악성고열증후군 1예 보고

전국대학교 민중병원 마취과

이 예 철 · 우 남 식

= Abstract =

Malignant Hyperthermia Syndrome —A case report—

Ye Chul Lee, M.D. and Nam Sick Woo, M.D.

Department of Anesthesiology, Min Jung Hospital, Seoul, Korea

The popular term malignant hyperthermia syndrome (MHS) refers to a clinical syndrome classically observed during general anesthesia. It is characterized by a rapidly increasing temperature and a high mortality rate.

A case of MHS was experienced which developed 60 minutes after induction of general anesthesia with thiopental sodium, succinylcholine, halothane, N₂O and O₂. High fever, muscle rigidity and cyanosis developed and were followed by arrhythmia and unstable blood pressure.

Anesthesia was terminated and vigorous emergency treatment was attempted.

The patient died about 6 hours after induction of anesthesia.

Key Words: hyperthermia-malignant hyperthermia syndrome

서 론

악성고열증후군(Malignant Hyperthermia Syndrome 이하 MHS)은 마취중 또는 마취직후에 발생하는 합병증으로 원인 불명의 고열과 근강직이 발생하면서 이에 수반되는 과대사증후군을 동반하는데 일단 발생하면 치명적인 결과를 초래하는 경우가 많다.

1962년 Denborough¹⁾가 처음 보고한 이후 Saidman²⁾, Relton³⁾, Stephen⁴⁾ 및 Wilson⁵⁾에 의해 보고되었으며, Britt^{6,7)}, Relton⁸⁾, 그리고 고 및 김등⁹⁾에 의해 가계조사에 따른 유전적 요인이 보고되었다.

Britt등⁶⁾에 의하면 소아에서 1:1500, 어른의 경우는 1:5000정도의 발생빈도를 보인다고 한다. 저자는 6세된 소아에서 전신마취중 MHS로 생각되는 1예를 경험하였기에 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

본 환자는 6세된 여아로 좌측경부에 호도크기의 종양을 주스로 입원하였다

입원당시의 체중은 16 kg, 혈압은 100/70 mmHg, 심박수는 92회/분, 호흡수는 18회/분, 체온은 36.8℃였으며 수술 및 마취의 과거력은 없었다. 가족력도 특이할 사항이 없었다. 수술전 검사소견은 Hb 11.6 gm%, Hct 35%, 소변의 비중은 1.010이었으며 출혈시간과 혈액응고시간은 정상범위였다. 흉부X-선 사진 소견도 정상이었다.

마취전투약으로는 atropine sulfate 0.15 mg과 Valium 3 mg을 마취유도 30분전에 근주하였다. 수술실 도착 후 환자상태는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 96회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.8℃이었다

마취유도는 Pentothal sodium 125 mg과 succinyl-

Table 1. Arterial Blood Gas Analysis

	PaO ₂ (mmHg)	O ₂ Sat. (%)	pH _a	PaCO ₂ (mmHg)	Base excess (mEq/L)	Standard bicarbonate (mEq/L)	Actual bicarbonate (mEq/L)	Total CO ₂ (mEq/L)
G1	350	94.5	7.05	30	-22	9.5		
G2	68	92.7	7.33	39	-50	20.2	19.5	20.1
G3	200	99.3	7.335	39	-3.8	21.5	20.9	21.1
G4			7.17	62	-7	18.9	30.2	21.5

choline 20 mg을 정주한후 별어려움없이 기관내삽관을 하였으며 마취유지는 halothane 1%, N₂O 3 l/분, O₂ 3 l/분으로 Modified Jackson Ree형의 기구를 사용하였다.

마취유도후 1시간이 지날 무렵부터 갑자기 심박수가 140~150회/분으로 증가하고 호흡수도 32회/분으로 증가하면서 안면부위에 홍조가 나타나고 호흡량이 뜨거워진것을 느끼게 되었다. 즉시 비강내로 체온을 측정하였더니 41.2℃으로 매우 높아져 있었고 수분내에 42℃ 이상으로 상승되면서 사지에 근강직을 볼 수 있었다.

악성고열증후군을 의심하고 즉시 halothane과 N₂O의 투여를 중지하였으며 100% O₂를 7 l/분으로 과환기하였다. Alcohol massage 및 빙냉으로 체표면내각을 시도하면서 냉각된 수액을 신속히 주입하였다. 동맥혈을 채취하여 혈액가스분석을 실시하고 Sodium bicarbonate, Solu-cortef, Aipain, Procaine Hcl 및 Lasix를 정주하였으나 고열과 근강직은 지속되었다.

