Dantrolene과 수술 후 고열

- 증례 보고 -

한림대학교 의과대학 내과학교실, *정형외과학교실

구자경 · 김철홍 · 임아름 · 권세아 · 박지영 · 이순재 · 현인규 · 유제현*

Dantrolene and Post-operative Hyperthermia

- A Case Report -

Ja Kyung Koo, M.D., Cheol-Hong Kim, M.D., Ah Leum Lim, M.D., Se Ah Kwon, M.D.,
Ji Young Park, M.D., Soon Jae Lee, M.D., In Gyu Hyun, M.D. and Je Hyun Yoo, M.D.*

Departments of Internal Medicine, *Orthopedic Surgery, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Malignant hyperthermia is a rare, fatal pharmacogenetic disorder that occurs during general anesthesia following exposure to a depolarizing muscle relaxant, such as succinylcholine, or volatile anesthetics. Clinical findings in malignant hyperthermia include muscle rigidity, sinus tachycardia, increased CO₂ production, skin cyanosis with mottling, and marked hyperthermia. For treatment, cooling techniques must be accompanied by discontinuation of the provocative medication. Furthermore, dantrolene administration is the mainstay of treatment for malignant hyperthermia, and should be initiated as soon as the diagnosis is suspected. We recently experienced a case with post-operative fever of 41.0°C refractory to conventional anti-pyretic measures and finally resolved with dantrolene administration, in a patient with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* monoarthritis of the knee and rapid progression of diffuse septic pneumonia requiring mechanical ventilation.

Key Words: arthritis, dantrolene, malignant hyperthermia, pneumonia.

전신마취와 관련한 악성고열(malignant hyperthermia)은 지역에 따라 차이가 있지만 서구의 경우 1 : 10,000-220,000, 일본의 경우는 1 : 60,000의 비율로 매우 드물게 발생한다.¹⁾ 우리나라의 경우도 증례 혹은 증례모음의 형식으로 종종 보고되고 있다.^{2,3)} Dantrolene의 도입으로 과거보다 사망률이 현저히 줄었지만 전격성 악성고열의 경우는 아직도 15%에 이르는 치사율을 보인다고 한다.⁴⁾

악성고열은 골절된 아래턱 교정을 위해 전신마취 중 사망한 젊은 환자를 경험하면서, 유전학자인 Denborough 등에 의해 1962년 호주에서 처음 보고되었다.⁵⁾ 주로 30대 미만의 젊은 연령층에서 발병하며, 어떤 유전적 소인이 있는 환자가 전신 마취제에 노출되었을 때 악성고열 및 대사과다증

(hypermetabolism)이 발생하는 것으로 생각하였다. 그 후 많은 연구가 이루어져 선행 골절근 장애가 있는 환자가 halothane, isoflurane 등의 휘발성흡입마취제 혹은 succinylcholine 같은 탈분극 신경근육차단제에 노출되었을 때 악성고열이 유발하게 됨을 알게 되었다. 하지만, 악성고열에 감수성이 있다 하더라도 원인이 제공되지 않으면 이 질환은 생기지 않으며, 설사 감수성을 갖고 있다 하더라도 외관상 정상이고 원인 약제에 노출되었을 때만 임상 발현을 하기 때문에 전신마취 유도 전에 악성고열을 예측하기란 매우 어렵다. 따라서 마취 중 심혈관계 및 고탄산혈증(hypercarbia)에 대한 집중감시와 임상적 의심이 매우 중요하다. 전신마취 후의 고열을 경험할 때, 임상적 의심은 혹시 악성고열의 가능성을 염두에 두어야 할 것이다.

