

악 성형술 중 Epinephrine으로 인한 대사성 산증

- 증례보고 -

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 마취통증의학연구소

남상범 · 심연희 · 박영찬 · 김용범 · 이종석

Epinephrine-induced Metabolic Acidosis during Orthognatic Surgery - A case report -

Sang Beom Nam, M.D., Yon Hee Shim, M.D., Young Chan Park, M.D., Yong Bum Kim, M.D., and Jong Seok Lee, M.D.

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

Epinephrine has a variety of clinical uses one is its use as a topical hemostatic agent on bleeding surfaces, such as in the mouth. We report a temporal association between the administration of topical epinephrine and the development of metabolic acidosis during general anesthesia. A 21 year-old patient, with facial asymmetry, had undergone orthognatic surgery. During the operation, serial blood gas analysis revealed the onset of a metabolic acidosis following the local infiltration (0.036 mg) and topical application of a high dose of epinephrine-Bosmin[®] (1 : 1,000 epinephrine). The metabolic acidosis resolved within 5 hours. (Korean J Anesthesiol 2005; 49: 528~31)

Key Words: epinephrine, metabolic acidosis.

Epinephrine은 수술 중에 국소마취제와 혼합사용함으로써 혈관수축을 유발하여 국소마취제의 전신적 흡수를 줄이고, 작용시간을 연장할 뿐 아니라 수술 부위의 출혈을 줄이기 위해 사용되고 있다. 그러나 epinephrine 사용으로 인한 부작용 또한 많은 보고가 되고 있다. Wanamaker 등은¹⁾ 심한 고혈압, 심실빈맥, 폐부종, 심정지가 발생한 예를 보고했고, Mazocca 등은²⁾ 슬관절 내시경시 epinephrine이 함유된 세척액으로 인해 발생한 폐부종의 증례를 보고했다. 또한 수술 전 심폐기능이 정상인 소아 환자에서 편도선 절제수술시 국소 지혈 목적으로 epinephrine을 사용한 후 심실성 조기수축과 경한 급성 폐부종이 발생한 예도 보고된 바 있다.³⁾ Epinephrine의 심폐기능에 대한 부작용 이외에 Totaro 등은⁴⁾ 심폐우회술(cardiopulmonary bypass)후 epinephrine에 의해 발생한 유산증(lactic acidosis)을 보고하였고, Caruso 등은⁵⁾ 비인슐린 의존성 당뇨병 환자에 있어 epinephrine 주입에 의해 발생한 유산증과 인슐린 저항성(insulin resistance)에 대해 보

고하였다.

또한 수술 중 대사성산증을 일으키는 원인은 다양하다. 알칼리의 소실에 의한 경우는 설사와 장루 등에 의한 위장관 소실과 신장을 통한 소실이 있고, 수소이온의 배설장애에 의한 경우는 신부전이나 저알도스테론증, 그리고 원위세관 신증을 들 수가 있다. 이들은 모두 음이온차가 정상을 보이게 된다. 음이온차가 증가하는 경우는 산의 생성이 증가하거나 산의 부하가 증가한 경우로 유산증, 당뇨병성 케톤산증, 말기 신부전, methanol이나 ethanol 등에 의한 중독, 근괴사 등이 원인으로 여겨진다. 이 중 유산증은 epinephrine의 과다 사용에 의해 유발될 수 있어, 복합적인 원인으로 발생하는 대사성산증 중 하나의 중요한 원인이 되었을 것이라 여겨진다.

저자들은 미국 마취과학회 신체분류등급 1급의 남자 환자에서 악 성형술(orthognatic surgery)시 지혈 목적으로 epinephrine을 과다사용한 후 발생한 대사성산증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

논문접수일 : 2005년 5월 3일

책임저자 : 이종석, 서울시 강남구 도곡동 146-92

영동세브란스병원 마취통증의학과

우편번호: 135-270

Tel: 02-2019-3524, Fax: 02-3463-0940

E-mail: jonglee@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

체중 68 kg, 신장 184 cm의 21세 남자환자가 안면 비대칭 증을 주소로 악 성형술을 받기위해 입원하였다. 과거력상

특이 병력 없었으며 흉부방사선사진, 심전도검사, 검사실 검사도 모두 정상 소견이었다.

