

카테콜아민에 의한 심근병증과 울혈성 심부전이 동반된 갈색세포종 환자의 마취경험

— 증례보고 —

*강원대학교 의과대학 마취통증의학교실, 연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

최은미* · 박청훈 · 홍승범 · 나성원 · 오영준

Anesthetic experience of pheochromocytoma resection with catecholamine-induced cardiomyopathy and congestive heart failure

— A case report —

Eun Mi Choi*, Chung Hoon Park, Seung Bum Hong, Sungwon Na, and Young Jun Oh

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Kangwon University College of Medicine, Chuncheon, Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Catecholamine-induced cardiomyopathy associated with pheochromocytoma is a relatively well-recognized but rare entity. We report a case of 15-year old man with a pheochromocytoma and severe heart failure caused by a catecholamine-induced cardiomyopathy. He had symptoms such as fatigue, cold sweating, and dyspnea for 7 months. The chest x-ray showed an enlarged cardiac shadow and pulmonary edema. Echocardiography showed severe decreased left ventricular contractility with multiple thrombi and right ventricular hypokinesia with mild pulmonary hypertension. This report describes our experience of the anesthetic management for the removal of pheochromocytoma with catecholamine-induced cardiomyopathy, which barely responded to high vasopressin and epinephrine. (Korean J Anesthesiol 2009; 56: 601~4)

Key Words: Catecholamine, Catecholamine-induced cardiomyopathy, Pheochromocytoma.

갈색세포종(pheochromocytoma)은 부신수질의 카테콜아민(catecholamine)을 생성하는 chromaffin 세포에서 기원하는 종양으로 주로 norepinephrine을 분비하며 드물게 epinephrine을 분비한다. 증상과 징후는 매우 다양하게 나타날 수 있으며 고혈압, 빈맥, 두통, 발한 증가 등 주로 카테콜아민의 갑작스런 분비에 의한 발작적인 증상이 대표적이다. 비교적 적은 빈도의 심혈관계 증상으로는 급성 심부전이나 심근경색, 협심증, 부정맥, 확장성 심근병증, 심인성 속 등이 보고되고 있다[1]. 카테콜아민에 의한 심근병증이 울혈성 심부전으로 진행된 환자의 경우 수술전의 울혈성 심부전의 안정화와 심근의 기능을 어느 정도 회복시킬 수 있는 내과적 처치가 매우 중요하다[2]. 그러나 본 증례의 경우처럼 종양의

출혈 및 괴사로 인해 응급 수술을 시행 해야 하는 경우 심근의 기능 향상을 위한 충분한 처치가 이루어 지지 않아 수술중의 심인성 속 발생과 수술후의 심근의 기능이 회복되지 못하고 사망한 경우가 있어 이를 보고하는 바이다.

증례

환자는 신장 170 cm, 체중 55.5 kg의 15세된 남자로서 내원 7개월 전부터 발한, 피로, 운동시 숨찬 증상이 있어오다 내원 3일전부터는 쉬는 도중에도 호흡곤란이 발생되어 본원 응급실을 방문하였다. 내원 당시 활력징후는 혈압 125/78 mmHg, 심박수 70-130 beats/min, 체온 36.5°C, 호흡수 20 회/분, 신체 검사상 호흡 곤란과 오른쪽 늑골아래 2-3 cm 정도 간격이 촉지되고 양쪽 폐하부에서 수포음(rale)이 청진되어 양쪽 심부전의 소견을 보였다. 동맥혈 가스 검사상 FiO₂ 0.4에서 pH 7.45, PaO₂ 167.8 mmHg, PaCO₂ 26.9 mmHg, SaO₂ 99.9%, base excess -3.2 mmol/L, Hct 42%, 흉부방사선사진상 심비대와 폐부종의, 심전도상 빈맥(137 beats/min)

Received: November 19, 2008.

Accepted: December 19, 2008.