저자들은 감염성 무릎 관절염으로 내원하였으나 패혈성 폐렴으로 급격히 진행하여 원발 병소에 대한 수술적 치료가 필요했던 환자에서, 수술 후 지속 열(sustained fever)이 여러 해열제 및 전통적 냉각요법에 반응하지 않고 dan-

논문접수일 : 2009년 4월 13일, 승인일 : 2009년 7월 15일
책임저자 : 김철홍, 서울시 영등포구 영등포동 94-200
한강성심병원 내과
우편번호: 150-719
Tel: 02-2639-5787, Fax: 02-2677-9756
E-mail: kimch2002@hallym.or.kr

trolene 투여로 비로소 해열을 유도할 수 있었기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

비교적 건강하게 지내오던 53세 남자로 내원 10일전 등산하다가 생긴 오른쪽 무릎관절 전방십자인대 손상으로 이전 병원에서 수술 전 검사 위해 방사선 촬영도중 갑자기 호흡곤란이 발생하여 응급실 경유 입원하였다. 과거력에서 특이사항 없었으며, 흡연은 20갑년이었으나 3년 전부터는 금연상태이다. 알코올은 소주 1병을 주 2-3회 지속적으로 해오고 있었으며, 의식은 명료하였으나 급성병색이었다. 호흡곤란 정도는 미흡부학회 기준으로 III 정도였다.⁶⁾ 내원 당시 활력 징후는 혈압 87/69 mmHg, 맥박 137/min, 호흡 28 beat/min, 체온 37.5°C였다. 신체검사상에서 전신에 걸쳐 발적과 함께 상피벗음(desquamation)이 관찰되었으며, 오른 무릎에 종창이 관찰되었으나 국소 열감이나 발적은 없었다. 흉부단순방사선 검사상 다발성 결절성 경화 소견이 관찰되었으며(Fig. 1A), 실내 공기에서 시행한 동맥혈 가스검사는 pH 7.395, PCO₂ 27.1 mmHg, PO₂ 53.1 mmHg, base excess -7.7 mmol/L, HCO₃⁻ 18.3 mmol/L, SaO₂ 87.2%이었다. 온혈구계

산은 백혈구 6,180/mm³ (호중구 91.6%), 혈색소 11.8 g/dl, 적혈구용적율 34.5%, 혈소판 141,000/mm³이었다. 진단검사의학 소견에서 포도당 394 mg/dl, 단백 6.1 g/dl, 알부민 3.2 g/dl, creatine kinase 128 IU/L, blood urea nitrogen 25.1 mg/dl, creatinine 1.2 mg/dl, AST 66 IU/L, ALT 87 IU/L, total bilirubin 2.2 mg/dl, direct bilirubin 1.4 mg/dl였다. B-type natriuretic peptide (BNP)가 582 pg/ml (참고치; 0-100 pg/ml), ESR 107 mm/h, CRP 422 mg/L, lactic acid는 4.9 mmol/L (참고치; 0.4-2.0 mmol/L)였다. 오른 무릎의 감염성 관절염, 급성 폐렴 및 포도알균 독소충격증후군(*Staphylococcal toxic shock syndrome*) 추정진단 하에 집중치료 위해 중환자실로 이송하였다. 초기 항균제는 (ampicillin+sulbactam) 제제 및 levofloxacin의 병합요법으로 시작하였다.

중환자실 입실해서의 활력 징후는 119/70 mmHg, 맥박 146회/min, 호흡 33 beat/min, 체온 38.8°C였으며, APACHE II 점수는 17이었다. 비강으로 산소 6 L/min 주면서 측정된 산소포화도는 95%, 무릎관절 천자에서의 백혈구수치는 1,540/mm³ (호중구 88%)였다(Table 1). 중환자실에 입실해서 2시간이 지나자 환자의 호흡곤란 증세는 점점 악화되었다. 혈액학적으로도 불안정한 소견을 보여 dobutamin과 dopamine을 투여하기 시작하였다. 산소투여에도 불구하고 동맥혈 가스 검사

Fig. 1. Chest radiographs shows multiple segmental and subsegmental nodular consolidations (A; at admission) and more progressive infiltrations (B; at the 3rd hospital day).

