and at 20, 40, 60, 90 and 120 min following the start of infusion.

Results: Thirteen patients (81.3%) had analgesic effects in IV lidocaine infusion. Mean plasma lidocaine concentrations were 0, 2.0, 2.7, 2.2, 1.5, 1.1 μ g/ml, and mean pain scores were 7.6, 5.6, 3.7, 3.1, 3.0, and 3.1 before the infusion and at 20, 40, 60, 90 and 120 min following the start of infusion. Plasma lidocaine over 2 μ g/ml revealed an analgesic effect, and pain scores precipitously dropped around 40 min following the start of infusion. There were no significant changes of blood pressure and heart rate. Side effects were mild in terms of sedation, dizziness, light-headedness, nausea and metallic taste.

Conclusions: These results suggest that our method of IV lidocaine infusion -within therapeutic range of lidocaine not to allow toxic plasma concentration, and with any effective analgesia, little hemodynamic change and minimal side effects- is a useful and a safe diagnostic and therapeutic modality for chronic neuropathic pain. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 459~466)

Key Words: Pain: chronic; neuropathic. Pharmacology: lidocaine; plasma concentration; side effects.

논문접수일 : 1999년 6월 21일

책임저자 : 송선옥, 대구광역시 남구 대명동 317-1, 영남대학병원 마취과, 우편번호: 705-035

Tel: 053-620-3365, 3166, Fax: 053-626-5275, E-mail: sosong@medical.yeungnam.ac.kr

1998년도 영남대학교 학술연구조성비 지원에 의한 논문임.

서 론

통증의 기전과 병태 생리학에 관한 지식이 확대되면서 신경병증성 통증 치료에 국소마취제의 전신적 투여가 유용하리라는 근거가 제시되고 있다. 아울러 임상적으로도 여러 종류의 만성 통증질환에 lidocaine이 효과적인 것으로 보고되어 통증치료에 있어서 국소마취제의 전신적 투여에 대한 관심이 고조되고 있다.

Lidocaine이 신경병증성 통증에 효과적일 것이라는 근거를 제시하는 실험실 연구들로는 Woolf와 Wiesenfeld-Hallin¹⁾ 전신적으로 투여된 국소마취제가 척수에서 C-섬유의 활동전위(action potential)를 선택적으로 억제한다고 하였고 Chabal 등은²⁾ 저농도(subclinical concentration)의 lidocaine이 쥐의 좌골 신경종(sciatric neuroma)에서 시작되는 자발적 활성섬유(spontaneously active fibers)의 활동을 억제한다고 하였다. Tanelian과 MacIver³⁾ 전신적으로 투여된 lidocaine에 의해 정상적인 신경전도(nerve conduction)는 250 μg/ml에서도 차단되지 않는 반면, 손상된 말초 신경의 A-delta와 C 섬유에서 발생되는 자발적 전위(spontaneous discharges)는 1~20 μg/ml에서 가역적으로 억제되며 비정상적 전위를 억제하는 lidocaine 혈중 농도는 2~10 μg/ml이면 충분하다고 하였다.

임상적으로도 정맥으로 투여된 lidocaine (IV lidocaine)의 제통효과에 대해 Boas 등과⁴⁾ Edwards 등이⁵⁾ 만성 통증 환자를 대상으로 발표하였고, Kastrup 등과⁶⁾ Bach 등이⁷⁾ 당뇨병성 신경병증에 대한 제통효과를 보고하였다. 본 연구자들도 만성 통증 환자에게 lidocaine을 정맥내 점적주사하여 제통효과를 보고했는데,⁸⁾ 특히 점적주사 동안 통증점수의 뚜렷한 감소로 제통효과를 확인할 수 있어서 신경병증성 통증의 치료뿐만 아니라 IV lidocaine에 제통을 보이는 환자는 경구용 lidocaine 제제인 mexiletine으로 통증을 관리할 수 있으므로 IV lidocaine은 치료 방향을 결정하는 진단 방법으로도 매우 유용한 방법임을 보고하였다. 또한 대상포진후 신경통에서 Rowbotham 등은⁹⁾ lidocaine 점적주사와 morphine 점적주사를 비교한 결과 lidocaine이 morphine과 비슷하게 뚜렷한 제통효과가 있었다고 하였고, Catala 등은¹⁰⁾ 교감신경차단과 lidocaine 점적주사를 비교하였는데 교감신

경차단이 제통효과가 더 우수하였으나 lidocaine도 효과적이었다고 하였다.

