전신 마취중 발생한 악성 고열증

—증례 보고—

경희대학교 의과대학 마취과학교실

최승욱 · 김동욱 · 신옥영 · 신광일

— Abstract —

Malignant Hyperthermia During General Anesthesia

— A case report —

Seung Ok Choi, M.D., Dong Ok Kim, M.D., Ok Young Shin, M.D.
and Kwang Il Shin, M.D.

Department of Anesthesiology, Kyung Hee University, College of Medicine, Seoul, Korea

Malignant hyperthermia is defined as a potentially fatal hypermetabolic syndrome characterized by hyperpyrexia, skeletal muscle rigidity, tachycardia, respiratory and metabolic acidosis, cyanosis etc. Any inhalation anesthetic agent or any skeletal muscle relaxant can trigger this acute catastrophic reaction. This case is presented of a 37 year old female patient in whom total gastrectomy was planned to perform under oxygen-nitrous oxide-isoflurane anesthesia with induction by thiopental sodium and succinylcholine. When administer of succinylcholine to induction, the jaw was very tight and the mouth was impossible to open. We retried with vecuronium and the jaw was slightly resistant to opening, but intubation was successfully performed. After induction, hyperpyrexia, tachycardia, increased end-tidal carbon dioxide developed. Anesthesia was terminated and vigorous emergency treatment was attempted. The patient was treated successfully with early detection and intensive care. According to decrease of temperature and normalization of arterial blood gas, the procedure continued with nontriggering agent, fentanyl. The etiologic factors, clinical features, treatment and preventive measures of malignant hyperthermia are discussed. (Korean J Anesthesiol 1996; 30: 364~369)

Key Words: Anesthetics, volatile: isoflurane. Hyperthermia: malignant. Neuromuscular relaxants: succinylcholine.

악성고열증은 전신마취에 흔히 사용되는 흡입마취제 및 succinylcholine등에 의해 야기되는 것으로 심한 고열과 근강직이 발생하는 과대사 증후군이며 일단 발생하면 치명적인 결과를 초래하는 경우가 많다.

1962년 Denborough와 Lovell^{1,19)}이 처음 보고한 이후, 여러 학자들에 의해 보고되었으며, 우리나라에서도 최근 여러 증례^{2~5)}가 수차 국내에서도 보고된

바 있다.

본 교실에서는 임상증상 및 검사소견등이 악성고열증이라고 사료되는 1예를 조기 발견하여 저체온법 및 산 염기 평형 불균형의 교정등 신속하고 적절한 치료를 가하여 회복시키고 악성고열증에 안전하다고 알려져 있는 fentanyl을 이용하여 수술을 성공적으로 시행한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

본 환자는 위암 진단 하에 위 전절제술을 시행받기 위하여 입원한 37세의 여자 환자로 과거력, 가족력상 특이한 사항은 없었고, 수술전 활력 증후도 혈압 110/70 mmHg, 심박수 72회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C로 비교적 안정된 상태였다.

술전 검사 소견에서는 혈액검사, 소변검사, 혈청 전해질, 간기능검사 모두 정상범위였으며 심전도와 흉부방사선 소견도 정상이었다(Table 1). 마취 전처치로는 수술 당일 마취유도 한시간전에 butyropheneone(Droperidol^R, 명문제약, 한국) 3.0 mg과 glycopyrrolate(Robinul^R, Reyon pharmaceutical CO., U.S.A) 0.2 mg을 근육주사하였고 수술실 도착직후의 환자

