

Lidocaine 음파영동에 의한 표면마취 및 전달마취 효과

정 대 인·윤 세 원·최 석 주·이 정 우

(동신대학교 대학원 물리치료학과)

정 진 규

(정 가정의학과의원 물리치료실)

김 태 열

(동신대학교 물리치료학과)

The Effect of Topical and Conduction Anesthesia by Phonophoresis with Lidocaine

Jeong Dae-In, P.T., Ph.D.·Yoon Se-Won, P.T., Ph.D.

Choi Sug-Ju, P.T., Ph.D.·Lee Jung-Woo, P.T., M.P.T.

(Dept. of Physical Therapy, Graduate School, Dongshin University)

Jeong Jin-Gyu, P.T., Ph.D.

(Dept. of Physical Therapy, Jeong's FM Clinic)

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

(Dept. of Physical Therapy, Dongshin University)

ABSTRACT

This study conducted the following experiment to examine anesthetic effects of 500 kHz ultrasound with lidocaine. Clinical experiment was conducted to compare local anesthetic effects by ultrasound frequencies and drugs with 40 normal adults and it divided subjects

into experimental group (I) applying only ultrasound, ointment group (II) applying only lidocaine, phonophoresis group of 1 MHz lidocaine (III), phonophoresis group of 500 kHz lidocaine (IV) for pain threshold and nerve conduct experiments. Mechanical threshold was measured with von Frey monofilament, thermal pain threshold with halogen lamp and digital thermometer, action potential in median nerve with diagnostic electromyography before and after treatment, and at 30 min., 60 min., 90 min., and 120 min. after treatment.

Results of this study can be summarized as follows.

Topical anesthesia experiment showed that pain threshold of phonophoresis groups was significantly increased, but there were little differences in ultrasound frequency and drugs among phonophoresis groups. Conduction anesthesia experiment showed that phonophoresis group of 500 kHz using lidocaine had significant difference in pain threshold and sensory nerve conduction compared to ointment group and ultrasound group, but there was no great difference from other phonophoresis groups and light nerve block effect was found.

It was considered that application of 500 kHz ultrasound using lidocaine will be more effective in deep anesthesia or nerve block than 1 MHz ultrasound. However, researches considering various frequencies, intensities and application hours in low frequency areas including kHz ultrasound are needed to increase deep permeation of drugs.

Kye Words: Anesthesia, Lidocaine, Phonophoresis

1. 서론

Lidocaine은 임상에서 주로 국소주사 및 외용제제 형태로 통증완화 목적이나 경미한 외래 수술 등에 다양하게 이용되고 있으며, 특히 외용제제로는 크림, 스프레이, 젤 등 다양한 형태로 개발되었으며, 최근에는 효능을 보다 개선시킨 제품들이 많이 소개되고 있다. 또한 오래 전부터 물리치료분야에서 통증완화를 위한 이온도입이나 음파영동 약물로 자주 사용되어왔다.

Lidocaine(2-Diethylamino-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide)은 Dimethyl-amino acetamide계의 백색 또는 황색의 결정성 분말이며 알코올, 클로로포름에 잘 녹는 amide형 제제로 주로 이온통로에서 sodium의 유입을 감소시켜 흥분전달을 억제하여 국소마취작용을 나타낸다(Wong, 1993; Kundu and Achar, 2002; Sheets and Hanck, 2003). Lidocaine은 침윤 및 전달 마취약으로 뿐만 아니라 표면 마취제로도 광범위하게 쓰이는 amide류의 화합물로서, 그 지속시간이 길며 국소마취작용 외에 진정작용을 가지고 있는 마취제이다(Bigger and Mandel, 1970). 침윤급 전달마취

는 procaine HCL에 비해 2~4배, 표면마취는 약 5배의 마취효과가 있고 독성은 1/10 정도로 낮으면서도 효과는 강하고 안정성이 있는 약물로 알려져 있다(Machet and Boucaud, 2002).

일반적으로 lidocaine을 적용할 때 독성의 감소, 주사부위의 출혈 감소, 국소마취작용의 향상, 지속시간의 증가를 위하여 1:100,000 비율로 epinephrine을 첨가하여 사용하며, 이는 적용부위의 혈관이 수축되어 순환계로의 약물 흡수를 감소시켜 국소마취작용을 지속시킬 수 있기 때문이다(Giovanniti and Bennette, 1983; Stratford, 2002). Lidocaine은 정맥투여 시 주입 양과 주입속도의 조절에 이상이 생길 경우 투여용량 과다로 인하여 저혈압증, 부전수축, 호흡정지, 발작, 혼수 등의 부작용을 초래하는 전신 부작용 및 주입 부위 근육의 괴사, 출혈 및 염증을 발생시킬 수 있다(James and Reynold, 1993).

Lidocaine에 의한 신경전도의 차단은 지용성인 free base가 신경막에 있는 약 2 Å의 이온통로를 폐쇄하여 sodium과 potassium의 이동을 차단하므로 자극이 전달되어도 신경막이 탈분극 되지 않으며, 따라서 활동전위가 상승하지 않아 흥분의 전도가 차단되고 마취 효과가 나타난다(Bromage, 1978). 국소마취는 투과 심도에 따라 구분되는데(Bromage, 1978; Dripps, 1983), 표면마취(topical anesthesia)는 점막에 국소마취제를 도포 또는 분무하는 방법으로 지각신경의 말단에서 시행하며, 침윤마취(infiltration anesthesia)는 국소마취제를 국소에 침윤시켜 신경말단 가까운 부위에서 차단하는 방법이고, 전달마취(conduction anesthesia)는 지각신경의 전달을 신경주행로

상에서 차단하는 방법으로 일반적으로 신경 차단(nerve block)이라고 한다(Butterworth, 1990; Dunbar, 1996; Clark, 1999). 그러나 표면마취를 제외한 침윤마취 및 전달마취는 국소주사를 통해 lidocaine을 조직 내로 침투시켜야 하기 때문에 통증, 감염, 조직손상 등 여러 가지 위험을 가지고 있다(Kearns et al., 2003). 이러한 문제점을 피하기 위해 겔, 크림, 유제, 분무 등 다양한 형태의 경피제제가 적용되었지만(Burry et al., 1999) 대부분 표면마취 이상의 효과는 기대하기가 어렵다.

Lidocaine의 경피제제화에 대한 관심은 이 약물이 반 고형물질적인 특성으로 인해 인체의 경피투과를 위해선 특별한 수단이 필요하다고 보고가 있고 나서부터이다(Benowitz, 1978).

이후 lidocaine의 물리화학적 특성을 변화시키거나, 화학적, 물리적 매개수단을 이용해 경피투과 촉진에 대한 연구가 진행되었다(Yamamoto et al., 1998; Zempsky et al., 1998; Galinkin et al., 2002; Schultz et al., 2002). 특히, 물리적 매개수단을 이용한 방법으로 초음파(Kang et al., 2000), 전기영동(Wallace et al., 2001), 이온도입(Rose et al., 2002) 등과 헬륨의 경피분사(Wolf et al., 2002)와 같은 방법에 의한 다양한 연구가 진행되었다. 이와 같이 물리적 동력을 이용하면 투과량이나 심도를 증가시킬 수 있을 것으로 생각하고 다양한 경피투과 촉진을 연구하였지만 모두 표면마취 효과 이상의 결과를 얻기는 어려웠다(Wallace et al., 2001).

