

원 저

독실라민 중독시 발생할 수 있는 발작의 특성과 위험인자

연세대학교 의과대학 응급의학교실, 국민건강보험공단 일산병원 응급의학교실<sup>1</sup>

송범수 · 이기만 · 김선욱 · 유제성 · 정태녕 · 박유석 · 정성필 · 구홍두<sup>1</sup> · 박인철

The Clinical Features and Risk Factors  
of Seizure After Doxylamine Intoxication

Beom soo Song, M.D., Ki Man Lee, M.D., Sun Wook Kim, M.D., Je Sung You, M.D.,  
Tae Nyung Chung, M.D., Yoo Seok Park, M.D., Sung Phil Jung, M.D.,  
Hong Du Goo, M.D.<sup>1</sup>, In Cheol Park, M.D.

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Emergency Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Gyeonggi-do, Korea

**Purpose:** Doxylamine is antihistamine drug that is used as a hypnotic. It is also used for suicidal attempts because it can be easily purchased at the pharmacy without a prescription. There were many articles about the complications after doxylamine intoxication such as a rhabdomyolysis, but only a few articles have reported on seizure. We reviewed the cases of doxylamine intoxication with seizure that were treated in the emergency department.

**Methods:** We reviewed the medical records of the patients who were over 15 years old and who were intoxicated by doxylamine at 3 emergency medical centers from January 2006 to June 2010. We reviewed the patients' age, gender, the dose of doxylamine ingested, if gastrointestinal decontamination was done, the time from intoxication to hospital arrival, the seizure history, treatment of seizure, the electroencephalography (EEG) results, the brain computed tomography (CT) results and the blood test results.

**Results:** There were 168 patients who were intoxicated by doxylamine during the study period. Twelve patients had a seizure episode. The differences between the patients who developed seizure and the patients who did not were the dose and the serum levels of sodium and creatinine. The only clinically meaningful difference was the amount of doxylamine. The amount of doxylamine ingested (>29 mg/kg) predicted the development of seizure with a sensitivity of 75% and a specificity of 92% on the ROC curve. One patient among the seizure patients expired in the emergency department.

**Conclusion:** In case of doxylamine intoxicated patients, there is close relationship between seizure and ingested amount, so close observation needs to be done for the patients who ingest too much because doxylamine can cause death. Further prospective studies are needed for doxylamine intoxicated patients with a seizure episode.

**Key Words:** Doxylamine, Complication, Seizure

서 론

투고일: 2010년 11월 1일

게재승인일: 2010년 11월 26일

책임저자: 김 선 욱

서울특별시 서대문구 신촌동 134

신촌세브란스병원 응급의학과

Tel: 02) 2227-3343, Fax: 02) 312-9995

E-mail: limesoda@hanmail.net

독실라민은 항히스타민 계열의 수면유도제로 약국에서 쉽게 구할 수 있어 자살목적으로 다량 복용하는 경우가 많다. 이로 인해 국내 응급실에 내원한 약물 중독 환자의 상당수가 독실라민 중독 환자이다<sup>1,5)</sup>. 독실라민 중독 환자들

은 대부분 특별한 합병증 없이 퇴원하지만 횡문근융해 및 발작 등이 발생할 수 있어 치료를 요하게 되는 경우도 있다.<sup>1,6,9)</sup> 횡문근융해는 독실라민 중독시 크레아틴 키나아제(creatin kinase) 및 마이오글로빈 상승으로 진단할 수 있고 복용 후 평균 14시간에 진단할 수 있다. 횡문근융해는 응급실에서 흔하게 접하고 기존에 연구된 자료들이 많아 치료에 큰 어려움이 없다. 그러나 독실라민 중독시 발생하는 발작은 의사가 예측 못하던 상황에서 발생하고 평소 많이 접하지 못하기 때문에 진료 및 치료 할 때 당황하는 경우가 많다. 또한 독실라민 중독시 발생하는 발작에 대한 문헌적 보고도 미미하여 진료 및 치료 지침을 세우기가 어렵다. 저자들은 최근 경험한 독실라민 중독 시 발생한 발작 환자들을 조사하여 환자들의 특성 및 위험성에 대해 고찰해 보고 발작의 발생에 영향을 미치는 요인을 찾고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 연구기간 및 대상

2006년 1월 1일부터 2010년 6월 30일까지 서울 소재 두 곳의 대학병원 응급의료센터 및 경기도 소재 한 곳의 지역응급의료센터로 내원한 15세 이상의 독실라민 약물 중독 환자를 대상으로 후향적으로 시행하였다. 퇴원 당시 진단명에 독실라민 중독이 포함되어 있는 환자를 대상으로 하였으며 의무기록 고찰을 통해 환자 진단명이 잘못 되어 있던 경우나 환자의 복용량을 추정할 수 없거나 환자의 체중을 모르는 경우는 연구에서 제외하였다.

