

## 악성고열증 1예 보고

계명대학교 의과대학 치과학교실

장학원 · 박관수 · 김창환 · 남동석 · 박효상 · 박노부 · 김종배

### MALIGNANT HYPERTHERMIA

— A Case Report —

Hak-Weon Chang, Kwan-Su Park, Chang-Whan Kim, Dong-Seok Nam,  
Hyo-Sang Park, No-Boo Park, Jong-Bae Kim

*Dept. of Dentistry, College of Medicine, Keimyung University*

*Malignant hyperthermia is a hypermetabolic, fatal syndrome triggered by anesthetic drugs that occurs frequently in genetically susceptible persons. It is characterized by tachycardia, rapidly increasing temperature, skeletal muscle rigidity, respiratory and metabolic acidosis, cyanosis etc. It has been noted that the majority of cases of malignant hyperthermia are fatal unless early diagnosis and treatment are performed. Thus, the accurate prediction of preanesthetic susceptibility and early diagnosis of malignant hyperthermia is necessary to appropriate treatment. Dantrolene sodium has been shown to be effective in the prevention and treatment of malignant hyperthermia.*

*We experienced a case of malignant hyperthermia, which is presented of a 32-year-old healthy male patient in whom a orthognatic surgery was performed under O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O-enfl-rane anesthesia with induction by pentobarbital and succinylcholine.*

*We discuss this case with reviewing the history, incidence, etiology, pathophysiology, clinical signs & biochemical changes, prevention & treatment.*

*Keywords : Malignant hyperthermia, Fatal syndrome*

### I. 서 론

악성고열증은 전신마취에 흔히 사용하는 흡입 마취제 및 succinylcholine에 의해 발생하는 과

대사 증후군으로 심한 고열과 근강직을 특징으로 하고, 일단 발생하면 치명적인 결과를 초래하는 경우가 많다. 1962년 Denborough등<sup>1)</sup>이 처음으로 보고한 이후 Saidman등<sup>2)</sup>, Rel-

ton등<sup>3)</sup> 여러 학자들에 의해 보고되고 있으며 구강악안면영역에서는 1969년 Davies등<sup>4)</sup>이 하악골 정복술후 발생한 악성고열증을 처음으로 보고하였다. 국내에서도 1970년 이후에 많은 증례가 보고되고 있으며, 최근에는 그 유발인자, 임상 증상 및 생화학적인 변화, 합병증, 치료 및 예후등에 대해 비교적 상세히 알려져 있으나 원인 및 발생 기전에 대해서는 아직까지 명확히 규명되지 않고 있다. 악성고열증의 임상 증상은 대개 전신마취중 복합적이고 비특이적으로 나타나므로 초기에 정확한 진단을 하기가 매우 어려워 조기 발견에 의한 효과적인 치료를 하기가 어려운 실정이다.

저자들은 32세의 건강한 젊은 환자가 전신마취 하에 악성형 수술을 받던 중 심한 고열, 근강직, 대사성산증의 악성고열증 증상이 나타나 적극적인 치료에도 불구하고 사망한 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## II. 증 례

하악전돌증을 주소로 내원한 체중 60kg, 신장 160cm인 32세의 건강한 젊은 남자 환자로서 술전 교정치료후 악성형 수술(Lefort I osteotomy + SSRO)을 위해 본과에 입원하였다. 술전 혈액 검사, 간기능 검사, 심전도 검사, 전해질 검사, 소변 검사 및 흉부 방사선 검사 소견 등은 정상 범위였으며, 과거력과 가족력상 경련 및 악성고열증 등에 연관된 특이할만한 사항은 없었다. 술전 생징후(vital sign)는 혈압 130/80 mmHg, 심박수 82회/분, 호흡수 20회/분으로 비교적 안정된 상태였고, 마취 유도 2시간 전에 전처치로 nalbuphine 10mg, veprin 5mg, droperidol 2mg, robinol 0.2mg을 근육주사 하였으며, 마취 유도 직전 혈압은 140/95mmHg, 심박수 110회/분이었다. 마취 유도는 pentobarbital 140mg과 succinylcholine chloride 75 mg을 정주한 후 어려움 없이 기관내 삽관을 하였으며, 2% enflurane과 N<sub>2</sub>O와 O<sub>2</sub>를 1:1의 비율로 하여 마취 유지를 하였다. 마취 유도 45분후 수술은 시작되었으며 수술 도중 생징후

(vital sign)는 비교적 안정된 상태였다.

