



Prader-Willi 증후군 환자에서 sugammadex를 사용한 신경근차단 역전 - 증례 보고 -

성태윤 · 강태훈 · 조춘규 · 권희욱 · 강포순 · 지영석

건양대학교 의과대학 마취통증의학과

Experience with reversal of a neuromuscular block with sugammadex in a child with Prader-Willi syndrome - A case report -

Tae-Yun Sung, Taehoon Kang, Choon-kyu Cho, Hee Uk Kwon, Po-Soon Kang, and Young Seok Jee

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Received April 7, 2017
Revised 1st, May 19, 2017
2nd, June 9, 2017
Accepted June 16, 2017

Corresponding author

Young Seok Jee, M.D., Ph.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Konyang University College of Medicine, 158, Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea
Tel: 82-42-600-9319
Fax: 82-42-600-9398
E-mail: jisaac@naver.com

We treated a 4-year-old patient with a genetic disorder, Prader-Willi syndrome, that was accompanied by pulmonary hypertension due to upper airway obstruction. Prader-Willi syndrome is a complex genetic condition characterized by hypotonia, feeding difficulties, poor growth, and delayed development. Hypotonia was the main concern in the anesthetic management of this patient, including the choice of a neuromuscular blocking agent. We report successful induction of anesthesia in this patient with sevoflurane inhalation, remifentanyl infusion, and a non-depolarizing muscle relaxant, rocuronium, while following up the status of the neuromuscular block by train-of-four monitoring and reversing the neuromuscular block with sugammadex.

Key Words: Hypotonia, Prader-Willi syndrome, Pulmonary hypertension, Remifentanyl, Rocuronium, Sugammadex.

Prader-Willi 증후군은 1956년 Prader, Labhard, Willi에 의해 처음 발표된 유전질환으로 15번 염색체의 이상이 주된 원인으로 밝혀져 있고, 유아기에 근긴장저하, 과식증, 비만이 나타나며 이후 정신지체, 뇌전증, 당뇨 등이 나타나게 된다[1].

마취 시 고려해야 할 문제들은 근긴장저하로 인한 잔류 신경근차단 및 흡인성폐렴 가능성, 비만, 척추측만증, 소하악증 등으로 인한 기도관리 어려움과 뇌하수체 기능저하로 인한 체온조절의 어려움 등이 있다.

저자들은 상기도폐쇄로 인해 발생한 폐동맥고혈압이 동반된 4세 Prader-Willi 증후군 환자에게 sevoflurane과 remifentanyl을 이용한 전신마취를 경험하였고, 이와 더불어 신경근차단제로 투여한 rocuronium 작용을 역전시키기 위하여 sugammadex 사용을 경험하였기에 이를 보고하고 문헌고찰을 하고자 한다.

증 례

Prader-Willi 증후군을 진단받은 4세 남아가 지속적인 수면무호흡증으로 이비인후과에서 아데노이드절제술, 편도절제술, 비갑개성형술이 예정되었다. 내원 2일 전부터 상기도 감염 증상과 함께 호흡곤란이 심해져 소아청소년과로 입원하였다. 입원 시 촬영한 흉부 방사선사진과 흉부 전산화 단층촬영에서 폐렴소견을 보였으며, 우측 심방과 심실이 비대해져 있었다. 경흉부 심장초음파검사상 폐동맥 고혈압과 함께 8-9 mm의 심방중격결손이 확인되었다. 우심부전으로 인한 울혈로 간염이 나타나 혈액검사상 아스파라진산 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST)와 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)가 각각 3,092 IU/L, 2,801 IU/L로 상승해 있었다. 환자는 중환자실에서 2일간 폐렴에 대한 치료로 cefotaxime과 clindamycin을 투여받았고, 심부전에 의한 전신부종과 폐삼출물을 해결하기 위해 furosemide와 spironolactone을 투여받았다. 폐동맥고혈압과 우심부전의 증상을 호전시키기 위해 sildenafil과 bosentan, milrinone도 투여되었다. 소아 심장전문의를 폐동맥고혈압을 일으킨 근본 원인이 상기도 폐쇄라고 진단하였고, 이비인후과에 수술을 의뢰하였다. 이비인후과에서는 환자의 전신상태와 혈액검사상 이상수치 교정 후 수술을 진행하기로 하였다. 환자는 2일간 중환자실에서 치료 후 증상이 호전되어 일반병실로 옮겨졌고, 입원 8일째 AST 44 IU/L, ALT 392 IU/L로 감소되었다. 수술은 4일 뒤인 입원 12일째로 결정되었다.