### 2. 연구방법

자료는 1명의 연구자가 의무기록조사를 통해 수집하였다. 환자의 인구학적 특성으로 성별, 나이, 체중을 조사하였고, 독실라민 복용과 관련된 인자로 복용량, 복용 후 병원까지의 내원시간, 병원 도착 전 구토 증상의 유무, 병원 도착 후 위세척의 실시여부, 실시방법, 활성탄의 투여 여부 및 함께 복용한 약물이 있는지를 조사하였다. 독실라민과 동시에 복용하지는 않았더라도 독실라민 복용 전에 음주를 하였고 혈중 알코올 농도에서 알코올이 검출된 경우는 함께 복용한 것으로 간주하였다. 내원 당시 일반화학검사가 시행된 경우 나트륨, 칼륨, 염소 등의 전해질 수치 및 혈당치, 혈장 크레아티닌 수치를 조사하였고 동맥혈 검사가 시행된 경우 동맥혈 산성도(pH)를 조사하였다. 합병증으로 발작 및 횡문근융해의 발생 유무를 조사하였다. 횡문근

융해의 발생은 혈장 크레아틴 키나아제 수치의 추적을 통해 정상치의 1000 IU/L 이상 증가한 경우로 정의하였다.

발작 환자의 특성을 알기 위하여 발작을 일으킨 환자의 경우에는 두부의 외상여부, 발작의 과거력, 내원 전후 발작의 횟수, 발작 발생시의 치료, 뇌파검사 여부 및 소견, 두부단층촬영 여부 및 소견을 추가로 조사하였다. 발작의 위험인자를 알기 위해 발작을 일으킨 환자와 발작을 일으키지 않은 환자의 특성을 비교하였다.

### 3. 수집한 자료의 분석

수집한 자료의 분석은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), Medcalc v11.0.0 (Medcalc software, Mariakerke, Belgium)를 이용하였다. 자료는 범주형 변수는 건(%)으로, 연속형 변수는 평균±표준편차 혹은 중위수(사분위수 범위)의 형태로 제시하였다. 단변량 분석에서 범주형 변수는 카이제곱검정 또는 Fisher의 정확한 검정(Fisher's exact test)으로 분석하였고, 연속형 변수는 t-검정이나 만-위트니 U 검정(Mann-Whitney U test)으로 분석하였다. 또한 각각의 변수에 대하여 발작 발생과의 관련성을 확인하기 위해 단변량 회귀분석(univariate logistic regression)을 실시하였다. 환자군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보인 지표에 대한 receiver operating characteristics (ROC) 곡선 및 이 곡선의 면적(area under the curve)를 구했으며 이를 통해 환자군을 구분할 수 있는 분리값(cutoff value)을 구하였다. 각각의 결과는 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자군의 일반적 특성

연구 대상 기간 중 독실라민 중독 환자로 진단되었던 환자는 총 187명이다. 이 중 환자의 진단명이 틀리게 기재되어 있던 경우 3명, 독실라민 복용량을 알 수 없었던 경우 7명, 환자의 체중을 알 수 없었던 경우 9명을 제외한 168명의 환자가 이번 연구에 포함되었다.

대상 환자의 평균 나이는 33.7±13.0세이었으며, 남성과 여성은 각각 28명, 140명으로 여성 환자가 많았다. 환자들의 총 복용량의 중위수는 750(381~1250) mg, 몸무게의 중위수는 53.0(50~60) kg으로 환자의 실제 복용량이 되는 몸무게당 복용량의 중위수는 13.1(7.0~22.6) mg/kg이었다. 69명의 환자는 독실라민만 복용하였지만 99명의 환자는 다른 약물이나 물질을 함께 섭취하였는데

가장 흔한 것은 알코올로 73명이 섭취하였고, 다른 항히스타민제를 함께 복용한 18명, 삼환계 항우울제 1명, 벤조디아제핀계 약물 4명이었으며 3가지 이상의 약물을 함께 복용한 환자도 3명이 있었다. 복용 후 병원에 도착하기까지 걸린 시간의 중위수는 2(1~4)시간이었으며 병원 도착 전 구토가 있었던 환자는 48명, 도착 후 위세척을 실시한 환자는 94명, 활성탄을 투여한 환자는 129명이었다 (Table 1).

내원 당시 1명을 제외한 167명의 환자에서 혈액검사가 시행되었으며 혈당치는  $89.1 \pm 22.7$  mg/dL, 전해질 수치는 나트륨  $140.5 \pm 3.0$  mmol/L, 칼륨  $3.66 \pm 0.41$  mmol/L, 염소  $102.85 \pm 3.63$  mmol/L이었다 (Table 1). 동맥혈 검사는 146명의 환자에서 시행되었으며 동맥혈 산성도(pH)는  $7.42 \pm 0.08$ 이었다. 12명의 환자에서 발작이 발생하였으며 27명의 환자에서 횡문근융해가 발생하였다. 126명의 환자는 응급실에서 치료 후 퇴원하였고 34명의 환자가 입원하였다. 입원한 환자는 모두 회복되어 퇴원하였으나 환자 한 명은 발작 후 심정지가 일어나 심폐

소생술을 하였으나 사망 하였다.

