

원저

급성 Acetaminophen 중독시 복용량에 의한 N-Acetylcysteine의 사용은 적절한가?

연세대학교 의과대학 응급의학교실

김태근 · 김민정 · 이진희 · 박유석 · 정성필 · 이한식

Is N-acetylcysteine Treatment Based on Ingestion Amount Valid in Acute Acetaminophen Overdose Patients?

Tae Geun Kim, M.D., Min Joung Kim, M.D., Jin Hee Lee, M.D.,
Yoo Seok Park, M.D., Sung Pil Chung, M.D., Hahn Shick Lee, M.D.

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

Purpose: In many Korean hospitals, serum acetaminophen concentrations in cases of overdose cannot be measured initially because of inadequate laboratory facilities. Under these circumstances, physicians base the administration of the antidote, N-acetylcysteine, on ingestion amounts as determined by initial history taking. We therefore examined the correlated between ingested amounts and serum acetaminophen concentrations.

Methods: Medical records were reviewed retrospectively for patients who presented to the ED with acetaminophen overdose between January 2002 and March 2006. Fifty-nine patients were recruited and sixteen patients were excluded. The forty-three remaining patients were placed into either the high-risk or low-risk group based on their ingested amount (140 mg/kg), and were separately categorized into the toxic or non-toxic group based on their serum acetaminophen concentrations, according to the Rumack-Matthew nomogram.

Results: Ten patients (83.3%) among twelve in the high-risk group were found to have non-toxic serum concentrations, and just one patient (3.2%) among thirty-one in the low-risk group fell into the toxic group based on their serum concentrations. The sensitivity and specificity of risk stratification of the ingested amount as a predictor of intoxication requiring antidote therapy were 66.7% and 75.0%, respectively.

Conclusion: This study suggests that the therapeutic decision for acetaminophen overdose should not be based solely on ingested amount only, but requires assessment of acetaminophen concentration.

Key Words: Acetaminophen, Overdose, N-acetylcysteine

서론

아세트아미노펜 (Acetaminophen, N-acetyl-p-aminophenol)은 미국 Poison Control Centers에 따르면 2004년에 단독 또는 복합 중독으로 총 133,000여명의 환자가 발생하였으며, 69,500명이 병원에서 치료를 받았고, 327명이 이로 인해 사망한 것으로 보고되었다¹⁾. 또한 이 중 아세트아미노펜 단독 중독으로 사망한 경우도 150

책임저자: 박 유 석
서울특별시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 영동세브란스병원 응급의학과
Tel: 02) 2019-3030, Fax: 02) 3462-0713
E-mail: pys0905@yumc.yonsei.ac.kr

명이나 되었다. 그리고 아세트아미노펜의 중독은 심각한 간 손상을 초래할 수 있어, Ostapowicz 등²⁾은 3차병원에 전격성 간부전으로 내원한 환자의 39%가 아세트아미노펜의 중독에 의한 것이라고 하였다. 하지만 아세트아미노펜은 급성 중독 시 N-acetylcysteine (NAC)의 투여를 통해 간 손상을 대부분 예방할 수 있다고 알려져 있다^{3,5)}. 따라서 아세트아미노펜 중독 시 빠른 진단과 적절한 해독제의 투여를 통해 합병증과 사망률을 낮출 수 있다.

