

독시라민 과량 복용 후 발작이 발생한 환자들의 임상양상

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과

조한나 · 이명준 · 심재은 · 김원주

Clinical Features of the Patients with Seizures after Doxylamine Succinate Overdose

Hanna Cho, MD, Myung Jun Lee, MD, Jae Eun Sim, MD, and Won-Joo Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Doxylamine succinate is an over-the-counter drug commonly used in the treatment of insomnia. It is in the ethanolamine class of antihistamine and is frequently involved in intentional overdoses. Seizures are uncommon, but there are potentially serious complications, making early recognition and treatment essential.

Methods: We reviewed retrospectively the medical records of patients admitted for seizures after a doxylamine succinate overdose from Jan. 1, 1992 to Dec. 31, 2008. We evaluated them with respect to age, sex, amount ingested, clinical symptomatology, time from ingestion to seizure, complication, and prognosis.

Results: Among the 146 doxylamine overdose patients, 11 patients developed seizures. Females accounted for 9 (81.8%) patients and the number aged between 20 and 40 years was also 9 cases (81.8%). The average time from ingestion to emergency room visit was 170 minutes (60-360). The average time from ingestion to development of seizures was 188 minutes (60-480). The amount of doxylamine succinate ingested was 750-4,750 mg (mean = 2,425 mg). The frequent anticholinergic symptoms were tachycardia (63.6%), vomiting (45.5%), mydriasis (36.4%), and hypertension (36.4%). Rhabdomyolysis and drug induced hepatitis were observed in 7 cases (63.6%) and 6 cases (54.5%), respectively. Primary treatment included administration of benzodiazepine and conservative care. After more than a 6 month follow-up, no patients developed further seizure.

Conclusions: The incidence of seizure after doxylamine succinate overdose is uncommon and prognosis is good. However, other serious symptoms are commonly combined, and we have to be aware that seizures are a potential complication and should be actively investigated and vigorously treated.

Keywords: Doxylamine overdose; Seizures; Prognosis

서론

독시라민(Doxylamine succinate)은 ethanolamine 계통에 속하는 제1세대 항히스타민제이다. 이 약물은 1956년 이후부터 Bendectin이라는 상품명으로 dicyclomine hydrochloride 및 pyridoxine과의 혼합제로 시판되어 임신 중의 오심, 구토를 억제하는 약물로 사용되었으며, 상기도 감염 시에 진해 및

충혈 제거를 완화시키기 위한 목적으로도 이용되었다.¹ 최근에는 독시라민 단독 제제로서 수면유도제로 사용되고 있으며, 비 향정신성 약물로 간주되어 의사의 처방 없이 약국을 통해 다량 구입이 가능하다. 이로 인해 독시라민은 자살 혹은 음독시위에 흔히 사용되는 약물중의 하나로, 이미 국내에서도 과량 복용에 따른 급성 중독 반응에 대한 고찰이 보고된 바 있다.²

Address for correspondence: Won-Joo Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine,
146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3324, Fax: +82-2-3462-5904, E-mail: kzoo@yuhs.ac

독시라민은 과량을 음독한 후에도 대부분 경과가 양호한 것으로 되어 있으나, 1987년 Koppel 등이 독시라민 과량 복용에 따른 임상증상에 대해 109명의 환자를 대상으로 조사한 연구결과에 따르면,³ 발작은 드물지만 조기에 빠른 조치를 취해야 하는 심각한 합병증 중 하나이다.

그러나 현재까지 독시라민 과량 복용 환자 중에서 발작의 증상을 나타낸 환자에게 대한 임상적 보고는 미미하여, 본 저자들은 후향적인 임상적 분석 및 문헌고찰을 통해, 추후 치료 지침과 예후 예측에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

1992년 1월 1일부터 2008년 12월 31일까지 본원 응급의료센터로 내원한 급성약물 중독환자 중, 단일 제제로 독시라민을 과량으로 복용한 후 발작이 발생한 환자를 대상으로 하였다. 환자나 보호자가 과용한 약물을 정확하게 알지 못하거나, 다른 약물과 혼용하여 복용한 경우는 본 연구에 포함시키지 않았다.

조사 내용으로는 성별, 연령별 분포, 음독 목적, 이전의 정신과적 병력, 총 독시라민 용량, 체중당 용량, 음독 후 응급실 내원까지 걸린 시간, 음독 후 발작 발생 시까지 걸린 시간이 포함되었으며, 임상증상 중 항 콜린성 증상과 횡문근 용해증 및 간독성 등의 합병증 유무, 발작 후 diazepam과 lorazepam의 사용 여부와 이 외에도 위세척과 활성탄 등의 치료 여부 등을 포함하였다.

