

국내에서 보고된 악성고열증에 대한 분석

울산대학교 의과대학 마취과학교실

양홍석 · 박숙희 · 김대영 · 서병태

= Abstract =

Analysis of Reported Cases of Malignant Hyperthermia in Korea

Hong-Seuk Yang, M.D., Sook-Hee Park, M.D., Dae Young Kim, M.D.
and Byung-Te Suh, M.D.

Department of Anesthesiology, Asan Medical Center, College of Medicine,
University of Ulsan, Seoul, Korea

Background: Malignant hyperthermia (MH) is a hypermetabolic disorder of skeletal muscle that manifests after exposure to triggering episodes such as halothane or succinylcholine. The first case was reported in Australia on 1960 by Denborough. In Korea the first case report was made by Lim on 1971. The authors retrospectively analysed the reported cases of MH and/or masseter muscle rigidity in Korea for the establishment of appropriate diagnostic criteria and rapid treatment.

Methods: Twenty-one cases of MH and 2 cases of masseter muscle rigidity were analysed retrospectively from 1971 to 1995. These cases were reported in Journal of Korea Society of Anesthesiology and Journal of Research Institute of Medical Science of Korea. The analyzed items were age, department, anesthesia, symptoms and signs, drugs for treatment, history of patient and family and prognosis of MH.

Results: The incidence of MH was higher in male patients below the 4th decade of life. The rate was 0.6 per year from 1971 to 1995. In nineteen patients, inhalation anesthetics with succinylcholine were suspected as triggering agents and 4 patients' conditions were related to spinal anesthesia by tetracaine. Only one case of MH occurred within 10 min. after induction, but 22 cases occurred during operations or the recovery period, and one case in the ward. The most common initial signs were muscle rigidity, high fever with arrhythmia and increased blood pressure. Related laboratory findings were acidosis, elevated end tidal CO₂, and hyperkalemia. Six cases had family histories or past histories related to MH.

Conclusions: The incidence of MH is progressively increasing in Korea. But MH will be prevented and treated effectively. So we should prepare a monitoring system for early detection and a supply of dantrolene for treatment. These precautions will spread nationwide and will need the support of the anesthesiology society and the government. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 105~112)

Key Words: Hyperthermia: malignant.

논문접수일 : 1999년 1월 4일

책임저자 : 양홍석, 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 마취과학교실, 우편번호: 138-736

Tel: 02-224-3868, Fax: 02-470-1363, E-mail: hsyang@www.amc.seoul.kr

서 론

악성고열증(malignant hyperthermia)은 마취와 관련되어 드물게 발생하는 증후군으로 골격근의 대사항진에 따른 대사성 및 호흡성 산증, 호기말 이산화탄소분압의 증가, 근강직과 고열 등을 특징으로 한다. 발생 원인은 유전적인 요인 뿐만 아니라 central core disease, muscular dystrophy, periodic paralysis, myotonia congenita 등과 같은 신경근 질환과 수술 전 불안 등 정서적 불안정과 관련이 있다고 한다.¹⁾ 1960년 Denborough등이²⁾ 처음 보고한 이후 점차 발생이 증가되고 있다. 또한 일단 발생하면 치명적으로 사망률이 75% 이상이었으나 1975년 Harrison이 치료제 로 dantrolene을 소개한 이후 10% 이하로 저하되었다.^{3,4)}

또한 미국의 Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS)와 같이 국내에도 최근 신경근 연구회가 설립된 이후 악성고열증 처치를 위한 dantrolene의 공급을 추진하고 있으나 halothane-caffeine contracture test 등 확인을 위한 검사는 아직은 실시하지 못하고 있다. 최근에는 보다 더 정확한 진단과 예방을 위하여 미국마취과 학회에서 악성고열증 민감도를 예상할 수 있는 증상과 검사결과 및 병력을 기준으로 하여 점수표를 발표하였다.⁵⁾

저자들은 보다 빠른 발견과 효과적인 치료를 위한 지표를 위하여 1971년부터 1995년까지 국내에서 보고된 악성고열증과 근강직이 있었던 23예를 분석하였다.