## 2. 발작 환자군의 일반적 특성

연구에 참여한 168명의 환자 중 발작이 발생한 환자는 12명으로 7.14%를 차지하였다. 환자 나이의 중위수는 33(25.5~41.5)세로 19세부터 58세까지 분포하였다. 성별은 1명을 제외하고 모두 여자였다. 복용량의 중위수는 2,500(1,462~3,562) mg이었으며 복용 후 응급실까지 내원하기까지 걸린 시간의 중위수는 2.8(1.0~4.0)시간으로 복용 후 30분부터 540분 이내에 응급실에 내원하였다. 위세척은 6명에서 시행하였으며 활성탄은 9명에게 투여되었다 (Table 2). 위세척의 방법은 6명 모두에서 비위관 삽입을 통하여 이루어졌다.

발작의 양상은 9명에서 전신성 긴장간대발작, 2명에서 전신긴장발작, 1명에서 부분긴장간대발작의 양상을 보였다. 발작은 복용 후 30분에서 540분에 발생하였는데 2례는 내원 전에 발생하였으며, 1례는 내원 직후 발생하였다.

**Table 1.** General characteristics of participants

Variables	Number of patients (n=168)
Age	33.7 ± 13.0
Sex	
Male (%)	28 (16.8)
Female (%)	140 (83.3)
Total dose (mg, IQR)	750 (381~1250)
Weight (Kg, IQR)	53.0 (50~60)
Dose per weight (mg/kg)	13.1 (7.0~22.6)
Co-ingested materials (n, %)	99 (58.9)
Alcohol	73 (43.5)
Benzodiazepine	4 ( 2.4)
Tricyclic antidepressant	1 ( 0.6)
Other antihistamine	18 (10.7)
Time delay before hospital arrival (hours)	2 (1~4)
Prehospital vomiting (n, %)	48 (28.6)
Gastric lavage (n, %)	94 (56.0)
Activated Charcoal (n, %)	129 (76.8)
Laboratory result	
Glucose (mg/dL)	89.1 ± 22.7
Sodium (mmol/L)	140.5 ± 3.0
Potassium (mmol/L)	3.66 ± 0.41
Chloride (mmol/L)	102.9 ± 3.6
Complication (n, %)	
Seizure	12 (7.1)
Rhabdomyolysis	27 (16.1)
Death	1 (0.6)
Admission	34 (20.2)

복용량과 발작 발생까지의 시간 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 그 외에는 모두 병원 도착 후 진료 중 발작이 발생하였다. 발작은 모두 120초 이내에 멈추었으며 총 발작회수는 모든 환자에서 3회 이내였다. 발작에 대한 치료는 6명에서 벤조디아제핀 투여를, 나머지 6명은 투약 없이 저절로 멈추었다. 두부 컴퓨터 단층 촬영은 11명에서 시행하였으며 모두 정상이었다. 뇌파 검사는 8명에서 시행하였고 모두 정상이었다(Table 3).

내원 당시 시행한 혈액검사에서 임상적으로 의미 있는 결과는 없었으나 내원 전에 발작을 일으켰던 한 명의 환자에서는 내원 당시 크레아틴 키나아제가 상승되어 있었다. 크레아틴 키나아제 추적에서 7명의 환자에서 추가적으로

상승소견을 보였다. 이들은 횡문근융해에 준하여 보존적 치료 후 정상으로 회복되었다. 12명 중 11명은 퇴원 시에 발작에 대한 예방적 약물 처방은 없었으며 추가적으로 신경과 외래 추적 관찰도 없었으나 1명은 응급 진료센터에서 사망하였다.

### 3. 발작 발생과 관련된 요인들의 분석결과 및 ROC 곡선

발작이 발생한 환자와 발생하지 않은 환자 간의 인구학적 특징 및 독실라민 중독과 관련된 인자들, 내원 당시의 혈액학적 검사를 비교하였다. 양 환자군의 성별비, 나이는 차이를 보이지 않았다( $p=0.693$ ,  $p=0.756$ ). 독실라민 복

**Table 2.** General characteristics of seizure patients

No	Age	Sex	Total dose (mg)	Co-ingested materials	Arrival time After ingestion (min)	Gastric lavage	Activated Charcoal
1	24	F	3750	Diphenhydramine	60	Not tried	Not tried
2	41	F	3250	alcohol	30	Yes	Yes
3	33	F	2750	alcohol	50	Yes	Yes
4	21	M	600	Diphenhydramine, alcohol	60	Not tried	Yes
5	43	F	4750	None	180	Yes	Yes
6	19	F	2250	None	60	Yes	Yes
7	47	F	1750	Diphenhydramine	171	Yes	Yes
8	27	F	1750	alcohol	540	Not tried	Not tried
9	58	F	250	Tricyclic antidepressant	228	Not tried	Yes
10	37	F	3750	None	159	Yes	Yes
11	26	F	250	None	60	Not tried	Yes
12	33	F	3500	alcohol	300	Not tried	Not tried

**Table 3.** Clinical features of seizure in seizure patients

No	Seizure character	First seizure seizure attack after ingestion (min)	Seizure duration (second)	Seizure frequency	Seizure medication	Brain CT	EEG
1	PTC*	70	120	1	B <sup>‡</sup>	Not taken	Not taken
2	GTC <sup>†</sup>	120	15	2	None	Normal	Normal
3	GT <sup>†</sup>	240	60	1	B	Normal	Not taken
4	GTC	75	60	1	B	Normal	Normal
5	GTC	210	60	3	None	Normal	Normal
6	GTC	30	60	2	None	Normal	Not taken
7	GTC	180	60	2	B	Normal	Normal
8	GTC	540	120	1	None	Normal	Normal
9	GTC	360	60	1	B	Normal	Normal
10	GTC	180	60	2	none	Normal	Not taken
11	GT	70	60	3	None	Normal	Normal
12	GTC	240	Unknown	2	B	Normal	Normal

PTC\*: Partial tonic-clonic, GTC<sup>†</sup>: Generalized tonic-clonic, GT<sup>†</sup> General tonic, B<sup>‡</sup>: Benzodiazepine.

