Williams 증후군 환자의 마취경험

- 증례보고 -

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취통증의학교실

여진석 · 신영희 · 안현주 · 정익수

Anesthetic Care of a Patient with Williams Syndrome-Underwent Preauricular Fistulectomy and Medial Rectus Resection - A case report -

Jin Seok Yeo, M.D., Young Hee Shin, M.D., Hyun Ju Ahn, M.D., and Ik Soo Chung, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Williams syndrome, initially described by Williams et al. in 1961 is associated with characteristic dysmorphic features, congenital heart disease, distinctive behavior, and emotional traits. Sudden death has been reported perioperatively due to congenital heart disease in patients suffering from Williams syndrome. We present a case of a patient with Williams syndrome underwent preauricular fistulectomy and medial rectus recession. Airway management and tracheal intubation were successfully performed on the patient. For anesthetic management, sevoflurane and vecuronium, as well as sevoflurane and rocuronium were employed during the first and second operation, respectively. Anesthetic managements were performed uneventfully in this patient. (Korean J Anesthesiol 2005; 49: 716-9)

Key Words: anesthesia, Williams syndrome.

Williams 증후군(Williams syndrome, WS)은 1961년 Williams 등에¹⁾ 의해 처음 보고된 질환으로 선천성 심장질환, 정신지체, 특징적인 정서 및 행동 장애, 특징적인 얼굴(Elfin face), 성장지연, 비노생식기계 기형을 특징으로 하는 질환이다.²⁾ 이 질환은 약 20,000명에 한 명 정도로 발생하는 아주 드문 질환으로³⁾ 7번 염색체의 장완(subunit 7q11.23)의 미세결실에 의해서 발생한다.⁴⁾ 다양한 동반질환 때문에 환자에게 다양한 수술과 방사선과적 시술을 하는 동안 전신마취가 요구되며, 동일 환자에 있어서 여러 번의 마취가 요구되기도 한다.

세계적으로 WS에 대한 전신마취에 대한 문헌보고는 드물고, 환자가 반복적인 전신마취를 경험한 증례는 아직까지 보고된 바 없다. 저자들은 WS 환자에서 누공절제술(fistulectomy)을 위한 전신마취를 시행한 후 약 8개월 뒤 내직근 후전술 medial rectus recession)을 위한 반복적인 전신마취를 경

험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 나이 18개월, 체중 7 kg의 WS를 가진 것으로 알려진 여아로 귀바퀴앞 누공절제술을 시행 받기 위해 내원하였다. 환자는 체중 1,950 g으로 36주에 자연분만으로 출생하였다. 이후 환자는 호흡부전과 고빌리루빈혈증으로 신생아 중환자실로 옮겨져 20일간 치료를 받은 후 퇴원하였다. 퇴원 시 심초음파상 말초폐동맥협착과 난원공개존증, 심장정맥굴(coronary sinus)로 이어지는 좌측상대정맥이 발견되었고 정도의 구개열이 발견되었다.

환자의 외모이상과 성장지연으로 인하여 생후 6개월에 WS가 의심되어 형광동소교잡법(Fluorescent In-Situ Hybridization)을 시행한 결과 elastin 유전자(elastin gene)의 결실이 발견되어 WS으로 진단되었다.

환자는 소아과 외래에서 추적관찰 하던 중, 귀바퀴앞누공(preauricular fistula)이 발견되어 전신마취 하에 누공절제술을 시행하기 위해 내원하였다. 마취 전 환자 면담 시 작은 하악, 튀어나온 입술, 튀어나온 치아의 교합장애를 가진 특징

논문접수일 : 2005년 6월 14일

책임저자 : 여진석, 서울시 강남구 일원동 50번지

삼성서울병원 마취통증의학과, 우편번호: 135-710

Tel: 02-3410-2470, Fax: 02-3410-0361

E-mail: drstone@netian.com

적인 꼬마요정의 얼굴(elfin face)과 구개열이 존재하여 용수 환기와 기관내삽관의 어려움이 예상되었다. 수술 전 검사상 심전도에서 좌심실비대가 발견되었고, 심초음파 검사상 정도의 삼첨판역류(tricuspid regurgitation)와 심장정맥굴로 이어지는 지속적인 좌측 상대정맥이 존재하였고, 폐동맥협착과 난원공개존증은 발견되지 않아서 호전된 것을 알 수 있었다. 흉부 X선 검사, 소변 검사와 혈액 검사에서 특이 소견은 없었다.

