

HALOTHANT 전신마취후 발생한 독성간염

인제대학교 의과대학 부속 상계백병원 악안면구강외과학교실
백운봉 · 윤규호 · 노영서 · 박성원 · 신명상 · 허남오

A CASE REPORT OF HALOTHANE INDUCED TOXIC HEPATITIS

Un-Bong Paik, Kyu-Ho Yoon, Young-Seo Rho,
Sung-Won Park, Myoung-Sang Shin, Nam-Oh Heo

*Department of oral and maxillofacial surgery, Sanggae paik Hospital
College of Medicine, Inje University*

General anesthesia is necessary to operation in dept. of oral and maxillofacial surgery. Halothane is one of the most commonly used anesthetic agent for general anesthesia because of its property of nonexplosive, inexpensive, strong activeness and chemical stability. Halothane is fluorinated hydrocarbone anesthetic agent and structurally similiar to chloroform.

On the contrary halothane has been reported to result in severe hepaitc necrosis in a small number of individuals.

Although the mechanism of halothane induced toxic hapatitis is unclear, it appears to be closely related to reducing metabolite, reactant intermediate product, immune reaction, hypersensitivity and so on.

This is a case report of 27 years old male patient occured halothane induced hepatitis following after operation of mandible fracture.

I. 서 론

Halothane은 2-bromo-2-chloro-1, 1, 1-trifluoroethane의 구조식을 가지며 MAC 0.77의 강력한 효과를 가진 무색의 향기로운 액체로¹⁾ 1952년 Suckling에 의해 처음 합성된 이후²⁾ 화학적 안정성, 비 폭발성, 강력한 효과, 저렴한 가격, 빠른 마취 유도 및 회복 등의 장점으로 널리 사용되어 왔으며 국내에서는 아직까지도 많이 사용되고 있는 흡입마취제이다. 반면 Halothane은 호흡 및 심혈관계 작용 억제,

서맥, 부정맥 및 간독성 등의 부작용이 있으며 이중 Halothane 마취 후 발생한 간 독성의 문제에 대하여 1958년 Virtue³⁾ 등에 의해 처음 보고된 후 halothane이 확실하게 간독성을 나타내느냐 하는 문제에 대해선 많은 논란의 여지가 있었으며^{4,5,6)} 1964년 Slater 등은 Halothane이 간에 미치는 영향은 Chloroform을 제외한 다른 모든 마취제와 비슷하다고 하였으나⁷⁾ 일반적으로 Halothane에 의한 간독성은 인정되고 있는 실정이다^{8,9,10,11,12,13,14)}.

저자 등은 하악골 골절환자를 Halothane을

사용한 전신마취하에서 수술한 후 발생한 독성간염 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증 례

- 환자 : 윤○○, 27세 남자.
- 초진일 : 1990. 11. 24.
- 주소 : 하악 우측 우각부 동통 및 종창.
- 병력 및 가족력 : 특이사항 없으며 평소 잦은 음주와 흡연(1갑/일) 경험이 있음.
- 현 병력 : 본 환자는 1개월전 만취상태에서 넘어져 하악 우측부위에 외상을 받은 후 특별한 치료없이 1주간의 자가투약을 시행하였으나 외상 3주후부터 하악 우측 우각부에 종창 및 동통이 발생되어 본원에 내원하여 하악골 부정유합 및 골수염의 의진하에 10일간 항생제 및 소염제를 투여하였다.

• 술전 악안면 및 구강조건 :

하악 우측 우각부에 종창 및 동통이 있었고 부정교합 및 개구장애가 인지되었으며 하악 우측 제3대구치는 잔존치근 상태였고 그 부위의 협착 치은의 부종이 보였고 구강위생 상태는 불결하였으며 심한 구취가 있었다.

• 술전 이화학적 소견 :

환자의 체온, 맥박, 호흡수는 정상이었고 체격 및 영양상태도 양호하였으며 검사 소견은 Hb 17.1g/dl, Hct 54%, WBC 8400/cmm, Seg. Neutrophile 68%, Lymphocyte 25%, Monocyte 6%, Eosinophile 1%, Basophile 0%, ESR 8, BUN 12mg/100ml, Creatinine 0.8mg/dl 이었고 간기능 검사소견은 SGOT 26IU, SGPT 26IU, HBsAg(-), HBsAb(+), Bilirubin Total 1.3mg/dl, Bilirubin Direct 0.3mg/dl의 정상수치를 보였으며 기타 심전도, 흉부 방사선 사진, 뇨 검사 등도 정상범위에 있었다.