고열발생후 40분경부터 심박수가 느려지고 혈압이 떨어지면서 심음이 들리지 않아 즉시 심폐소생술을 실시하였다. Ephedrine과 atropine sulfate를 정주하고 Sodium bicarbonate, Solu-cortef를 반복투여하였으며 Isuprel을 5% 포도당 용액에 희석하여 점적정주하였다. 이때 체온은 계속 42℃이었고 근강직도 계속되었으며 심한 청색증이 보였다.

고열발생후 1시간15분경부터 체온은 떨어지기 시작하였으나 근강직은 계속되었으며 자기호흡이 없어 조절호흡을 시행하였다. 이후 혈압은 70~80/30~40 mmHg, 심박수는 110~60회/분으로 유지되던중 환자의 의식이 회복되지 않은채 심실성 기외수축 및 심실세동이 출현하였다. 수차례의 제세동 시도와 심장맞사지 그리고 심장내 epinephrine을 주사하는등 적극적인 소생술의 시도에도 불구하고 환자는 마취시작후 6시간 20분경에 사망

하였다.

본 증례에서는 동맥혈가스분압측정은 빈맥 및 고열발생 직후(G1), 고열발생후 40분경 처음 심정지가 온 후(G2), 체온이 정상으로 회복된후(G3), 그리고 마취시작후 3시간 30분경 점차 상태가 악화될때(G4) 실시하였다(Table 1).

고 안

Denborough¹⁾는 1962년 MHS를 보고하면서 고열, 빈맥, 빈호흡 및 청색증을 나타내어 사망을 일으키며 상염색체성 우성유전인자 (autosomal dominant gene)에 의해 전달되는 유전질환이라 하였다. 이후 여러 저자들이 가계조사와 생화학적 검사를 통해서 원인 및 발생기전을 규명하고자 하였다.

현재까지 논의되고 있는 발생기전은 myogenic origin, neurologic origin, endocrinologic origin 그리고 generalized membrane dysfunction등이 있으며²⁾, 원인으로는 유전인자를 소유한 환자나 선행되는 질환을 소유한 환자에서 마취중에 유발인자가 동반될 경우 세포내 Ca⁺⁺의 이동장애를 일으키는 것으로 생각되고 있다.

선행질환으로는 일련의 신체적기형 즉 정류고환(cryptorchidism), 새가슴(pectus carinatum), 안검하수(ptosis), 이하수, 척수전만증, 척수후만증, 전거근의 약화등이 있으며³⁾, 유발인자로는 halothane등의 강력한 흡입마취제, 탈분극성근이완제, stress, amide형 국소마취제¹⁰⁾, caffeine¹¹⁾, atropine¹²⁾ 그리고 MAO inhibitor를 들 수 있는에 이들 psychogenic agent, narcotics 및 anticholinergics를 함께 사용한 환자에서 갑자기 고열 및 허탈상태로 사망한 보고도 있다¹³⁾.

근육의 수축과 이완과정을 보면, 근세포의 sarcoplasmic reticulum(이하 SR)에서 유리된 Ca⁺⁺는 troponin

의 작용을 억제시켜서 근육의 수축을 일으키며 이후 Ca^{++} 는 다시 SR로 돌아가고 troponin은 작용하게되어 근육은 이완된다.

한편 MHS에서는 근형질내의 calcium이 증가하는데 증가된 calcium은 phosphokinase를 활성화시키고 glycolysis를 촉진시키며 myosin ATP-ase도 활성화시키므로 ATP를 ADP와 P로 가수분해하여 열이 생성된다. 또한 mitochondria내로도 calcium의 흡수가 증가되어 2차적인 oxydative phosphorylation의 uncoupling을 유발하여 ATP는 더욱 고갈되고 열의 생산은 가중되며 산소소모는 계속 증가된다¹⁴⁾. 이처럼 세포내 ATP 농도의 급격한 감소와 증가된 대사율에 의한 대사성 및 호흡성산증이 유발되면 세포막의 투과성이 증가되어 혈장내의 K^+ , Ca^{++} , CPK, myoglobin의 증가가 일어난다¹⁴⁾.

유발인자로 생각되는 halothane, caffeine, lidocaine 등은 SR로부터 근형질내로 Ca^{++} 의 유리를 일으키고 유리된 Ca^{++} 의 재흡수과정을 방해하여 증상을 유발하고 악화시키는 반면에 procaine amide^{15,16)}나 Dantrolene sodium¹⁷⁾은 sarcolemma로부터 SR로 Ca^{++} 의 이동을 증가시키거나 SR로부터의 Ca^{++} 유리를 억제하므로 예방이나 치료제로 쓰인다.