그러나 IV lidocaine의 제통효과에 대한 임상적 보고는 많은 반면, IV lidocaine의 용량이나 주사 방법 및 안전성에 관한 연구나 lidocaine의 혈중 농도 및 제통효과를 동시에 관찰한 보고는 그리 많지 않다.

이에 본 연구에서는 IV lidocaine 점적주사로 만성 통증 환자들에게 제통효과를 보았던 경험을 토대로⁸⁾ 본 연구자들이 사용하고 있는 방법으로 lidocaine을 정맥내 점적주사하면서 lidocaine의 혈중 농도를 측정하고 동시에 제통효과, 혈압 및 맥박수 변화와 국소마취제의 전신독작용 등을 관찰하고자 하였다. 즉, 신경병증성 통증 환자들에게 lidocaine을 전신적으로 투여할 때 통증 완화 효과가 나타나는 lidocaine의 혈중 농도를 찾고, 이 농도에서 전신적으로 어떤 부작용이 나타나는지를 관찰하여 이 방법이 외래 차원에서 이용될 수 있는 안전한 방법인지를 검토하고자 하였다.

대상 및 방법

영남대학 병원 통증치료실을 방문하는 환자들 중 6개월 이상 신경병증성 통증으로 통증이 심한 환자를 대상으로 하였다. 이를 중 심장, 간 및 신장 질환이 의심되는 환자는 제외하였고 1주일 전 생리식염수 150 ml을 정맥주사하여 위약 반응(placebo response)을 보인 환자는 제외하였다. 환자에게 통증의 병태 생리를 설명하고 lidocaine의 추정되는 작용 기전을 설명한 후 환자로부터 본 연구 참여에 대한 서면동의를 받았다. IV lidocaine 점적주사 전 약 10분간 안정을 취하면서 환자에게 수치통증점수(numerical rating scale: NRS; 0은 통증 없음, 10은 참을 수 없을 정도의 극심한 통증)를 설명하고 주사 전 통증 점수와 혈압 및 맥박수를 측정하였다.

IV lidocaine 점적주사 방법은 5 mg/kg(최대 용량: 300 mg)의 무방부제 lidocaine (Xylocaine™ 2% Polyamp DuoFit™, Astra Pharmaceuticals, Australia)을 생리식염수에 수액의 총량이 150 ml가 되도록 혼합한 후 infusion pump (Abbott/Shaw LifeCare® pump Model 4, Abbott, IL, USA)로 처음 10분간은 300 ml/h, 그 후는 200 ml/h의 속도로 약 40분에 걸쳐 정맥으로 점적주사하였다.

Table 1. Plasma Lidocaine Concentrations and Pain Scores during Intravenous Lidocaine Infusion

	Lidocaine concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Pain score (NRS)
Before infusion	0	7.6 ± 1.3
20 min following IV start	2.0 ± 0.6 (0.93–3.24)	5.6 ± 1.6*
40 min	2.7 ± 0.7 (1.76–4.14)	3.7 ± 1.7*,†
60 min	2.2 ± 0.7 (1.31–3.85)	3.1 ± 1.2*,†,‡
90 min	1.5 ± 0.8 (0.72–3.62)	3.0 ± 1.2*,†,‡
120 min	1.1 ± 0.4 (0.54–2.15)	3.1 ± 1.3*,†,‡

NRS: numerical rating scale

*P < 0.01: significantly decreased pain score than value before infusion.

†P < 0.01: significantly decreased pain score than value at 20 minute in the start of infusion.

‡P < 0.01: compared with the pain score at 40 min in the start of lidocaine infusion.

제통효과는 수치통증점수로 평가하였는데 점적주사 직전과 주사 시작 20, 40, 60, 90, 120분 후에 통증점수를 문의하여 평가하였다. 각 시기마다 통증점수 평가 후에는 lidocaine의 혈중 농도 측정을 위해 점적주사 되는 정맥로와는 별도로 반대측 상지에 미리 확보된 정맥로로 정맥혈을 3 ml씩 채취하였다. 또한 각 시기별로 혈압 및 맥박수를 통증점수 평가 전에 각각 측정하였고 점적주사동안 전신독작용으로 간주되는 증상들이 나타나는지도 관찰하였다.

Lidocaine의 혈중 농도 측정을 위해 한 환자에서 점적주사 직전과 주사 시작 20, 40, 60, 90, 120분 후에 시기별로 각각 채혈된 시험관들을 모았다. 2시간 내 시험관들을 원심분리기로 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장만을 새 시험관에 옮긴 후 밀봉하여 농도 측정 시까지 -70°C에서 냉동 보관하였다. Lidocaine 농도 측정은 Lidocaine kit (Abbott Laboratories, IL, USA)를 사용하여 fluorescence polarization immunoassay를 이용하는 TDx lidocaine 분석기(TDx® /TDxFLx®, Abbott Laboratories, IL, USA)로 임상병리 학교실에서 일련번호로 모여진 시험관들의 혈장 lidocaine 농도를 각각 측정하였다.

