

원 저

## 서방형 아세트아미노펜 중독 환자에 대한 고찰

연세대학교 의과대학 응급의학교실

범진호 · 이누가 · 김민정 · 박정숙 · 김현종 · 정성필 · 이한식

### Extended Blood Drug Concentrations in Extended Release Formulated Acetaminophen Overdose Patients

Jin Ho Bum, M.D., Nuga Rhee, M.D., Min Joung Kim, M.D., Jung Suk Park, M.D.,  
Hyun Jong Kim, M.D., Sung Pil Chung, M.D., Hahn Shick Lee, M.D.

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

**Purpose:** The Rumack-Matthew nomogram cannot be applied in managing overdose by extended release (ER) preparation acetaminophen (AAP). This study analyzed the clinical characteristics of ER preparation AAP overdose in order to develop a treatment recommendation.

**Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of patients presented to the emergency department as a result of AAP overdose from Jan 2008 to Dec 2010. Only those patients who ingested an ER preparation of AAP were included in the study. Their blood AAP concentrations were measured at 4 and 8 hours after ingestion. Clinical variables related to AAP intoxication were analyzed.

**Results:** Of the total 108 AAP overdose patients identified during the 3-year period, 20 suffered specifically with ER preparation AAP overdose. The mean estimated ingestion amount was 167.5 mg/kg. Treatments including gastric lavage, activated charcoal, and N-acetyl cysteine (NAC) were performed on 10, 14, and 11 patients, respectively. Hepatotoxicity was diagnosed in only one patient who was then successfully treated with NAC. In another case, blood AAP concentration continued to increase until at least 11-hours after ingestion.

**Conclusion:** This study suggested that blood AAP concentrations associated with ingestion of ER formulations of AAP, may increase in an extended manner. Therefore, multiple sampling and longer periods between samples assessing AAP blood concentration may be required for incidences of extended release overdose.

**Key Words:** Poisoning, Acetaminophen, Delayed action preparations

## 서 론

Acetaminophen (AAP)은 해열진통제로 널리 사용되는 약물로서 일반의약품이지만 과량 복용한 경우에는 치

명적인 간손상을 일으킬 수 있으며, 미국의 경우 급성 간부전의 가장 흔한 원인으로 보고되고 있다<sup>1)</sup>. 다행하게도 AAP를 과량으로 복용한 경우에 해독제인 N-acetylcysteine (NAC)을 치료에 이용할 수 있으며, 특히, 속방형 제제를 한 번에 복용한 경우에는 복용 4시간 후에 측정된 AAP의 혈중 농도를 Rumack-Matthew 그래프에 적용하여 치료 여부를 결정하게 된다<sup>2-4)</sup>. 그러나 최근에는 약물의 작용시간을 늘려 복용 횟수를 줄이기 위해 타이레놀 이알 서방정과 같은 서방형 제제가 시판되어 문제가 되고 있다. 미국의 경우 서방형 제제는 전체 AAP 판매량의 7.5%를

투고일: 2011년 8월 16일

게재승인일: 2011년 10월 13일

책임저자: 정 성 필

서울특별시 강남구 언주로 211

강남세브란스병원 응급의학과

Tel: 02) 2019-3030, Fax: 02) 2019-4820

E-mail: emstar@yuhs.ac

차지하며, 중독정보센터에 보고되는 건수는 전체 AAP 중독의 2.5%를 차지한다고 알려져 있으며<sup>9)</sup>. 서방형은 약물의 약력학적 성질이 속방형 제제와 다르기 때문에 중독의 치료 여부 결정시 Rumack-Matthew 그래프를 이용할 수 없다. 그리고 국내에서도 AAP 서방형이 널리 판매되고 있으나 중독에 관한 보고는 거의 없는 실정이다.

따라서 저자들은 AAP 서방형 제제를 과량 복용한 환자들을 분석하여 임상 독성학적인 특성과 함께 혈중 농도의 변화를 분석하여 AAP 서방형 중독의 치료 지침을 수립하는데 도움이 되고자 본 연구를 수행하였다.