Table 1. Changes in Body Temperature, Blood Gas Analysis and Blood Chemistry

	Before op.	During op.	Just after op.	4 h after op.	12 h after op.	20 h after op.	28 h after op.	32 h after op.
Body temperature (°C)	38.5	38.6	38.7	38.5	40	41	40	38.8
pH	7.42				7.494	7.351	7.362	7.375
PaCO ₂ (mmHg)	34.3				26.8	33.7	34.8	37
Base excess (mmol/L)	-2.0				-2.5	-5.4	-5.2	-3.2
K ⁺ (mEq/L)	3.6			4.3	4.8	4.3	4.8	5.0
LDH (U/L)	561				545	410		485
CK (U/L)	128				36	70	74	

Op: operation; h: hour; LDH: lactate dehydrogenase; CK: creatine kinase.

상 pH 7.342, PCO₂ 28.0 mmHg, PO₂ 39.0 mmHg, base excess -9.9 mmol/L, HCO₃⁻ 16.4 mmol/L, SaO₂ 72.6%였다. 그 밖에 호흡 수가 분당 33-38회에 이르고 과다호흡을 보여 기관내관 삽입 후 기계호흡 치료를 시작하였다.

입원 제2병일, 혈압 상승제 투여에도 불구하고 혈압이 간헐적으로 90/60 mmHg까지 떨어지는 등 기복이 심하여 패혈성 쇼크에 준하여 저용량 코르티솔(50 mg IV q 6 h)을 투여하기 시작하였다.⁷⁾ FiO₂ 0.5에서의 SpO₂는 93-95%였으며, HbA1C 7.8%로 당뇨병을 갖고 있었음을 추정할 수 있었다. 입원 제 3병일, 체온은 37.8-39.0°C였으나 혈압 및 시간당 소변량은 안정되기 시작하였다. FiO₂ 0.4에서의 동맥혈 가스검사는 pH 7.364, PCO₂ 27.4 mmHg, PO₂ 64.6 mmHg, base excess -9.1 mmol/L, HCO₃⁻ 17.3 mmol/L, SaO₂ 93.0%였으나, 흉부단순방사선 검사상 폐침윤 정도가 양측으로 좀 더 진행하였다(Fig. 1B). 온혈구계산에서 백혈구 13,900/mm³ (호중구 74%), 혈색소 11.5 g/dl, 혈소판은 43,000/mm³였으며, CRP는 584 mg/L로 이전보다 증가하였다. 내원 당시 시행한 관절 천자액 및 혈액배양에서 모두 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*가 동정되어 초기 항균제 치료를 계속 유지하기로 하였다. 대신, 손상 무릎의 종창이 좀 더 진행하여 관절 천자를 다시 시행한 결과 백혈구 수치가 35,925/mm³

(호중구 85%)으로 증가하였다(Table 2). 항균제 변경보다는 원발 병소에 대한 수술적 치료를 고민하였다. 입원 제4병일, 혈액학적 및 방사선학적으로는 큰 변화 없었으나 수술을 진행하기에는 환자의 상태가 불안정하다고 사료되어 관절천자를 다시 시행하였다. 백혈구 수치는 47,200/mm³ (호중구 91%)로 더 증가하였으며(Table 2), 체온도 36.8-38.5°C의 기복을 보여주었다. 원발 병소에서의 감염 조절이 불충분한 것으로 판단하여 수술적 치료를 적극 고려하기로 하였다. 입원 제6병일, 추적 혈액배양검사에서는 균혈증이 없는 것으로 보고되었으나 입원 제3병일에 시행한 관절 천자액 배양검사에서 여전히 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*가 동정되어 수술을 진행하기로 최종 결정하였다.

입원 제7병일 수술 전의 흉부단순방사선 검사상 미만성 폐침윤과 우측 늑막 삼출 소견이었다(Fig. 3A). FiO₂ 0.35에서의 SpO₂는 93-97%, 온혈구계산에서 백혈구 24,600/mm³ (호중구 90.5%), 혈색소 9.4 g/dl, 혈소판 226,000/mm³, ESR 101 mm/h, CRP 111 mg/L였다. 전신마취는 propofol, nitrous oxide 및 sevoflurane으로 유도하였으며 수술은 관절경하에

Table 2. Knee Joint Aspiration and Culture Results

	At admission	The 3rd HD	The 4th HD	The 21st HD
WBC, /mm ³	1,540	35,925	47,200	11,360
Neutrophil, %	88	85	91	93
Lymphocyte, %	7	5	3	4
Monocytes, %	5	6	4	3
Microbiologic culture	MSSA	MSSA	No growth	No growth
Crystals*		None	None	None

HD: hospital day; MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *By polarizing microscopy.

