

Prader-Willi 증후군 환자의 마취경험 - 증례보고 -

울산대학교 의과대학 마취통증의학교실

강 건 · 박순은 · 조영우 · 김창하 · 박세훈

Prader-Willi Syndrome - A case report -

Keon Kang, M.D., Soon Eun Park, M.D., Young Woo Cho, M.D., Chang Ha Kim, M.D., and Se Hun Park, M.D.
Department of Anesthesia and Pain Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

The Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare disorder characterized by infantile hypotonia, subsequent obesity with hyperphagia. Hypogonadism, cryptorchidism, delayed psychomotor development, short status, strabismus, myopia, scoliosis, kyphosis and temperature regulation abnormality are other features. The cause of this syndrome is unknown, but a disturbance in the hypothalamus has been postulated because of the various manifestation of the syndrome. The major genetic mechanism giving rise to PWS is a paternal deletion of about the same size in the 15q11-q13 region, that occurs in 70% of the cases. The principal problems related to anesthesia are those that are secondary to the patient's hypoglycemia, skeletal muscle hypotonia and obesity. An 20-month-old boy with PWS was scheduled for surgical correction of bilateral undescended testes. The trachea was intubated with the aid of succinylcholine 7.5 mg intravenous injection. Muscle relaxation was facilitated with intermittent intravenous administration of atracurium (total dose 8 mg). No prolonged effect of muscle relaxants was observed during anaesthesia. High grade fever (38-39°C) was present during anaesthesia. (Korean J Anesthesiol 2004; 46: 751 ~ 754)

Key Words: atracurium, hypothalamus, Prader-Willi syndrome, succinylcholine.

Prader-Willi 증후군은 심한 신생아근육긴장저하, 아동기 과식증, 비만, 당뇨, 성기능저하, 잠복고환, 충치, 정신박약 등을 특징으로 한다.¹⁾

15번 염색체의 장완(long arm)의 결손이나 재배열이 많이 나타나는데 이것이 이 증후군의 원인으로 추정되고있고²⁾ 보통 염색체열성소질로 유전된다고 알려져 있다.

마취관리상의 여러 문제들은 근육긴장저하, 탄수화물-지방대사 이상, 체온조절의 어려움, 당뇨, 기도관리문제, 흡인의 위험 등이 있는데,³⁾ 저자들은 특히 근긴장저하가 있는데도 비탈분극성 근이완제를 사용하였으며 또한 체온조절 장애를 경험하였기에 이를 문헌적 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자는 20개월의 남아로 양측성 잠복고환을 수술받기 위해 입원하였다. 출생시 체중은 2,094 g이었고 임신주수는 41주 1일로 자연분만 하였다. 이 때 환아는 근육긴장저하, 소하악증, 잠복고환, 흡기시 흉골상부가 후퇴하는 소견을 보였다고 한다. 생후 3개월부터는 고열(38.6°C)과 폐렴으로 자주 입원하였고 생후 7개월에 염색체 검사결과 15번 염색체의 장완의 q11.2-q13 부위의 부분결실이 확인되어 Prader-Willi 증후군으로 진단되었고, 15개월에 촬영한 뇌자기공명영상에서 소뇌벌레형성저하증(cerebellar vermis hypoplasia)을 보였다. 생후 16개월에 뇌파계에 부분발작과 근생검상 척수근육위축(spinal muscular atrophy)소견을 보였다.

