

원 저

주요 수면유도제인 독실라민과 디펜히드라민의 급성 중독 비교

건양대학교 의과대학 응급의학교실

류현식 · 이미진 · 박성수 · 정원준 · 김현진

Comparative Analysis of Overdose with Common Sleep-aid Medications - Doxylamine vs Diphenhydramine -

Hyun Sik Ryu, M.D., Mi Jin Lee, M.D., Seong Soo Park, M.D., Won Joon Jeong, M.D., Hyun Jin Kim, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

Purpose: The previous studies on H₁ antihistamine overdose have generally been limited to cases of acute doxylamine succinate (DS) poisoning, yet there have been some studies on diphenhydramine (DPH) overdosing. But many clinicians consider the two drugs to be very similar and to have similar ingredients. The purpose of this study was to clarify the toxicologic characteristics and clinical outcomes between DS and DPH poisoning/overdose.

Methods: We reviewed the medical and intensive care records of the patients with acute DS or DPH poisoning and who admitted to our emergency department from January 2008 and April 2010. We collected patient information regarding the features of the poisoning and the clinical and demographic characteristics. The patients were assessed for the clinical outcomes, the GCS, the PSS (Poisoning Severity Score) and the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Results: Fifty seven patients (45 cases of DS poisoning and 12 cases of DPH poisoning) were enrolled. Compared with the DS group, the DPH group had higher incidences of intubation, serious mental change, QTc prolongation and ECG conduction abnormality ($p=0.041$, <0.001 , 0.014 and 0.044 , respectively). The DPH group had a higher PSS and a longer ICU stay. The peak CPK time and the CPK normalization time were longer for the patients with rhabdomyolysis due to DS poisoning.

Conclusion: Two common H₁ antihistamines, doxylamine and diphenhydramine, are in the same ethanolamine-structural class, but the toxico-clinical outcomes are different according to many aspects. Therefore, clinicians could take a careful approach for the differential diagnosis and management between DS and DPH poisoning.

Key Words: Antihistamine, Diphenhydramine, Doxylamine, Poisoning

서 론

독실라민(doxylamine succinate)은 1990년대부터 국

내에서 처방전 없이 구입하는 대표적인 H₁ 수용체 차단 1세대 항히스타민제로 클레마스틴(clemastine), 디펜히드리네이트(dimenhydrinate), 디펜히드라민(diphenhydramine)과 함께 구조적으로 ethanolamines계에 속한다¹⁾. 이 중 디펜히드라민의 경우 국내에서는 주로 알리지 증상 개선을 위한 제형이나 복합감기약인 아세트아미노펜과의 복합제 형태로 시판되었고, 디펜히드라민 단독 수면유도제제로는 2008년 들어서 처음 시판되기 시작했다²⁾. 이에 수면유도제 음독에 의한 이전 급성 중독 연구가 독실라민에 집중되어 오다가 최근 디펜히드라민에 대한 중독 증례

투고일: 2010년 5월 26일

게재승인일: 2010년 10월 26일

책임저자: 이 미 진

대전광역시 서구 가수원동 685

건양대학교병원 응급의학과

Tel: 042) 600-9119, Fax: 042) 600-9026

E-mail: emmam@catholic.ac.kr

가 2009년부터 국내에 보고되고 있다²⁾. 이러한 양상은 미국의 2008년도 American Poison Control Center (APCC) 보고에 의하면 총 88,082건의 항히스타민 중독 중 H₂ 차단제나 복합 제형의 감기약 성분을 제외한 거의 대부분인 35,376건이 디펜히드라민 단독제형에 의한 중독사고인 것과는 대조적이다³⁾. 더욱이 항히스타민 관련 사망사례 모두 디펜히드라민에 의한 것으로 보고되었고, 심독성과 사망보고도 국외에서는 흔하다^{4,6)}.

하지만, 동일한 H₁ 항히스타민 계열의 수면유도제로 흔히 복용하는 디펜히드라민과 독실라민에 대해 중독 치료 일선에서는 두 약제를 혼돈하거나 동일 약제로 오인하는 경우도 있고, 더욱이 음독 당사자들도 약제를 분별하지 못하는 상태에서 음독 병력 청취 상 잘못된 접근이 가능하다. 이에 저자들은 두 약제의 급성 중독 시 임상양상의 차이를 알아보고자 연구를 진행하였다.

대상과 방법

H₁ 항히스타민 계열 수면유도제 단일성분으로 디펜히드라민(이하 DPH)과 독실라민(이하 DS) 두 약제가 국내에 동시에 유통된 2008년부터 2010년 4월까지 건양대학교병원 응급의료센터를 경유하여 급성 약물 중독으로 치료받은 환자 521명 중 18세 이상의 DPH과 DS 중독 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하여 이 연구를 진행하였다. 음독 후 치료에 따른 합병증 발생 영향을 줄이기 위해 음독 후 12시간 이상 경과되거나 타원에서 전원된 경우는 제외하였다. 음독 약물의 여부는 환자 또는

