악성고열 가계 환자의 예방 및 마취관리 경험

전주 예수병원 마취과

고석신 · 김진수 · 이기남 · 문준일 · 이종현

=Abstract= :

Prevention and Management in a Patient with Family History of Malignant Hyperthermia

Seok Sin Koh, M.D., Jin Su Kim, M.D., Ki Nam Lee, M.D.,

Jun Il Moon, M.D. and Chong Hyun Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Jeon-Ju Presbyterian Medical Center

Malignant hyperthermia is defined as a potentially fatal hypermetabolic syndrome characterized by hyperpyrexia, skeletal muscle rigidity, tachycardia, respiratory and metabolic acidosis, cyanosis etc.

There is no simple noninvasive test to identify the susceptible individuals. A history of hyperpyrexia and/or muscle rigidity during previous general anesthesia or a family history of such a condition provides the anesthesiologist with valuable information. Avoidance of potent inhalational anesthetic agents and other triggering agents, and the selective use of regional anesthesia with either a local anesthetic agent or neuroleptic anesthesia, are the usual acceptable guidelines in the anesthetic management of susceptible individuals.

Dantrolene sodium has been shown to be effective in the prevention and treatment of malignant hyperthermia in malignant hyperthermia susceptible swine. We gave Dantrolene sodium orally as a part of the prophylaxis for malignant hyperthermia in a 34 year-old woman who underwent an emergency bilateral salpingectomy and who had a family history of malignant hyperthermia.

We report on this patient with a family history of hyperthermia and reviewed the literature concerning malignant hyperthermia.

서 론

악성 고열증은 전신 마취에 흔히 사용하는 흡입 마취제 및 succinylcholine 등에 의해 야기되는 것으로 심한 고열을 특징으로 하는 hypermetabolic syndrome 을 말하며 major stress 등에 의해서도 야기될 수 있다고 한다¹⁾. 이는 1960년대 Denborough²⁾에 의해 처음 보고된 이후 Seidman³⁾, Relton⁴⁾, Stephan⁵⁾, 및

Wilson⁶⁾ 등에 의해 보고되었으며, Britt⁷⁾, Relton⁴⁾, Denborough²⁾ 및 Isaacs 과 Barlow⁸⁾ 등에 의해 유전적 가계 조사 연구가 보고되었고 최근에는 국내에서도 몇 폐의 증례보고가 있으나 원인 및 발생기전에 대해서는 분명히 규명되지 않았으며 발생 빈도는 희귀하나 일단 발생하면 급진적으로 진행되어 치명적인 결과를 초래하게 된다.

본 저자들은 환자의 가족력 및 혈청학적 검사 등으로 미루어 악성 고열증의 발생이 거의 확실시되는 34세 여자 환자의 응급수술에 있어 예방 및 마취관리를 경험하였기에 환자의 가계도표 및 문헌적 고찰과 함께

* 제37차 대한 마취과학회 춘계 학술대회 구연 발표하였음

보고하는 바이다.

증 례

본 환자는 34세된 여자로서 하복부 동통을 주소로 하여 응급실을 통해 입원하였으며 자궁의 임신 파열의 진단하에 응급 양측 난관 절제술을 받은 환자이다. 내원 당시 vital sign은 혈압 100/60 torr, 맥박수 72회/min, 체온 36°C였으며 Hb은 9.0 gm/dl, Hct 27%, WBC 15,694/mm³로 약간의 anemic condition을 보였고, 흉부 X선, EKG, 전해질 및 소변소전 등은 정상범위내였으며 체중은 52 kg이었다.

환자의 과거력상 특별한 소견을 보이지 않았으나 가족력에 수술 및 마취와 연관되어 친족중 5명이 사망하였으며, 그중 2명은 악성고열증에 의한 것으로 학회에 보고된 것을 알 수 있었기에(Fig. 1). 환자에서 악성고열증 발생이 의심되었다. 혈청학적 검사한 결과 LDH 446 U/L, CPK 110 IU/L로 의미있는 상승을 볼 수 있었고(Table 1), 환자 및 가족 역시 악성고열증에 대해 어느정도 인식하고 있었다. 그외 혈청학적 검사 결과는 Table 1과 같았다.

