소아과 : 제 45 권 제 8 호 2002년

□증 례□

# Doxylamine 중독 후 합병한 비 외상성 횡문근융해증 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 국민건강보험공단 일산병원 소아과*

황성욱 · 노현경 · 김기혁*

## A Case of Non-traumatic Rhabdomyolysis after Doxylamine Overdose

**Sung Woog Hwang, M.D., Hyeung Kyeung No, M.D. and Kee Hyuck Kim, M.D.***

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Younsei University, Seoul,*
*Department of Pediatrics*, National Health Insurance Corporation*
*Ilsan Hospital, Koyang, Korea*

Doxylamine is an antihistamine of the ethanolamine class. It is used primarily as a sleep-inducing agent. Clinicians should be aware of the complications in rhabdomyolysis patients who ingest doxylamine succinate and over-the-counter antihistamines. The easy availability of these substances increases the potential not only of intentional overdose by adults but also of inadvertent ingestion by children. Prompt intervention and careful assessment of renal function, urinary output, and serum creatine kinase levels may represent the difference between an uncomplicated and acute renal failure. Recognition of the potential for rhabdomyolysis and institution of vigorous treatment may prevent acute renal failure in patients who have taken an overdose of the drug. A 14-year-old male was found to have hematuria and oliguria. Evaluation of the patient revealed myoglobinuria, and a creatine kinase(CK) level of 117,563 IU/L. He was recovered by massive fluid administration, urine alkalization and mannitol infusion. We report a case of a suicide attempt in a child where ingestion of the doxylamine complicated by non-traumatic rhabdomyolysis with brief review related literatures. **(J Korean Pediatr Soc 2002;45:1033-1037)**

**Key Words :** Doxylamine, Rhabdomyolysis

## 서 론

Doxylamine은 현재 상기도염 치료제로서 뿐만 아니라 수면제로도 널리 사용되고 있는 항히스타민의 일종이다[1]. 또한 doxylamine은 여러 국가에서 처방전 없이 쉽게 구할 수 있어 약물 중독의 주요 원인 중 하나가 되고있다[2, 3]. 1983년 Hampel 등[2]이 doxylamine에 의한 횡문근융해증에 관하여 처음으로 보고하였고, 1987년 Koppel 등[3]이 doxylamine의 여러 합병증에 관하여 기술하였다. 국내에서는 강 등[4]이 처음으로 1996년 doxylamine 중독에 의한 급성신부전을 동반한 횡문근융해증에 관하여 보고하였다. 소아 환자에서는 윤 등[5]이 외상 후 발생한 급성신부전을 동반한 횡문근융해증을 보고하였으며 정 등[6]이 열사병에 의한 다장기 부전을 동반한 횡문근융해증을 보고하였으나 doxylamine에 의한 횡문근융해증에 대한 보고는 없었다.

저자들은 소아 환자에서 doxylamine에 의한 횡문근융해증을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2002년 2월 7일, 승인 : 2002년 5월 14일
책임저자 : 김기혁, 국민건강보험공단 일산병원 소아과
Tel : 031)900-0265 Fax : 031)900-0343
E-mail : kkim@nhimc.or.kr

## 증 례

**환 자** : 고○○, 14세, 남자

**주 소** : Doxylamine 과량 복용에 의한 의식 변화

**현병력** : 환자는 평소 비교적 건강히 지내다 내원 1시간 전 학교에서 자살 목적으로 doxylamine 2,500 mg(100T)을 복용 후 의식 혼탁이 있어 응급실로 내원하였다.

**과거력 및 가족력** : 특이 사항 없음.

**이학적 소견** : 내원 당시 생체 증후는 혈압 140/90 mmHg, 맥박 145회/분, 체온 36℃이었으며 혼미한 의식 상태였다. 내원 직후 위세척 10 L를 시행하였으나 약은 거의 나오지 않았다. 유치도뇨관 삽입 후 배출된 소변색은 정상이었다.