Corresponding author: Young Jun Oh, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, 134, Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: 82-2-2228-8515, Fax: 82-2-364-2951, E-mail: yjoh@yuhs.ac

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

과 좌심방확대 소견을 보였다. 심초음파상 좌우 심방 및 심실의 두께는 정상(이완기 심실 중격/수축기 심실 중격 두께 8/8 mm)이었으나 좌심방과 좌심실의 확대(좌심실 이완기말/수축기말 직경 58/54 mm) 및 박출 계수(ejection fraction)가 13%로 심실수축력이 현저히 감소되어있는 소견을 보였으며 또한 심실내 많은 혈전이 관찰되었다. 우심실의 경우, 현저한 운동저하(hypokinesia) 및 폐동맥 고혈압(우심실내 압력 42 mmHg) 소견을 보였다. 환자는 중환자실로 입실하였고 24시간 소변의 catecholamine, metanephrine 그리고 vanillyl-mandelic acid의 상승과(Table 1) 복부 CT상 우측의 부신 종양(5 × 4 cm)이 확인되어 갈색세포종으로 진단되었다(Fig. 1). 임상적으로 심부전이 동반된 카테콜아민에 의한 심근병증 진단하에 furosemide 20 mg이 하루 두 번, captopril 25 mg이 하루 3번, doxazosin 1 mg이 하루 한번 경구 투여되기 시작하여 수술 전일까지 지속되었다. 좌심실내의 혈전으로 인한 색전 가능성으로 heparin이 하루 25,000 IU을 정맥내로 투여되었으나 투여 3일 후 혈소판이 내원 당일 $258 \times 10^3/\mu\text{L}$ 에서 $45 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 감소하여 일단 중지하였고 10일 후 다시 투여되기 시작하여 종양의 출혈성 괴사 발생시 투여를 중지하였다. 환자는 내원 10일 후부터 호흡곤란은 다소 호전되었으나 심초음파상 박출계수는 변함없었고 수축기혈압 110-120 mmHg, 심박수 120-130 beats/min 정도 유지되었다. 내원 12일경 환아 갑자기 복부의 통증과 압통 소견 보여 복부 CT 시행하였고 종양의 출혈성 괴사 소견이 보여 갈색 세포종 절제술을 시행하기로 하고 phenoxybenzamine 10 mg을 1회 경구 투여하였다.

환자 수술실 도착 당시 혈압 89/45 mmHg, 심박수 122 beats/min, 비강 캐놀라를 통한 O_2 5 L/min 투여시 동맥혈 산소 포화도 97%를 보였다. 환자 의식은 명료하였으나, 심한 불안감을 호소하였고, 우측 요골 동맥에 20 G 카테터 및 우측 대퇴 정맥에 중심 정맥관이 거치되어 있었다. 환자에게 500 ml의 colloid 용액을 천천히 투여한 후 midazolam 2 mg, sufentanil 50 μg , rocuronium 50 mg을 투여하여 혈압을 주의관찰하며 기관내 삽관을 시행하였다. 삽관 직후 혈압은 99/49 mmHg, 심박수 128 beats/min이었으며 sevoflurane 1-1.5 vol%, remifentanil 0.1-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 신선 가스 유량 산소 1