상태는 혈압 120/80 mmHg, 심박동수 110회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C이었다. 마취유도로 thio-pental sodium 300 mg과 succinylcholine 60 mg을 정주한 후 기관내 삽관을 시도하였으나 저작근의 강직이 나타나 일차 실패하였고, vecuronium 4 mg을 정주하여 근이완을 시킨 후 삽관을 시행하였으며 마취 유지는 N₂O 2L/분, O₂ 2L/분과 isoflurane 1%로 조절호흡을 시행하였다. 마취유도 15분 후에 수술이 시작되었고 당시 혈압은 100/60 mmHg, 심박수는 145회/분을 나타내었다. 이후 분당 140회 이상의 빈맥이 지속되어 칼슘 차단제인 verapamil 5 mg을 2차례 정주하였으나 호전되지 않고 마취유도 후 1시간경에 호기말 이산화탄소 분압이 66 mmHg로 상승되고 체온도 38.5°C로 상승되어 악성 고열증을 의심하게 되었다(Table 2). 즉시 N₂O와 isoflurane 투여를 중지하고 호흡관 및 호흡낭과 sodalime을 새것으로 교체하여 100% 산소 8L/분으로 과환기시키면서, 호흡성 및 대사성 산증을 교정하기위해 sodium bicarbonate를 반복투여하였다. 또한 체표면 냉각 및 위 세척을 시행하고 수술팀에게 수술을 중단하게 하면서 절개된 복강내를 얼음물과 얼음조각으로 세척과 냉각을 시키며 집중적인 체온하강을 시도하였다. 혈액가스분압측정기(CIBA Corning M288, CIBA Corning, Massachusetts, USA)를 이용한 마취유도 후 1시간 15분경의 동맥혈 가스분석은 pH 7.1, PaCO₂ 72 mmHg, PaO₂ 205 mmHg, HCO₃⁻ 22 mEq/L 와 base excess(BE) -8.6 mEq/L, SaO₂ 97% (FiO₂: 0.5), 체온 40°C로 심한 호흡성 및 대사성 산증을 보이고 있었으나 집중적인 치료를 시행함으로 인하여 점차 정상화되어 마취유도 후 2시간경에는 pH 7.33, PaCO₂ 39 mmHg, PaO₂ 185 mmHg, HCO₃⁻ 21 mEq/L, BE

Table 1. Preoperative Laboratory Findings

* CBC: WBC 7,600/mm ³	Platelet 372,000/mm ³
Hgb 12.4gm/dL	Hct 37.9%
* Urinalysis: W.N.L.	
* Blood chemistry :	
Alk. phosphatase 66IU/L	
SGOT 20IU/L	SGPT 12IU/L
BUN 20 mg/dL	creatinine 0.7 mg/dL
Sodium 140 mEq/L	Potassium 3.5 mEq/L
* ECG: W.N.L.	
* Chest X-ray: W.N.L.	

Hgb:hemoglobin Hct:hematocrit Alk.phosphatase:alkaline phosphatase, SGOT:serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGPT:serum glutamic pyruvate transaminase, BUN:blood urea nitrogen W.N.L:within normal limit

Table 2. Changes of Body Temperature, ETCO₂ and Heart Rate During Perioperative Period

Time(minutes)	0 (Induction)	60	70	130	180	200 (Op.finished)	320
BT(°C)	36.5	38.5	40.5	37.7	37.5	37.2	37.5
ETCO ₂ (mmHg)	—	66	72	42	37	33	—
HR(bpm)	140	160	172	125	120	133	120

BT: body temperature ETCO₂:end tidal carbon dioxide, HR: heart rate bpm:beats per minute, Op.finished:operation finished

Table 3. Arterial Blood Gas Analysis

Time after induction(minutes)	30	70	80	90	100	130	160	190	210
pH	7.12	7.10	7.20	7.21	7.25	7.32	7.37	7.28	7.33
PCO ₂ (mmHg)	66	72	55	54	44	37	35	44	39
PO ₂ (mmHg)	222	205	439	400	477	501	412	543	185
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	22	22	21	22	19	19	20	21	21
base excess(mEq/L)	-8.4	-8.6	-6.5	-6.4	-7.7	-6.1	-3.7	-4.8	-4.1

