

소아 악성 고열증과 동반되어 발생한 횡문근융해증 1례

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이범희 · 이진숙 · 조희연 · 강주형 · 강희경 · 하일수 · 정해일 · 최 용

= Abstract =

A Case of Childhood Malignant Hyperthermia Complicated by Rhabdomyolysis

Bum Hee Lee, M.D., Jin Sook Lee, M.D., Hee Yeon Cho, M.D., Ju Hyung Kang, M.D., Hee Gyung Kang, M.D., Il Soo Ha, M.D., Hae Il Cheong, M.D. and Yong Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Mortality and morbidity of malignant hyperthermia has decreased markedly by the avoidance of succinylcholine, and the earlier detection and introduction of dantrolene. We report a fourteen-year-old boy who developed malignant hyperthermia during general anesthesia. He showed the earlier clinical signs, such as elevation of end-tidal CO₂, tachycardia, and hypertension. After prompt administration of dantrolene, operation was continued with propofol and midazolam. Rhabdomyolysis and myoglobinuria followed, and were managed by hydration and alkalization of urine. Azotemia did not occur, and he was discharged without any sequelae on the 10th postoperative day. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2003;7:229-233)

Key Words : Dantrolene, General anaesthesia, Rhabdomyolysis, Malignant hyperthermia

서 론

악성 고열증(malignant hyperthermia)은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 일반적으로 사용되는 흡입마취제나 탈분극성 근이완제 등에 노출된 후 골격근의 과대사성 반응의 발생을 특징으로 하는 질환이다[1]. 1960년도에 첫 보고 후 70-80%의 높은 치사율을 가진 질환으로 보고되었으나[2], 1979년 dantrolene의 도입 후 치사율이 10%미만으로 감소하였다[3, 4]. 소아의 발병률은 마취를 받는 15,000명 중 1명이고, 성인은 50,000명에서 150,000명 중 1명으로 소아에서 좀 더 높다[5].

조기 진단을 통한 치료가 이 질환의 가장 중요한 예후인자이므로, 빠른 진단을 돕고자 초기증상 즉, 빈맥, 빈호흡, 근강직, 호기말 고탄산혈중, 심실성 빈맥 등이 제시되었다[6]. 또, 유발 약제 중 succinylcholine 사용시 어린이에게 저작근의 강직이 더 심하게 나타나므로 어린이의 전신 마취 시 이 약제의 사용을 피하게 되었다[7-9].

그러나, 전격성으로 나타나지 않는 악성 고열증은 조기 진단이 쉽지 않아 빠른 치료가 어렵다. 또한 횡문근 융해에 의한 신세뇨관 괴사가 합병증으로 발생 할 수 있어, 이에 대비한 집중 치료가 중요하다.

저자들은 전신마취 1시간 후에 초기 증상으로 발현하여 조기 진단과 빠른 대처 후 횡문근 융해에 대한 적절한 치료로 후유증 없이 회복된 악성 고열증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수 : 2003년 9월 5일, 승인 : 2003년 10월 9일
책임저자 : 하일수, 서울특별시 종로구 연건동 28
Tel : 02)760-2858 Fax : 02)743-3455
E-mail : ilsooha@snu.ac.kr

증 례

14세 남아가 내원 3일 전부터 발생한 압통을 동반한 고환의 종창으로 응급실을 방문하였다. 과거력상 특이한 병력이 없었으며, 전신 마취 하에 수술을 시행 받은 적이 없었고, 가족력상에서도 특이 소견은 없었다. 내원 당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 분당 84회, 호흡수 분당 20회, 체온은 36.1℃였다. 수술 전에 시행한 일반혈액검사, 혈액응고검사, 간기능 검사 및 소변검사는 정상이었으며 심전도와 흉부 방사선 검사도 정상이었다. 환아는 고환 염전(testicular torsion) 의심 하에 응급 고환 탐색(emergent scrotal exploration)을 받기 위해 수술실로 옮겨졌다. Thiopental 40 mg과 vecuronium 8 mg을 정맥 주입하여 전신 마취를 유도 한 후 100% 산소로 탈 질소화시키고 기관 삽관 후 산소 2 L/분, 아산화질소 2 L/분, sevoflurane 2 vol%로 흡입 마취를 유지하며 기계적 환기를 시작하였다. 수술 시작 시 활력 징후는 혈압 130/85 mmHg, 맥박수 분당 80회, 체온 36.1℃였고, 맥박 산소 포화도는 99%였고, 호기말 이산화탄소 분압은 40 mmHg이었다. 환아는 좌측 고환 염전의 진단 하에 좌측 고환 적출술과 우측 고환 고정술을 진행하였다. 수술 시작 1시간 후 갑자기 호기말 이산화탄소가 90 mmHg까지 상승하고, 혈압이 180/100 mmHg까지 상승하고, 맥박수가 분당 130회로 증가하였다. 당시 체온은 36.5℃였고, 근 긴장도는 증가되지 않았다.