Fig. 2. Changes in body temperature before and after operation. Arrows (↓) indicate the time of dantrolene administration.

Fig. 3. Chest radiographs shows diffuse infiltrations and right pleural effusion (A; at the 7th hospital day, just before operation) and marked improvement (B; after discharge).

Fig. 4. 3 phase of bone scan. Increased perfusion and blood pool is noted at right knee (left). Delayed scan shows an increased uptake at right distal femur (right).

약 2시간 동안 진행하였다. 수술 직전의 체온은 38.5°C, 수술 직후는 37.8°C였다. 그런데, 수술 후 6시간째부터 39.3°C, 12시간째 40°C, 20시간째는 41°C에 이르는 고열이 지속되었다(Fig. 2). 기계호흡 적용하에서의 동맥혈 PCO_2 는 26.8–37 mmHg, creatine kinase는 36–74 U/L, 혈청 K^+ 은 4.3–5.0 mEq/L의 범위를 보였다(Table 1). 환자의 고열을 낮추기 위하여 알코올 찜질 등을 포함한 전통적인 냉각요법과 함께 diclofenac sodium, propacetamol, 항히스타민제 등을 반복적으로 투여하였다.

수술 다음날(입원 제8병일) 아침부터는 혈압이 71/38 mmHg로 저하되어 norepinephrine을 추가하였다. 그리고, 기관내관, 기계호흡, 각종 카테터 및 수술 등과 관련한 원내 감염을 배제할 수 없어 기존의 (ampicillin + sulbactam) 제제를 vancomycin으로 대체하였다. Levofloxacin은 그대로 유지하였다. 그러나, 환자의 고열은 좀처럼 해결될 기미를 보이지 않았다. 40°C 이상의 지속 열로 인하여, 혈압 저하, 분당 160회의 빈맥 및 근육 경련 등으로 환자의 상태가 급속도로 악화되기 시작하였다. 마지막 감별진단으로 악성고열의 가능성을 염두에 두고 수술 후 27시간에 dantrolene 25 mg을 투여하였다. 그 결과 체온이 극적으로 떨어지기 시작하였다(Fig. 2). Dantrolene은 총 7일 사용 후 감량하여 종결하였다. 그 후 환자는 호전되어 입원 제19병일에 기계호흡 이탈과 함께 기관내관을 제거하였으며, 입원 제31병일에는 퇴원할 수 있었다. 그런데, 퇴원 전 시행한 뼈 스캔에서 오른쪽 대퇴 원위부에 골수염 소견이 관찰되어(Fig. 4) levofloxacin 및 rifampicin 으로 경구 전환하여 당분간 외래 치료를 유지하

기로 하였다. 퇴원 후 시행한 흉부단순방사선 검사상 다발성 폐렴이 많이 호전되고 있다(Fig. 3B).

고 찰

고열(hyperthermia)은 즉각적인 치료를 요하는 내과적 응급 상황이다. 40°C 이상의 체온은 치명적인 상태에 이를 수 있다. 41°C에 이르면 뇌사가 시작되며, 45°C에 이르면 세포 대사가 더 이상 이루어지지 않기 때문에 결국은 사망하게 된다. 일반적인 발열(fever)과의 차이는 시상하부의 열 조절 통제를 벗어나서 일으킨다는데 있다. 대부분의 발열은 interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF) 등의 발열성 사토카인이 시상하부와 제3뇌실의 prostaglandin E_2 (PGE_2) 생성 유도를 통한 일종의 면역 반응으로 바이러스 및 세균성 감염에 의한 경우가 그러하다. 하지만 악성고열은 이 과정을 거치지 않는다.