수술전 방문시 환아는 정신운동발육지연(retarded psychomotor development), 경한 근육긴장저하, 소하악증 등의 소견을 보였다. 수술 직전의 체온은 38°C였고, 심전도상 ST-T 변화, 좁은 PR 간격, 비정상 T 파를 보였다. 혈당은 99

논문접수일 : 2003년 8월 22일
책임저자 : 강 건, 울산시 동구 전하동 290-3
울산대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 682-060
Tel: 052-250-7241, Fax: 052-250-7249
E-mail: k2676k@uuh.ulsan.kr

mg/dl이었고 소변에 당도는 음성이었다. GOT는 42 IU/L, 혈소판수는 514,000 k/μl이었다. 수술 6일 전의 흉부방사선소견상 우측폐에 기흉소견이 있다고 하였으나 수술 전날 재촬영한 소견은 정상이었다. 수술 당일 호흡수는 분당 24-25회 정도였다. 일반생화학검사항 creatinine이 0.35 mg/dl로 약간 낮게 나타났다. 입원시 체중은 7.3 kg, 신장은 77 cm로 비만상태는 아니었다. 마취전처치는 하지 않았다.

수술실에 도착하여 측정된 수축기 혈압은 90 mmHg, 이완기혈압은 40 mmHg, 맥박수는 분당 157회, 산소포화도는 100%, 체온은 38°C였다. 일반 혈액검사항 헤모글로빈 13 g/dl, 헤마토크리트 38.8%, 백혈구는 10.7 k/μl이었다. Thiopental sodium 35 mg을 투여한 후 succinylcholine 7.5 mg을 정주한 후 마스크로 조절호흡을 시행하는 상태에서 기관내경이 4.5 mm 크기의 기관내 튜브를 삽관하였다. 삽관 후 자발호흡이 회복되고 청진상 분비물이 많아 기관내 튜브를 통해 흡인하여 제거하였다. 근이완제로 atracurium 3 mg을 정주하였으며 그 후 자발호흡이 있을때마다 1-2 mg 썸의 atracurium을 투여하여 2시간 20분의 마취시간동안 총 8 mg의 atracurium을 정주하였다. 그러나 근이완제의 회복시 지연된 효과는 관찰할 수 없었다. 마취는 아산화질소 1 L/min, 산소 1 L/min과 isoflurane 1.0 vol%로 적절히 유지하였다. 고환고정술은 1시간 45분이 소요되었다.

수술 중 수축기 혈압은 90-115 mmHg, 이완기 혈압은 45-65 mmHg로 잘 유지되었고 심전도상에 부정맥은 관찰되지 않았다. 마취 중 산소포화도는 99-100%, 호기말 이산화탄소분압은 32-41 mmHg를 유지하였다. 마취유도시 38°C의 체온은 마취 중 조금씩 상승하여 1시간 45분 후 39.1°C 이었고 수술이 끝날때까지 얼음주머니를 포에 싸서 겨드랑이에 끼워두었다. 혈당치는 수술하는 동안 94-147 mg/dl로 유지되었다. 수술이 종료된 후 100% 산소를 투여하였으며 자발호흡이 충분히 회복된 후 glycopyrrolate 0.06 mg과 pyridostigmine 2.5 mg을 정주하고 환아가 얼굴을 찡그리고, 눈꺼풀이 빈번히 움직이고, 눈을 뜨라는 지시에 따르고, 혈압이 수술중에 측정된 치보다 증가되고, 빈맥이 나타나고, 눈물을 흘리는 등 각성을 암시하는 임상적인 징후를 확인하고 발관하였다. 수술 후 회복실에서 체온은 37.6°C, 병실에서는 37°C로 수술전보다 약간 낮았다. 병실에서 호흡곤란의 증상은 없었고 사지의 움직임은 수술전과 유사하게 다소 비활동적이었다.

고 찰

Prader-Willi 증후군은 자연경과 및 과정이 신생아기, 영아기, 아동기, 청소년기 등 네단계로 진행된다. 신생아기는 현저한 근육긴장저하와 수유곤란이 주된 소견으로 불충분한

연하 및 기침반사와 잘 울지 못할 뿐만 아니라 가끔 질식하는 경우도 있다.⁴⁾ 2-5세에는 과식, 비만, 생식샘저하증 등이 특징있는 임상소견으로 어떤 환자에서는 Pickwickian syndrome 혹은 비만성호흡저하증후군으로 진행되기도 한다.⁵⁾ 키가 작고 대부분의 경우 정신지연이 동반된다. 남자 환자의 2/3 이상에서 양측성 잠복고환이 있어서 이들에게 고환고정술은 흔한 수술이다.⁶⁾ 3-5세 경에 나타나는 합병증인 당뇨병은 많은 환자들이 포도당전검검사(glucose tolerance test)의 이상으로 인해 당뇨 혹은 전기당뇨병으로 진단되기도 한다.