**검사 소견** : 내원시 혈액 검사상 백혈구 9,800/$mm^3$, 혈색소 15.3 g/dL, hematocrit 치는 47.1%였다. 혈소판 $243\times10^9$/L, 소변 검사에서 잠혈반응은 양성이었고, 단백뇨는 보이지 않았다. 생화학 검사에서 AST 36 IU/L, ALT 13 IU/L, BUN 6 mg/dL, creatine 1 mg/dL, ionized calcium 1.18 mg/dL, 혈장 creatine kinase(이하 CK) 138 IU/L, 전해질 검사상 소디움 144 mEq/L, 포타슘 3.4 mEq/L이었으며, 동맥혈 가스 분석상 pH 7.03, $pCO_2$ 36 mmHg, $pO_2$ 106 mmHg, $HCO_3$ 10 mmol/L, 요 검사상 pH 5.0, 단백질 +/−, 적혈구 다수, 백혈구는 보이지 않았다. 입원 2일째 암적색의 소변을 보이기 시작했으며 CK 101,240 IU/L, CK-MB 18.1 IU/L, LDH 2,159 IU/L, BUN/CR 5/1.2 mg/dL, AST/ALT 580/125 IU/L로 증가되는 양상 보였다. 소변의 Myoglobin은 83,500 ng/mL이었다. 입원 3일째 소변 색깔은 황갈색으로 옅어지기 시작했으나 CK 117,563 IU/L, CK-MB 6.0 IU/L, LDH 2,159 IU/L, BUN/CR 4.1/1.1 mg/dL, AST/ALT 579/140 IU/L로 CK는 더욱 증가하는 양상 보였으며 CK isoenzyme은 CK-MM fraction이 증가하였다. 입원 4일째 소변 색깔이 정상화되었으며 CK 47,635 IU/L, CK-MB 2.3 IU/L, LDH 1,411 IU/L, BUN/CR 5/1.1 mg/dL, AST/ALT 465/127 IU/L로 감소하기 시작했다(Fig. 1). 같은 날 Technetium-99m methylene diphosphonate(MDP)으로 시행한 골 스캔상 내측 대퇴근, 전완근, 흉근, 복근에 방사선 동위원소 섭취가 증가되어 있는 소견을 보였다(Fig. 2). 입원 14일째 환아는 통증 호소하지 않고 CK 276 IU/L, CK-MB 3.3 IU/L, BUN/CR 9/0.9 mg/dL, AST/ALT 45/64 IU/L, LDH 276 IU/L를 나타내었다.

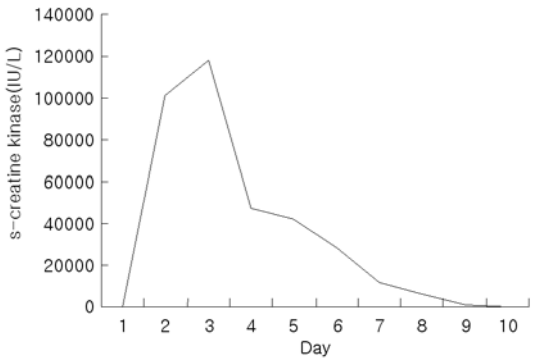


**Fig. 1.** Serum creatine kinase levels during hospitalization.

**치료 및 경과** : 입원 당일 황색으로 정상이던 소변 색깔이 2병일째 심한 적색뇨를 보았으며 수액 투여를 3,000 mL/BSA에서 4,000 mL/BSA로 증가시켰으며 mannitol과 중탄산나트륨을 투여하기 시작하였다. 3병일째 의식은 명료해졌으며 소변 색깔은 황색으로 맑아지기 시작했으며 4병일째 소변 색깔이 정상화 되었다. 5병일째 옆구리를 중심으로 한 배부와 양쪽 팔 다리에 근육통 및 압통을 호소하였다. 수액 치료, 중탄산나트륨을 통한 소변의 알칼리화, mannitol의 사용으로 환아의 증상 및 검사 소견이 호전되어 14병일째 퇴원하였다.