이학적 소견이 발생한 직후 수술과 마취제의 투여가 중지되었고, 100% 산소로 과호흡을 시켰다. 당시 동맥혈 가스분석 상 pH 7.23, 이산화탄소 분압 50.1 mmHg, 산소 분압 581.4 mmHg, HCO_3^- 20.6 mmol/L으로 mixed acidosis 소견을 보였다. Ringer's lactate solution과 생리식염수를 정주하고, dantrolene sodium 120 mg (1.5 mg/kg)을 투여하였고, 냉각포와 얼음주머니

를 거치하였다. 치료 약 20분 후 혈압과 맥박수는 수술 시작 초기 상태로 호전되었고, 호기말 이산화탄소 분압은 50 mmHg로 감소하였고, 체온은 37.0℃ 정도로 유지되었다. 당시의 동맥혈 가스분석은 pH 7.29, 이산화탄소 분압 47.2 mmHg, 산소 분압 660.8 mmHg, HCO_3^- 22.1 mmol/L으로 호전되었다. 이후 propofol과 midazolam을 정주하며 수술을 재개하였고, 호기말 이산화탄소 분압은 45 mmHg까지 감소하였으며 체온은 36.2℃로 유지되었다. 수술 종료 후 기관내 튜브를 제거하고 환아를 중환자실로 이송하였다. 이송 직후에 시행한 혈청 화학 검사상 creatine phosphokinase(CK)과 lactate dehydrogenase(LD)는 각각 58,442 IU/L과 703 IU/L로 상승되었고, transaminase(AST/ALT)가 각각 271/53 IU/L으로 상승되어 있었다.

이후 Foley 도뇨관에 짙은 갈색의 소변이 발견되어 횡문근융해(rhabdomyolysis)로 인한 급성 신부전을 예방하기 위해 생리 식염수로 충분한 수액공급을 하여 체중 kg당 시간당 소변량을 2 mL 이상으로 유지하였고, 중탄산염(sodium bicarbonate)을 정주하여 요의 알카리화를 유도하였고, 만니톨을 4시간 간격으로 정주하여 이뇨를 유도하였다. Dantrolene은 수술 후 24시간까지 체중 kg당 1 mg을 8시간 간격으로 3회 투여하였다.

마취 시작 후 약 12시간에 환아의 소변은 점점 줄어들어서 정상 색깔을 띠었다. 체온은 냉각포 등의 거치에도 불구하고 서서히 상승하여 마취 후 18시간경 38.2℃까지 상승하였으나, 이후 얼음 주머니 등으로 냉각을 더 철저히 시행하여 38℃ 미만으로 지속되다가 서서히 감소하였다. 마취 24시간 후 당시 혈청 CK 272,277 IU/L, LD 6,765 IU/L, 혈청 AST/ALT가 1,417/308 IU/L까지 상승하였고 소변에서 검사한 myoglobin은 3,000 ng/mL 이상이었다. 신체 징후와 소변량을 관찰하면서 보존적 치료를 지속하였고, 수술 후 2일째에 재발의 가능성이 떨어진다고 판단되어