대상 및 방법

대상은 1971년부터 1995년까지 25년간 대한마취과 학회지와 한국의과학 잡지에 악성고열증으로 보고된 21예와 근강직 2예를 대상으로 성별 및 연령, 발생 시기, 마취에 사용된 약제, 증상, 치료 및 경과, 과거력과 가족력 등을 분석하였다. 본 조사에서는 악성고열증 확진을 위한 추가로 추적 검사를 실시하지 않고 보고된 증례를 기준으로 하였다.

결 과

성별 분포는 남자가 18명으로 전체의 81.8%였으

며, 30대가 8명(36.4%)으로 가장 많았으며 9세까지 3명(13.6%), 10대가 3명(13.6%)으로 30대 이전에서 12명(52.2%)이었다(Table 1).

발생 시기에서 연대별로는 1970년대에는 6예(26.1%), 1980년대에는 8예(34.8%), 1990년대에는 9예(39.1%)가 보고되었다(Table 2). 과별분포는 정형외과가 8예(34.8%), 일반외과는 7예(30.4%)의 순서로 많은 발생을 보였다(Table 3). 안검하수와 사시 환자는 각 1예씩으로 2예(8.7%)였으며, 골절 등 손상 환자가 10예

Table 1. Distribution of Patients according to Age and Sex

	M	F	Total
0~9	2	1	3
10~19	5	0	5
20~29	2	2	4
30~39	7 (4)	1	8
40~49	1	0	1
50<	2	0	2
Total	19	4	23

(): patients number of malignant hyperthermia after spinal anesthesia, M: male, F: female.

Table 2. Incidence and Mortality Rates of Patients According to Years

Years	Number of patients	Mortality (%)
1970	6	4 (67)
1980	8	6 (67)
1990	9	3 (33)

Table 3. Distribution of Patients According to Department

General Surgery	7
Orthopedic Surgery	8
Ophthalmology	4
ENT	2
Chest Surgery	1
Neurosurgery	1
Total	23

였고, 중앙 환자는 4예, 위궤양이 2예에서 있었다.

전투약과 마취에 사용된 약제에서 항콜린제는 atropine은 12예(54.6%)에서, glycopyrrolate는 5예(22.7%)에서 투여하였으며, 전투약을 사용하지 않은 경우는 5예(22.7%)였다. 또한 술전 안정을 목적으로 benzodiazepine계의 valium이 6예, opioid계의 demerol이 5예로 가장 많았으며 전혀 투여하지 않은 경우도 4예에서 있었다(Table 4).

마취유도제로는 18예에서 pentothal sodium을 1예에서는 halothane를 사용하였다. 마취유지에서 흡입마취는 19예였으며 halothane이 12예로 가장 많았으며, 모든 전신마취에서 기관내 삽관을 위하여 suc-

cynylcholine을 사용하였다. 또한 근강직으로 14예에서 기관내 삽관 곤란이 있었으며 그 중 6예에서는 succinylcholine을 재투여하여 삽관을 실시하였다고 한다. 국소마취제로는 tetracaine을 사용한 척추마취가 4예 있었다(Table 5).

악성고열증 또는 근강직을 의심할 수 있는 증상이 처음 나타난 시기는 마취유도 직후 10분 이내가 1예(4.5%), 수술중에는 20예(86.5%), 수술이 끝난 후 회복실에서 1예(4.5%), 병실에서 1예(4.5%)였다(Table 6).

가장 많이 나타난 증상으로는 근강직, 고열, 심박수의 증가와 부정맥이 있었으며, 그 외 혈압상승, 홍조, 발한 등이 순서였다(Table 7). 가장 먼저 나타난 증상은 succinylcholine 투여 직후에 근강직이 12예, 빈맥이 6예에서 나타났었으며 발열이 뒤이어 나타났었다.