용과 치료에 관련된 인자에서는 몸무게당 독실라민 복용량에서 차이를 보였으나( $p=0.001$ ) 독실라민 복용 후 병원에 도착하기까지의 시간, 병원 전 구토 증상의 유무, 위세척 시행이나 활성탄 투여 여부는 양 환자군에서 차이가 없었다( $p=0.773$ ,  $p=0.512$ ,  $p=0.766$ ,  $p=1.000$ ). 내원 당시 혈액학적 검사에서는 혈장 크레아틴 키나아제, 전해질 중 칼륨, 염소는 차이가 없었다( $p=0.125$ ,  $p=0.891$ ,  $p=0.813$ ). 나트륨과 크레아티닌은 통계적으로 유의한 차이를 보였으나( $p<0.001$ ,  $p=0.023$ ) 임상적으로는 의미가 없는 것으로 판단하였다(Table 4).

각각의 변수에 대한 단변량 회귀분석에서도 독실라민의 총 복용량, 몸무게당 독실라민의 복용량, 나트륨과 크레아티닌은 각각 통계적으로 유의하게 발작의 발생과 연관이 있는 것으로 나타났으나 임상적으로는 몸무게당 독실라민의 복용량만이 의미가 있다고 판단하였다(Table 5). 몸무게당 독실라민 복용량을 이용하여 그린 ROC 곡선의 AUC는 0.787 (95% CI, 0.718~0.847,  $p<0.001$ )이었다(Fig. 1). 분리값을 29.07 mg/kg로 설정할 경우에는 민감도가 75.0% (95% CI, 42.8~94.5), 특이도가 91.7% (95% CI, 86.6~95.5)이었다.

## 고 찰

우리나라에서 응급의료센터에 내원하는 환자 중 중독 환자의 비율은 도시화의 정도에 따라 지역마다 차이가 있지만 대개 0.5~1.3% 정도를 차지한다고 보고되고 있으며<sup>10-13)</sup> 그 중 독실라민에 의한 중독은 전체 약물 중독 환자의 18.9~55.2%로 높게 보고되고 있다<sup>15)</sup>. 이는 독실라민의 독성용량이 커서 비교적 안전한 약물로 인식되어 왔고 의사의 처방전 없이 약국에서 구입이 용이하기 때문에 일반인들이 수면유도제로 흔히 사용하고 있으며 자살 수단으로서 복용하는 경우도 많기 때문이다. 중독 환자의 경우 대부분의 환자들이 응급진료센터로 내원하기 때문에 응급의료에 종사하는 의사들은 이 약물에 대해 경과 및 합병증, 치료에 대해 잘 알고 있어야 한다.

독실라민에 의한 합병증은 횡문근융해, 췌장염, 급성간염, 정신착란, 항콜린성 증상 등이 있다. 이 중 횡문근융해는 국외의 경우 독실라민 중독환자의 5%, 국내의 경우에는 많게는 50%까지도 그 발생이 보고되고 있으며 적절히 치료되지 않을 때 급성 신부전으로 진행되기 때문에 그 양상이나 위험인자들에 대하여 그 동안 연구된 자료들이 많고 치료에 대한 지침도 어느 정도 성립되어 있는 상태이다<sup>2,4)</sup>. 그러나 독실라민 중독에 의한 발작은 그 동안 연구된 자료들이 불충분하며 제시된 검사 및 치료 지침이 없는 상태로

**Table 4.** The comparison of clinical variables and laboratory results on admission between the patients with seizure and the patients without seizure

Variables	Seizure (n=12)	Non-seizure (n=156)	p-value
Sex			
Male (%)	1 ( 8.3)	27 (17.3)	
Female (%)	11 (91.7)	129 (82.7)	0.693
Age (IQR)	33 (25~42)	30 (26~37)	0.756
Total dose (mg, IQR)	2500 (1462~3562)	750 (375~1031)	0.001
Weight (kg, IQR)	53.5 (50~60)	53 (50~60)	0.769
Dose per weight (mg/kg, IQR)	48.9 (24.4~66.1)	12.0 (6.9~20.0)	0.001
Time delay for hospital arrival (hour, IQR)	2.8 (1.0~4.0)	2.0 (1.0~4.0)	0.773
Prehospital vomiting (%)	2/12 (16.7)	46/156 (29.5)	0.512
Gastric lavage (%)	6/12 (50.0)	88/156 (56.4)	0.766
Activated charcoal (%)	9/12 (75.0)	120/156 (76.9)	1.000
Coingestant (%)	8/12 (58.3)	91/156 (58.3)	0.404
Laboratory test result			
Glucose(mg/dl,IQR)	105.5 ( 84.8~108.2)	86.0 ( 76.0~98.0)	0.056
Sodium (mmol/L, IQR)	143.5 (140.3~144.3)	140.0 (139.0~142.0)	<0.001
Potassium (mmol/L, IQR)	3.6 (3.5~3.8)	3.6 (3.4~3.9)	0.891
Chloride (mmol/L, IQR)	103.5 (101.0~104.3)	103.0 (101.0~106.0)	0.813
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.8~1.1)	0.8 (0.7~0.9)	0.023