수술 전 방문에서 환자는 특이증상을 호소하지 않았으며, 경미한 근긴장도저하와 정신지체를 보였다. 키 111.5 cm, 몸무게 29 kg으로 발육지연은 보이지 않았고, 안면부에 전반적으로 지방이 축적되어 있음을 육안으로 확인할 수 있었다. 폐렴은 수술 7일 전 촬영한 흉부 방사선 사진에서 호전되어 있었다.

수술실 입실 후 첫 측정 혈압은 수축기 116 mmHg, 이완기 91 mmHg였고, 심박수 95회, 호흡수 20회, 고막체온은 37.1°C였다. 당화혈색소 수치 5.9%이어서 마취 전에 특별히 혈당측정을 시행하지 않았다. 마취 유도 전 이중분광지수(bispectral index, BIS)값은 95였다. 마취유도는 thiopental 150 mg으로 시행되었다. Thiopental 정주 후, Calibration mode 2 (CAL-2mode)를 이용하여 신경근차단 깊이 측정을 위한 근가속도 측정기(acceleromyograph: TOF-Watch SX®, Organon, Ireland)의 자동보정(automatic calibration)을 시행하였다. 자동보정 시행 후, 사연속사격비(train-of-four ratio, TOFR) 109%임을 확인하고, rocuronium 5 mg을 투여하였으며 TOFR 54%가 나온 것을 확인한 뒤 5 mg을 추가 투여하자 TOFR 0으로 측정되었다. 내경 4.5 mm의 기관이 있는 튜브로 기관내 삽관을 어렵지 않게 시행하였다. 삽관 후 후두부종을 예방하기 위

해 dexamethasone 3 mg을 정주하였다. 마취 유지는 O₂ 1.5 L/min-air 1.5 L/min-sevoflurane 1-2 vol%로 시행했으며 BIS 값을 55-60으로 유지하였다. 흡입마취제의 사용량을 줄이기 위해 remifentanyl을 0.05-0.15 µg/kg/min으로 지속정주 하였다. 15분 간격으로 TOFR을 측정해 25%를 초과할 때 rocuronium 3 mg과 2 mg을 각각 추가로 투여하였다. 수술은 55분간 진행되었고 총 1시간 25분의 마취시간 동안 총 15 mg의 rocuronium이 사용되었다.

수술 시작 직전 측정된 혈당값은 91 mg/dl였고 추가적인 측정은 시행하지 않았다. 수술 중 혈압은 수축기 88-125 mmHg, 이완기 60-96 mmHg로 유지되었다. 호기말 이산화탄소분압은 35-38 mmHg로 유지되었고 심박수도 106-120회/분으로 유지되었으며 심전도상 부정맥 소견은 나타나지 않았다. 산소포화도는 98-100%로 유지되었다. 수술 중 체온은 직장을 통해 측정하였고 36.9°C에서 점차 하락하여 마취 종료 시 36.5°C였다. 수술 종료 후 sevoflurane과 remifentanyl 사용을 중단하였고 TOFR 66%임을 확인한 뒤 sugammadex 60 mg을 투여하였다. Sugammadex 투여 1분 뒤 TOFR가 104%로 상승하였으나 BIS 값 75이었고 자발호흡은 나타나지 않았다. 수술 종료 8분 뒤 환자 의식이 회복되며 자발 호흡이 돌아왔고, BIS 값 92 확인되어 발관하였다. 발관 뒤 생체징후가 안정적임을 확인하고 중환자실로 환자를 이송하였다. 수술 2일 후 환자는 특이 합병증 없이 퇴원하였다.