마취전투약으로 glycopyrrolate 0.2 mg, midazolam 2.0 mg 을 마취유도 45분 전에 정주하였다. 수술실 입실 후 산소포화도측정기, 심전도, 비침습적 자동혈압 측정기를 부착하였다. 수술전 수축기 혈압은 100 mmHg, 이완기 혈압은 50 mmHg, 산소포화도 99% 그리고 심전도에서 특이소견이 없었다. 마취유도는 propofol 1.5 mg/kg, rocuronium bromide 0.7 mg/kg, fentanyl 100µg을 정주한 후에 내경 7.0 mm RAE튜브를 오른쪽 비강을 통해 기관내 거치하였고 유도 저혈압 마취를 위한 혈역학적 감시를 위해 왼쪽 요골동맥에 카테터를 거치하였다. 삽관 후 수술 시작 전 FiO₂ 0.5에서 시행한 동맥혈 검사에서 PH 7.39, PaO₂ 258 mmHg, PCO₂ 38 mmHg, HCO₃⁻ 23 mM/L, BE (base excess) -1.7 mM/L로 정상 범위 소견을 보였다.

마취 유지는 O₂ 1 L/min, N₂O 1 L/min, desflurane 4~6 vol%로 하였으며, 일회호흡량 600 ml 와 호흡수 12 beat/min 으로 조절호흡을 시행하였다. 또한 유도저혈압 마취를 위해 nicardipine 0.6µg/kg/min를 지속 주입하였으며 수술 중 수축기 혈압을 90 mmHg 이상으로 유지하였다.

수술 시작 직후 구강외과 의사가 수술 부위의 출혈을 줄일 목적으로 1 : 100,000 epinephrine이 혼합된 2% lidocaine 5.4 ml를 피하 주사하였다. 수술 시작 2시간 후 출혈이 800 ml 이상 되어 구강외과 의사가 Bosmin[®] (1 : 1,000 epinephrine) 원액을 묻힌 거즈로 출혈 부위를 압박했으며, 이는 평소보

다 출혈이 과다 발생하였다고 여겨져 1 : 100,000 epinephrine 이 혼합된 2% lidocaine 1.8 ml를 추가하여 총 4회 피하주사 (epinephrine 0.036 mg)하고 Bosmin[®] 원액을 묻힌 거즈를 혈관이 노출된 수술 부위에 1시간 30분에 걸쳐 수차례 압박했다.

이후 FiO₂ 0.5에서 시행한 동맥혈 검사에서 pH 7.20, PaO₂ 228 mmHg, PCO₂ 36 mmHg, HCO₃⁻ 14.1 mM/L, BE -13 mM/L 으로 대사성 산증의 양상을 보였으며 K⁺ 치는 3.2 mEq/L로 정상 범위였다. 저자들은 저혈압에 의한 산증이 악화되는 것을 방지하기 위해 nicardipine 지속 주입을 중단하였다. 그리고 대사성 산증교정을 위하여 NaHCO₃ 30 mEq 정주한 후 동맥혈가스 검사를 시행하여 결과를 추적하였다. 이후 FiO₂ 0.5에서 시행한 동맥혈 검사에서 pH 7.17, PaO₂ 241 mmHg, PCO₂ 34 mmHg, HCO₃⁻ 12.4 mM/L, BE -15.0 mM/L, glucose 274 mg/dl 소견으로 과혈당증을 동반한 대사성 산증이 지속되었다. 동맥혈가스분석 결과에 따라 NaHCO₃ 를 추가로 투여하면서 인슐린(Humalog[®])으로 혈당을 조절하였다. 수술 종료 시점까지 수액은 5,300 ml, 자가수혈은 2 U 을 투여하였고, 출혈량은 2,000 ml, 소변량은 1,110 ml이었다. 이후 수술종료와 함께 시행한 동맥혈 검사에서 대사성 산증이 지속되어 발관을 하지 못한 상태로 중환자실로 환자를 이송하여 인공호흡기로 호흡보조를 시작하였다. 동맥혈 검사의 시간대별 결과는 Table 1과 같다.