이 증후군의 원인은 밝혀진 바 없지만 나타나는 여러 증세들로 유추하여 시상하부의 장애로 가정되고 있다. 1981년 Prader-Willi 증후군환자 중 일부에서 15번 염색체 (15q11-13)의 장완의 결손이 확인되었다.²⁾ Prader와 Willi가 이 증후군을 밝힌 후 200례가 넘는 보고에서 반 이상의 환자가 15번 염색체의 결손이나 염색체재배열을 나타내었다. 본 환자에서는 염색체 검사 결과, 15번 염색체 장완의 q11.2-q13 부위의 부분 결실이 관찰되었다(Fig. 1). Prader-Willi/Angelman region (15q11-q13) 내의 SNRPN locus에 대한 probe를 이용한 FISH (fluorescence in situ hybridization)를 시행한 결과, 정상적으로는 SNRPN probe의 signal이 15번 염색체 근위부에서 관찰되어야 하나, 한 개의 15번 염색체에서는 관찰되지 않으므로, SNRPN locus의 결실이 있다고 할 수 있다(Fig. 2). 따라서 본 환아는 15번염색체의 q11.2-q13의 결실을 가진 Prader-Willi 증후군으로 생각된다.

마취관리에 있어서 중요한 문제로 근육긴장저하가 있는데 이는 신생아기와 초기 영유아기에 특징적인 소견으로 그 단계가 지나면 소실되는 경향이 있다고 보고되어 있다.³⁾

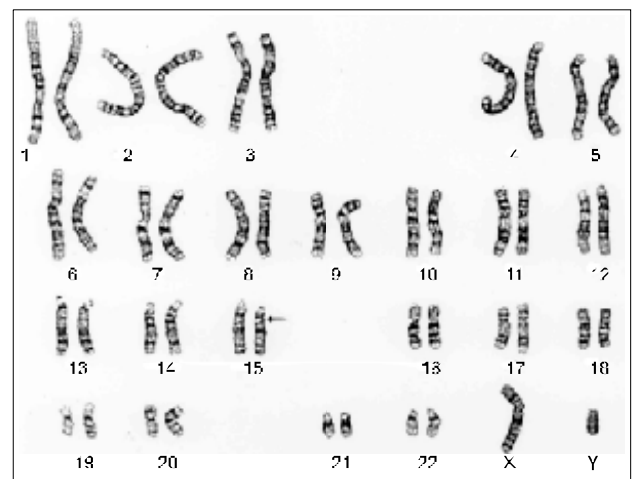


Fig. 1. Chromosomal analysis. Arrow: deletion on chromosome 15 (karyotype: 46, XY, del (15)(q11.2 q13)).