결 과

연구 기간 동안 본원 응급진료센터로 내원한 독시라민 과량 복용에 의한 중독 환자는 모두 146명이었고, 이들 중 11명(7.5%)에서 발작이 발생하였다(Table 1). 발작이 발생한 환자들의 성별 분포는 여자 9명(81.8%), 남자 2명(18.2%)으로 여자가 많았고, 연령별 분포는 23세부터 57세로 평균 나이는 31.8±10.6세였으며, 20대와 30대가 전체의 81.8%(9명)를 차지하였다(Figure 1). 음독 후 병원 내원까지의 시간은 평균 170.9±88.9분, 음독 후 발작 발생 시까지의 경과 시간은 평균 188.2±124.1분이었다. 또한 독시라민 음독량은 최저 750 mg에서 4,750 mg까지 평균 2,431.8±1,129.7 mg으로, 체중당 42.5±20.2 mg/kg이었다.

모든 환자들은 전신강직간대발작을 일으켰으며, 발작 횟수는 1회부터 3회까지 평균 1.45회였다. 발작이 2회 이상 있었던 환자는 총 3명으로, 발작이 2회 있었던 1명의 환자는 발작 간의 간격이 약 5분이었으며, 3회 있었던 2명의 환자들은 2-3분 간격으로 약 30초간의 발작이 일어났다. 3명의 환자에게서 뇌파 검사를 시행하였으며, 2명은 전반적인 서파가 관찰되었고, 나머지 1명은 정상소견을 보였다. 9명의 환자에서 다른 뇌 병변을 감별하기 위해 뇌영상 검사를 시행하였다. 7명에서 뇌 전산화단층촬영을, 다른 2명에서 뇌 자기공명영상을 시행하였으나 모두 정상이었다. 음독 목적은 모두 자살 시도였으며, 이전에 발작성 질환의 병력을 가진 사람은 없었다. 정신과 병력을 가진 환자는 총 3명(27.3%)으로 우울

Table 1. Clinical characteristics of the patients (Total=11)

No.	Age/ Sex	Hospital visit time (min)	Seizure onset time (min)	Total dose (mg)	Brain imaging	EEG	Treatment	Serious complication
1	23/F	190	150	1,750	MRI-Normal	Normal	Lorazepam	Rhabdomyolysis, Hepatitis
2	23/M	360	330	2,000	CT-Normal	Not Performed	Diazepam	None
3	25/F	90	60	1,000	CT-Normal	Not Performed	None	Hepatitis
4	25/M	180	190	2,500	CT-Normal	Not Performed	Lorazepam	Rhabdomyolysis, Hepatitis
5	25/F	240	210	2,500	Not Performed	Not Performed	Diazepam	None
6	27/F	60	70	2,500	CT-Normal	Occasional generalized slow wave	Lorazepam	Rhabdomyolysis
7	31/F	60	80	2,500	CT-Normal	Not Performed	Lorazepam	Rhabdomyolysis
8	34/F	130	130	2,750	Not Performed	Not Performed	Diazepam	None
9	36/F	150	160	3,750	CT-Normal	Not Performed	Lorazepam	Rhabdomyolysis, Hepatitis
10	44/F	180	210	4,750	CT-Normal	Normal	Lorazepam	Rhabdomyolysis, Hepatitis
11	57/F	240	480	750	MRI-Normal	Diffuse delta to theta background activities	Diazepam	Rhabdomyolysis, Hepatitis

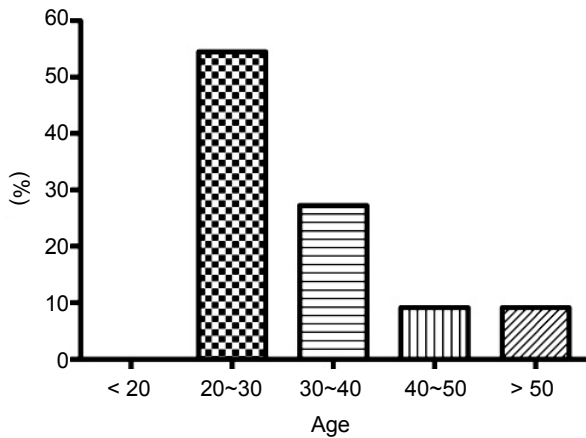


Figure 1. Age distribution in doxylamine poisoning with seizure.

Table 2. Clinical anti-cholinergic symptoms in doxylamine poisoning with seizure.