얻어진 값들은 평균 ± 표준편차로 표시하였고, lidocaine 혈장 농도, 통증점수, 혈압 및 맥박수는 one-way ANOVA test를 시행하였으며 P값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 하였다.

결 과

대상환자는 16명으로 남자 12명, 여자 4명이었다.

Table 2. Side Effects of Intravenous Lidocaine Infusion

Side effect	Number of patients (%)
Sedation	9 (56.3)
Dizziness	4 (25.0)
Light-headedness	2 (12.5)
Slurred speech	2 (12.5)
Metallic taste	1 (6.25)
Nausea	1 (6.25)

연령은 평균 49.6세(34–68세), 몸무게는 60.6 kg (35–70 kg)이었다. 환자들의 통증을 유발하는 원인 질환은 외상성 신경병증(7예), 당뇨병성 신경병증(3예), 상박신경총 신경병증(2예), 중추성 통증(2예), 피부통증(1예) 및 신경근병증(1예) 등이었다.

Lidocaine 혈장 농도는 점적주사 20분에 2.0 ± 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 40분에 2.7 ± 0.7, 60분에 2.2 ± 0.7, 90분에 1.5 ± 0.8, 120분에 1.1 ± 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 40분에 가장 높았다. 대상 환자 16명중 점적주사 후 통증점수가 50% 이상 감소된 환자는 13명(81.3%)이었다. 평균 통증점수는 점적주사 전 7.6 ± 1.3으로 통증이 심하였으나 점적주사 20분에 5.6으로 감소되었고 40분에 3.7, 60분에 3.1, 90분 및 120분에 각각 3.0, 3.1점이었다. 즉 lidocaine 농도가 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 20분부터 통증 완화 효과가 나타났고 40분에 최대 혈장 농도인 2.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 제통효과가 뚜렷이 나타났으며 제통효과는 60분이 가장 좋았고 90분과 120분에는 lidocaine 혈장 농도가 감소되어도 제통효과는 지속되었다($P < 0.01$, Table 1, Fig. 1).

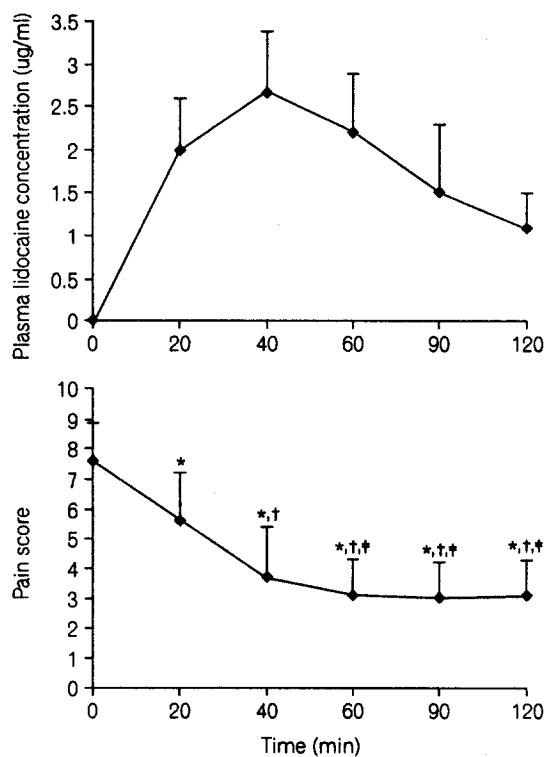


Fig. 1. Changes of plasma lidocaine concentration and pain score during intravenous lidocaine infusion for the management of chronic pain. Lidocaine (5 mg/kg diluted in 150 ml of normal saline) was received 300 ml/h for 10 min and then 200 ml/h till the end of infusion. Lidocaine concentration was peak at 40 min and the pain score was started to decreased at 20 min and progressively decreased at 60 min and sustained analgesia till 2 hour. (*, †, ‡: P < 0.01 compared to those of baseline, 20 min, 40 min)

IV lidocaine 점적주사 중 혈압과 맥박수의 변화는 점적주사 40분에 약간 감소되는 듯했으나 통계적 의의는 없었고 점적주사 동안 전체적으로 혈압과 맥박수의 변화는 뚜렷하지 않았다(Fig. 2).