• 수술 : Halothane과 N₂O를 사용한 전신마취하에 하악 골수염 부위의 소파술과 금속판을 이용한 관혈적 정복술을 시행하였다. 수술 소요시간은 약1시간 이었고 총 마취시간은 1시간 30분 이었으며 술전 투약은 Robinul 0.2mg, Nubain 10mg, 술중 투약은 Thrombokinas 25

mg, Pyrinol 10mg, Robinul 0.2mg 이었고 수혈은 하지 않았다.

• 수술후 경과 :

술후 3일까지 Acopex(Piperacillin) 6.0g/day, Sagacin 2ample/day, Kimotrosi 2ample/day, Mucopect 3ample/day을 투여하였고 이때까지는 37.5°C의 미열을 제외하고는 특이할 만한 변화는 보이지 않았다. 술후 4일째 환자는 오심, 구토를 동반한 39°C의 고열이 발생하였고 이때 CBC, SGOT/SGPT, Chest X-ray 등을 검사 하였으나 정상범주에 있었다. 이후에도 환자는 간헐적인 발한, 오심, 구토, 오한을 호소하였으며 술후 6일째 계속적인 고열이 발생하여 약에 의한 부작용으로 판단하고 일단 항생제 및 소염제 투여를 중단하였다.

술후 8일째는 40.3°C의 고열이 발생하여 내과 의뢰 결과 패혈증의 의진하에 Cefamezine 3.0 g/day, Gentamycin 240mg/day를 투여하였으나 고열을 동반한 오한, 오심, 구토, 설사 등이 지속되어 술후 9일째 다시 간기능 검사에서 SGOT/SGPT가 905/702IU로 독성간염으로 진단하고 내과로 전과되어 이후 간영양제, Steroid, Amino acid제제, Vitamin K 등을 투여 받기 시작하였고 술후 12일째부터 열은 소실되기 시작하였으나 황달증세가 나타났으며 검사실 소견은 SGOT/SGPT가 9000/6500 IU, Prothrombin time(PT)=16.8초의 최대수치를 보였다. 이후 환자의 상태는 점차 호전되기 시작하여 술후 15일째 SGOT/SGPT=849/3090 IU/L, PT=11.5초, 21일째 SGOT/SGPT=127/595 IU/L를 나타내었으며 황달도 점차 감소하여 29일째 퇴원하였다(Table 참조).

II. 고 안

Halothane이 간에 미치는 독성에 관해 많은 연구보고와 논란이 야기되었으나 그 기전에 대해서는 크게 면역반응에 의한 기전과 Halothane의 중간대사산물에 의한 독성반응의 기전으로 집약되는데¹⁵⁾ Halothane은 간에서 산화와 환원과정의 2가지 경로로 대사되며^{16,17)} 대부분의 경우 산화과정을 거쳐 간에 해독이 없이

Table 1. 수술전후 이화학적 검사소견(Laboratory findings)

Day	SGOT/SGPT (IU)	BILIRUBIN(T) (mg/dl)	Hb-Hct-WBC	Diff.count (Seg-Lym-Mo-Eo-Baso)	Prothrombin time sec(%)	fever(°C)
-10	26/26	1.3	17.1-54-840	68-25-6-1-0		37
0						36.5
4	39/33		16.0-48-5000	76-18-5-0-1		39
9	905/702		15.3-46-6100			39.5
10	4450/3265	2.8	15.5-48-4000	73-23-1-0-1	12.5(77)	40.3
12	9000/6500		16.5-47-9000		16.8(38)	36
15	849/3900	7.1	15.5-50-10400		11.5(100)	36.5
17	232/1814					36.5
18	178/1220	3.9	15.1-1-49-12200		11.5(100)	36.5
21	127/595	3.6				36.5
25	108/286	1.7				36.5
50	21/16	0.7	16.3-51-6600	56-36-6-2-0	11.5(100)	