수술이 거의 끝날 무렵 갑작스런 심전도의 변화와 함께 심박동 수가 증가하고(160회/분) 근강직이 발현하였으며 혈압도 급격히 떨어지기 시작하였다. 또한 체온이 42°C까지 급격히 증가하여 악성고열증이라 추정하고 모든 마취제 투여와 수술을 중단하였으며 100% O<sub>2</sub>로 과환기(hyperventilation)시켰다. 체온을 하강시키기 위하여 알콜맛사지 및 빙낭(cold bed)으로 체표면 냉각을 시도하면서 차가운 생리 식염수로 위세척을 시행하는 등 적극적인 노력을 하였으며, 떨어진 혈압을 높이기 위해 epinephrine, dopamine 및 digoxin등을 정주 하였다. 응급 동맥혈가스분압결과 PH 7.19, PO<sub>2</sub> 304mmHg, PCO<sub>2</sub> 52mmHg, HCO<sub>3</sub>(actual) 19.6mEq/L, Base excess -6.6mEq/L였고, 혈청 전해질 검사 소견으로는 Na 135.8mEq/L, K 6.2mEq/L, s-CPK 1001.3U/L, LDH 257.0U/L, AST 772U/L, ALT 407U/L로 전형적인 악성고열증 소견을 보였다.

고열 발생 5시간 후 체온은 37.5°C로 하강하여 더 이상의 체온 냉각은 하지 않았고 혈압 160/80 mmHg, 심박동수 115/분으로 생징후(vital sign)는 비교적 안정된 상태가 되었으나 의식이 회복되지 않아 환자는 중환자실로 옮겨졌으며 계속적인 생징후(vital sign) 검사 및 동맥혈가스분압 검사를 시행하여 적극적인 대증치료를 시행하였다. 이뇨를 돕기 위해서 Lasix 및 mannitol을 투여하였으나 만족할만한 배뇨는 없었고 혈소판감소증(thrombocytopenia) 및 파종성혈관내용고병증(DIC)의 소견이 나타나 수혈 및 Vit K를 투여하였으며 심기능 정상화를 위해서 epinephrine, digoxin 및 dopamine을 투여하였다. 또한 폐혈증이 의심되어 sulperazone을 투여하는 등 적극적인 대증 치료를 하였으나 급성 신부전증 및 다발성 중요 장기 손상(간, 심장, 신장, 뇌)의 합병증이 초래되어 술 후 5일만에 사망하고 말았다.

본 증례에서 고열 발생 직후(G1), 체온이 정상으로 회복된 후(G2), 고열 발생 24시간후(G3), 고열 발생 72시간후(G4), 사망하기전(G5)으로 동맥혈가스분압측정을 하였을 때 결

Table 1. Arterial Blood Gas Analysis

	PH	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	PO <sub>2</sub> (mmHg)	HCO <sub>3</sub> (actual) (mEq/L)	Base Excess (mEq/L)	O <sub>2</sub> (sat) (%)	Total CO <sub>2</sub> (mEq/L)
G1	7.190	52.0	304.0	19.6	-6.6	99.9	21.2
G2	7.380	29.0	123.0	17.1	-6.8	98.7	18.0
G3	7.388	28.3	162.0	17.0	-5.5	99.1	17.9
G4	7.409	31.3	107.6	19.8	-3.7	98.0	28.7
G5	7.380	32.3	121.4	19.1	-4.8	98.4	20.1

과는 Table 1에서 보는바와 같다.

### III. 고 찰

악성고열증은 마취와 관련된 것으로 마취과 의사들을 가장 당황하게 하는 마취 합병증 중의 하나로, 최근에는 치과 의사 특히 구강 외과 의사들도 그것의 임상 증상, 생화학적인 변화, 진단, 예방 및 치료 등에 대해서 많은 관심을 가지고 있다.

Denborough등<sup>1)</sup>은 악성고열증을 보고하면서 상염색체성 우성 유전인자(autosomal dominant gene)에 의해 전달되는 유전질환이라 하였으나, 원인 및 발생 기전에 대해서는 아직까지 명확히 규명되지 않았다. 최근에 논의되고 있는 발생 기전으로는 근원적(myogenic), 신경적(neurologic), 내분비적(endocrinologic), 그리고 전반적인 세포막 기능 부전(generalized membrane dysfunction)등이 있으며, 이 중 근발생설과 생화학적 발생설이 비교적 유력한 기전으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 가장 널리 받아들여지는 원인으로는 근형질세망계(Sarcoplasmic reticulum)내로 Calcium이온 이동의 장애를 일으켜 세포질내 Calcium이온의 과도한 증가를 초래하고 이로 인하여 근수축과 대사 속도의 급격한 증가를 야기한다는 설이다<sup>3,7)</sup>. 유발 인자로는 halothane과 같은 강력한 흡입 마취제<sup>1,6,8,9)</sup>, succinylcholine과 같은 비탈분극성 근육이완제<sup>10)</sup>, amide형 국소마취제<sup>11)</sup>, emotional factor(excitement, stress등)<sup>12,13)</sup>이 있다. Britt & Kalow<sup>14)</sup>는 악성고열증과 근골격계질환과의 관계를 설