악성고열은 흡입마취제 혹은 탈분극 근이완제에 대한 일종의 대사과다 반응이다. 드물게 과도한 운동 및 열사병(heat stroke)에 의해서도 생길 수 있다. 중심핵 질환(central core disease), 유전성 근육병증, 다발성 미니코아 질환(multiminicore disease) 같은 희귀난치성 질환에서 잘 이환되며, 주로 마취 중 혹은 수술 후 초기에 발현한다.⁸⁾ 진단은 임상 소견 및 검사실 소견에 근거한다. 주요 특징을 보면 호기말 이산화탄소 분압 증가, 근육 경축, 빈맥, 산증, 고열 및 고칼륨혈증으로 요약할 수 있다. Larach 등은 8개 항목으로 나누어 임상적 등급 척도(clinical grading scale)를 제시하였

는데, 1) 호흡성 산증(호기말 $\text{CO}_2 > 55 \text{ mmHg}$; $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$), 2) 심장 증상(잘 설명되지 않는 동성 빈맥, 심실 빈맥 혹은 심실 세동), 3) 대사성 산증(염기 부족 $> 8 \text{ mEq/L}$ 혹은 $\text{pH} < 7.25$), 4) 근육 강축(전신 강축, 특히 깨물근 강축), 5) 근육 손상(혈청 creatine kinase $> 20,000 \text{ IU/L}$; 콜라색 소변; 소변 혹은 혈청 미오글로빈 과다; 혈청 $\text{K}^+ > 6 \text{ mEq/L}$), 6) 체온 상승($> 38.8^\circ\text{C}$), 7) 기타(dantrolene에 신속 반응하는 악성고열 징후), 8) 가족력(보통염색체우성유전)으로 나누어 각 항목마다 점수를 부여하여, 총점이 '0'이면 등급 1 (almost never), '3-9'이면 등급 2 (unlikely), '10-19'이면 등급 3 (somewhat less than likely), '20-34'이면 등급 4 (somewhat greater than likely), '35-49'이면 등급 5 (very likely), 50 이상이면 등급 6 (almost certain)에 배정하였다.⁹⁾ 여기서 근육 강축은 (흡입) 전신마취 유도 중 혹은 직후에 발생한 것이라야 인정된다. 그러나, 등급이 낮더라도 진단을 배제해서는 안된다고 하였다. 본 예에 적용해보면, 동성 빈맥(3점), 체온상승(15점) 및 dantrolene에 대한 반응(5점)이 해당되어 총 23점으로 등급 4 (somewhat greater than likely)에 해당된다. 특히, 호흡성 산증을 대변하는 동맥혈 이산화탄소 분압의 증가는 확인할 수 없었다. 이는 환자가 계속해서 기계호흡을 장악하고 있었고 따라서 인위적인 분당 환기량 조정이 호기말 이산화탄소 분압 증가를 은폐시켰을 것으로 사료된다. 또한, 마취유도제로 succinylcholine를 사용하지 않아서이기도 하다. 비록, 호기말 이산화탄소 분압 증가가 악성고열을 잘 반영하는 초기 징후이긴 하나 이는 과거에 succinylcholine을 많이 사용했을 때의 얘기이다. 최근에는 사용이 줄면서 이전처럼 급격한 증가보다는 완만하게 증가하는 경우가 종종 보고되고 있다.¹⁰⁾