보호자에게 병력 청취를 통하여 파악하였으며, 연구 기간 중 수면유도제 중독으로 치료받은 환자는 총 94명이었고, 이들 중 알코올을 제외한 다른 약제와 혼합 음독한 22명과 정확한 수면유도제 종류를 알지 못하는 경우 10명, 두 약물을 같이 음독한 5명을 제외한 57명을 대상으로 이 연구를 시행하였다(Fig. 1). 성별, 연령 등의 인구학적인 일반 특성과 음독 사유, 음독 후 내원 시간, 임상 경과, 재원 일 등의 독성학적 특성과 24시간 이내 수축기와 이완기의 최저 혈압, 심전도의 QTc 간격, 글라스고우혼수척도(이하 GCS), 동맥혈 가스 분석 소견, 혈중 백혈구치, 혈중 혈색소치, 적혈구 용적률, 혈중 혈소판 수치, 프로트롬빈 시간 분율, 총 빌리루빈, 아스파르트산 아미노전이효소(이하 AST), 알라닌 아미노전이효소(이하 ALT), 췌장 아밀라아제, 혈액요소질소(이하 BUN), 크레아티닌, 나트륨, 칼륨 혈청 농도, 초기 크레아티닌 인산효소(이하 CPK) 수치, 입원기간 중 최고 CPK 수치와 음독일별 CPK 수치 변동 등을 분석하였다. 중증도 지표로는 급성 호흡부전, 심독성, 뇌손상, 경련발생여부, 횡문근융해증, 간독성이나 신독성 발생 여부, 독성중증점수(Poisoning Severity Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) 등을 사용하여 비교하였다^{9,10)}. 중증도 분류를 위한 정의에서 횡문근융해증은 CPK가 1,000 IU/L 이상이고 급성심근경색이나 뇌졸중의 증거가 없으면서 CK-MB 분획이 5% 이하인 경우로, 간독성은 재원기간 중 ALT와 AST가 100 IU/L 이상으로 상승한 경우로 정의하였고, 신독성인 경우 기존 신질환이 없으면서 재원기간 중 혈중 크레아티닌이 1.2 mg/dL 이상인 경우로 정의하였다^{11,12)}. 또한, 심

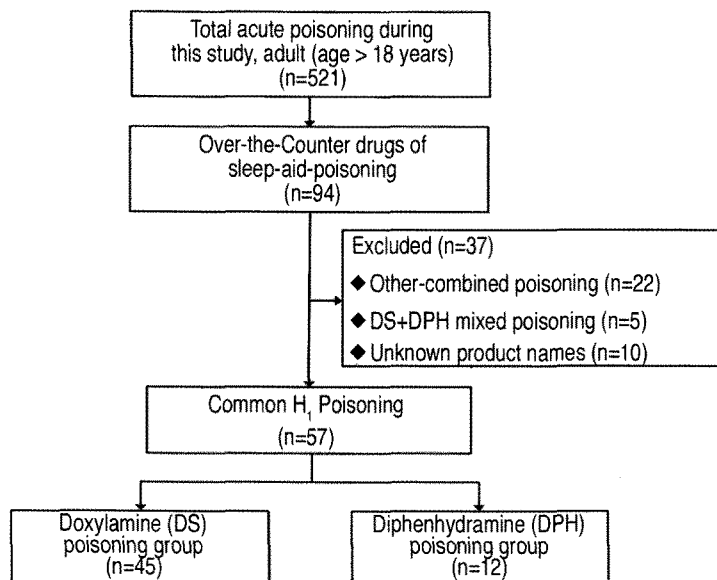


Fig. 1. Study flow diagram of comparison analysis of common H1 antihistamine poisoning.

독성은 QRS 확장, QTc 연장, 심장전도장애, 심근허혈 변화, 심인성 속이 있는 경우로 정의하였고, QTc 연장은 460 msec 이상, QRS 확장은 120 msec 이상인 경우로 정의하였다¹³⁾. 뇌손상의 중등도인 경우 정상이거나 경증 (GCS 13~14점) 이하인 경우를 경한 의식장애로, 중등도 (GCS 9~12점)이거나 중증(GCS 8점 이하)인 경우를 중한 의식장애로 분류하였다¹⁴⁾.

각 군별 측정된 연속형 변수의 특성은 평균±표준편차로, 빈도형 자료의 특성은 빈도수와 백분율(%)로 표기하였고, 통계 분석은 SPSS 11.5 version을 이용하였다. 두 약제에 대한 음독군 비교분석에서는 연속형 변수 통계치는 비모수 검정인 Mann-Whitney test를 사용하였고, 빈도분석은 카이제곱 검정과 피셔의 정확성 검정을 이용하였다. 특히, 알코올 섭취인 경우 정량검사나 객관적인 확인이 어려워 본 연구에서 제외되지 못하였고, 이에 대한 영향을 알아보기로 Mantel-Haenzel 분석을 시행하였다.

