

전신마취 유도를 위해 Cisatracurium과 Sufentanil의 정맥투여 후 발생한 아나필락시스 쇼크

계명대학교 의과대학 마취통증의학교실, 경북대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실¹

김현지·배진홍·곽경화¹

Anaphylactic Shock Following Intravenous Injection of Cisatracurium and Sufentanil During Anesthesia Induction

Hyun Jee Kim, M.D., Jin Hong Bae, M.D., Kyung Hwa Kwak¹, M.D.

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Keimyung University School of Medicine,
Kyungpook National University School of Medicine¹, Daegu, Korea.*

Abstract

Anaphylaxis under general anesthesia is rare but can present as cardiovascular collapse, airway obstruction, and/or skin manifestation. A high level of suspicion is required for the recognition and prompt management and anaphylaxis can be diagnosed through clinical findings. The most common causes of anaphylaxis during general anesthesia are neuromuscular blocking agents, antibiotics, and latex. We present a case of anaphylactic shock following intravenous injection of cisatracurium and sufentanil. The patient was under anesthesia induction and within minutes after injection of these drugs, generalized erythema, bronchospasm, and severe hypotension developed. The Patient was managed with epinephrine, proper hydration, hydrocortisone, and pheniramine and the surgery was decided to be postponed. Subsequent surgery should be performed after conducting skin tests which can help identify the causal agents and determine alternative drugs. Anesthesiologists should be aware that not only expeditious diagnosis and management of anaphylaxis but also further evaluation in order to determine the safe method of subsequent anesthesia.

Key Words : Anaphylaxis, Anesthesia, Cisatracurium, Shock, Sufentanil

교신저자: 김현지, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 마취통증의학교실

Hyun Jee Kim, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Keimyung University School of Medicine 56 Dalseong-ro,
Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel : +82-53-250-7232 E-mail : hjkim@dsmc.or.kr

서론

전신마취 중에 발생하는 아나필락시스는 1 : 6,000 - 1 : 20,000의 유병율로 드물다고 알려져 있다[1,2]. 아나필락시스는 치명적인 결과를 초래하기에 인간을 대상으로 하는 생체 내 연구가 전향적으로 이루어지지 않았고, 발표된 문헌들은 각각의 증례보고나 증례 그룹의 형태를 근간으로 한다. 마취가 유도되는 시점에는 짧은 시간 동안에 여러 가지 약제가 동시에 환자에게 투여된다. 아나필락시스가 마취 중에 발생할 때는 가려움, 오심, 복통, 의식혼란, 호흡곤란과 같은 주관적인 증상이 마취유도로 인한 의식소실로 인해 표현되지 않고 또한, 흔한 조기 징후인 두드러기나 홍반과 같은 피부증상은 수술포 때문에 발견되기 어렵다. 그런데 마취 중 발생하는 위중한 아나필락시스는 급격히 진행되는 혈관수축으로 인해서 두드러기나 혈관부종 등이 동반되지 않는 경우도 있으며[3], 조기 증상으로 가장 흔한 것은 기관지연축(brochospasm)과 심정지이다[4]. 저자들은 마취유도 직후에 기관지연축과 심혈관허탈의 증상으로 아나필락시스 쇼크가 발생된 환자의 사례를 보고하면서 전신마취 중 발생하는 아나필락시스의 적절한 관리와 향후 안전한 마취를 위한 타당한 평가와 준비 전략에 대한 문헌고찰을 하였다.