점적주사 동안 발생된 부작용은 진정이 가장 많았고(56.3%), 어지럼다(25%), 머리가 땅하다(12.5%), 말이 어둔하다(12.5%), 쇠맛이 난다(6.3%) 및 메스껍다(6.3%) 등이 있었으나(Table 2) 모두 경미한 증상들이었다.

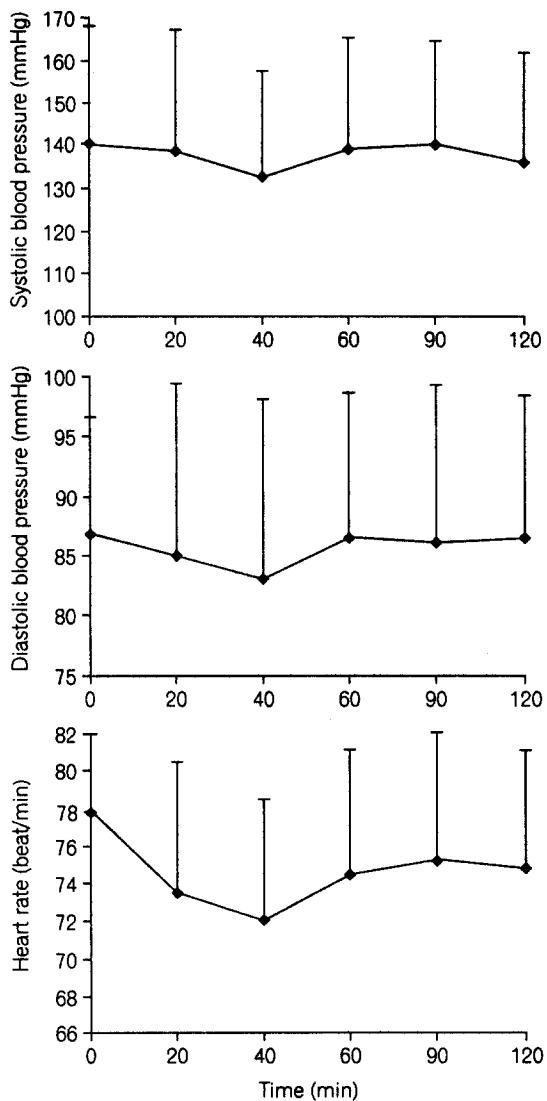


Fig. 2. Changes of blood pressure and heart rate under IV lidocaine infusion, which method described in Fig. 1. There were no significant changes of blood pressure and heart rate during infusion.

고찰

본 연구에서 신경병증성 만성 통증 환자에게 IV lidocaine을 점적주사 하면서 lidocaine 혈중 농도를 측정한 결과, 혈중 농도는 2 μ g/ml 정도로 혈중 농도의 급격한 상승 없이 점적주사 동안 통증점수의

현저한 감소로 제통효과를 확인할 수 있었다. 또한 혈압 및 맥박수에 미치는 영향은 없었고 부작용도 경미하였다.

만성 통증 특히 말초신경 손상에 의한 여러 종류의 신경병증성 통증은 통증의 발생 기전이 자발적으로 발생되는 비정상적 전위(spontaneous abnormal discharges) 때문이라는 견해가 지배적인데,¹¹⁻¹³⁾ 정상적인 무수신경 C-섬유는 고빈도의 전위(high frequency discharges)를 발생시키는 능력이 없으나 손상된 신경 섬유는 과홍분 상태로 비정상적인 고빈도의 전위를 발생시키고¹¹⁾ 이러한 비정상적 전위는 sodium channel 축적에 의해 발생된다고^{12,13)} 한다. 따라서 sodium channel 축적에 의해 발생되는 고빈도의 전위는 정상적인 신경전도에는 전혀 영향이 없는 매우 낮은 농도의 sodium channel 차단제에 의해 우선적으로 차단되므로 신경병증성 통증은 sodium channel 차단제인 lidocaine 정주 즉시 제통효과를 나타낼 수 있다. IV lidocaine이 신경병증성 통증을 완화시키는 기전은 명확하지 않지만 Abram과 Yaksh는¹⁴⁾ 말초작용과 중추작용으로 설명하고 있다. 즉, lidocaine이 말초적으로 손상된 신경에서 발생되는 자발적 전위를 억제하여 제통효과를 나타내고,^{3,12-14)} 중추작용은 유해자극에 의해 유도된 중추감작의 차단에 의해서 제통효과를 나타내지만 중추작용은 말초작용보다 더 높은 혈중 농도가 요구된다고 하였다.¹⁴⁾ 본 연구에서도 신경병증성 통증 중 당뇨병성 신경병증이나 말초신경 손상이 의심되는 외상성 신경병증에는 IV lidocaine이 매우 효과적이었으나 중추성 신경병증에는 반응이 없었다. IV lidocaine에 제통효과가 좋은 질병으로는 당뇨병성 신경병증, 외상성 신경병증, 방사통, 반사성 교감신경 위축증, 삼차신경통, 대상포진 및 포진후 신경통 등이 있다.^{5-10,15)} Boas 등은⁴⁾ 시상성 통증이나 중추성 통증에도 효과적이었다고 하였으나 본 연구에서는 반응이 없었다.