임상증상으로는 초기 증상으로 빈맥을 나타내며 부정맥과 빈호흡을 동반하는데 이는 심한 산혈증을 나타내기 때문이다. 특히 원인모를 빈맥증세가 90회/분에서 130회/분 이상 증가되고 15분이상 지속되면 주의깊게 관찰하여야 한다.

고열은 MHS의 가장 중요한 증상이면서도 비교적 늦게 출현하며 갑자기 발생되므로 항상 체온을 감시하여야 하며 soda-lime canister, rebreathing bag 또는 환자의 피부를 촉지하여 체온상승의 가능성을 예측해야 한다. 고열로 인하여 대사기능이 증가되어 산소요구량이 높아지고 이산화탄소가 축적되어 청색증과 심한 산혈증이 유발되며 이런 상태가 오래 지속되면 뇌실질 손상이 오게된다.

진단은 임상증상으로 예측 할 수 있으며 succinylcholine을 투여한 후에 하악근육이 근강직을 보이거나 재투여시에 근강직이 더욱 촉진된다면 MHS를 의심하여야 한다^{18,19)}.

동맥혈가스분압 검사에서 심한 저산소증을 나타내고 심한 호흡성 및 대사성산혈증을 보여서 PH가 7.15~6.

80정도로 된다.

전해질 소견은 초기에는 혈장내 Ca^{++} 가 증가하지만 말기에는 감소하며, phosphate, CPK, LDH 및 aldolase도 모두 심하게 증가한다. 세포손상으로 K^+ 치가 상승되며 심한 근육변성이 일어나 myoglobinemia와 myoglobinuria를 동반하고 그의 hypermagnessemia와 lactate 및 pyruvate치의 증가가 수반될 수 있다¹⁴⁾. 본 증례에서는 전해질 변화를 검사하지 못하였으나 동맥혈가스분석에서는 심한 산혈증을 볼 수 있었다.

한편 Ellis²⁰⁾등은 수술전에 근육생검을 하여 caffeine-induced contracture response의 정도에 따라 진단할 수 있다고 하였고 이때 의심스런 환자에서는 근육을 halothane에 넣어 수축하는 정도를 평가하여 진단에 도움이 될 수 있음을 보고하였으며, 근육생검 하나만으로는 MHS의 진단이 가능하지 않지만 Succinylcholine을 사용한 후에 하악의 교근 강직이 있었던 환자중에서 48%가 근육생검상 MHS감수성이 있는 환자였다는 보고도 있다^{21,22)}.

치료는 우선 이 MHS를 조속히 발견하는 것이 가장 중요하며, 발견 즉시 모든 유발인자를 차단하면서 체온을 하강시킬 모든 조치를 취해야 한다. 산소결핍과 이산화탄소과다에 대해서는 100% 산소로 과호흡을 실시해 주고 산혈증은 Sodium bicarbonate를 투여하여 교정한다. Myoglobin으로 인한 신장에서의 cast형성을 방지하기 위해 furosemide나 mannitol을 사용하여 대증치료를 행한다.

Procaine은 이제 더 이상 치료제로서 사용하지는 않으나 부정맥의 치료로는 가장 중요한 약제이며 15 mg/kg를 등장성 식염수에 희석해서 사용한다.

Dantrolene은 hydantoin 유도체인데 MHS의 유일한 치료제라 할 수 있다. 이것은 반드시 근육의 관류가 충분할때 사용해야하며 과량의 투여시에는 근육의 약화 내지는 마비가 올 수 있다. 치료량은 1~2 mg/kg를 정주하며 5~10분 간격으로 10 mg/kg까지 정맥내 투여가 가능하다²³⁾.

MHS는 일단 발병하면 치명적이 될 수 있으므로 미리 진단하여 예방하는 것이 중요한 과제이다. 유전적요인 또는 선행질환이 있는 환자에서는 비교적 안전한 마취방법으로 neuroleptanalgesia 혹은 barbituate, N_2O 와 Narcotics를 사용하는 것이 좋으며 ester계통의 국소마취제를 사용하는 국소마취나 부분마취를 시행하는 것이

안전하다²⁴⁾. Ketamine은 혈중 전해질의 변화를 적게 일으키고 혈청 CPK를 감소시키는 이점이 있다고 한다.