L/min, 공기 1 L/min로 마취 유지를 하였다. 마취유도 후 심박출량과 폐동맥압 감시를 위해 좌측 쇄골하 정맥에 폐동맥도자(Swan-Ganz CCOmbo CCO/SvO₂[®], Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA)를 삽입하였고, 심근 운동을 지속적으로 관찰하기 위해 경식도 초음파(Sonos 4500, Philips, Andover, Massachusetts, USA)를 거치하였다. 마취유도 후 중심정맥압은 15-16 mmHg, 폐동맥압은 42/32 mmHg, 심박출지수 1.8-2.0 L/min/m², 수축기 혈압 80-90 mmHg, 이완기 혈압 40-50 mmHg였으며 전신혈관저항 1136 dynes · second/m⁵, 폐혈관저항 96 dynes · second/m⁵을 보였다. 이후 milinone (primacor[®]) 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 10여분에 걸쳐 주입한 후 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 속도로 지속 주입하였고 norepinephrine 0.05-0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 혈압을 주의 깊게 관찰하며 투여하였다. 이때 동맥혈 가스 검사상 FiO₂ 0.5에서 pH 7.42, PaO₂ 257.3 mmHg, PaCO₂ 32.3 mmHg, SaO₂ 99.9%, base excess -2.0 mmol/L, Hct 35%였다. 수술은 개복술로 시행되었으며 종양 조작시에 갑작스런 혈압의 상승은 없었다. 하지만 종양 제거 직후 속을 일으킬만한 과도한 출혈 없이 환자의 혈압이 갑자기 40-50/20-30 mmHg로 감소하여, norepinephrine의 투여용량을 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 늘렸으나 혈압은 증가하지 않았다. 이에 vasopressin 4 IU를 수분에 걸쳐 4회 정주하였지만 혈압은 증가하지 않았다. Vasopressin 투여직후 동맥혈 가스 검사 소견은 FiO₂ 0.5에서 pH 7.328, PaO₂ 153.6 mmHg, PaCO₂ 35.4 mmHg, SaO₂ 99.5%, base excess -5.9 mmol/L, Hct 32%였다. 혈압 상승을 위해 epinephrine 1 mg을 투여하자 혈압이 85/58 mmHg까지 상승하였으나 수분 후 다시 혈압이 40-50/20-30 mmHg로 감소하여 epinephrine를 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 지속 투여하면서 수술 종료시까지 1 mg씩 반복 투여하였다.

Table 1. Results of Patient's Urine Test

24 hours urine	Patient value	Normal range
Epinephrine ($\mu\text{g}/\text{day}$)	39.8	0-2
Metanephrine (mg/day)	11.131	0-1.3
Norepinephrine ($\mu\text{g}/\text{day}$)	10,531.0	15-80
VMA (mg/day)	34.11	0-8

VMA: vanillylmandelic acid.



Fig. 1. Abdominal computed tomography (CT) scan shows a 5.8 cm well-encapsulated mass with areas of necrosis in the right adrenal gland area.

수술 종료시 중심 정맥압은 20–21 mmHg, 폐동맥압은 45/34 mmHg, 심박출지수 1.6–1.8 L/min/m²로 감소하였으며 수축기 혈압 70–80 mmHg, 이완기 혈압 40–50 mmHg, 심박수 120 beats/min으로 유지되었고 동맥혈 가스 검사상 FiO₂ 0.5에서 pH 7.378, PaO₂ 239.9 mmHg, PaCO₂ 32.6 mmHg, SaO₂ 99.8%, base excess -4.3 mmol/L, Hct 34%였다. 경식도 초음파상 심박출계수는 14%였다. 마취시간은 2시간 55분, 수술시간은 2시간 10분이었으며 출혈량은 600 ml로 농축적혈구 2 파인트가 투여되었고 이를 제외한 총 수액투여량은 1,200 ml, 소변량은 100 ml였다. Epinephrine은 일회정주와 지속 주입을 통해 총 13 mg 투여되었다.

수술후 중환자실에서 인공호흡기 치료와 더불어 수축기 혈압을 90–100 mmHg로 유지하기 위해 epinephrine이 0.3–10 μg/kg/min로 지속 주입되었다. 심초음파상 심박출계수는 13%로 변화 없었으며 좌심방의 크기가 다소 줄어드는 소견을 보였으나 술후 2일에 폐 부종이 점점 심해지며 수축기 혈압 50 mmHg, 심박수 45 beats/min으로 15분간 심폐소생술 시행하였다. 이후 심장과 폐기능 저하를 도와주기 위해 체외순환막형산화기(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)를 사용하며 평균 동맥압 65 mmHg 유지하기 위해 지속적으로 epinephrine을 10–20 μg/kg/min 또는 0.5–1 mg을 일시 정주하였다. 그러나 술후 4일에 환자의 혈압이 떨어지며 맥박 측지되지 않아 심폐소생술 1시간 이상 시행하였으나 소생하지 못하고 결국 사망하였다.