### 대상과 방법

2008년에서 2010년까지 본원 응급진료센터에 내원한 환자들 가운데 진단코드가 T39.1(4-아미노페놀 유도체에 의한 중독)인 환자들을 후향적으로 추출하였다. 진단코드가 잘못 입력된 환자들을 추가하기 위해 AAP 혈중농도를 측정된 환자들을 확인하여 대조하였으나 추가되는 환자들은 없었다. 그리고 환자들의 의무기록을 확인하여 음독한 약물 중 AAP 서방형 제제가 포함된 환자들을 대상으로 하였다.

의무기록은 1명의 연구자가 열람하였으며, 다음과 같은

인자들을 조사하였다. 우선, 환자들의 인구학적 특성으로 성별, 나이, 체중을 조사하였고, AAP 복용과 관련된 인자들로는 음독시간, 내원시간, AAP 복용량(g), 함께 복용한 약물 및 음식, 내원전 구토 여부 등을 조사하였다. 실험실 결과 중 간손상의 정도를 확인하기 위해 시행된 AST, ALT, PT (INR), aPTT, Glucose, Total Bilirubin 등과 AAP 혈중농도를 측정된 시간, 농도( $\mu\text{g/mL}$ ) 및 기술품을 조사하였다. AAP 혈중농도는 복용 후 4시간, 8시간 두 번만 측정하였고, 복용 후 4시간 이후 내원한 환자들은 내원 당시, 내원 4시간 후에 측정하였다. 복용 후 20시간 이후 내원한 환자는 내원 당시만 측정하였다. 혈중 농도가 4시간째 300 mg/L인 점과 16시간째 37.5 mg/L인 점을 이은 선(high hepatic toxicity line)보다 높은 환자는 고위험(high risk)군, 4시간째 200 mg/L인 점과 16시간째 25 mg/L인 점을 이은 선(probable toxicity line or 200 line)보다 높지만 highly hepatic toxicity line보다 낮은 환자는 위험추정(probable risk)군으로 나누었다. 4시간째 AAP 혈중농도가 150 mg/L인 점과 16시간째 18.8 mg/L인 점을 이은 선(possible toxicity or treatment line) 보다 낮은 환자는 무독성(non toxic)군, possible toxicity line보다 높지만 probable toxicity line보다 낮은 환자는 위험가능(possible risk)군으로 분류하였다<sup>2)</sup>.

**Table 1.** The amount of AAP ER with co-ingestants

No	Sex	Age (years)	AAP ER amount (g)	Co-ingested drug	Total AAP ingestion amount (mg/kg)
1	F	26	97.5	doxylamine 250 mg	2166
2	F	32	9.75	AAP IR 1,850 mg	232
3	F	29	6.5	ibuprofen 4,000 mg	118
4	F	27	13	diazepam 45 mg	276
5	F	30	7.15	AAP IR 1,000 mg	153
6	F	22	13		295
7	F	21	2.6	AAP IR 4,000 mg, diphenhydramine 75 mg	132
8	F	16	5.85	AAP IR 3,000 mg	197
9	F	15	13	AAP IR 5,000 mg	327
10	F	23	6.5	AAP IR 3,000 mg	225
11	F	13	6.5		147
12	F	27	6.5	chlorpeniramine 300 mg	130
13	F	20	26		500
14	M	29	5.2		65
15	F	30	7.0	AAP IR 1,800 mg	140
16	F	29	7.8		134
17	F	22	9.1		182
18	F	27	32.5		650
19	F	20	6.5		130
20	M	18	6.5		65

AAP: Acetaminophen, ER: extended release, IR: immediate release

치료와 관련된 인자로 내원 후 위세척 여부, 활성탄 투여 여부, NAC 투여 여부 및 퇴원일시를 조사하였다. 자료는 범주형 변수는 건(%)으로, 연속형 변수는 평균 또는 중앙값의 형태로 제시하였다.