마취 전 투약 없이 sevoflurane 흡입마취유도를 한 후 정맥로를 확보하고 vecuronium 0.7 mg을 투여한 후 기낭이 없는 기관내경 3.5 mm의 튜브로 어려움 없이 경구 기관내삽관을 시행하였다. 이후 심내막염 예방을 위해 amoxacillin 210 mg을 정주하고, 지속적인 혈압감시를 위해 좌측 대퇴동맥에 동맥관을 삽입하였다. 수술 중 환자는 심박수 110-130회/분, 혈압 90-110/50-70 mmHg, 맥박산소포화도 99-98%, 체온 36°C로 안정적으로 유지되었다. 수술 종료 후 환자의 자발호흡이 충분히 회복된 후 pyridostigmin 2.5 mg과 glycopyrrolate 0.1 mg을 정주하고 발관하였다.

총 마취시간은 2시간이었으며, 수술 중 수액은 하트만 용액이 120 ml가 투여되었다. 이후 환자는 회복실로 이송되었고, 통증조절을 위해 pethidine 5 mg을 2회 투여한 후 병동으로 이송하였다. 환자는 다음날 합병증 없이 퇴원하였다.

8개월 뒤 환자는 사시가 발견되어 전신마취 하에 양안 내직근후전술을 시행하기로 하였다. 환자는 26개월, 8.5 kg였고 수술 전 검사상 심전도에서 좌심실비대가 있었으나 흉부 X선 검사, 소변 검사와 혈액 검사에서 특이 소견은 없었다. 심초음파 검사는 다시 시행하지 않았다.

환자는 본원 통원수술실로 내원하여 수술 전 투약 없이 sevoflurane으로 흡입마취유도를 시행한 후 정맥로를 확보하고 rocuronium 5 mg을 투여한 후 용수환기를 시행하는 상태에서 기낭이 없는 기관내경 4.0 mm의 튜브로 삽관을 시도하였으나 나이에 비해 좁은 기관내경으로 인하여 기관내삽관이 되지 않아 기낭이 없는 기관내경 3.5 mm의 튜브로 삽관하였다. 심내막염 예방을 위해 amoxacillin 240 mg을 투여하였고, 좌측 요골동맥에 동맥관을 삽입하여 지속적 동맥압 감시를 하였다. 수술중 환자는 심박수 110-130회/분, 혈압 90-110/40-60 mmHg, 맥박산소포화도 99-98%, 체온 35.5°C로 안정적으로 유지되었다. 신경근감시기로 감시하면서 rocuronium을 5 mg씩 2회 투여하였으며 수술종료 후 Train-of-Four의 반응이 4개로 나타나는 것을 확인하고 자발호흡이 충분히 회복된 후 pyridostigmin 4 mg과 glycopyrrolate 0.1 mg을 정주하고 발관하였다.

총 마취시간은 2시간 15분이었으며, 수액량은 160 ml였다. 이후 환자는 회복실로 이송되었고 체온상승이나 추가적인 진통제의 투여 없이 병실로 이송되었다. 환자는 다음날

합병증 없이 퇴원하였다.

고 찰

WS은 1961년 Williams 등이¹⁾ 판막상부대동맥협착(supra-valvular aortic stenosis), 정신지체, 넓은 이마와 긴 눈 간격, 축 늘어진 볼, 큰 입을 포함한 특징적인 얼굴을 가진 4명의 환자를 보고하였다. 이후 영아기의 특발성 고칼슘혈증과 주요 동맥의 협착이 보고되었고,⁵⁾ 청각과민, 정신지체, 주의력 결핍, 과다행동장애, 우울증을 포함한 다양한 정서 및 행동 장애가 동반되는 것이 보고되었다.