검사소견으로는 대사성 산증이 16예에서 있었으며 CPK (creatine phosphokinase)와 LDH (lactic dehydro-

Table 4. Premedication

Anticholinergics	
Atropine	11
Glycopyrrolate	5
No	5
Sedatives or Opioids	
Demerol	5
Morphine	1
Nalbupine	3
Luminal	3
Valium	3
Lorazepam	1
Midazolam	1
Droperidol	1

Table 5. Anesthetic Agents

Induction	
Pentotal sodium	16
Inhalation (halothane)	1
Muscle relaxants (succinylcholine)	17
Maintenance	
Inhalation, N ₂ O with Halothane	10
Penthrane	1
Ether	1
Enflurane	3
Isoflurane	1
Spinal anesthesia	Tetracaine 4

Table 6. Time of First Suspected Symptomes of Malignant Hyperthermia

Induction (within 10 min.)	1
Intraoperative	20
Recovery room at Ward	1

Table 7. Common Symptoms and Signs

1) Muscle rigidity
2) Fever
3) Tachycardia, increased blood pressure.
4) Flushing
5) Sweating

Table 8. Laboratory Findings

1) Acidosis
2) Increased PaCO ₂ , decreased PaO ₂
3) Increased CPK, LDH
4) Increased K ⁺
5) Myoglobinuria

CPK: creatine phosphokinase, LDH: lactic dehydrogenase.

genase)의 증가와 과칼륨혈증 및 혈액가스분석에서 이산화탄소 분압의 상승과 같은 순서로 나타났었다 (Table 8).

치료를 목적으로 이용한 약제와 방법에는 마취제 투여 중단과 함께 100% 산소투여와 냉각법이 22예였으며 그의 bicarbonate, 해열제와 chlorpromazine, lidocaine과 이뇨제 등이 투여되었다(Table 9). Dantrolene은 1993년 이후에 2예에서 사용되었다.

회복은 10예에서 사망은 13예에서 있었으며 치료 시작후 12시간 이내에 심폐소생술 중에 사망하였으나 그 중 4예에서는 24시간 이후 악성고열증의 말기 합병증인 미만성 범발성 혈관내 응고병증(disseminated intravascular coagulopathy, DIC)과 만성신부전이 원인이었다. 사망률은 1970년대와 1980년대에서는 67%였으나 1990년대에서는 33%의 사망률을 보였다(Table 2). Dantrolene을 사용한 환자 2명 중 1명은 사망하였다. 사망한 증례(체중 80 kg)는 증상 발현 2시간 40분 후에 dantrolene을 혀밑으로 50 mg, 정맥으로 20 mg, 및 위식도관을 통하여 50 mg을 투여하였으며 생존한 증례(체중 61 kg)는 증상발생 1시간 후에 위식도관을 통하여 125 mg을 투여하였다고 한다.

과거력과 가족력에서는 4예에서 심한 불안, CPK 증가, 근위축 등 의심되는 병력이 있었으며 2예에서

는 친인척 중에 수술과 마취와 관련되어 사망한 경우가 있었다(Table 10).