증례

신장 158 cm, 체중 50 kg인 57세 여자 환자가 좌측 신장 세포암종으로 진단받았고 복강경을 통한 신요관적출술(laparoscopic nephroureterectomy)을 전신마취 하 정규 수술로 시행하기로 하였다. 환자는 러시아인으로 10년 전 고혈압을 진단받고 이노제를 복용하고 있었으며 수술 전 혈압은 정상 범주 내였다. 50년 전 치과 진료를 위해 국소마취제인 procaine이 투여되고 심한 호흡곤란 증상이 발생했는데 투여를 중지한 후 증상은 신속히 소실되었고 더 이상의 치료와 검사는 하지 않았다. 20년 전 전신마취 하에 담낭절제술을 하였고 당시

특별한 문제가 없었다. 1주일 전 소화불량 증상으로 수면내시경을 하였고 당시 propofol 120 mg, midazolam 5 mg이 투여되었으며 시술과정에 특별한 문제는 없었다. 환자는 계란, 견과류, 콩류 등 모든 음식물에 대한 알레르기가 없었으며 천식, 아토피 등 알레르기 질환의 병력도 없었다.

수술 전에 평가한 혈액검사, 단순 흉부방사선촬영, 심전도 모두 정상이었다. 마취 전 처치로 수술실에도착하기 30분 전에 midazolam 2.5 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg이 근육주사되었다. 또한 예방적 항생제로 doripenem 250 mg과 floboxef 500 mg이 피부검사의 음성반응 확인 후에 정맥투여되었다. 수술실에 도착한 후 혈압은 136/84 mmHg, 심박수 86회/분, 맥박산소포화도는 98%였다. 마취 시작 전에 안면 마스크로 분당 10 L의 산소를 투여하면서 병실에서 거치한 우측 상지의 정맥관으로 propofol 100 mg을 투여하였다. 의식소실을 확인한 후 마스크를 통한 용수환기를 시작하면서 근이완제인 cisatracurium 10 mg과 아편유사제인 sufentanil 5 µg을 투여했다. 마스크 용수환기를 하는 중 담요 위로 보이는 환자의 어깨부위가 유난히 붉은색을 띠는 것이 보였으나 다른 징후가 없어 마스크 용수환기를 지속하였다. 마취유도약제가 투여된 지 2분이 채 경과되지 않았을 때 심박수가 125회/분으로 빠르게 증가하면서 호흡량을 통해서 손에 전달되는 기도저항이 급격히 악화되었고 비침습적 혈압측정기에서 혈압이 측정되지 않았다. 신속하게 ephedrine 10 mg을 정맥투여하고 내경 7.0 mm의 기관내 튜브로 기관내 삽관을 시행하였다. 기관내 튜브를 통해서 전달되는 기도저항이 매우 심하면서 맥박산소측정기에서 수치가 나타나지 않았고, 호기말 이산화탄소분압(EtCO₂)이 45 mmHg로 나타났지만 폐 청진상 호흡음이 잘 들리지 않았다. 기관지연축을 동반한 아나필락시스 쇼크라는 임상적 진단 하에 epinephrine 300 µg을 정맥투여하였다. 요골동맥 박동이 촉진되지 않아서 대퇴동맥에 동맥관을 삽관하였고 침습적 혈압측정 상 혈압 40/20 mmHg, 심박수 130회/분으로 측정되었다. 담요를 걷자 가슴부위와 상지를 포함한 전신 홍반이 관찰되었다. Hydrocortisone 100 mg과 epinephrine 300 µg을

추가로 정맥투여하고 좌측 상완에 18G 정맥도관을 추가로 삽입하여 하트만용액을 빠르게 주입하였다. 혈압이 점점 증가하여 80/40 mmHg, 심박수 130회/분, 맥박산소포화도 87%로 측정되었고 당시 동맥혈가스분석 상 pH 7.26, PaCO₂ 52 mmHg, PaO₂ 66 mmHg, HCO₃⁻ 22.5 mmol/L, SaO₂ 89%로 측정되었고 단순 흉부방사선촬영 상 특이소견이 없었다. 혈압이 100/40 mmHg로 유지될 때 항히스타민제인 pheniramine 4 mg을 정맥투여했고 지속적인 혈압관리를 위해서 epinephrine 0.1 µg/kg/min을 정맥투여했다. 이후 약 30 분 정도 혈압 120/60 mmHg, 심박수 100회/분, 맥박산소포화도 99% (FiO₂ 100%)가 유지되었으며 추가적인 검사 후에 수술 계획을 잡기로 결정하고 수술이 연기되었다. 환자를 자발 호흡으로 회복시켜서 중환자실로 이송하였고 24시간에 걸쳐 epinephrine의 투여량을 점점 줄이다가 중단하였다. 마취 후 2일이 경과했을 때 환자는 일반 병실로 전실하였고 3일 후 퇴원하였다.