환자의 마취를 위해 수술전 처치로 4시간전에 dantrolene sodium 100 mg을 1회 경구 투여하였으며, 30분전에 충분한 안정을 위하여 Valium 10 mg을 정주하고 atropine 0.4 mg을 근육주하였다. 수술실 도착 당시 vital sign은 혈압 100/60 torr, 맥박수 108회/min,

체온 36.9°C로 큰 변화는 없었으며, EKG, 및 체온, 혈압, 맥박수 등을 위한 감시장치와 hypothermia blanket을 준비한 뒤, 마취 유도는 Thalamonal 3 ml를 서서히 정주하여 환자가 안검반사와 의식의 소실이 충분히 된 것을 확인한 후 100% O₂로 환기시키는 것과 함께 pancuronium 4 mg을 정주하였으며, 약 2분 후에 pentothal 100 mg을 정주하고 기관내 삽관을 시도하였다. 마취 유지는 N₂O와 O₂를 3.5:1로 하였으며 morphine 10 mg을 1회 정주하였다. 마취 중 vital sign은 혈압 90~100/60~70 torr, 맥박수 95~105회/min로 안정되었으며, 체온 역시 36.9°C로 안정된 상태를 유지하면서 30분 후에 수술과 마취를 마칠 수 있었다.

환자를 회복실로 옮긴 후 약 30분 후에 발관할 수 있었으며 vital sign은 혈압 110~112/60~70 torr, 맥박수 70~95회/min로 안정되었고, 체온은 수술 후 36시간까지 37.8°C~37°C의 변화가 있었으나 그후 37°C~36.8°C로 안정된 상태를 보였다(Fig. 2). 또한 혈청학적 검사상 LDH는 수술 후 1일까지 상승되다가 2일부터 감소하기 시작하여 8일에는 정상범위의 상한선에 거의 가깝게 감소하였으며 CPK는 수술 후 3일까지 계속 상승되다가 수술 후 4일부터 감소하여 8일에는 상당한 감소를 보였다(Table 1). 수술 후 CPK와 LDH의 변화를 관찰하면서 dantrolene sodium을 50 mg씩 1일 4회 4일간 경구 투여하였으며 환자는 계속 안정된 상태를 보였다.

Fig. 1. Pedigree of a patient.

Table 1. Follow-up LAB. Study

Chemistry	Preop.	4 hrs	1 day	2 day	3 day	4 day	8 day
Serum K(mEq/L)	4.7	5.2	4.2	—	4.8	—	—
Na(mEq/L)	140	139	142	—	144	—	—
Cl(mEq/L)	107.4	105.8	108.6	—	110.1	—	—
CO ₂ cont.(mM/L)	24	26	27	—	31	—	—
Serum phosph.(mg%)	3.4	4.0	3.0	3.3	5.1	4.1	—
Ca(mg%)	7.5	7.2	7.6	7.8	9.4	8.3	—
LDH(U/L)	446	505	541	512	403	401	355
CPK(IU/L)	110	145	323	323	355	236	121
sGOT(IU/L)	21	23	24	24	27	17	17
sGPT(IU/L)	10	—	—	—	—	—	—

Fig. 2. Follow-up B.T. monitoring.

환자의 가계력을 조사한 결과 Fig. 1에서 보는 바와 같이 환자와 같은 부계의 가족에서 2명이 악성 고열증으로 사망하고 1명이 발생하여 치유된 것을 볼 수 있었으며 또한 먼 친족중에 확실한 원인은 알 수 없으나 수술 직후 및 수술 중 사망한 경우도 악성 고열증에 의한 사망이 추정되는 3례를 볼 수 있었다. 이상의 가족력 및 혈청학적 검사 결과로 미루어 악성 고열증의 carrier로 거의 확실시 할 수 있었으며, 유발 마취제 및 유발인자를 피함으로써 악성 고열증의 발생을 예방할 수 있었다고 사료되고 dantrolene sodium의 투여로 큰 효과를 볼 수 있었으리라 생각된다.