고 찰

악성고열증은 마취와 관련되어 발생하는 증후군으로 succinylcholine을 사용한 경우에서 발생 빈도는 1/62,000, succinylcholine을 사용하지 않는다면 1/250,000이고, 마취제와 관계없이 악성고열증이 의심되는 경우를 포함한다면 1/16,000, 마취제와 관계없이 경미한 증상만 나타나는 모든 경우를 종합한다면 발생율이 1/4,200이라고 한다.⁶⁾ 연령에 따른 빈도는 성인에서는 1/50,000~1/100,000이며 소아에서는 1/3,000~1/15,000이고,^{7,8)} 영아와 50세 이후에는 드물다고 한다.⁹⁾ 국내에서 악성고열증으로 보고된 결과들의 분석에서 젊은 30대 이전 연령층이 대부분이었으며 1990년 이전에는 1년에 약 1명이 보고되었으나 이후에는 점차 증가되는 추세이다. 전체 23예가 보고되었으나 보고되지 않은 경우 또는 발견되지 못한 경우를 포함한다면 더욱 증가될 것으로 추측된다. 본 조사는 1971년부터 1995년까지 25년간 보고된 증례를 역행성으로 조사를 하였으며, 치료는 환자가 발생한 각 병원에서 대증요법을 적용한 것으로 추측되며 증례가 적고 각 연대에 따른 진단과 치료를 위하여 투여한 약제에서 차이가 있어 체계적인 비교 분석이 되지 못한 점이 아쉬운 부분이었다.

악성고열증은 근육의 sarcoplasmic reticulum (SR)에서 과도하게 칼슘이 유리되는 것을 일차적인 병태생리학적 기전으로 추측하고 있다. 동물실험에서 칼슘통로 이상이 모든 악성고열증에서 관찰되었으며, 이는 염색체 19의 13.1 위치이상에 의한 ryanodine 수용체의 변화 때문이라고 한다.¹⁰⁾ 그러나 동물에서와 같이 돌연변이된 유전자의 염색체 위치가 사람에서는 악성고열증 100가계 중에서 단지 2예만이 증명되었고, 염색체 위치가 다른 근육질환에서도 발생하며, 동물에서는 열성유전을 하지만 사람에서는 우성유전을 하므로 유전적인 원인으로만 설명할 수는 없다고 한다.^{11,12)}

악성고열증은 신경근 전달 체계에 이상이 있거나 사시, 탈장, kyphoscoliosis, 근경련(muscle cramps)과 허약(weakness)과 같은 병력이 있는 환자는 일반 환자에서보다 주의하여야 한다.^{13,14)} 예방과 정확한 진

Table 9. Managements of Malignant Hyperthermia

1. Cooling
2. Oxygen (100%)
3. Bicarbonate
4. Steroid
5. Diuretics
* Dantrolene: 2 cases on 1993 and 1996

Table 10. Past History and Family History

• Family history (malignant hyperthermia history in relatives) - 2 cases
• Muscle atrophy in four extremity.
• Psychological treatment due to anxiety,
• Increase of CPK
• Syncope history during tooth extraction

CPK: creatine phosphokinase

단을 위하여 상세한 환자와 가족의 병력과 함께 임상 증상, 병리학적 검사 및 halothane-caffeine contracture test^{15,16)} 등이 실시되고 있다. 본 관찰에서는 유전자 검사 또는 halothane-caffeine contracture test 등으로 확인은 하지 않았으나 가족력이 있는 환자가 2예에서 있었으며,¹⁷⁾ 안검하수와 사시 환자가 각 1예씩 있었다.