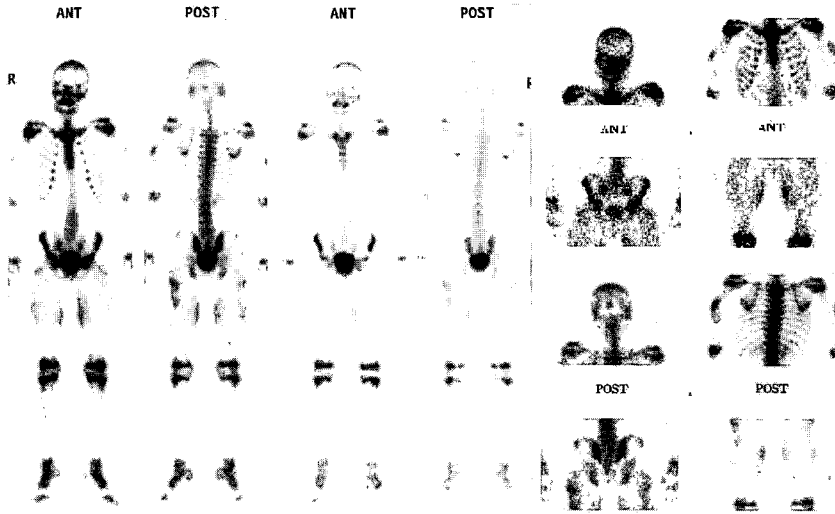


Fig. 1. Bone scan reveals increased photon uptakes in the soft tissues of both upper arms, thighs and calves.

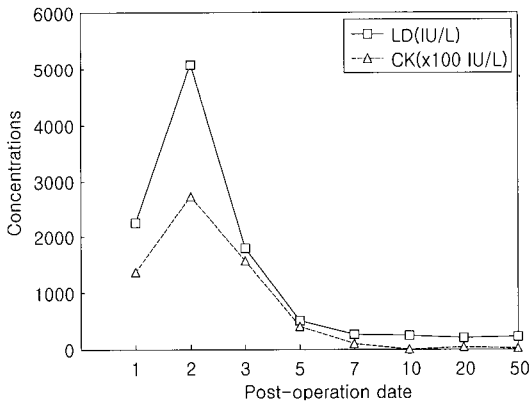


Fig. 2. Changes of serum lactate dehydrogenase (LD) and creatine phosphokinase(CK) in a 14-year old boy with malignant hyperthermia after general anesthesia.

일반병동으로 이송하였다. 이후 별 문제없이 상태가 점점 호전되어 중탄산염 투여를 중지하였고, 생리식염수와 만니톨의 투여량을 줄였으며, 마취 후 4일부터는 보행이 가능하게 되었다. 수술 후 7일째에 시행한 뼈 스캔상에서 양 상완, 대퇴부와 장딴지부위의 연조직에 섭취율이 증가(Fig. 1)되어 횡문근융해증에 합당한 소견으로 보였다. 환아는 특별한 후유증없이 수술 후 10일째에 퇴원하였다. 두 달 뒤 외래 추적 관찰 시

혈청 CK와 LD는 각각 191 IU/L와 235 IU/L으로 감소(Fig. 2)되었고, 혈청 AST/ALT는 27/29 IU/L으로 정상이었다.

고 찰

악성 고열증은 마취를 받는 50,000명에서 150,000명 중 1명에서 발생하고, succinylcholine 등의 유발 약제를 사용하는 경우 62,000명 중 1명에서 발생한다[1]. 호발 연령은 3세에서 30세까지이고, 3세 이하와 노인에서는 극히 드문 것으로 밝혀져 있다[10]. 우리나라에서는 1971년부터 약 20여례의 악성 고열증 환자 보고가 있었다. 이 중 약 27%가 20대 이전에 발생하였고, 약 50%의 환자가 30대 이전에 발생하였다[11].

발병 기전은 아직까지 명확하게 알려지지 않았지만, 골격근의 비정상적인 칼슘 대사가 관여하는 것으로 알려지고 있다. Excitation-contraction coupling시 골격근의 transverse tubule의 dihydropyridine receptor(DPHR)으로부터 흥분성 신호가 sarcoplasmic reticulum의 ryanodine receptor으로 전달되는 과정에서 ryanodine receptor의 이상으로 세포내 칼슘이 비정상적으로

증가되는데, 이 과정에서 inositol-1, 4, 5-triphosphate 등이 이차 전달자 역할을 하며, 이 밖에도 스트레스나 halothane 마취 시 세로토닌계의 비정상적 활성화 등이 병의 발생에 관여할 것으로 추측되고 있다.