명하였는데, 악성고열증 환자의 2/3이상이 습관성 관절 탈구, 안검하수, 사시, 척추전만증 및 척추후만증, 측만증(scoliosis)<sup>15)</sup>과 같은 근골격 이상을 가진다고 하였다. 발생 빈도는 일정하지는 않으나 비교적 낮으며 Britt<sup>16)</sup>는 소아마취시 1:15,000 성인마취시 1:50,000의 비율로 발생한다고 하였으며, 특히 소아와 근육형의 건강한 젊은 남자에서 호발한다고 하였다<sup>17,18)</sup>. 치사율은 초기에는 조기 발견의 어려움과 치료의 문제점등으로 60-70% 이상이었으나 최근에는 치료제의 개발로 10% 이하로 줄었다<sup>19)</sup>.

Britt와 Kalow<sup>20)</sup>는 악성고열증을 강직성 악성고열증(rigid type)과 비강직성 악성고열증(nonrigid type)으로 분류하였는데, 강직성 악성고열증은 빈맥, 근강직, 과탄산혈증등의 임상 증상이 뚜렷하고 체온이 급격히 상승(1°C/5분)하는 반면, 비강직성 악성고열증은 임상 증상들이 뚜렷하지 않고 체온이 서서히 상승하는 것이 특징이다. 본 증례는 심한 근강직과 고열 빈맥 등의 증상을 보여 강직성의 악성고열증으로 추정된다.

악성고열증의 임상 증상으로 초기에는 빈맥<sup>16)</sup>, 부정맥, 발한, 빈호흡, 청색증, 근강직, 대사성 및 호흡성 산증등이 나타난다. 근강직은 항상 출현하지는 않으나 악성고열증 환자의 65-75%에서 발현하고<sup>5,21)</sup> 특히 succinylcholine투여후 근강직으로 인한 기관내 삽관이 어려운 경우가 많으며 Dripps등<sup>9)</sup>은 succinylcholine의 추가 투여로 근강직이 더욱 심해진다고 하였다. 고열은 가장 중요한 증상이나 비교적 늦게 나

타나고<sup>9)</sup> 5-10분마다 1°C씩 증가하여 43°C이상 증가하기도 하며, Lichtiger<sup>10)</sup>에 의하면 체온 상승의 정도와 사망률은 상관관계가 깊은 것으로 알려져 있다. 생화학적인 변화로는 potassium이온, calcium이온, LDH, AST, ALT등이 현저히 상승하고 심한 근육 변성으로 인한 myogloblinemia와 myogloblinuria를 동반하며 또한 혈청CPK치도 현저히 상승하고<sup>11)</sup> pyruvate, lactate등도 증가한다. 후기 합병증들로는 파종성혈관내용고병증(DIC), 급성 신부전증, 폐수종, 심장 장애, 중추신경계손상등이 있다<sup>14,15)</sup>.

진단은 가족력과 여러 임상 증상 및 검사 소견(고칼륨혈증, 저산소증, 대사성 및 호흡성 산증 등)으로 알 수 있는데 이 중 근생검(muscle biopsy)은 확진소견은 아니지만 비교적 정확한 진단 방법 중의 하나이며 가장 많이 쓰이는 방법으로는 halothane-caffeine contraction test<sup>20)</sup>가 있다. succinylcholine 투여후 하악의 교근강직을 보이거나 재투여시 근강직이 더욱 촉진된다면 악성고열증을 의심해야 한다<sup>23,24)</sup>. 또한 술전 혈청CPK치를 검사하는 것이 진단에 상당한 도움을 주는데 Issacs와 Barlow<sup>25)</sup>는 악성고열증 환자의 70%에서 혈청CPK치가 증가한다고 하였다<sup>25)</sup>. 이외에도 Tourniquet test<sup>26)</sup>, 조직병리학적검사<sup>27)</sup>, Provoking agent에 대한 근긴장반응<sup>28)</sup>, Platelet ATP depletion등<sup>11)</sup>이 있으나 확실한 방법은 되지 못한다.

