

CASE REPORT

Rocuronium에 의한 유발로 의심되는 두드러기 및 기관지 경련증상이 없는 심한 아나필락시스

김아주, 전해림

순천향대학교 천안병원 마취통증의학과

Severe Anaphylaxis without Key Signs Such as Urticaria and Bronchospasm Suspected to Be Induced by Rocuronium

A Joo Kim, Hea Rim Chun

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Perioperative hypersensitivity reaction have been reported to have a variable degree of the incidence from differ countries and to be 1/353-18,600 approximately and its mortality has been reported to be 4%-4.76% in the United States and Japan, respectively. A 65-year-old male patient with hypertension, rheumatoid arthritis, and history of amoxicillin allergy was scheduled for laparoscopic radical prostatectomy due to prostate cancer. Lidocaine, propofol, and rocuronium were administered sequentially to induce general anesthesia. Twenty minutes after the rocuronium administration, severe hypotension and tachycardia developed. But key signs of hypersensitivity such as urticaria and bronchospasm were not appeared. The operation was canceled and we evaluated the cause of severe hypotension and could confirm hypersensitivity for rocuronium with intradermal test after 4 weeks.

Keywords: Anaphylaxis; Intradermal tests; Rocuronium; Urticaria

서론

수술 중 과민반응(perioperative hypersensitivity reaction)은 마취 중 사용하는 여러 약물들에 의해 발생할 수 있으며, 흔하지는 않으나 치명적인 결과를 초래할 수 있어서 마취과 의사는 가능한 약물에 대한 이해, 정확한 진단과 치료법을 숙지하고 있어야 한다. 수술 중 사용하는 약물에 의한 과민반응은 신경근이완제, 특히 스테로이드형 신경근이완제인 rocuronium bromide에 의해 가장 흔하게 발생한다고 보고되고 있다. 그 외에도 베타락탐 계열의 항생제와 라텍스, 피부소독제인 chlorhexidine 등에 의해서도 발생하는 것으로 알려져 있다[1].

약물 과민반응에 대한 가장 흔한 임상증상으로는 두드러기나 혈관부종이 있고, 호흡곤란, 두통과 어지러움, 오심 및 구토와 설사

등을 호소할 수 있으며, 심각한 증상으로는 저혈압과 빈맥 또는 서맥 등이 발생할 수 있다[2]. 그러나 전신마취 시에는 두통이나 호흡곤란 등을 환자가 호소할 수 없으므로 두드러기나 기관지 연축 시 최대 흡기압(peak inspiratory pressure)의 상승, 저혈압과 빈맥 등의 증상으로 약물 과민반응을 의심할 수 있다. 저자들은 rocuronium bromide를 투여한 20분 후 두드러기나 기관지 연축 등의 증상 없이 저혈압과 빈맥만이 동반된 아나필락시스(anaphylaxis)를 경험하였기에 이에 대해 보고하고자 한다.

증례

키 173 cm, 몸무게 78 kg인 65세 남자 환자가 전립선 암 진단으로 복강경하 근치전립선절제술을 시행받기 위해 내원하였다. 환자는

Correspondence to: Hea Rim Chun
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea
Tel: +82-41-570-2829, Fax: +82-41-573-3559, E-mail: blau00@schmc.ac.kr
Received: May 31, 2019 / Accepted after revision: Jun. 11, 2019

© 2019 Soonchunhyang Medical Research Institute
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

고혈압으로 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor blocker)인 olmesartan medoxomil을 복용 중이었고, 류마티스 관절염으로 methylprednisolone 3 mg을 복용 중이었으며, amoxicillin 투여 후 두드러기, 발진, 가려움이 발생한 알레르기 과거력이 있었다.