수술 후 1일째, 수액요법 및 보존적 치료 후 FiO₂ 0.3에서 시행한 동맥혈 검사에서 pH 7.35, PaO₂ 163 mmHg, PCO₂

Table 1. Arterial Blood Gas Analysis and Hemodynamic Data during Operation and Post-operation

	OR								ICU				
	10 : 45	13 : 30	14 : 10	14 : 45	15 : 15	16 : 00	16 : 30	16 : 45	17 : 00	17 : 45	18 : 00	19 : 00	08 : 50
pH	7.39	7.2	7.19	7.15	7.17	7.23	7.19	7.24	7.31	7.35	7.35	7.39	7.47
PaCO ₂ (mmHg)	38	36	36	36	34	31	41	41	35	38	37	37	43
PaO ₂ (mmHg)	258	228	241	239	241	247	224	288	209	206	163	161	96
BE (mM/L)	-2	-13	-14	-15	-15	-13	-12	-9	-8	-3	-5	-2	+8
HCO ₃ ⁻ (mM/L)	23	14.1	13.8	12.5	12.4	13	15.7	17.6	17.6	21.9	20.6	22.4	31.5
O ₂ sat (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99	99	99	98
Hb (g/dl)	11.5	10.9	10.9	11.8	11.2	10.2	10.9	11.2					
Hct (%)	37	35	35	38	36	33	35	36					
Na ⁺ (mEq/L)	140	139	140	140	139	141	141	142	143	148	144	142	140
K ⁺ (mEq/L)	3.8	3.2	3.2	3.3	3.8	3.7	3.9	3.7	3.9	4	3.9	4	3.7
Ca ²⁺ (mg/dl)	4.36	4.17	4.37	4.25	4.2	4.17	4.41	4.21					
Glucose (mg/dl)					274	238	201	168					
MBP (mmHg)	65	62	70	68	75	62	85	74	78	82	72	75	80
HR (beats/min)	86	92	105	105	101	101	102	102	95	84	86	85	74

OR: operating room, ICU: intensive care unit, BE: base excess, Hb: hemoglobin, Hct: hematocrit, MBP: mean blood pressue, HR: heart rate.

37 mmHg, BE -4.7 mM/L, HCO₃⁻ 20.6 mM/L로 정상조건 보이고 그 외 특별한 문제없어서 발관하였으며 수술 후 2 일째에 동맥혈 검사에서 정상 소견 보이고 특별한 합병증 없이 일반 병실로 이송되었다.

고 찰

수술시 근육이나 피하조직 등과 같은 연조직에서의 출혈은 일반적으로 혈관결찰이나 전기적 소작술로 지혈한다. 하지만 지혈이 어렵거나 많은 출혈이 예상되는 수술의 경우에는 유도 저혈압 마취를 시행하거나 수술 중 외과 의사들이 수술부위에 직접 국소마취제에 epinephrine을 혼합하여 주사하거나 epinephrine이 섞인 용액을 거즈 등에 적셔서 도포하는 방법을 사용한다. 그러나 이때 사용되는 epinephrine은 빈맥, 창백, 심계항진, 공포, 불안 등의 원인이 될 수 있고 많은 양을 부주의하게 사용할 때는 고혈압이나 심부정맥, 폐부종이 나타날 수 있으며, 심한 경우 심실세동을 일으켜 사망에까지 이를 수 있다.