배설되지만 저산소증 등의 조건하에서 환원과정을 거치면서 간 단백, 지방 등과 결합하여 간세포의 기능을 마비시켜 세포괴사를 일으키는데 이때 주된 간독성을 발휘하는 물질은 F-와 CTF(Chloroform, Carbontetrachloride)이다.^{15, 18)} 또한 Halothane에 반복 노출된 경우 발생빈도가 증가하며 잠복기와 심도가 노출횟수와 직접적 비례관계가 있고^{15, 16, 19, 20)} 두드러기 관절통 같은 면역학적 기전에 의한 병변의 증상들이 보이고^{21, 22)} 많은 환자에게서 원인불명의 열과 호산구의 증가가 보인다는 것이다.^{15, 23, 24)}

Halothane에 의한 간염의 특징적인 임상적 증상은 발열로서 노출 후 5-13일만에 발생하고 반복노출의 경우에는 더 빨리 발생하며, 이후 열이 내리기 시작하면서 황달이 생기기 시작한다.^{19, 25, 26)} 열이 발생하고 2-5일이 경과한 후 식욕부진, 오심, 구토, 피로, 간비대, 우상복부 동통 등의 일반적인 간염의 증상을 보이고¹⁵⁾, 병이 진행됨에 따라 착란, 졸림 등의 뇌질 환과 혈소판감소증, 혈액응고요소 결핍에 따른 혈액응고장애, 감염 감수성 증가, 빈혈, 산염기 불균형 등의 증상이 나타나게 되어 사망까지 이를 수도 있으며 사망의 직접적 원인으로서는 뇌부종, 출혈, 패혈증, 심부전 등이 있다.

검사실 소견은 serum Transaminase가 증가하나 말기에 가면 간의 단백 합성능력의 결핍으로 오히려 감소하게되고 Bilirubin의 상승, 백혈구는 정상인데 호산구 증가 등이 보이고^{22, 23)} Prothrombin Time의 연장 등이 일어난다. 이중 Prothrombin Time의 연장은 예후를 측정할 수 있는 가장 좋은 지표이며 20초 이상인 경우 치명적이 될 확률이 높다.

Halothane Hepatitis가 일어날 수 있는 빈도는 National Halothane Study의 보고에 의하면 1/10000-1/35000이며²⁷⁾ 단일노출인 경우 1.02/10000, 반복노출인 경우 7.1/10000로 증가한다.²⁸⁾

위험인자로는 가장 문제가 되는 것이 반복 노출이며¹⁹⁾ 노출횟수에 대해 간기능 부전의 심도는 비례하고 잠복기는 반비례하는 양상을 보인다.²⁹⁾ 남녀 비율은 1:2로 여자에게 많으나²⁶⁾ 남자의 경우 예후가 나쁘며²⁰⁾, 증년에 호발하고 어린이에게는 적는데¹⁶⁾ 이것은 수술경험이 적고 Halothane을 대사시켜 간 장애를 야기할 만한 면역학적, 대사기능이 없기 때문인 것으로 생각된다.^{19, 30)} 또한 비만한 사람에게 많이 발생하는데 그 이유는 지방조직이 Halothane의 저장소 역할을 하며¹⁹⁾, 수술후 저산소증의 가능

성을 증가시키기 때문이며³¹⁾ 그의 atopic, allergic 경력이 있는 환자에게 호발하고 유전적 요인도 작용하는 것으로 알려져 있다³²⁾. 한편 Halothane의 투여량, 시간, 수술의 종류, 부위 등과의 관련성에 관해선 여러가지 의견이 많은 실정이다.

Halothane Hepatitis를 다른 질병과 감별해 내는 특정한 방법은 없으며 다른 질병들을 배제함으로써 추측할 수 있는데¹⁵⁾ 수술후 간기능 부전을 야기할 수 있는 상황들로는 수혈, 바이러스 감염, 간 질환의 악화, 기타 간 독성이 있는 약제의 사용 등이며^{1, 19)} 간독성을 지니는 약물들로는 Acetaminophen 등의 비스테로이드성 소염제 계통, Phenytoin, INAH(Iso Nicotinic Acid Hydrazit), Tetracycline, Erythromycin, Clindamycin 등이 있다.

본 증례의 경우 술전 B형 간염 등을 비롯한 모든 검사상에서 정상수치를 보였고 술후 4일째 첫번째 열이 발생하였으며 이후 실시한 흉부 방사선 검사, 장티푸스 검사, 대변 배양, 혈액 배양, 신장기능검사 등에 있어서 모두 정상범위에 있었으며 사용한 약물 중 특이하게 간독성을 유발한 약물이 과량으로 투여되지 았었다는 점, 이후 병이 진행됨에 따라 간 효소치, Bilirubin, Prothrombin Time 수치의 증가 및 오심, 구토, 황달이 나타났던 것들로 미루어 Halothane Hepatitis로 진단할 수 있었다.

