N₂O-O₂-Propofol 마취 후 발생한 중추성 항콜린성 증후군의증

— 증례 보고 —

울산대학교 의과대학 마취과학교실 및 *흉부외과학교실

정수진 · 심지연 · 최인철 · 박승일*

= Abstract =

A Suspected Case of Central Anticholinergic Syndrome after N₂O-O₂-Propofol Anesthesia

— A case report —

Soo-Jin Chung, M.D., Ji-Yeon Sim, M.D., In-Cheol Choi, M.D.
and Seung-Il Park, M.D.*

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

Central anticholinergic syndrome (CAS) is the clinical picture of the central cholinergic blockade. Many drugs used in anesthesia may cause blockade of central cholinergic neurotransmission. Early diagnosis of CAS is very important clinically, CAS's effects are broad and life-threatening. However, it is difficult to find physostigmine in Korea, which is essential to confirm a diagnosis for CAS. An 18-year-old female who was diagnosed with hyperhydrosis underwent a thoracoscopic sympathectomy. She received N₂O-O₂-Propofol anesthesia. The anesthesia was unevenful, but postoperatively, she suffered from drowsiness, fever, mydriasis, stiffness of the left upper and lower extremities, and seizures. All tests to seek the cause of CAS such as blood chemistry, brain CT, brain MRI, and CSF test, were normal. She completely recovered without any sequelae after 3 days in ICU. Though it was not confirmed with physostigmine, we report the case to be suspected CAS by all other indications. (*Korean J Anesthesiol* 2000; 38: 764~768)

Key Words: Anesthetics: fentanyl, N₂O, propofol. Complication: central anticholinergic syndrome.

중추성 항콜린성 증후군(central anticholinergic syndrome, CAS)이란 중추신경계에서 콜린성 신경전달 활성도가 전반적 혹은 부분적으로 감소된 경우 나타

나는 질환이다. 이 증후군은 마취에서 쓰이는 많은 약제와 연관된 질환이지만 확진은 physostigmine으로 증상이 반전되는 것으로 가능하다. 저자들은 N₂O-O₂-propofol를 이용한 정맥마취후 계속적인 기면과 발열, 동공산대, 왼쪽 팔다리의 강직, 경련 등을 보인 환자에서 약 3일간의 중환자실 치료후 후유증 없이 완쾌된 환자를 경험하였다. 본 예는 physostigmine 투여로 확진은 못하였으나 임상증상으로 미루

논문접수일 : 1999년 11월 12일

책임저자 : 최인철, 서울시 송파구 풍납동 388-1

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 마취과학교실

우편번호: 138-736, Tel: 2224-3868

Fax: 470-1363, E-mail: csj@www.amc.seoul.kr

어 중추성 항콜린성 증후군으로 추측되는 증례를 보고하는 바이다.

