

경막외 Droperidol 투여로 발생한 Neuroleptic Malignant Syndrome

- 1 예 보고 -

가톨릭대학 의학부 마취과학교실

안 명 자 · 서 재 현 · 김 성 년

= Abstract =

Neuroleptic Malignant Syndrome after Epidural Administration of Droperidol

Myung Ja Ahn, M.D., Jae Hyun Suh, M.D. and Sung Nyeun Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

The neuroleptic malignant syndrome (NMS) is an uncommon but dangerous complication of treatment with neuroleptic drugs.

This syndrome is characterized by autonomic dysfunction, extrapyramidal dysfunction, and hyperthermia. NMS seems more frequent with parenteral neuroleptic use.

We report a patient in whom suspicious NMS was developed in the ward after epidural administration of 2.5mg of droperidol with morphine for postoperative pain control.

Extrapyramidal symptoms and autonomic dysfunction were treated with diazepam, but temperature was spontaneously decreased after 16 hours and 40 minute after receiving epidural droperidol.

서 론

수술후 통증치료를 위해 사용되는 경막외 morphine은 오심, 구토, 소양증, 뇨저류등 부작용을 일으킬 수 있다는 것은 널리 알려져 있다. Stenseth(1985) 등은 수술후 경막외 morphine 투여로 환자의 약 40% 가 슬후 오심 및 구토를 경험하였다고 보고하였다¹⁾.

Butyrophenone 계열의 droperidol 은 비경구로 투여하였을때 dopamine 수용체 길항제로서 진통효과를 나타내며²⁾ 화학요법으로 발생하는 오심, 구토에 대한 억제효과 또한 매우 높다고 하였다³⁾. Droperidol은 α -agonist 및 dopamine 길항작용이 척수나 그 상부 이상에 작용해서 진통효과를 나타낼수 있다고 하며⁴⁾ 경막외 morphine의 진통작용을 강화시키면서 그 부작용인 오심, 구토, 소양증등 발현빈도를 감소시킨다고

하였다⁵⁾.

그러나 droperidol은 과도한 진정작용 및 가역적 Parkinsonoid syndrome 외에는 국소적이나 전신적 부작용은 없다고 하였다⁶⁾. 저자들은 경막외 morphine의 작용에 대한 droperidol의 효과를 관찰하는 도중 droperidol의 전신적 부작용으로 Neuroleptic Malignant Syndrome(NMS)이 의심되는 환자를 경험 하였기에 이에 보고하는 바이다.

증 례

환자는 체중 47 kg, 38세의 비교적 건강한 여자 환자로써 자궁근종 진단하에 자궁적출술을 받기 위해 입원하였다. 과거력상 24년전 원인 확실치 않는 성대마비로 현재까지 사성(hoarseness)이 있었으며 3년전 부터 요통으로 물리치료를 가끔 받고 있다는 것 외에

는 특이사항이 없었다. 가족력상 특이한 소견은 없었다.

이학적 검사 소견에서 활력증상은, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡수 20회/분이었고 체온은 36.5°C였다. 흉부 X-선, 심전도는 정상이었다고 검사실 소견은 정상범위였다. 환자는 마취전 투약은 생략하였다. 마취는 술후 통증조절을 겸하기 위하여 지속적 경막외 마취를 실시하였다. 환자를 측와위에서 18G Tuohy 바늘을 요추 1~2번째에 저항소실법을 이용하여 경막외강에 삽입하고 척수액이나 출혈 유무를 확인한 후 경막외 카테터를 두부쪽으로 약 3cm 삽입한 후 1:200,000 epinephrine 이 함유된 2% lidocaine 20 ml 와 0.5% bupivacaine 7 ml 를 투여하여 감각소실 부위가 T₄ 높이를 유지하였다.

마취전 활력 증상은 110/70-80-18-36.5°C였던 것이 국소마취제 투입한 후에는 105/60-80-18-36.5°C를 유지하였다. 수술 종료 약 30분 전에 경막외 카테터를 통하여 희석된 morphine 3mg 과 보존제가 들어있지 않은 droperidol 2.5 mg 을 투여하였으나 수술종료후까지 약간의 진정작용을 제외하고는 특별한 활력증상 변화나 부작용을 관찰할 수 없었다. Droperidol 투여한 1시간 25분 후 회복실에서 병실로 올라 가기전까지는 활력증상은 120/80-70-20-36.5°C로 계속 큰 변화가 없었고 부작용도 관찰할 수 없었으나 droperidol 투여한 2시간 20분 후에 140/85-115-15-37.5°C 로 체온 상승과 빈맥 및 소양증, 극심한 tremor, 정신적 불안정, 심한 발한을 호소하였으며 20분후 자연소실되었다. 그러나 40분 후 즉 droperidol 투여 3시간 20분 후에 다시 환자는 심한 발한, 약간의 근강직을 동반한 극심한 경련, restless를 호소하였고 135/80-120-15-37.8°C 로 체온 상승 및 빈맥을 관찰 할수 있었다. 이때에 환자는 통증을 호소하지 않았으며 다른 약제의 투약도 전혀 없었다.

