악성고열 1예 보고

국립의료원 마취과

전 명 속·이 명 애·김 병 두

= Abstract =

Malignant Hyperthermia

—A case report—

Myung Sook Cheon, M.D., Myung Ae Lee, M.D. and Byung Doo Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, National Medical Center, Seoul, Korea

Malignant hyperthermia is a dramatic syndrome that rarely arises during anesthesia and which is still fatal in the majority of cases.

It is a hypermetabolic muscle condition characterized by hyperpyrexia and skeletal muscle rigidity.

Any potent inhalation anesthetic agent or any skeletal muscle relaxant can trigger this acute catastrophic reaction

A case is presented of a 28year old female with a family history of malignant hyperthermia in her relatives.

She underwent repair of a retinal detachment under N_2O-O_2 -halothane with induction by thiopental and succinylcholine.

One and half hours after induction, arrhythmia developed and was followed by unstable blood pressure, hyperpyrexia, muscular rigidity.

Anesthesia was ended and vigorous emergency treatment was attempted

But she died postoperatively on the 4th day after anesthesia.

The etiologic factors, incidence, clinical feature, prevention, treatment and prognosis of malignant hyperthermia are discussed.

서 론

악성고열은 마취와 관련된 합병증으로서 근래에 와서 큰 관심을 갖게 되었으며, 1960년대 북아메리카에서 보고되었으나(Saidman, Stephan 1967, Relton 1966, Wilson 1967), 현재는 전세계에서 또한 우리나라에서도 몇개의 중례가 보고되었다.

이 증후군은 전신상태가 양호한 젊은 층에서 전신마취유도나 마취중 또는 마취후에 발생되며 아직 그 원인 및 발생기전은 확실치 않으나, 일단 발병하면 높은 사망률로 인해 치명적인 결과를 초래한다.

본 중례의 환자는 1981년도 대한마취과학회지 14권 3호에 기재된 전주예수병원의 악성고열 환자와 친척이었음이 뒤늦게 밝혀져, 본원에서 경험한 악성고열을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

본 환자는 28세의 비교적 건강한 여자로서 입원 3주전부터 우측상단의 시야결손을 주소로 내원하였으며, 과거력상에서는 2달전 우측안구에 외상을 입었고 같은시기에 치과에서 탈치도중 syncope가 있었는데 그것이 lidocaine 과민반응이었는지는 밝혀지지 않았다. 입원

당시, 혈액, 뇨, 흉부 X선 및 심전도점사상 이상이 없었으며, 혈압 110/70 torr, 맥박수 84/min, 체온 36.5°C 였다.

마취전처치로는 마취유도 1시간 전에 atropine 0.5 mg 과 pethidine 50 mg 을 근무주하였고, 기관내삽관을 thiopental sodium 200 mg 과 succinylcholine 30 mg 정주후 시도하였는바 근이완이 충분치 않았으나, 이는 근이완제의 양부족이라고 생각하였다. 마취유지는 N₂O-O₂-halothane 으로 하였고 수축기혈압 110 torr, 맥박 130/min 을 유지하다가 마취유도후 1시간만에 갑자기 원인모를 부정맥이 나타나고 수축기압이 60 torr 로 되어 모든 마취제투여를 중단하고 산소만으로 과환기하였다. 이때 환자의 체온에 이상이 있음을 느껴 Nova-lgin 1 amp 을 정주하였으나 효과가 없었고 체온은 41°C 였다. 고열과 동시에 손목에 근강직을 발견하여 악성고열을 의심하게 되었다. 곧 전신에 어름주머니를 대고 위내에 삽입한 관을 통한 세척으로 체온강락을 시도하였다. 동맥혈 가스분석 및 전해질점사상 심한 대사성산증 및 고이산화탄소증을 나타내어 sodium bicarbonate 를 점적정주함과 동시에 고칼륨증에 대해서는 20% D/W 에 Regular insulin 16 unit 를 섞어서 정주하였다. 신부전증을 예방하기 위해 lasix 20 mg 을 2번 정주하였다. 부정맥출현후 30분만에 수술은 끝났으나 수축기 혈압이 50 torr 로 1:1로 adrenaline 2 cc 를 정주하였고 맥박수가 160/min 로 되어 digoxin 0.25 mg 을 정주하였다. 이후 혈압이 70 torr, 맥박 120/min, 체온 35.4°C 로 되어 회복실로 옮겨졌으나 의식이 없었고 호흡정지로 인공호흡을 시행하였다.

