Atracurium에 의한 아나필락시양 반응 1례

한일병원 마취과

백 회 정 · 장 혜 진 · 김 규 삼

서울대학교 의과대학 내과학 교실

조 상 현 · 민 경 업 · 김 유 영

= Abstract =

Anaphylactoid Reaction to Atracurium

Hee Jung Baik, M.D., Hea Jin Chang, M.D., Kiu Sam Kim, M.D.
Department of Anesthesiology, Hanil Hospital, Seoul, Korea

Sang Heon Cho, M.D., Kyung Up Min, M.D., You Young Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Korea*

A case is reported of anaphylactoid reaction to atracurium, used for the induction of anesthesia for skin graft in a 36-year-old man. The patient had no previous history of any allergic tendency.

It is not possible to distinguish between direct pharmacological effects and immune-mediated hypersensitivity reactions by clinical observation alone. The mechanism of reaction in this patient was investigated by the leukocyte histamine release test, intradermal test, direct intravenous challenge with other induction agents used during the induction of anesthesia and radioallergosorbent test.

The histamine-releasing property of atracurium, the distinguishing methods between anaphylactic and anaphylatoid reaction, and the anesthetic management for this kind of reaction are discussed.

Key Words : Atracurium, Anaphylaxis, Anaphylactoid reaction

현재 우리가 마취할 때 사용하고 있는 많은 약제들은 면역학적인 기전이나 화학적인 기전에 의해 히스타민을 유리시킨다. d-tubocurarine을 비롯한 많은 근육이완제들은 비만세포(mast cell)와 호염기구(basophil)에 직접 작용하여 히스타민을 유리시킨다. 그러나 이러한 정상적인 약리학적인 작용과는 달리 매우 민감한 개인에서 면역반응은 아닌 과대

반응을 일으킬 수도 있다(아나필락시양 반응). 한편 마취시 생명에 위협을 줄 정도의 심한 반응을 일으킨 많은 예에서 50% 가량이 면역학적인 원인이며(아나필락시), 이 중에서 대부분이 근육이완제에 의한 것이다.

화상환자에서 thiopental sodium, fentanyl 및 atracurium을 사용하여 전신마취를 유도하던 중

심한 저혈압과 빈맥, 그리고 전신 흥반 및 경미한 기관지 수축 등을 경험하여, 몇가지 검사를 실시한 결과 이 반응이 atracurium에 의한 아나필락시양 반응이었다고 사료되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 보 고

체중이 58Kg인 36세 남자환자가 전기화상으로 인해 피부이식술을 받기로 되었다. 환자는 2주전에 전신마취하에 근막절개술을 받았으나 특이사항은 없었다고 하였다. 술전 실시한 검사에서 만성 B형 간염이외에는 이상소견이 없었다. Thiopental sodium 250mg, fentanyl 200 μ g정주와 atracurium 30mg을 1분간격을 두고 반씩 나누어 정주하여 전신마취를 유도하였다. 기관내삽관후 수축기혈압이 50mmHg로 떨어지고 심박수가 145 회/분으로 증가하여 상대적인 탈수상태라는 판단하에, 두부를 낮추고 ephedrine 35mg을 투여하면서 쇄골하정맥도관법을 실시하여 중심정맥로를 확보하였다. 중심정맥압이 거의 0 cm H₂O에 가까와 생리식염수 1 L를 신속히 투여한 후 곧 수축기 혈압이 100mmHg로 되어, O₂-H₂O-isoflurane 흡입마취하에 수술을 마쳤다.

약1개월후 2차 수술을 위해, 1차수술시 사용한 약제와 동일한 약제를 사용하여 똑같은 용량 및 투여 방법으로 마취를 유도 하였다. 기관내삽관후 심한 저혈압(수축기 혈압; 35-50 mmHg)과 빈맥(심박수; 155-170 회/분), 전신흥반이 발생하였고, 용수환기시 경미한 저항을 느꼈으며 capnogram상 약한 정도의 obstructive pattern을 보였으나 호기말 이산화탄소 분압은 정상이었다. Ephedrine 25mg정주와 함께 재빨리 중심정맥로를 확보하여 생리식염수 1L를 단시간내에 투여하였으나 약 30분 이상 수축기 혈압 80 mmHg미만, 심박수 165회/분 정도를 유지하였다. 이때 중심정맥압은 약 10 cmH₂O로 낮지 않아 마취유도제에 의한 아나필락시양 반응이 의심되어 H1- antagonist인 Plakon 3 mg정주와 methylprednisolone sodium succinate 250 mg을 정