재차 증상이 생긴 2시간 20분 후의 환자 활력증상은 140/85-120-15-38°C로서 지속적 체온 상승, 빈맥, 발한 등 자율신경계 이상 및 추체의 회로 증상으로서 restless 와 극심한 tremor 가 지속되어 droperidol 에 의한 부작용이 의심되었다. Valium 4 mg과 avil 20 mg 을 정주 한결과 20분 후부터 tremor, 발한, restless와 소양증은 소실되었지만 활력증상은 130/80-115-15-38.3°C로 체온은 약간 더 상승 하였고 빈

맥은 지속되었다. Droperidol 투여 후 16시간 40분 즉 수술 다음날 2:00 AM 에 환자는 특별한 치료없이 110/75-80-20-36.8°C로 활력증상이 정상화 되었으며 다른 증상은 전혀 없었으며 통증은 호소하지 않았다. 환자는 수술후 1주일에 아무런 후유증이 없이 양호한 상태로 퇴원하였다.

고 찰

수술후 오심이나 구토를 예방 또는 치료하기 위하여 droperidol을 정맥이나 근육 주사로 투여하여 좋은 효과를 볼수 있으나 보통 성인에서 2.5 mg, 소아에서는 0.1 mg을 정주 했을때 부작용이 나타날 수 있지만 성인에서 0.6 mg정도를 투여하더라도 추체의 회로 부작용이 나타날수 있다고 하였다⁷⁾. 증상으로는 혀, 얼굴, 경부, 배부 근육의 경련(spasm)을 일으키는 급성실조증(acute dystonia, 이는 발한, 빈맥, 혈관 확장)과 운동완서 (bradykinesia), 경직, tremor 등의 Parkinsonism, motor restlessness로 정의 되는 정좌 불능(akathisia)이 나올수 있는데 이러한 증상은 수분에서 12시간 이상에서도 발현 할수 있으며 diphenhydramine 이나 diazepam 투여로 restless와 불안(anxiety)은 치료될 수 있다고 하였다. 이는 특히 외래 환자 마취시 오심, 구토 예방목적으로 사용시에도 이러한 증상이 나타날 수 있으므로 매우 주의를 요한다고 한다⁸⁾.

1968년 Dealy와 Denikar⁹⁾는 neuroleptic drug 치료는 후유증으로 고열, 의식변화, 강직, 실조증, 운동이상증(diskinesia)과 극심한 빈맥, 혈압의 변화, 부정맥 심한 발한 호흡곤란, 뇨실금과 같은 자율신경계 이상을 초래하는 증후군을 neuroleptic malignant syndrome(NMS) 이라고 정의 하였다. 이와같이 NMS는 neuroleptic 투여후에 자율신경계이상, 추체의 회로 이상과 고열을 동반한 증후군을 말한다. NMS의 원인은 확실치 않으나 dopamine의 저활성이 병리와 연관된다는 보고도 있다⁹⁾. NMS와 관계되는 약물은 haloperidol, piperazine, chlorpromazine, phenothiazine, thiothixene, lithium, carbonate, mexazolam, prometaxine, zotepine, chocapramine등을 경구, 근육주사나 정맥주사시 일어날 수 있다고 보고되고 있으며 노출된 환자중에서 약 1.4%에서 일어날 수 있고

이러한 증상은 약물에 노출된 후 수시간에서 수 개월 후에도 나타날 수 있다고 하였다¹⁰⁾. 진단으로서 Levenson(1985)⁹⁾은 체온이 38°C 이상 상승하고 추체의 회로 증상이 나타나며 자율신경계 이상으로서 분당 100회 이상의 빈맥이나 발한, 의식의 변화가 있으며 혈중 creatine 이 1000 u/l 이상이면 NMS이라고 진단할수 있다고 하였다. 그의 검사실 소견상 Leukocytosis, rhabdomyolysis 등을 관찰 할수 있다고 하였다. 경과는 자연적으로 치유되는 경우는 있지만 드물며 흥분된 정신상태는 benzodiazepine 투여로서도 좋아질 수가 있다고 하였다¹¹⁾. 치료로서는 NMS의 적절하고 빠른 진단과 neuroleptics의 투여중단 및 보조 요법을 시행하여야 한다고 하였다. 약물 치료로서 dantrolene, bromocriptine, amantadine, anticholinergic drug 를 투여할 수 있으며 ECT¹²⁾ 를 시행하여도 긴장상태(catatonic state)에는 효과가 있다고 하였다. 사망률은 약 20%정도¹³⁾라고 하였으며 2차적으로 울수 있고 후유증은 rhabdomyolysis, 급성신부전, 폐전색증, 폐렴 같은 호흡부전, 혼수, 부정맥, 쇼크 등으로 빠질수 있다고 하였다¹⁴⁾.