1993년 Ewart 등은⁴⁾ 이 질환이 7번 염색체의 장완(subunit 7q11.23)의 미세결손으로 발생한다는 것을 밝혀내었다. 결손된 유전자중 elastin 유전자는 피부와 결합조직, 심혈관계에 주로 분포하는 단백질인 elastin을 생성하지 못하게 하여 WS의 주요한 증상을 나타나게 한다.²⁾

WS의 판막상부대동맥협착을 비롯한 심혈관계 기형과 탈장, 사시 등의 다양한 발현양상은 다양한 수술이 요구되고 반복적인 마취관리가 요구된다. 본 증례의 환아는 누공절제술과 내직근후전술을 시행 받았으며 추후 발음이 부정확할 경우 구개열에 대한 수술이 고려되고 있다.

WS 환자의 마취관리에서 주요한 문제는 심혈관 기형에 따른 순환기계 문제, 얼굴의 기형으로 인한 용수환기와 기관내삽관의 어려움, 근병증으로 인한 근육이완제의 선택과 용량조절, 악성고열증과의 연관성, 중추신경계 이상으로 인한 경련, 경동맥 기형에 따른 뇌경색과 비뇨기계 기형으로 인한 신장장애가 예상된다.

공통된 유전자결손에도 불구하고 심혈관기형은 다양하게 나타나는데, Eronen 등이⁶⁾ 75명의 WS 환자를 조사한 결과, 판막상부대동맥협착이 73%로 가장 많이 나타났고 폐동맥협착(pulmonary artery stenosis)이 41%, 대동맥판막(aortic valve)과 승모판막(mitral valve)의 결함이 11%로 나타났다. 또한 1세 이후 판막상부대동맥협착은 연령이 증가할수록 진행되고, 폐동맥협착은 호전되는 것으로 나타났다.⁷⁾ 본 증례에서 판막상부대동맥협착은 발견되지 않았고, 출생 시 폐동맥협착이 있었으나 호전되어 Kim 등의⁷⁾ 결과와 일치함을 알 수 있었다. 지속적인 좌측 상대정맥은 다른 심혈관기형이 있을 경우 발생률이 높은 심혈관기형으로 단독으로는 혈액학적 인 변화를 일으키지 않는다.⁸⁾

지금까지 WS와 관련하여 25건 이상의 돌연사가 보고되었는데, 대부분이 심혈관계의 이상으로 인한 원인으로 사망하였으며 많은 수가 마취 중 또는 마취 후에 사망하였다. Wessel 등은⁹⁾ 293명의 WS 환자를 조사한 결과 5명이 돌연사로 사망하였다고 하였으며, 이러한 사망률(1/1,000 patient years)은 선천성 심장질환의 수술 후 돌연사 비율과 유사하

며 정상 인구에 비교해서는 25-100배가 높은 것이다. Bird 등은¹⁰⁾ WS 환자에서 10건의 돌연사 사례를 보고하였는데, 부검한 7건의 경우에서 관상동맥의 협착과 심한 심실유출로폐쇄를 보였다.

심혈관계형과 높은 돌연사율 때문에 WS 환자들은 24시간 심전도검사나 심초음파를 포함한 세밀한 수술 전 검사를 시행하는 것이 필요하고, Horowitz 등은¹¹⁾ 마취과적 관리를 받는 모든 WS 환자는 관상동맥조영술을 시행할 것을 권유하고 있다. 또한 판막상부대동맥협착이 있는 환자의 마취 중에는 경식도조음파를 포함한 적극적인 심혈관감시를 통한 지속적인 관리가 필요하고 빈맥, 저혈압, 고혈압 등을 방지하여야 한다.