수술종료후 5시간만에 의식이 돌아오고 6.5시간만에 자발호흡을 하였다. 또한 소변량이 증가하고 저칼륨증을 보이다가 슬후 2일째에는, 소변량이 감소되었고, FDP 점사상 DIC 가 의심되어 heparinization 을 시행하였다. 슬후 3일째에는 심정지발생후 소생하였고 이때 혈색소치 5.8 gm%이었고 lasix 총 540 mg 투여후에도 소변량은 300 cc/day 였고 칼륨치는 8.0 mEq/L 여서 internal saline 500 cc 로 직장삽입관을 통해 세척하였고 20% D/W 와 insulin 을 썼으나 칼륨치는 7.0 mEq/L 였다. 수술후 4일째 환자는 DIC 및 신부전증으로 인한 고칼륨혈증으로 사망하고 말았다.

고 찰

악성고열은 그 원인 및 발생기전이 확실히 규명되어 있지는 않으나 최근에 받아들일만한 설명으로는 mem-

brane calcium 운반에 결함이 있는 것으로 나타났다¹⁾. 이는 마취하에 sarcoplasmic reticulum 이 calcium 을 축적할 수 없기 때문에 일어난다. 결과적으로 과도한 myoplasmic calcium 은 phosphorylase kinase 를 활성화시켜서²⁾ glycolysis 를 촉진시키고 myosin ATP-ase 를 활성화시켜서 ATP 가 ADP 와 P 로 가수분해되면서 열을 생산케 한다³⁻⁵⁾. 이것은 troponin 억제제를 통해서 근수축을 일으킨다⁶⁾. Calcium 은 또한 mitochondria 에 uptake 되어서 2차적으로 oxydative phosphorylation 의 uncoupling 을 야기시킨다¹⁰⁾. 정상적으로 세포막 integrity 를 유지시키는 ATP 가 부족함에 따라 세포와 막의 무질서를 초래하여 potassium, magnesium, phosphate 및 여러 효소의 세포의 유출과 calcium 의 세포내유입을 일으킨다.

원인인자로는 halothane, succinylcholine 외에 chloroform, fluorene, cyclopropane, gallamine, d-tubocurarine 등이며 Allison 과 Nunn¹¹⁾은 전신마취제가 non-polar site 에 결합하여 단백질구조의 재정립을 일으킨다고 했고 Bangham¹²⁾은 chloroform 과 ether 가 인위적인 phospholipid sphere 에 이온투과성의 변화를 일으킴을 보고하였다. 이중 우리나라에서 많이 쓰이고 있는 halothane 은 5-hydroxytyramine 과 norepinephrine 을 증가시켜 시상하부에서 amine 의 방출에 영향을 줄때 고열을 일으킬 수 있다고 하였다^{13,14)}.

Hall 등¹⁵⁾에 의하면 succinylcholine 단독으로는 악성고열을 일으키지 못하나 halothane 과 병용시 강직성고열증상을 일으킨다고^{16,18)} 하였으며 succinylcholine 재차 투여시는 효과가 더 크다고 하였다^{17,19)}. 또한 imipramine 같은 psychotropic 제제를 투여받은 경우 MAO inhibitor 와 병용시 악성고열을 동반한 보고가 있어서 적어도 4일간 imipramine 을 끊은 후 MAO inhibitor 를 사용함이 좋다고 하였다^{18,19)}.

근이완제중 pancuronium 은 katz 등²⁰⁾에 의하면 안전한 제제라는 보고도 있으나 대부분의 보고는 모든 근이완제가 악성고열의 원인적인 요소가 된다고 하였다^{21,22)}.

본 환자의 빈맥시 투여한 digitalis 제제는 sarcoplasmic reticulum 저장장소에서 calcium 을 배출시키므로²³⁾ 써서는 안되었던 것으로 사료된다.