만성 통증을 위한 IV lidocaine 사용에 있어서 용량이나 주사 방법이 매우 다양하다. Boas 등은⁴⁾ 3 mg/kg을 3분 이상에 걸쳐 1회 정주한 후 4 mg/min으로 1시간 동안 주입하였고 Edwards 등은⁹⁾ 초기에는 Boas 등의 방법을, 그 후는 1 mg/kg을 1회 정주 후 5 mg/kg을 30분간 점적주사 하였으나, 다시 5 mg/kg을 5-10 mg/min으로 점적주사 하는 방법으로 변경하였다. Kastrup 등도⁶⁾ 5 mg/kg을 30분에 걸쳐

점적주사하였고 Ferrante 등은¹⁶⁾ 500 mg을 1시간에 걸쳐 점적주사 하였으나, 石埼는¹⁷⁾ 20 mg을 1회 정주하고 반응이 없는 경우 5분 간격으로 5회까지 반복한다고 하였다. 한편, lidocaine 용량에 따른 제통효과를 최근 Galer 등이¹⁸⁾ 처음으로 비교하였는데 2 mg/kg과 5 mg/kg을 각각 45분 이상에 걸쳐 점적주사한 결과, 5 mg/kg의 경우가 2 mg/kg의 경우보다 통증 완화 효과는 커으나 점적주사 동안 통증이 완화되는 모양은 비슷하였다고 하였다.

IV lidocaine에 의한 제통효과는 혈중 농도와 관련이 많으므로 정주시 용량과 정주 속도가 매우 중요하다. 1회 다량 정주시 혈중 농도의 급격한 상승으로 전신독작용의 발생 빈도가 높아지고 점적주사시 주사 속도가 너무 느린 경우 제통효과에 필요한 혈중 lidocaine 농도에 도달되지 못하게 된다. 石埼는¹⁷⁾ 20 mg을 1회 정주하고 효과가 없으면 다시 100 mg 까지 반복 정주하는 방법을 이용한다고 하였고 Boas 등은⁴⁾ 3 mg/kg을 1회 정주하였다. Boas 등은 1회 정주 후 5분 후의 농도가 5.62 μg/ml라 하였고 정주 직후의 농도를 측정하지 않았는데 이들의 방법은 정주 직후 매우 높은 혈중 농도에 도달할 위험성이 있다. 김상태 등은¹⁹⁾ 전신마취전 lidocaine 1 mg/kg을 정주하면서 측정한 lidocaine 혈장 농도가 정주 30초 후 약 20 μg/ml였고 10분 후 1.2 μg/ml였다고 하였다. 정주 직후의 농도는 전신독작용을 유발할 수 있는 lidocaine 혈중 농도인 6-10 μg/ml 보다²⁰⁾ 훨씬 높은 농도이다. 그러므로 1회 정주법은 lidocaine의 좁은 치료 영역(narrow therapeutic range) 때문에 중추신경계 독작용을 나타내는 농도에 쉽게 도달될 수 있고 또한 혈중 농도가 통증 완화를 위한 치료 영역 내에 충분한 시간동안 유지되지 않고 바로 감소하게 된다. 따라서 lidocaine을 1회 정주하는 방법은 용법이 간편한 반면 안전성이 적고 제통효과를 나타내는 혈장 농도에서 유지되는 시간이 짧은 단점이 있다. 한편, 본 연구에서는 Edwards 등이나⁵⁾ Kastrup 등과⁶⁾ 같이 5 mg/kg의 lidocaine을 사용했으나 주사 방법은 이들과 달리 lidocaine 혼합액을 150 ml로 하여 처음 10분간은 300 ml/h, 그후는 200 ml/h 속도로 주입하였다. 초기에는 1회 정주 대신 점적주사로써 좀 더 빠르게 치료 영역 혈중 농도에 도달하기 위해 점적주사 속도를 빠르게 하였고 그 후는 일정 농도가 유지되도록 속도를 늦게 하였다. 그 결과 본 연구에서

