

독실라민 중독시 횡문근 용해증의 발생 빈도와 예측

연세대학교 의과대학 응급의학교실

박준석 · 윤유상 · 정상원 · 황태식 · 정성필 · 장석준 · 김승호

=Abstract=

Incidence and Prediction of Rhabdomyolysis Following Doxylamine Overdose

*Jun Seok Park M.D., Yu Sang Yun M.D., Sang Won Chung M.D., Tae Sik Hwang M.D.,
Sung Pil Chung M.D., Seok Joon Chang M.D., Seung Ho Kim M.D.*

Department of Emergency Medicine, Yonsei University Medical College

Background. Doxylamine, an antihistamine with sleep inducing property, is the most commonly intoxicated drug in the urban ED. This drug is relatively safe but is known to induce rhabdomyolysis in rare occasion. The purpose of this study is to determine the incidence of rhabdomyolysis after doxylamine overdose and prognostic factors that contributes to this complication.

Method. This study was conducted from 26 patients admitted to our hospital after doxylamine intoxication during the period from April 1999 to June 1999. Using the protocol made beforehand, the amount ingested, past history, laboratory results were recorded. Rhabdomyolysis was defined as serum myoglobin over 300 ng/mL or serum creatine phosphokinase(CK) over 1,000 IU/L. Data were analyzed using SPSS program with t-test, Fisher's exact test and discriminant analysis.

Result. The rhabdomyolysis was diagnosed in 57.7% of patients. The amount ingested per body weight, prehospital vomiting and low arterial pCO₂ predicted the occurrence of rhabdomyolysis. The sensitivity of serum CK and myoglobin were 67% and 80% respectively and specificity was 100% for both. The diagnosis was possible for CK after an average of 14hr 20min time after ingestion and 8hr 12min for myoglobin.

Conclusion. Rhabdomyolysis is a common complication of doxylamine intoxication and if the amount ingested was more than 1 tablet (25mg) per body weight, the incidence of rhabdomyolysis was higher. So, CK measurement after 14 hour postingestion and myoglobin after 8 hour is recommended to decide whether rhabdomyolysis occur.

Key words : Doxylamine, Overdose, Rhabdomyolysis

저자연락처 김승호 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지 연세의대 응급의학교실 TEL (02) 361-5790

I. 서론

독실라민(Doxylamine succinate)은 항히스타민 계통의 수면유도제이다. 이 약물은 약국에서 쉽게 구할 수 있어 자살 목적으로 자주 오용되어 국내의 경우 도시 지역 응급실에 내원한 약물 중독 환자의 25% 정도를 차지한다고 한다¹⁾. 독실라민 중독 환자들은 대부분 특별한 합병증 없이 회복되지만 드물게 근간대성 발작, 횡문근 용해증 등이 발생할 수 있으며 사망까지 보고된 바 있다^{1,4)}. 횡문근 용해증은 독실라민 중독 환자의 5% 정도에서 발생한다고 알려져 있으며 조기에 적절히 치료되지 않으면 급성 신부전으로 진행되기에 조기 발견 및 치료가 중요하다^{5,7)}.

저자들은 독실라민 중독 환자의 임상진료에서 횡문근 용해증이 알려진 것보다는 더욱 자주 발생함을 경험하였기에 그 정확한 빈도와 발생 요인을 알아보고 예후를 좋게 하기위한 조기 발견 방법을 알아보고자 연구를 시행하였다.

II. 대상과 방법

1999년 4월부터 6월까지 영동 세브란스병원 응급진료센터에 자살목적으로 독실라민을 음독후 내원한 환자 26명을 대상으로 하였다. 환자 중 15세 미만의 소아 환자나 신장 및 근육 질환 혹은 중추신경계 질환이나 히혈성 심장 질환의 병력이 있는 경우, 또 1개월 이내에 수술이나 외상의 병력이

있거나 다른 약물을 같이 음독한 경우 등은 연구 대상에서 제외하였다.

환자들은 위세척 및 활성탄을 투여받았으며 연구기록지의 조사항목은 표 1과 같다. 횡문근 용해증의 진단을 위해 소변 및 혈청 myoglobin, 혈청 creatine phosphokinase(CK)를 내원시부터 필요에 따라 연속적으로 측정하였다. 혈청 myoglobin은 myoglobin kit Daichi II (DAICHI, Japan)를, 혈청 CK는 Hitachi 747 Autochemistry analyzer (Hitachi, Japan)를 이용하여 측정하였으며 횡문근 용해증의 진단 기준은 혈중 myoglobin 300ng/mL 이상 또는 CK 1000 IU/L 이상으로 하였다⁸⁾. 횡문근 용해증으로 진단된 경우에는 다량의 수액요법과 소변의 알칼리화를 시행하였다. 자료분석은 SPSS 8.0을 이용하여 연속변수는 t 검정, 범주형 자료는 피셔의 정확도 검정, 다변량 분석으로는 판별분석을 시행하였고 유의수준은 0.05로 하였다.