고 찰

혈중 과도한 양의 카테콜아민이 심장에 미치는 영향에 대해 많은 논의가 있어 왔다. 카테콜아민에 의한 심근병증의 원인은 여러 가지로 설명되고 있는데 카테콜아민에 의해 유발되는 혈관수축으로 심근의 저산소성 손상을 가져올 수 있다[3]. 또한 카테콜아민의 혈중 농도가 높을 경우 심근 세포 형질막(sarcolemmal membrane)의 투과성 변화로 인해 칼슘의 세포내 유입이 증가하고 이것은 세포 괴사의 직접적인 독성으로 작용한다[4,5]. 카테콜아민의 산화물(oxidized product) 역시 심근 세포의 괴사에 작용하는 것으로 알려져 있는데[5], 일단 심근 세포의 괴사가 발생할 경우 이는 비가역적 과정이며 이어서 염증 세포의 출현 및 결국 섬유화가 진행되게 된다. 심장의 살아있는 심근 세포가 줄어들면서 이는 임상적으로 심장의 펌프 기능 감소로 나타나고 진행되어 심부전이 발생된다[6]. 카테콜아민에 의한 심근 병증은 임상적으로 급성과 만성형으로 나눌 수 있다. 급성형은 과도한 카테콜아민의 분비에 의해 폐부종이나 심인성 속, 급성 심부전의 증상을 보이며[7], 만성형의 경우는 확장성 심근병증이나 비후성 심근병증을 보이며 결국 심부전으로 진

행된다[8]. 심부전을 보이는 갈색세포종 환자의 예후는 매우 좋지 않은 것으로 알려져 있으나[3,9], 몇몇 저자들은 카테콜아민에 의한 확장성 심근병증에서 심장의 기능이 회복된 경우를 보고 하고 있다[10,11]. 이에 대해 Imperato-McGinley 등은[11] 심장의 심근 세포가 비가역적인 손상을 입기 전에 심근의 기능 장애가 유발된 상태에서의 심근병증은 내과적 치료와 수술적 종양의 제거로 회복이 가능하다고 보고 하였다. Hicks 등도[10] 확장성 심근병증에서의 심장 기능의 회복 여부는 좌심실의 구조적 손상에 의한 수축능력의 감소 보다는 기능적 손상에 의한 수축능력의 감소일 때 회복이 가능하다고 보고하였다. 즉, 카테콜아민에 의한 광범위한 심근의 세포 괴사가 진행되기 전의 상태에서 적절한 치료를 받은 것이 중요하며 카테콜아민에 의한 심근병증에서 가역성 여부는 심근 세포의 손상 범위와 연관이 있을 것으로 추측해 볼 수 있다.

저자가 경험한 환자의 경우는 혈중 norepinephrine 농도가 높음에도 불구하고 입원 당시 혈압이 거의 정상이거나 오히려 저혈압을 보였다. 또한 입원 도중 종양의 출혈성 괴사가 있을 때나 또는 수술시 종양을 손으로 조작할 때 많은 양의 카테콜아민이 혈중에 분비 되었음에도 불구하고 환자의 혈압 상승이 없었던 것은 그만큼 이전의 심근 세포의 손상이 심했을 거라 여겨지며 이런 상태에서 종양 적출시 혈중의 갑작스런 카테콜아민의 감소는 심인성 속으로 이어졌을 것으로 추측된다. 환자는 오랜 기간 동안 과도한 양의 카테콜아민에 노출되어 심근병증과 심부전이 발생되고 심근 손상이 어느 정도 진행된 상태에서 치료를 시작하였으나 심장 기능이 회복되지 못하였다. 또한 입원 당시와 수술 후에도 폐부종이 지속되어 폐부종이 동반된 경우 높은 사망률을 보인 연구 보고와[3] 일치하였다.