악성고열증은 환자의 민감도와 유발약제에 노출된 시간과 농도에 비례하여 나타난다고 한다.⁹⁾ 유발인자로는 succinylcholine과 흡입마취제인 halothane, enflurane, isoflurane, desflurane 및 sevoflurane 등이 있다.¹⁸⁾ 안전한 약물로 정맥마취제와 비탈분극성 근이완제, ester형 국소마취제, N₂O 등이 있다. 그러나 anticholinesterase와 atropine, glycopyrrolate 등도 안전하게 사용할 수 있다고는 하지만 전투약 또는 근이완제의 길항을 위하여 투여하는 경우에 유발인자로 작용할 수 있다고 한다.^{18,19)} Barbiturate와 비탈분극성 근이완제들은 악성고열증의 발생을 예방하는 것이 아니고 단순히 지연시키는 것이라고 하지만¹⁹⁾ 사람에서는 안전하게 사용할 수 있다고 한다.^{9,20)} Amide형 국소마취제에 대하여 논란이 있으나 일반적으로 안전한 약물로 분류하고 있다.^{9,19,21)} 본 조사에서는 척추마취 4예를 제외한 모든 마취에서 succinylcholine과 흡입마취제를 사용하였으며, 교근강직(masseter muscle rigidity)이 있었던 6예에서는 후두경 조작과 기관내 삽관이 곤란하여 succinylcholine을 재투여 하였다. 이것은 아마도 succinylcholine에 의한 근강직 정도에 대한 판단 착오가 아닌가 추측된다. 최근에는 소아와 청년기에서 succinylcholine 사용을 응급상황으로만 제한할 것을 권장한다.²²⁾ 국소마취제에 의한 악성고열증은 lidocaine을 사용한 경막외마취와²³⁾ tetracaine을 이용한 척추마취에서도²⁴⁾ 보고가 있었다. 본 관찰에서도 척추마취 4예에서 tetracaine을 사용한 바 특히 감수성이 높은 환자에서는 국소마취제의 선택에도 신중하여야 할 것으로 생각된다.

증상이 나타나는 시기는 대부분이 마취유도 직후부터 나타날 수 있으며 26.5시간 후에 발생한 보고도 있다.^{18,25)} 본 조사에서 근강직은 succinylcholine 투여 직후에 나타났으나 고열이 나타난 시기는 마취유도 후 10분 이내에는 1예 뿐이었으며 82.6%가 수술 중에 나타났으며 수술 후 회복실과 병실에서도 나타났었다. 그러므로 기본적인 환자 감시 장치의

보급과 함께 환자가 호소하는 증상의 감시에도 최선을 다하여야 할 것이다.

Succinylcholine 투여후 교근 강직은 가장 논란이 많은 증상으로 악성고열증의 초기 증상이다. Succinylcholine의 불충분한 용량으로 완전한 이완이 되지 않았거나, 근병변 등과 감별진단에 유의하여야 한다.²⁶⁾ 특히 succinylcholine과 halothane을 사용하는 경우 속상수축후 말초근육이 완전히 이완된 수초 후에 나타나며 소아에서 많이 발생한다고 한다. 교근 강직의 정도와 발생시기에 따라서 jaw stiffness, jaw tightness, jaw steel과 같이 구분되며, jaw stiffness는 정상적인 반응이며, jaw tightness는 1% 빈도로 나타나며 기관내 삽관이 어려울 수 있다.^{18,27)} Jaw steel은 입을 벌릴 수 없을 정도를 말하며 악성고열증의 감수성은 18배 증가하며 소아의 1/2, 성인의 1/4에서 발생될 수 있다고 한다.^{18,28)} 악성고열증은 골격근의 근강직 유무에 따라서 2가지 형태로 분류하지만 근강직이 없는 형에서는 빈호흡, 빈맥, 부정맥, 청색증과 산증 등이 나타나지 않는다고 한다. 이와 같이 대사항진과 산증이 없는 것으로 미루어 악성고열증이 아니고 다른 원인에 의한 체온 상승이라는 주장도 있다.^{19,29)} 악성고열증이 의심되더라도 환자 상태에 따라서 수술을 계속하여야 한다면 세심한 감시와 함께 유발 가능성이 없는 마취약제로 바꾸어야 하며,^{26,30)} 그렇지 않다면 즉시 마취제 투여를 중단하고 혈중 CPK, 소변의 미오글로빈 등을 측정하고 최소한 24시간 이상을 관찰하여야 하며 대사항진 증상이 나타나면 즉시 dantrolene을 투여하여야 한다.²¹⁾