주하고 수술을 연기하기로 하여 환자를 깨우기 시작함과 동시에 활력징후도 회복되었다. 전신흥반은 1시간 30분후에 거의 소멸되었다. 상기도 점막의 부종을 염려하여 기관내튜브는 회복실에서 전신흥반이 완전히 없어진 후 발판하였고 그 후 환자는 호흡곤란이나 소양감은 전혀 호소하지 않았으며 1시간 동안의 감시후 별 이상없이 병실로 이송되었다. 이때 측정된 immunoglobulin E (Ig E)는 1000 IU/ml (정상범위; 10-180 IU/ml)로 매우 상승되어 있었고, complement C3는 98.2mg/dl (정상범위; 55-120mg/dl)로 정상이었으며, C4는 52.5mg/dl (정상범위; 20-50mg/dl)로 약간 상승되어 있었다. 백혈구 백분율에서 호산구는 2 % 로 정상이었다.

1주일후에는 H1- 과 H2- antagonist를 전처치한후 diazepam 10mg 정주, O₂-N₂O-isoflurane의 흡입과 vecuronium으로 마취유도 및 유지를 하여 별 이상없이 수술할 수 있었다.

그후 이상반응에 대한 원인 약제와 그 기전을 밝히기 위해 네가지 검사를 실시하였으며 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 호염기구 히스타민 유리시험¹⁻³⁾: 환자와 지원자인 건강한 성인 남자(대조자)의 혈액에서 호염기구를 분리하여 세가지 약제(thiopental, atracurium, fentanyl)에 대한 히스타민 유리량을 형광측정법으로 측정하여 비교하였다. Thiopental과 fentanyl에 대한 히스타민 유리는 대조자 및 환자에서 모두 관찰되지 않았다(그림 1, 2). Atracurium에 대한 히스타민 유리는 그림 3 에서와 같이 0.1 mg/ml의 농도에서 환자는 50%, 대조자는 100%의 히스타민 유리를 보였으나, 이를 방사선면역측정법(radio-immunoassay)으로 재측정해 본 결과 대조자 및 환자 모두에서 히스타민유리를 관찰할 수 없었다(그림 4).

2. 피내점사⁴⁾: 이상반응후 약 1.5개월 후 실시 하였다. 대조 용액으로는 생리 식염수를 사용하였고 대조자로는 호염기구 히스타민 유리시험때와 동일한 사람으로 하였다. Thiopental은 100배, atracurium과 fentanyl은 1000배로 생리식염수를 사용하여 희석하여 각 약제를 0.1ml 씩 25G needle로 환자

및 대조자의 팔에 피내주사한 후 팽진과 발적의 크기와 지속시간을 관찰하였다. 대조자에서는 모든 약제에 대해 음성반응을 보였고 환자에서는 10분 이내에 atracurium 주사부위에서 직경이 각각 1.1 cm와 3 cm 정도의 팽진과 발적이 나타나 30분 이상 지속되는 양성반응을 보였다(그림 5). 다시 atracurium을 10000배 희석하여 검사한 결과 직경 0.8cm와 1.3cm의 팽진과 발적이 각각 나타났으며 thiopental과 fentanyl에 대해서는 음성반응을 보였다.

3. 직접유발시험: 피내검사 결과 원인 약제가 atracurium이라는 확신하에 나머지 두 약제를 환자에게 직접 투여해 보았다. 5차수술을 위한 전신마취유도시 thiopental 150mg과 fentanyl 200 μ g을 투

여하면서 환자의 반응을 관찰하고 혈장 히스타민 농도를 방사선면역측정법으로 측정하였다. 환자의 활력징후에 전혀 변화가 없었고, 호흡곤란이나 폐의 청진상 천명음의 발생도 없었으며 전신홍반도 발생하지 않았다. 이때 측정된 히스타민 농도는 다음과 같이 정상범위에 있었다.(정상범위; < 1 ng/ml)