그러나 Becker 등(2005)에 의하면 이온도입에 비하여 음파영동의 약물 투과심도가 더 깊은 것으로 보고하여, 초음파를 이용한 음파

영동이 약물의 투과심도를 높이는 것으로 알려졌다. 초음파는 생체 물리학적으로 주파수에 따라 투과심도가 달라지며 일반적으로 주파수가 낮고 파장이 길수록 초음파 에너지의 흡수량은 감소한다(Asano et al., 1997). 즉 표층에서의 에너지 흡수가 낮기 때문에 저주파 초음파는 에너지가 심층까지 도달할 수 있게 된다. 따라서 저주파 초음파를 이용하면 약물이 심층까지 도달하게 하는데 매우 효율적이며, 심부조직 온도를 효율적으로 증가시켜 약물의 경피투과를 촉진시킬 것으로 생각한다(Asano et al., 1997).

초음파에 의한 lidocaine의 음파영동에 관한 임상연구로는 1.1 MHz 초음파를 이용하여 0.25 W/cm² 강도로 전기적 통각역치(electrical pain threshold)를 측정한 실험(Williams, 1990)과 870 kHz 초음파를 이용하여 2 W/cm² 강도로 lidocaine HCL 겔의 국소마취효과에 대한 실험(McElnay, 1985)이 있었다. Tachibanan와 Tachibanan(1993)은 48 kHz 초음파로 0.17 W/cm² 강도에서 통각역치가 증가된다고 보고하여 lidocaine의 저주파 음파영동이 경피투과를 유의하게 증가시킬 수 있다는 가능성을 보여 주었으며, 53~56 kHz의 지속초음파를 이용하여 4% liposomal lidocaine을 5분간 적용하여 시각적 유사척도(visual analog scale)를 측정한 결과에서 유의한 통증감소를 나타내었다(Becker, 2005). 또한 lidocaine을 경피제제화한 EMLA cream(eutectic mixture of local anesthetics)의 저주파 음파영동 실험에서도 국소마취효과가 입증되었다(Katz et al., 2004).

본 연구에서는 저주파 초음파 영역에서도

비교적 높은 주파수대인 500 kHz 초음파 발생장치 및 초음파 변화기를 개발하고, 치료주파수 초음파에서 투과량이나 투과심도가 표재로 제한되는 lidocaine을 대상 약물로 하여 현재까지 주를 이루고 있는 국소주사를 이용한 침습적 방법에 의한 약물투여가 갖고 있는 여러 가지 문제점을 개선하기 위해 500 kHz 저주파 초음파가 국소마취제의 경피투과 및 투과심도를 향상시키는데 어느 정도 영향을 주는지를 알아보기 위하여 국소마취 실험으로 표재 및 전달마취 실험을 실시하였다.

II. 대상 및 연구방법

1. 대상자

본 실험의 취지를 이해하고 참여에 자발적으로 동의한 건강한 남자 대학생 40명을 대상으로 하였다. 실험에 영향을 주는 질환이 있거나, 감각장애가 있는 자, 손에 상해가 있어 통증이 있고 이로 인해 약물을 복용한자는 제외시켰으며, 실험기간 중 술, 약물의 복용은 하지 못하도록 하였다.

대상자들을 무작위로 각 군에 8명씩 배정하였다. 대상자들을 무작위로 각 군에 8명씩 배정하였다. 실험군은 수용성 초음파 겔을 바르고 초음파를 적용한 I군, lidocaine 겔만 적용한 II군, lidocaine 및 1 MHz 초음파를 적용한 III군, lidocaine 및 500 kHz 초음파를 적용한 IV군으로 나누었다(Table 1).

Table 1. General characteristics of subjects.

Group	N	Age(years)	Height(cm)	Weights(kg)
I	8	22.62±1.76	172.37±4.17	71.87±5.93
II	8	22.62±1.99	172.62±5.12	68.87±6.74
III	8	23.37±2.32	174.12±4.45	73.55±6.78
IV	8	22.50±3.11	175.12±5.96	69.25±4.89

All values are showed mean±SD

I : 500 kHz Ultrasound group

II : Lidocaine ointment group

III : 1 MHz lidocaine phonophoresis group

IV : 500 kHz lidocaine phonophoresis group

2. 시약 및 실험기기

1) 시약

Lidocaine, triethanolamine은 Sigma(St. Louis, MO, USA) 제품을 사용하였으며, Carbopol 940[®], Transcutol[®]는 Gattefossé (France)의 제품을, Dimethylisorbide(DMI) 및 기타 시약은 시판 특급시약을 사용하였다.

2) 실험기기

기계적 통각역치 측정에는 von-Frey monofilament(Touch-test sensory Evaluation, North Coast Medical Inc., USA), 열 통각역치 측정에는 20 Watt halogen lamp(Osram Co., Germany) 및 digital thermometer (CENTER-306, Thermolog., Korea), 신경전도 측정에는 EMG(Sierra II wedge, Cadwell laboratories Inc., USA)를 사용하였다.

본 실험을 위하여 500 kHz 저주파 초음파 발생장치(USTD-K, Daeyang Medical Co.,

Korea)를 제작하였다. 초음파 발생장치는 전원공급(power supply), programming board, RF amplifier 등의 회로판, 출력부(output), 500 kHz 초음파 발생이 가능한 초음파 변환장치(transducer)로 구성되어 있다. 초음파 발생 장치의 기술적 사양은 주파수가 500 kHz, 맥동 기간이 200 ms, 순환주기 20%, 정점-정점 진폭이 600 mV, 출력강도는 0~5 Watt이다. 초음파 변환기에 사용된 압전재는 Ceramic 500 K(Digital Echo Co., Korea)를 사용하였으며 변환기 면적은 6.908 cm²이다(Figure 1). 초음파 출력 측정을 위하여 Ultrasound Watt meter(UW-4, Biotech Co., USA)를 사용하였다. 1 MHz 초음파 발생장치는 주파수가 1 MHz, 맥동기간이 200 ms, 순환주기 20%, 정점-정점 진폭이 600 mV, 출력강도는 0~5 Watt이며, 초음파 변환기 면적이 6.908 cm²인 USTD-M(Daeyang Medical Co., Korea)을 사용하였다.

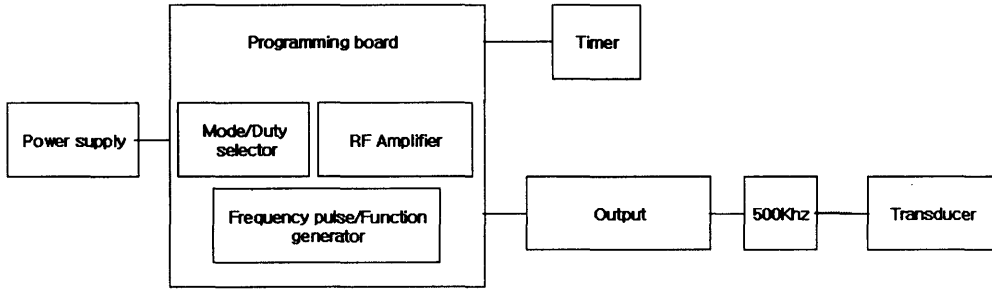


Figure 1. Block diagram of USTD-K

3. 겔의 제조 및 초음파 적용

1) Lidocaine의 HPLC 분석

HPLC 분석 시 고정상으로는 μ -Bondapak C18(3.9×300 mm)을, 이동상으로는 glacial acetic acid : water : acetonitrile(40:44:16)의 혼합액을 0.1M NaOH로 pH 3.42로 하여 500 mL로 하였다. 검출은 파장 254 nm, 유속은 1 mL/min, 감도는 0.01 AUFs이었고 얻어진 피크의 면적으로부터 농도를 계산하였다.