감별진단으로는 패혈증, 갑상샘중독 발작, 갈색세포종, 의인성 고열 등이 있다. 증례의 경우 감염성 무릎관절염에 패혈증이 있었던 환자로 수술 후 고열에 대해 악성고열 가능성에 대해 인식하지 못하였다. 단지 수술과 관련한 일시적인 균혈증에 의한 혹은 새로운 원내감염에 의한 열로 생각했다. 더구나 수술 후 혈액배양에서 비록 한 쌍이긴 하지만 methicillin 내성 혈장응고효소 음성 포도알균이 동정되어 새로운 감염증에 의한 고열에 더욱 힘을 신게 되었다. 하지만 일반적인 냉각요법과 diclofenac sodium, propacetamol 등의 해열제를 반복적으로 투여함에도 불구하고 전혀 해열되지 않은 점 그리고 dantrolene에 극적인 반응을 보인 점 등을 고려할 때 수술 후 발열은 악성고열이었을 가능성이 아주 높다고 생각한다. 고열이 생기기 시작한 시기는 입원 제7병일로 공교롭게도 저용량 코르티솔을 감량하기 시작한 시기이기도 하다. 그동안 은폐되었던 부신기능 저하증에 의한 발열로 생각해 볼 수도 있겠으나 치료 전 시행한 $250 \mu\text{g}$ 코신티로핀 자극 검사에서 $9 \mu\text{g/dl}$ 이상의 증가를 보였기 때문에 감별진단에서 제외시켰다. 그리고, 갑상샘중독 발작,

갈색세포종 등도 임상적 및 검사실 소견에서 해당사항이 없었다. 또한, 혈압상승제인 카테콜라민 제제가 발열의 원인이 될 수는 있으나 악성고열과는 거의 무관한 것으로 알려져 있기에¹¹⁾ 감별진단에서 제외하였다. 드물게 당뇨 환자에서 고삼투성 고혈당이 악성고열을 유발할 수 있다고 한다. 하지만, 수술 당일의 혈청 포도당 및 삼투질 농도가 각각 127 mg/dl , 291 mOsm/kg 으로 그 기준에 맞지 않고, 또한 계속해서 인슐린 주사에 의한 혈당조절이 이루어지고 있었기 때문에 고열의 원인으로 작용했을 가능성은 떨어진다. 마지막으로, 내원시의 임상발현이 단일 관절염(monoarthritis)과 발열이었다. 따라서 통풍관절염과의 감별이 필요하였다. 관절천자를 할 때마다 편광 현미경으로 결정 유무를 확인했지만 특징적인 통풍성 결정은 관찰되지 않았다(Table 2).

본 예에서 사용한 전신마취 유도제제는 propofol, nitrous oxide 및 sevoflurane이다. 악성고열의 원인으로 가장 가능한 약제는 sevoflurane이다. 왜냐하면, propofol과 nitrous oxide는 악성고열과는 연관이 없는 것으로 알려져 있기 때문이다.¹¹⁾ Sevoflurane 관련 악성고열에 대해서는 국내에서도 증례를 통해 보고되고 있다.¹²⁾ 대부분의 악성고열의 징후는 마취 중 혹은 직후에 시작하는 것으로 알려져 있다. 하지만, Litman 등은 수술 후 고열 10예를 분석한 연구에서 마취 종료시점과 악성고열 징후 사이의 잠복기가 있음을 보고하여,¹³⁾ sevoflurane 마취 종료 후 4시간째부터 38.5°C 이상의 지속 열이 시작된 본 증례의 경우도 악성고열의 한 표현형을 추정해 볼 수 있다.

악성고열 진단의 절대 표준(golden standard)은 시험관내 구축 검사(*in vitro* contracture test)이다. 이는 halothane 혹은 caffeine에 대한 근 섬유의 수축 유무를 확인하는 것이다. 유럽 악성고열 프로토콜에 의하면, halothane 및 caffeine 둘 다에 양성이면 감수성, 둘 다에 음성이면 정상, 둘 중 하나만 양성이면 확실치 않음(equivocal)으로 판정한다.¹⁴⁾ 하지만 이 검사는 비용이 많이 들고, 수술적 기법을 필요로 하기 때문에 광범위하게 이용되지 못하고 전문 검사 센터에 국한되는 단점이 있다. 또한 음성 혹은 확실치 않음으로 판정될 경우 진단의 사각지대에 놓이게 된다. 최근에는 DNA 분석이 이용되고 있는데, 이는 혈액에서 골격근 칼슘유리 통로를 부호화하는 리아노딘-수용체 유전자(RYR1)의 돌연변이를 확인하는 방법이다. 하지만 악성고열은 이질적 유전 질환으로 감수성 있는 유전자가 다른 부위에도 존재할 수 있으며 원인 유전자 돌연변이를 규명 하더라도 시험관내 구축검사에서는 음성으로 판정되는 경우가 있을 수 있다. 실제, 많은 악성고열에서 유전형-표현형 불일치가 관찰된다. 따라서, 어느 한가지 검사에 의존하기 보다는 두 검사를 함께 적용했을 경우 악성고열의 참 긍정률을 높일 수 있다. 특히, 가족력이 있는 경우가 그러한데 유럽 악성고열 연구자들은 유전자 상담과 함께 시험관내 구축 검사를 유전자