또한, 중증 횡문근융해증이 발생한 환자에서 약물에 따른 입원 중 정상으로 회복될 때까지 측정된 CPK의 반복 측정 특성 비교는 MedCalc 11.3 version을 이용하였다. 이때 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적인 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. DPH 음독군과 DS 음독군간 독성학적 일반 특성 비교

연구기간 중 내원한 H₁ 항히스타민 단독 음독 환자 총 57명의 환자 중 독실라민 중독(이하 DS 음독군)이 45명(78.9%), 디펜히드라민 중독(이하 DPH 음독군)이 12명(21.1%)으로, 이 중 DS 음독군은 남성이 15명(33.3%), 여성이 30명(66.6%), DPH 음독군은 남성이 7명(58.3%), 여성이 5명(41.7%)였다. 환자의 나이는 DS 음독군 38.1±13.9세, DPH 음독군은 35.3±12.4세였고, 총 음독량은 DS 음독군 1,130±774 mg, DPH 음독군은 1,304±956 mg이었다. 약물 음독 후 내원까지 소요시간은 DS 음독군 3.9±3.0시간, DPH 음독군은 2.6±3.9시간이었다. 음독 사유는 모두 의도적 자살이었고, 위세척과 활성탄 투여는 모든 예에서 시행되었다. 고혈압, 당뇨, 우울증과 같은 과거력을 포함한 독성학적 일반 특성은 양 군간 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 초기 임상독성학적 특성 비교

내원 당시 초기 의식수준의 경우 DS 음독군의 GCS는

Table 1. Comparison of clinical and toxicologic characteristics between doxylamine succinate (DS) and diphenhydramine (DPH) poisoning groups

	DS group (n=45)	DPH group (n=12)	<i>p</i> -value
Age (years)	38.1±13.9	35.3±12.4	0.537
Sex (Male:Female)	15:30	7:5	0.181
Ingestion amount (mg)	1,130±774	1,304±956	0.513
Time from ingestion to ED (hours)	3.85±2.99	2.63±3.89	0.320
GCS at presentation	14.6±0.7	11.5±3.4	0.009*
Comorbidities			
Hypertension	4 (8.9)	0 (0)	0.569
Diabetes mellitus	2 (4.4)	0 (0)	1.000
Previous hepatic disease	1 (2.2)	0 (0)	1.000
Psychiatric history	2 (4.4)	3 (25.0)	0.058
Symptoms and Signs, n (%)			
GI track	10 (22.2)	2 (16.7)	1.000
Neurologic	12 (26.7)	7 (58.3)	0.081
Respiratory	0 (0)	2 (16.6)	0.041*
Initial vital sign			
Mean arterial pressure (mmHg)	98.5±17.3	95.3±19.9	0.578
Pulse rate (beat per min)	86.1±20.3	97.9±23.2	0.093
Respiratory rate (breath per min)	20.8±3.1	19.0±4.4	0.101
Body temperature (°C)	36.5±0.1	36.7±0.5	0.207

ED: Emergency department, GCS: Glasgow Coma Scale, GI: gastrointestinal, CNS: Central nervous system

**p*-value <0.05

14.6±0.7점, DPH 음독군은 11.5±3.4점으로 양 군간 차이가 있었고($p=0.009$, Table 1), 신경계 독성 증상과 징후 중 경련은 DS는 2명(4.4%), DPH는 3명(25%)이었고, 흥분, 초조, 환각 등의 기타 중추 신경계 증상은 DS는 10명(22.2%), DPH는 4명(33.3%)으로 나타나 중추신경계 증상이나 징후가 동반된 경우는 DS군은 12명(26.7%), DPH군은 7명(58.3%)으로 DPH 음독군에서 합병률이 높았지만, 통계적 유의성은 없었다($p=0.081$, Table 1). 경련을 일으킨 5명의 환자는 모두 전신성 긴장간대 발작을 보였고 4명은 벤조다이아제핀 정맥투여 후 소실되었지만, DPH 음독군 1명은 반복적 발작으로 페노바비탈 정맥투여 후 소실되었다. 알코올과 약물을 함께 복용한 경우는 DS 음독군은 14명(31.1%), DPH 음독군은 2명(16.7%)이

었다. 이 중 DS 음독군은 14명 모두 중중의 의식수준 감소를 보이지 않았고, DPH 음독군은 2명이 모두 중중 의식수준 감소를 보였다.

초기 심전도 분석 상 확장된 QRS 비율은 양 군간 차이가 없었지만($p=0.424$), QTc 간격 연장 소견을 보이는 경우가 DPH 음독군에서 유의하게 높았다($p=0.014$, Table 2), (Fig. 2). 검사실 소견 특성 상 PT(INR) 연장 또는 aPTT, 혈청 크레아티닌 수치, AST, ALT, 췌장 아밀라제, 나트륨, 칼륨 수치, 동맥혈 가스분석 결과 등은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Comparison of laboratory and electrocardiographic characteristics