WS 환자의 안면과 두개골의 특징은 용수환기나 기관내삽관에 어려움을 줄 수 있다. 지금까지 WS 환자에서 용수환기나 기관내삽관의 어려움을 보고한 예는 없으나 소화악증과 다양한 치아기형으로 인한 어려운 기관내삽관에 대비하여야 한다. Medley 등은¹²⁾ 연령에 비해 작은 크기의 기관지내 튜브로 기관내삽관을 시행할 수 있었고 발판 후 후두부종이 발생하였다는 보고를 하였고, 본 증례에서는 기도유지에 있어서 어려움은 없었고 후두부종은 발생하지 않았으나 연령에 비해 작은 크기의 튜브로 기관내삽관이 시행되었기 때문에 마취를 반복하게 될 경우 기도의 손상을 방지하기 위한 노력을 기울여야 하겠다.

대부분의 WS 환자는 관절의 이완과 근육의 위축을 포함한 근골격계질환을 가지고 있어 근력의 약화를 초래할 수 있다.²⁾ 또한 근육의 지방의 축적과 근섬유 크기의 다양성은 Duchenne형 근이영양증(Duchenne's muscular dystrophy)과 비슷한 소견으로 비탈분극성 근이완제를 사용할 경우 근이완이 연장되거나¹³⁾ succinylcholine을 사용할 경우 고칼륨혈증이 발생할 가능성에도 대비하여야 한다.

Patel과 Harrison은¹⁴⁾ Halothane과 succinylcholine을 사용한 환자에서 저작근 경직(masseter spasm)을 보고하면서 악성고열증(malignant hyperthermia)의 발생위험을 시사하였다. 본 증례에서는 마취유도와 유지를 위해 sevoflurane을 사용하였고, 근이완을 위해 vecuronium과 rocuronium을 사용하였다. 이 환자에서 sevoflurane을 주마취제로 사용한 이유는 sevoflurane을 이용하여 안전하게 마취를 시행한 예가 있었기 때문이다.^{15,16)} 한편 Mammi 등이¹⁷⁾ 전신마취 후 creatine kinase가 과도하게 증가한 WS 환자에서 악성고열증과 연관이 있는 유전자인 L-type voltage-gated calcium channel α_2/β_1 -subunit(CACNL2A)를 조사한 결과 WS의 유전자 결손부위(7q11.23)의 바깥쪽에 존재한다고 보고하였다. WS에서 유전자의 결손이 비교적 일정하기 때문에 악성고열증의 발생의 위험은 낮으나, 환자가 근병증을 가지고 있었고 마취제가 근육손상을 유발시켜 creatinin kinase의 증가를 나타낸 것으로 보

았다.

WS의 중추신경계 이상에 대한 정확한 기전은 밝혀져 있지 않지만, 대부분의 환자들이 중추신경계의 이상을 가지고 있고, 이중 발작(seizure)은 Mizugishi 등이¹⁸⁾ 특정 유전자의 결손으로 인한 것으로 밝혀내었다. 한편 Kaplan 등은¹⁹⁾ 뇌경색이 발생한 WS 환자에서 뇌혈관협착을 발견하여 혈관협착이 심혈관뿐만 아니라 뇌혈관에도 나타남을 보고하였다. 경련은 과도한 산소소모를 일으켜서 심혈관계형이 있는 환자에서 돌연사를 유발할 가능성이 있다. 또한 경련이 발생했을 경우 기질적인 원인뿐만 아니라 뇌경색의 가능성의 여부도 조사하여야 한다. 따라서 WS 환자에서 과거력상 발작의 발생 여부와 항경련제 투약의 여부를 알아보고 충분한 수술 전 검사와 수술 후 경련발생에 대비하여야 한다.

신장의 이상도 WS에서는 흔하다. 신혈관성 고혈압, 고칼슘혈증으로 인한 신석회화, 혈장 크레아티닌 농도의 증가 등이 있고, Ingelfinger와 Newburger는²⁰⁾ WS 환자의 60%에서 고혈압을, 25%가 단백뇨를 나타내었으며 40%에서 renal aplasia, kidney duplication, horseshoe kidney 등의 해부학적 기형이 발견되었다고 하였다. 따라서 수술 전 신기능의 검사와 이상이 있을 경우 해부학적 기형을 밝혀내기 위한 추가검사가 필요하다.