악성고열증은 높은 치사율 때문에 예방이 가장 중요하며 예방을 위해서는 철저한 가족력 및 과거력 조사로 보유자를 감별하는 것이 무엇보다 중요하다<sup>5,11,19)</sup>. 의심이 되는 환자에게는 술전 혈청CPK 검사, 근생검등의 철저한 감수성 검사를 시행하고 수술 1 시간 전에 Dantrolene sodium(1-2mg/kg)을 투여하여야 한다<sup>27)</sup>. 또한 유발 마취제를 피하고 비교적 안전한 약제인 barbiturate, Narcotics, N<sub>2</sub>O등을 사용하는 것이 바람직하고, 전신마취보다는 부분마취나 국소마취가 추천되며 이때는 amide type보다는 ester type이 더 안전한 것으로 알려져 있으나<sup>29)</sup> 이에 대해서는 아직도 논란이 많다. 대부분의 치의학 문헌<sup>15,30-36)</sup>에는 amide type의 국소마취제가 악성고열증에 유발 인자가 될 수 있다고

하여 악성고열증 감수성 환자에게 사용하지 않을 것을 추천하나, 대부분의 의학 문헌에는 이와 상반된 견해를 보이고 있다. 그러나 최근에 Minasian등<sup>37)</sup>은 악성고열증의 감수성이 있는 환자에게 amide type의 국소 마취제가 일상적인 치과 치료에는 별 영향이 없다고 보고하였다.

악성고열증의 치료는 조기 발견에 의한 집중적인 치료가 가장 중요하므로 일단 발생하면 모든 마취제 투여와 수술을 중단하여야 하고, 100% O<sub>2</sub>로 과환기(hyperventilation)시키면서 Dantrolene sodium(1-2mg/kg)을 5-10분 간격으로 정맥내 반복 투여하는데 이때 10mg/kg을 초과하여서는 안된다<sup>5,11,19)</sup>. 체온 상승은 차가운 생리식염수를 이용한 체표 냉각, 위 및 장세척 등으로 빠르게 하강시켜야 하고 산증(acidosis)은 sodium bicarbonate를 투여해 교정한다. 또한 충분한 수액 요법과 이뇨제 투여로 myoglobin에 의한 급성 신부전을 방지하여야 하고 이의 심혈관계 유지, 고칼륨혈증 교정을 위한 포도당과 인슐린 투여, steroid투여 등의 대증 치료를 하여야 하며 수술 전후로도 계속적인 체온 감시와 생징후(vital sign) 검사, 동맥혈 가스분석 검사 및 혈청학적 검사에 따른 적극적인 치료가 필수적이라 하겠다<sup>5,10)</sup>.

#### IV. 요 약

악성고열증은 마취중 혹은 마취 후에 나타나는 마취 합병증으로 발병률은 매우 희귀하나 높은 치사율 때문에 일단 발현하면 치명적인 결과를 초래하므로 예방 및 조기 발견에 의한 조기 치료가 매우 중요하다. 예방을 위해서는 보유자의 감별이 무엇보다 중요하고 이를 위해서는 철저한 개인력 및 가족력 조사와 술전 감수성 검사가 이루어져야 한다. 의심이 되는 환자는 마취 전후에 dantrolene sodium을 투여하여야 하고 마취시 유발 마취제 및 유발 인자를 피하며 emotional stress를 피하기 위해 충분한 sedation이 요구된다. 그러나 우리나라에는 특수 치료제인 dantrolene sodium의 확보가 어려워 조기 발견을 하고도 효과적인 치료를 하지 못하는 경우가 흔히 있으므로 dan-

trolene sodium을 상비약으로 비치하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

저자들은 32세의 건강한 젊은 남자 환자가 악성형수술도중 갑작스런 체온 상승과 빈맥 근강직동이 발현하여 술 후 5일 만에 급성 신부전증 및 파종성혈액내용고병증(DIC)으로 사망한 악성고열증 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