	DS group (n=45)	DPH group (n=12)	p-value
Complete blood count			
WBC count (/mm ³)	9,403±3,600	10,025±2,528	0.577
Hemoglobin (g/dL)	14.1±1.7	14.0±1.6	0.837
Hematocrit (%)	41.4±5.1	41.8±5.1	0.839
Platelet count (×10 ³ /mm ³)	272.5±82.8	255.5±59.3	0.508
Prolonged PT/INR, n (%)	1 (2.2)	2 (16.7)	0.109
Partial prothrombin time (sec)	34.3±4.8	35.5 ± 9.1	0.513
Biochemical data, Initial			
BUN (mg/dL)	12.8±4.0	12.5±2.9	0.829
Creatinine (mg/dL)	0.94±0.19	0.98±0.15	0.440
Sodium (mEq/L)	140.2±3.0	139.2±3.3	0.324
Potassium (mEq/L)	3.68±0.42	3.44±0.39	0.090
AST (IU/L)	25.3±14.2	22.6±4.5	0.523
ALT (IU/L)	19.8±12.5	16.5±7.7	0.390
Total bilirubin (mg/dL)	0.76±0.42	0.88±0.35	0.383
Pancreas amylase (IU/L)	25.0±8.8	20.5±6.1	0.116
Ammonia (μmol/L)	10.5±3.0	34.3±40.8	0.174
CPK (IU/L)	344.0±1023.7	105.8±51.7	0.427
Biochemical data, maximum			
Creatinine (mg/dL)	0.97±0.24	0.98±0.15	0.816
AST (IU/L)	76.1±255.1	64.4±76.7	0.876
ALT (IU/L)	32.0±54.1	25.2±13.1	0.667
CPK (IU/L)	8,522±30,813	2,868±4,977	0.612
Arterial blood gas analysis			
pH	7.42±0.08	7.35±0.15	0.053
pCO ₂	34.0±7.7	37.0±7.5	0.279
O ₂ saturation (%)	95.5±6.2	97.6±2.3	0.321
Base deficit (mmol/L)	3.37±3.52	5.46±7.01	0.229
Initial ECG changes			
QRS widening, n (%)	7 (15.6)	3 (25.0)	0.424
QTc prolongation, n (%)	16 (35.6)	9 (75.0)	0.014*
QRS complex (msec)	86.2±13.5	92.2±12.0	0.173
QTc interval (msec)	449.8±40.5	472.1±31.1	0.085

*p-value <0.05

3. 장기별 합병증과 중증도 분류 체계를 이용한 비교

장기별 합병증 발생 특성으로는 서맥, 확장된 QRS군이 나 QTc 연장과 같은 심장 전도계 이상이 합병된 경우가 DS 음독군에서는 19명(42.2%)인 반면 DPH 음독군에서는 9명(75.0%)으로 유의하게 많이 발생하였지만 ($p=0.044$, Fig. 2), ST 분절의 변화, T파의 역위, 병적인 Q파, 심근효소(CK-MB, Troponin I) 상승 등 심근허혈을 의심할 수 있는 소견이나 심인성 속은 양 군에서 모두 발생하지 않았다.

GCS를 이용한 중증 분류체계 상 12점 이하의 중증도 이상의 의미 있는 의식저하에서도 DS 음독군은 0명(0%), DPH군은 6명(50%)으로 양 군간의 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$, Table 3). 급성 호흡부전은 DPH 음독군에서 2명(16.7%)이 발생하여 한 명도 발생하지 않은 DS 음독군에 비해 유의한 차이를 보였고 ($p=0.041$, Table 3), 2명 모두 기관삽관과 기계환기 후 호전되었다. 하지만, 간독성이나 신독성, 황문근용해증 발생 빈도는 양 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

특히, 두 음독약제에서 알코올 섭취에 따라 합병증 발생

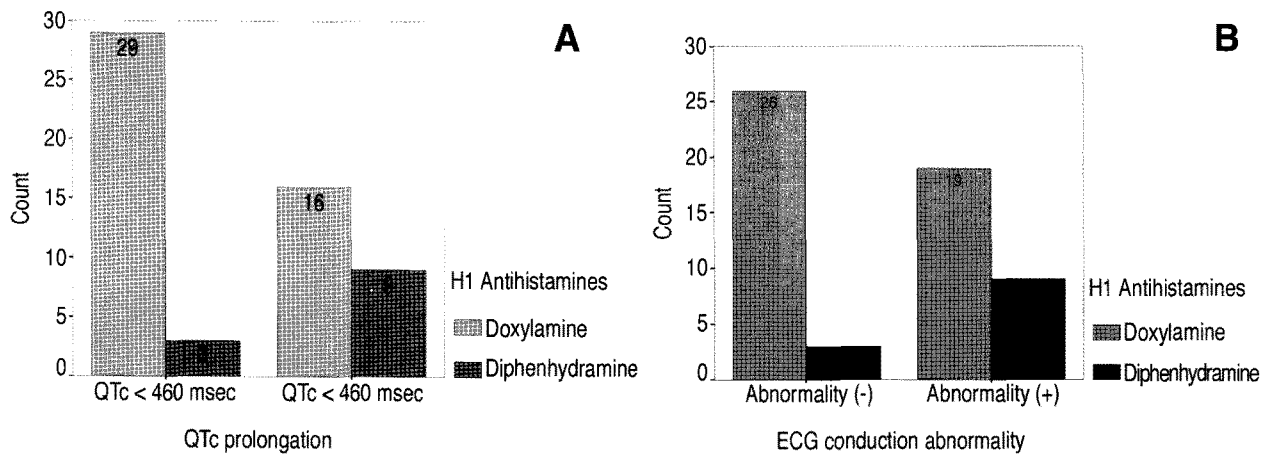


Fig. 2. Distribution of QTc prolongations (A) and ECG conduction abnormality (B) between doxylamine and diphenhydramine poisoning groups. Intergroup difference was statistically significant ($p=0.014$, 0.044 , respectively)

Table 3. Comparison of clinical prognostic characteristics and poisoning severity index