Symptoms	Number of patients	%
Tachycardia	7	63.6
Nausea, Vomiting	5	45.5
Mydriasis	4	36.4
Hypertension	4	36.4

증이 2명 및 정신분열병이 1명이었다.

항콜린성 증상 및 징후는 발작을 일으킨 모든 환자에서 한 가지 이상 동반되었다. 분당 100회 이상의 빈맥을 나타낸 경우가 7명(63.6%), 구토 5명(45.5%), 산동 4명(36.4%), 수축기 혈압이 140 mmHg 이상의 고혈압을 보인 경우가 4명(36.4%)이었다(Table 2).

항콜린성 증상 이외의 동반된 합병증으로는 횡문근 용해증이 7명(63.6%), 간독성이 6명(54.5%)에서 발생하였다.

발작에 대한 일차적인 응급 치료로는 diazepam이 4명, lorazepam이 6명에서 사용되었고, 이후 독시라민 과다복용에 대해 위세척 7명, 활성탄 투여가 7명에서 시행되었으며, 두 가지 모두 시행된 환자는 총 3명이었다. 모든 환자는 보존적 치료 후 항발작제의 복용 없이 퇴원하였으며, 약 6개월 이상의 추적관찰 중 발작의 재발은 관찰되지 않았다.

고 찰

독시라민은 수면 효과, 항콜린성 효과 및 부분마취 효과를 지닌 ethanalamine계 항히스타민제의 일종으로, 약국에서 수면제로 많이 시판되고 있으며, 의사의 처방전 없이도 다량 구입할 수 있어, 자살 목적으로 흔히 사용되는 약물 중의 하나이다. 급성 약물 중독 환자 중 독시라민을 음독한 환자의

빈도는 Koppel 등은 2~3%로 보고하였으나,³ 국내에서는 25~29.5%로 음독약물의 가장 많은 수를 차지하고 있다.^{2,4}

독시라민은 비교적 안전한 약물로 알려져 있으나, 과량 복용 후에는 항콜린성 효과로 인한 증상 및 여러 합병증이 발생할 수 있고, 이 중에서도 신경과적으로 가장 유의해야 할 합병증으로 발작을 들 수 있다. 외국에서 발작의 발생 빈도는 2~3%,³ 우리나라의 다른 보고에서 2.8~3.3%^{2,5} 정도로 드물게 관찰되었으나, 본 연구에서는 7.5%로 다른 연구들보다 좀 더 높게 관찰되었다.

독시라민은 위장관계에서 쉽게 흡수되어 약 60% 정도는 소변으로 직접 배설되고, 나머지는 간에서 대사과정을 거쳐 배출되며,⁶ 일반적인 수면보조제의 상용량인 25 mg을 복용했을 경우, 최대 혈장 농도는 99 ng/mL, 복용 2.4시간 후 최대 농도에 다다르고, 혈장 반감기는 대략 10.1시간으로 알려져 있다.⁷

약물 과용 후의 증상은 대부분 항콜린성 증상으로 크게 자율신경계 증상과 중추 신경계 증상으로 나눌 수 있다. 우선 자율신경계 증상으로는 산동, 빈맥, 저혈압 및 고혈압, 장운동 감소, 요 저류, 구갈, 고체온증 등이 나타나며, 중추 신경계 증상으로는 지남력 장애, 행동과다, 진전, 흥분, 혼동, 섬망 및 심한 경우 발작까지 나타날 수 있다.^{1,8}

H1 수용체를 차단하는 항히스타민제는 일반적인 치료용량에서는 의식 저하 및 외부자극에 대한 반응을 감소시키고 수면을 유도하는 효과를 가지고 있으나, 고용량의 급성 중독에서는 항콜린성 효과가 혈관 뇌 장벽을 통과하여 중추신경계의 흥분작용이 좀 더 선택적으로 작용하게 되고 이로 인해 발작을 일으키는 것으로 생각된다.^{9,10} 이전의 연구 결과에 따르면, 고용량의 복용 시에는 간질 병력을 가진 환자와 어린이들에서 발작을 유발하였으며,¹¹ 동물 모델에서는 제1세대 항히스타민제 복용이 발작을 일으키는 역할을 낮추는 작용을 나타내었다.¹²