조기 징후로는 빈맥, 빈호흡, 저작근 강직 등의 근강직, 심실성 부정맥, 다른 원인을 밝힐 수 없는 탄산과잉증 등이 있고, 후기 징후로는 체온 상승, 발한, 피부 반상, 동공 확장, 질은 소변, 호흡성 및 대사성 산증, 근육 효소의 상승, 과칼륨혈증 등이 있다[6]. 특히 호기 말 탄산과잉증은 이 질환의 가장 초기 증상이므로[12] 다른 이유로 설명되지 않는 경우 반드시 이 질환을 의심해야 한다. 본 환자는 근강직이 없었고 체온의 상승은 수술 중에는 보이지 않았으나 갑작스런 호기말 탄산과잉증과 빈맥, 혈압 상승 등의 조기 증상이 있었다. 고열은 수술 중 거치된 냉각기구에 의해 발견되기가 어려우므로, 고열의 발생보다는 체온의 상승속도에 더 주의해야 한다.

Larach 등은[13] 전신 근 혹은 저작근 강직, succinylcholine 사용 후 20,000 이상 또는 사용하지 않은 경우 10,000 IU/L 이상 증가된 혈청 CK, 과탄산증, 체온의 비정상적 급속 상승, 악성 고열증의 가족력이 있는 경우를 악성 고열증 진단의 중요한 인자로 제시하였다. 그러나, 전형적인 발현이 없는 경우는 다른 질환과의 감별이 쉽지 않다[6]. 감별해야 될 질환으로는 부적절한 마취, 감염, 패혈증, 아나필락시스, 갑상선 중독발증(thyroid storm), 갈색모세포종, 뇌허혈, 다른 근육 질환 등이 있다.

치료는 발견 즉시 모든 마취제 투여를 중단하고, 100퍼센트 산소로 과호흡을 시킨다. 가장 중요한 것은 dantrolene(2 mg/kg)을 가능한 빨리 정주하는 것인데, 증상의 발현으로부터 약물 투여까지의 시간이 예후에 직접적인 영향을 미치기 때문이다. Dantrolene은 ryanodine receptor에 결합하여 DPHR로부터의 신호 전달을 억제하여 세포내 칼슘 유리를 억제한다. 필요에 따라 5분

간격으로 최대 10 mg/kg까지 반복 투여하고, 증상의 호전 여부에 따라 10-15시간 후에 재투여할 수 있다. 보존적인 치료로 중탄산염을 투여하여 산증을 교정하고, 냉각수, 냉각포, 얼음주머니 등의 모든 방법을 동원하여 고열이 발생하지 않도록 한다[1]. 횡문근 융해에 따른 myoglobinuria로 인한 급성 신세뇨관 괴사를 방지하기 위해 생리식염수로 충분한 수액 공급을 하고, furosemide나 mannitol을 투여하여 시간당 1-2 mL/kg 이상의 이뇨를 유발해야 한다[6]. Calcium chloride나 glucose 또는 insulin을 투여하여 고칼륨혈증을 치료하고, 심실부정맥 발생시는 lidocaine 등의 항부정맥 제제를 투여해야 한다[1]. 조기 치료에 의해 회복된 환자라 하더라도 유발 약제의 체내 재분포, 대사, 분비 등의 과정으로 인한 재발이 있을 수 있으므로 24시간 이상 집중 치료와 관찰이 필요하다[14]. 합병증으로 파종성 혈관내 응고증, 신부전, 심부전, 장허혈, 근육 팽대에 의한 compartment syndrome이 발생할 수 있어서[1, 14], 36시간 이상 dantrolene의 투여와 중환자실 입원 치료가 필요할 수도 있다[1, 6, 15]. 재발의 증거가 희박하고 혈청 CK의 감소가 확실해지면 중환자실 치료를 중단할 수 있다[6]. 증상의 회복 2-3일 정도 후 악성 고열증의 증상이 없고, 보행이 가능해지면 퇴원을 고려할 수 있다.