2) 겔의 제조

Lidocaine의 함량이 1 w/w%가 되도록 제조하였다. 먼저 homomixer에 물 13.7 mL를 넣고 겔화제인 carbomer 940 1.0 g을 넣어 팽윤 용해하였으며, 따로 용해 보조제 transcutol® 10.0 mL 및 propylene glycol 20.0 mL에 lidocaine 또는 lidocaine HCl 1.0 g을 용해 후 겔의 pH가 6.5~7.5가 되도록 triethanolamine을 넣으면서 교반하여 맑은 겔을 제조하였다. 약물의 1/100,000 해당량의 epinephrine과 보존제로 methylparaben : propylparaben(0.02:0.03%)를 혼합하여 제조하였다.

3) 초음파 적용

초음파 적용은 lidocaine의 음파영동에 의한 정중신경의 차단효과를 측정하기 위하여 정중신경이 주행하는 비우세측 손목관절 부위로 하였다. 초음파 변환기 적용은 이동법을 사용하였으며, 치료용량은 500 kHz와 1 MHz 모두에서 2 W/cm² SATAi(spatial average temporal average intensity)이었다. 음파영동 군들은 5 g의 lidocaine(1%) 겔을 적용부위에 바른 후 초음파 변환기를 피부표면과 직각을 이루도록 접촉하여 1 inch/cm²의 속도로 규칙적인 원을 그리며 적용하였다. I군은 수용성 초음파용 겔을 사용하여 동일 조건에서 적용하였으며, II군은 lidocaine 겔을 환부에 바른 후 초음파를 적용하지 않았다. 모든 실험군은 치료 종료 후 10분이 지나면 겔을 닦아내었다.

4. 연구방법

1) 통각역치 실험

통각역치 실험에서 기계적 통각역치로 압통각역치(pressure pain threshold; PPT)와 열통각역치(thermal pain threshold; TPT)를 측

정하였다. 측정 부위는 국소침윤마취 효과를 알아보기 위해 초음파 및 약물이 직접 적용된 정중신경의 주행로인 손목의 중앙부위와 약물의 심부투과에 의한 신경차단 효과를 알아보기 위해 우측의 두 번째 손가락의 원위 지절부위에서 역치를 측정하였다. 측정 시기는 실험 전, 적용 후 30분, 60분, 90분, 120분에 측정하였다.

기계적 통각역치를 측정하기 위하여 압력의 범위가 10.0 g, 15.0 g, 26.0 g, 60 g, 100 g, 180 g, 300 g 등으로 등급화 되어 있는 von Fray monofilament를 이용하여 압통각을 인지하는 최초의 g를 측정하였으며, 압력의 정도는 피부표면에 직각이 되도록 유지하면서 압력을 가하여 filament가 약간 휘 정도로 하였다. 기계적 통각역치는 세 번 반복 측정하여 중간 값을 취하였다(Gottrup, 2000).

열 통각역치를 측정하기 위하여 halogen lamp를 이용하여 측정 장치를 제작하였다. 측정 장치의 구성은 lamp 및 반사경, 고정대, 거리유지 막대, 전원차단 스위치 등으로 되어 있으며, 온도측정을 위해 digital thermometer와 wire sensor를 사용하였다. 온도측정 장치인 wire sensor와 thermometer는 측정시간 1 초 단위로 온도 기록 및 분석이 가능한 themolog computer linking program이 내장된 PC에 연결하여 사용하였다. 측정은 압통각 측정 후 동일한 부위에서 실시하였는데, 측정부위에 열감지 센서인 wire sensor의 끝이 조사부위 중앙에 위치하도록 반창고로 고정시킨 후, 광원으로부터 직각이 되도록 조절하였으며 거리는 5 cm가 유지되도록 하였다. 열 통각역치는 최초로 통각을 인지하는 시점의 온도로 하였다(Orstavik, 2003).

2) 신경전도 측정

정중신경의 감각신경 활동전위는 역향성 측정법을 이용하였다. 감각신경 활동전위의 기록조건은 소인속도(sweep speed)가 2 ms/division, 기록감응도(gain)는 20 μ V/division으로 하였다. 전기자극은 감각신경 활동전위의 최대 진폭까지 도달할 때까지 자극하였고, 감각신경 활동전위의 진폭은 기저선(baseline)과 음 위상 정점(negative peak) 사이에서, 원위 잠복시는 최초 음 편향되는 지점에서 세 번 반복 측정하여 중간 값을 취하였다. 기록전극의 배치는 고리전극(Digital Ring 24 Electrode, cadwell., USA)을 이용하여 두 번째 손가락의 근위지절에 활성전극을, 원위지절에 참고전극을 배치하였으며, 접지전극은 모지구와 소지구 사이에 위치시켰다. 전기자극은 손목관절 바로 위에서 정중신경 주행로가 위치한 장장근(palmaris longus)과 요측수근굴근(flexor carpi radialis)의 건 사이에서 적용하였다. 활성전극과 자극점의 거리는 14 cm로 고정하였다.

정중신경의 운동신경 활동전위의 기록조건은 소인속도가 10 ms/division, 기록감응도(gain)는 5 mV/division으로 하였으며, 전기자극은 최대자극(supra-maximal stimulation)으로 복합운동 활동전위의 최대 진폭에 도달할 때까지 자극하였다. 활동전위의 기록은 일회용 근전도 전극(Ambu[®] Neuroline 700 10-K, ambu., Denmark)을 사용하였다. 운동신경 활동전위의 진폭과 잠복시는 감각신경 활동전위와 동일하며, 세 번 반복 측정하여 중간 값을 취하였다.

기록전극의 배치는 활성전극을 단무지의외전근(abductor pollicis brevis)의 근복 팽대부에,

비활성전극을 모지의 원위부 건 부착 부위에 부착하였고, 접지전극은 모지구와 소지구 사이에 위치하도록 하여 측정하였다. 전기자극은 손목관절 바로 위에서 정중신경 주행로가 위치한 장장근(palmaris longus)과 요측수근굴근(flexor carpi radialis)의 건 사이에서 적용하였다. 활성전극과 자극점의 거리는 8 cm로 고정하였다.

5. 통계방법

본 연구의 통계 분석은 SPSS 12.0 ver. for windows[®] 프로그램을 사용하였다. 각 측정항목들이 정규분포 하는지 알아보려고 단일표본 콜모고르프-스미노프(Kolmogorov-Smirnov) 검정을 실시하였다. 그 결과 정규분포하여 측정시기에 따른 군 간의 차이를 확인하기 위하여 일요인 분산분석(one-way

ANOVA)을 실시하였으며, 사후검정으로 등분산의 가정을 만족한 경우 Duncan multiple range test, 등분산의 가정을 기각한 경우 Dunnett T3 test를 사용하였다. 분석 시 유의수준은 $\alpha=0.05$ 로 설정하여 검정 하였다.

III. 결과

1. Lidocaine의 평가

1) Lidocaine의 분석

본 실험에서 lidocaine을 정량하기 위하여 HPLC를 이용하였다. lidocaine의 retention time은 약 3.5분이었으며 분리도가 양호하였으며 피크는 대칭적이었다(Figure 2).