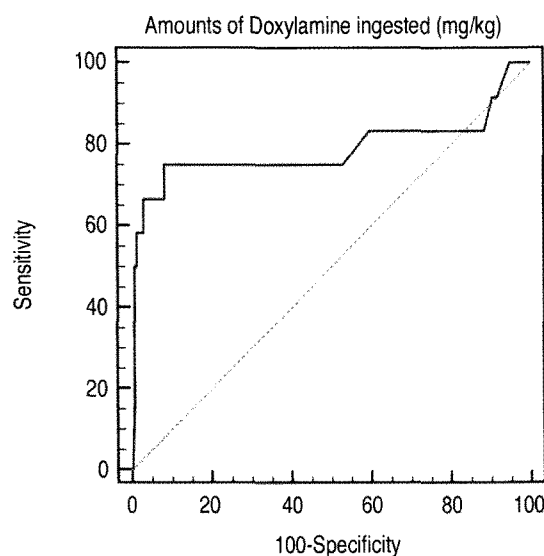
실제로 응급실에서 접했을 때 진료에 어려움이 있다. Koppel 등<sup>14)</sup>의 연구에 의하면 미국에서 독실라민에 의한 발작은 2~3%라 하였으며 본 연구에서는 독실라민 중독환자 총 168명 중 12명이 발작을 일으켰고 이는 7.14%에 해당하여 기존의 연구 결과보다 높았다. 그러나 체중과 정확한 복용량을 추정할 수 없어 제외된 16명의 환자를 고려할 경우 실제 발생률은 6.52%로 추정된다. 이는 다른 국

내 보고인 6.3%와도 비슷한 수치이다<sup>3)</sup>. 외국에서는 코카인 등의 마약류나 처방약물에 의해 발작이 많이 발생한다고 보고해 왔다. 그러나 국내의 경우 독실라민에 국한하지 않고 모든 약물에 대하여 조사하였을 때 중독 환자의 3.6%에서 발작이 합병증으로 발생하였으며 그 중 독실라민이 39% 정도를 차지하여 중독에 의한 발작 중 상당수가 독실라민에 의해 발생한다는 보고가 있어 독실라민에 의

**Table 5.** Univariate logistic regression to clinical variables and laboratory results on admission for the development of seizure

Variables	95% CI* for EXP (B) <sup>†</sup>		p-value
	lower	higher	
Sex : female	0.285	18.59	0.434
Age (IQR)	0.959	1.048	0.923
Total dose (mg)	2.436	9.581	<0.001
Weight (kg)	0.938	1.059	0.919
Dose per weight (mg/kg)	1.051	1.135	<0.001
Time delay for hospital arrival	0.932	1.125	0.624
Prehospital vomiting : yes	0.101	2.268	0.348
Gastric lavage: yes	0.239	2.502	0.667
Activated charcoal: yes	0.231	3.502	0.879
Coingestant: yes	0.402	4.817	0.602
Laboratory test result			
Glucose(mg/dl)	0.997	1.041	0.090
Sodium (mmol/L)	1.055	1.550	0.012
Potassium (mmol/L)	0.335	5.478	0.671
Chloride (mmol/L)	0.844	1.165	0.921
Creatinine (mg/dL)	4.817	5320	0.005

CI\*: confidence interval, EXP (B)<sup>†</sup>: Exponential(B).



**Fig. 1.** Receiver operating characteristics (ROC) curve of amounts of doxylamine ingested for prediction of seizure in doxylamine intoxicated patients. ROC curve shows that area under the curve (AUC) representing the accuracy of amounts of doxylamine ingested is 0.787 (95% CI, 0.718-0.847,  $p < 0.001$ ).

한 발작에 대한 연구가 반드시 필요하다<sup>1)</sup>. 독실라민 중독이 발작을 일으키는 기전은 아직 명확히 밝혀진 것은 없다. 다만 중추신경계에 작용하여 발작의 역치를 낮출 것으로 추측하고 있다.