악성고열증 진단에 주요 지표가 되는 CPK는 succinylcholine을 사용한 경우는 20,000 u, 사용하지 않은 경우는 10,000 u 이상이라고 하며⁵⁾ 악성고열증이 의심되는 환자의 70% 이상에서 증가된다고 한다.^{31,32)} CPK 값에 영향을 줄 수 있는 요인으로는 근육의 발달정도, 신체활동정도, 종족, 나이, 성별 등이 있다.²¹⁾ 교근강직과 CPK가 20,000 u 증가되는 것은 악성고열증 또는 근병증을 의심하게 하며³²⁾ 횡문근 용해(rhabdomyolysis)로 CPK가 유리되어 최고값은 succinylcholine 투여 후 8~48시간(평균 24시간)에 나타나며³³⁾ 정상값으로 회복은 10~15일 후에 된다고 한다.²⁹⁾ 그러나 이것은 수술에 따른 근손상으로도 증가될 수 있으므로 악성고열증에서만 나타나는 것은 아니지만 횡문근 용해 정도와 신부전과 같은 합병증

의 위험을 예견할 수 있는 지표가 된다고 하며 예방과 치료를 목적으로 투여하는 dantrolene은 CPK 값에 영향이 없다고 한다.³²⁾ 또한 Larach등이⁵⁾ 발표한 악성고열증의 진단을 위한 점수표에서와 같이 CPK 값이 증가하지 않을 수 있다고 하였다.³³⁾ 본 관찰에서 CPK 값은 350~4410 u로 미국마취과학회 기준값과 상당한 차이가 있었다. 이러한 차이는 근육의 발달정도, 신체활동정도, 종족에 따른 차이 등으로 추측할 수 있을 것이다.

악성고열증의 검사소견은 호기말 이산화탄소 분압의 증가,³⁴⁾ 심실성 기외수축을 동반한 빈맥, 빈호흡, 혈압 상승과 깊고 빠른 호흡이 나타난 후에 청색증과 발열 등이 나타나며, 대사항진을 의심할 수 있는 대사성 및 호흡성 산증, 과칼륨혈증 등이 나타나고 뒤이어 미오글로빈혈증, 미오글로빈뇨, CPK 증가 등이 나타난다고 한다.³⁵⁾ 그러나 항상 동반되어 나타나는 것은 아니지만 대사항진을 의심할 수 있는 2가지 이상이 함께 나타나면 악성고열증을 의심하여 감시와 함께 처치를 준비하고 확진을 위하여 모든 증상이 확실하게 나타나기를 기다리지 말고 지체없이 치료를 시작하여야 한다.^{18,28)} 그러나 호기말 이산화탄소 분압 및 체온과 심박수의 증가를 초래하는 다른 질환 및 약물에 의하여 대사항진을 유발하는 신경마비성 악성증후군(neuroleptic malignant syndrome), serotonin syndrome과도 감별진단을 하여야 한다.³⁶⁾ 신경마비성 악성증후군을 유발하는 약물에는 haloperidol, fluphenazine과 chlorpromazine 등이 있으며 기전으로는 중추 dopamine 수용체의 낮은 활성에 의하여 근강직과 함께 dopamine 의존성 중추 체온조절기능의 저하와 약물이 근육에 직접 작용하여 대사를 증가시키는 것으로 추측한다.³⁶⁾ 본 조사에서 악성고열증의 치료제로 chlorpromazine을 사용한 증례도 있었다.

치료는 수술과 마취를 중단하고 100% 산소로 교환기를 유지하면서 산증의 교정과 함께 체표면, 위 세척 또는 복강 냉각법을 실시하면서 dantrolene을 투여하는 것이 기본이며 이후에는 환자 반응에 따라서 감시장비 거치, 계속적인 dantrolene 투여 등을 한다.^{9,29)} Dantrolene은 악성고열증의 예방과 치료에서 중요한 약물로 sarcoplasmic reticulum에서 칼슘 유리를 억제하여 빠르게 악성고열증에서 회복되도록 한다.³⁷⁾ 투여량은 10 mg/kg부터 시작하여 반응이 없으면