증 례

본 환자는 17세 여환으로 양손의 다한증을 주소로 내시경하 흉부교감신경절 절제술을 시행받기 위하여 내원하였다. 술전 검사상 심전도에서 분당 51회의 동성서맥이외에는 특이한 소견이 없었다. 환자는 수술 당일 입원하였으며 입원당시 활력증후는 혈압 116/67 mmHg, 맥박은 분당 70회였고 체온은 36.5°C였으며 전투약은 투여하지 않았다. 마취유도는 lidocaine 60 mg, propofol 100 mg, fentanyl 100 mcg을 정맥주사하고, 의식소실 후 vecuronium 7 mg을 주사하였으며 N₂O 2 L/min, O₂ 2 L/min로 보조호흡하면서 propofol을 100 mcg/kg/min로 지속적으로 정맥투여 하였고 충분한 근이완후 이중기관내 튜브를 삽관하였다. 일측폐환기를 시작한 후 약 10초간 분당 49회 정도의 동성서맥이 나타났으나, 곧 분당 60회 정도로 회복되었고 혈압은 110/80 mmHg을 유지하였다. 수술은 20분간 시행되었고 총 마취시간은 50분이었으며 자발호흡이 돌아온 후 glycopyrrolate 0.4 mg과 pyridostigmine 15 mg으로 근이완을 반전시키고 발관하였다. 발관당시 의식상태는 눈을 뜨라는 구두명령에 눈을 뜨는 정도였으며 회복실로 이송되었다. 회복실 도착당시 활력징후는 혈압 115/65 mmHg, 맥박 65회/분 맥박산소포화도는 100%였으며, 회복실 도착 1시간 후 수술부위의 통증을 호소하여 Tarasyn® (ketorolac) 30 mg을 정맥 주사하였다. 그 후 환자가 계속적으로 기면상태를 유지하였으며, 수술 5시간 후에 시행한 신경학적 검사상 안구의 좌측편향, 좌측으로의 사경, 좌측 상지의 굴곡성 강직과 좌측 하지의 신전성 강직을 보이고 두 차례의 박출성 구토와 좌측 발바닥에서 Babinski 징후가 양성인 뇌압증가소견들을 보여 응급 컴퓨터단층 촬영을 시행하였으나 정상소견을 보였고 정확한 진단과 처치를 위하여 환자는 신경과 중환자실로 이송되었다.

중환자실 도착 직후 환자의 활력징후는 36.5°C의 정상체온과 110/65 mmHg의 혈압, 분당 100회의 맥박수를 나타내었다. 하지만 체온은 중환자실 입원 2시간 후부터 점차 상승되어 6시간 후에는 38.2°C를 나타내었으며 그 후의 체온변화와 동공의 크기는

Fig. 1과 같다. 환자의 의식상태는 자극을 주면 회피반응은 보이나 언어로 표현하지 못하였고 간간이 깨어 머리가 심하게 아프다고 호소하였다. 재시행한 신경학적 검사에서 동공의 대광반사는 있으나 양안이 5-6 mm로 산대되어 있었고 왼쪽으로 편향되었으며 심부굴건 반사는 사지에서 증가되어 있었다. 중환자실에서 뇌척수액 검사를 시행하였으며 결과는 정상이었다. 술후 첫째날 환자는 여전히 38.2°C의 체온과 기면상태, 좌측 상하지의 강직상태의 유지를 보였다. 오전에 뇌 MRI를 시행하였고 결과는 정상이었으며, EEG 결과는 오른쪽 뇌반구에 구조적 병변(structural lesion)과 경한 미만성 대뇌기능저하(mild diffuse cerebral dysfunction)가 의심되는 소견이 나왔다. 오후에 양안이 오른쪽으로 편향되면서 강직-간대 발작이 약 5초간 발생하여 Ativan® (lorazepam) 3 mg 정주후 진정되었고 Phenytoin® (diphenylhydantoin) 1000 mg을 지속적으로 병행 투여하였다. 그 후 의식상태와 신경학적 징후는 큰 변화가 없었으나 오후 9시경부터 체온이 38°C에서 37°C로 점차 하강하면서 좌측 팔다리의 강직이 풀리고 동공의 크기도 3/3 mm로 줄어들고 의식도 점차 회복되어 이름과 주소를 정확히 기억하며 보호자들을 알아보게 되었다.

술후 둘째날 혈압 100/50 mmHg, 맥박수 80회/분, 체온 36.5°C, 양안 동공크기 4/4 mm와 명료한 의식상태 및 정상 신경학적소견을 보여 일반 병실로 이송하였고, 두통과 전신에 힘이 없다는 호소 이외는

Fig. 1. Postoperative courses of vital signs and symptoms of the suspected central anticholinergic syndrome patient

특이사항이 없었으며, 환자는 술후 최근 며칠간의 일들을 전혀 기억하지 못하였다. 술후 셋째날 정상적인 활력 증후와 의식상태 및 신경학적 소견을 보여 퇴원하였다.