마취유도전; 0.5 ng/ml

Thiopental sodium 투여후 2분; 0.3 ng/ml

Fentanyl 투여후 2분; 0.2 ng/ml

4. RAST(radioallergosorbent test)^{5,6)}: IgE와 관련된 면역반응인지를 알아보기 위하여 human serum albumin(HSA)과 atracurium을 잘 섞어 투석한 다음 nitrocellulose paper에 붙게한후 환자 및 대조자의 혈청을 각각 반응시키고, 다시 I125-anti-hu-

그림 1. Thiopental 각 농도에 따른 히스타민 유리 백분율(형광측정법)

그림 3. Atracurium 각 농도에 따른 히스타민 유리 백분율(형광측정법)

그림 2. Fentanyl 각 농도에 따른 히스타민 유리 백분율(형광측정법)

그림 4. Atracurium 각 농도에 따른 히스타민 유리 백분율(Radioimmunoassay)

man-Ig E를 넣고 반응시킨 것을 감마 카운터로 측정하였으나 음성이었다.

고 안

마취과 영역에서 히스타민 유리작용이 있는 것으로 알려져있는 약제로는 morphine과 d-tubocurarine을 비롯한 많은 마약제와 근육이완제들이 있다. 이러한 약제들을 빠르게 정주하면 혈중 히스타민 농도가 2배 내지 3배로 증가되면서 얼굴, 목, 가슴에 홍반이 나타나고 일시적인 저혈압과 심박수의 상승이 발생하며 매우 드물게는 기관지경련도 있을 수 있다. 그러나 이러한 증상들은 5분이내에 없어지고 건강인에서는 임상적으로 별 문제가 되지 않으며 서서히 주사하거나 H1- 과 H2- blockers를 함께 미리 투여함으로써 증상을 감소시키거나 예방할 수 있다.

이와는 달리 아나필락시 혹은 아나필락시양 반응

에서는 아주 심한 정도로 히스타민 유리가 일어난다.

현재 널리 사용되고 있는 근육이완제 중의 하나인 atracurium은 히스타민 유리작용이 equipotent dose에서 d-tubocurarine의 1/2이라고 하며⁷⁾ Scott 등⁸⁾에 의하면 0.6 mg/kg의 용량을 5초에 걸쳐 빨리 정주한 경우 혈중 히스타민 농도가 매우 증가하여 혈압의 감소 및 심박수 증가가 초래되나 75초 이상에 걸쳐 서서히 정주한 경우에는 혈중 히스타민 농도의 증가 및 이에 따르는 혈액학적 변화를 막을 수 있으며 cimetidine과 chlorpheniramine의 전처치에 의해 저혈압과 빈맥을 예방할 수 있다고 한다. 한편 심한 저혈압, 빈맥, 기관지경련 등의 증상을 보인 여러 예들⁹⁻¹¹⁾이 보고되고 있는데 Siler 등은⁹⁾ 이러한 예를 보고하면서 이것이 아나필락시 반응인지 아나필락시양 반응인지 모르겠다고 하였다.