## 고 찰

횡문근융해증은 외상이나 심한 운동, 약물중독, 감염성 질환, 경련 등 여러 원인에 의하여 일어나는 골격근 손상 후 세포막이 파괴되어 마이오글로빈 등과 같은 근세포의 내용물들이 순환계로 분비되어 일어나는 임상적 및 생화학적 증후군이다. 역사적으로 횡문근융해증은 고대 이집트에서 유대인들이 탈출할 때 메추라기를 집단으로 먹고 고통 받았다는 기록이 있으며, 중세에도 메추라기에 의한 근융해증은 잘 알려져 있었으며 이는 메추라기가 봄철 먹이로 먹는 hemlock herb에 의한 독성 때문이라 한다[7, 22]. 구체적으로 횡문근융해증에 대해 보고한 사람은 Bywater 등[8]으로 1941년 2차 세계대전 때 폭격에 의한 외상으로

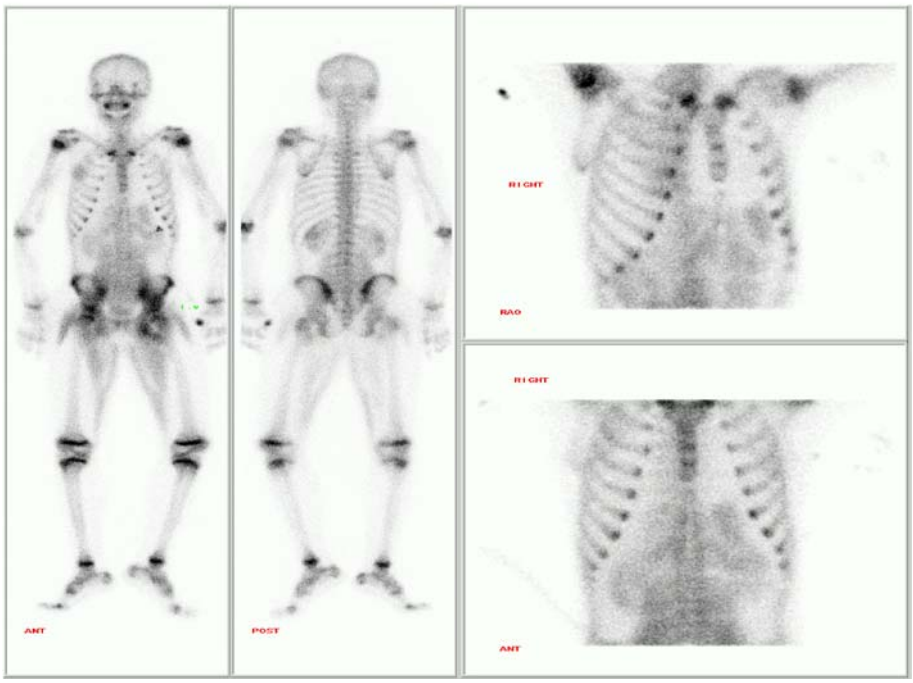


**Fig. 2.** $^{99m}$TC MDP image on the 4th hospital day. Anterior and posterior coronal tomographic section showed generalized, multiple uptake in damaged muscle.

유발된 횡문근융해증과 이의 합병증으로 급성신부전이 발생함을 보고하였다. 이후 다양한 원인들이 횡문근융해증을 유발한다는 보고가 있었고 그 원인은 조사 지역에 따라 차이를 보였다. 미국에서 횡문근융해증은 급성신부전의 5-7%의 원인을 차지하고, 그 원인은 지진 등에 의한 외상, 알코올중독과 혼수상태를 유발하는 약물 남용이 횡문근융해증의 많은 원인으로 알려져 있다[9]. 국내에서는 김 등[10]이 보고한 횡문근융해증 250례의 원인을 보면 다발성 외상성 근 손상이 154례, 비외상성 원인으로 알코올 과용 15례, 전신성 경련 14례, 그 외 쇽 12례, 대사성 장애 11례, 감염 9례, 일산화탄소 중독 8례, 약물 중독 6례, 사교상 5례, 화상 4례, 과다한 수의 운동 1례, 원인 미상 5례 등으로 외국과 비슷한 양상을 보이고 있으며 약물에 의한 횡문근융해증의 관심이 증가하고 있다.