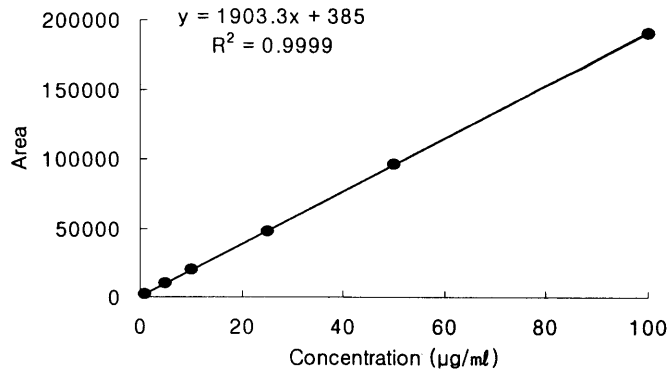


Figure 2. Calibration curve of lidocaine by HPLC.

2) Lidocaine 겔의 제조

Lidocaine은 난용성 약물이므로 용해보조제

로 propylene glycol 및 용해도가 우수한 transcutol[®]을 사용하였으며, 고분자로서

carbomer 940을 사용하였다. 겔의 외관은 투명한 상태로서 $1280 \pm 190 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 의 점도를 갖고 있으며, pH는 6.5~7.5를 유지하였다. 예비 실험에서 약물의 용해를 위하여 첨가된 labrafil®의 비율이 높을수록 겔의 투명도가 떨어짐에 따라 10%로 고정하였다. 겔 조성 중 propylene glycol 20%와 transcutool® 10%에 lidocaine 1.0%가 전량 용해하는 것을 용해도 실험 결과 알 수 있었다. 제조된 겔을 50°C에서 6개월간 안정성 실험을 했으나 심각한 제제의 변화는 나타나지 않았다.

2. 표면마취 효과

1) 기계적 통각 역치의 변화

초음파 및 약물을 직접 적용한 손목부위의 기계적 통각역치는 적용 후 대부분의 시간대에서 음파영동군과 lidocaine 도포군이 증가하는 경향을 나타내었다. 측정시기별 군 간의 차이를 확인하기 위하여 일요인 분산분석 한 결과에서는 치료 후 30분, 60분, 90분대에서 군 간의 유의한 차이가 나타났으며($p < .05$), Duncan의 다중범위 검정에 의한 사후분석을 한 결과에서 30분에는 500 kHz lidocaine 음파영동군(IV)과 초음파군(I), 60분에는 1 MHz lidocaine(III) 및 500 kHz lidocaine 음파영동군(IV)과 초음파군(I), 90분대에는 500 kHz lidocaine 음파영동군(IV)과 초음파군(I) 사이에서 차이가 있었다(Figure 3).

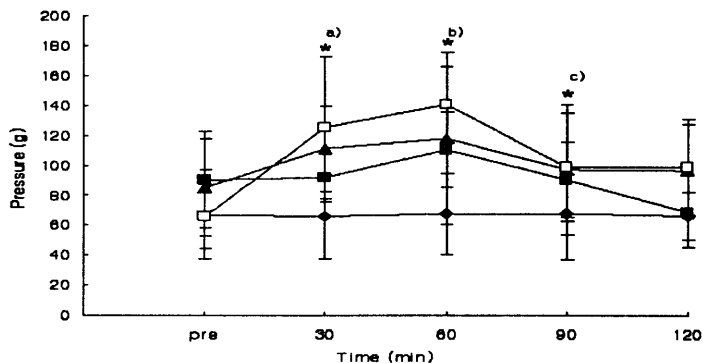


Figure 3. Variation at thermal pain threshold(TPT) in wrist following clinical trial.

- ◆ Group I, ■ Group II, ▲ Group III, □ Group IV
- a),c); significantly difference between IV and I
- b); significantly difference between III, IV and I
- * $p < .05$
- I : Ultrasound group
- II : Lidocaine ointment group
- III : 1 MHz lidocaine phonophoresis group
- IV : 500 kHz lidocaine phonophoresis group

2) 열 통각 역치의 변화

초음파 및 약물을 직접 적용한 손목부위의 열 통각역치는 적용 후 대부분의 시간대에서 음파영동군과 lidocaine 도포군이 증가하는 경향을 나타내었다. 측정시기별 군 간의 차이를 확인하기 위하여 일요인 분산분석 한 결

과에서는 치료 후 30분, 60분, 90분대에서 군 간의 유의한 차이가 나타났으며($p < .05$), Duncan의 다중범위 검정에 의한 사후분석을 한 결과에서 30분에는 IV군과 I군, 60분에는 III군, VI군과 I군, 90분대에는 VI군과 I군 사이에서 차이가 있었다(Figure 4).

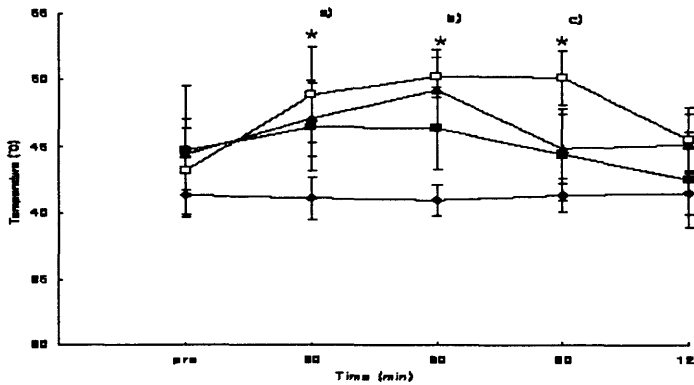


Figure 4. Variation at thermal pain threshold(TPT) in wrist following clinical trial.

- ◆ Group I, ■ Group II, ▲ Group III,
- ◇ Group IV, □ Group V
- a),c); significantly difference between IV and I
- b); significantly difference between III,IV and I
- * $p < .05$
- I : Ultrasound group
- II : Lidocaine ointment group
- III : 1 MHz lidocaine phonophoresis group
- IV : 500 kHz lidocaine phonophoresis group

3. 전달마취 효과

1) 기계적 통각 역치의 변화

정중신경 감각지배영역의 기계적 통각역치는 적용 후 대부분의 측정시간대에서 음파영동군들이 증가하는 경향을 나타내었으나 군

간의 차이는 크지 않았다. 측정시기별 군 간의 차이를 확인하기 위하여 일요인 분산분석을 한 결과에서 치료 후 30분, 60분대에 유의한 차이가 나타났으며($p < .05$), Dunnett T3 검정에 의한 사후분석을 한 결과에서는 치료 후 30분, 60분대에 IV군과 I군, II군 사이에

서 차이를 나타내었다(Figure 5).

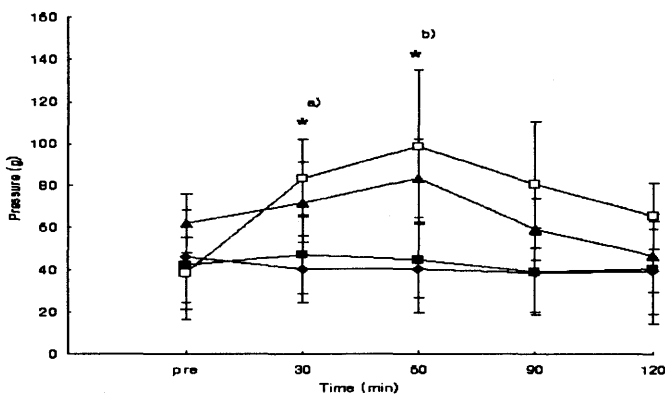


Figure 5. Variation at pressure pain threshold(PPT) in index finger following clinical trial.