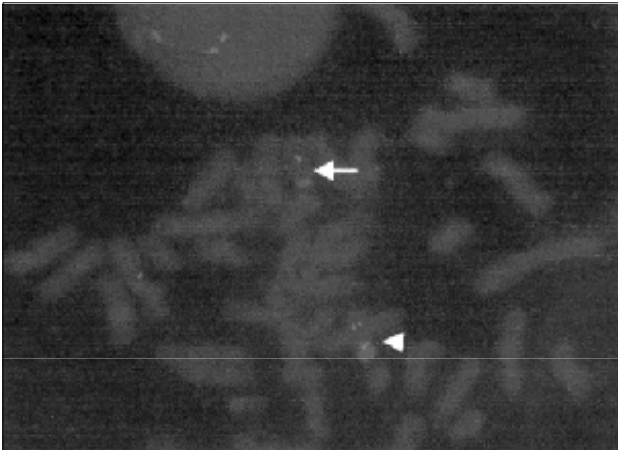


Fig. 2. FISH (Fluorescence in situ hybridization) techniques are useful in detecting the deletion cases. Arrowhead: normal chromosome 15; centromere (D15Z1, green signal) observed red signal of SNRPN distally. Arrow: del (15)(q11.2 q13); no observes red signal of SNRPN. Result: 46, XY, del (15)(q11.2 q13). ish del (15)(q11.2 q13)(SNRPN-).

근육긴장저하의 원인은 분명하지 않지만 근효소검사, 근전도검사, 근생검에서 비정상 소견을 보인다.⁷⁾ 탈분극성근이완제와 비탈분극성근이완제 또는 근이완제를 사용하지 않고 halothane으로 기관내 삽관을 한 증례들에서 발관후 호흡장애는 보고되지 않았다.⁸⁻¹⁰⁾ 10살된 70 kg의 환자에서 succinylcholine을 사용시 비정상적인 근이완제의 지연효과는 없었다고 보고되었다.³⁾ 조은정 등은¹¹⁾ 18세로 체중이 75 kg인 Prader-Willi 증후군 환자의 마취에 50 mg의 succinylcholine으로 그 작용시간이 다소 연장되어 25분 후 자발호흡이 회복된 증례를 보고하였다. 실제로 succinylcholine은 무난하게 투여할 수 있다고 한다.^{3,8)} 본 증례의 환자에서도 근생검상 근원섬유의 배열장애, 원섬유아교질의 증가 등 선천성 근육퇴행성위축으로 의심되는 소견이 있었다. 또한 경하기는 하나 근육긴장저하가 있어서 비탈분극성근이완제의 사용은 고려하지 않았다. 그러나 succinylcholine 7.5 mg으로 마취를 유도하였으나 1분 후에 자발호흡이 회복되어 atracurium 3 mg을 정주하였고 35분 후에 1 mg, 55분 후에 2 mg, 90분 후에 2 mg을 자발호흡이 회복될 때마다 투여하였다. 마지막 2 mg의 atracurium을 정주한 후 30분에 자발호흡이 회복되어 수술이 종료될 때까지 20분간 보조호흡을 시행한 후 기관내 튜브를 발관했는데 예상과 달리 근이완제의 지연효과는 관찰되지 않았다. 초기 영유아기를 지난 환자에서는 근이완제에 관해 비정상적인 반응이 보고된 바가 없지만 근육긴장저하가 특징적인 신생아와 초기영유아기의 환아에서는 주의해서 사용해야 한다.³⁾

마취관리상 두 번째 문제로는 선천적인 탄수화물-지방대

사 이상이다. 이 증후군의 환자들은 순환포도당을 기초에너지 요구에 사용하기보다는 주로 지방합성에 이용하므로 포도당치는 지방형성이 진행중에도 중요장기의 기능을 유지하기 위하여 공복시에도 높게 유지해야 한다고 보고되어 있다.⁹⁾ 그렇지 않으면 간단한 수술 후에도 저혈당증에 빠질 수 있는 위험성이 있다. 그러나 이 환자들에게 수술 중 적당한 혈당농도는 아직 정립되어 있지 않으나 Palmer와 Atlee는⁹⁾ 저혈당증과 그 합병증을 방지하기 위해 수술 중에 포도당을 계속 투여하여 혈당을 높게 유지할 것을 권장하였다. 본 증례의 환아는 마취유도 후 혈당치가 94 mg/dl 이었고 5% 포도당 52 ml를 시간당 52 ml씩 지속적으로 투여하였는데 혈당치는 수술시작 1시간 후에 147 mg/dl로 측정되었고 회복실에서 저혈당으로 생각되는 증상은 없었다.