Table 4. Blood Chemistry

Time after induction	60 min	90 min	120 min	4 hrs	9 hrs	24 hrs	2 Ds	3 Ds	4 Ds
CPK (IU/L)	1213	1324	1399	2747	—	4846	5136	2236	1195
LDH (IU/L)	—	—	477	726	—	1182	1146	1131	36
Alk. phosphatase (IU/L)	54	53	49	60	—	56	—	—	164
SGOT (IU/L)	43	92	103	193	—	340	—	—	93
SGPT (IU/L)	26	62	65	95	—	99	—	—	131
BUN (mg/dL)	—	15	—	5	6	4	—	3	4
creatinine (mg/dL)	—	0.9	—	0.8	0.7	0.6	—	0.5	0.6
Sodium (mEq/L)	—	—	144	146	146	136	138	—	—
Potassium (mEq/L)	—	—	3.7	3.1	2.7	3.3	3.2	—	—

CPK: creatine phosphokinase LDH: lactic acid dehydrogenase, Alk.phosphokinase:alkaline phosphokinase, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGPT: serum glutamic pyruvate transaminase, BUN: blood urea nitrogen Ds:days

-4.1 mEq/L, SaO₂ 99% (FiO₂: 1.0), 체온 38°C의 소견을 보임으로 수술팀에게 속히 수술을 다시 시작하도록 하였고(Table 3), 수술이 진행되는 동안 마취는 fentanyl 100 µg을 두차례 투여하여 유지하였으며 수술은 재계한지 1시간 15분만에 종료되었다. 환자는 회복실로 옮긴 후 마취유도 5시간 20분만에 발관하였으며 의식이 완전히 돌아온 후 중환자실로 이송되었다.

수술이 끝난 뒤에도 환자의 혈액검사, 간기능검사, 소변검사, 혈청전해질검사는 지속적으로 시행되었으며 소변검사에서 수술 후 2일째되는 날에 myoglobin이 검출되었다. 혈액검사는 생화학자동분석기(Hitachi 737, Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정

하였으며 혈액검사 소견상 creatine phosphokinase (CPK)는 마취유도 후 60분부터 증가하기 시작하여 수술 후 1일째되는 날에는 4846 IU/L로 심하게 증가되었고 lactic acid dehydrogenase(LDH)도 1182 IU/L로 증가되었다. serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)/serum glutamic pyruvate transaminase(SGPT)도 340/99 IU/L로 상당히 증가되어 과잉대사상태의 증거를 보였다. 요량감소에 의해 blood urea nitrogen (BUN), creatinine치는 다소 증가되어 있었으나 점차 감소하였고 혈청 전해질도 정상 범위를 유지하면서 GOT, GPT, LDH, CPK 모두 점차 감소하였다(Table 4). 환자는 12일만에 별다른 문제없이 퇴원하였다.

고 찰

본 증후군의 발생빈도는 전신마취에서 1: 250,000, succinylcholine (이하 sch)을 사용했을 때는 1: 62,000이며 소아마취시 1: 15,000, 성인에서 1: 50,000로 그 빈도는 발표자에 따라 다양하며 대부분 소아와 젊은 연령층의 건강한 사람에서 발생 빈도가 높다고 한다^{1,7)}. 초기에는 사망률이 70%로 매우 높았으나 1979년 dantrolene의 도입 이후, 현재는 5%이하로 감소되었다^{1,19)}.

원인 및 발생기전에 대해서 확실히 규명된 바는 없으나 현재까지는 상염색체 우성으로 유전되는 근육질환으로 알려져있다^{1,19)}. 악성고열 감수성 환자에 유발 마취제가 노출되면 근세포의 원형질내에서 Ca^{2+} 이동의 조절이상인 초래되어 근세포의 원형질내 Ca^{2+} 의 이상적 상승을 가져오게 된다. 1990년대 분자유전학에 의해 일부의 malignant hyperthermia(MH)의 소인이 있는(MH-susceptible, 이하 MH-S) 환자에서 19번 염색체의 long arm부위에 유전적 결함이 있다는 것과 ryanodine receptor(RYR)의 유전자가 이 부위에 존재함을 알아냈다^{1,8)}. RYR은 근질망상체에서 Ca^{2+} 분비에 관여하는 Ca^{2+} 통로이며 횡소관에 존재하는 dihydropyridine receptor(DHP)가 근질망상체의 RYR과 결합하면 근섬유 말단부로 부터의 탈분극을 근질망상체에 전달하여 근질망상체로 부터 Ca^{2+} 을 분비하게 된다^{1,8,9)}. MH-S 환자에서는 RYR 유전자의 변성에 의해 RYR의 조절이상을 가져오게 되며, 근질망상체의 Ca^{2+} 유리가 증가하여 근세포내 Ca^{2+} 농도가 매우 높아지면 일련의 대사성 변이를 일으키게 된다^{8,9)}.