III. 결과

1. 대상 환자의 특성

26명의 대상환자의 복용한 약물의 상품명은 표 2과 같다. 나이는 18세에서 79세까지로 다양하였으나 20대가 61.5%, 30대가 15.4%로 대부분을 차지하였으며 남:여 비는 1:2.3이었다. 약물 복용 후 내원까지의 시간은 최소 20분에서 최대 18시간 25분으로 평균 3시간 32분이었으며 복용량은 10알에서 150알(1㉑=25mg)까지 평균 52.8알을 복용하였다.

표 1. 조사항목

종류	조사항목
병력	나이, 성별, 제종, 내원시간, 복용시간, 약물의 상품명, 복용량, 과거병력
증상	오심, 구토, 근육통, 동공산대, 경련
진찰소견	혈압, 맥박수, 호흡수, 의식상태
검사	심신도, 동맥혈 가스 검사, 전해질 검사, 혈청 에탄올, BUN, Cr, Ca, Mg, protein, albumin, AST, ALT, 소변 myoglobin, 혈청 CK, myoglobin

2. 횡문근 용해증의 빈도 및 관련 인자

횡문근 용해증은 15명(57.7%)에서 발생되었으며 연구기록지의 조사 항목 중 단일변량 분석을 통한 연관 인자들은 표 3과 같다. 횡문근 용해증 발생 여부를 종속변수로 하는 판별분석의 결과 체중당 복용량, 동맥혈 이산화탄소 분압(PaCO₂), 내원전 구토 여부가 유의한 판별 변수로 나타났으며 판별식은 $2.83 + 0.05 \times (\text{복용량; mg/kg}) - 0.12 \times (\text{PaCO}_2; \text{mmHg}) + 1.37 \times (\text{내원전 구토여부; 유=1, 무=0})$ 였다. 각 군의 중심(centroid)은 횡문근 용해증 발생 군이 0.846, 그렇지 않은 군이 -1.076이었고 판별력은 84%였다(p<0.01).

3. myoglobin 및 CK 검사

횡문근 용해증이 발생한 환자에서 혈청 myoglobin이 300ng/mL 이상으로 증가하는 시점은 약물 복용 후 평균 492분±220분이었고, CK가 1,000 IU/L 이상으로 증가하는 시점은 복용 후 평균 860분±570분으로, CK에 비해 myoglobin이 좀 더 조

기에 상승되는 경향을 보였으나, 통계적 유의성은 없었다(표 4). 약물의 복용량과 시간에 따른 혈청 CK의 변화는 그림 1과 같다.

IV. 고찰

독실라민은 에탄올아민 계통의 항히스타민 제제로 중추신경계를 억제하므로 수면 유도제로 사용되고 있다. 치료 용량은 성인의 경우 수면전 25mg이며 하루에 75mg 이상을 초과하지 않도록 권장되고 있다. 위장관을 통해 쉽게 흡수되며 복용 후 2.4시간 만에 혈중 최고 농도에 도달하고 혈중 반감기는 10.1시간이라고 한다. 흡수된 약물의 60%정도는 신장으로 배설되고 나머지 40%정도는 간에서 대사된 후 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 독성은 주로 자율신경계, 중추신경계, 심장에 대한 항콜린성 작용에 기인하여 나타나는데 기면이나 무증상이 70~80%를 차지하고 정신병증, 동공산대가 각각 10% 정도를 차지하고 기타 빈맥, 혼

표 2. 대상 환자의 특성 및 복용한 약물의 종류

나이(세)	18~79
남 여(명)	8 18
복용후 경과시간	평균 3시간 32분(20분~18시간 25분)
복용량	평균 52.8일 (10~50알)
상품명(환자수)	자메르(14), 아졸(13), 자비론(2), 모노티코(2) 유미슌(1), 슬라론(1), 잘텐(1), 자비(1)