측정한 lidocaine 혈중 농도는 점적주사 20분 경부터 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 정도로 상승되었고 40분, 60분에도 비슷한 농도로 유지되었으며 전 환자에서 분석한 결과 최고 혈중 농도가 4.14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 전신독작용이 유발될 정도의 매우 높은 농도는 아니었으므로 본 연구에서 주입하는 방법이 효과적이면서도 안전한 방법임을 혈중 농도에서도 알 수 있었다. 또한 본 연구에서 점적주사 초기의 혈중 농도가 20분 간격으로 측정한 시기별 측정값이므로 lidocaine의 혈중 농도 변화를 좀 더 상세히 관찰하기 위해 한 환자에서는 점적주사 직전부터 주입 60분까지 5분 간격으로 채혈하여 혈중 농도를 측정하였다. 그 결과, 혈중 농도의 변화 되는 모양이 시기별 측정값과 큰 차이가 없었다. 따라서 점적주사 방법은 1회 주사에 비해 시간이 많이 걸린다는 단점이 있으나 주사 속도를 본 연구와 같이 조절하면 혈중 농도가 서서히 증가되면서 제통효과의 변화도 확인되고 전신독작용도 적으며 또한 필요에 따라 속도를 조절하면 제통효과를 나타내는 농도에서 더 장시간 유지되므로 점적주사 방법이 1회 정주법보다 더 효과적이고 안전한 방법이라 생각된다. Schnider 등은²¹⁾ 통증 치료를 위한 lidocaine 정주를 위해 목표 혈중 농도를 설정해 컴퓨터로 조절하여 점적주사 되는 방법도 시도하였으나 복잡하고 가격이 비싸 임상적 유용성은 의문이 있다.

Lidocaine이 신경병증성 통증에서 제통효과를 나타내는 혈중 농도에 대해 Ferrante 등은¹⁶⁾ 13명의 신경병증성 통증 환자에게 500 mg의 lidocaine을 분당 8.35 mg의 속도로 60분 이상 점적주사 하면서 lidocaine 혈장 농도와 free lidocaine 농도 및 통증점수를 관찰한 결과 IV lidocaine의 제통효과는 통상적인 용량-반응 관계를 나타내는 것이 아니라 좁은 용량 및 농도 영역 내에서 통증을 급격히 감소시킨다고 하여 "all-or-none" 현상과 유사하다고 하였다. 환자들의 제통효과가 시작되는 혈장 농도가 평균 2.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($0.97-3.79 \mu\text{g}/\text{ml}$)이었고 완전 제통을 나타내는 농도가 3.79 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($1.6-5.27 \mu\text{g}/\text{ml}$)였다고 하였다. Boas 등은⁴⁾ 3 mg/kg의 lidocaine을 1회 정주한 5분 후 lidocaine 혈중 농도가 $5.62 \pm 1.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고 점적주사 동안에는 $1.5-2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 보고하면서 신경병증성 통증을 조절하는 lidocaine 혈중 농도가 $1.5-2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 낮은 농도라 하였다. 본 연구에서도 이들의 결과와 비슷하였는데 IV lidocaine 20분 후에

평균 혈중 농도가 $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 통증점수가 감소되기 시작했고 40분 후에 $2.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 최고 농도에 도달되면서 통증점수가 급격히 감소되었고 60분 이후에는 혈중 농도가 40분에 비해 떨어져도 통증점수는 계속 감소되었다. 따라서 점적주사 초기의 낮은 농도에서는 용량 및 농도와 관련되어 통증점수가 감소되지만 어느 정도 이상의 농도에서는 농도와 제통효과가 비례하지 않음을 알 수 있었다.