횡문근융해증의 기전으로는 나트륨, 염소, 물 등이 세포 내로 유입되고 그로 인해 세포 부종이 일어나고 세포 파괴가 일어난다. 또 칼슘이 나트륨과의 교환으로 세포 내로 유입되고 칼슘은 지속적인 근 수축을 일으키고 그로 인해 세포 내 에너지 고갈을 일으켜 근 세포를 파괴시킨다. 또 칼슘은 Phospholipase $A_2$ 등 혈관 수축 물질들의 분비를 촉진시킬 뿐만 아니라 산소 라디칼을 형성시킨다. 또 손상된 근육에 활성화된 중성구들이 모여들고 이들은 단백분해효소와 라디칼의 형성을 더욱 촉진시켜 근 손상을 증폭시킨다. 횡문근융해증에서는 심근경색증의 경우와 마찬가지로 허혈 상태의 근육세포가 허혈 상태가 풀리고 재순환되면서 근육세포의 파괴가 더욱 촉진되는데 이는 혈액이 재순환되면서 손상된 근육세포로 백혈구의 이동이 일어나고 이들이 산소 라디칼을 만들어 세포 파괴를 촉진시키기 때문이다[11]. 이 기전은 외상성 근 손상 뿐만 아니라 비외상성 근 손상에서도 일어나는데 이런 재순환에 의한 손상을 최소화시키기 위해 Better와 Stein[12]은 조기 대량 수액 치료가 매우 중요하다고 하였다.

횡문근융해증의 증상은 근육의 통증, 종창, 전신 쇠약, 피부의 감각 손실 등이 있으며 암갈색 요를 보이는 경우는 마이오글로빈뇨가 있음을 나타낸다. 진단시 CK, CK-MB, AST, LDH 등의 수치가 증가하므로 근육통, 종창 등 괴사와 관련된 환자의 병력 및 진찰 소견과 혈청 내 이들 수치의 증가와 요 검사상 암갈색 소변과 혈청 및 소변 내 마이오글로빈의 증가가 나타나면 횡문근융해증의 진단적 근거가 될 수 있다.

$^{99m}$Tc 인산염 골 주사 검사상 근 손상이 있는 부위에 정상 조직 보다 동위원소 섭취가 증가하여 비대칭적이고 국한적인 모양을 보인다. 그 기전으로 세포막의 비정상적인 투과성에 의하여 손상된 세포 내로 도달하게 되어 이러한 세포 내에 축적된 칼슘과 결합이 일어나게 된다. 그 외에 괴사 진행 시 단백 등이 변성되어 동위원소와의 접근 능력이 증가하기 때문이다. 급성신부전이 동반되는 경우에는 정상적으로는 50-60%가 골에 섭취되고 근육에 섭취되는 양은 2% 정도이며 나머지는 신장으로 분비되는 것과 달리 방사선 동위원소의 배설이 감소되어 각종 연부 조직에 섭취 증가 소견을 보일 수 있다[13, 14].

횡문근융해증의 합병증으로는 심한 고칼륨혈증, 심한 저칼슘혈증, 고칼슘혈증, 고요산혈증, 범발성혈관내응고장애, 급성 구획 증후군, 급성신부전증 등이 있으며 가장 중한 합병증은 급성신부전증이다. 급성신부전증의 발생 빈도는 횡문근융해증을 일으키는 원인에 따라 다르며 근 손상의 정도에 따라 다르나 33-55% 정도에서 합병됨이 보고되고 있다[9, 15]. 횡문근융해증에 의한 급성신부전증의 기전은 3가지로 나눌 수 있는데 첫째는 세뇨관의 폐쇄이다. 마이오글로빈은 Tamm-Horsfall protein(THP)과 반응해서 침착이 일어나며 요산의 침착도 일어나는데 이 침착 물질들이 세뇨관을 막는다고 하는데 이는 산성인 환경에서 촉진되며 알칼리성에서 억제된다. 둘째로는 마이오글로빈이 ferrihematate로 전환되면서 유리되는 라디칼에 의해 신장 및 혈관에 독성을 일으키며 이는 산혈증 특히 요 수소이온 농도가 5.6 이하에서 잘 일어난다고 한다. 셋째로는 신혈관의 수축인데 손상된 근육으로 순환 혈액이 소실됨에 따라 신혈류가 감소되고, 신혈류를 유지하기 위하여 교감신경과 rennin angiotensin system이 활성화됨으로써 혈관 수축 물질들(endothelin-1, thromboxane $A_2$, TNF-$\alpha$ 등)의 분비가 증가되고 이들 물질이 신혈관 수축을 유발한다[11]. 일반적으로 급성신부전의 사망률은 40-60%에 이르는데 횡문근융해증에 의한 급성신부전의 사망률은 5-10%로 일반 신부전에 의한 사망률에 비해 낮은 편이다. 주 사망 원인은 기저 질환, 패혈증, 성인성 호흡곤란증후군, 폐부종, 폐렴 등이다[10].