NAC 제제는 20시간 연속 정주하는 방법을 사용하였다. 15분 동안 150 mg/kg를 투여한 뒤, 4시간 동안 50 mg/kg, 그 다음에 16시간 동안 100 mg/kg을 투여하였다. AAP 중독의 치료 방침은 복용 후 내원한 시간을 기준으로 하였다. 복용 후 4시간 이전에 내원한 경우, 4시간에서 24시간 사이에 내원한 경우, 명확하지 않거나 24시간이 넘는 경우로 나누었다<sup>6)</sup>.

**Table 2.** Clinical manifestations of the patients with extended release acetaminophen overdose.

Variables	Total (n=20)
<b>Exposure</b>	
Amount ingested (g)	8.5 (6.5~13.0)*
Amount ingested (mg/kg)	167.5 (130.5~290.3)*
Co-ingested alcohol	10 (50%)
From event to ED (hr)	1.58 (1.0~5.5)*
Intentional ingestion	18 (90%)
<b>Symptom</b>	
None	8 (40%)
Prehospital Vomiting	8 (40%)
Headache	2 (10%)
Dizziness	2 (10%)
Nausea	5 (10%)
Abdominal pain	1 ( 5%)
<b>Initial laboratory study</b>	
ALT <sup>†</sup> (IU/L)	17.0 (10.25~27.75)*
AST <sup>‡</sup> (IU/L)	16.5 (14.0~25.5)*
PT <sup>§</sup> (INR)	1.04 (0.98~1.13)*
aPTT <sup>¶</sup> (sec)	35.75 (31.58~39.67)*
Glucose (mg/dL)	110.5 (87.25~128.5)*
Total Bilirubin (mg/dL)	0.5 (0.4~0.77)*
<b>Outcome</b>	
Duration of hospitalization (h)	10.52 (4.46~26.87)*
Hepatotoxicity (AST or ALT > 1.000 IU/L)	1 (5%)
Death	0 (0%)

\* Median (interquartile range)

<sup>†</sup> Alanine transaminase

<sup>‡</sup> Aspartate transaminase

<sup>§</sup> Prothrombin time

<sup>¶</sup> Activated partial thromboplastin time

## 결 과

### 1. 대상 환자들의 임상 독성학적 특성

3년의 연구기간 동안 모두 108명의 AAP 중독 환자가 검색되었다. 그 중 서방정을 복용한 경우는 20명으로 18.5%를 차지하였다. 나이는 평균 23.8 (13~32)세, 성별은 남:여비가 1:9였다(Table 1). 병력청취로 추정된 AAP의 복용량은 8.5 (6.5~13.0) g 이었으며, 체중당 복용량은 167.5 (130.5~290.3) mg/kg였다(Table 2). 전체의 55%는 AAP 서방정 이외에 다른 약물을 함께 복용하였는데, 약물의 종류는 AAP 속방정, doxylamine, isopropylantipyrine, caffeine, dexibuprofen, ibuprofen, diazepam, diphenhydramine 등이었다. 50%는 술과 함께 복용하였다(Table 1). 병원 내원 전 구토는 8명(40%)에서 나타났고, 동반된 증상으로는 어지러움증 2명(20%), 두통 2명(10%), 복통 1명(5%)이 있었다(Table 2).

내원 후 위세척은 10명(50%)에게 시행하였으며, 활성탄은 14명(70%)에게 투여하였다. NAC 연속 정주 요법은 11명(55%)에게 시작하였고, 그 중 5명은 AAP 혈중 농도 측정 후 NAC 투여를 중지하였다. 간독성은 AAP 13 g을 복용 후 15시간 때에 내원한 1명에서 관찰되었는데, 이 환자의 최고 AST/ALT 농도는 4,010/3,598 IU/L, 최고 INR은 2.01이었고 20시간 NAC 정주 치료 후 회복되었다.