환자는 수술후 10일째에 퇴원하였고 그 후 본원 산부인과에 내원하였으나 다른 특별한 이상 소견은 보이지 않았다.

고 찰

본 증후군의 발생빈도는 비교적 희귀한데 Britt는 소아마취시 1 : 15,000, 성인마취시 1 : 50,000의 비율로 발생한다 하였으며, 3개월 영아부터 72세 노인까지 보고되고 있으나 대부분 소아와 젊은 연령층의 건강한 사람에서 발생하며 또한 근육형의 건강한 남자에 발생빈도가 높다고 한다^{17,18}. 원인 및 발생기전에 대해서는 확실히 규명된 바가 없으나 Britt¹⁷, Denborough²⁰, Relton⁴¹ 및 Isaacs와 Barlow⁴²등에 의해 유전적 대사장애에 대한 가계조사 연구 보고가 있으며, 최근에는 myogenic theory, Endocrine disturbance theory, neuropathic theory 등이 대두되고 있으나 이중 myo-

genic theory가 가장 유력시되고 있다^{1,19)}. 또한 최근 널리 받아들여지고 있는 원인으로는 sarcoplasmic reticulum(S.R.)내 Ca^{++} accumulation의 장애를 초래하게 되어 S.R.내 Ca^{++} 의 상승에 의해 야기된다는 설이며¹⁷⁻²⁰⁾ 발생시 체온이 5분에 $1^{\circ}C$ 씩 상승하여 fulminant하게 되고 심한 호흡성 및 대사성 산혈증이 초래하게 된다^{1,21)}. 증상 및 증후로는 근강직이 약 65~75%에서 발생한다 하며^{1,22)}, 빈맥과 다른 순환 및 대사장애의 증후로 불안정한 혈압, 부정맥, 과호흡, 피부 청색증 등이 동반하게 된다^{18,21)}. 고열로 인해 endothelial cell의 손상과 함께 Hageman Factor(XII)를 활성화시키고, 또한 O_2 의 피이용으로 인한 조직내 저산소증이 조직내 thromboplastin을 mobilization시키고, 순환기에 이 효소가 유입되어서 혈액응고 인자의 혈관내 소모를 증가시켜 DIC를 초래하게 되며, 신장장애 및 간손상, 폐수종, 시상하부 손상 등이 역시 초래될 수 있다.

악성 고열증은 예방이 가장 중요하며 예방을 위하여 먼저 carrier state의 환자를 감별하는 것과 halothane, ether, succinylcholine, amide local anesthetics, ketamine, petidine 등의 유발 마취제 및 유발인자의 사용을 피하고 Neuroleptic anesthesia나 국소 또는 부위 마취등이 추천된다^{1,17,19-21)}. carrier state의 감별에 가족력은 매우 중요한 진단과정이며 친족 중 마취시의 어려움이나 고열의 과거력 및 선천성 근육질환 유무를 알아보아야 하며, 특히 수술 및 마취로 인한 예기치 않은 죽음이 있다면 가계에서의 병력청취는 필수적이다^{17,18,21,23)}. 그의 혈청학적 검사상 LDH 및 CPK가 susceptible한 환자에서 증가되어 나타난다고 하는데 Isaacs, Barlow 등에 의하면 CPK가 악성 고열증 환자의 70%에서 상승한다 하며 가족력 있는 환자에서 CPK의 측정치는 필수적이다^{1,17-19,23)}. 또한 Britt, Kalow 등은 RBC hemolysis와의 관련을 보고하였고, Harrison, Verburg 등은 RBC fragility가 증가한다고 보고하고 있으며 Zsigmond 등은 blood platelet의 비정상적 응집을 보고하였다²³⁾. King, Steers, Isaacs, Barlow 등은 musch morphology와의 관계를 보고하였으며 분열구개, 사시, high arched plate, 탈장, 요척측, 안검하수증, 척추 후측만곡 등의 근 골격 이상과의 관계 역시 보고하였다^{1,17,18,23)}. 그의 tourniquet test²⁴⁾, 근생검상 provoking agent에 대한 근긴장 반응^{17,23)}, 조직병리학적 검사²³⁾등이 있으나 확실한 예방적 검사방법은 없으며 일단 악성 고열증의 가계력이 있으면 모든 가족을 의심해야 하며, 혈청학적 검사와