본 연구에서도 나타났듯이 신경병증성 통증 환자들 중 IV lidocaine에 반응하는 환자들은 정주 중 통증 완화가 뚜렷하게 나타난다. Boas 등은⁴⁾ 1회 정주로 통증이 급격히 감소되었고 Galer 등은¹⁸⁾ 점적주사 시작 15분부터 감소되어 30분에 뚜렷한 통증완화가 있었고 점적주사 종료 30분 후에 가장 낮은 통증점수로 본 연구의 결과와 매우 유사하였다. 그러나 Galer 등은¹⁸⁾ 점적주사 후 2시간부터 통증점수의 뚜렷한 증가를 보고하여 IV lidocaine에 의한 제통이 lidocaine 작용시간 동안의 제통효과임을 보여주었으나 본 연구에서는 90분과 120분에는 lidocaine 혈중 농도가 감소되어도 통증점수의 증가 없이 제통효과는 지속되었고 또한 연구자들이 보고한 증례들이나⁸⁾ Edwards 등과⁵⁾ Kastrup 등의⁶⁾ 경우도 IV lidocaine 후 수일 내지 수주 동안 장시간의 제통효과를 나타내었다. 그러므로 IV lidocaine에 의한 제통효과는 환자에 따라 수시간에서 수일, 수주까지의 제통으로 많은 차이를 나타내는데 그 이유는 명확히 설명될 수 없으나 환자의 병태 생리적 기전과 관련이 있을 수 있다. Lidocaine의 반감기가 1.6시간임을 고려하면²²⁾ 장기간의 제통효과는 쉽게 설명이 되지 않지만 이는 대사 물질에 의한 제통작용이 있거나 손상된 신경에서 비정상적으로 생성된 Na^+ channel에서의 Na^+ 축적에 필요한 시간 때문인지는 알 수 없다.¹³⁾

IV lidocaine에 의한 제통효과는 신경차단법과는 달리 비침습적이라는 점과 점적주사 동안 신속한 제통효과를 경험할 수 있으므로 환자들에게 호응도가 높은 통증 관리 방법이다. 또한 IV lidocaine에 제통효과가 뚜렷한 환자는 lidocaine의 경구투여제인 mexiletine을 복용하여 제통효과를 유지할 수 있으므로 IV lidocaine은 만성 통증환자들에게 치료뿐만 아니라 치료 방향을 결정하는 진단적 방법으로도 매우 유용하게 이용되고 있다.^{8,17)} 그러나 신경병증성 통증 치료에 있어서 IV lidocaine을 반복하거나 지속적

피하주사에 의한 장기적 사용에 대해서는 그 이점이 명백히 밝혀져 있지 않다. Brose와 Cousins는²³⁾ 10% lidocaine을 지속적 피하주사로 혈중 목표 농도로 유지하여 암성 신경병증성 통증을 관리하였다고 보고하였다. Ferrante 등은¹⁶⁾ 반복적인 정주를 시행하였으나 이점이 없었고 반복적 정주에 따른 비용이나 중추신경계 독작용 및 lidocaine의 독성 대사물질(monoethyl glycerine xylidide) 등을 고려하면 장기적 사용은 바람직하지 못하며 경구 투여 가능한 mexiletine의 복용이 권고되고 있다.²⁴⁾ 그러나 저자들의 경험으로는 mexiletine이 IV lidocaine에 비해 효능이 떨어지는 듯하여 본 연구자들도 현재 mexiletine 복용 중 간헐적으로 IV lidocaine을 반복 시행하고 있으나 향후 더 많은 연구가 필요한 것 같다.

혈압과 맥박수에 미치는 영향에 대해서 Wallace 등은²⁵⁾ IV lidocaine이 혈압과 맥박수를 증가시켰다고 하였으나 본 연구에서는 IV lidocaine 점적주사시 혈압과 맥박수에는 크게 영향을 미치지 않았고 오히려 약간 감소되는 듯하였는데 이는 통증 완화에 의한 변화일 가능성도 배제할 수 없다. Lidocaine 정주시 나타나는 부작용 중 가장 많았던 것은 진정이었고 이는 이전 연구와^{8) Boas 등의⁹⁾ 보고와 일치된 결과였으나 IV lidocaine에 의한 부작용인지 통증 완화에 의한 수면인지는 명확하지 않았다. 이에 비해 Ferrante 등과¹⁶⁾ Wallace 등은²⁵⁾ 부작용 중 머리가 땅함이 가장 많았다고 하였다. Lidocaine 정주 동안 나타나는 부작용의 mexiletine을 복용한 경우에도 피부 발진, 발열, eosinophilia, 간부전 등의 부작용이 동반된 경우도²⁶⁾ 보고되어 있다. 따라서 IV lidocaine 점적주사는 혈압과 맥박수에 미치는 영향이 적고 부작용이 경미하여 외래 차원에서 안전하게 이용될 수 있는 방법이지만, IV lidocaine의 반복적 사용이나 mexiletine을 장기간 사용하는 경우 발생될 수 있는 합병증에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요한 것으로 사료된다.}

결론적으로 본 연구에서 신경병증성 통증 환자를 대상으로 lidocaine 5 mg/kg을 약 40분에 걸쳐 정맥내 점적주사한 결과, 81.3%에서 제통효과를 나타내었고 이때 혈장 lidocaine 농도는 2 μg/ml 정도로 유지되어 통증조절에 적절한 농도였다. 따라서 본 연구에서와 같은 IV lidocaine 점적주사 방법은 lidocaine 혈중 농도도 높지 않으면서 제통효과도 뚜렷

하고, 혈압 및 맥박수 변화도 적으며 부작용도 경미하여 외래 차원에서도 신경병증성 통증 환자에게 안전하게 사용할 수 있는 유용한 제통방법이라 사료된다.