### 2. AAP 혈중 농도

내원 후 첫 번째 시행한 AAP의 혈중 농도의 분포는 고위험(high risk)군 2명, 위험추정(probable risk)군 2명, 위험가능(possible risk)군 1명, 무독성(non toxic)군 15명이었다. 혈중 농도가 가장 높았던 경우는 복용 4시간째 278 µg/ml이었는데, 327 mg/kg (20알)을 복용하고 3시간 만에 내원한 15세 여자 환자의 경우였다. 혈중 농도를

**Table 3.** Management patterns of the patients with extended release acetaminophen overdose.

Management	Number (%)
<b>Gastrointestinal decontamination</b>	
Gastric lavage	10 (50%)
Activated charcoal	14 (70%)
<b>N-Acetylcysteine infusion</b>	
Complete 20 hr protocol	6 (30%)
Incomplete 20 hr protocol	5 (25%)
None	9 (45%)

두 번 측정된 환자들의 시간별 농도는 Fig. 1과 같다. 혈중 AAP 농도의 시간당 감소율은 평균 11.6  $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{h}$  였다. 650 mg/kg (50알)을 복용하고 10시간 만에 내원한 27세 여자 환자의 경우에는 시간에 따른 혈중 농도의 상승이 관찰되었다. 그리고, 276 mg/kg (20 알)을 복용하고 40분 만에 내원한 27세 여자 환자의 경우에는 위험가능군에서 위험추정군으로 Rumack-Matthew graph를 횡단하였다.

## 고 찰

서방형 제제는 extended-release (ER, XR), sustained-release (SR), sustained-action (SA), controlled-release (CR), modified release (MR), 또는 continuous-release (CR) 등 다양하게 표현되는데 국내에서는 대부분 “이알 서방정”으로 표시한다. 서방정(徐放錠)을 만드는 이유는 주로 복용 횟수 및 부작용을 줄이면서 혈중 농도를 지속적으로 유지하기 위한 것이다. AAP 서방정은 타이레놀 이알 서방정 이외에도 서스펜, 엔시드, 타스펜, 타이리콜, 트라몰, 세토펜, 울트라셋, 타세놀, 타이펜, 티메를 등 많은 상품명으로 시판되고 있다. 다양한 비율의 속방형 제제와 혼합되어 있으며, 대부분이 650 mg이지만 325 mg 제제도 있으므로 용량만으로 서방형 제제를 구별할 수는 없다.

임상 독성학적 측면에서 AAP 서방정이 중요한 이유는 혈중 약물 농도를 이용하여 치료 여부를 판정하는 Rumack-Matthew 그래프가 속방형 제제의 중독으로부터 만들어졌기 때문에 이를 적용할 수 없다는 점이다. 과량의 서방형 제제는 흡수 지연으로 최대 혈중 농도에 늦게 도달하므로 복용 4시간 혹은 내원시 혈중 AAP 농도는 치료 결정선에 미치지 못하더라도 4~6시간 후에 측정된 혈중

AAP 농도는 Rumack-Matthew 그래프에서 치료결정선을 횡단할 수 있다<sup>7,8)</sup>. Cetaruk<sup>9)</sup> 등은 AAP 서방정에 대한 치료 여부의 판정은 복용 4시간 또는 내원시에 혈중 약물 농도를 한 번 검사하고, 처음 검사로부터 4~6시간 후에 한 번 더 혈중 농도를 검사하여, 하나라도 치료선을 초과하면 NAC를 시작하도록 권장하였다.

서방정 복용시 최고 혈중 농도에 도달하는 시간이 지연되는지에 대해서는 제형에 따라 서로 엇갈린 결과를 보여 주었다. 미국에서 시판되는 서방정을 복용한 연구에서는 최고 혈중 농도 도달시간이 4시간 이내(0.87 vs 0.75시간)로 속방형 제제와 차이가 없다고 하였고<sup>10,11)</sup>. 반면 호주에서 시판되는 제제로 연구한 결과는 속방형의 0.94시간에 비해 2.83시간으로 연장되었다고 하였다<sup>3)</sup>. 즉, 약물의 약력학적 성질에 따라 흡수되는 정도가 차이를 보일 수 있으므로, 국내에서 시판되는 제제를 과량 복용한 후의 약물 농도를 측정하여 그 특성을 살펴볼 필요가 있었기 때문에 저자들은 이번 연구를 시행하였다.