고 찰

아세틸콜린은 여러 중추신경 전달물질중에서 다른 신경 전달 물질들간에 지속적인 중재 역할을 하며 수면-각성 사이클과 기억기능, 각성(alertness), 지남력과 진통기능에 중요한 역할을 한다. 아세틸콜린의 구조는 매우 단순해서 빠른 작용발현을 나타내므로 말초신경에서도 빠르고 정확한 조절이 필요할 때 작용하는 선택적인 전달물질이다. 따라서 중추성 콜린성 신경 체계의 장애가 발생하면 전달기능장애의 임상징후가 나타나고 다양한 임상양상을 나타낸다.¹⁾ 1966년 Longo는²⁾ 이러한 종합적인 임상양상을 중추성 항콜린성증후군(central anticholinergic syndrome, CAS)이라고 명명하였다. 이 증후군을 일으키는 약제는 belladonna alkaloids, phenothiazines, 진정제, 신경이완제, 삼환계항우울증 약물, 항파킨슨성 약물, 항히스타민제 등이며, 마취과 영역에서 사용하는 약물로는 근이완제를 제외한 거의 모든 약제가 일으킨다고 한다.³⁾ CAS의 발생빈도는 보고자마다 다양하나 전신마취 후에는 9.4%, 진정제를 투여한 부분마취 후에는 3.3%의 빈도로 발생된다고 하였고 증상의 범위가 광범위하고 다양하기 때문이다.⁴⁾ Link 등은⁵⁾ 자궁절제술을 받은 환자에서 더 높은 발생 빈도(10%)를 보인다고 하였는데 이유는 자궁이나 난소의 조작으로 progesterone치가 높아지면서 이것이 니코틴성 아세틸콜린 접합부에 부착하여 아세틸콜린 분비를 억제하기 때문이라고 설명하였다. Tune 등은⁶⁾ 심장수술을 시행받은 환자에서 술후 섬망을 보인 경우 혈중 항콜린성약제의 농도가 증가되었으나 주술기동안 투여받은 약물의 가짓수나 총용량에 비례하지는 않았으며, 이것은 각기 환자마다 약동학과 대사율, 유전적 성향, 생리적 상태가 모두 다르기 때문이라고 하여 어떤 환자에서 CAS가 술후에 발생할지는 예측이 불가능하다고 하였다. Propofol로 완전정맥마취를 시행한 경우 40%에 이른다는 보고가 있으며,⁷⁾ Kaiser-Stadler와 Altmayer는⁸⁾ propofol과 alfentanil로 완전정맥마취 후에 CAS의 흥분성발작을 보였고

physostigmine투여 후 증상이 없어진 환자에서 propofol을 원인약제로 지목하였다. Dehring 등에⁹⁾ 따르면 N_2O-O_2 -enflurane과 fentanyl 100 mcg으로 마취했던 외래환자마취에서 사경, 둔마(obtundation), 주기적 무호흡의 증상을 보인 CAS를 보고했는데 fentanyl이이의 원인으로 추정된다고 하였다. 본 예의 환자에서는 N_2O 와 fentanyl, propofol 세 가지 약제가 원인이 될 수 있다.