이런 부작용 외에 epinephrine으로 인한 대사성 작용으로 고혈당증, 저칼륨증 그리고 유산증을 일으킬 수 있다고 알려져 왔다. Madias 등은⁶⁾ 갈색세포종이 있는 환자에서 심한 과아드레날린성 상태(severe hyperadrenergic status)의 특징으로 유산증을 발표하였고 Murphy 등은⁷⁾ 천식 발작 환자에서 그리고 Day 등은⁸⁾ 심한 염증이 있는 환자를 대상으로 한 연구에서, 그리고 Giantomasso 등은⁹⁾ 패혈성 쇼크 상태의 양을 대상으로 한 연구에서 epinephrine으로 인한 유산증을 보고 하였다. Epinephrine이 유산증(lactic acidosis)을 일으키는 기전에 대한 많은 연구가 진행되었는데 그 중에서 특히 주목 받고 있는 것은 β2 아드레날린 작용제 효과이다. Appel 등은¹⁰⁾ ritodrine, terbutaline과 같은 β2 작용제가 유산증을 일으킨다고 보고하였으며 Totaro 등은⁴⁾ 심폐우회술후 epinephrine을 사용한 군에서는 수술 후 유산증이 나타났지만 β2 효과가 없는 norepinephrine을 사용한 군에서는 유산증이 발생되지 않았다고 보고하였다. 따라서 epinephrine의 β2 작용제 효과가 TCA cycle을 통한 해당작용(glycolysis)에서 pyruvate dehydrogenase complex를 억제하도록 하고 무산소성 대사인 부대사경로(side pathway)를 활성화시켜 유당(lactate)의 생성을 촉진한다.

유산(lactic acid)은 포도당의 무기성 대사의 최종 산물로서 심한 조직 저산소증에 의해 급격히 체내에 축적되어 발생하는 type A와 조직 저산소증에 관계없이 선천성 대사 장애나 biguanides 등과 같은 약물 또는 독성물질에 의해 발생하는 type B로 나뉜다.¹¹⁾ 따라서 epinephrine에 의한 유산증은 type B에 해당하는 것이다. 마취 중 발생한 대사성 산증의 경우 유산증 진단을 위해서는 serum lactate level이 2

mM/L 이상이어야 하며 저산소증의 증거가 없어야 한다.¹²⁾ 본 증례에서는 동맥혈 가스분석결과에서 대사성 산증을 보였지만 혈장내 유산 수준을 측정하지 않았으므로 유산증의 진단에서는 단정을 할 수 없었다. 유도 저혈압 마취를 시행하였으나 환자의 마취 전 혈압이 110/50 mmHg이었고 수술 중 수축기 혈압 90 mmHg이상, 평균 동맥혈 혈압 55 mmHg 이상, PaO₂ 220 mmHg 이상 유지하였던 점을 고려할 때 저산소증에 의한 대사성 산증은 제외할 수 있었다. 따라서 본 예에서는 단지 수술 부위의 과다 출혈을 막기 위해 사용한 많은 양의 epinephrine으로 인한 대사성 산증을 의심할 수 있었다.

Freedman 등은¹³⁾ 피하 주사 시 최소치사량은 4 mg, 최대 허용량이 7~8 mg이라고 보고하였고 일반적으로 사용할 수 있는 최대용량은 3~5µg/kg이다. Chean 등은¹⁴⁾ halothane 마취 중 Bosmin[®] 원액의 사용으로 심정지를 보고하고 가능한 저농도와 소량의 Bosmin[®] 원액의 사용을 권장하기도 하였다. Day 등은⁸⁾ 세균성 패혈증이나 심한 말라리아 환자를 대상으로 0.1-0.5µg/kg/min의 epinephrine을 투여하면서 유산증 발생을 조사했는데 84% 환자에서 연구 방법상 계획된 최고용량의 epinephrine을 투여 전에 유산증이 발생하여 약물의 투여를 중지했다고 한다. 본 증례의 환자는 염증이 없는 환자였고 피하주사된 epinephrine은 0.036 mg으로 많지 않은 용량이라고 할 수 있으나 혈관이 노출된 수술부위에 1시간 30분 동안 채워 넣은 Bosmin[®] 원액 거즈로 인해 흡수된 epinephrine의 양을 합친다면 대사성 산증의 발생에 결정적으로 작용했을 것으로 저자들은 추측하였다.