전형적인 악성고열증은 대부분 수술실내에서 발생하며, 특히 sch를 사용하는 경우에는 마취유도 바로 직후에 생기는 경우가 많다^{4,14)}. 일반적으로 처음에 나타나는 증상은 catecholamine의 분비로 인해 이차적으로 발생하는 빈맥이고 그 다음으로 호흡성 및 대사성 산증에 의해 빈호흡이 일어나게 되며 고열은 가장 중요한 증상이지만 비교적 늦게 나타난다고 한다¹⁰⁾. 근강직은 항상 출현하지는 않으나 때로 sch 주사 후 저작근의 강직으로 기관내 삽관이 어려운 경우가 있으며 이때 sch를 재투여함으로 근

강직은 더욱 촉진될 수도 있다고 한다^{11,12)}. 본 증례에서도 sch투여 후 저작근의 강직으로 삽관이 어려워 vecuronium으로 어렵게 기관내 삽관을 시행하였다. 이와같이 기관내 삽관이 어려울 정도의 근강직이 나타나 입을 벌릴 수 없는 경우에 이것이 진정한 의미의 masseter muscle rigidity(이하 MMR)이며 이 경우의 50%는 MH-S이다¹¹⁾. 이때는 즉시 마취제 투여를 중단하고 철저한 감시를 하면서 urine volume과 myoglobin을 측정하고 CPK를 측정하여 20,000 IU/L 이상이면 악성고열증으로 확정한다⁶⁾. 한편, Issac과 Barlow¹³⁾는 악성고열증 환자의 70%에서 CPK가 상승한다고 하였고 본 증례에서는 수술 후 60분에 1213 IU/L로 증가하기 시작하여 수술 후 2일째에는 5136 IU/L로 증가 하였다.

전해질 소견은 초기에는 혈장내 Ca^{2+} 농도가 증가하지만, 1~2시간 후에는 정상이하로 감소하며, 세포 손상으로 potassium치가 상승하고 심한 근육 손상으로 myoglobinemia와 myoglobinuria²⁻³⁾를 동반한다. 본 증례에서도 수술 후 2일째 되는 날에 소변에서 myoglobin이 검출되었다. 후기 합병증으로 고열로 인한 저산소증이 조직내 트롬보플라스틴을 동원시키고 순환기에 이 효소가 유입되어서 혈액응고인자의 혈관내 소모를 증가시켜 파종성 혈관내 응고병증을 초래하기도 하며, myoglobin이 요로 배설되면서 신세포관을 폐쇄시켜서 신부전증을 유발하기도 한다.

이의 진단은 제반증상 및 가족력, 여러가지 검사소견 등으로 알 수 있으며 그 중 halothane caffeine contracture 방법을 이용한 근 생검 (muscle biopsy)이 비교적 정확하다고 한다¹⁴⁾. 이는 대퇴 사두근으로 부터 채취한 골격근을 Ringer's 용액에 저장한 다음 등장성 장력(isometric tension)을 기록하고 caffeine의 여러 농도에서 halothane 투여시와 비투여시의 수축도를 기록하는 것이다. 만일 halothane과 caffeine 투여시에 수축도가 증가하면 악성 고열증의 진단적 지표가 된다고 한다.