일반적으로 응급실에서 NAC의 투여는 환자가 복용한 용량을 기준으로 한다. 성인의 경우 7.5 g 이상을 복용하거나 소아에서 140 mg/kg 이상 복용한 경우에 독성을 유발할 수 있다고 보고되어 있다⁶⁾. 그러나 실제 체내에 흡수되는 정도는 용량뿐만 아니라 복용 후 내원까지의 시간, 구토 여부, 동반하여 복용한 약물 등의 여러 요인들에 영향을 받기 때문에 혈중농도를 검사하여 치료 여부를 결정하는 것이 좋다. 즉, 복용 후 4~24시간 사이에 혈중농도를 측정하여 Rumack-Matthew nomogram (RM 노모그램)에 의하여 치료 여부를 평가하도록 하고 있다^{5,7)}. 더욱이 아세트아미노펜은 널리 사용되고 있으며 혈중농도를 측정하는 비용이 비싸지 않고 중독을 인식하지 못했을 때 치명적인 결과가 발생할 수 있다는 점 등을 고려해 보았을 때, 모든 중독 의심 환자에게서 아세트아미노펜 혈중농도의 측정이 권장되고 있다. 하지만 많은 응급실에서 아세트아미노펜의 혈중농도를 실시간으로 검사할 수 없어 복용량을 기준으로 치료를 시작하는 것이 우리나라의 일반적인 현실이다. 이에 저자들은 아세트아미노펜 중독 환자에서 초기 병력에 따른 복용량과 혈중농도를 비교하여 복용량으로 치료 여부를 적절히 판정할 수 있는지를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2002년 1월 1일부터 2006년 3월 31일까지 1개 대학병원 응급진료센터에 내원한 아세트아미노펜 중독환자들을 대상으로 하였다. 대상 환자 중 아세트아미노펜을 반복 복용한 경우, 서방형 제제(Tylenol Extended Relief)를 복용한 경우, 복용 후 24시간이 지나서 내원한 경우, 동반 복용한 약물이 있는 경우, 혈중농도 검사를 시행하지 않은 경우, 의무기록이 불충분한 경우는 연구에서 제외하였다. 의무기록을 후향적으로 조사하여 나이, 성별, 체중, 아세트아미노펜의 복용량, 구토 여부, 복용 후 내원하기까지의 시간, 혈중농도와 채혈 시간, 시행된 치료법등을 분석하였다. 복용량이 140 mg/kg 이상인 환자들을 고위험군, 140 mg/kg 미만인 환자들은 저위험군 이라고 정의하였다. 아

세트아미노펜의 혈중농도는 Cobas integra[®] 800 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)을 이용하여 enzymatic method로 측정하였다. 복용 후 채혈하기까지 소요된 시간에 해당하는 혈중농도를 측정하기 위하여 White와 Rumack⁸⁾이 제시한 $A_{NAC}=300(0.840897)^t$ 의 공식을 사용하였다. 여기서 A_{NAC} 는 아세트아미노펜의 혈중농도(단위: $\mu\text{g/ml}$)이고 t 는 복용 후 혈액 채취까지 걸린 시간이다. 혈중 농도/ A_{NAC} 의 비율이 1 이상인 경우를 독성군, 1 미만인 경우를 비독성군으로 정의하였다.

통계분석은 SPSS 12.0 for window (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A)를 이용하였다. 자료는 평균 \pm 표준편차로 요약하였으며 기술 통계량과 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 우도비(likelihood ratio)를 계산하였다. 단변량 분석에서 명목변수의 비교는 Fisher's Exact Test를 시행하였고, 연속변수 중 정규분포를 따르는 변수의 비교는 t -Test를, 정규분포를 따르지 않은 변수의 비교는 Mann-Whitney U Test를 시행하였다. 복용량, 내원 전 구토여부 등을 이용하여 독성군을 예측할 수 있는지 알아보기 위하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모든 경우 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 일반적 특성

연구 기간 동안 59명의 아세트아미노펜 중독 환자가 대상에 포함되었다. 이 중 제외기준에 해당하는 16명을 제외한 총 43명의 환자를 분석하였다. 환자들의 성별은 남자가 5명, 여자가 38명으로 여자가 전체의 88.4%였으며, 평균나이는 26.6 ± 7.1 세였다. 약물복용 후 내원하기까지 소요된 시간의 중앙값은 2시간이었으며 34명이 4시간 이내에 내원하였다. 복용한 아세트아미노펜의 중앙값은 100 mg/kg이었으며 12명이 140 mg/kg 이상 복용하였다. 35명의 환자가 내원 전에 구토를 하였으며, 13명의 환자가 NAC 치료를 받았다(Table 1).

2. 복용량과 혈중농도의 비교

복용량이 140 mg/kg 이상인 고위험군중 "혈중농도/ A_{NAC} "의 비율이 1 이상인 독성군에 해당하는 환자는 2명이었으며, 복용량이 140 mg/kg 미만이고 혈중농도도 비독성군인 환자는 30명이었다. 병력 상 고위험군에 속하나 혈중농도는 비독성군인 환자가 10명이었고, 병력 상 저위

험균 이었으나 독성균인 환자가 1명 있었다. 병력을 통해 얻은 복용량으로 환자의 독성여부를 평가하는 것은 민감도 66.7%, 특이도 75.0%, 양성예측도 16.7%, 음성예측도

96.8%, 우도비가 2.67이었다(Table 2, Fig. 1).