약물에 의한 횡문근융해증의 기전은 근세포에서 ATP의 생성이나 사용이 방해되거나 에너지 요구량이 ATP 생성을 초과할 때, 세포 내 ATP농도가 떨어져 세포의 항상성 기전이 작동하지 못해 발생한다. 구체적으로 보면 근 압박 결과 근에 허혈성 변화 및 영양분을 전달하지 못하게 하는 중추신경계 약물(narcotics, general anesthesia, benzodiazepine, cyclic antidepressants, antihistamine, ethanol, barbiturate 등), 근의 에너지 요구량을 높이는 교감신경 흥분제(LSD, phencyclidine, phenothiazine 등), 경련을 유발하는 약물(isonizid, theophylline, lithium 등), 고체온을 유발하는 약물(salicylates, cocaine 등), 세포 단위에서 ATP 생성이나 사용을 방해하는 약물(cyanide, carbon monoxide, salicylate, mercury, copper 등), 칼륨 결핍을 야기하는 약물(이뇨제, 부신 피질 호르몬제), 근세포에 직접적인 독성이 있는 약물(methadone, phencyclidine, doxylamine, antihyperlipidemic agents, chloroquine, colchicines, vincristine, corticosteroids 등), 근 독성이 있는 것으로 추측되는 약물(heroin, theophylline, diphenhydramine 등)로 나눌 수 있다[16, 17].

Doxylamine은 ethanolamine계 항히스타민제로 수면제로 널리 쓰이고 있으며 항콜린성 작용과 부분 마취 효과가 있다. Doxylamine 복용 2.4시간 후 평균 최고 농도를 보이며, 10.1시간의 반감기를 가지고 있다. 그리고 간에서 주로 대사 되어 신장으로 배설된다. 수면제로서의 작용은 보통 25-50 mg에서 나타나며 이는 secobarbital 100 mg과 동등한 효과를 보인다고 한다[18]. Muller[19]에 의하면 사람에게서 치사량은 25-250 mg/kg이며 이런 수치들을 보면 doxylamine이 상당히 안전한 약임은 분명하다. Koppel 등[3]은 1987년 doxylamine 중독 환자 109례를 보고하였는데 60%는 16세에서 30세였으며 약 60%에서 치료 용량의 10배에서 40배를 복용하였다고 한다.

또한 그들의 증상은 기면과 무증상이(70-80%) 제일 흔하고 정신증(12%), 동공 산대(10%), 빈맥(4%), 혼수(3-4%) 순이며 드물게 경련(2-3%), 횡문근융해증(1-2%)이 있음을 보고하였다. 또 Britta 등[18]은 이런 증상과 doxylamine 복용량 또는 혈중농도와는 무관하다고 하였다. 우리나라에서는 윤 등[20]이 1996년 1년 동안 세브란스병원에 doxylamine 중독으로 내원한 환자 90례를 보고하였는데 그들의 평균 복용량은 1,062 mg이었으며 가장 흔한 증상은 빈맥(46%)이었다고 하며, 횡문근융해증은 1례에서 나타났다고 하였다. 항히스타민 중독에 관한 해독제는 없으며 대증적

인 치료가 필요하다. 의식이 있고 구역 반사가 있는 환자는 구토를 유발하고 위세척 및 활성탄을 줄 수 있다. 저산소증이나 의식 소실, 구역 반사의 감소가 있는 경우는 diazepam 정주로 치료할 수 있으며 지속 시는 Phenytoin이나 Phenobarbital을 줄 수 있다.