악성 고열증의 위험성이 있는 환자의 선별에는 과거력, 가족력, 그리고 가족력이 있는 환자에서 혈청 CK의 상승 등이 도움이 된다[1]. 이외 halothane, caffeine과 ryanodine에 대한 근조직 수축 검사도 있으나, 시행하는 기관이 소수이고, 표준화가 힘들며, 시행과정이 침습적이고 복잡하여 유용성이 감소하고 있다[6]. 비침습적인 방법인 분자 유전학적 검사를 통해 인간에서 19번 염색체의 단완 13.1-13.2가 ryanodine receptor를 encoding하는 염색체임이 밝혀진 후, 이 유전자의 mutation에 대한 연구가 진행되었다. 그러나, 20개 이상의 서로 다른 point mutation이 발견되

었고, 환자 중 2-10%만이 이 유전자의 변이를 보일 뿐 아니라, 다른 염색체에서 이 질환의 DNA marker가 발견됨에 따라 악성 고열증은 유전학적으로 다양한 형태의 질환으로 생각되고 있다[1, 5, 6]. 우리나라는 최근 악성 고열증 환자의 가족들을 대상으로 약 20%의 대상군에서 점 돌연변이(G7304A)를 발견한 연구가 발표되었으나, 아직 초기 단계이다[16]. 결국 가족력과 과거력이 없는 환자는 조기 증상의 발현에 대한 적절하고 신속한 대처가 가장 중요하다. 악성 고열증이 의심되는 환자에서는 본 증례에서 사용된 sevoflurane 외에 desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, cyclopropane, ether 등의 기화성 마취제와 succinylcholine 등의 근육 이완제를 사용해서는 안되고, nitrous oxide, barbiturates, etomidate, propofol, opiate, tranquilizer, non-depolarizing muscle relaxant 등을 이용해서 마취를 시행해야 한다.

한 글 요약

악성 고열증은 succinylcholine과 같은 유발 약제의 사용을 피하고, 조기 진단과 dantrolene의 조기 투여에 의해 사망률과 이환률이 현저히 감소하게 되었다. 본 증례는 전신 마취 후 호기 말 이산화탄소 분압 증가, 빈맥, 고혈압 등의 조기 징후로 악성 고열증이 발견된 14세 남자 환아에 대한 보고이다. Dantrolene의 조기 투여 후 propofol과 midazolam으로 수술을 지속할 수 있었다. 횡문근 용해증이 발생하였으나 수액 투여와 요의 알칼리화를 유도하여 신부전이 발생하지 않았다. 환아는 수술 10일 후에 합병증 없이 퇴원하였다.

참 고 문 헌

1) Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN. Anesthesia. 5th ed. New York: Churchill Livingstone Co, 2000:1033-52.

2) Brewer GE. Heat-stroke as a post-operative complication. JAMA 1900;35:1685.
 3) Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia: a multicenter study. Anesthesiology 1986;56:254-62.
 4) Rosenberg H, Fletcher JE. An update on the malignant hyperthermia syndrome. Ann Acad Med Singapore 1994;23:84-97.
 5) Wappler F. Malignant Hyperthermia. Eur J Anaesthesiol 2001;18:632-52.
 6) Steven C. General Pediatric Emergencies. Anesthesiol Clin North America 2001;19:367-82.
 7) Leary NP, Eliis FR. Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium. Br J Anaesth 1990;64:488-92.
 8) Carroll JB. Increased incidence of masseter spasm in children with strabismus anesthetized with halothane and succinylcholine. Anesthesiology 1987;67:559-61.
 9) Hannallah RS, Kaplan RF. Jaw relaxation after a halothane/succinylcholine sequence in children. Anesthesiology 1994;81:99-103.
 10) Britt BA. Malignant Hyperthermia. Can Anaesth Soc J 1985;32:666-77.
 11) 양홍석, 박숙희, 김대영, 서병태. 국내에서 보고된 악성 고열증에 대한 분석. 대한마취과학회지 1999;37:105-12.
 12) Denborough M. Malignant hyperthermia. Lancet 1998;352:1131-6.
 13) 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.
 14) Rosenberg H, Fletcher JE, Seitman D. Clinical Anesthesia. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Co, 1997:489-518.
 15) Brandom BW, Gronert GA. Smith's Anesthesia for Infants and Children. 6th ed. St. Louis: Mosby Co, 1996:809-22.
 16) 김동찬, 김달식. 한국인 악성 고열증 환자에서 발견된 Ryanodine 수용체(RYR1) G7304A (Arg2345His) 유전자 변이와 가계 구성원의 유전자 변이 추적조사. 대한마취과학회지 2003; 44:56-64.