기존의 연구들에서는 발작의 양상이나 특징에 대해 의미 있는 결론을 도출하기가 어려웠는데 이는 기존의 독실라민 중독에 대한 논문들이 대개 1개 의료기관에 국한되어 1년 이내의 짧은 기간에 걸쳐 진행되었기 때문에 그 빈도가 많지 않아 통계적으로 의미 있는 결과를 얻기 어려웠기 때문으로 생각된다. 따라서 본 연구는 다기관 참여 연구로 진행하였으며 병원들마다 환자의 의무기록 지침이나 치료지침이 다르기 때문에 발생할 수 있는 오류를 최소화하기 위해 같은 의료진이 순환근무에 임하며 동일한 치료지침 및 기록지침을 따르고 있는 세 병원을 대상으로 하였다. 기존의 발작에 영향을 미치는 요인들에 대한 연구는 거의 이루어지지 않아 본 연구에서는 인구학적 특성 외에 횡문근융해에 대해 연구되었던 요인들과 기타 발작의 원인 감별에 도움이 되는 요인들을 중심으로 연구를 진행하였다. 인구학적 특성에서는 본 연구에 포함된 환자들은 거의 대부분이 20~30대이며 여성이 많았는데 이는 기존의 연구들과 차이를 보이지 않았다<sup>2,3)</sup>. 발작이 발생한 환자군과 발생하지 않은 환자군 사이에서 이런 인구학적 특성에 대해 차이를 보이지 않았다. 횡문근융해에 대한 연구에서는 횡문근융해가 발생한 군에서 독실라민의 체중당 복용량이 28.4 mg/kg로 발생하지 않은 군의 14.1 mg/kg보다 높았고 내원 전 구토여부 등이 연관이 있었다는 보고가 있었다<sup>2)</sup>. 발작을 비롯하여 빈맥, 의식저하 등의 모든 항콜린성 증상에 대해 위험인자를 조사한 연구에서도 증상이 있는 군과 없는 군은 총용량 및 체중당 용량에서 유의한 차이를 보였으나 복용 후 내원까지의 시간은 의미 있는 차이를 보이지 않았다고 한다<sup>3)</sup>. 알코올의 영향에 대한 연구에서는 18.9%의 독실라민 환자도 포함되어 진행되었는데 중독의 중증도와 음주여부는 무관하였다고 한다<sup>5)</sup>. 그러나 대부분의 환자가 독실라민과 함께 알코올을 섭취한 경우가 많고 알코올 역시 발작의 유발인자가 될 수 있기 때문에 함께 복용한 약물을 조사할 때 알코올도 포함하였다.

복용량보다 실제로 중요한 것은 약물의 혈중농도일 것이나 이번 연구에 참여한 병원들의 검사실에서는 이 농도를 측정할 수 없기 때문에 환자나 동반인의 진술이나 가지고 온 약의 남은 포장지를 통하여 총 복용량을 추정하였고 이를 체중으로 나눈 용량(mg/kg)을 분석에 사용하였다. 대신 혈중농도에 영향을 줄 수 있는 병전 구토, 위세척의 시행여부나 활성탄의 사용 유무, 중독 시 함께 복용한 약물 등을 함께 분석하였다.

연구에 참여한 병원들에서는 위세척의 경우 세척관(lavage tube)과 비위관(Levin tube)을 이용하는 방법을 병용하는데 비위관을 주로 사용하였다. 일반적으로 1시간 이내 사용하는 것을 원칙으로 하였으나 1시간 이내라 하더라도 복용량이 적거나 최초 병력 청취에서 중독 여부가 불분명한 경우에는 시행하지 않았고 반면 1시간 이후라 하더라도 의식 변화 등으로 인해 환자의 복용시간을 초기에 확인할 수 없었던 경우에는 위세척이 시행되었다. 그러나 독실라민의 경우 그 동안 위험성이 높지 않다고 알려져 있어 위세척을 실시하는 경우에도 비위관을 주로 이용하거나 많은 양의 세척을 실시하지 않은 경우가 많아 이번 연구만을 통해 위세척이나 활성탄 투여 등의 효과를 확인하기는 어려울 것으로 보인다.

두 군 사이에 복용량, 동맥혈 산성도, 혈장 크레아티닌, 나트륨 등에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 그러나 발작이 일어난 후 일시적으로 산혈증을 보이기 때문에 산혈증에 의해서 발작이 유발된 것이라기 보다는 발작에 의해 산혈증이 유발되었을 가능성이 있다. 실제 발작을 일으킨 환자 중에서는 발작이 일어난 후 동맥혈검사가 시행되었던 10례에서 산혈증을 보였으나 발작이 일어난 환자라 하더라도 발작을 일으키기 전 시행된 경우나 발작을 일으키지 않았던 환자에서는 동맥혈검사에서 산혈증을 보였던 예가 1례도 없었다. 또한 산혈증이 있었던 환자에서도 산혈증이 저절로 회복되었다. 나트륨과 크레아티닌도 양군에서 통계적으로는 차이가 있는 것으로 나타났으나 실제 값들이 대부분 정상 범위 내에 존재하므로 임상적 의미는 없다고 판단하였다. 수치가 아닌 실제 정상치를 벗어난 환자의 환자의 비율로 비교하였을 때는 발작을 일으킨 환자와 일으킨 환자 사이에 의미 있는 차이는 없었다.