고 찰

임상양상과 발생기전이 잘 알려져 있음에도 불구하고, 아직까지 ана필락시스의 정의와 분류에 대한 합의가 부족하다. 2003년 World Allergy Organization은 새로운 명명법을 제시하면서 ана필락시스를 ‘심각하고 생명에 위협적이며, 전반적이거나 전신적인 과민반응’으로 지칭하였다[5]. 여기에서 IgE, IgG, 면역복합체-보체와 관련된 면역기전에 의해 매개되는 경우는 알레르기성 ана필락시스라고 칭하고, 비면역성 반응으로 인한 경우는 비알레르기성 ана필락시스로 명명하였다. 한편, 2006년 미국 NIH (Allergy and Infectious Disease)와 Food Allergy and Anaphylaxis Network와의 심포지엄에서는 ана필락시스의 진단을 위한 임상 기준을 정립했다[6]. 이 지침에 의거하여 의심 물질 노출 후 수분에서 수시간 내에 피부, 점막등을 포함하는 갑작스런 두드러기나 홍반 등의 증상이 나타나는 경우, 호흡기 증상을 동반하는 경우, 혈압 감소나 장기부전소견을 보이는 경우

아나필락시스를 진단할 수 있다. 즉 아나필락시스의 진단에 있어서 임상양상에 따라 우선적으로 진단하고 치료하는 것에 의견이 일치되었다. 더욱이, 임상양상으로는 그 기전이 구분되지 않는다.

마취 중에 발생하는 아나필락시스 반응을 치료하는 지침에 따르면 이상반응이 나타나기 이전에 투여되던 약제는 모두 중단하고 의심되는 물질도 제거해야 한다. 수술을 계속 진행해도 되는지에 대한 신속한 판단이 필요하다[7]. 혈관확장과 수액의 혈관외유출이 초래되기 때문에 혈관내용적을 유지하기 위해서 환자의 다리를 올리고 큰 구경의 도관으로 수액요법을 하면서 epinephrine을 정맥으로 투여한다. 기관지연축에 대해서 salbutamol 또는 aminophylline 으로 치료한다. 환자 상태가 안정화 되면 항히스타민제와 hydrocortisone을 정맥으로 투여해야 한다. 아나필락시스 이후에는 섬유소용해가 초래된다는 사실이 입증되어 있기에, 수술이 계속 진행되어야 하는 상황이라면 수술에 따른 출혈을 더욱 조장하게 되므로 tranexamic acid와 같은 항섬유소용 해제가 고려될 수 있다.

임상적인 아나필락시스 진단 후 시행될 수 있는 검사로서, 히스타민은 반감기가 짧아서 아나필락시스 발생 후 30분 이내에 측정되어야 하고 평가하기가 어려워 일반적으로 사용되지 않는다. 트립신분해효소 (tryptase)를 아나필락시스 발생 즉시 측정했을 때와 발생 후 1-2시간 후, 그리고 24시간이 지난 후를 비교하여 수치에 기복이 있으면 비만세포탈과립(mast cell degranulation)과 임상적인 아나필락시스의 진단을 확정시켜줄 수 있다. 하지만 임상적으로 아나필락시스가 확실하거나 이 후 검사에서도 원인 약물 반응이 확인된 경우에서조차, 이상반응 당시에 트립신분해효소의 증가가 나타나지 않는 경우가 있다. 혈청 트립신분해효소는 쇼크나 저혈압이 발생하지 않는다면 일반적으로 증가하지 않고[8], 또한 아나필락시스 시에 트립신분해효소는 증가하지 않았지만 히스타민만 증가한 경우도 보고되었다[9]. 이를 설명하기 위해서 증상 발생 당시에 비만세포보다 호염기구탈과립이 우세하게 발생했기 때문이라는 가설을 바탕으로 호염기구 특이 물질에 대한 연구가 있다[10].