	DS group (n=45)	DPH group (n=12)	p-value
Complications, n (%)			
Cardiac toxicity	19 (42.2)	9 (75.0)	0.044*
Hepatic toxicity	3 (6.7)	3 (25.0)	0.101
Renal toxicity	6 (13.3)	2 (16.7)	0.670
Rhabdomyolysis	9 (20.0)	3 (25.0)	0.702
Serious mental change	0 (0.0)	6 (50.0)	<0.001*
Seizure	2 (4.4)	3 (25.0)	0.058
Hyperammonemia	0 (0.0)	2 (16.7)	0.041*
Acute respiratory failure	0 (0.0)	2 (16.7)	0.041*
Clinical Course			
Total admission, n (%)	29 (64.4)	8 (66.7)	1.000
ICU admission, n (%)	14 (31.1)	7 (58.3)	0.102
Time of Hospitalization (days)	4.21 ± 3.13	4.88 ± 1.96	0.572
Duration of ICU (days)	0.48 ± 0.51	0.88 ± 0.35	0.024*
Severity Scoring System			
Poisoning Severity Score	0.58 ± 0.50	2.08 ± 0.99	<0.001*
SOFA [†]	0.69 ± 0.97	2.50 ± 3.03	0.064

*p-value < 0.05

[†]Sequential Organ Failure Assessment

영향을 알아보기 위하여 Mantel-Haenzel 분석을 시행한 결과 심독성 ($p=0.352$), 횡문근융해증 ($p=0.221$), 경련 ($p=0.888$), 간독성($p=0.126$), 신독성($p=0.492$) 발생에 차이가 없었다. 중증도 분류체계를 이용한 양 군 비교에서 독성중증점수(Poisoning Severity Score)인 경우 DPH 음독군에서 2.08 ± 0.99 점으로 DS 군에서 0.58 ± 0.50 점에 비해 월등히 높았고($p < 0.001$), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)도 DPH 군에서 2.50 ± 3.03 점으로 DS 군에서 0.69 ± 0.97 점에 비해 높았지만, 통계적 유의성은 없었다($p=0.064$, Table 3). 음독 후 임상 경과 상 입원률과 재원일수는 양 군간 차이가 없었지만, DPH 음독군에서 중환자실 재원일수가 0.88 ± 0.35 일로 DS 군에서 0.48 ± 0.51 일에 비해 유의하게 길었다($p=0.024$, Table 3).

4. 횡문근융해증이 발생한 DPH 음독군과 DS 음독군의 임상 특성과 CPK 추세 비교

횡문근융해증이 발생한 환자는 모두 12명으로 각각 DS 음독군 9명(20.0%)과 DPH 음독군 3명(25.0%)이었고, 양 군간 유의한 발생 빈도의 차이는 보이지 않았다. 횡문근융해증이 발생한 DS 음독군 중 2명에서 급성 신부전이 발생하였고, 이 중 1명은 혈액투석 시행 후 회복 되었으며, DPH 음독군에서 급성 신부전이 발생한 1명은 보존적 치료로 회복되었다.

양 군에서 입원 중 정상으로 회복될 때까지 측정된 CPK의 연속 측정 특성 비교 시 DS 음독군인 경우 최고 CPK치는 $8,522 \pm 30,813$ IU/L, 최대 CPK까지 도달 기간은 3.00

± 1.16 일, 정상으로 회복되는데 소요 기간은 12.50 ± 2.65 일이었고, DPH 음독군인 경우에는 각각 $2,868 \pm 4,977$ IU/L, 2.50 ± 0.71 일과 7.50 ± 0.71 일로 DS 음독군에서 CPK 상승폭도 크고, 3일 이후에 최대 peak를 보이다 DPH 음독군에 비해 서서히 감소되는 추세 특성이 관찰되었다(Fig. 3).

고 찰

독실라민(DS)과 디펜히드라민(DPH)은 1세대 H₁ 수용체 차단 항히스타민제로 구조적으로도 동일한 ethanalamines 계열에 속하는 대표적인 수면유도제이다¹⁾. 경구로 복용하였을 경우 독실라민은 15~60분에 약효 작용이 시작되어 2~3시간 후 최고 혈중 농도에 도달하며 반감기는 약 10시간이고, 디펜히드라민은 15~45분에 약효 작용이 시작되어 1~4시간 후 최고혈중 농도에 도달하며 반감기는 2.4~9.3시간이다. 두 약물 모두 간 대사를 통해 배출된다^{15,16)}. 이 중 독실라민은 1990년대부터 약국에서 병원 처방전 없이 쉽게 살 수 있는 수면유도제로, 자살 목적으로 과량 음독하는 경우가 많아 최근 우리나라 전체 약물 중독의 25~50% 이상을 차지한다^{17,18)}. 반면에 디펜히드라민은 미국에서는 1946년 FDA 공인된 최초의 항히스타민제인 반면 국내에서 단독 제형의 수면유도제제로는 2008년부터 시판되어 수면유도제 음독에 의한 급성 중독에 대한 이전 연구 보고가 독실라민에 집중되었지만, 디펜히드라민에 대한 중독 보고가 2009년부터 국내에도 보고되고 있다²⁾. 본 연구에서도 수면유도제에 의한 급성 중독