고 찰

Prader-Willi 증후군은 15번 염색체의 문제로 발생하는데 약 75%에서 장완(q11에서 q13)의 미세결손이 발견되고 약 24%에서 모성 이염색체성 유전이 나타난다[1]. 약 1/30,000의 빈도로 발생하며, 성별이나 인종에 따른 차이는 보이지 않는다[2]. 병의 진행과정에 따라 1기와 2기 또는 영아기와 아동기로 나뉘는데 1기에는 발육지연, 중심성 근긴장저하(central hypotonia)가 나타난다[3]. 근긴장저하의 원인은 명확하지 않고, 근생점이나 근전도 등의 검사에서 정상소견을 보이는 것이 특징이다[4]. 특히 근긴장저하로 인하여 수유곤란, 기침반사저하 등이 나타나며 잦은 상기도 감염의 발생원인이 된다. 상기도감염은 Prader-Willi 증후군 환자에서 가장 높은 사망률의 원인이 되고 있으며, 음식물에 의한 기도폐쇄도 하나의 원인으로 지목된다[5]. 대략 2-5세 경에 2기로 접어들면 근긴장저하는 비교적 호전되지만 비만, 생식샘저하증(hypogonadism), 정신지체 등이 문제가 된다[6]. 이외에 잠복고환과 척추측만증, 수면무호흡증 등으로 수술을 받는 경우가 있고, 당뇨와 체온조절장애, 경련 등의 증상이 나타날 수 있다.

Prader-Willi 증후군 환자는 뇌하수체 기능저하가 대부

분의 증상발현의 원인이 된다. 황체형성호르몬분비호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)의 감소로 성호르몬이 감소하고 잠복고환과 성기크기의 감소와 지연초경이 나타난다. 뇌실결핵(paraventricular nucleus)의 기능이상으로 포만감이 저하되고 과도한 식욕이 발생해 과식하게 되며, 신체활동의 감소로 쉽게 비만이 생긴다. 비만의 경우 환자의 정신지체가 심할수록 더 심해지게 된다. 성장호르몬방출호르몬(GHRH)의 저하가 발육지연의 원인이 되는데 이로 인하여 성장호르몬제 투여를 받는 환아들이 있다[7]. 체온조절장애도 뇌하수체기능저하증이 원인이 되어 나타나지만 정확한 기전은 밝혀진 바가 없다[8]. Yamashita 등[4]은 Prader-Willi 증후군 환자에게서 수술 전후로 38-40°C에 이르는 고열이 나타난 사례를 보고하였고, 국내에서는 Kang 등[9]이 수술 도중 환자가 39°C 이상의 고열이 나타난 사례를 보고하였다. 본 증례의 환아는 36.4-37.1°C의 정상범위에서 체온이 조절되었다.

본 증례의 마취관리에 있어서 가장 주의할 점은 Prader-Willi 증후군으로 인한 근긴장저하로 신경근차단제의 사용에 있어서 주의가 필요하다는 것과 수면무호흡증이 원인이 되어 발생한 폐동맥고혈압과 심부전이 동반되어 있다는 것이다. 환아는 2세 경 타병원에서 잠복고환으로 수술 후 마취에서 깨어나기까지 1시간 이상이 걸렸던 과거력이 있었고 국내보고에 의하면 Cho 등[10]이 Prader-Willi 증후군 환자에게 succinylcholine을 사용하여 마취를 시행하였는데 호흡회복 시간이 일반적인 succinylcholine의 작용시간보다 2배 이상 지속되었다. 따라서, 빠른 회복을 위하여 rocuronium과 함께 신경근차단 역전에 sugammadex를 사용하는 것이 적절하다고 판단하였다. 하지만 대부분의 신경근질환은 비탈분극성 신경근 차단제의 감수성 증가와 신경근차단의 잔류를 유발한다[11]. 따라서, 본 환아의 기관내 삽관을 위한 rocuronium 투여량을 5 mg 투여 후 TOFR를 확인 후 다시 5 mg 투여하였다. 통상적으로 rocuronium 기관내 삽관용량은 0.6-1.2 mg/kg로 본 환아의 경우, 17.4-38.8 mg에 해당하지만, TOFR 감시하여 소량(5 mg)씩 나누어 투여함으로써 통상적인 기관내 삽관용량 보다 적은 용량의 rocuronium으로 안전하고 성공적으로 기관내 삽관을 시행할 수 있었다. 또한, 신경근차단 역전 시, 소아에서 sugammadex의 사용은 안전성, 유효성 확립을 위한 연구가 부족하며, 아직 국내 승인을 받지 않았지만, 해외 연구에서 sugammadex에 의한 신경근차단 역전은 신경근차단제의 잔존효과가 나타나는 빈도가 적고, 근육병증 환아에게 사용할 경우에도 효과적인 신경근차단 역전을 보였다[12]. 하지만, 투여된 sugammadex의 양이 신경근차단 깊이에 비해 불충분할 경우 잔류 신경근차단 또는 신경근차단재현(recurarization)이 발생할 수 있으므로 TOFR 측정 후 충분한 양의 sugammadex를 투여하였다. 성인환자를 대상으로 한 이전 연구에서 TOFR 0.5일 때 투여한 sugammadex 0.22 mg/kg