본 연구 대상인 발작 발생 환자들의 경우 음독 후 발작 발생 시까지의 경과 시간은 평균 188.2분으로, 독시라민이 혈중에서 최대 농도에 다다르는 2.4시간과 유사하여 복용 후 3 시간까지는 발작의 발생을 유의하게 관찰하여야 함을 알 수 있었다. 또한 약물 복용량은 치료 용량의 약 97.3배(2,431.8±1,129.7 mg)에 이르러 독시라민 음독 환자 전체를 대상으로 한 이전의 연구보다(1,062 mg)² 복용량이 높아 발작을 일으키는 데는 과량의 용량이 필요하다는 것을 알 수 있었다. 그러나 많은 환자가 구토를 동반하여 복용량과 흡수량이 일치한다고 보기 어려우며, 내원 당시 혈중 농도를 측정하지 못하였기 때문에 독시라민 혈중 농도에 따른 증상의 발생 빈도나 정도는 연관성이 없고, 개인에 따른 감수성의 차이일 것이라는⁶ 예상을 입증할 수는 없었다.

발작 이외의 항 콜린성 증상은 빈맥과 산동, 구토, 고혈압 순으로 나타났으며(Table 2), 이전의 독시라민 과다 복용환자 전체를 대상으로 한 다른 조사결과와 비슷한 결과를 나타내었다.^{2,3,5} 일반적으로 항콜린성 증상 중 가장 흔한 증상은 흥분, 혼미, 착란 등의 의식상태의 변화이나, 본 연구에서는 항콜린성 효과와 발작 후 착란증상과의 감별이 어려운 경우가 많아 증상에서 제외하였다.

그러나 한가지 유의해야 할 점은 항콜린성 증상 이외에 동반된 합병증 중에서 횡문근 용해증과 독성 간염이 발작이 발생한 본 연구 대상에서는 각각 63.6% (7명), 54.5% (6명)로 이전의 독시라민 음독환자 전체를 대상으로 한 다른 조사결과보다 월등히 높았다는 것이다.

횡문근 용해증은 1983년 Hampel 등에 의해 처음 보고되었으며,¹³ 이후 횡문근 용해증 및 이에 따른 급성 신부전은 심각한 합병증으로 중 하나로 알려져 왔다. 독시라민 음독환자 전체 중 횡문근 용해증의 발생빈도는 Koppel 등에 따르면 약 0.9~1.6%^{3,14}, 우리나라에서는 약 1.1%²로 추정되고 있으며, 발생기전은 아직 명확히 알려져 있지는 않으나 혼수 상태에서의 근 압박, 쇼크에 의한 근 허혈이나 장기간의 발작으로 인한 원인보다는 횡문근에 대한 약물의 직접적인 독성 효과에 의한 것으로 생각되어지고 있다.^{4,14,15}

발작 자체만으로도 혈청 CK가 증가할 수 있으나, Chesson 등의 보고에 의하면 한번에서 네 번 정도의 대발작으로 혈청 CK가 2,500 IU/L를 넘지 않았고, 지속성 간질 발작의 경우에도 혈청 CK 수치의 상승은 약 30,000 IU/L까지로 보고되었다.¹⁶ 본 연구 환자들의 경우 평균 발작 횟수는 1.54회였고 최대 횟수가 3회를 넘지 않았으며, 횡문근 용해증이 발생한 환자들의 CK 수치는 최소 9,508, 최대 92,878 IU/L, 평균은 31,189.4 IU/L으로, CK 수치가 상승한 것은 발작에 의한 것이라기보다는 약물의 직접적인 독성 작용으로 생각되었다. 또한 이전의 연구에서 독시라민 과다 복용으로 인한 독성 간염은 거의 찾을 수 없었고, 국내에서만 70명의 독시라민 음독환자 중 4명의 환자(5.7%)를 보고하였다.⁵ 이 4명의 환자 중 병력상 2명에서는 기저질환으로 만성 알코올성 간염을 의심할 수 있었고 이외 나머지 2명에 대해서는 그 원인을 특별히 찾지 못하여 독시라민 중독으로 인한 가능성을 배제할 수 없다고 결론지었다. 본 연구에서는 간수치가 증가한 총 6명의 환자 중에서 기저 질환 중 만성 알코올성 간염을 의심할 수 있는 환자는 없었고, 간염 항체 검사 결과 음성이었으며, 대증적인 치료 이후 호전된 점으로 보아 약물의 직접적인 독성으로 인한 간염 발생으로 생각된다.

독시라민 중독은 일반적으로 보존적인 치료만으로 호전되는 것이 대부분이며, 위세척 및 활성탄을 우선적으로 투여할 수 있다. 그러나 발작으로 인해 의식소실 및 호흡이 불규칙

하고 저산소증이 의심되는 경우에는 기도확보와 활력 상태의 안정이 우선적으로 시행되어야 한다.