3. 임상적 변수들에 의한 독성균의 예측

Table 1. General characteristics

	n (%)
Gender	
male	5 (11.6%)
female	38 (88.4%)
Age (years)	
Mean ± SD	26.6±7.1
Weight (kg)	
Mean ± SD	43.0±9.1
Ingestion time (hours)	
Median (interquartile range)	2.0 (1.0-4.0)
Ingestion amount (mg)	
Median (interquartile range)	5000 (3750-9050)
Ingestion amount/weight (mg/kg)	
Median (interquartile range)	100 (66-181)
Sampling time (hours)	
Median (interquartile range)	4.0 (4.0-5.0)
Drug level (µg/ml)	
Median (interquartile range)	26.7 (9.3-62.3)
Prehospital vomiting	
yes	24 (55.8%)
no	19 (44.2%)
Gastric lavage	
yes	35 (81.4%)
no	8 (18.6%)
Activated charcoal	
yes	41 (95.3%)
no	2 (4.7%)
NAC *	
yes	13 (30.2%)
no	30 (69.8%)

* NAC; N-acetylcysteine

Table 2. Comparison of ingestion amount with serum acetaminophen concentration

		Blood level		Total
		Toxic	Non-toxic	
History	Hish risk group	2	10	12
	Low risk group	1	30	31
	Total	3	40	43

Sensitivity = 66.7% (95% CI * = 20.8%-98.3%)

Specificity = 75.0% (95% CI = 59.8%-85.8%)

PPV[†] = 16.7% (95% CI = 4.7%-44.8%)

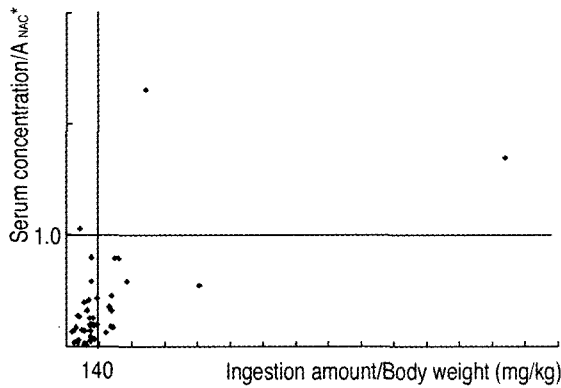
NPV[‡] = 96.8% (95% CI = 83.8%-99.8%)

LR[§] = 2.67 (95% CI = 21%-98%)

* CI: confidence interval; [†]PPV: positive predictive value; [‡]NPV: negative predictive value; [§]LR[‡]: positive likelihood ratio

독성군과 비독성군으로 분류하였을 때 성별, 나이, 체중, 복용시간, 내원 전 구토여부는 두 군 간에 차이가 없었다. 체중 당 복용량은 독성군이 757.3±977.9 mg/kg으로 비독성군의 120.4±92.6 mg/kg보다 많았으나 통계적으로 의미는 없었다(Table 3).

복용량, 복용시간, 내원 전 구토여부 등을 이용하여 독성군을 예측할 수 있는지 알아보기 위하여 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과 독립적으로 의미 있는 변수는 하나도 없었다(Table 4).



; * A_{NAC}: calculated concentration adjusted by ingestion time

Fig. 1. Ingestion amount of acetaminophen related with the ratio between serum concentration and toxic level in the Rumack-Matthew nomogram.

고 찰

아세트아미노펜 급성 중독 시 나타날 수 있는 간 손상을 예방할 수 있는 효과적인 방법으로 해독제인 NAC의 사용은 이미 여러 연구를 통해서 밝혀진 바 있다. NAC의 투여 방법이나 경로는 나라 혹은 각각의 중독센터마다 다양하지만⁹⁾, 조기에 혈중약물농도를 확인하고 RM 노모그램을 적용하여 NAC를 경구나 정맥내로 투여할 경우 간 손상이 완전히 예방되는 것으로 알려져 있다^{3,5,10,11)}. 1988년 보고된 미국 내 다기관 연구에 따르면 경구로 NAC를 72시간 동안 총 1,330 mg/kg을 사용하는 치료법을 음독 후 8시간 이내에 시작한 경우 간 손상을 완전하게 막을 수 있었고 늦어도 음독 24시간 이내에 시작될 경우 간 손상을 줄여줄 수 있다고 하였다⁹⁾.