◆ Group I, ■ Group II, ▲ Group III, □ Group IV

a), b); significantly difference between IV and I, II

* $p < .05$

I : Ultrasound group

II : Lidocaine ointment group

III : 1 Mhz lidocaine phonophoresis group

IV : 500 kHz lidocaine phonophoresis group

2) 열 통각 역치의 변화

정중신경 감각지배영역의 열 통각역치는 적용 후 대부분의 측정시간대에서 음파영동 군들이 증가하는 경향을 나타내었으나 군 간의 차이는 크지 않았다. 측정시기별 군 간의 차이를 확인하기 위하여 일요인 분산분석을

한 결과에서 치료 후 60분대에 유의한 차이가 나타났으며($p < .05$), Duncan의 다중범위 검정에 의한 사후분석을 한 결과에서는 치료 후 60분대에 IV군과 I군 사이에서 차이를 나타내었다(Figure 6).

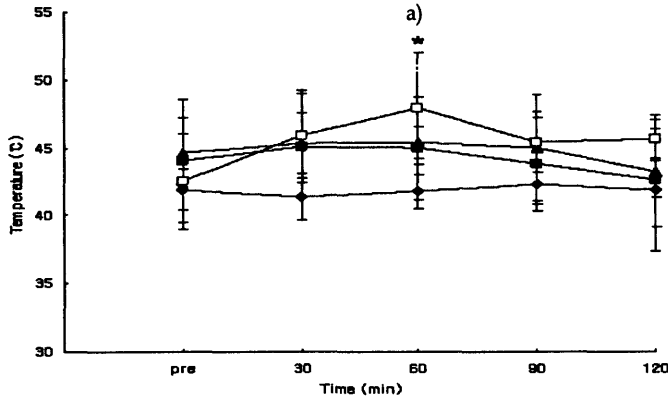


Figure 6. Variation at thermal pain threshold(TPT) in index finger following clinical trial.

- ◆ Group I, ■ Group II, ▲ Group III, □ Group IV
- a); significantly difference between IV and I
- *p<.05
- I : Ultrasound group
- II : Lidocaine ointment group
- III : 1 MHz lidocaine phonophoresis group
- IV : 500 kHz lidocaine phonophoresis group

3) 감각신경전도의 변화

정중신경에서 감각신경 활동전위의 잠복시는 적용 후 대부분의 측정시간대에서 음파영동군들이 증가하는 경향을 나타내었으나 군 간에는 차이가 크지 않았다. 측정시기별 군 간의 차이를 확인하기 위하여 일요인 분산분석을 한 결과에서 치료 후 90분대 유의한 차이가 나타났다($p < .05$). Duncan의 다중범위 검정에 의한 사후분석 결과에서는 90분대에 V군과 I 사이에서 차이가 있었다(Figure 7).

감각신경 활동전위의 진폭은 적용 후 대부분의 측정시간대에서 음파영동군들이 감소하는 경향을 나타내었으나 군 간에는 차이가 크지 않았다. 측정시기별 군 간의 차이를 확인하기 위하여 일요인 분산분석을 한 결과에서 치료 후 30분, 60분대에 유의한 차이가 있었다($p < .05$). Duncan의 다중범위 검정에 의한 사후분석을 한 결과에서는 30, 60분대에 IV군과 I군, II군 사이에서 차이가 있었다(Figure 8).

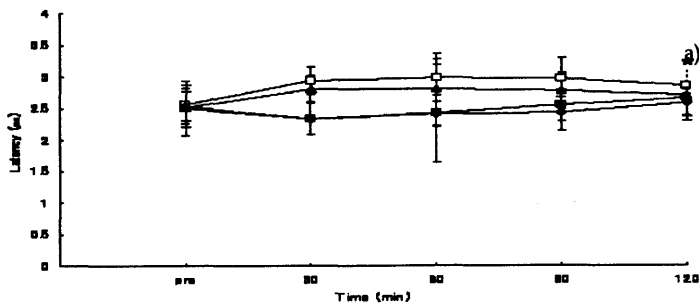


Figure 7. Variation at sensory nerve action potential of latency in median nerve.

◆ Group I, ■ Group II, ▲ Group III, □ Group IV

a); significantly difference between IV and I

*p<.05

I : Ultrasound group

II : Lidocaine ointment group

III : 1 MHz lidocaine phonophoresis group

IV : 500 kHz lidocaine phonophoresis group

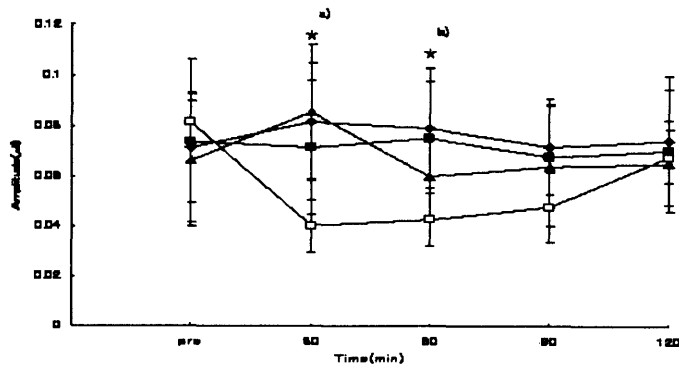


Figure 8. Variation at sensory nerve action potential of amplitude in median nerve.

◆ Group I, ■ Group II, ▲ Group III, □ Group IV

a); significantly difference between IV and I,II

b); significantly difference between IV and I,II

*p<.05

I : Ultrasound group

II : Lidocaine ointment group

III : 1 MHz lidocaine phonophoresis group

IV : 500 kHz lidocaine phonophoresis group

4) 운동신경전도의 변화

정중신경에서 운동신경 활동전위의 잠복시는 모든 시간대에서 뚜렷한 차이가 나타나지 않았다. 그러나 활동전위의 진폭은 적용 후 대부분의 측정시간대에서 음파영동군들이 감소하는 경향을 나타내었으나 군 간에는 차이

가 크지 않았다. 측정시기별 군 간의 차이를 확인하기 위하여 일요인 분산분석을 한 결과에서 치료 후 120분대에 유의한 차이가 나타났으며($p < .05$), Duncan의 다중범위 검정에 의한 사후분석을 한 결과에서는 120분대에 IV 군과 I 군 사이에서 차이가 있었다(Figure 9).

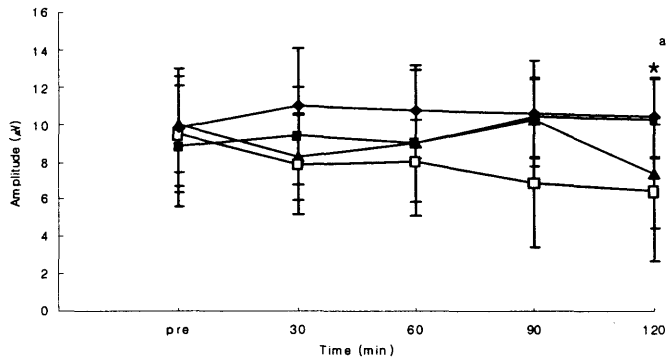


Figure 9. Variation at motor nerve action potential of amplitude in median nerve.