Tighe와 Walter<sup>12)</sup>는 13 g의 속방형 AAP를 propoxyphene napsylate 2 g과 naproxen sodium 3.75 g을 함께 복용한 환자를 증례 보고하였는데, 복용 4.5시간째에는 무독성 농도였으나 6.75시간째에는 독성 농도로 증가되었다고 하였고, 이번 조사군의 55%의 환자들은 다른 약물을 함께 복용하였는데, 이들 약물이 AAP의 흡수에 영향을 주었을 가능성도 있으나, 다른 약물 없이 AAP 서방정 650 mg/kg만을 복용하고 11시간 만에 내원한 27세 여자에서 내원 당시 혈중 농도가 150  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였는데 3시간 후 170  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 증가한 것으로 보아(Fig. 1), AAP 서방정에 의한 단독 효과로 볼 수 있다. 따라서 국내에서 시판되는 AAP 서방정의 경우에도 Rumack-Matthew 그래프를 따

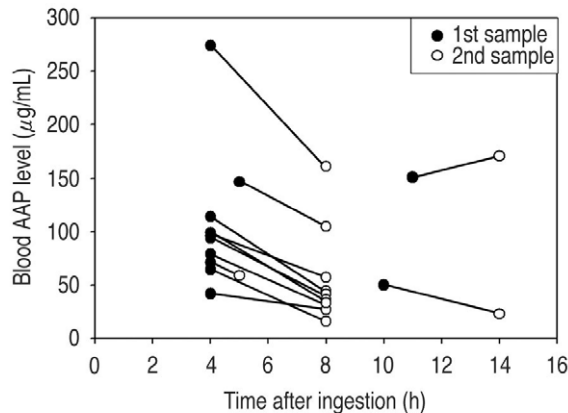


Fig. 1. The blood acetaminophen concentrations measured two times after 4 hours after ingestion. One case showed increased blood level in the second sample.

르지 않고 혈중 약물 농도가 지연 상승할 가능성을 배제할 수 없다. 외국의 많은 연구들도 AAP 서방정의 과량 복용 후 최고 혈중 농도에 도달하는 시간이 12시간 이상으로 연장된다고 보고하였고<sup>4,8,13-17)</sup>, 한 예로 1,185 mg/kg(50 알)을 복용한 25세 여자의 AAP 혈중 농도가 복용 20시간 만에 최고 농도에 도달했다고 한다<sup>13)</sup>. 따라서 AAP 서방정을 과량 복용한 경우에는 최고 혈중 농도 도달시간이 지연된다고 생각하는 것이 적절하다.

그러나 이번 연구에서 한 환자를 제외한 나머지 환자들에서는 복용 4시간에 비해 8시간째 약물 농도가 모두 감소하는 양상을 보였다. 이것은 AAP 서방정에 혼합된 속방형 제제의 흡수로 최고 농도가 복용 4시간 이전에 있었다고 해석할 수 있다. 그렇지만 서방정의 지연 흡수로 인한 두 번째 최고 농도가 존재하는지는 연속적인 측정이 이루어지지 않아 배제할 수 없다. Graudins 등<sup>18)</sup>에 의하면 1 g/kg를 복용하고 2시간 만에 내원한 72세 여자 환자의 혈중 농도가 2,628  $\mu\text{M/L}$ 였는데 복용 4시간 후 2,216  $\mu\text{M/L}$ 로 감소하였다가, 복용 12시간 후에 3,040  $\mu\text{M/L}$ 로 두 번째 peak를 보였다고 한다. Bizovi 등<sup>17)</sup>도 50알 이상의 AAP 서방정을 먹고 1.5시간 만에 내원한 25세 여자에서 복용 2시간에서 10시간까지 계속 감소하다가 복용 14시간 후 두 번째 peak를 보고한 적이 있다. 따라서 복용량이 많은 경우에는 복용 후 4, 8시간에 이어 12~14시간에 두 번째 peak가 있는지를 한 번 더 확인하는 것이 바람직할 것이다.