Goswami 등은[2] 카테콜아민에 의한 심근병증이 있는 갈색세포종 환자의 술전 치료의 목표는 울혈성 심부전 상태를 안정화시키고 심장의 기능을 호전시켜 결국 adrenergic blocker의 사용을 가능하게 하는 것이라고 언급하였다. Diuretics와 digoxin의 사용으로 울혈성 심부전의 악화를 막고 metyrosine과 같은 tyrosine hydroxylase inhibitor을 사용하여 혈중의 카테콜아민 수치를 줄이고 동시에 심근의 수축능력을 향상시킬 수 있다[11]. 이러한 치료로 울혈성 심부전이 안정화되면 이후 수술 전에 심장의 기능을 더욱 최적화시키기 위하여 phenoxybenzamine이나 preazosin, beta-blocker를 조심스럽게 투여하고 수술을 진행할 수 있을 것이다[3].

본 환자의 경우는 수술전 내과적 치료를 할 수 있는 충분한 시간을 가지지 못해 심근 기능을 호전시키지 못한 상태에서 응급으로 수술이 진행이 되었고 이는 수술 중에 심인성 속 발생 및 수술 후 폐부종 지속과 심장 기능 회복을 하지 못해 사망하였다. 특히 수술 중 종양 제거 후 혈압 하

강에 대하여 norepinephrine 사용에 효과가 없어 vasopressin을 총 16 IU 투여하였으나 혈압 상승을 기대할 수 없었다. Vasopressin은 혈관 이완성 속 상태에서 카테콜아민과 같은 보편적인 강심제에 반응이 없을 때 전신혈관 저항을 증가 시킴으로써 동맥압을 회복시키자 할 때 많이 이용되어왔다. 실제로 심근병증이 동반된 갈색세포종 환자에서 중앙 적출 직후 혈압 감소시 카테콜아민에 반응없어 vasopressin 사용 후 혈압 상승이 있었던 사례가 보고 되었다[12]. 이는 과도한 혈중 norepinephrine에 의해 내인성 vasopressin의 합성과 방출이 억제되어 중앙 적출 후 혈압 감소에 대해 외부에서 투여한 20 IU vasopressin에 반응한 경우라 할 수 있다. 그러나 갈색세포종 환자중 일부는 혈중 vasopressin의 농도가 높아 이로 인해 혈압을 유지한다는 보고가 있다[13]. 이런 경우 vasopressin 수용체의 하향조절이 이루어져 수술 후 혈압 감소시 외부의 vasopressin 투여에도 혈압 상승의 반응이 없을 수 있다. 본 증례의 경우도 수술전에 혈중 vasopressin의 농도를 측정하지는 않았으나 이런 경우 혈중 농도의 측정이 수술 중, 수술후의 환자치료에 도움이 될 것으로 생각된다. 카테콜아민에 의한 심근병증이 있는 갈색세포종 환자에서 심인성 속이나 심근 경색 등 심기능 악화가 빠르게 진행되는 경우 체외보조술(extracorporeal support system)의 시행을 고려할 수 있다. 체외보조술에는 대동맥내 풍선펌프(intra-aortic balloon pump, IABP) 및 좌심실 보조기(left ventricular assist device, LVAD), ECMO 등이 사용되는데 이중 VAD는 삽입하는데 시간이 걸려 응급으로 적용하는데 무리가 있고 폐부종이 있는 본 환자에서는 폐기능의 호전을 도모하기 위하여 ECMO의 사용이 더 적합할거라 사료된다. Suh 등은[14] 갈색세포종 환자에서 중앙의 출혈성 괴사후 심인성 속 발생시 내과적 약물 치료에 반응이 없자 ECMO를 사용하여 혈액학적 안정을 도모한 사례를 보고하였다. Chao 등도[15] 급성 심근 경색이 첫 증상으로 발현된 갈색세포종 환자에서 ECMO를 사용하여 혈액학적 안정을 이룬 사례를 보고하였다. 본 환자의 경우에도 만약 중앙 제거 후 발생한 속에 대하여 수술실에서 ECMO를 시행하였거나, 또는 수술전에 미리 적용하였다면 좀 더 호전된 예후를 보였을 거라 생각된다.