◆ Group I, ■ Group II, ▲ Group III, □ Group IV

a); significantly difference between IV, V and I

* $p < .05$

I : Ultrasound group

II : Lidocaine ointment group

III : 1 MHz lidocaine phonophoresis group

IV : 500 kHz lidocaine phonophoresis group

V. 고찰

최근 초음파를 이용한 경피투과에 대한 연구는 주로 약물의 물리화학적 특성에 의해 경피투과가 어려운 약물들을 대상으로 이루어지며, 특히 초음파의 생체물리학적 특성에

따른 경피투과 효과에 대한 연구가 관심을 끌고 있다(Rawlings et al., 1994; Bodde et al., 1989). 초음파를 이용한 경피투과에 가장 영향을 주는 물리적 매개변수는 초음파 주파수이기 때문에(Lenart and Auslander, 1980) 다양한 주파수대의 초음파를 발생시키는 발생장치를 개발하여 실험에 이용하고 있다. 따

라서 본 연구에서는 제작한 500 kHz 초음파 발생장치 및 franz diffusion cell을 이용하여 비교적 경피투과가 어려운 약물로 알려져 있으며, 물리치료분야에서 가장 자주 사용되어지는 약물 중에 하나인 lidocaine의 통각역치 및 신경전도에 미치는 영향을 알아보기 위해 정상인 대상으로 임상실험을 실시하였다.

본 연구에 사용된 lidocaine은 침윤 및 전달 마취약으로 뿐만 아니라 표면 마취제로도 광범위하게 쓰이지만, 분자 내에 지용성기를 가지고 있어 물에 난용성이므로 약물의 효능 증가와 안정적인 보존을 위해 가장 일반적인 국소마취제로 lidocaine이 많이 사용되고 있다(Zempsky et al., 2002; Rose, 2002). 특히 lidocaine은 최근 spray, lotion, cream 등의 도포용으로 시판되어 피부질환, 경미한 외래수술, 표재성 국소통증의 완화를 위하여 물리치료 영역에서도 사용되고 있으나, 주사에 비해 투과심도 및 투과량이 떨어져 적용범위에 제한이 많기 때문에 초음파를 이용한 경피투과 촉진을 극복하기 위한 방법이 필요하여 본 실험의 약물로서 선택 되었다.

Lidocaine에 의한 국소마취에서 심부조직의 마취방법인 침윤 및 전달마취는 주사적용이 불가피하다(Berde et al., 2002). 그러나 lidocaine의 주사적용은 통각을 일으키고, 조직을 손상시키며, 특히 소아환자의 적용은 부적절하다는 단점이 있다(Kearns et al., 2003). 이러한 문제점을 피하기 위해 다양한 형태의 경피제제가 제품화 되었지만, 대부분 표면마취 이상의 효과는 기대하기가 어렵다(Galinkin et al., 2002). 최근 이온도입을 이용한 lidocaine의 경피투과 촉진이 표면마취에는 유의한 효과가 있으나(Becton et al., 2000;

Zempsky et al., 2002), 심부에 대한 마취효과는 없는 것으로 나타났다. 그러나 초음파는 주파수에 따라 투과심도가 달라지기 때문에 일반적으로 주파수가 낮고 파장이 길수록 초음파 에너지의 표재조직 흡수량은 감소하고 반가층(half-value thickness)이 늘어나 투과심도가 깊어 질 수 있다(Roman et al., 2003). Becker 등(2005)은 53~56 kHz 초음파를 이용한 lidocaine cream의 음파영동 실험에서 심부마취에 대한 어느 정도의 효과를 입증하였다.

따라서 본 연구에서는 초음파 주파수에 따른 lidocaine(1%)의 표면마취 및 전달마취 효과를 알아보기 위하여 정상인을 대상으로 초음파 적용군(I), lidocaine 도포군(II), 1 MHz lidocaine 음파영동군(III), 500 kHz lidocaine 음파영동군(IV)으로 나누고 통각역치 및 신경전도 실험을 실시하였다.

표면마취효과에 대한 실험으로 lidocaine을 적용한 비 우세측 손목부위의 기계적 통각역치를 측정된 결과에서 적용 후 30분대에 IV군과 I군, 60분대에 III군, IV군과 I군, 90분대에는 IV군과 I군 사이에서 차이가 있었으며, 적용 후 대부분의 시간대에서 음파영동군들이 초음파만 적용한 군에 비해 크게 증가하였지만 음파영동군간의 차이는 없었다. 또한 열 통각역치를 측정된 결과에서도 30분에 IV군과 I군 60분에 III군, VI군과 I군, 90분대에 IV군과 I군, II군 사이에서 차이가 있었으며, 적용 후 대부분의 시간대에서 음파영동군들이 초음파만 적용한 군에 비해 크게 증가하였으나 음파영동군 간의 차이는 없게 나타나 초음파가 주파수에 관계없이 lidocaine의 투과를 촉진시켜 표면마취 작용에 영향을

준 것을 알 수 있었으며, Friedman 등(2002)의 55 kHz 지속초음파와 EMLA cream 4%를 이용하여 실험한 결과와 55 kHz 초음파를 적용하여 EMLA와 Lyposomal lidocaine의 음파영동 실험에서 대조군 및 도포군에 비해 현저한 통각역치의 변화가 있었다는 보고와 비슷하였다(Katz et al., 2004; Becker et al., 2005).

그러나 초음파 주파수에 따른 표면마취의 유의한 차이는 발생하지 않아 음파영동을 이용한 표면마취는 주파수에 따른 효과의 차이는 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 초음파의 주파수나 약물의 물리화학적 특성과 관계없이 초음파의 기계적 및 열 효과에 의해 땀샘, 모낭 등의 피부부속 기관을 통한 경피투과 촉진과 삼투를 통한 각질층의 세포 지질을 통해 수성채널을 형성하여 경피투과가 촉진된 것으로 생각된다(Ueda et al., 1995).

Lidocaine이 신경전도에 영향을 미치려면 적절한 투과심도와 적당한 투과량이 필요할 것으로 생각되어지며, 경피투과 촉진을 위해 사용된 초음파는 열 효과와 공동현상(cavitation) 및 음향흐름(acoustic streaming), 방사압력 효과(radiation pressure effect) 등의 기계적 효과(mechanical effect)를 이용하여 조직 내의 생물학적 변화를 유발시켜 세포간 통과로, 세포통과로, 부속기관 통과로를 활성화시키기 때문에(Sacks et al., 1982) 초음파의 주파수와 강도는 약물의 투과량과 투과의 깊이를 결정하는 가장 중요한 변수가 될 수 있다.

마취수준을 결정하는 변수 중에 하나로 lidocaine의 함량도 중요하다. 지금까지 경피 적용에 의한 표면마취에는 1~10%까지 여러

가지의 함량을 사용하였는데, Koh 등(2003)은 4% lidocaine과 10% lidocaine을 전완 내측에 도포하여 통각척도의 변화를 측정하여 함량이 높을수록 점수가 낮아진다고 하였다. 그러나 이러한 경피적용 방법으로는 확실한 심부마취효과를 얻을 수 없으며, 심부통각을 차단하거나 신경차단에 의한 전달마취가 필요할 경우에는 주사를 하는 방법이 가장 확실하다. 일반적으로 주사를 사용하는 신경차단술(nerve block)을 적용할 때는 1~2%를 가장 많이 사용한다(Taskaynatan, 2004; Minville, 2005). 임상실험에서 약물의 함량을 1%로 결정한 이유는 lidocaine을 대상으로 경피투과에 대한 in vitro 실험을 한 결과에서 비교적 낮은 주파수대인 500 kHz 초음파의 투과량이 1 M에 비하여 크고 경피제제 겔(transdermal gel)을 제조 사용하기 때문에 임상실험에서 심부투과에 의한 전달마취효과를 확인하기 위해서 주사와 유사한 조건으로 실험을 실시하였다.