Anticholinergic agent는 소아에서 열의 발산을 방해하므로 체온을 상승시킬수 있으나 적당량 사용시에는 열생산을 증가시키지 않는다고하여 anticholinergic drug이나 anticholinesterase는 MHS를 유발시키는 작용이 없다고 하였다²⁵⁾.

결 론

최근 10여년간 MHS에 대해서 많은 보고와 연구가 진행되었고 초기에는 70% 이상이었던 사망율이 사전 진단이 어느정도 가능한 경우 28%로 감소되었고 치료제로 dantrolene이 사용되면서 10%이하로 줄어들었다²³⁾. 그러나 아직 마취의 역사가 짧은 우리나라에서는 그 가족력을 얻기 어렵고 따라서 예측된 조치를 취하기가 쉽지 않다. 또한 MHS발생시에 dantrolene의 확보도 어려워서 사망율은 계속 높은 상황이다.

저자도 악성고열증후군(MHS)으로 사료되는 6세의 여아에서 적극적인 대증치료를 시행하였으나 수술시작 후 6시간 20분만에 사망한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Denborough MA, Foster JF, Lovell RR, et al: Anaesthetic details in family. *Br J Anaesth* 34:395, 1962
- 2) Saidman LJ, Harvard ES, Eger EI: Hyperthermia during anesthesia. *JAMA* 190:73, 1964
- 3) Relton JE, Creighton RE, Johnston AG, et al: Hyperpyrexia in association with anesthesia in children. *Canad Anesth Soc J* 13:1419, 1966
- 4) Stephen CR: Fulminant hyperthermia during anesthesia and surgery. *JAMA* 201:221, 1967
- 5) Wilson RD, Dent TE, Traber DL, et al: Malignant hyperpyrexia with anesthesia. *JAMA* 292:183, 1967
- 6) Britt BA: Recent advances in malignant hyperpyrexia. *Anesth & Analg* 51:841, 1972
- 7) 고석신, 김진수, 이기남 등 : 악성고열 가제 환자의 예방 및 마취관리경험. *대한마취과학회지* 19:84, 1986
- 8) Britt BA: Combined anesthetic and stress-induced malignant hyperthermia in two offspring of malignant hyperthermic-susceptible patients. *Anesth & analg* 67:393, 1988

- 9) Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD: *Introduction to anesthesia*, 7th ed, Philadelphia, WB Saunders, p 405
- 10) Ryan JF: Malignant hyperthermia. *Refresher Courses in Anesthesiology* 4:87, 1976
- 11) Britt BA, Endrenyi L, Scott E: Effect of temperature, time and fascicle size on the caffeine contracture test. *Canad Anesth Soc J* 27:1, 1980
- 12) Viguerra MC, Conn AW: An investigation of general anesthesia and hyperpyrexia in children. *Canad Anesth Soc J* 14:193, 1967
- 13) Stanley NR: Fatal hyperpyrexia with phenerzine and imipramine. *Br Med J* 27:1011, 1964
- 14) Fredric KO, Lee HC: *Complications in Anesthesiology*. Philadelphia, Lippincott, 1983, p 291
- 15) Harrison GG: Recent advances in the understanding of anesthetic induced malignant hyperpyrexia. *Anesthetist* 22:373, 1973
- 16) Moulds RF, Denborough MA: Procaine in malignant hyperpyrexia. *Br Med J* 4:526, 1972
- 17) Harrison GG: Control of the malignant hyperthermia syndrome by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* 47:62, 1975
- 18) Ellis FR, Halsall PJ: Suxamethonium spasm. A differential diagnostic conundrum. *Br J Anaesth* 56:381, 1984
- 19) Larach MG, Rosenberg H, Larach DR, et al: Prediction of malignant hyperthermia susceptibility by clinical signs. *Anesthesiology* 66:547, 1987
- 20) Ellis FR, Harriman DG: A new screening test for susceptibility to malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 54:638, 1973
- 21) Rosenberg H, Fletcher JE: Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. *Anesth Analg* 65:161, 1986
- 22) Flewellen EH, Nelson TE: Halothane-succinylcholine induced masseter spasm: Indicative of malignant hyperthermia susceptibility? *Anesth Analg* 63:693, 1984
- 23) Miller RD: *Anesthesia*. 2nd ed, York, Churchill Livingstone, 1986, p 1984
- 24) Cain PA, Ellis FR: Anesthesia for patients susceptible to malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 49:941, 1977
- 25) Ordning H, Nielsen VG: Atracurium and its antagonism by neostigmine (plus glycopyrrolate) in patients susceptible by malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 58:1001, 1986