는 평균 2분 정도 후에 TOFR를 0.9 이상 회복시켰다[13]. 하지만 이 연구의 경우 소아를 대상으로 진행된 연구 결과가 아닌 점, 소아를 대상으로 본 환아와 같이 얇은 신경근차단상태(TOFR 0.66)일 때 안전한 적정 sugammadex 용량 가이드라인이 없는 점, 그리고 sugammadexm 유효성은 용량의존적으로 나타난다는 점, 무엇보다도, 본 환아의 경우 잔류 신경근차단이나 신경근차단 재현의 위험성이 있는 중심성 근긴장 저하가 있는 점을 고려하여 2 mg/kg에 해당하는 용량의 sugammadex를 투여하였다. 신경근차단 역전 후에도 기관내 삽관 튜브의 발관 전에 반드시 TOFR이 0.9 이상이며 자발호흡이 회복되었음을 확인하여야 한다. Prader-Willi 증후군 환자는 수술기 호흡기 관련 부작용(perioperative respiratory adverse events, PRAE)의 위험도도 높는데, 위험인자로는 비만이나 척추측만증, 소하악증 등으로 삽관 시도가 여러 번 이루어 질 수 있다는 것과, 미국마취과학회 신체등급 분류 2점 이상이라는 점을 들 수 있으며, 본 증례의 환아는 최근 폐렴으로 항생제 치료를 받았고, 기도 주변부 수술, 정맥마취제를 통한 마취유도 등의 위험인자가 해당되므로 더더욱 수술기 호흡기 관련 부작용의 발생가능성이 높아 sugammadex를 통한 확실한 신경근차단역전이 필요하였다[14]. 다른 증례를 살펴보면 마취유도에 succinylcholine을 사용하였고, 유지 시 atracurium을 사용하였다[10]. 그러나 atracurium은 경련유발 가능성이 있으므로 사용하기에 부적절하다고 생각되었다. Prader-Willi 증후군 환자는 경련 과거력을 가진 경우가 있고 본 환아도 경련 과거력이 있었다. 따라서 마취유도 시 ketamine을 제외하였고, 폐혈관 저항을 낮추어줄 수 있는 thiopental sodium으로 마취를 유도하였다. 폐동맥고혈압의 악화를 막기 위하여 아산화질소는 사용하지 않았으며, 마찬가지로 고농도의 흡입마취제는 용량의존적으로 폐동맥 혈압뿐만 아니라 심박출량 감소 및 전신저혈압으로 인한 혈액학적 불안정을 초래할 수 있으므로 BIS 감시하에 적절한 진정을 유지하는 저농도 sevoflurane (0.6-0.9 최소폐포농도)과 함께 교감신경활성 증가로 인한 폐혈관저항증가를 방지하기 위해 remifentanyl을 0.05-0.15 µg/kg/min 정주하였다. 고탄산혈증도 폐동맥고혈압을 악화시킬 수 있으므로 호기말이산화탄소분압을 34-38 mmHg로 조절하였다[15].