표 4. 각 검사별 진단 가능한 시점

검사	복용후 검사까지의 경과시간			
	평균	최소시간	최대시간	
myoglobin (n=10)	8 12±3 40	2	13	
CK (n=12)	14 20±9 30	3	27	
p값	>0.05			

표 3. 횡문근 용해증의 발생과 연관이 있는 인자

연관 인자	횡문근 용해증		p값
	발생(n=13)	미발생(n=14)	
체중당 복용량(mg/kg)	28.4±13.5	14.1±10.1	0.007
PaCO ₂ (mmHg)	33.6±4.9	38.5±4.1	0.016
serum Cl(mg/dL)	102.2±2.4	104.7±2.6	0.016
anion gap	17.1±5.9	12±4	0.022
serum Cr(mg/dL)	0.95±0.42	0.67±0.2	0.017
AST(U/L)	80.2±94.3	14.3±3.7	0.017
내원전 구토(유/무)	9/6	1/10	0.014

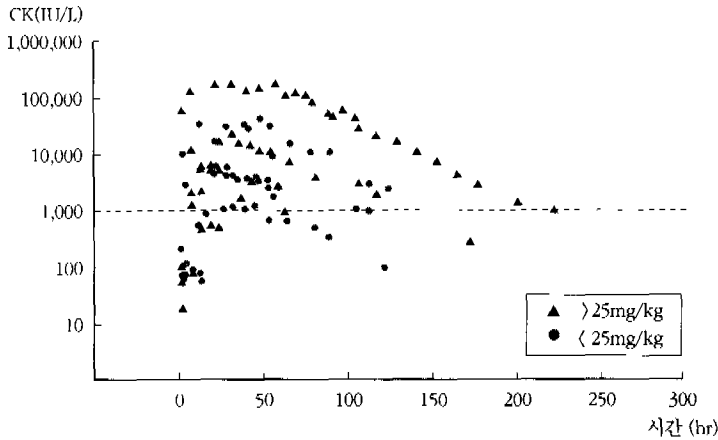


그림 1. 복용량과 복용 후 시간에 따른 혈청 CK값의 분포

수, 경련, 횡문근 용해증이 5%미만을 차지한다고 한다^{8,9)}.

횡문근 용해증은 횡문근 세포에서 세포막의 붕괴로 세포 내의 여러 물질들이 분비되면서 나타나는 임상 증후군이다. 이는 여러가지 원인으로 발생할 수 있는데 유발하는 약물로는 중추신경계 억제 약물, 교감 신경 흥분제, 경련을 유발할 수 있는 약물, 세포 단위에서 ATP생성이나 사용을 방해하는 약물, K의 결핍을 야기 할 수 있는 약물, 그밖에 직접적으로 근세포에 독작용을 나타내는 약물등이 보고되어 있다¹⁰⁻¹²⁾. 독실라민의 경우에는 근세포에 직접 독성을 나타내는 것으로 생각되고 있다. 횡문근 용해증의 임상적 진단 기준은 없으나 혈중으로 분비되는 CK, LDH, AST, myoglobin, uric acid 등을 측정함으로써 진단하는데, 주로 CK를 이용하며 일반적으로 1000 IU/L를 기준으로 하는 경우가 많다^{4,15)}. 증상으로는 근육통이나 근육 마비 등이 생길 수 있고 합병증으로 급성신부전이 발생할 수 있으며 사망한 예도 보고되었다. 급성신부전은 발표자 간에 차이가 있는데 16.3~78%의 발생율을 보고되었다^{4,15)}. 그 기전으로는 myoglobin등의 세포내에 대한 직접적 독작용이나 myoglobin 혹은 uric acid 등에 의한 세포관 폐쇄 또는 혈관수축을

유발하는 물질에 의하는 것으로 추정하고 있고, 신부전 발생에 대한 위험 인자로 탈수와 산혈증이 알려져 있다. 외상으로 인한 횡문근 용해증의 경우 12시간 내에 충분한 수액요법이 시행된 경우에는 급성 신부전으로의 진행을 100% 예방 할 수 있었다고 한다^{11,15)}.

연구 기간 동안 내원한 약물 중독 환자는 48명이었고 이중 독실라민을 복용한 환자는 26명으로 54.2%를 차지하였다. 이는 다른 연구자들이 보고한 25~38%보다 많으며 지역적인 특수성으로 보여진다. 횡문근 용해증이 발생한 경우는 15명으로 그 발생율은 다른 저자들이 보고한 1~5%와는 달리 57.7%의 높은 발생율을 보였다. 이는 이전의 연구들에서 독실라민을 복용한 모든 환자들에게 CK 등의 검사를 시행하지 않고 임상적으로 의심이 되는 환자의 경우에만 검사를 시행하였기 때문에 전체적인 검사 시행 빈도가 낮았을 것으로 생각되나 추후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 보인다.