항상 필요한 것은 아니나 경련과 같은 심한 항콜린성 증상과 심상실성 빈맥을 보일 때는 Physostigmine을 0.5-2 mg을 1 mg/분 이하의 속도로 천천히 정주하며 필요에 따라 1-2 mg을 30-60분 간격으로 사용할 수 있다[15, 21]. 횡문근융해증이 있을 때는 급성 신부전증으로 이행되는 것을 막는 것이 중요하며 그 치료로는 첫째 가능한 빨리 충분한 수액 공급을 해야 한다. 둘째로 소변을 알칼리화 시키기 위하여 중탄산나트륨이 사용된다. 소변을 알칼리화 하면 신 세뇨관의 폐쇄를 일으키는 여러 침착물들의 형성을 방지하고 라디칼의 형성을 방지하여 신세포의 파괴를 방지한다고 한다. 또 이미 형성된 침착물들의 배출도 촉진시킨다고 한다. 셋째로 mannitol을 사용하는데 그 기전으로는 신혈류량을 증가시키고, 손상된 근육으로 들어갔던 수분을 혈관 내로 이동시켜 근 세포의 부종을 감소시키고 신경 압박도 감소시킨다. 또한 삼투성 이뇨 효과가 있어 소변량을 증가시키고 이로 인해 신 세뇨관의 침착물의 형성을 방지한다. 또 라디칼을 없애는 효과도 있다고 한다. 그 외 allopurinol, glutathione, vitamine E analogues 등의 약물이 시도되고 있으며 심한 고칼륨혈증, 생명을 위협할 정도의 부정맥이 있는 경우, 조절되지 않는 산혈증이 있는 경우 등에는 투석을 고려할 수 있다[11, 22].

## 참 고 문 헌


1) Brown BB, Werner HW. The phamacologic properties of doxylamine succinate; A new antihistamic agents. J Lab Clin Med 1948;33:325-31.
2) Hampel G, Horstkotte H, Rumpf KW. Myoglobinuric renal failure due to drug-induced rhabdomyolysis. Hum Toxicol 1983;2:197-201.
3) Koppel C, Tenczer J, Ibe K. Poisoinnig with over-the-counter doxylamine preparations. Hum Toxicol 1987;6:355-9.
4) 강효종, 안병진, 신 진, 최원규, 채민수, 김철우 등. doxylamine 중독 후 발생한 횡문근융해증 1례. 대한신장학회지 1996;15:646-50.
5) 윤원상, 김근모, 김병주, 마재숙. 외상 후 발생한 횡무근융해증에 의해 초래된 급성신부전 1례. 소아과 1998;41:707-10.
6) 정양숙, 임재영, 조윤경, 이계우, 박찬후, 우향옥 등. 소아에서 경험한 열사병에 의한 횡문근융해증 및 다장기 부전 2례. 소아과 1998;41:568-73.
7) Rizzi D, Basile C, Di Maggio A, Sebastio A, Introna F, Rizzi R, et al. Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning : Neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. Nephrol Dial Transplant 1991;6:939-43.
8) Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. Br Med J 1941;1:427-32.
9) Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine 1982;61:141-52.
10) 김효열, 최승욱, 신승준, 김경경, 한병근, 박성진 등. 횡문근융해증 250례의 분석. 대한신장학회지 1994;13:810-7.
11) Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. Intensive Care Med 2001;27:803-11.
12) Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. N Engl J Med 1990;322:825-9.
13) 문희범, 한진석, 김삼용, 조보연, 이정상, 고창수. 급성신부전이 동반된 근괴사에 있어서의 99m Tc-MDP 골주사. 대한핵의학회지 1980;14:61-6.
14) Cornelius EA. Nuclear medicine imaging in rhabdomyolysis. Clin Nucl Med 1982;7:462-4.
15) Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Joseph GB, Bursztein S, Better OS. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. Arch Intern Med 1984;144:277.
16) Curry SC, Cahng D, Conner D. Drug and toxin induced rhabdomyolysis. Ann Emerg Med 1989;18:1064-84.
17) Koppel C. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced rhabdomyolysis. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989;4:108-26.
18) Britta B, Klug E, Schneider V. Suicide through doxylamine poisoning. Forensic Sci Int 2001;119:138-40.
19) Muller RK. Toxicology analysis. Berlin : Ullstein Mosby 1992:223-34.
20) 윤천재, 오진호, 구홍두, 이한식. Doxylamine succinate 과용에 대한 고찰. 대한응급의학회지 1998;9:317-22.
21) Goldfrack LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weixman RS, Howland MA, Hoffman RS. Toxicology Emergencies. 5th ed. Norwalk : Appleton and Lange, 1994:601-8.
22) Raymond V, Mehmet SS, Ekrem E, Norbert L. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol 2000;11:1553-61.