결론적으로 카테콜아민에 의한 심근병증이 동반된 환자의 치료는 심근의 손상이 심하기 전에 치료를 시작하는 것이 중요하고 이를 위해선 무엇보다도 조기에 진단하는 것이 필요할 것이다. 일단 심부전이 동반된 경우라면 Goswami 등이 언급하였듯이 수술 전에 내과적 처치로 율혈성 심부전의 악화를 막거나, 심기능 악화가 빠르게 진행되는 경우 체외보조술의 시행으로 심근의 기능을 회복한 후 수술로 종양을 제거하는 것이 심장의 기능 회복이나 예후를 위해

바람직한 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Lin PC, Hsu JT, Chung CM, Chang ST. Pheochromocytoma underlying hypertension, stroke, and dilated cardiomyopathy. *Tex Heart Inst* 2007; 34: 244-6.
2. Goswami R, Tandon N, Singh B, Kochupillai N. Adrenal tumour, congestive heart failure and hemiparesis in an 18-year-old male. A clinical-pathological conference. *Int J Cardiol* 1995; 49: 233-8.
3. Sardesai SH, Mourant AJ, Sivathandon Y, Farrow R, Gibbons DO. Pheochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure. *Br Heart J* 1990; 63: 234-7.
4. Bloom S, Davis DL. Calcium as mediator of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Am J Pathol* 1972; 69: 459-70.
5. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 291-306.
6. Fripp RR, Lee JC, Downing SE. Inotropic responsiveness of the heart in catecholamine cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981; 101: 17-21.
7. Schifferdecker B, Kodali D, Hausner E, Aragam J. Adrenergic shock-an overlooked clinical entity? *Cardiol Rev* 2005; 13: 69-72.
8. Huddle KR, Kalliatakis B, Skoularigis J. Pheochromocytoma associated with clinical and echocardiographic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest* 1996; 109: 1394-7.
9. Imperadore F, Azzolini M, Pisciolli F, Pusioli T, Capitanio A, Vergara G. A rare cause of cardiogenic shock: catecholamine cardiomyopathy of pheochromocytoma. *Ital Heart J* 2002; 3: 375-8.
10. Hicks RJ, Wood B, Kalff V, Anderson ST, Kelly MJ. Normalization of left ventricular ejection fraction following resection of pheochromocytoma in a patient with dilated cardiomyopathy. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 413-6.
11. Imperato-McGinley J, Gautier T, Ehlers K, Zullo MA, Goldstein DS, Vaughan ED Jr. Reversibility of catecholamine-induced dilated cardiomyopathy in a child with a pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1987; 316: 793-7.
12. Augoustides JG, Abrams M, Berkowitz D, Fraker D. Vasopressin for hemodynamic rescue in catecholamine-resistant vasoplegic shock after resection of massive pheochromocytoma. *Anesthesiology* 2004; 101: 1022-4.
13. Roth JV. Use of vasopressin and infusion to treat catecholamine-resistant hypotension during pheochromocytoma resection. *Anesthesiology* 2007; 106: 883-4.
14. Suh IW, Lee CW, Kim YH, Hong MK, Lee JW, Kim JJ, et al. Catastrophic catecholamine-induced cardiomyopathy mimicking acute myocardial infarction, rescued by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in pheochromocytoma. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 350-4.
15. Chao A, Yeh YC, Yen TS, Chen YS. Pheochromocytoma crisis-a rare indication for extracorporeal membrane oxygenation. *Anaesthesia* 2008; 63: 86-8.