예후를 살펴보면 발병기간은 1-12주(평균 6주)이며¹⁹⁾ 일단 회복되고 나면 병리학적, 임상적 잔재를 남기지 않고 깨끗하게 회복되나 일부는 간 경화로 발전하기도 하고²⁶⁾ 사망에 이르기도 하는데 11-73일(평균 23일)이 경과한다고 한다¹⁹⁾. 사망율은 평균 17-96%이고 사망율을 높이는 소인으로서 60세 이상의 고령, 비만, 짧은기간에 반복노출, 혈청 Bilirubin 수치가 200umol/L 이상까지 된 경우, Prothrombin Time이 20초 이상 이었던 경우 등을 들 수 있다^{15, 19)}.

Halothane Hepatitis를 예방할 수 있는 방법으로 가장 중요한 것이 단기간에 재 노출되지 않도록 해야 하며¹⁵⁾ 과거 Halothane 투여시 문제 있었던 환자에게 사용을 피해야 하고¹⁾ 그의 여러

위험인자들(비만, 고령, 가족력)을 가진 환자에게 투여하는 것을 피해야 하고 부득이하게 사용해야 할 경우 충분한 산소공급을 해 주고 술후 저혈압이 발생하지 않게 주의해야 한다. Halothane을 대체할 수 있는 마취제로는 Enflurane, Isoflurane 등이 있다²⁷⁾. Halothane은 체내에서 약 20%가 대사되는데 반하여 Enflurane은 2%, Isoflurane은 0.2% 정도 만이 대사되며 특히 이들은 blood gas coefficient가 낮아 체내에서 빨리 배출된다^{33, 34)}. 미국의 경우에는 Enflurane, Isoflurane 등이 Halothane에 거의 대치되어 사용되고 있는데 이들 마취제에 의한 독성간염의 보고는 매우 적으며 특히 Isoflurane은 간독성이 매우 낮은 마취제로 알려져 있다¹⁵⁾.

Halothane Hepatitis가 일단 발생되면 특별한 치료방법은 없고 보존적인 요법만이 시행될 수 있는데¹⁵⁾ 간기능 부전의 예방에 주안점을 두고 고 영양식, 포도당의 정맥주입, 비타민의 투여, 스테로이드 요법¹⁹⁾ 등이 시행될 수 있으며 간독성이 있는 약제의 사용을 피해야 하고 경우에 따라서는 간 이식도 고려될 수 있다³⁵⁾.

III. 결 론

저자 등은 하악골 골절환자를 수술한 후 Halothane Induced Toxic Hepatitis로 생각 되어 지는 합병증 1례를 경험 하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. 대한 마취과 학회 : 마취과학 95-114, 1987.
2. Suckling C. W. : Some chemicals and physical factors in the development of Fluothane. Br. J. Anesth 29 : 466-472, 1957.
3. Virtue R. W. payne K. W. : Postoperative death after fluothane. Anesthesiology. 19 : 562-563, 1958.
4. Temple R. L. Cote R. A. Goren S. W. : Massive hepatic necrosis following gene-