다른 일반적인 검사나 복용량, 복용후 시간 등을 이용하여 횡문근 용해증을 예측하기 위하여 단일 변량 분석을 시행한 결과 체중당 복용량, 내원전 구토, 검사상 PaCO₂, Cl, Cr, anion gap, AST 등이 의미

있는 변수로 나타났다. 알코올도 횡문근융해증을 일으킬 수 있다고 알려져 있는데 6명의 에탄올이 검출된 환자 중 2명에서만 횡문근 융해증이 발생되었다. 이들 변수중 Cl과 Cr는 양군에서 모두 정상범위를 보여 임상적 의의가 없으므로 이를 제외한 변수들과 복용후 내원까지의 시간을 포함하여 판별 분석을 시행한 결과 체중당 복용량, 내원전 구토 여부, PaCO₂가 의미있는 판별변수로 나타났다.

횡문근 융해증이 발생한 군의 체중당 복용량은 28.4mg/kg로 체중당 한알 이상 복용한 경우에는 횡문근 융해증의 발생을 확인하는 것이 필요하며 이는 2250mg을 복용한 경우에 횡문근 융해증이 발생하였다는 보고 및 혈청 내 독실라민의 농도와 횡문근 융해증 발생과 상관이 있다는 보고와 어느 정도 일치한다⁹⁾. 내원하기 전에 구토를 하면 약물의 흡수량이 적어 횡문근 융해증의 발생이 낮을 것으로 생각되나 결과는 더 높게 나왔으며 이는 구토를 한 군에서 체중당 복용량이 높아 혈중 독실라민 농도가 증가하여 이에 따른 증상으로 구토를 했기 때문으로 생각된다. 또 횡문근 융해증이 있는 군에서 동맥혈 이산화탄소 분압이 낮았으며 판별분석에서도 유의한 변수로 나타났는데 이는 횡문근 융해증 발생군에서 과호흡을 했기 때문으로 생각되나 내원시 호흡수 및 동맥혈 가스 검사의 pH는 횡문근 융해증 발생에 따른 차이가 관찰되지 않았다. 따라서 내원전 구토 및 동맥혈 이산화탄소 분압과 횡문근 융해증과의 관계는 많은 환자를 대상으로 더 연구되어야 할 것으로 보인다.

한편 독실라민 과용시 나타나는 증상으로는 빈맥이 28%로 가장 많았고, 어지러움증이 19%, 고혈압이 16%, 오심 및 구토가 10% 정도를 차지하였고, 그외 혼란, 발작, 구갈, 요저류, 상복부 동통과 횡문근 융해증이 역시 5% 미만으로 발생하는 것으로 보고되었다⁹⁾. 본 연구에서는 위장관계 증상인 오심이나 구토가 61.5%로 가장 많았고 부증상

38.5%, 빈맥 19.2%, 그밖에 어지러움, 손발저림, 두통, 흉통의 순으로 관찰되었다.

횡문근에는 myoglobin이 4mg/g 정도 포함되어 있으며 횡문근 융해증이 발생하려면 최소한 200g의 횡문근이 파괴되어야 한다고 하고, 또한 CK의 반감기는 1.5일인데 myoglobin은 1~6시간으로 혈장에서 급속히 제거되기 때문에 횡문근 융해증의 진단에 있어 특이성은 높으나 감수성은 낮은 것으로 보고되고 있다⁶⁾. 암갈색의 뇨가 발생하기 위해서는 소변 내에 myoglobin이 100mg/dl 이상이 되어야 한다고 보고된 바 있으나, 이는 근육으로부터 유리된 myoglobin의 양, myoglobin과 결합한 혈중 단백질의 양, GFR 등에 연관되어 변화될 수 있다고 한다. 또한 혈중 myoglobin이 15mg/dl 이상 되어야 myoglobinuria가 발생한다고 보고하였다⁶⁾. 그러나 본 연구에서 소변 myoglobin이 음성으로 나온 경우가 많은 것은 혈중 myoglobin의 농도를 모르는 상태에서 임의적으로 검사가 가능한 시간에 시행하여 검사 시점이 최대의 혈중 농도를 보이는 시간과 차이가 있었기 때문에 생긴 결과로 추정된다.