임상증상으로는 동맥혈 가스분석상 $PaCO_2$ 가 60 mmHg 이상으로 증가하고 BE가 -5 내지 -7 mmHg 이하로 감소시, 또한 체온이 $1^\circ C/15$ 분으로 증가할 때 악성고열증으로 진단한다¹⁾. 본 증례에서도 이러한 진단 기준에 합당하였다.

무엇보다 악성고열증은 예방이 가장 중요하며 그 다음으로 조기 발견에 의한 강력한 집중치료를 하는 것이다. 환자의 가족력, 근 및 골격의 이상, 혈청 CPK의 증가등 악성 고열증이 의심되는 경우에는 유발약제를 피하고 안전하다고 알려져 있는 opioids, benzodiazepines, barbiturates, nitrous oxide, 비탈분극성 근육이완제등을 사용하는 것이 좋으며 amide 또는 ester 제통의 국소마취제를 사용하는 국소마취나 부분마취를 시행하는 것이 안전하다^{1,18)}. 본 증례에서도 opioids의 일종인 fentanyl을 사용하여 마취를 유지하였으나 수술 후 환자가 수술중의 대화 내용을 기억하며 공포감을 호소하였다. 따라서 이러한 약제를 사용함에 있어 통증 뿐 아니라 환자의 각성 상태에 대하여 세심한 배려를 해 줌으로 술후 정신적인 문제가 생기지 않도록 예방하여야 하겠다.

일단 악성 고열증이 발생하면 모든 마취제 투여를 중단하고 100% O₂로 과환기를 시키면서 sodium bicarbonate를 체중 kg당 1~2 mEq을 투여한다. Dantrolene sodium은 처음에 2 mg/kg을 정주한 뒤 필요하면 환자의 증상에 따라 5~10분 간격으로 반복 투여하는데 총량은 10 mg/kg을 초과해서는 안된다^{3,10)}. Hydantoin compound인 dantrolene sodium은 근섬유 말단부의 황소관과 근질망상체의 terminal cisternae 사이의 연결부, 또는 두 부분에 모두 작용하여 근질망상체로부터의 Ca²⁺유리를 약화시킨다¹⁵⁾. 부정맥에 대한 약제로는 sarcoplasm내로 Ca²⁺의 재흡수를 증가시키는 작용을 하는 procainamide가 추천되고 있다¹⁶⁾.

최근까지 MH-S 환자에게 amide계 국소마취제를 사용하면 근질망상체로부터의 Ca²⁺의 유출을 증가시켜 근수축을 약화시킨다고 알려져 왔으나 이러한 효과는 millimolar농도에서 가능하며 임상적으로 사용하는 용량에서는 의의가 없다고 한다^{1,17)}. 실제로 lidocaine을 정맥내로 투여하여 악성고열증 치료에 좋은 결과를 가져왔다는 보고도 있다¹⁸⁾. 또한 체온을 하강시키는 방법으로 차가운 생리식염수나 알콜 등으로 냉각시키고 위 및 직장 세척을 시행하고, 복강내 투석, hypothermic blanket등을 사용한다. 이때 심하게 냉각시킴으로서 저체온으로 인한 많은 문제점을 야기시킬 수 있으므로 체온이 38°C에 이르면 중단해야 한다. 또 충분한 수액요법과 이뇨제 투여

로 소변량이 2 ml/kg/hr 이상 유지하여야 하며 아울러 myoglobin에 의한 급성신부전을 방지하고 파종성 혈관내 응고병증의 방지도 고려해야한다. 그외, 항진된 뇌대사를 감소시키고 과칼륨혈증을 치료하기 위해 20% 포도당액과 10 unit의 regular insulin을 투여하여 외부로부터의 에너지를 공급함과 동시에 세포내로의 당분의 이행을 기대한다.