Torline은 CAS의 진단은 다양한 임상양상으로 추정할 수 있으며 실험실적 진단기준은 존재하지 않고 physostigmine 투여후 즉각적인 증상소실만이 확진할 수 있는 방법이라고 하였다.¹⁰⁾ 그러므로 CAS를 즉각적으로 인지하는 것은 마취과적 경험이 중요하다. CAS의 임상양상은 부교감신경계의 중추성차단과 말초성차단으로 나타난다. 말초성 임상양상은 빈맥, 동공산대, 안면홍조, 고열, 뇨저류, 구강점막 건조증, 장운동의 저하, 발한 감소 등이며 중추성 임상양상은 지남력상실, 흥분, 환각, 환상, 운동실조증, 기억력상실, 경련, 혼수가 나타나는데 최근 기억의 심한 장애가 특징적인 증상이다.^{11,12)} CAS의 한 임상증상인 고열은 근강직이 없다는 점에서 악성고열증과 구별된다.¹³⁾ 본 환자에서는 빈맥, 동공산대, 고열, 뇨저류, 지남력상실, 운동실조증, 경련을 보였으며 완전히 의식을 회복한 후에는 최근 기억을 전혀 하지 못하는 양상을 보였다. 무의식의 환자에서 간대성 운동, 반사이상항진, 족저신근반사(extensor plantar response)가 나타난다고 하였는데 회복실에서 보인 Babinski sign도 이러한 반응이었다고 여겨진다. 환자의 대부분은 상당히 오랜 기간 움직임이 없고 무의식상태가 지속되는데 호흡부전이 나타나기도 하지만 그 원인은 근수축력의 감소가 아니라 호흡동기유발이 되지 않기 때문이다. 이러한 임상양상은 마취약제의 연장된 활성도 때문이라고 잘못 판단될 수도 있지만 마취상태의 연장으로 보이는 "anesthetic hang-over"와 달리 CAS는 수시간에서 수일까지도 지속이 되기 때문에⁴⁾ 30분에서 1시간 이상 회복이 지연된다면 다른 원인을 찾아야 한다.¹⁴⁾ CAS를 진단하기 이전에 의식상태의 변화가 마취약제의 연장된 효과 때문인지 산염기 호흡성 혹은 대사성 이온 장애가 있는지 신경학적, 정신과적장애, 간기능이나 신기능의 장애가 있는지 모두 배제되어야 한다. CAS와 감별진단해야하는 질환에는 수술적 조작에 의한 대뇌손상, 술중 심

한 저산소증, 대사성 혹은 호흡성 질환(저혈당증, 이온장애, neuropsychiatric syndrome)이 있다. 어떠한 상황에서는 이러한 여러 가지 질환들을 엄밀하게 배제할 수가 없기 때문에 진단이 physostigmine에 대한 반응에 의지하게 되는 경우가 많다. 그래서 CAS라는 진단명보다는 중추성 physostigmine 반응성 증후군이 더 정확한 표현이 된다고 하였다.¹⁵⁾ 진단은 physostigmine을 정주하고 3-15분 후에 증상이 없어지면 확진된다. 본 예에서는 physostigmine을 투여하지 않고 자연적으로 증상이 호전되었는데 이런 증후군을 의심하더라도 이 약을 국내에서는 쉽게 구할 수 없으므로 즉시 처치하지 못하였고 대증치료만을 하였다.

일단 의심이 되면 중추신경계에서 콜린에스테라제를 차단하는 physostigmine을 투여하여 뇌 속의 아세틸콜린의 농도를 높여야 한다. 이것은 4가 amine인 neostigmine과는 달리 physostigmine은 3가 amine으로서 혈-뇌장벽을 통과하기 때문이다. Physostigmine의 투여시점은 수면이나 무의식의 원인으로 약제의 영향이 미치는 시간이 thiopentone으로 마취유도를 하고 enflurane으로 마취유지를 한 경우 각성시간(N₂O 투여를 중단한 후 명령에 반응할 때까지의 시간)이 5.2 ± 2.9분이고, halothane인 경우 17.8분이며 최근의 신경이완마취는 3.5 ± 2분이기 때문에 마취약제의 영향을 배제하기 위해서 마취약제 투여 중단 후 1시간 이후에 정주한다.⁴⁾ 용량은 성인에서 0.04 mg/kg 혹은 2-3 mg이고 주입속도는 분당 1 mg을 천천히 정주하여야 하며 빠른속도로 주입시 부작용이 나타난다.¹³⁾ 그러나 physostigmine은 CAS의 중추신경계효과만을 선택적으로 회복시키는 것이 아니고 마약이나 benzodiazepines의 진정작용도 회복시키지만^{16,17)} 이러한 각성효과가 cholinesterase의 활성도에만 국한되는 것이 아니므로 비특이성 각성제로서 사용하는 것은 신중히 고려되어야 한다.¹⁾ 약제가 CAS에서 회복되는 지표는 의식이 회복되기 전에 심장박동수가 정상으로 되는 것인데¹¹⁾ 본 예에서는 체온이 정상화된 후 의식이 차츰 회복되었다.