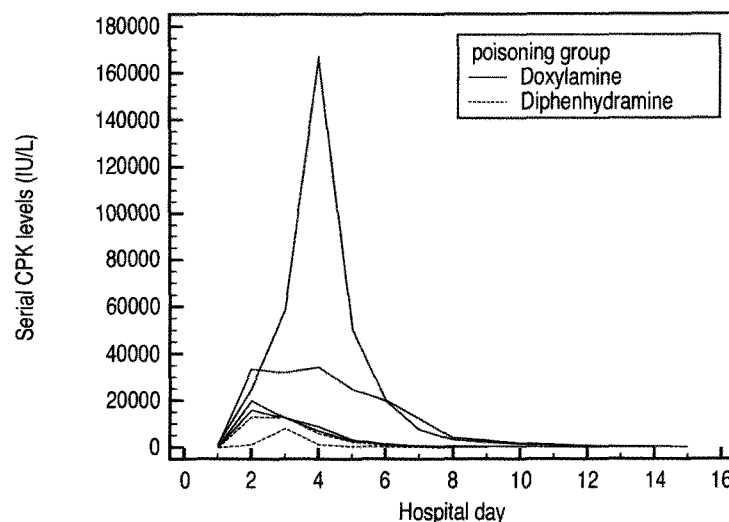


Fig. 3. The serial measurements diagram plots the CPK levels consecutively, for every case in patients with serious rhabdomyolysis between doxylamine succinate (DS) and diphenhydramine (DPH) poisoning groups. Times to reach peak CPK levels were 3.00 ± 1.16 days vs. 2.50 ± 0.71 days ($p=0.63$). Times to reach normal CPK levels were 12.50 ± 2.65 days vs. 7.50 ± 0.71 days ($p=0.06$)

보고 중 독실라민에 의한 경우가 78.9%로 월등하게 높기는 하지만, 디펜히드라민 단독 음독에 의한 본원 첫 중독 사례가 2008년 9월에 보고된 이래 계속 증가 추세이다. 이러한 국내 급성 중독의 특성은 미국을 비롯한 국외 항히스타민 중독 보고가 디펜히드라민 단독제형이 주를 이루는 것과는 대조적이다³⁾.

독실라민 급성 중독 시 진정작용이나 항콜린성 증상으로 오심과 구토(15~60%), 빈맥(20~30%), 의식혼탁(30%), 어지러움(19%)이 발생하지만, 무증상인 경우도 40% 정도이다^{11,19,20)}. 이 중 임상가들의 관심은 횡문근융해증 발생과 이에 따른 급성신부전으로의 진행을 막는 것으로, 연구 보고에 따라 차이는 있지만 음독자 중 5~60%에서 발생하며, 이 중 약 20%에서 급성신부전이 생긴다^{21,22)}. 이에 반해 디펜히드라민은 나트륨 채널을 빠르게 억제하여 Vaughan-Williams type IA 항부정맥제로 분류되지만, 고농도에서는 칼륨 흐름도 억제하여 심전도 상 QT 간격 연장과 비정상적인 심실성 재분극을 유발한다^{7,8)}. 이러한 성질에 의해 디펜히드라민은 과량 복용 시 항콜린성 증상을 포함한 의식장애, 중추 신경계 증상, 심독성 등 삼환계 항우울제 중독과 비슷한 임상양상을 보이게 된다^{5,7)}. 더욱이 항히스타민 관련 사망사례 모두 디펜히드라민에 의한 것으로 보고되었고, 심독성과 사망사례보고도 국외에서는 흔히 보고되고 있다^{4,6)}. 이처럼 동일 ethanamines 계열의 H₁ 항히스타민 수면유도제이지만, 두 약제가 항콜린성 중추신경계 독성 증상을 유발하는 것 외에 중독 치료자의 관심이 독실라민은 횡문근융해증으로, 디펜히드라민은 심독성으로 양분화되어 있다.

항히스타민 중독에 의한 횡문근융해증의 발생 기전은 정확히 알려져 있지는 않지만, 약물 중독과 연관된 의식저하에 따른 근 압박, 숙에 의한 근 허혈, 경련, 저칼륨혈증 등에 의해 발생한다는 보고가 있으나, 대부분 동반 증상이 없는 환자군에서 발생하여 약물에 의한 직접적인 근 손상에 의해 발생하는 것으로 추정되고 있다^{11,19,20)}. 본 연구에서는 독실라민 뿐만 아니라 디펜히드라민 음독군에서도 각각 20, 25%씩 횡문근융해증이 발생하여 이전 연구에서와는 다르게 두 약물 모두에서 유사한 횡문근융해증 발생 빈도가 관찰되었다²³⁾. 하지만, 약물을 통제하여 중한 의식소실이나 경련에 따른 횡문근융해증 유발을 분석한 결과 디펜히드라민 음독군에서 횡문근융해증이 발생한 3명 모두 중한 의식장애가 동반되었고, 독실라민 음독 후 횡문근융해증이 발생한 9례 중에서 의식저하 또는 경련이 동반된 경우는 2례였으며, 나머지 7례에서는 의식저하나 경련, 숙, 저칼륨혈증 등은 동반되지 않았다. 이에 디펜히드라민 음독인 경우 독실라민 음독 후 횡문근융해증 발생 원

인으로 생각되는 직접적인 근 손상 이외의 발생 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다^{11,23)}.