근생검상 provoking agent에 의한 근 긴장반응, 조직 병리학적 검사의 조합으로 대부분의 carrier를 감별할 수 있다고 한다²³⁾. 또한 예방 및 치료를 위하여 hy-dantoin compound인 dantrolene sodium이 추천되는데 이는 근섬유 end plate의 말단부에 작용해서 transverse tubule과 S.R.의 terminal cisternae 사이의 연결부 또는 S.R.의 terminal cisternae에 직접 또는 두 부분에 모두 작용을 하며, S.R.으로부터 Ca^{++} 의 release를 약화시켜 비정상적인 대사반응과 그와 유관된 산-염기 불균형, 이온의 유출입, 교감신경 흥분 등을 조절한다^{17,21,23,25,26)}. 수술전 투약으로 Britt는 보통 성인에서 최소 3~4일간 6시간 간격으로 dantrolene 100 mg을 경구투여 Lietman 등은 최소 2주간 4~12 mg/kg/day를 경구투여 Brown은 2~3 mg/kg씩 1일 3회 경구투여를 각각 제안하고 있으며²⁵⁾, 본 저자들이 참조한 Miller²⁰⁾에 의하면 70 kg 보통 성인에서 3~4일간 100 mg씩 1일 4회 경구투여를 추천하고 있으며 다른 투여 방법으로 수술 8시간과 4시간전에 각각 2 mg/kg를 경구투여, 또는 36시간 동안 6시간마다 1.5 mg/kg를 경구투여 하고 수술후 2일간 low dosage로 계속 투여할 것을 추천하고 있다. 본 환자의 경우 복강내에 지속적인 출혈이 있는 응급환자였기에 4시간전에 단 1회의 투여가 가능하였다.

악성 고열증은 예방이 최선의 방법이었으나 일단 발생시 즉시 마취제 투여 및 수술을 중단하여야 하며 non-rebreathing system으로 100% 산소의 hyperventilation과 함께 산혈증 치료, 체온 냉각, 수액요법과 Lesix투여, 포도당과 insulin투여, 심혈관계 유지 hyperkalemia 등 전해질 교정을 행하여야 하고 동시에 지속적인 동맥혈중 gas분석에 따른 교정 또한 필수적이라 하겠다^{1,17,18,20)}. 정맥내 dantrolene sodium 1~2 mg/kg를 5~10분 간격으로 반복투여가 가능하며 10 mg/kg까지 사용할 수 있겠다^{1,17,20,21)}. 또한 이러한 악성 고열증 carrier 환자는 수술후 계속적이고 주의 깊은 체온 및 vital sign 감시를 필요로 하며 serum enzyme을 follow-up 하는 것이 중요하다고 하겠다²⁰⁾.

결 론

본 저자들은 악성 고열증 가계력이 있는 34세 여자 환자의 응급수술시 악성고열에 대한 예방 및 마취관리를 함으로서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 악성 고열증의 예방을 위해 수술전 Carrier-state의 감별이 중요하다고 사료된다.

2) 개인력과 가족력 및 CPK, LDH 등의 혈청학적 검사가 반드시 동반되어야 한다고 사료된다.