전신마취를 하기 위하여 환자에게 마취 전 처치로 수술실 도착 30분 전에 glycopyrrolate 0.2 mg을 근주하였고, 수술 중 저혈압을 예방하기 위하여 수술 당일 아침 olmesartan medoxomil의 복용을 중단하였다. 수술실 도착 후 심전도, 심박수, 비침습적 혈압, 맥박 산소포화도를 감시하였으며, 마취 유도 직전 활력징후는 혈압 165/72 mm Hg, 심박수 66회/분, 맥박 산소포화도 98%였다. 마취 유도를 위하여 lidocaine 40 mg 투약 후 1% propofol 160 mg (2 mg/kg)을 정주하였다. 환자의 의식소실을 확인 후 Sevoflurane 3 vol%와 O₂ 6 L/min을 투여하면서 rocuronium bromide (Hanlim Pharm Co. Ltd., Yongin, Korea) 50 mg (0.6 mg/kg)을 서서히 정주하였다. Rocuronium 정주 약 3분 후 비위관 삽입과 기관 내 삽관을 시행하였으며, 1 minimum alveolar concentration의 sevoflurane과 FiO₂ 0.5로 O₂와 air를 투여하며 마취를 유지하였다. 이후 침습적 동맥압 감시를 위하여 왼쪽 요골동맥에 modified Allen's test를 한 후 동맥관을 삽입하였으며, 동맥관 삽입 직후 측정된 침습적 동맥압은 135/62 mm Hg, 심박수 76회/분이었다. 이후 대량 출혈이 예상되는 수술이었으므로 우측 내경정맥에 중심정맥관을 삽입하기 위하여 2% chlorhexidine으로 피부소독을 실시한 후 중심정맥 삽관술을 시행하였으며, 중심정맥관 고정을 위하여, 2% chlorhexidine으로 주변 피부를 한 번 더 소독한 후 멸균 투명필름 드레싱(3M Tegaderm)을 사용하여 고정하였다.

Rocuronium 투여 20분 후 피부소독을 완료한 직후 맥박수가 110회/분으로 상승하면서 침습적 동맥압의 수축기혈압이 74 mm Hg로 측정되어 phenylephrine 100 µg과 ephedrine 5 mg을 투여하였으나 효과가 없었다. 이후 phenylephrine 200 µg을 두 차례 더 투여하였으나 효과가 없었으며, 이때 비침습적 혈압은 58/31 mm Hg, 침습적 동맥혈압은 35/22 mm Hg, 맥박수는 80회/분으로 측정되어 epinephrine 0.1 mg을 2차례 투여하였다. 그러나 epinephrine에 반응하지 않고 침습적 동맥압과 거의 일직선으로 관찰되는 심정지가 발생하여 3분 정도의 심폐소생술을 실시 후 자발순환이 회복되었다. 이때 피부에 두드러기나 발진 등은 관찰되지 않았으며, 인공 호흡기에서 측정된 최대 흡기압은 17-20 cmH₂O 정도로 기관지 연축 등의 증상은 나타나지 않았다. 이후 epinephrine 0.3 mg 투여 후에도 비침습적 혈압 72/41 mm Hg, 맥박수 91회/분으로 측정되어 dopamine 200 mg을 생리식염수에 희석하여 10 µg/kg/min의 속도로 투여하기 시작하였다. 수술 중단을 결정한 후 sugammadex 150 mg(약 2 mg/kg)을 투여하여 rocuronium의 효과를 역전시킨 후 환자의 일회 호흡량이 충분히 회복되고, 의식이 회복된 것을 확

인하고 발관을 시행한 후 중환자실로 이송하였다. 수술 당일 저녁 생체징후는 정상적으로 회복되었으며, 환자는 다음날 일반 병실로 이송되었다.

수술 중 발생한 저혈압의 원인으로 methylprednisolone 복용 중단에 의한 부신기능저하증(adrenal insufficiency)을 의심하여 수술 당일 중환자실에서 시행한 ACTH stimulation test는 정상으로 확인되었으며, 수술 중 저혈압 시 시행한 경식도 심초음파, 수술 후 경흉부 심초음파에서도 특이소견은 발견되지 않았다. 중환자실 입실 후 시행한 혈액검사에서는 림프구 증가소견 외에는 특이소견은 관찰되지 않았다.