이상으로 위에서 살펴 본 바와 같이 CAS의 증상은 매우 광범위하여 주의를 기울이지 않으면 간과되기 쉬워서 실제 발병률보다 낮게 인지되고 있는 것 같다. CAS를 일으킬 수 있는 많은 약제를 사용하는 마취과의사는 이런 환자를 만날 수 있는 기회가 항

상 있으므로 마취가 끝난 뒤 환자의 의식 회복의 속도가 느리고 위와 같은 증상이 나타나면 감별해야 할 원인으로 CAS를 고려해 보아야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: Basic principles of pharmacology in anesthesia practice. Clinical anesthesia, 3rd ed. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1997, pp 270-3.
2. Longo VG: Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. Pharmacol Rev 1966; 18: 965-96.
3. Ruprecht J, Dworacek B: The central anticholinergic syndrome in the postoperative period. In: Nunn JF, Utting JE, Brown BR, eds. General Anaesthesia, 5th ed. London: Butterworths. 1989, pp 1141-8.
4. Link J, Papadopoulos G, Dopjans D, Guggenmoos-Holzmänn I, Eyryck K: Distinct central anticholinergic syndrome following general anesthesia. Euro J Anaesthesia 1997; 14: 15-23.
5. Schneck HJ, Ruprecht J: Central anticholinergic syndrome in anesthesia and intensive care. Acta Anaesth Belg 1989; 40: 219-28.
6. Tune LE, Damlouji NF, Holland AH, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT: Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. LANCET 1981; 26: 651-2.
7. Dworacek B, Ruprecht J, Erdinang W, Valkenloun M: Das Auftreten eines zentralen anticholinergen syndromes nach propofol und therapie mit physostigmin. Anaesthesist 1988; 37: 73.
8. Kaiser-Stadler M, Altmayer P: Central anticholinergic syndrome after propofol. Anesthesia Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 1995; 30: 116-7.
9. Dehring DJ, Gupta B, Peruzzi WT: Postoperative opisthotonus and torticollis after fentanyl, enflurane, and nitrous oxide. Can J Anaesth 1991; 38: 919-25.
10. Torline RL: Extreme hyperpyrexia associated with central anticholinergic syndrome. Anesthesiology 1992; 76: 470-1.
11. Richmond M, Seger D: Central anticholinergic syndrome in a child. J Emer Med 1995; 3: 453-6.
12. 김동수, 송익상, 이국현, 장성호: 마취와 약물상호작용. 1판. 서울, 군자출판사. 1997, pp 370-1.
13. Ruprecht J, Dworacek B: The central anticholinergic syndrome in anesthetic practice. Acta Anaesth Belg

- 1976; 27: 45-60.
14. Torline RL: Central anticholinergic syndrome-the forgotten diagnosis? *Anesthesiology Rev* 1993; 20: 47-50.
15. Cook B, Spence AA: Post-operative central anticholinergic syndrome. *Eur J Anaesth* 1997; 14: 1-2.
16. Bernard W: Case history Number 74. Reversal of phenothiazine-induced coma with physostigmine. *Anesth Analg* 1973; 52: 938-41.
17. Toro-Matos CA, Maj alberto M, Rendon-Platas AM, Avila-Valdez ME, Villareal-Guzman CRA: Physostigmine antagonizes ketamine. *Anesth Analg* 1980; 59: 764-7.
-