3) 수술 전후에 dantrolene sodium의 투여가 필요하고 마취시 유발 마취제 및 유발인자를 피해야 한다고 사료된다.

4) Emotional stress를 피하기 위해 충분한 sedation이 필요하다고 사료된다.

5) 수술전, 중, 후 체온 및 vital sign의 지속적인 감시와 혈청학적 검사의 follow-up이 반드시 필요하다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD: *Introduction to Anesthesia*. 6th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1982 p382-384,
- 2) Denborough MA, Forster JFA, Lovell RH, et al: *Anesthetic details in a family*. Br J Anaesth 34:395, 1961
- 3) Seidman LJ, Harvard ES, Eger EI: *Hyperthermia during anesthesia*. JAMA 190:73, 1964
- 4) Relton JSE, Creighton RE, Johnston AG, et al: *Hyperpyrexia in association with anesthesia in children*. Can Anaesth Soc J 13:1419, 1966
- 5) Stephan CR: *Fulminant hyperpyrexia during anesthesia and surgery*. JAMA 201:221, 1967
- 6) Wilson RR, Dent TE, Traber DL, et al: *Malignant hyperthermia with anesthesia*. JAMA 292:183, 1967
- 7) Britt BA, Locker WG, Kalow W: *Hereditary aspects of malignant hyperpyrexia* Can Anaesth Soc J 16:39, 1969
- 8) Isaac H, Barlow MB: *The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by serum CPK estimation in asymptomatic relatives*. Br J Anaesth 42:1077, 1970
- 9) 신동호, 이용우: 악성 고열 1예 보고. 대한마취과학회지 10:3, 1977
- 10) 김성열: 근 강직을 동반한 악성고열. 대한마취과학회지 7:1, 1974
- 11) 윤재승, 송희진: 마취중 발생한 악성고열. 대한마취과학회지 9:2, 1976
- 12) 조종득, 김익수: 전신마취후 발생한 악성고열. 대한마취과학회지 6:1, 1973
- 13) 임주택, 황청자, 손향수, 등: *Acute hyperthermia* 1례 보고. 대한마취과학회지 4:9, 1971
- 14) 김진수, 문준일, 이종현: 전신마취중 발생한 악성고열. 대한마취과학회지 14:3, 1981
- 15) 전명숙, 이명애, 김병두: 악성고열 1예 보고. 대한마취과학회지 15:4, 1982
- 16) 백승기, 고준석, 민병우: 악성 고열증 1예 보고. 대한마취과학회지 15:4, 1982
- 17) Jordan Katz, Jonathan Benumof, Leslie B. Kadis: *Anesthesia and Uncommon disease*. 2nd ed, Philadelphia, WB Saunder 1981, p545-550
- 18) Lichtiger M, Moya F: *Introduction of the practice of Anesthesia*. 2nd ed, New York, Harper & Row, 1978, p423-428
- 19) Churchill- Davidson HD: *A practice of Anesthesia*. 5th ed, Chicago, Year book med pub, 1984, p735-737
- 20) Miller RD: *Anesthesia* 1st ed, New York Churchill Livingstone, 1981, p1208-1212
- 21) Gronert GA: *Malignant hyperthermia*. Anesthesiology 53:395-423, 1980
- 22) Pollach RA, Watson RL: *Malignant hyperthermia associated with hypocalcemia*. Anesthesiology 34:188-194, 1971
- 23) Aldrete JA, Britt BA: *Malignant hyperthermia*, New York, Grune & Stratton, 1977
- 24) Jones PIE, Britt BA, Steward DJ: *Tourniquet test as a predictor of MH susceptibility*. Anesth Analg 60:256, 1981
- 25) Pandit SK, Kothary SP, Cohen, PJ: *Orally administered dantrolene for prophylaxis of malignant hyperthermia*. Anesthesiology 50: 156-158, 1979
- 26) Kolb ME, Horne ML, Martz: *Dantrolene in human malignant hyperthermia* Anesthesiology 56:254-262, 1982