2004년 김 등¹²⁾의 연구에서는 초기 아세트아미노펜 혈중농도의 확인이 불가능한 우리나라 대부분의 검사실 여건에서 초기 병력청취에 근거하여 NAC를 사용한 뒤 추후 혈중약물농도의 확인 후 치료 지속여부를 결정하는 것이 효과적이라고 말하고 있다. 하지만 그 연구에서도 초기 병력청취에서 고위험군으로 분류되었던 환자 49명 중 28명(55%)이 추후 확인된 혈중약물농도가 무독성군으로 분류되었다.

본 연구결과를 보면 병력 상 고위험군으로 평가되어 NAC 치료를 시작한 12명의 환자들 중 혈중약물농도가 독성 농도 이상으로 확인 된 경우는 2명에 불과하였고, 나머지 10명은 혈중약물농도가 독성 농도 미만으로 확인되어

Table 3. Factors related to predict the toxic group; analyzed by univariate statistics

	Toxic n=3	Non-toxic n=40	p-value
Gender			0.684
male	0	5	
female	3	35	
Age (years)			
Mean ± SD	29.7±4.2	26.4±7.3	0.181
Weight (Kg)			
Mean ± SD	51.0±1.0	54.4±9.4	0.903
Ingestion time (hours)			
Mean ± SD	2.4±1.6	2.8±2.7	0.943
Ingestion amount (mg)			
Mean ± SD	39133.3±51022.6	6378.3±4862.1	0.223
Ingestion amount/weight (mg/kg)			
Mean ± SD	757.3±977.9	120.4±92.6	0.182
Prehospital vomiting			0.164
yes	3	32	
no	0	8	

NAC 치료를 중단하였다. 또한 병력 상 저위험군으로 평가되어 NAC 치료를 시작하지 않은 31명의 환자들 중 1명은 혈중약물농도가 독성 농도 이상으로 확인되어 뒤늦게 NAC 치료를 시작하였다. 따라서 병력청취를 통한 치료여부의 평가는 민감도가 67%, 특이도가 75%에 불과하였다.

혈중약물농도는 복용량 이외에도 여러 가지 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 먼저 내원 전 구토여부, 복용 후 혈액 채취까지의 시간 등에 영향을 받을 것이다. 병원 내원 후에 시행한 위세척이나 활성탄 등의 치료는 병력 상의 복용량이나 내원시간 등과 상관관계가 있기 때문에 회귀분석에서 제외하였다. 복용 후 시간 역시 White와 Rumack⁸⁾의 공식을 이용하여 혈중 농도와 의 비율을 계산하였으므로 따로 변수로 반영하지 않았다. 내원 전 구토여부는 후향적 연구인 관계로 복용 후 구토가 발생한 시간이나 구토의 횟수 및 양과 같은 자세한 정보를 얻을 수 없었다. 그러나 실제로 임상에서 환자의 구토에 대한 정확한 정보를 얻는 것은 한계가 있으리라 생각된다. 따라서 정확한 병력을 통하여 독성군을 정확히 예측한다는 것은 매우 비현실적이라 할 수 있다. 로지스틱 회귀분석에서는 독성 농도를 예측하는 데 도움이 되는 변수를 발견하지 못하였다. 이는 병력상의 복용량이나 여러 임상적 정보들을 이용하여 NAC 치료 여부를 결정하는 것은 한계가 있다는 것을 시사하는 것이다.

본 연구에서는 병력 상 저위험군이었으나 혈중약물농도가 독성군에 속하는 환자가 1명 있었는데, 내원 50분전에 59 mg/kg을 복용하고 내원한 25세 여환으로 혈중농도가 158 µg/ml로 측정되어 검사 확인 후 NAC 치료를 시작하였다. 물론 이 환자의 병력이 잘못된 것인지 혈중농도검사가 잘못된 것인지는 확인할 수 없으나 병력상의 복용량을 근거로 치료가 불필요하다는 결정을 내리는 것이 위험할 수 있으며 반드시 혈중농도의 검사를 시행할 필요를 보여주는 사례라고 하겠다.