검사 전에 시행할 것을 권유하고 있다.

급성기의 주요 치료는 원인 약제를 신속하게 제거하고, 분당 환기량을 증가시켜 호기말 이산화탄소 분압을 낮추고, dantrolene의 신속 투여이다. 그밖에 부정맥, 횡문근융해, 파종혈관내응고, 산·염기 장애, 전해질 불균형 및 혈액학적 불안정을 신속하게 교정해 주어야 한다. 악성고열의 병인은 잘 알려져 있지 않으나, 소인이 있는 환자가 원인 약제에 노출되었을 때 근육세포질 세망의 칼슘이 세포질로의 방출이 증가하면서 시작하는 것으로 설명한다. 세포 내 유리 칼슘 농도의 증가는 근육 수축으로 이어지게 된다. 이러한 대사항진은 결국 근육 세포의 산소 소비를 증대시키고 고탄산혈증을 유발하게 된다. 뿐만 아니라, 아데노신 3인산 (adenosine triphosphate, ATP) 분자의 파괴를 조장하여 과도한 열 발생에도 기여한다. Dantrolene의 투여 근거는 방아쇠 역할을 하는 근육세포질 세망으로부터의 칼슘 방출을 억제하는 효과 때문이다.¹⁵⁾ 초기용량으로 2.5 mg/kg (최대 10 mg/kg)을 증상이 호전될 때까지 5분 간격으로 반복 투여하며, 유지용량으로는 1 mg/kg을 4-8시간 간격으로 24-48시간 동안 투여한다. 칼슘 차단제는 고칼륨혈증을 악화시킬 수 있기 때문에 사용하면 안된다. 냉각요법으로 살고랑, 겨드랑이 및 목 부위에 얼음 찜질을 하며, 필요하면 코위 얼음세척을 할 수도 한다. 체온이 38.5°C에 이르면 중단한다.

Dantrolene은 1967년 Snyder 등에 의해 처음으로 합성되었다.¹⁶⁾ 근육이완 효과가 뛰어나 골격근 경직의 치료에 많이 이용되었다. 정확한 분자학적 기전과 작용 방식에 대해서 아직 완전히 밝혀지지 않았으나, 연구에 의하면 골격근의 RYR1 수용체에 직접 혹은 간접적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. RYR1 수용체는 근육세포질 세망의 주된 칼슘-유리 통로이다. 즉, RYR1 수용체의 개통은 칼슘 이온을 근육세포질로 유리시키게 되고, 이어서 수축 단백질인 actin과 myosin의 troponin C 억제를 감쇄시켜 결과적으로 근육수축을 활성화시킨다. 한편, 근 이완은 칼슘 이온을 근육세포질 세망으로 되돌림으로써 이루어지는데 이는 ATP가 소모되는 전달과정이다. 근육세포질 세망의 RYR1 수용체가 오랫동안 개방되어 있는 악성고열의 경우 dantrolene을 투여하게 되면 RYR1 수용체와 결합하여 칼슘의 이동을 차단하여 결과적으로 근육 이완을 초래한다. 악성고열 이외에, 항정신병약물악성증후군(neuroleptic malignant syndrome), 경직(spasticity) 및 엑스터시 중독(ecstasy intoxication)에도 dantrolene 치료가 추천된다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 예전에는 악성고열의 예방적 요법 및 일사병(heatstroke)에도 사용되었으나 현재는 권장되지 않는다. 부작용으로는 근육 쇠약, 간 독성, 정맥염, 어지러움, 혼돈 및 졸음 등이 올 수 있다.²⁰⁾