본원에서는 총 11명의 발작 발생 환자들 중 4명에게 diazepam을, 6명에게는 lorazepam을 투여하였고, 1명의 환자는 발작 후 이미 의식이 모두 회복된 상태로 병원에 내원하여 벤조디아제핀은 투여하지 않았다. 이와 함께 독시라민 과용환자의 대중적인 치료로 위세척과 활성탄 투여를 시행하였으며, 이외 다른 횡문근 용해증이나 독성 간염 합병증이 발생한 환자들에 대해서는 적절한 수액 요법을 시행하면서 보존적 치료를 유지하였다.

2회 이상 발작을 경험한 3명의 환자들은 급성기에 군집성 양상으로 발현되었으며, 지연성 발작이 나타난 환자는 없었다. 또한 모든 환자에서 급성기에 벤조디아제핀이 투여된 이후 입원 도중 반복적인 발작을 보인 환자는 없었고, 퇴원 이후 항경련제 복용 없이 6개월 이상의 추적관찰에서도 발작이 재발된 환자는 없었다. 이로 미루어 볼 때 독시라민 음독에 의한 발작의 경우 급성기 치료만이 필요하며, 이후 지속적인 항경련제 투여는 필요하지 않을 것으로 예상된다.

결론

발작은 매우 드물지만 신경과격으로 가장 유의해야 할 독시라민 급성 중독 반응 중 하나이다. 독시라민 음독 후 발생하는 발작은 초기 3시간 이내에 발생하는 경우가 가장 흔하며, 최대 8시간까지 발생 가능하므로 응급실에서 위험시기 동안 세심한 관찰이 필요하다. 발작이 발생한 환자들의 경우 벤조디아제핀 투여 및 기도 확보, 기본적인 음독 환자의 처치인 위세척과 활성탄 투여 및 수액 요법을 시행하고, 이외 다른 합병증에 대한 보존적인 치료를 병행하는 경우 추후 항경련제의 복용 없이도 발작의 재발이 없는 좋은 예후를 나타내었다.

그러나 독시라민 음독 후 발작이 발생한 환자들의 경우 비교적 심각한 합병증인 횡문근 용해 및 급성 간독성으로 인한 간염이 동반되는 경우가 많으므로, 초기부터 이에 대한 합병증 유무의 지속적인 주의와 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Matthew JE, Seth S, Gary O, Jonathan W. *Ellenhorn's Medical toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Willam & Wilkins, 1997;888-90.
2. Yoon CH, Oh JH, Goo HD, Lee HS. Clinical review of doxylamine succinate overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 1998;9:317-22.
3. Koppel C, Tenczer J, Ibe K. Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations: an evaluation of 109 cases. *Hum Toxicol* 1987;6:355-9.

4. Lee MJ, Oh DR, Lee WJ, Choi SM, Kim SK. Rhabdomyolysis in doxylamine succinate overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 2000; 11:127-36.
5. Lee KH, Kim KH, Kim WY, et al. Clinical analysis of doxylamine overdose in the emergency department. *Inje Medical Journal* 1999; 20:255~62.
6. Gielsdorf W, Schubert K. Biotransformation of doxylamine: isolation, identification and synthesis of some metabolites. *J Clin Chem Clin Biochem* 1981;19:485-90.
7. Friedman H, Greenblatt D. The pharmacokinetics of doxylamine: use of automated gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Clin Pharmacol* 1985;25:448-51.
8. Johnson A, Hollister L, Berger P. The anticholinergic intoxication syndrome: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 1981;42:313-7.
9. Garrison JC. Autacoid. Histamine, bradykinine, 5-hydroxytryptamine and their antagonist. 8th ed. Vol 1, New York: Macmillan, 1991;574-88.
10. Simons F. H1-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety. *Drug Saf* 1994;10:350-80.
11. Yokoyama H, Inuma K. Histamine and seizures: implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 1996;5:321-30.
12. Scherkl R, Hashem A, Frey H. Histamine in brain-its role in regulation of seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 1991;10:111-8.
13. Hampel G, Horstkotte H, Rumpf KW. Myoglobinuric renal failure due to drug-induced rhabdomyolysis. *Hum Toxicol* 1983;2:197-203.
14. Koppel C, Ibe K, Oberdisse U. Rhabdomyolysis in doxylamine overdose. *Lancet* 1987;1:442-3.
15. Kim JC, Lee SA. A case of rhabdomyolysis after doxylamine overdose. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18: 119-20.
16. Chesson A, Kasarskis E, Small V. Postictal elevation of serum creatine kinase level. *Arch Neurol* 1983;40:315-7.