이처럼 국내에서도 급성 아세트아미노펜 중독 환자에서

초기에 혈중약물농도를 확인하여 그 결과에 따라 NAC 치료를 시작하는 것을 치료지침으로 고려하여야 한다. Wallace 등¹³⁾은 이전에 보고된 과학적 근거를 바탕으로 아세트아미노펜 중독 환자의 치료 순서도를 제안하였다. 위험인자가 없고 병력청취에서 복용량이 150 mg/kg 이상이거나 알 수 없는 환자에서 음독 후 내원시간이 8시간 이내인 경우 혈중약물농도를 RM 노모그램에 적용하여 NAC 치료여부를 결정하도록 하였으며, 8~24시간 사이에 내원한 경우에는 먼저 NAC 치료를 시작한 후 혈중약물농도를 RM 노모그램을 적용하여 NAC 치료 지속여부를 판단하라고 제안하였다.

그러나 국내의 많은 병원들에서는 몇 가지 치료 약물에 대한 혈중농도를 제외한 중독 환자의 약물농도 검사는 가능하지 않은 실정이다. 이에 저자들은 병력청취만을 통한 NAC 치료의 부적절함을 지적하며 급성 아세트아미노펜 중독 환자에서 혈중약물농도의 확인이 필요함을 강조하는 바이다. 병원별로 이러한 검사시설을 갖추기가 어렵다면 지역별로 중독에 대한 거점병원들을 지정하여 아세트아미노펜을 비롯한 여러 가지 약물의 농도를 측정할 수 있는 체계를 갖추는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 참고로 현재 본원에서 시행하는 아세트아미노펜 혈중농도 정량 검사의 일반 수가는 36,000원이다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 환자수가 적고 특히 혈중농도가 독성 농도 이상인 환자의 비율이 적다는 점이다. 저자들은 환자수를 늘리기 위해 다른 병원을 포함시키고자 하였으나 아세트아미노펜의 혈중농도를 검사하는 병원이 많지 않은 관계로 한계가 있었다. 둘째, 후향적 연구 설계로 인하여 내원 당시의 병력을 의무기록에만 의존하였다는 점이다. 특히 구토의 시간이나 횟수 및 양 등에 대한 자세한 정보가 있었다면 독성군을 예측하는 데 도움이 되었을 것으로 생각된다. 셋째, 많은 병원에서 혈중농도 검사의 도입을 꺼리는 이유인 비용효과적인 면의 분석이 없었다는 점이다.

Table 4. Result of logistic regression to predict the toxic group

	Coefficient	Odds Ratio	95% CI *	p-value
Gender	19.45	2.80E+08	0.000-	0.999
Age	0.01	1.006	0.812-1.246	0.959
Weight	-0.22	0.804	0.238-2.711	0.725
Ingestion time	0.00	1.000	1.000-1.000	0.752
Ingestion amount	0.00	1.001	0.996-1.007	0.641
Ingestion amount/weight	-0.08	0.925	0.701-1.221	0.584
Prehospital vomiting	-19.69	0.000	0.000-	0.998
Constant	34.35	8.24E+14		0.997

* CI: confidence interval

결 론

급성 아세트아미노펜 중독이 의심되는 환자에서 병력을 통해 얻은 약물 복용량에 따라 NAC 치료를 결정하는 것은 불필요한 치료를 빈번히 시행하게 하며, 치료가 필요한 환자에게 NAC 치료의 지연을 초래할 수 있으므로 초기 혈중약물농도의 확인이 필요하다.

참고문헌

1. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23:589-666.
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiody FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
3. Rumack BH, Peterson RC. Acetaminophen overdose: Incidence, diagnosis and management in 416 patients. *Pediatrics* 1978;62:898-903.
4. Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981;141: 380-5.
5. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: Analysis of the national multi-center study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557-62.
6. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871.
7. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:3-20.
8. White SJ, Rumack BH. The acetaminophen toxicity equations: "solutions" for acetaminophen toxicity based on the Rumack-Matthew nomogram. *Ann Emerg Med* 2005; 45:563-4.
9. Kozler E, McGuigan M. Treatment strategies for early presenting acetaminophen overdose: a survey of medical directors of poison centers in North America and Europe. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:123-7.
10. Perry HE, Shannon MW. Efficacy of oral versus intravenous N-acetylcysteine in acetaminophen overdose: results of an open-label, clinical trial. *J Pediatrics* 1998; 132:149-52.
11. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991;20:1058-63.
12. Kim KM, Kim YM, Jeong SK, Lee WJ, Hong TY, Lee WJ, et al. Which is the treatment of choice for acute acetaminophen overdose in a situation where a serum level determination is not available within 8 hours: oral or intravenous N-Acetylcysteine treatment? *J Korean Soc Emerg Med* 2004;15:344-9.
13. Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J* 2002;19:202-5.