입원 중 CPK 추세 변동 특성에 대한 연구는 독실라민의 경우 CPK 최고 peak 상승 시점이 평균 2.5~4일, 8~15병일 이후에 정상화되는 것으로 이전 연구에서 알려져 있지만^{24,25)}, 디펜히드라민의 경우 횡문근융해증 발생에 대한 연구는 부족하다²³⁾. 본 연구 결과 독실라민 음독인 경우 CPK 상승폭도 크고 3일 이후에 최대 peak를 보였고, 정상 회복은 디펜히드라민 음독군(평균 7.5일)에 비해 평균 12.5일이 소요되어 보다 서서히 감소되는 차이를 나타냈다. 본 연구기간에 발생한 횡문근융해증은 모두 강제이뇨와 노알칼리화 요법으로 치료되었다.

심독성의 경우 독실라민 중독 시 나타나는 항콜린성 증상의 하나로 빈맥(28~32%)이 흔하게 보고되어 있으나, 전도장애나 부정맥, 전기축의 편위는 드문 반면^{11,20)}, 디펜히드라민 중독은 QRS 확장, QTc 간격 연장 및 심실부정맥 등에 대한 보고가 많다^{1,4,8,26)}. 디펜히드라민의 심독성은 삼환계 항우울제의 중독 시 나타나는 심독성과 비교되기도 한다²²⁾. 본 연구에서도 디펜히드라민의 급성 중독 환자의 75%인 9례에서 내원 초기 심전도에서 전도장애 특성을 보였고, 특히 이 중 2례에서는 QRS 확장, QTc 간격 연장, 전기축의 우측편위 등 삼환계 항우울제 중독 시 보이는 특징적인 심전도 특성을 보였고, 모두 중탄산나트륨 투여 후 교정되었다^{5,27)}.

또한, 초기 의식 변화에서도 디펜히드라민 음독군에서 중증 의식장애가 더 많았고, 중증도 관련 점수인 독성중증 점수가 독실라민 음독군보다 높게 나타났다. 입원 후에도 기관내삽관이나 인공호흡기 적용율, 중환자실 입원 일수 모두 디펜히드라민 음독군에서 높아 독실라민 음독군에 비해 더 중증의 임상 경과를 나타냈다. 본 연구에서는 디펜히드라민 음독군 중 2명에서 급성 호흡부전이 발생하여 기관삽관 및 기계환기 시행 후 호전되었는데 이는 과도한 진정 작용 및 직접적인 호흡 억제 작용에 의한 것으로 생각되며, 디펜히드라민 중독 시 폐부종이나 급성 호흡장애 증후군을 일으킬 수 있다는 보고가 있으나¹⁴⁾, 본 연구의 2례에서는 흡인성 폐렴, 급성 폐부종, 폐 색전증 등 급성 호흡부전을 일으킬 수 있는 다른 병적인 상태는 보고되지 않았다. 본 연구에서는 디펜히드라민 음독군에서 고암모니아 혈증을 보인 경우가 2명으로 독실라민 음독군에 비해 유의하게 많았지만 독성독력학적인 기전에 대해 알려진 바가 없어, 향후 이에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 연구에 포함된 대상 환자 수가 적어 본 연구의 결과를 1세대 H₁ 수용체 차단 항히스타민제 음독 환자에 일괄적으로 적용하기 어렵다는 점이

다. 둘째, 정확한 약물간 특성을 비교하기 위하여 약제를 혼합 복용한 경우, 병력 청취 상 상품명이나 육안으로 약품을 확인하지 못한 경우를 제외하였고, 치료 프로토콜 차이나 치료시점 지연으로 인한 합병증 발생 영향을 줄이기 위해 전원 온 환자와 음독 후 12시간이 경과된 환자 등을 모두 연구에서 제외한 결과, 분석에 포함된 디펜히드라민 음독군의 수가 너무 적었다는 점이다. 이로 인해 실제 본 연구가 디펜히드라민 음독군 모두를 포함하지 못했고, 중증 횡문근융해증 발생군에서 CPK 반복측정 분석에서 CPK 상승폭이 큰 몇몇 환자에 의해 영향을 받았을 가능성도 배제할 수 없다는 점이다. 또한 약물을 확인하는 방법을 병력청취에 의존하였으며 실제로 음독한 약물의 성분을 객관적 검사를 통해 확인하지 못하였기 때문에 본 연구의 결과가 완벽하게 약물의 특성을 반영한다고 볼 수 없다는 점이다. 마지막으로 응급 진료 환경 특성 상 음독 약제에 대한 연관 독성 증후군이나 항콜린성 증상 동반 유무를 자세하게 모두 관찰하지 못하였고, 음독 약제의 독성동력학에 영향을 줄 수 있는 구토 유무, 기저 질환 등에 대한 고려도 미흡하였다. 이에 향후 대규모 다기관 연구 진행과 더불어 약물 흡수에 영향을 미칠 수 있는 다양한 인자와 기저질환 등을 모두 고려한 연구가 다각적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