이 증후군의 환자에서는 체온조절의 어려움이 있기 때문에 저체온증 혹은 고체온증을 나타내는 경향이 있다.³⁾ 시상하부의 비정상적 기능과 관계된 저체온증과 고체온증에 관한 여러 보고들이 있었지만 체온조절장애의 빈도나 범위를 확증하지는 못했다. Yamaguchi 등은¹²⁾ 마취동안에 대사성산증으로 체온이 급격히 상승된 것을 보고한 바 있다. 저체온과 마찬가지로 고체온은 모든 신경발달에 장애가 있는 아이들에게 흔히 동반되는 문제로 Prader-Willi 증후군에만 특이하게 나타나는 것은 아니다.¹³⁾ 발열이 있으면 치료가 어렵고 해열제에 대한 반응도 일정치 않다. 이 증후군에서 체온조절의 장애와 악성고열증과의 관계가 입증되어있지 않지만 수술중에 특징적으로 체온이 상승됨이 보고되어 있다.³⁾ 본 증례의 환아는 마취 중 체온이 38-39.1°C로 높게 측정되었고 양쪽 겨드랑이에 얼음주머니를 포에 싸서 끼워 두었는데도 수술 중 체온은 감소하지 않았으나 수술 후 회복실에서 37.6°C, 병실에서 37°C를 유지하였다. Prader-Willi 증후군 환자에서 볼 수 있는 고체온증이 시상하부의 비정상적 기능의 결과라고 가정되고 있으므로 시상하부기능의 결함을 평가하는 더 많은 연구가 요구된다.

비만과 당뇨가 마취관리에 중요한 인자가 되는데 통상적으로는 단순 당뇨이나 어떤 환자들에 있어서 Pickwickian 증후군 또는 비만성 환기저하증후군으로 발전하기도 한다.⁶⁾ 비만으로 복압이 증가하고 틱새탈장(hiatal hernia)의 빈도가 높고 흡인의 위험이 있는데 통상 이 증후군의 모든 환자들은 전신마취동안 위내용물이 흡인될 가능성이 있다는 것을 염두에 두어야 한다.¹⁰⁾ 10시간의 공복임에도 불구하고 인두하부에 위내용물이 관찰되는 경우도 있다.¹⁰⁾ 당뇨는 10세 경에 생기나 대부분 비소아형이고 통상 적으로 경하다.^{4,14)}

Alexander 등은¹⁵⁾ 이 증후군 환자에서 반추증(rumination)이 10-17%의 빈도로 발생한다고 보고하였다. 이러한 반추증은 신경학적으로 정상인 아이에서는 3주-12개월에 야기

될 수 있으며 정신지체아에서는 발병시기가 늦어 늦게는 21세에 나타나기도 한다. 본 증례에서는 분노발작을 관찰할 수 없었으나 격렬한 분노발작이 있는 환자에서는 계획된 수술로 인해 금식을 시키면 음식을 몰래 훔쳐먹어 금식시간을 지키기 어렵기 때문에 보호자가 잘 감시하여야 한다. 그 외 신증을 기해야 할 부가적인 문제로서 경련이 일어날 수 있는데 간질을 유발할 수 있는 약제인 ketamine 또는 enflurane 등은 주의해 사용해야한다.¹⁰⁾

심혈관계의 변화로는 halothane 마취 중 고혈압을 동반한 조기심실수축이 보고된 바 있다.⁸⁾ 그러나 halothane은 고혈당 효과가 없고, 조절력이 용이하고, 간질유발 성질도 없고, 호흡조절이 용이하기 때문에 이 증후군 환자에게 주로 사용되고 있다고 보고하였다.³⁾ 본 환자의 경우는 isoflurane을 사용하였고, 부정맥은 관찰되지 않았다.