결론적으로 저자들은 WS를 가지고 있는 환자의 반복적인 전신마취를 무사히 시행하였으며, 이러한 환자에서는 돌연사의 가능성이 높고 다양한 기형이 존재할 가능성이 높으므로 수술의 종류에 관계없이 충분한 수술 전 검사가 이루어져야 하며, 심혈관계 기형에 따른 안정적인 혈액학 관리와 어려운 기관내삽관, 악성고열증 유사증상, 수술 후 지속적인 근이완회복의 지연, 고칼륨혈증, 술 후 경련의 발생에 대한 고려가 필요하다고 본다.

참 고 문 헌

- Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB: Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-8.
- Lashkari A, Smith AK, Graham JM: Williams-Beuren syndrome: an update and review for the primary physician. *Clin Pediatr* 1999; 38: 189-208.
- Morris CA, Demsy SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL: Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113: 318-26.
- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al: Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5: 11-6.
- Rashkind WJ, Golinko R, Arcasoy M: Cardiac findings in idiopathic hypercalcemia of infancy. *J Pediatr* 1961; 58: 464-9.
- Eronen M, Peippo M, Hippala A, Raatikka M, Arvio M, Johansson R, et al: Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams

- syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 554-8.
7. Kim YM, Yoo SJ, Choi JY, Kim SH, Bae EJ, Lee YT: Natural course of supraaortic stenosis and peripheral pulmonary arterial stenosis in Williams' syndrome. *Cardiol Young* 1999; 9: 37-41.
8. Azocar RJ, Ranrag P, Talmor D, Lisbon A, Kaynar AM: Persistent left superior vena cava identified after cannulation of the right subclavian vein. *Anesth Analg* 2002; 95: 305-7.
9. Wessel A, Gravenhorst V, Buchhorn R, Gosch A, Partsch CS, Panikau R: Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 127A: 234-7.
10. Bird LM, Billman GF, Lacro RV, Spicer RL, Jariwala LK, Hoyme EH, et al: Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 1996; 129: 926-31.
11. Horowitz PE, Akhtar S, Wulff JA, Al Fadly F, Al Halees Z: Coronary artery disease and anesthesia-related death in children with Williams syndrome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 739-41.
12. Medley J, Russo P, Tobias JD: Perioperative care of the patient with Williams syndrome. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 243-7.
13. Frankowski GA, Johnson JO, Tobias JD: Rapacurium administration to two children with Duchenne's muscular dystrophy. *Anesth Analg* 2000; 91: 27-8.
14. Patel J, Harrison MJ: Williams syndrome: masseter spasm during anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 115-6.
15. Andrzejowski J, Mundy J: Anaesthesia for MRI angiography in a patient with Williams syndrome. *Anaesthesia* 2000; 55: 97-8.
16. Kawahito S, Kitahata H, Kimura H, Tanaka K, Sakai Y, Hirose Y, et al: Anaesthetic management of a patient with Williams syndrome undergoing aortoplasty for supraaortic stenosis. *Can J Anaesth* 1998; 45: 1203-6.
17. Mammi I, Iles DE, Smeets D, Clemeti M, Tenconi R: Anesthesiologic problems in Williams syndrome: the CACNL2A locus is not involved. *Hum Genet* 1996; 98: 317-20.
18. Mizugishi K, Yamanaka K, Kuwajima K, Kondo I: Interstitial deletion of chromosome 7q in a patient with Williams syndrome and infantile spasms. *J Hum Genet* 1998; 43: 178-81.
19. Kaplan P, Levinson M, Kaplan BS: Cerebral artery stenoses in Williams syndrome cause strokes in childhood. *J Pediatr* 1995; 126: 943-5.
20. Ingelfinger JR, Newburger JW: Spectrum of renal anomalies in patients with Williams syndrome. *J Pediatr* 1991; 119: 771-3.