결론적으로 동일 계열의 수면유도제인 두 약물에서 디펜히드라민 음독군인 경우 독실라민 음독군에 비해 횡문근융해증 발생빈도는 비슷하지만, 독실라민 음독인 경우 CPK 상승폭도 크고, 3일 이후에 최대 peak를 보이다 정상 회복이 디펜히드라민 음독군에 비해 서서히 감소되는 차이를 나타냈다. 심독성, 중증 의식장애 모두 디펜히드라민 음독군에서 통계학적으로 유의하게 발생률이 높았고, 입원과 중증도 관련 지표에서 모두 중한 임상경과를 보였다. 이와 같이 두 약물이 합병증 병발이나 임상 경과의 차이를 나타냄에 따라 수면유도제 급성 중독 환자를 치료하는 임상가들은 반드시 중독 관련 병력청취와 음독 물질의 직접 확인을 통해 두 약물을 구분하여 치료하는 세심한 주의를 기울여야 하겠다.

참고문헌

1. Toxicity, Antihistamine. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/812828-print> [cited 24 April 2010].
2. Park JS, Kim H, Lee SW. A case of seizure in diphenhydramine overdose. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2009;7:23-5.
3. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, 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. *Clin Toxicol* 2009;47:911-1084.
4. Pragst F, Herre S, Bakdash A. Poisonings with diphenhydramine-a survey of 68 clinical and 55 death cases. *Forensic Sci Int* 2006;161:189-97.
5. Sharma AN, Hexdall AH, Chang EK, Nelson LS, Hoffman RS. Diphenhydramine induced wide complex dysrhythmia responds to treatment with sodium bicarbonate. *Am J Emerg Med* 2003;21:212-5.
6. Krenzeloek EP, Anderson GM, Mirick M. Massive diphenhydramine overdose resulting in death. *Ann Emerg Med* 1982;11:212-3.
7. Zareba W, Moss AJ, Rosero SZ, Hajj-Ali R, Konecki J, Andrews M. Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. *Am J Cardiol* 1997;80:1168-73.
8. Radovanovic D, Meier PJ, Guirguis M, Lorent JP, Kupferschmidt H. Dose dependent toxicity of diphenhydramine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2000;19:489-95.
9. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;39:205-13.
10. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 2009;37:1649-54.
11. Lee MJ, Oh DR, Lee WJ, Choi SM, Kim SK. Rhabdomyolysis in doxylamine succinate overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 2000;11:127-36.
12. Jeong WJ, Choi SM, Lee MJ, Choi KH, Park KN, Lee WJ, et al. Prognostic predictors of outcome for poisoning by glyphosate-containing herbicides, based on initial findings in the emergency department. *J Korean Soc Emerg Med* 2006;17:630-6.
13. Manini AF, Nelson LS, Skolnick AH, Slater W, Hoffman RS. Electrocardiographic predictors of adverse cardiovascular events in suspected poisoning. *J Med Toxicol* 2010;6:106-15.
14. Akdur O, Durukan P, Ozkan S, Avsarogullari L, Vardar A, Kavalci C, et al. Poisoning severity score, Glasgow coma scale, corrected QT interval in acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2010;29:419-25.
15. Lindsay CA, William GD, Levin DL. Fatal adult respiratory distress syndrome after diphenhydramine toxicity in a child: a case report. *Crit Care Med* 1995;23:777-81.
16. Friedman H, Greenblatt DJ. The pharmacokinetics of doxylamine: use of automated gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Clin Pharmacol* 1985;25:228-51.
17. Sim MS, Choi PC, Song KJ, Chang WJ. The effect of sep-

- aration of prescription and dispensation of drugs on acute poisoning in urban tertiary emergency center. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;13:545-8.
18. Yoon CJ, Oh JH, Goo HD, Lee HS. Clinical review of doxylamine succinate overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 1998;9:317-22.
 19. Koppel C, Tenczer J, Ibe K. Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations: an evaluation of 109 cases. *Hum Toxicol* 1987;6:355-99.
 20. 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.
 21. Cho YS, Lim H, Lim SH. Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* 2007;24:276-80.
 22. Jo YI, Song JO, Park JH, Koh SY, Lee SM, Seo TH, et al. Risk factors for rhabdomyolysis following doxylamine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2007;26:617-21.
 23. Emadian SM, Caravati EM, Herr RD. Rhabdomyolysis: a rare adverse effect of diphenhydramine overdose. *Am J Emerg Med* 1996;14:574-6.
 24. Jung JK, Kim SH, Kim IS, Kim SW, Ju DW, Lee DH, et al. Two cases of acute renal failure due to rhabdomyolysis complicating doxylamine succinate intoxication. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2004;2:15-9.
 25. Shin MC, Kwon OY, Lee JS, Choi HS, Hong HP, Ko YG. The predictive factors of the serum creatine kinase level normalization time in patients with rhabdomyolysis due to doxylamine ingestion. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2009;7:156-63.
 26. Dawson A. Diphenhydramine-associated wide complex dysrhythmia. *Am J Emerg Med* 2003;21:212-5.
 27. Park CS, Kang IG, Ryu HS, Park SS, Lee MJ, Jeong WJ. Case reports: a case of electrocardiographic and mental change in a patient with a diphenhydramine overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 2010;21:405-11.