어떤 약제에 대해 과민증을 보인 경우 원인 약제 및 기전을 규명하는 방법에는 여러가지가 있다. 첫

그림 5. 환자 : Atracurium 주사부위 양성반응

제, 직접유발시험이 있는데 이는 매우 위험하므로 잘 사용하지 않으며 본 중례에서도 의심되는 약제를 제외한 나머지 두 약제를 투여해 보는데 이용하였다. 둘째, 호흡기구 히스타민 유리시험(basophil leukocyte histamine release test)^{1,2)}으로 이는 전문적인 기술이 요구되며 직접적인 히스타민 유리작용이 있는 약제일 경우 오류가 생길수 있는 단점이 있다³⁾. 본 중례에서 atracurium에 대해 형광측정법으로 측정한 수치와 방사선면역측정법으로 측정한 수치가 차이를 보인 이유는 약 자체의 강한 형광성 때문이라고 여겨진다. 셋째, 피내점사로 이는 하기 쉽고 안전하며 비용이 적게 들고 해석이 쉽다는 장점이 있지만 통증을 동반하며 환자가 2세 미만이거나 70세 이상인 경우 약하게 반응하는 경향이 있고 항히스타민제를 사용하고 있는 경우에는 영향을 받을수 있으므로 검사 전에 48시간 이상 금지시킨다. 또한 국소마취제나 교질용액에 대한 반응의 진단에는 가치가 떨어지며, 마취유도제나 근육이완제에 의한 반응의 원인을 찾는데는 매우 가치가 있다고 한다^{4,12)}. 그러나 Lavery 등¹⁰⁾은 60명의 환자를 대상으로 atracurium을 1000배 희석하여 피내검사를 실시한 결과 67%에서 직경 1 cm 이상의 발적이 나타났으며 10%에서 1cm 이상의 팽진이 나타나는 양성반응을 보였다고 하면서 atracurium투여후 이상반응이 나타났을 경우에 피내검사 실시의 타당성에 의문을 제기하였다. 그러므로 직접적인 히스타민 유리작용이 있는 약제들의 경우 소수의 위양성 가능성이 있으므로 10,000배 희석하여 검사하며 fentanyl을 제외한 다른 narcotics는 100,000배 희석하여 검사한다. 본 중례에서도 10,000배로 희석하여 다시 검사한 결과 양성으로 보기에 미약한 반응을 보였다. 이와같이 피내검사는 매우 유용한 검사이기는 하지만 반응의 기전을 알기에는 이것 하나만으로는 충분하지 않으며 다른 검사가 뒷받침되어야 한다. 넷째, 반응이 나타났을 당시 혈중 complement 및 Ig G, Ig E의 연속적인 측정으로 그 변화를 봄으로써 그 기전을 파악하는 방법이다.¹³⁻¹⁵⁾ 본 중례의 경우에는 연속적인 측정을 하지않고 단 한

번만의 측정으로 그쳐 별 도움이 되지 못했다. 본 환자에서 Ig E가 매우 높은 수치를 보였는데, 400 IU/ml이상의 농도를 보일 경우 흔히 「아토피성」이라고 표현하며 또한 아토피성 천식이나 뚜렷한 allergy상태에서 자주 이러한 농도가 측정된다고 하며, 증가된 Ig E수치가 allergy에 대한 위험인자로 알려져 있지만 실제로 allergy발생과 반드시 일치되는 결과를 보이지는 않는다.^{16,17)} 다섯째, 피부반응의 피동성 전가(passive transfer of cutaneous reactivity; Prausnitz-Kustner test)인데, 이는 정확하며 thiopental hypersensitivity의 진단에 사용되어져 왔다.¹⁸⁾ 그러나 이는 검사대상자를 간염 등 전염성 질환에 노출시키는 단점이 있다. 본 중례에서도 이 검사를 고려해 보았으나 환자가 만성 간염소견을 보여 실시할 수 없었다. 여섯째로는 Radioallergosorbent test

(RAST)로 이는 어떤 항원에 대한 특정 항체(Ig E)를 측정하는 것이다.^{5,6)} 이 검사에서 음성이 나왔는데 여기서 우리가 생각해야할 점은 우선 atracurium에 대해 처음 실시한 검사과정이 과연 적절하게 처리되었는가하는 것이고 다음은 환자의 반응이 IgE가 아닌 다른 mediator에 의한 반응이었을 가능성이 있으며 마지막으로 이 검사가 피내검사보다 sensitivity가 떨어진다는 점이다.

환자에서 피내검사 결과와 호흡기구 히스타민 유리시험 결과가 일치하지 않게 나온것은 atracurium과 같이 분자량이 적은 물질은 대개 조직의 단백질과 결합하여 항원성을 나타내기 때문에 in vivo와 in vitro에서의 차이가 아닌가 생각된다.

또한 반응이 처음 노출에서 나타난 점을 고려해 볼때 본 환자에서의 반응은 고전적인 hypersensitivity I은 아니라고 할수 있겠다.

이상과 같은 여러가지 검사결과들과 반응 양상 및 참고문헌을 토대로 결론을 내리자면, Ig E이외의 다른 mediator에 의한 hypersensitivity를 배제하지는 못하였지만, atracurium자체의 직접적인 히스타민 유리특성과 1:10,000으로 희석하여 실시한 피내검사 결과가 위양성인 점으로 미루어 짐작하건대 화학적인 기전에 의한 아나필락시양 반응이라고 사

료된다.