환자의 점사소견을 살펴보면 SGOT, SGPT, LDH, CPK 가 상당히 높은치를 나타내어 과잉대사상태의 증거를 보였고, 공복시 혈당의 상승은 당분해작용증가에 의한 것으로 사료되며 높은 myoglobin 치는 이 질환의 특징적인 소견으로 근수축이 일어나면서 myoglobin

이 요로 배설되면서 신세뇨관을 폐쇄시켜서 신부전증을 일으켰던 중요한 지침을 보였다. 또한 지속적인 요량감소에 의한 renal shutdown으로 높은 BUN, creatinine치를 나타냈다. 따라서 high urine output(2 ml/kg/hr 이상)을 유지시켜 myoglobin이 신장에서 cast형성함을 방지하고²⁸⁾ 발생당일부터 조기혈액투석을 시행함이 바람직하다고 생각된다. 또한 혈소판수가 감소되고 prothrombin 시간이 정상의 27%이하를 보였는데 이는 술후 2일째 DIC를 확인함으로써 후기합병증이 병발한 것으로 사료된다. 동맥혈가스 분석을 보면 수술당시 체온이 40°C 이상이였을시 심한 대사성, 호흡성산증으로 pH가 7.0이었고 100% O₂로 과환기시킨 후 호흡성산증은 교정되 되었으나 지속적인 혈액가스 검사에 따라 sodium bicarbonate를 투여함에도 불구하고 대사성산증은 설사리 교정되지 않았던 것으로 보아 다른 질환에서보다 다량의 sodium bicarbonate투여가 요구된다.

악성고열의 치료에 있어서는 procaineamide²⁹⁾나, dantrolene sodium^{27, 28)}에 의한 효과가 보고되고 있지만 가장 효과적인 치료는 즉각적인 체온냉각과 sodium bicarbonate투여라고 했으며²⁹⁾, 동물실험에서 보면 procaine전처치가 악성고열의 발생을 막지 못하며 근강직시 procaine의 투여도 효과가 없었다고 한다. 또한 급격한 과대사상태로 glycogen의 저장을 고갈시킴으로 뇌세포생존 여부는 glycogenolysis에 의한 포도당의 빠른 이용에 의존하여, 저혈당은 사망원인의 하나가 되므로 고 농도의 포도당을 주어야 한다³⁰⁾.

악성고열은 원인이 확실하지 않고 조기발견이 어렵고 치료의 문제점등으로 일단 발생하면 치명적이므로 예방책을 강구해야 한다. 즉 환자 및 가족의 과거력, 근골격의 이상, 술전 CPK 치상증등으로 의심이 되는 환자에게는 neuroleptic anesthesia나 국소마취 혹은 부분마취가 추천된다. 즉 N₂O, thiopental, opiate, droperidol, pancuronium 등이며 국소마취제로는 amide제보다는 ester제통이 보다 안정성이 있다고 한다^{32, 33)}. 하지만 N₂O와 같은 마취제도 유발인자로 작용할 수 있으며 마취에 대한 공포심과 연관된 stress도 기여하는 인자라고 한다³³⁾.

한편 마취중에는 술전 편이할만한 사항이 없어도 발생할 수 있으므로 감시장치를 안한 상태에 있을 때 다음과 같은 경우에는 주의할 해야 되겠다.

- 1) 원인모를 빈맥출현시 악성고열의 조기증상으로 나타날 수 있으므로 주의한다.
- 2) soda lime이 빨리 소모되어 색깔 변화가 오는

경우

- 3) 마취제의 농도를 높여도 심마취가 잘 안 되는 경우
- 4) 75%에서 근강직이 오히려 기관내삽관시 턱 근육의 이완이 잘 안되는 경우.
- 5) 고열과 과대사작용에 의한 산소소비 급증으로 산소결핍증을 수반하므로 피부 및 혈액의 색을 유의하여 보아야 한다.

총 결

저자들은 28세의 건강한 여자환자에게 N₂O-halothane-thiopental-succinylcholine 마취를 시행하던 중 갑작스런 체온상승, 심한 대사성산증독 및 근강직을 초래하고 술후 4일만에 신부전증 및 DIC로 사망한 악성고열환자를 경험하고 다음과 같은 결론을 얻었다. 즉, 원인모를 빈맥출현시 체온에 관심을 가져야 하고, 가급적 조기발견하여 저체온법 및 적절한 대증요법을 실시하는 것 외에는 특별한 치료방법이 없고 신부전증을 방지하기 위한 조기혈액투석이 효과적이라고 사료되었다.