저자들은 감염성 관절염으로 내원한 패혈증 환자에서 원발병소에 대해 전신마취하에 수술적 치료를 시행한 환자에서 dantrolene에 반응하는 수술 후 고열을 경험하였다. 악성

고열은 의심하면 쉽게 진단되어 바로 치료로 이어질 수 있다. 그러나, 진단이 늦어지면 치료시기를 놓쳐 치명적인 상태에 이를 수 있다. 비록, 증례의 경우, 수술로 인해 선행 폐렴의 악화에 의한 고열의 가능성을 완전히 배제하지는 못하였지만, 수술 후 지속 고열은 악성고열의 임상발현 중 하나일 수 있다고 생각된다. 특히, 수술 환자를 많이 경험하는 중환자실 담당의는 일반적인 냉각요법 및 해열제에 반응하지 않는 수술 후 고열을 경험할 때 감별진단으로 악성고열의 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Nakamura N, Ueda T, Ishikawa R, Tasaka Y, Fukuuchi K, Sato N: Malignant hyperthermia developing during esophageal resection in an 82-year-old man. *J Anesth* 2008; 22: 464-6.
- 2) Cho EC, Kim ES, Hong YH, Jang Y, Park SS: Malignant hyperthermia during general anesthesia: two cases. *Korean J Crit Care Med* 1997; 12: 89-94.
- 3) Lee JW, Moon SS, Lee JR, Kim DC: Reevaluation by clinical grading scale for malignant hyperthermia reported in Korean Journal of Anesthesiology. *Korean J Anesthesiol* 2008; 54: 640-5.
- 4) Strazis KP, Fox AW: Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg* 1993; 77: 297-304.
- 5) Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Mapstone PA, Villiers JD: Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 1962; 34: 395-6.
- 6) Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR: The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8.
- 7) Jacobi J: Corticosteroid replacement in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2006; 22: 245-53.
- 8) Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K: Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 21.
- 9) 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.
- 10) Karan SM, Cowl F, Muldoon SM: Malignant hyperthermia masked by capnographic monitoring. *Anesth Analg* 1994; 78: 590-2.
- 11) Hopkins PM: Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000; 85: 118-28.
- 12) Cheong YK, Jeon CY, Lee C, Song YK, Kim TY, Choi DH: A case of malignant hyperthermia during general anesthesia with sevoflurane. *Korean J Anesthesiol* 2004; 47: 449-53.
- 13) Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR: Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American malignant hyperthermia registry. *Anesthesiology* 2008; 109: 825-9.

- 14) Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF, et al: In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. The European Malignant Hyperthermia Group. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 955-66.
- 15) Nelson TE, Lin M, Zapata-Sudo G, Sudo RT: Dantrolene sodium can increase or attenuate activity of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channel. Clinical implications. *Anesthesiology* 1996; 84: 1368-79.
- 16) Snyder HR Jr, Davis CS, Bickerton RK, Halliday RP: 1-[(5-arylfurfurylidene)amino]hydantoin. A new class of muscle relaxants. *J Med Chem* 1967; 10: 807-10.
- 17) Barrett PJ: Ecstasy and dantrolene. *BMJ* 1992; 305: 1225.
- 18) Ketel WB, Kolb ME: Long-term treatment with dantrolene sodium of stroke patients with spasticity limiting the return of function. *Curr Med Res Opin* 1984; 9: 161-9.
- 19) Marelli A, Bodini P, Dizioli P, Chiodelli G, Guarneri M, Boldori L: The neuroleptic malignant syndrome (NMS). A report of a clinical case with a protracted and recurrent course. A review of the literature. *Minerva Med* 1996; 87: 45-51.
- 20) Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weissborn R, Wappler F: Dantrolene--a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364-73.