초음파에 의한 lidocaine의 전달마취 효과를 알아보기 위하여 정중신경 지배영역에서 기계적 통각역치, 열 통각역치, 신경전도를 측정하였다. 기계적 통각역치인 압통각 역치의 변화는 적용 후 30분, 60분대에 IV군이 I군, II군과 차이를 나타내어 초음파만 적용하거나 lidocaine을 단순 도포한 경우에 비해 500 kHz 초음파에 의한 심부투과 촉진이 어느 정도 신경차단효과를 가져오는 것으로 나타났으나, 다른 음파영동군과의 차이가 크지 않았다. 열 통각역치를 측정한 결과에서 적용 후 60분대에 IV군이 I군과 차이를 나타내어 음파영동군들 간의 차이는 크지 않았지만 IV군의 역치가 가장 높았다.

이러한 결과는 Hayes 등(2004)이 초음파는 매질을 통과할 때 반가층은 주파수가 낮을수록 커진다고 하여 1 MHz 초음파에 비하여 낮은 주파수인 500 kHz 초음파가 초음파 반가층을 증가시켜 투과심도가 깊어지고, 음향흐름의 강도가 증가하여 압력파로서의 작용이 증대되기 때문에 lidocaine의 경피투과가 좀 더 원활하였을 것으로 생각된다. 그러나 500 kHz 초음파가 정중신경의 전도차단을 충분히 일으킬 만큼 lidocaine의 투과량과 투과심도 향상시키기에는 부족한 것으로 나타났는데, 500 kHz의 초음파 반가층을 산출하면 최소 5 cm 이상이 되기 때문에 순수한 초음파의 에너지는 반가층까지 도달할 수 있으나, 약물을 포함하여 조직의 심부까지 도달하는 데는 in vitro와 다르게 혈류에 의한 약물의 확산이나 수송 등에서 많은 제한요소가 따르는 것으로 보고되고 있다(Bouwstra, 1991). 또한 약물의 함량을 주사제제와 동일하게 1%수준으로 적용하여 충분한 전도차단효과를 유발하기에는 낮은 수준이었던 것으로 생각된다. Wu와 Hou(2005)는 1%와 2% lidocaine을 이용하여 수지부에 마취를 한 후 통각척도를 측정한 결과에서 2%에서 유의하게 나타났다고 하여 약물의 함량도 마취수준을 결정하는데 중요한 요인으로 나타났다.

신경전도에 대한 실험으로 lidocaine을 적용한 비우세측 수부의 정중신경에서 감각신경 활동전위의 잠복시를 측정한 결과 치료 후 90분대에 VI군이 I군에 비해 증가하는 경향을 나타내었으나 모두 정상범위 이었으며, 음파영동군들 간에도 차이가 크지 않았다. 감각신경 활동전위의 진폭을 측정한 결과 30분대에 IV군과 I군, II군, 90분대에 IV군과 I

군, II군 사이에 차이가 있었으나 음파영동군들 간에는 차이가 크지 않았다. 이러한 결과는 500 kHz 음파영동군이 감각신경 활동전위에 어느 정도 영향을 주어 신경전도의 차단효과가 약간 있었지만 국소주사에 의해 신경전도가 완전히 차단될 정도로 충분한 투과량과 심부투과가 이루어지는 않은 것으로 나타났다. 국소주사에 의한 신경차단에서는 감각신경의 잠복시와 진폭의 변화가 매우 큰 것으로 보고되었다(Ririe et al., 2000). 정중신경에서 운동신경 활동전위의 잠복시를 측정한 결과 치료 후 모든 시간대에서 뚜렷한 증감은 나타나지 않았으며, 진폭의 변화도 적용 후 120분대에서 IV군과 I군 사이에 차이가 있었으나 모두 정상범위 내의 차이로 거의 유의한 의미는 없는 것으로 생각된다. 따라서 500 kHz 초음파를 이용한 lidocaine 음파영동의 표면마취 효과는 1 MHz 초음파와 크게 차이가 없었으나, 비교적 표재에 위치한 정중신경에서 감각신경 활동전위의 잠복시와 진폭에는 어느 정도의 영향을 주어 경미한 신경차단 효과가 있는 것으로 나타났다.

이상에서 lidocaine은 저주파 지속초음파를 고강도로 적용하면 경미한 신경차단 효과에 의해 통각역치와 전도지연에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그러나 표면마취 효과에서 초음파 주파수와 약물의 종류에 따른 차이가 크지 않았다.

VI. 결 론

본 연구에서 lidocaine을 대상으로 500 kHz의 저주파 초음파에 의한 음파영동의 마취효과를 알아보기 위하여 500 kHz 초음파 발생장치 및 초음파 변화기를 개발하고 lidocaine 겔을 제조하여 정상인을 대상으로 국소마취 효과에 대한 임상실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 표면마취 실험에서는 음파영동군들이 단순 도포군 및 초음파 적용군에 비하여 통각역치가 유의하게 증가하였지만, 음파영군에서는 초음파 주파수와 약물에 따른 차이가 거의 없었다.

2. 전달마취 실험에서는 lidocaine을 이용한 500 kHz 음파영동군이 단순 도포군 및 초음파 적용군에 비하여 통각역치와 감각신경전도가 유의한 차이를 나타내 경미한 전달마취효과가 있었지만 다른 음파영동군과 유의한 차이는 없었다.

이상의 결과를 정리하면 lidocaine 겔을 이용하여 음파영동을 적용한 결과 주파수에 관계없이 음파영동군들의 표면마취 효과가 비슷하게 나타났으며, 심부투과에 의한 신경차단 효과는 lidocaine을 이용한 500 kHz 음파영동군에서 경미한 효과가 있는 것으로 나타났다. 따라서 lidocaine을 이용한 심부마취나 신경차단을 하기 위한 음파영동 방법으로 500 kHz 초음파의 적용이 아직 제한적이기는 하지만 현재 임상에서 가장 많이 사용하고 있는 1

MHz 초음파에 비하여 좀 더 효과적일 것으로 생각되며, 향후 다양한 저주파수대 초음파에 대상으로 한 지속적인 연구가 요구된다.