참 고 문 헌

- Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z: The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. *Pain* 1985; 23: 361-74.
- Chabal C, Russell LC, Burchiel KJ: The effect of intravenous lidocaine, tocainide, and mexiletine on spontaneously active fibers originating in rat sciatic neuromas. *Pain* 1989; 38: 333-8.
- Tanelian DL, MacIver MB: Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology* 1991; 74: 934-6.
- Boas RA, Covino BG, Shahnarian A: Analgesic responses to IV lignocaine. *Br J Anaesth* 1982; 54: 501-5.
- Edwards WT, Habib F, Burney RG, Begin G: Intravenous lidocaine in the management of various chronic pain states. A review of 211 cases. *Reg Anesth* 1985; 10: 1-6.
- Kastrup J, Petersen P, Dejgaard A, Angelo HR, Hilsted J: Intravenous lidocaine infusion—a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain* 1987; 28: 69-75.
- Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, Stigsby B, Dejgaard A: The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain* 1990; 40: 29-34.
- 송선옥, 육군용, 박대필: 만성통증을 위한 lidocaine의 정맥내 점적 효과. *대한마취과학회지* 1995; 28: 835-41.
- Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL: Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991; 41: 1024-8.
- Catala E, Ferrandiz M, Aliaga L, Serra A, Castro MA, Villar-Landeira JM: Intravenous lidocaine compared with sympathetic blocks as treatment for post-herpetic neuralgia. A 1-year survey. *Pain Clinic* 1994; 7: 205-10.
- Ochoa JL, Torebjork HE: Paraesthesiae from ectopic impulse generation in human sensory nerves. *Brain* 1980; 103: 835-53.
- Wall PD, Melzack R: *Textbook of pain*. 3rd ed.

- Edinburgh, Churchill Livingstone. 1994, pp 79-100.
13. Devor M, Lomazov P, Matzer O: Sodium channel accumulation in injured axons as a substrate for neuropathic pain. *Touch, temperature and pain in health and disease: mechanisms and assessments. Progress in pain research and management*, 3rd Vol. Edited by Boivie J, Hansson P, Lindblom U. Seattle, IASP Press. 1994, pp 207-30.
 14. Abram SE, Yaksh TL: Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80: 383-91.
 15. Tanelian DL, Brose WG: Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiology* 1991; 74: 949-51.
 16. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S, Arthur GR: The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1996; 82: 91-7.
 17. 石埼 恵二: 약물 부하 시험에 의한 만성 통증의 평가. *대한통증학회지* 1997; 10: 1-4.
 18. Galer BS, Harle J, Rowbotham MC: Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 161-7.
 19. 김상태, 황정원, 이경훈, 강주희, 백현문, 오용석: 전신 마취시 정주한 lidocaine의 혈장 농도 변화. *대한마취과 학회지* 1998; 34: 537-42.
 20. Benet LZ, Øie S, Schwartz JB: Design and optimization of dosage regimens; pharmacokinetic data. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed. Edited by Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. New York, McGraw-Hill. 1996, p 1754.
 21. Schnider TW, Gaeta R, Brose W, Minto CF, Gregg KM, Shafer SL: Derivation and cross-validation of pharmacokinetic parameters for computer-controlled infusion of lidocaine in pain therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 1043-50.
 22. Tucker GT: Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1986; 58: 717-31.
 23. Brose WG, Cousins MJ: Subcutaneous lidocaine for the treatment of neuropathic cancer pain. *Pain* 1991; 45: 145-8.
 24. Dejgaard A, Petersen P, Kastrup J: Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 1: 9-11.
 25. Wallace MS, Laitin S, Licht D, Yaksh TL: Concentration-effect relations for intravenous lidocaine infusions in human volunteers: effects on acute sensory thresholds and capsaicin-evoked hyperpathia. *Anesthesiology* 1997; 86: 1262-72.
 26. Higa K, Hirata K, Dan K: Mexiletine-induced severe skin eruption, fever, eosinophilia, atypical lymphocytosis, and liver dysfunction. *Pain* 1997; 73: 97-9.