또한 소화약증, 높은 구개궁, 척추측만, 충치 등의 문제로 기관내삽관이 어렵고 성대의 크기가 연령에 비해 적어 내경이 적은 기관내 튜브를 사용해야 하며 이때 치아손상을 조심해야 한다. 본 증례의 환자에서 기관내 삽관이나 치아손상 등의 문제는 없었다.

Prader-Willi 증후군 환자들에게 통상적인 수술은 고환고정술, 치과수술, 구개열 혹은 구순열의 복구, 사시수술, 선천성고관절탈구나 척추측만증에 대한 수술 등이 있다. 그러므로 이런 수술을 받는 환자가 정신지연, 비만, 적은 신장 등의 소견이 있으면 Prader-Willi 증후군의 가능성을 생각해 볼 수 있을 것이다.

결론적으로 Prader-Willi 증후군 환자들을 마취할 때는 기도유지, 혈당과 체온조절, 근이완제 사용, 흡인위험, 비만의 영향, 수술중 부정맥 등의 문제를 고려하여 신중한 약제선택, 혈액학 감시 및 술전 방문시 근무력증, 비만, 당뇨, 정신지연 등의 유무와 기도의 관찰이 요한다.

참 고 문 헌

1. Prader A, Labhart A, Willi H: Ein syndrome von adipositas kleinwuchs kryptorchismus und oligophrenic nach myatonieartigam zustand im neugenborenenenalter. Schweiz Med Wochenschr 1956; 86: 1260-1.

2. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strabel RJ, Keenan BS, Crawford JD: Deletion of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. N Engl J Med 1981; 304: 325-9.

3. Yamashita M, Koishi K, Yomoya R, Tsubo T, Matsuki A, Oyama T: Anaesthetic considerations in the Prader-Willi syndrome: report of four cases. Can Anaesth Soc J 1983; 30: 179-84.

4. Cohen MM Jr, Gorlin RJ: The Prader-Willi syndrome. Am J Dis Child 1969; 117: 213-8.

5. Orenstein DM, Boat TF, Owens RP, Horowitz JG, Primiano FP Jr, Germann K, et al: The obesity hypoventilation syndrome in children with the Prader-Willi syndrome: A possible role for familial decreased response to carbon dioxide. J Pediatrics 1980; 97: 765-7.

6. Zellweger H, Schneider HJ: Syndrome of hypotonia-hypomentia-hypogonadism-obesity(HHGO) or Prader-Willi syndrome. Am J Dis Child 1968; 115: 588-98.

7. Laurance BM: Hypotonia, mental retardation, obesity and cryptorchidism associated with dwarfism and diabetes in children. Arch Dis Child 1967; 42: 126-39.

8. Milliken RA, Weintraub DM: Cardiac abnormalities during anesthesia in a child with Prader-Willi syndrome. Anesthesiology 1975; 43: 590-2.

9. Palmer SK, Atlee JL: Anesthetic management of the Prader-Willi syndrome. Anesthesiology 1976; 44: 161-3.

10. Sloan TB, Kaye CI: Rumination risk of aspiration of gastric contents in the Prader-Willi Syndrome. Anesth Analg 1991; 73: 492-5.

11. 조은정, 지승은, 장연, 박수석, 김정태, 송호경: Prader-Willi 증후군 환자의 마취관리. 대한마취과학회지 1999; 36: 1091-4.

12. Yamaguchi M, Okuya R, Nishijima H, Ishida H, Tamura T: Anesthetic experience of Prader-Willi syndrome. J Clin Anesth 1981; 5: 411-4.

13. Williams MS, Rooney BL, Williams J, Josephson K, Pauli R: Investigation of thermoregulatory characteristics in patients with PWS. Am J Med Genet 1994; 49: 302-7.

14. Hall BD, Smith DW: Prader-Willi syndrome. A resume of 32 cases including an instance of affected first cousins, one of whom is of normal stature and intelligence. J Pediatr 1972; 81: 286-93.

15. Alexander RC, Greenswag LR, Nowak AJ: Rumination and vomiting in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 1987; 28: 889-95.