체중당 용량에 대한 ROC 곡선에서는 AUC가 0.787로 예측인자로서 이용이 가능할 것으로 보인다. 이를 통해 분리값 29.07 mg/kg에서 민감도가 75.0% (95% CI, 42.8~94.5), 특이도가 91.7% (95% CI, 86.6~95.5)로 나와 이 용량 이상에서는 발작 발생의 가능성이 특히 높다고 할 수 있다. 횡문근융해의 위험인자들을 분석한 연구에서도 체중당 복용량만이 예측인자로 의미가 있었다고 하며 20 mg/kg를 기준으로 할 때 민감도가 81%, 특이도가 87% 라고 하였다<sup>6)</sup>. 이번 연구에서는 이 용량을 기준으로 할 때 발작에 대한 예측은 민감도는 75%로 같으나 특이도가 약 75%로 떨어진다. 그러나 발작과 횡문근융해를 모두 고려한다면 이 용량 역시 임상적으로 의미가 있을 것으로 판단되며 이 용량 이상을 복용한 환자에서는 더욱 주의를 기울여야 할 것이다. 비교적 저용량을 보인 환자에서도 발작이 발생하였으나 이중 한 예는 독실라민과 함께 복용하

지는 않았지만 소변검사에서 삼환계항우울제에 양성반응을 보여 평상시 복용하였던 삼환계항우울제에 의하여 발작의 역치가 영향을 받았을 가능성이 있다. 다른 한 예는 디펜하이드라민(diphenhydramine)을 함께 복용한 환자로 디펜하이드라민의 경우 독실라민과 마찬가지로 Ethanolamine 유도체로 같은 H1 수용체에 대한 항히스타민 작용을 갖기 때문에 독실라민의 독성을 증가시키는 것으로 보인다. 반면 과거 특별한 병력이나 함께 복용한 약물 없이 총 용량 250 mg의 저용량을 복용한 환자에서도 발작이 일어난 경우가 있었다. 기존 문헌에서는 발작 발생이 가능한 최소용량에 대한 언급은 없으나 비슷한 작용기전을 갖는 디펜하이드라민에 대한 연구에서 복용량이 증가할수록 심각한 부작용이 나타난다고 하였으며 총 복용량 1000 mg 이상의 복용에서 나타날 수 있는 부작용 중의 하나로 발작을 제시하였다<sup>15)</sup>. 반면 독실라민 단독 중독과 관련하여 사망의 과정은 명확하지 않지만 1.2 mg/L의 소량의 혈중농도를 보인 환자에서도 사망이 보고된 바가 있어 대부분 고용량에서 심각한 부작용이나 사망이 발생하지만 저용량에서도 중대한 합병증이 발생할 가능성은 있는 것으로 보인다<sup>16)</sup>.

독실라민은 최고 혈중농도에 도달하는 평균시간이 2.4 시간, 반감기는 10.1시간으로 일반적인 권장량인 25 mg을 복용하였을 때에는 2~3시간 이내에 0.1 mg/L의 혈중농도에 도달한다<sup>14)</sup>. 본 연구에서는 발작이 발생한 시간이 최소 30분에서 최대 9시간으로 모두 반감기 이내에 발작이 발생하여 반감기 이상의 관찰이 필요할 것으로 보인다. 복용량과 발작 발생까지의 시간 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 기존의 연구에서는 황문근용해가 나타나는 시간을 고려할 때 18~24시간 정도 관찰이 필요하였다고 하였다<sup>3)</sup>.

독실라민은 비교적 안전한 약물이라고 여겨지고 있으며 발작이 일어나더라도 컴퓨터 단층 촬영을 시행하였거나 뇌파검사들을 시행하였던 환자들에서 검사상 의미 있는 소견이 발견되지 않아 이런 검사들의 필요성은 낮아 보인다. 대부분 특별한 신경학적 후유증을 나타나지 않고 회복되었으나 발작을 일으킨 환자 중 한 명은 내원 10분 후 부분 긴장간대 발작을 일으킨 후 무수축 심정지가 일어나 심폐소생술을 시행하였으나 사망하였다. 미국의 경우 항히스타민제 복용 환자에서 최고 77례 정도까지도 사망이 보고되고 있다<sup>17-20)</sup>. 이러한 점을 고려하면 독실라민에 대한 주의가 보다 필요할 것으로 생각된다.

본 논문의 한계점은 첫째, 연구가 후향적 기록 검토로 이루어졌다는 부분이다. 연구에 참여한 병원들이 동일한 치료지침과 기록지침을 사용하기는 하지만 일부 자료는