대사성산증은 주로 강이온차(strong ion difference)의 감소나 측정되지 않는 음이온의 증가에 의해 나타난다. 본 증례에서 대사성산증의 원인으로 1,000 ml/hr 정도의 수액투여가 있어 과량의 수액투여가 원인이 될 가능성도 있기는 하나, 동맥혈가스 검사상 대사성산증이 나타난 시점까지 투여된 수액은 Ringer's lactated solution이었으므로 수액의 투여가 대사성산증의 주요 원인이라고 보기는 어렵다.¹⁵⁻¹⁹⁾ 또한 전해질 검사상 강이온의 변화가 뚜렷하지 않은 점으로 미루어 보아 측정되지 않은 음이온의 증가가 그 원인으로 보이며, 그 원인이 되는 음이온은 epinephrine의 과량투여에 의해 증가된 유산으로 생각된다. 물론 강이온인 염소와 유산의 측정이 이루어지지 않아 확진을 하지는 못 하였으나 다른 뚜렷한 원인을 발견하지 못한 상태에서 유산을 증가시키는 epinephrine의 과다한 투여가 대사성 산증의 원인으로 저자들은 생각을 하였다.

결론적으로, 저자들은 고용량의 epinephrine 사용 후 발생한 대사성 산증을 보고 하면서 특히 지혈이 어려운 부위의 수술 중 외과 의사들이 epinephrine의 사용 시 혈압, 맥박 등 혈액학적 변화뿐만 아니라 동맥혈 가스분석검사를 통한 대

사정 변화도 주의 깊게 관찰하고 예방을 할 수 있어야 함을 강조하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Wanamaker HH, Arandia HY, Wanamaker HH: Epinephrine hypersensitivity-induced cardiovascular crisis in otologic surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 841-4.
2. Mazzoca AD, Meneghini RM, Chhablani R, Badrinath SK, Cole BJ, Bush-Joseph CA: Epinephrine-induced pulmonary edema during arthroscopic knee surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 913-5.
3. Kim JY, Choi SR, Lee SC, Chung CJ: Acute pulmonary edema due to local epinephrine injection during tonsillectomy. *Korean J Anesthesiol* 2004; 47: 890-4.
4. Totaro RJ, Raper RF: Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Criti Care Med* 1997; 25: 1693-9.
5. Caruso M, Orszulak TA, Miles JM: Lactic acidosis and insulin resistance associated with epinephrine administration in a patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1422-4.
6. Madias NE, Goorno WE, Herson S: Severe lactic acidosis as a presenting feature of pheochromocytoma. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 250-3.
7. Murphy FT, Manown TJ, Knutson SW, Eliasson AH: Epinephrine-induced lactic acidosis in a setting of status asthmaticus. *South Med J* 1995; 88: 577-9.
8. Day NP, Phu NH, Bethell DP, Mai NT, Chau TT, Hien TT, et al: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348: 219-23.
9. Di Giantomasso D, Bellomo R, May CN: The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31: 454-62.
10. Assadi FK: Therapy of acute bronchospasm. Complicated by lactic acidosis and hypokalemia. *Clin Pediatr (Phila)* 1989; 28: 258-60.
11. Cohen RD, Woods HF: Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Oxford, U.K., Blackwell. 1976, pp 40-76.
12. Neligan PJ, Deutschman CS: Perioperative acid-base balance. In: *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Inc. 2005, pp 1599-1615.
13. Freedman BJ: Accidental adrenaline overdose and its treatment with piperoxan. *Lancet* 1955; 2: 575-8.
14. Chean SM, Lee HJ, Cho SK: Cardiac arrest due to high concentration epinephrine soaking on the nasal mucosa during halothane anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 1992; 25: 627-30.
15. Takil A, Eti Z, Irmak P, Gogus FY: Early postoperative respiratory acidosis after large intravascular volume infusion of lactated Ringer's solution during major spine surgery. *Anesth Analg* 2002; 95: 294-8.
16. Traverso LW, Lee WP, Langford MJ: Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: 1. crystalloid solutions. *J Trauma* 1986; 26: 168-75.
17. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ: The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride on serum osmolarity in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 999-1003.
18. Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP: (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind cross over study. *Clin Sci* 2003; 104: 17-24.
19. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR: Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001; 93: 817-22.