당뇨가 있는 경우 수술 중 저혈당증 또는 고혈당증이 문제가 될 수 있지만, 본 환아는 당뇨가 없었으며, 담당 소아청소년과 주치의의 의견상 혈당조절에 문제가 없는 상태였다. 수술시작 직전 측정된 혈당치는 91 mg/dl였다. 수술 중 서맥, 좌측편위(left axis deviation), 우각차단(right bundle branch block) 같은 이상 심전도 소견이 나타난 증례보고가 있으나 본 증례의 환아는 수술 중 심전도상 이상소견이 발견되지 않았다[5].

Prader-Willi 증후군 환자는 비만, 소하악증, 치아우식증, 척추측만증 등이 어려운 기도관리의 원인이 된다. 삽관 시 발생하

는 교감신경의 활성화가 폐동맥 고혈압 소견을 악화시킬 수 있기 때문에 remifentanyl 20 µg을 투여한 뒤 삽관을 시행하였다 [15]. 본 환자의 경우 소하악증이 심하지 않아 내경 4.5 mm의 기낭이 있는 기관내 튜브로 특별한 문제없이 부드럽게 삽관이 이루어졌다.

수술 중 특이소견으로 환자의 편도 기저부에서 동맥이 주변 지방조직과 함께 노출되어 있어 집도의가 주변 조직을 봉합하여 노출부위를 덮어주었다. 따라서, 수술시간이 예상보다 지연되었으나 특별한 문제는 발생하지 않았다.

결론적으로 Prader-Willi 증후군 환자는 잠복고환, 치아이상, 척추측만증, 수면무호흡증의 교정을 위하여 수술이 필요한 경우가 있다. 이때 마취통증의학과 의사는 근긴장저하로 인하여 신경근차단제의 사용에 있어서 주의가 필요하다. 아직 소아에서 sugammadex 사용 안전성에 대한 국내 연구결과가 부족하지만 해외선진국의 연구결과를 바탕으로 판단하면 신경근차단제로 rocuronium을 사용한 뒤 수술 중 TOFR를 측정하여 수술 종료 시 sugammadex를 이용하면 충분한 신경근차단 역전을 시킬 수 있었다. 이는 Prader-Willi 증후군 환자의 마취 회복 및 환자 안전을 위한 좋은 방안이 될 것이다.

REFERENCES

1. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981; 304: 325-9.
2. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* 2001; 38: 792-8.
3. Donaldson MD, Chu CE, Cooke A, Wilson A, Greene SA, Stephenson JB. The Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 70: 58-63.
4. Yamashita M, Koishi K, Yamaya R, Tsubo T, Matsuki A, Oyama T. Anaesthetic considerations in the Prader-Willi syndrome: report of four cases. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 179-84.
5. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 881-7.
6. Donaldson MD, Chu CE, Cooke A, Wilson A, Greene SA, Stephenson JB. The Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 70: 58-63.
7. Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423: 50-4.
8. Ince E, Ciftçi E, Tekin M, Kendirli T, Tutar E, Dalgıç N, et al. Characteristics of hyperthermia and its complications in patients with Prader Willi syndrome. *Pediatr Int* 2005; 47: 550-3.
9. Kang K, Park SE, Cho YW, Kim CH, Park SH. Prader-Willi Syndrome: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2004; 46: 751-4.
10. Cho EC, Jee SE, Jang Y, Park SS, Kim JT, Song HK. Prader-Willi Syndrome: a case report. *Korean J Anesthesiol* 1999; 36: 1091-4.
11. Romero A, Joshi GP. Neuromuscular disease and anesthesia. *Muscle Nerve* 2013; 48: 451-60.
12. Tobias JD. Current evidence for the use of sugammadex in children. *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 118-25.
13. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010; 113: 1054-60.
14. Choi SR, Ko BJ, Chung CJ, Gwak M, Kim G, Kim HS, et al. Risk factors for perioperative respiratory adverse events in pediatric anesthesia; multicenter study. *Anesth Pain Med* 2012; 7: 80-6.
15. Friesen RH, Williams GD. Anesthetic management of children with pulmonary arterial hypertension. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 208-16.