끝으로 본 중례에서의 마취관리에 대해 몇가지 고려해야할 점들을 보면 우선, 마취과 영역에서 발생한 아나필락시의 70% 정도가 근육이완제에 의한 것이며, 이중 대부분이 succinylcholine, vecuronium, 그리고 atracurium에 의하여 근육이완제들 사이의 교차반응을¹⁹⁾ 고려해 보면, 본 중례에서 아나필락시를 배제하지 못한 상태에서의 vecuronium사용은 반드시 안전하다고 할수는 없는것이라 하겠다. 다음으로 이러한 증상이 발생하면 신속한 치료가 매우 중요한데, 마취제 투여를 중지하고, 기도유지와 100% 산소 투여, epinephrine 0.2-0.4 mg 정주 및 2-4L 정도의 수액투여를 하고 항히스타민제(H1 & H2)와 스테로이드 투여를 고려해 보아야 한다. 본 중례에서는 진단이 다소 늦어져 epinephrine투여를 하지 못하고 H2-antagonist투여를 하지 않은 점 등이 적절치 못한 치료였다고 여겨진다.

참 고 문 헌

- 1) May CD, Lyman M, Alberto R, Cheng J. *Procedures for immunochemical study of histamine release from leukocytes with small volume of blood.* J Allergy 1970; 46: 12-20.
- 2) Shore PA, Burkhalter A, Cohn VH. *A method for the fluorometric assay of histamine in tissues.* J Pharmacol Exp Ther 1959; 127: 182-6.
- 3) Hirshman CA, Peters J, Cartwright-Lee I. *Leukocyte histamine release to thiopental.* Anesthesiology 1982; 56: 64-7.
- 4) Fisher MMCD. *Intradermal testing in the diagnosis of acute anaphylaxis during anaesthesia results of five years experience.* Anesth Intens Care 1979; 7: 58-61.
- 5) Schellenberg RR, Adkinson NF Jr. *Measurement of absolute amounts of antigen-specific human Ig E by a radioallergosorbent test (RAST) elution technique.* J Immunol 1975; 115: 1577-83.
- 6) Ceska M, Eriksson R, Varga JM. *Radioimmunosorbent assay of allergens.* J Allergy Clin Immunol 1972; 49: 1-9.
- 7) Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Moss J, Gionfriddo M. *Histamine-releasing potencies of atracurium, dimethyl tubocurarine and tubocurarine.* Br J Anaesth 1983; 55: 105S-6S.
- 8) Scott RPF, Savarese JJ, Basta SJ, Sunder N, Ali HH, Gargarian M, et al. *Atracurium: Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the haemodynamic response.* Br J Anaesth 1985; 57: 550-3.
- 9) Siler JN, Mager JG, Wyche MQ. *Atracurium: Hypotension, tachycardia and bronchospasm.* Anesthesiology 1985; 62: 645-6.
- 10) Lavery GG, Boyle MM, Mirakhur RK. *Probable histamine liberation with atracurium. A case report.* Br J Anaesth 1985; 57: 811-3.
- 11) Sale, JP. *Bronchospasm following the use of atracurium.* Anaesthesia 1983; 38: 511-2.
- 12) 강석영. 알레르기 질환 임상 의 실제. 제 1판, 서울: 일조각. 1988; 40-6.
- 13) Lilly JK, Hoy RH. *Thiopental anaphylaxis and reagin involvement.* Anesthesiology 1980; 53: 335-7.
- 14) Etter MS, Helrich M, Mackenzie CF. *Immunoglobulin E fluctuation in thiopental anaphylaxis.* Anesthesiology 1980; 52: 181-3.
- 15) Watkins J, Udnoon S, Appleyard TN, Thornton JA. *Identification and quantification of hypersensitivity reactions to intravenous anesthetic agents.* Br J Anaesth 1976; 48: 457-61.
- 16) Watkins J. *Anaphylactoid reactions to I.V. substances.* Br J Anaesth 1979; 51: 51-60.
- 17) Klein J. *Immunology.* 1st ed. Boston: Blackwell

- scientific publications. 1991; 429–50.*
- 18) Currie TT, Whittingham S, Ebringer A, Peters JS. *Severe anaphylactic reaction to thiopentone: Case report. Br Med J 1966; 1:1462–3.*
- 19) Harle DG, Baldo BA, Fisher MM. *Cross-reactivity of metocurine, atracurium, vecuronium and fazadinium with IgE antibodies from patients unexposed to these drugs but allergic to other myoneural blocking drugs. Br J Anaesth 1985; 57: 1073–6.*
-