3일 후 중심정맥 삽관을 위해 소독을 한 목 부위에 홍반, 반점, 구진이 발생하였으며, 알레르기성 접촉 피부염(allergic contact dermatitis) 진단하에 methylprednisolone 용량 증량 후 증상이 호전되었다. 환자가 항생제에 알레르기를 보인 과거력이 있었던 것과 중심정맥 삽관 부위의 알레르기성 접촉 피부염을 보인 점을 고려하여 환자의 수술 중 저혈압은 수술 중 과민반응에 의한 것으로 추정되었다. 원인 감별을 위하여 30일 후 순천향대학교 천안병원 호흡기 알레르기내과에서 알레르기 원인검사를 시행하였다. 본 환자에서 수술 중 과민반응을 일으켰다고 의심되는 약물은 propofol, rocuronium, latex였으며, 본원에서 사용되는 다른 비탈분극성 근이완제인 cisatracurium과 succinylcholine에 대한 검사도 시행하였다. Latex에 대한 mast cell immunoglobulin E (IgE)검사는 정상이었으며 propofol, rocuronium, cisatracurium, succinylcholine에 대한 피부단자검사(skin prick test)에서도 특이소견은 없었다. 하지만 추가로 실시한 피내 반응검사(intradermal test)에서 1:200으로 희석된 rocuronium에는 음성 반응을 보였지만 1:10으로 희석된 rocuronium에서 양성 반응을 보여 환자는 마취유도를 위해 투여한 rocuronium에 의한 약물 과민반응으로 심한 저혈압이 발생한 것으로 추정되었다. 또한 환자는 1:100으로 희석된 cisatracurium에 대해 양성 반응을 보여 benzyloisoquinoline 계열의 비탈분극성 근이완제인 cisatracurium에 대해서도 알레르기 반응이 있는 것으로 진단되었다.

이 증례는 임상시험이 아니므로 윤리적 승인이 필요하지 않았으며, 이 보고서의 출판을 위해 환자로부터 서면동의(informed consent)를 얻었다.

고찰

수술 중 과민반응은 대략 1/353-18,600 정도의 다양한 유병률로 발생한다고 알려져 있으며, 발생이 흔하지는 않으나 발생되면 치명적인 결과를 초래하여 미국과 일본에서의 수술 중 과민반응에 의한 사망률은 대략 4%-4.76% 정도로 보고되고 있다[1].

약물에 의한 과민반응은 크게 면역반응에 의한 것과 위알레르

기(pseudoallergy)에 의한 반응으로 나눌 수 있다. 면역반응에 의한 것은 발생시간이나 양상, 기전에 의해 4가지 타입으로 분류되며, type I 반응은 specific IgE와 mast cell, basophil을 매개로 하여 투여 수분에서 한 시간 이내에 급성으로 나타나며, 수술 중 사용되는 항생제, 비탈분극성 근이완제에 의한 과민반응의 기전으로 알려져 있다. Type IV 반응의 경우 대개 3-4일 뒤에 발생하며, T-cell을 매개로 하여 알레르기성 접촉성 피부염(allergic contact dermatitis)의 증상을 일으킨다[3]. 위알레르기는 비면역성 과민반응이라고 불리며, 그 증상이 면역반응에 의한 과민반응과 유사한 것으로 알려져 있으며, Mas-related G-protein coupled receptor member X2 수용체가 IgE가 관여하지 않고, 직접 mast cell을 자극하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다[4]. 이를 유발하는 약물로는 vancomycin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs와 비탈분극성 근이완제가 있다.

본 증례에서 과민반응을 유발한 약물로 추정되는 rocuronium과 같은 비탈분극성 근이완제의 경우 면역성, 비면역성 과민반응이 모두 일어날 수 있으며, 비면역성의 경우 피부 단자검사와 같은 면역반응검사에서는 음성을 나타낼 수 있는 것으로 알려졌다. 본 환자는 피부 단자검사는 음성을 나타냈으나, 피내 반응검사서 1:10으로 희석된 rocuronium에 양성 반응을 보여 수술 중 나타난 과민반응이 rocuronium에 의한 반응이었을 것으로 추정된다.

최근 수술 중 중심정맥관 삽관을 위한 소독제로 2% chlorhexidine과 도뇨관 삽입 시 소독 및 윤활을 위해 0.25% chlorhexidine gluconate를 포함한 윤활제(Instillagel)를 사용하는 경우가 증가하면서 chlorhexidine에 대한 과민반응이 보고되고 있으며 과민반응이 있는 환자에서 반복 노출될 경우 치명적인 아나필락시스가 발생한 증례들이 보고되었다[5,6]. 본 환자의 수술 중 심한 저혈압을 동반한 과민반응은 chlorhexidine 사용 직후 발생하였으므로 chlorhexidine 역시 원인약물일 가능성이 있다고 여겨진다. 또한 chlorhexidine을 사용하였던 피부의 알레르기 접촉 피부염이 발생한 것 역시 이와 연관이 있다고 추정된다. 그러나 본 증례에서는 chlorhexidine에 대한 피부반응검사는 이뤄지지 않아 그 연관성이 증명되지는 못하였기에 추후 chlorhexidine의 재사용 전에 이에 관한 검사가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