20 mg/kg까지 증량할 수 있으며 반응이 없다면 다른 원인을 찾아야 한다. 본 관찰에서도 위와 같은 순서와 방법으로 실시하였으나 24년의 격차로 사용한 약제에 차이가 있었다. 국내에서 dantrolene은 90년대 이후 일부 병원에서 사용하기 시작하였다.³⁸⁾ 1990년대 이후부터는 악성고열증에 대한 이해와 dantrolene의 준비로 효과적으로 대처할 수 있었을 것으로 추측되며 사망한 예도 감소하였다. 악성고열증 발생이 의심되는 환자에서 예방목적으로 dantrolene을 사용할 수 있으나 정맥염, 기면(lethalg), 오심과 구토, 근육질환이 있는 경우 심한 근허약의 원인이 될 수 있으며 분만 후 자궁이완증(postpartum uterine atony), 비탈분극성 근이완제와 상승작용, 태반을 통과하므로 신생아 허약과 갈슘 통로 차단제를 복용하던 환자에서는 과칼륨혈증과 심혈관계 허탈을 초래할 수 있으므로 주의하여야 한다.^{16,39)}

악성고열증의 치료는 최대한 빠르게 실시하여야 하므로 항상 준비상태에 있어야 하며 숙지를 위하여 심폐소생술과 같이 훈련도 필요하다. MHAUS에서는 이산화탄소 흡수장치 등 마취기계의 교체는 시간 소모가 많고 흡입마취제의 세척을 촉진하지 않으므로 권장되지 않는다고 한다.

국내에서는 1995년 신경근 연구회가 설립된 이후 미국의 MHAUS와 같이 dantrolene의 공급을 추진하고 있다. 서울지역에서만 신경근 연구회를 통하여 소량이 공급이 되고 있으나 빠른 시간 내에 지방도 시까지도 추진되어야 할 것이며, 술전에 철저한 병력 조사와 함께 예방을 위한 마취약제의 선택과 감시장비 및 진단을 위한 halothane-caffeine contracture test와 같은 검사를 실시할 수 있도록 준비가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Iaizzo PA, Lehmann-Horn F: Anesthetic complication in muscle disorders. *Anesthesiology* 1995; 82: 1093-6.
2. Denborough MA, Forster JE, Lovell RRH: Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 1962; 34: 395-6.
3. Harrison GG: Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* 1975; 47: 62-5.
4. Ranklev E, Fletcher R: Investigation of malignant hyperthermia in Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand*