1. Denborough MA, Foster JF, Lovell RR, et al : Anaesthetic details in family. Br J Anaesth 34 : 395, 1962.
2. Saidman LJ, Harvard ES, Eger EI : Hyperthermia during anesthesia. JAMA 190 : 73, 1964.
3. Relton JE, Creighton RE, Johnston AG, et al : Hyperpyrexia in association with anesthesia in children. Can Anesth Soc J 13 : 1419, 1966.
4. Davies RM, Packer KJ, Titel J, Whitmarsh V : Malignant hyperpyrexia-two case reports. Br J Anaesth 41 : 703-708, 1969.
5. Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD : Introduction to anesthesia. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1982 p382-384.
6. Britt BA, Kalow W, Gordon RA : Malignant hyperthermia. An investigation of five patients. Can Anaesth Soc J 20 : 431, 1973.
7. Endo M : Calcium release from sarcoplasmic reticulum. Physiol Rev 57 : 71, 1977.
8. Isaacs H, Barlow MB : The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by serum CPK estimation in asymptomatic relatives. Br J Anaesth 42 : 1077, 1970.
9. Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD : Introduction to anesthesia. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, p404.
10. Gronert GA, Theye RA : Suxamethonium-induced porcine malignant hyperthermia. Br J Anaesth 48 : 513, 1976.
11. Gronert GA : Malignant hyperthermia. Anesthesiology 53 : 395-423, 1980.
12. Wingard DW : A stressful situation. Anesth Analg 59 : 321, 1980(editorial).
13. Robert chuong : Postoperative of variant malignant hyperthermia-Report of a case. J Oral Maxillofac Surg 50 : 1235-1237, 1992.
14. Kalow W, Britt BA, Terreau ME, et al : Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. Lancet 2 : 895-898, 1970.
15. Adriani J, Sundin R : Malignant hyperthermia in dental patients. J Am Dent Assoc 108 : 180-184, 1984.
16. Britt BA : Recent advances in malignant hyperthermia. Anesth Analg 51 : 841, 1972.
17. Ording H : Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. Anesth Analg 64 : 700-704, 1985.
18. Lichtiger M, Moya F : Introduction of the practice of Anesthesia. 2nd ed, New York, Harper & Row, 1978, p423-428.
19. Miller RD : Anesthesia. 2nd ed, New York, Churchill Livingstone, 1986, p1984.
20. Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia : A statistical review. Can Anaesth Soc J 17 : 293-315, 1970.
21. Pollach RA, Watson RL : Malignant hyperthermia associated with hypocalcemia. Anesthesiology 34 : 188-194, 1971.
22. Rosenberg H, Reed S : In vitro contracture tests for susceptibility to malignant hyperthermia. Anesth Analg 62 : 415, 1983.
23. Ellis FR, Halsall PJ : Suxamethonium spasm. A differential diagnostic conundrum. Br J Anaesth 56 : 381, 1984.
24. Larach MG, Rosenberg H, Larach DR, et al : Prediction of malignant hyperthermia

- susceptibility by clinical signs. *Anesthesiology* 66 : 547, 1987.
25. Aldrete JA, Britt BA : Malignant hyperthermia. New York, Grune & Stratton. 1977.
  26. Jones PIE, Britt BA, Steward DJ : Tourniquet test as a predictor of MH susceptibility. *Anesth Analg* 60 : 256, 1981.
  27. Kolb E, Horne M, Martz R : Dantrolene in human malignant hyperthermia, a multicenter study. *Anesthesiology* 56 : 254. 1982.
  28. Cain PA, Ellis FR : Anesthesia for patients susceptible to malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 49 : 941, 1977.
  29. Schwartz HC, Gracia RM : Malignant hyperthermia. *J Oral Surg* 33(1) : 57-60. 1975.
  30. Scheitler LE, Getzendanner L, Gussack GS, O'Neill H, MacEachen Siemer K : Malignant hyperthermia during oral surgery. *Anesthesia Progress* 31 : 170-4. 1984.
  31. Carson JM, Van Sickels JE : Preoperative determination of susceptibility to malignant hyperthermia. *J Oral Maxillofac Surg* 40 : 432-5, 1982.
  32. Brockhouse RT : Malignant hyperthermia. *J Am Dent Assoc* 98 : 581-3, 1979.
  33. Krakowiak FJ, Vatrall JJ, Moore Jr RC, Pickett AB, Nylander JE, Gullett FC : Malignant hyperthermia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 47 : 218-22, 1979.
  34. Waite PD, Ballard JB, Yonfa A : Malignant hyperthermia in a patient receiving nitrous oxide. *J Oral Maxillofac Surg* 43 : 907-9, 1985.
  35. Goupil MT, Roche WC : Preoperative and operative considerations in malignant hyperpyrexia. *J Am Dent Assoc* 96 : 1033-6, 1978.
  36. Forman G : Malignant hyperpyrexia : successful management following oral surgery. *Br J Oral Surg* 18 : 107-11, 1980.
  37. Minasian A : The use of amide oral anesthetics in patients susceptible to malignant hyperthermia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 66 : 405-15, 1988.