악성고열증은 일단 발생하면 적극적인 치료에도 불구하고 치사율이 높은 희귀한 증후군으로, 그 특수 치료제인 dantrolene이 우리나라에서는 비치해 놓고 있지 않은 어려운 상황이다. 최근 사망률이 5% 이하로 낮아졌다고는 하지만, 우리나라에서는 아직도 전격성 악성고열증이 발생하면 사망률이 매우 높은 실정으로 지금까지(1968~1995년 12월) 본 학회지에 보고된 14명의 환자 중 12명이 사망하였다^{2~5)}. 따라서 환자를 마취함에 있어서 악성고열증이 의심이 가는 증상이 발생시에는 빠른 진단과 판단으로 신속하고 강력한 집중 치료를 조기에 시행함으로 환자를 위험한 상태로 이완되지 않도록 하여야 하겠다.

학회지에 발표된 대부분의 환자들이 사망한 예와는 대조적으로 본 저자들이 경험한 환자의 경우 dantrolene 없이 회복시킬 수 있었던 가장 큰 이유는 위암 수술을 위해 절개된 복강내로 찬 생리식염수와 얼음조각으로 여러차례 세척과 냉각을 시행하여 급속히 체온을 하강시킬 수 있었음으로 환자가 짧은 시간내에 더이상 악화되지 않고 회복되었으리라 생각된다. 하지만 마취 유도시 MMR가 나타나 악성고열증을 의심한 상황에서 isoflurane 대신에 악성고열증에 안전하다고 알려져 있는 마취제를 바로 사용하였다면 더욱 안정된 상태에서 수술을 시행할 수 있었으리라는 아쉬움이 남는다. 저자들은 이에 여러 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1 Miller RD: Anesthesia. 4th ed. New York: Churchill Livingstone. 1994, pp1075-93.
- 2 이경천, 임상호, 윤석민: 악성고열 1예 보고. 대한마취과학회지 1989; 22: 465-9.
- 3 황종현, 이영진, 우 성: 악성고열 1예 보고. 대한마취과학회지 1993; 26: 576-80.

4. 김태우, 정홍관, 견일수: 악성고열 1예 보고. 대한마취과학회지 1992; 25: 1243-9.
 5. 김영규, 김홍렬, 이동기: 악성고열 1예 보고. 대한마취과학회지 1988; 21: 674-8.
 6. Rosenberg H, Fletcher JE: Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. *Anesth Analg* 1986; 65: 161-4.
 7. Oeding H: Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985; 64: 700-4.
 8. MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, Junichi F, Phillips M, Korneluk RG, et al: Ryanodin receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990; 343: 559-61.
 9. Nelson TE: Halothane effects on human malignant hyperthermia skeletal muscle single calcium-release channels in planar lipid bilayers. *Anesthesiology* 1992; 76: 588-95.
 10. Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD: Introduction to anesthesia. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1992, pp420-2.
 11. Ellis FR, Halsall PJ: Suxamethonium spasm. *Br J Anaesth* 1984; 56: 381-3.
 12. Larach MG, Rosenberg H, Larach DR, Broennle AM: Prediction of malignant hyperthermia susceptibility by clinical signs. *Anesthesiology* 1987; 66: 547-50.
 13. Issac H, Barlow MB: The genetic background to malignant hyperthermia in asymptomatic relatives. *Br J Anaesth* 1970; 42: 1077.
 14. Rosenberg H, Reed S: In vitro contracture tests for susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1983; 62: 415-20.
 15. Ruhland G, Hinkle AJ: Malignant hyperthermia after oral and intravenous pretreatment with dantrolene in a patient susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1984; 60: 159-60.
 16. Noble WH, McKee D, Gates B: Malignant hyperthermia with rigidity successfully treated with procainamide. *Anesthesiology* 1973; 39: 450-1.
 17. Berkowits A, Rosenberg H: Femoral nerve block with mepivacaine for muscle biopsy in malignant hyperthermia patients. *Anesthesiology* 1985; 62: 651-2.
 18. Harrison GG, Morrell DF: Response of MHS swine to IV infusion of lignocaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1980; 52: 385-7.
 19. Denborough MA, Lovell RH: Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 1962; 34: 395-6.
-