- 1986; 30: 693-6.
5. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80: 771-9.
 6. Ording H: Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985; 64: 700-4.
 7. Britt BA: Recent advances in malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1972; 51: 841-9.
 8. Elton JES, Britt BA, Steward DJ: Malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 1973; 45: 269-75.
 9. Gronert GA: Malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1980; 53: 395-423.
 10. Mickelson JR, Gallant EM, Litterer LA, Johnson KM, Rempel WE, Louis CF: Abnormal sarcoplasmic reticulum ryanodine in malignant hyperthermia. *J Biol Chem* 1988; 263: 9310-5.
 11. Hogan K, Couch F, Powers P, Gregg R: A cysteine for arginine substitution (R614C) in the human skeletal calcium release channel co-segregates with malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1992; 75: 441-8.
 12. Levitt RC: Prospects for the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular genetic approaches. *Anesthesiology* 1992; 76: 1039-48.
 13. Brownell AKW: Malignant hyperthermia: relationship to other disease. *Br J Anaesth* 1988; 60: 303-8.
 14. Lehmann-Horn F, Iaizzo PA: Are myotonias and periodic paralyses associated with susceptibility to malignant hyperthermia? *Br J Anaesth* 1990; 65: 692-7.
 15. Larach MG: Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. *Anesth Analg* 1989; 69: 511-5.
 16. The European Malignant Hyperthermia Group: A protocol for the investigation of malignant hyperthermia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1267-9.
 17. 고석신 김진수, 이기남, 문준일, 이종현: 악성고열 가계 환자의 예방 및 마취관리 경험. *대한마취과학회지* 1986; 19: 84-8.
 18. Gravenstein N, Kirby RR: *Complication in anesthesia*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers. 1996, pp141-62.
 19. Wohlfeil ER, Woehlick HJ, McElroy ND: Malignant hyperthermia triggered coincidentally after reversal of neuromuscular blockade in a patient from the Hmong people of Laos. *Anesthesiology* 1998; 88: 1667-8.
 20. Gronert GA, Milde JH: Variations in onset of porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1981; 60: 499-503.
 21. White PF: *Textbook of intravenous anesthesia*. Baltimore, William & Wilkins. 1997, pp111-52.
 22. Coté CJ, Ryan JF, Todres ID, Goudsouzian NG: *A practice of anesthesia for infants and children*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 1993, pp417-28.
 23. Klimanek J, Majewski W, Walencik K: A case of malignant hyperthermia during epidural analgesia. *Anesthesia, Resuscitation & Intensive Therapy* 1976; 4: 143-5.
 24. Katz JD, Krich LB: Acute febrile reaction complicating spinal anaesthesia in survivor of malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J* 1976; 23: 285-9.
 25. Murphy AL, Conley L, Ryan JF, Robert JT: Malignant hyperthermia during a prolonged anesthetic for reattachment of a limb. *Anesthesiology* 1984; 60: 149-50.
 26. Littleford JA, Patel LR, Bose D, Cameron CB, McKillop C: Masseter muscle spasm in children: implication of continuing the triggering anesthetic. *Anesth Analg* 1991; 72: 151-60.
 27. Schwartz L, Rockoff MA, Koka BV: Masseter spasm with anesthesia: incidence and implications. *Anesthesiology* 1984; 61: 772-5.
 28. Larach MG, Rosenberg H, Larach DR, Broennle M: Prediction of malignant hyperthermia susceptibility by clinical signs. *Anesthesiology* 1987; 66: 547-50.
 29. Britt BA, Kalow W: Malignant hyperthermia: A statistical review. *Can Anaesth Soc J* 1970; 17: 293-315.
 30. Gronert GA: Management of patients in whom trismus occurs following succinylcholine. *Anesthesiology* 1988; 68: 653-4.
 31. Passos MR, Gonzalez CH, Zatz M: Creatine-kinase and pyruvate-kinase activities in normal children. *Am J Med Genetics* 1985; 22: 255-62.
 32. Rosenberg H, Fletcher JE: Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. *Anesth Analg* 1986; 65: 161-4.
 33. Antognini JF: Creatine kinase alterations after acute malignant hyperthermia episode and common surgical procedures. *Anesth Analg* 1995; 81: 1039-42.
 34. Van Der Spek AFL, Reynold PI, Fang WB, Ashton-Miller JA, Stohler CS, Schork MA: Changes in resistance to mouth opening induced by depolarizing and non-depolarizing neuromuscular relaxants. *Br J Anaesth* 1990; 64: 21-7.
 35. Britt BA: Malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 666-77.
 36. Nimmo SM, Kennedy BW, Tullett WM, Blyth AS, Dougall JR: Drug-induced hyperthermia. *Anaesthesia*

1993; 48: 892-5.

37. Nelson TE, Lin M, Zapata-Sudo G, Sudo RT: Dantrolene sodium can increase or attenuate activity of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channel. *Anesthesiology* 1996; 84: 1368-79.
 38. 엄승수, 이기남, 이종현, 문준일: 악성고열증 예방에 대한 dantrolene sodium의 효과. *대한마취과학회지* 1987; 20: 516-20.
 39. Harrison GG: Dantrolene: dynamics and kinetics. *Br J Anaesth* 1988; 60: 279-86.
-