마취 중에 아나필락시스가 발생했을 때에는 임상적 진단을 뒷받침하는 목적 이외에도 향후에 마취가 필요할 때에 사용할 대체 약물을 선택하기 위해서 아나필락시스의 원인 물질을 규명하는 것이 중요하다. 생체 외 검사로서 항원 특이 IgE 항체 검사와 호염기구 검사가 있는데, 이들은 편의성은 좋지만 검사 민감도가 매우 낮아서 상용화되지 않고 있다. 민감도가 높은 피부검사는, 이상반응 발생에 의해 비만세포가 고갈됨에 따른 검사상의 위음성을 방지하기 위해서 4-6주 이후에 시행하는 것이 권고된다. 의심되는 물질이 피부단자검사(skin prick test)에서 음성으로 나온 경우 피내검사(intradermal test)를 시행하는데, 피내검사는 피부단자검사보다 민감도는 높지만 특이도가 낮고 위양성율이 높아서 임상증상과의 연관성도 낮다. 피부검사 양성 반응의 해석은 해당 알레르기항원에 대해서 특이 IgE 항체를 보유하고 있다는 것을 의미한다. 즉, 무증상 감작군(asymptomatic sensitizer)에 해당할 수도 있음을 알아야 한다. 약물유발검사는 약물 과민반응을 진단하는 표준으로 평가되고 있는데 위중한 전신 부작용이 유발될 수 있기 때문에 검사 시에 특별한 주의가 필요하다. 마취와 관련해서는 특히 국소마취제, 아편제제, NSAIDs를 평가하는 데 유용하다.

본 증례의 경우 propofol, cisatracurium, sufentanil을 투여하고 5분 이내에 급격히 발생된 전신 홍반, 기관지연축 및 저혈압의 양상은 마취유도약물에 의한 아나필락시스라는 단서를 제공한다. 본 경우는 아나필락시스의 임상적 진단 기준에 부합하였고 이에 따라 epinephrine, hydrocortisone, 항히스타민제가 적절히 투여되었으며 비교적 타당한 치료가 이루어졌다. 증상 발생 당시의 트립신분해효소 수치와 이후 기저 수치를 잴 수 있었다면 아나필락시스의 임상적 진단을 공고히 뒷받침해줄 수 있었을 것이다. 이 환자는 수술 1주일 전에 propofol, midazolam을 사용한 수면내시경 검사를 무사히 받은 바가 있다. 이를 볼 때 아나필락시스 원인 물질로서 우선적으로 의심되는 것은 cisatracurium과 sufentanil이다.