- ral anesthesia Anes. Analog 41 : 586—592, 1962.
5. Peters R. L. Edmonson H. A. Reynolds T. B. Meister J. E. and Curphey T. J. : Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. Am. J. Med 47 : 748 1969.
 6. H. SPEEDY : Halothane hepatitis Bri. J. of Anesth. : 64 : 358—362, 1990.
 7. Slater E. M. Gibson M. H. Dykes MHM, Chir B., Waizer SG : Post operative hepatic necrosis : It's incidence and diagnostic value in association with the administration of halothane. N. Engl J Med 270 : 983, 1964.
 8. 황경희, 이명부, 김종은, 윤창규, 상화춘 : Halothane마취후 발생한 전격성 간염 1례 보고. 대한 내과학회잡지 : 제29권 제4호 : 581—584 1985.
 9. 최기목, 하재성, 강대임, 백지현, 나한주, 정용중, 손영은, 원임수 : Halothane마취후 발생한 간염 1례보고. 인간과학 제10권 제6호 Vol 10 No 6 June 413—416, 1986.
 10. 김학철, 조원섭, 조정구, 이용구 : halothane 마취후 발생한 간괴사 13예의 임상적 고찰. 대한 소화기병학회지 제19권 제1호 176—183, 1987.
 11. 이정구, 권병연 : Halothane 마취후 발생한 간염. 대한 마취과학회지 제19권 제2호 194—197, 1986.
 12. 임용모, 이춘봉 : Halothane 마취후 발생한 독성간염. 대한 마취과학회지 제12권 제4호 146—148 1979.
 13. 김종렬, 이계득, 황산운, 김희정, 정성호 : Halothane마취후 급성 괴사성 간염이 발생한 부정유합 환자의 골 이식 1례. 대한 구강악안면 학회지 Vol 12 No 1 121—126. 1986.
 14. 이병욱, 김영조, 이상룡, 최동준, 정영기, 서동룡 : Halothane마취후 발생한 급성간염 3예. 대한 소화기병 학회지 제18권 제1호 253—258. 1986.
 15. Zakin, Bayer : Drug induced liver disease-Halothane, hepatology Vol 12 : 764—766, 1990.
 16. Neuberger J. Roger Williams : Halothane anesthesia and liver damage Brit. Medical Journal Vol 289 : 1136—1139 27. October 1994.
 17. Rehder L Forbes J. Alter H. Hessler O. Stier : Halothane biotransformation in man. A quantitative study. Anesthesiology 928 : 711—715, 1967.
 18. De Groot H, Noll T. : Halothane hepatotoxicity relation between metabolic activation pyrexia, covalent binding, lipid peroxidation and liver cell damage Hepatology : 3 601—6, 1983.
 19. D. Rosenak. A. Halevy and R. Orda : Halothane and liver damage. Postgraduate Medical Journal 65, 129—135, 1989.
 20. Walton B. Simposon B. R. Strunin L. Doniach D. Perrin & Appleyard A. J. : Unexplained hepatitis following halothane. Br. Med. J. 1 : 171—1176, 1976.
 21. Klion FM, Schaffner F. & Paronnetto F. : Clinical aids in diagnosis of halothane induced hepatitis. Gastroenterology 56 : 409, 1969.
 22. Klaskin G. Kindberg D. V. : Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. N. Engl J. 280 : 515—522, 1969.
 23. Sharpstone P. Medley DRK Williams R : Halothane hepatitis : A preventable disease ? Brit. Med. J. 1 : 448—450, 1971.
 24. Dayles M. H. M. Unexplained postoperative fever : Its value as a sign of halothane sensitization. JAMA. 216 : 641—644, 1971.
 25. Trey C, Lipworth L. chalmers T et al : Fulminant hepatic failure : presumable contribution of halothane. N. Engl. J. Med. 279 : 798—801, 1968.
 26. Wilson, Braumald, Isselbacher, Peters-

- dorf, martin Fauci, Root : Halothane hepatotoxicity (Idiosyncratic reaction) Harrison's principle of Internal Medicine. 12th ed vol 2, 1335, 1991.
27. Halothane and the liver, the problem revisited and made obsolete. *Brit. Med. J.* London Saturday 28 June, 1691–1692, 1986.
 28. Gall EA : Report of the pathology panel, National Halothane Study, *Anesthesiology*, 29 : 233, 1968.
 29. Inman WHW. Mushin W. W. : Jaundice after repeated exposure to halothane. An analysis of reports to the committee on safety of medicine. *Brit. med. J.* 1 : 5–10, 1974.
 30. Stock JGL, Strumin L. : Unexplained hepatitis following halothane. *Anesthesiology*, 63 : 424–439, 1985.
 31. McLain GE. Sipes IG & Brown BR Jr. An animal model of halothane hepatotoxicity. Roles of enzyme intoxication and hypoxia. *Anesthesiology* 51 : 321–326, 1979.
 32. Ferrell G. Predergast D. Murray M. : Halothane hepatitis, detection of a constitutional susceptibility factor. *N. Engl. J. med* 313 : 1310, 1985.
 33. Chase RE. Hodaday DA. Fiserova-Bergerova V. Saidman LJ. Mack FE : The biotransformation of ethrane in man. *Anesthesiology* 35 : 262–7, 1971.
 34. Hodaday DA. Fiserova-Bergerova V. Lattto IP. Zumbiel MA. : resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 43 : 325–32, 1975.
 35. Blog CE : Halothane and the liver : The problem revisited and made obsolete. *Brit. Med J.* 292 : 1691–1692, 1986.