참고문헌

- Asano J., Suisha F., Takada M. et al. : Effect of pulsed output ultrasound on the transdermal absorption of indomethacin from an ointment in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 20;288-291, 1997.
- Becker BM., Helfrich S : Ultrasound with Topical Anesthetic Rapidly Decreases Pain of Intravenous Cannulation. *Acad. Emerg. Med.* 12(4);276-293, 2005.
- Becton D : Transdermal Systems. Northstar System: Lidocaine Iontophoretic Delivery System. Investigator's Brochure, Rev. 6.0. Fair Lawn, NJ: Becton Dickinson Transdermal Systems. 2000.
- Benowitz NL., Meister W : Clinical pharmacokinetics of lignocaine. *Clin. Pharmacokinet.* 3;177-201, 1978.
- Berde CB., Sethina NF : Analgesics for the treatment of pain in children. *N. Engl. J. Med.* 347;1094-103, 2002.
- Bigger JT., Mandel WJ : Effect of lidocaine on conduction in canine purkinje fibers and at the ventricular muscle purkinje fiber junction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 172(2);239 - 254, 1970.
- Bouwstra A., deVries G., Gooris W et al : Thermodynamic and structural aspects of

- the skin barrier. *J. Contr. Release.* 15;209-220, 1991.
- Bromage P : *Epidural anesthesia*, Saunders, Philadelphia, PA. A scholarly treatise ranging from basic neurophysiology and anatomy to clinical complications. Chapters 2-4 are particularly pertinent to these lectures. 1978.
- Burry KA., Patton PE., Hermsmayer K et al : Percutaneous absorption of progesterone in postmenopausal women treated with transdermal estrogen. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180;1504-1511, 1999.
- Butterworth JF., Strichartz G : Molecular mechanisms of local anesthesia. *Anesth.* 72;711-734, 1990.
- Clark S., Reader A., Beck M et al : Anesthetic efficacy of the mylohyoid nerve block and combination inferior alveolar nerve block/mylohyoid nerve block. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 87(5);557-63, 1999.
- Dripps RD., Eckenhoff JE., Vandam LD et al : *Introduction to Anesthesia. The Principles of Safe Practice.* Saunders, Philadelphia, PA., chapters 17-20, 1983.
- Dunbar D., Reader A., Nist R : Anesthetic efficacy of the intraosseous injection after an inferior alveolar nerve block. *J Endod.* 22(9);481-6, 1996.
- Friedman PM., Mafong EA., Friedman ES et al : Topical anesthetics update-EMLA and beyond. *Dermato. Surg.* 27;1019-1026, 2001.
- 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;1484-1488, 2002.
- Giovannitti JA., Benett CR : The effectiveness of 1.5% etidocaine HCL with epinephrine 1 : 200,000 and 2% lidocaine HCL epinephrine 1: 100,000 in oral surgery: a clinical comparison *JADA.* 107;623-630, 1983.
- Hayes BT., Merrick MA., Sandrey MA et al : Three-MHz ultrasound heats deeper into the tissues than originally theorized. *J. Athl. Train.* 39(3);230-234, 2004.
- James EF., Reynolds(Ed.) : *The royal pharmaceutical society of great britain, martindale(30TH), The Pharmaceutical press.* Lond. Engl. 1010-1014, 1993.
- Kang L., Jun HW., McCall JW. : Physicochemical studies of lidocaine-menthol binary systems for enhanced membrane transport. *Int. J. Pharm.* 206;35-42, 2000.
- Katz NP., Shapiro DE., Herrmann TE et al : Rapid onset of cutaneous anesthesia with EMLA cream after pretreatment with a new ultrasound-emitting device. *Anesth. Analg.* 98;371-6, 2004.
- Kearns GL, Heacock J., Daly SJ et al : Percutaneous lidocaine administration via a new iontophoresis system in children-tolerability and absence of systemic bioavailability. *Pediatrics.* 112;578-582, 2003.

- Koh JL., Harrison D., Flock S et al : Local anesthesia by topical application of lidocaine after stratum corneum ablation with 2.94 micrometer Er:YAG laser radiant energy. *The Inter. J. Anesth.* 6(2), 2003.
- Kundu S., Achar S. : principles of office anesthesia part II. Topical anesthesia. *Am. Fam. Physician.* 66(1);99-102, 2002.
- Lenart I., Auslander D : The effect of ultrasound on diffusion through membranes. *Ultrasonics.* 18;216-218, 1980.
- Machet L., Boucaud A : Phonophoresis-efficiency, mechanisms and skin tolerance. *Inter. J. Pharmc.* 243;1-15, 2002.
- McElnay JC., Matthews MP., Harland R et al : The effect of ultrasound on the percutaneous absorption of lignocaine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 20;421-424, 1985.
- Minville V., N'Guyen L., Chassery C et al : A modified coracoid approach to infraclavicular brachial plexus blocks using a double-stimulation technique in 300 patients. *Anesth. Analg.* 100(1);263-5, 2005.
- Rawlings AV., Scott IA., Harding CR : Stratum corneum moisturizing properties at the molecular level, *J. Invest. Dermatol.* 103;731-740, 1994.
- Ririe DG., Walker FO., James RL : Effect of alkalization of lidocaine on median nerve block. *Br. J. Anaesth.* 84(2);163-8, 2000.
- Roman RA., Merriano G., Kalia YN et al : Skin permeability enhancement by low-frequency sonophoresis-lipid extraction and transport pathways. *J. Pharm. Sci.* 92;1138-1146, 2003.
- Rose JB., Galinkin JL., Jantzen EC et al : A study of lidocaine iontophoresis for pediatric venipuncture. *Anesth. Analg.* 94;867-871, 2002.
- Sacks PG., Miller MW., Church CC : The exposure vessels a factor in ultrasonically induced mammalian cell lysis.-Comparison of tube and chamber systems. *Ultrasound Med.. Biol.* 8;289-298, 1982.
- Schultz AA., Strout TD., Jordan P : Safety, tolerability, and efficacy of iontophoresis with lidocaine for dermal anesthesia in ED pediatric patients. *J. Emerg. Nurs.* 28;289-296, 2002.
- Sheets MF., Hanck DA : Molecular Action of lidocaine on the Voltage Sensors of Sodium Channels. *J. Gen. Physiol.* 121;163-175, 2003.
- Stratford AF., Zoutman DE., Davidson JS : Effect of lidocaine and epinephrine on *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model of surgical wound infection. *Plast. Reconstr. Surg.* 110(5);1275-9, 2002.
- Tachibana K., Tachibana S : Transdermal delivery of insulin by ultrasonic vibration. *J. Pharm.* 43;270-271, 1991.
- Taskaynatan MA., Ozgul A., Tan AK et al : Bier block with methylprednisolone and lidocaine in CRPS type I-a randomized,

- double blinded, placebo controlled study. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 29(5);408-12, 2004.
- Ueda H., Sugibayashi K., Morimoto Y : Skin penetration-enhancing effect of drugs by phonophoresis. *J. Contr. Release.* 37;291-297, 1995.
- Wallace MS., Ridgeway B., Jun E et al : Topical delivery of lidocaine in healthy volunteers by electroporation, electroincorporation, or iontophoresis an evaluation of skin anesthesia. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 26;229-38, 2001.
- Williams AR : Phonophoresis-an in vivo evaluation using three topical anaesthetic preparations. *Ultrasonics.* 28;137-140, 1990.
- Wolf AR., Stoddart PA., Murphy PJ et al : Rapid skin anaesthesia using high velocity lignocaine particles-a prospective placebo controlled trial. *Arch. Dis. Child.* 86;309-312, 2002.
- Wong DHW : Regional anaesthesia for intraocular surgery. *Can. J. Anaesth.* 40;635-7, 1993.
- Wu CS., Hou SM : Effect of local anesthetic concentration on the anesthetic level in digital transthecal block. *J Formos Med Assoc.* 104(9);684-6, 2005.
- Yamamoto LG., Boychuk RB : A blinded, randomized, paired, placebocontrolled trial of 20-minute EMLA cream to reduce the pain of peripheral. V. cannulation in the ED. *Am. J. Emerg. Med.* 16;634-636, 1998.
- Zempsky WT., Anand KJS., Sullivan KM et al : lidocaine iontophoresis for topical anesthesia before intravenous line placement in children. *J. Pediatr.* 132; 1061-1063, 1998.
- Zempsky WT., Hoath SB., Rosen D : lidocaine iontophoresis for safe and efficacious dermal anesthesia in children. *Pediatr. Res.* 51;464, 2002.