근이완제는 마취에 사용되는 약제 중에서 가장 주요한 아나필락시스 유발 물질이다. 비탈분극성

근이완제는 aminosteroid 계열(rocuronium, vecuronium)과 benzylisoquinoline 계열(atracurium, mivacurium, cisatracurium)로 구분된다. Benzylisoquinoline 계열에 감작된 환자의 경우는 aminosteroid 계열에 교차반응이 있는 경우가 적기 때문에 대체약물로 고려될 수 있다. 하지만 두 계열간에서 교차반응이 나타나는 경우도 많다. 근이완제는 면역관계 기전뿐만 아니라 직접적으로 비만세포에 작용하여 히스타민을 방출하게 함으로써 아나필락시스를 일으킬 수도 있다[7]. Cisatracurium은 새로이 개발된 근이완제로서 다른 근이완제에서 흔히 나타나는 직접적 히스타민 분비를 유발하지 않는다는 장점이 있다. 근이완제에 관련된 아나필락시스에 대한 대규모 후향적 연구에서도 근이완제 중 cisatracurium이 가장 낮은 교차반응성을 가진다고 보고되었고, 근이완제 중에서 가장 흔히 아나필락시스를 일으키는 rocuronium에 알레르기가 있는 환자에서 차선택으로 가장 안전하게 선택할 수 있는 약제가 cisatracurium이다. Cisatracurium에 의한 아나필락시스는 국외 및 국내에서 매우 드물게 보고되고 있다[11,12]. 그런데 근이완제 간의 교차반응이 흔하기 때문에 피부 단자검사에서도 근이완제에 양성반응이 나온 경우에는 모든 종류의 근이완제를 쓰지 않아야 한다고 권고하기도 한다[7]. 그리고 근이완제의 사용이 꼭 필요한 경우에는 피부단자검사와 피내검사 모두에서 음성인 약제만을 사용하라고 권고되었다. 하지만 cisatracurium의 경우 피부검사에서도 음성이 나왔지만 아나필락시스가 발생된 보고가 있다[12]. Cisatracurium에 알레르기가 있는 경우, 그 환자는 어떤 근이완제에도 완전히 안전하다고 볼 수 없지만, 근이완제의 사용이 반드시 필요한 경우에는 대체 약물에 대한 피부검사가 선행되어야 한다. 한편, 아편유사제에 의한 아나필락시스가 매우 드물게 보고되고 있지만[13] sufentanil에 의한 경우는 아직까지 발표된 바가 없다. 만약 이 증례의 원인 물질에 sufentanil이 포함된다면 최초의 보고가 될 것이다. 아쉽게도 본 증례의 환자는 아나필락시스에서 무사히 회복하여 퇴원한 후에 더 이상 추적이 되지 못하였다.

국소마취제는 전신마취 중에 흔히 사용되는

약제로서 아나필락시스 유발은 드물다. 국소마취제는 benzoic ester 그룹(procaine, tetracaine 등)과 amide 그룹(bupivacaine, lidocaine 등)으로 나누어지며 두 그룹간의 교차반응도 적다. 국소마취제에는 피부검사에서 위양성 또는 위음성으로 나타나는 경우가 많아서, 약물유발검사가 가장 적당하다. 흡입마취제의 의한 아나필락시스는 보고된 예가 없으며, 본 증례의 경우는 러시아인인데 인종이 영향을 미친다고 알려진 바는 없다[14].

아나필락시스에서 흔히 감별진단을 해야 하는 것은 혈관미주신경실신(vasovagal syncope)으로 저혈압, 서맥, 창백, 오심, 구토, 발한 등이 나타나지만 감별되는 증상으로 두드러기, 소양증, 혈관부종, 빈맥, 기관지연축은 보이지 않는다. 위중한 천식발작, 이물질 기도흡인, 폐색전증 등은 아나필락시스와 같은 호흡기 증상을 보이지만 감별되는 증상으로 두드러기, 소양증, 혈관부종 등이 나타나지 않는다.

본 증례의 환자가 다음 수술을 받기 위해서는, 반드시 피부검사 또는 약물유발검사를 통해서 원인 물질을 규명해야 하고 또한 안전하게 대체 가능한 약제를 결정해야 한다. 가장 의심되는 약제는 cisatracurium과 sufentanil이지만, 마취 유도에 사용되었던 모든 약제와 병실에서 투여된 마취 전 처치약제와 항생제 역시 확인해야 할 대상이다. 마취와 관련된 아나필락시스의 주된 원인이 근이완제, 항생제, 라텍스로 일컬어지는 것을 볼 때에도[7] 아나필락시스 발생 15분 전에 병실에서 투여된 항생제가 원인일 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 피부검사는 권고에 따라 4-6주 후에 시행되어야 하고 감작된 물질에 의해 검사 중에 발생할 수 있는 부작용을 주의해야 한다.