누락되는 경우도 있어 이는 추후 전향적 연구로 보완의 필요가 있다. 각각 연간 방문환자가 40,000명 이상인 3개 병원에서 4년간의 자료를 수집했음에도 발작이 발생한 증례가 많지 않아 보다 나은 분석을 위해서는 추후 더 많은 의료기관이 참여하는 전향적 연구가 진행되어야 할 것이다. 증례의 부족으로 인해 다변량 회귀분석을 실시하지 못하여 각각의 변수들의 상호관계나 영향을 정확히 분석하기 어려웠는데 이 역시 추후 많은 증례가 포함된 연구를 통해 정확한 분석이 이루어져야 할 것이다. 둘째, 약물에 대한 선별검사를 시행하지 않았으며 혈중농도를 측정하지 못했다. 그러나 국내 상황으로는 독실라민 혈중농도를 측정할 연구가 없고 임상에서 쉽게 이용할 수 없기 때문에 복용량을 추정하는 것이 보다 임상적으로 유용할 것으로 생각된다. 또한 함께 복용한 약물들의 영향을 정확히 알기 위해서는 본 연구에서는 일부 환자에서만 알코올 혈중농도를 확인하였으나 추후 진행될 연구에서는 다른 약물들에 대한 선별검사나 혈중농도 확인이 독실라민 혈중농도 확인과 함께 이루어져야 할 것이다. 셋째, 발작 및 두부의 상의 과거력이 없는 독실라민 중독환자에게 발작 발생시 시행한 두부단층 촬영 및 뇌파검사는 모두 정상이었지만 1명에서 두부단층 촬영을 시행하지 않았으며 3명에서 뇌파검사를 시행하지 않아 이러한 검사들의 필요성은 더 연구되어야 할 것이다. 넷째, 환자들 중에서는 정신과 외래를 통해서 추적관찰이 이루어진 경우도 있으나 일부 환자들은 추적관찰이 이루어지지 않았고 다른 병원으로 전원간 경우도 있었다. 하지만 전원간 거의 대부분의 환자들이 정신과적인 문제 이외의 황문근용해 등의 내과적 문제가 해결되어 정신과 치료를 위해 전원을 간 것이기 때문에 본 연구에 크게 영향을 미치지 않았을 것으로 판단된다. 추후 연구에서는 장기적인 영향 평가를 위해 추적관찰에 대한 계획이 있어야 할 것이다.

## 결론

독실라민 중독 환자에서 발작은 7.14%에서 발생했으며 복용 후 9시간 이내에 모두 발생하였으며 발작의 기간은 2분 이내로 짧았고 3회 이내로 발생하였다. 발작 발생과 관련된 요인 중 환자의 체중당 복용량과 연관성이 있으며 복용량이 29.07 mg/kg 이상인 경우에는 발작 발생 예측에 대한 민감도가 75%, 특이도가 91.7%로 발작의 발생 가능성이 특히 높았다. 복용량이 많은 경우에도 대부분의 경우는 보존적 치료로 후유증을 남기지 않고 치료되나 드물게 사망한 경우도 있으므로 주의해야 하며 발작 발생 시간을 고려할 때 9시간 이상의 경과 관찰이 필요하다.



## 참고문헌

1. Lee JH, Lee K, Yang HJ. Clinical analysis of seizure associated with poisoning & drug overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 1998;9:148-53.
2. Park JS, Yun YS, Chung SW, Hwang TS, Chung SP, Jang SJ, et al. Incidence and Prediction of Rhabdomyolysis Following Doxylamine Overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 2000;11:120-6.
3. Lee MJ, Oh DR, Lee WJ, Choi SM, Kim SK. Rhabdomyolysis in Doxylamine Succinate Overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 2000;11:127-36.
4. Kim HM, Lee MJ, So BH, Lee WJ, Kim SK. Discriminant Analysis on Acute Renal Failure from Rhabdomyolysis after Drug Intoxication. *J Korean Soc Emerg Med* 2004;15:117-24.
5. Lee WJ, Youn CS, Kyong YY, Woo SH, Jeong SK, Choi SM, et al. Effect of Alcohol Ingestion on Clinical Features of Acute Drug Intoxicated Patients. *J Korean Soc Emerg Med* 2009;20:115-21.
6. Jo Y, Song J, Park J, Koh S, Lee S, Seo T, et al. Risk factors for rhabdomyolysis following doxylamine overdose. *Human and Experimental Toxicology* 2007;26:617-21.
7. Lee SY, Kang YS, Han SY, Yoon JW, Jo SK, Cha DR, et al. Rhabdomyolysis Complicating Doxylamine Overdose. *Korean J Nephrol* 2001;20:120-6.
8. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. *The Journal of emergency medicine* 2000;19:51-6.
9. Yoon CJ, Oh JH, Goo HD, Lee HS. Clinical Review of Doxylamine Succinate Overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 1998;9:317-22.
10. Choi OK, Yoo JY, Kim MS, Jung KY. Acute drug intoxication in ED of urban area. *J Korean Soc Emerg Med* 1995;6:324-9.
11. Cho NS, Cho SH, Kim YB. Clinical Observations of Drug Intoxication. *J Korean Soc Emerg Med* 1995;6:349-56.
12. Kang JH, Jin YH, Lee JB, Lee HN. A Clinical Analysis of Acute Drug Intoxication in Emergency Department Setting. *J Korean Soc Emerg Med* 1999;10:431-40.
13. Lee KH, Kim KH. Clinical Analysis of Acute Drug Intoxication in the Emergency Department. *J Korean Soc Emerg Med* 1996;7:398-404.
14. Köppel C, Tenczer J, Ibe K. Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations: an evaluation of 109 cases. *Hum Toxicol* 1987;6:355-9.
15. Radovanovic D, Meier PJ, Guirguis M, Lorent JP, Kupferschmidt H. Dose-dependent toxicity of diphenhydramine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2000;19:489-95.
16. Bockholdt B, Klug E, Schneider V. Suicide through doxylamine poisoning. *Forensic Sci Int* 2001;119:138-40.
17. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clinical toxicology* 2009;47:911-1084.
18. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clinical toxicology* 2008;46:927-1057.
19. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green J, Rumack BH, Heard SE. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). *Clinical toxicology* 2007;45:815-917.
20. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clinical toxicology* 2006;44:803-932.