본 연구에서는 독실라민의 혈중 농도를 측정하지 않고 체중당 복용량을 이용하였기 때문에 약물의 정확한 체내 흡수량을 알 수 없었으며 CK, myoglobin 등의 검사를 환자마다 같은 시점에 시행하지 못했기 때문에 시간 경과에 따른 검사 수치를 비교할 수 없었다. 또 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 하였기 때문에 예측 변수들의 선정에 오류가 있을 가능성이 있다. 그러나 독실라민 중독 환자에서 횡문근 융해증의 빈도가 알려진 것보다 많다는 것은 분명하며 예측 모델에 대해서는 추후 연구가 더 필요하리라 생각된다.

V. 결론

저자들은 독실라민 과량 복용으로 내원한 26명의 환자를 대상으로 횡문근 용해증의 발생빈도 및 그 예측에 대한 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 독실라민 과량 복용 환자에서 횡문근 용해증의 발생 빈도는 57.7%로 비교적 흔하게 발생하였으며 응급실에서 이에 대한 확인이 반드시 필요하다고 생각된다.

2. 판별분석 결과 체중당 복용량이 많은 경우, 내원전에 구토를 한 경우, 동맥혈 이산화탄소 분압이 낮은 경우가 횡문근 용해증의 발생을 예측할 수 있었다.

3. 음독후 진단이 가능한 시간은 CK의 경우 복용 후 평균 14시간 20분, myoglobin의 경우 8시간 12분이었다.

결론적으로 독실라민 중독 환자에서 횡문근 용해증은 흔한 합병증으로 체중당 25mg(1 tablet)이상의 독실라민을 복용한 경우에는 횡문근 용해증이 발생할 가능성이 높으므로 복용 후 14시간 후에 CK를 측정하거나 8시간 후에 myoglobin을 측정하여 횡문근 용해증을 확인하는 것이 필요하리라 생각된다

참고문헌

1. 나병호, 오동렬, 황주일 등 · 응급실에 내원한 약물 중독환자의 지역별 비교 분석. *대한응급의학회지* 6(1), 107-112, 1995.
2. 최옥경, 유지영, 김무수, 정구영 · 도시지역 응급센터를 내원한 약물 중독 환자. *대한응급의학회지* 6(2):324-329, 1995
3. 황금만, 이용천, 이수택, 이승렬, 이양근 · 급성 약물 중독 환자의 실태 조사. *대한응급의학회지* 4(1):43-52, 1993.
4. 송근정, 조광현, 이한식 : 응급실 약물 중독 환자. *대한응급의학회지* 3(2):38-45, 1992.
5. 윤천재, 오진호, 구홍두, 이한식 : Doxylamine succinate 과용에 대한 고찰. *대한응급의학회지* 9(2):317-322, 1998.
6. Mendoza FS, Atiba JO, Krensky AM, Scannell LM · Rhabdomyolysis complication doxylamine overdose. *Clin Pediatr* 26(11):595-597, 1987.
7. Frankel D, Dolgin J, Murray BM · Non-traumatic rhabdomyolysis complicating antihistamine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 31(3):493-496, 1993.
8. H1-Receptor Drug : Matthew JE, Seth S, Gary O, Joathan W. *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Toxicology 2nd ed*, p888-889, William and Wilkins, 1997.
9. Koppel C, Tenczer J, Ibe K · Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations : an evaluation of 109 cases. *Hum Toxicol* 6:355-359, 1987.
10. 이지수, 최규복, 윤건일 : 횡문근 용해증에 동반된 급성 신부전의 임상적 고찰. *대한신장학회지* 12(4), 609-615, 1993.
11. Curry SC, Chang D, Connor D : Drug and toxin induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 18:1068-1084, 1994
12. 김효열, 최승욱, 신승준 등 · 횡문근 용해증 250예의 분석. *대한신장학회지* 13(4); 810-817, 1994
13. 신영태, 빈기태, 김성숙 등 : 횡문근 용해증에 의한 급성 신부전증의 임상상. *대한신장학회지* 13(4):818-825, 1994.
14. Gabow PA, Kaehny WP, Kellerher SP : The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 61:141-152, 1982.

15. Ron D, Taitelmn U, Michaelson M, Joseph GB, Bursztein S, Better OS : Prevention of acute renal failure in traumatic rhadomyolysis, *Arch Intern Med* 144:277, 1984.
16. Knochel JP: Rhabdomyolysis and myoglobinuria, *Ann Rev Med* 33:435, 1982.