근이완제의 사용은 진정과 최면을 제공하는 마취약제의 사용 요구량을 줄여서 과량의 마취약제로 인한 부작용을 감소시키고 근이완에 의해 수술 시야의 확보가 용이해진다. 하지만 만약 이 환자가 모든 근이완제에 교차반응을 나타낸다면 근이완제를 사용하지 않는 마취방법을 선택해야 한다. 고용량의 아편유사제를 이용한 전정맥마취가 고려될 수 있고, 다른 방법으로 아편유사제와 흡입마취제의 병용투여로 적절한 마취 유도를 도모할 수 있다. 이

환자가 sufentanil에 감작된 양성결과를 보였다면 대체 약물로 fentanyl, morphine, remifentanyl 등을 검사하여 사용 가능한 아편유사제로 마취와 수술 후 진통에 사용할 수 있다. 하지만 피부검사를 통해 대체 약물을 선정하더라도 알레르기 발생 가능성을 완전히 배제할 수 없고, 아나필락시스를 겪은 병력은 향후 알레르기 발생 위험요소로 평가된다. 향후의 수술 준비 시에는 스테로이드와 항히스타민제를 수술 전에 예방적으로 투여하는 것이 안전도를 높이며 주의 깊은 모니터링이 필요하다[15].

요약하면, 아나필락시스 상황에서 가장 중요한 것은 증상 발생 시에 알레르기 반응일 수 있음을 의심하여 신속하게 인지하는 것이다. 이에 따른 호흡관리와 혈액학관리가 즉각적으로 뒤따라야 하며 일시적으로만 증가된 트립신분해효소 수치를 확인하는 것이 임상적 진단을 뒷받침해 준다. epinephrine과 스테로이드를 투여하고 기관지확장제, 항히스타민제의 사용을 고려한다. 향후의 수술과 안전한 마취를 위해서 원인 물질과 이에 대한 대체 약물을 결정하는 것이 중요하고 피부검사와 약물유발검사를 기반으로 마취 계획을 세우도록 해야 하겠다.

Conflict of Interest

The authors report no conflict of interest in this work.

참 고 문 헌

1. Fasting S, Gisvold SE. Serious intraoperative problems-a five-year review of 83,844 anesthetics. *Can J Anaesth* 2002;**49**:545-53.
2. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;**19**:240-62.
3. Levy JH, Adkinson NF, Jr. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg* 2008;**106**:392-403.

4. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology* 2009;**111**:1141-50.
5. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:832-6.
6. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, *et al.* Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:391-7.
7. Harper NJ, Dixon T, Dugue P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, *et al.* Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009;**64**:199-211.
8. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, *et al.* Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:S2-24.
9. Brown SG, Blackman KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas* 2004;**16**:120-4.
10. Agis H, Krauth MT, Bohm A, Mosberger I, Mullauer L, Simonitsch-Klupp I, *et al.* Identification of basogranulin (BB1) as a novel immunohistochemical marker of basophils in normal bone marrow and patients with myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2006;**125**:273-81.
11. Yoon Y, Lee B, Seo HS, Bang J, Ha SI, Song JG. Anaphylactic reactions after cisatracurium administration in two patients - a report of two cases. *Korean J Anesthesiol* 2013;**65**:147-50.
12. Fraser BA, Smart JA. Anaphylaxis to cisatracurium following negative skin testing. *Anaesth Intensive Care* 2005;**33**:816-9.
13. Dewachter P, Lefebvre D, Kalaboka S, Bloch-Morot E. An anaphylactic reaction to transdermal delivered fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;**53**:1092-3.
14. Brown SGA, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF, Middleton E, editors. *Middleton's allergy: principles and practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. p. 1237-57.
15. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, *et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:477-80.