아나필락시스 반응의 임상양상은 대개 약물투여 수분 내에서 최대 한 시간 내에 발생하며, 두드러기와 혈관부종이 환자의 90%에서 나타날 정도로 가장 흔한 증상으로 알려져 있으나, 항히스타민제를 복용하고 있는 경우처럼 특별한 상황에서는 두드러기나 발진 등의 피부증상이 나타나지 않을 수 있다고 보고되고 있다[2]. 그 외 호흡곤란과 기관지 연축이 60%, 어지러움과 실신이 29%의 환자에서 나타나며, 20%의 환자에서 저혈압이 나타나고, 빈맥 또는 서맥이 나타날 수 있다고 알려져 있다[2]. 본 증례의 경우 약물투여 후 중환자실로 퇴실하기까지 두드러기나 발진 같은 피부증상은 전혀

없었고, 호기말 이산화탄소 분압의 감소나 산소포화도의 감소와 같이 기관지 연축이 의심될 만한 증상도 없었으며, rocuronium 투여 20분 후에 약간의 빈맥이 먼저 발생한 후 심한 저혈압이 발생하여 초기에 약물 과민반응에 의한 저혈압을 의심하기 어려웠다. 본 환자에서 피부증상과 호흡곤란 등의 전형적인 증상이 발생하지 않은 것은 류마티스 관절염의 치료를 위해 anti-inflammatory drug인 methylprednisolone을 장기간 복용하고 있었기 때문일 것으로 추정된다. 본 증례에서는 전형적인 증상의 부재로 인해 증상 발현 30분에서 6시간 이내에 시행되어야 하는 약물 과민반응 진단에 민감도와 특이도가 높은 검사인 혈장 히스타민과 트립타제, rocuronium 특이 IgE에 대한 혈액검사를 시행하지 못하였다[7].

아나필락시스에 대한 치료는 저혈압 치료를 위한 혈관 내 용적의 보충, 저산소증 등의 교정과 원인물질 투여 중단이 추가 된다. 100% 산소와 수액, epinephrine을 투여하고 지연반응을 억제하기 위하여 hydrocortisone을 투여하는 등 신속한 치료가 환자의 예후에 매우 중요한 것으로 알려져 있다[8]. 또한 마취 중 발생하는 아나필락시스를 예방하기 위해 가장 중요한 것은 일어날 수 있는 모든 약제를 피하는 것으로 알레르기 기왕력이 있는 고위험군 환자에서는 의심되는 약물에 대해 사용 전에 과민반응에 대한 검사를 시행하여야 한다[9]. 본 증례의 환자에서는 amoxicillin에 알레르기 기왕력이 있었으나, 수술 전 다른 약물에 관한 과민반응에 관한 검사가 시행되지 않았다. 시행이 되었다면 가능성이 있는 약물을 조기에 알아내어 증례와 같은 수술 중 과민반응을 피할 수 있었을 것으로 생각된다.

저자들은 스테로이드 제제를 장기간 사용한 환자에서 과민반응의 전형적인 증상 없이 심한 저혈압과 빈맥의 비특이적인 증상만을 나타낸 수술 중 아나필락시스 의심 증례를 경험하여 보고하는 바이다. 이런 고위험 환자의 경우에는 과민반응을 유발할 수 있는 약물에 대한 인지 및 예방, 신속하고 적절한 치료에 관한 임상지침이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, Rose M, Sabato V, Takazawa T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2019;123:e16-e28.
2. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-54.
3. Torres MJ, Salas M, Ariza A, Fernandez TD. Understanding the mechanisms in accelerated drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:308-14.
4. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed patho-mechanism: IgE-mediated, pharmacological adverse reaction or "innate hypersensitivity"? *Int J Mol Sci* 2017;18:E1223.
5. Krautheim AB, Jermann TH, Bircher AJ. Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2004;50:113-6.

6. Totty J, Forsyth J, Mekako A, Chetter I. Life-threatening intraoperative anaphylaxis as a result of chlorhexidine present in Instillagel. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr-2017-221443.
7. Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative anaphylaxis: diagnosis, evaluation, and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:321-34.
8. Zilberstein J, McCurdy MT, Winters ME. Anaphylaxis. *J Emerg Med* 2014;47:182-7.
9. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442-53.