본중례에서는 경막외로 투여한 morphine의 부작용을 억제할 목적으로 droperidol 2.5 mg을 경막외 투여후 3시간 20분 부터 증상이 출현하여 38.3°C 정도의 고열과 120회/분 이상의 빈맥, 심한 발한 등 자율신경계 이상 그리고 추체의 회로 이상으로서 극심한 restless, tremor 와 약간의 강직을 동반한 여러 증상이 복합적으로 출현하여 NMS가 의심되었다. 추체의 회로 증상 및 자율신경 증상은 diazepam 및 항히스타민 제에 의해 치료 되었고 고열 및 빈맥은 16시간 40분 후에 자연소실 되었다. 그러나 좀더 정확한 진단을 위해서도 실험실 검사상 백혈구 또는 creatine 농도를 측정 하였더라면 더욱 정확한 진단이 가능 하였으리라 믿지만 소급적으로 NMS 이 의심 되었기 때문에 시행할수 없었다. Droperidol 의 투여로 인한 독성은 저혈압, 빈맥이나 추체의 회로 증상, 오한(shivering), 환각 등이 나타날수 있으며 이는 적절한 대증 요법이나 보조요법으로 저환기, 무호흡, 저혈압 등을 치료해야 한다고 하며 이러한 증상이 하나 또는 몇개가 복합적으로 출현할수도 있지만¹⁵⁾ 이러한 부작용이 자율신경계, 추체의 회로 이상 및 체온상승 등 증상이 복합적으로 발생하였을때를 NMS로 정의 한 만큼 본 중례는

NMS이 매우 의심이 가는 환자라고 사료된다. Droperidol을 비경구 투여의 하나인 경막외 투여로 전신적 부작용이 아직까지 보고 된적이 없지만 본 중례와 같이 NMS과 같은 치명적인 부작용을 유발한 가능성이 있으므로 통증치료의 목적으로 morphine과 동시 투여시 환자의 철저한 감시 및 적절한 치료가 요한다고 사료된다.

결 론

38세의 전자궁 적출술이 예정된 여자 환자에서 lidocaine과 bupivacaine으로 지속적 경막외 마취를 시행한 후 수술종료전 morphine 3mg 과 droperidol 2.5 mg 을 경막외 카테터를 통해 주입후 자율신경계 기능 이상, 고열, 추체의회로 기능 출현등 neuroleptic malignant syndrome 이 의심되는 증상이 발생하였으나 diazepam 등을 투여하여 후유증이 없이 치료 되었기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Stenseth R, Sellevald O, Breivik H: Epidural morphine for postoperative pain: experience with 1085 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 29: 148-56, 1985
- 2) Patton CM, Moon MR, Dannemiller FJ: The prophylactic antiemetic effect of droperidol. *Anesth Analg* 53: 361-3, 1974
- 3) Miner WD, Sanger GJ: Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism. *Br J pharmacol* 88: 497-9, 1986
- 4) Yaksh TL: pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 22: 845-58, 1985
- 5) Naji P, Farschtchian M, Wilder-Smith OH, et al: Epidural droperidol and morphine for postoperative pain. *Anesth Analg* 70: 583-8, 1990
- 6) Delay J, Deniker P: Drug-induced extrapyramidal syndrome, chap 10, In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Diseases of the basal ganglia. Handbook of clinical neurology, vol 10, Amsterdam: North-Holland, 1968, 248-266*
- 7) Melnick BM: Extrapyramidal reaction to low

- droperidol. Anesthesiology* 69:424-426, 1988
- 8) Levenson JL: *Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry* 142: 1137-1145, 1985
 - 9) Hashimoto F, Sherman CB, Jettely WH: *Neuroleptic malignant syndrome and dopaminergic blockade. Arch Intern Med* 144:629-639, 1984
 - 10) Araki M, Takagi A, Iiguchi I, et al: *Neuroleptic malignant syndrome: Caffeine contracture of single muscle fibers and muscle pathology. Neurology* 38:297, 1988
 - 11) Addonizio G, Susman V L: *ECT as treatment alternative for patients with symptoms of neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry* 48: 102-105, 1987
 - 12) Geiduschek J, Cohen SA, Khan A, et al: *Repeated anesthesia for a patient with neuroleptic malignant syndrome. Anesthesiology* 68: 134-137, 1988
 - 13) Mc Evoy GK: *Psychotherapeutic agent, Drug information published by Board of directors of the American society of Hospital pharmacist. 1989, 28: 16*
 - 14) Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D, et al: *Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia. Anesth Analg* 69:748-51, 1989