참 고 문 헌

- 1) John F Ryan MD: *Malignant Hyperpyrexia: Diagnosis and treatment. ASA annual refresher course lectures, 1980, p297*
- 2) Britt BA, Kalow W, Gordon RA: *malignant hyperthermia: an investigation of five patients. Can Anesth Soc J 20:432, 1973*
- 3) Furnia P: *The Etiology of malignant hyperpyrexia. Proc Roy Soc Med 64:216, 1971*
- 4) Satnick JH: *Hyperthermia under anesthesia with regional muscle flaccidity. Anesthesiology 30:472, 1975*
- 5) Snodgrass PJ, Piras MM: *Effects of Halothane on rat liver mitochondria. Biochemistry 5:1140, 1966*
- 6) Kalow W, Britt BA, Terreau ME etc: *Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. Lancet 2:895, 1970*
- 7) Wang JK EA, Rosevear JW: *Oxidative phosphorylation in acute Hypenthermia. Anesthesiology 30:439, 1969*

- 8) Wilson RD, Nichols RJ, Dent TE, etc: *Disturbance of the oxidative phosphorylation mechanism as a possible etiologic factor in sudden unexplained hyperthermia. Anesthesiology* 26: 232, 1966
- 9) WF Gamony: *Review of Medical physiology. 8th ed. San Francisco, 1977, p32*
- 11) Allison AC, Nunn JE: *Lancet* ii, 1326, 1968
- 12) Bangham AD, Standish MM & Miller N: *Nature (Lond)* 208:1295, 1965
- 13) PJ Horsey: *Hyperpyrexia during Anaesthesia. British medical Journal* 28:803, 1968
- 14) Ellis FR, Harriman DGF, Keaney NP, etc: *Halothane-induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. Brit J Anaesth* 49:721, 1971
- 15) Hall LW, Woolf N, Bradroy JWP, etc: *Unusual reaction to suxamethonium chloride. Brit Med J* 4:1305, 1966
- 16) Kalow W: *Succinylcholine and malignant hyperthermia. Anesth and Analg* 52:761, 1973
- 17) Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD: *Introduction to Anesthesia* 4:369, 1972
- 18) Harrison GG, Saunders SJ, Biebuyek JF, etc: *Anesthetic induced malignant hyperpyrexia and a method for its prediction. Brit J Anaesth* 41:844, 1969
- 19) B Stanley NR, PAL: *Fatal hyperpyrexia with phenelzine and imipramine. British medical Journal* 27:1011, 1964
- 20) Jordan Katz, Jonathan Benumof, Leslie Bkadis: *Anesthesia and Uncommon diseases. 2nd ed Saunders company:545, 1981*
- 21) Ryan JF: *Malignant hyperthermia. ASA Refresher courses in Anesthesiology* 4:87, 1976
- 22) Mone Lightiger, Frank Moya: *Introduction to the practice of anesthesia* 4:426, 1978
- 23) Gilman AG, Goodman LS, Gilman A: *The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. New York, The Macmillan Co, 1980, p732*
- 24) Gibson JA, Gardiner DM: *Malignant hyperthermic hyperpyrexia syndrome. Canad Anesth Soc J* 16:106, 1976
- 25) Ryan JF: *Treatment of acute hyperthermia crisis. International Anesthesiology Clinics Vol 17, ed. B. Britt, Toronto, Ontario, Canada: Little, Brown & Co, 1979*
- 26) Noble WH, McKee D, Gates B: *Malignant hyperthermia with rigidity successfully treated with procaine amide. Anesthesiology* 39:450, 1973
- 27) Harrison GG: *Control of malignant hyperthermia syndrome by dantrolene sodium. Dr Anaesth* 47:66-67, 1975
- 28) Gronert GA, et al: *Dantrolene in porcine malignant hyperthermia. Anesthesiology* 44: 488, 1976
- 29) Hall LW, Trim CM, Woolf X: *Further studies of porcine malignant hyperthermia. Brit Med J* 2:145-148, 1972
- 30) McCaul K: *Malignant hyperpyrexia during anesthesia. Brit J Anaesth* 41:562, 1969
- 31) Britt BA, Knong FHF, Endreney L: *Management of malignant hyperthermia susceptible patients a review malignant hyperthermia, curr Concept edited by E.O. Henschel, New-York, Appleton-Century-crofts, 1977, p70*
- 32) Cain PA, Ellis FR: *Anesthesia for patients susceptible to malignant hyperpyrexia. Br J Anaesth* 49:941-944, 1977
- 33) Lucke JN, Hall GM, Lister D: *porcine malignant hyperthermia metabolic and physiological changes. Brit J Anaesth* 48:297, 1976
- 34) Denborough MA, Forsten JEA, Hudson MC, etc: *Biochemical changes in malignant hyperpyrexia. Lancet* 1:1137, 1970