그리고, 서방정 AAP 중독의 NAC 치료는 속방정의 경우와 같은 용량으로 시작하되 치료 기간이 표준 프로토콜인 20시간보다 연장될 필요가 있다. Roberts와 Buckley<sup>13)</sup>는 50알을 복용한 환자의 약물농도가 48시간까지 치료 농도인 120  $\mu\text{M/L}$ 보다 증가되어 있었다고 하며, NAC 치료는 혈중 농도를 주기적으로 시행하여 치료 농도 이상이거나, 간 효소 수치가 증가되는 추세이면 계속 유지하도록 권장하였다.

이번 연구의 제한점으로는 첫째, 일개 병원만의 자료를 후향적으로 조사하여 많은 환자를 대상으로 하지 못한 점이다. 그러나 혈중 약물 농도의 측정이 가능한 병원이 많지 않아 공동 연구를 시행하기가 어려웠다. 둘째, 혈중 AAP 농도를 일정 간격으로 연속해서 측정하지는 못하였으므로 두 번째 peak가 어느 정도나 존재하는지를 알 수 없었다. 향후에는 약물 농도를 주기적으로 측정하여 약력학적 특성을 밝히는 연구가 필요하리라 생각된다.

AAP 서방형 제제를 과량 복용한 환자들은 드물게 혈중 약물 농도가 지연되어 증가될 수 있으므로 임상적으로 의심이 되는 경우 먼저 NAC 치료를 시작하고 혈중 농도를

추가적으로 시행할 것을 고려하여야 한다.

## 참고문헌

1. Lee WM. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology*. 2004;40:6-9.
2. Chung SP, Kim SH, Lee HS. Acetaminophen Poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol*. 2008;6:1-8.
3. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:3-20.
4. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(1):1-18.
5. Dart RC, Green JL, Bogdan GM. The safety profile of sustained release paracetamol during therapeutic use and following overdose. *Drug Saf*. 2005;28:1045-56.
6. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK. *Tintinalli's Emergency Medicine : A Comprehensive Study Guide*. 7th ed. New York:McGraw-Hill;2010. p.1248-52.
7. Tan C, Graudins A. Comparative pharmacokinetics of Panadol Extend and immediate-release paracetamol in a simulated overdose model. *Emerg Med Australas*. 2006;18:398-403.
8. Graudins A, Chiew A, Chan B. Overdose with modified-release paracetamol results in delayed and prolonged absorption of paracetamol. *Intern Med J*. 2010;40(1):72-6
9. Cetaruk EW, Dart RC, Hurlbut KM, Horowitz RS, Shih R. Tylenol Extended Relief Overdose. *Ann Emerg Med*. 1997; 30:104-8.
10. Stork CM, Rees S, Howland MA, Kaplan L, Goldfrank L, Hoffman RS. Pharmacokinetics of extended relief vs regular release Tylenol in simulated human overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34:157-62.
11. Douglas DR, Sholar JB, Smilkstein MJ. A pharmacokinetic comparison of acetaminophen products (Tylenol Extended Relief vs regular Tylenol). *Acad Emerg Med*. 1996;3:740-4.
12. Tighe TV, Walter FG: Delayed toxic acetaminophen level after initial four hour nontoxic level. *Clin Toxicol*. 1994;34:431-4.
13. Roberts DM, Buckley NA. Prolonged absorption and delayed peak paracetamol concentration following poisoning with extended-release formulation. *Med J Aust*. 2008;188(5):310-1.
14. Cetaruk EW, Dart RC, Horowitz RS, Hurlbut KM. Extended-release acetaminophen overdose. *JAMA*. 1996;275:686.

15. Ho SY, Arellano M, Zolkowski-Wynne J. Delayed increase in acetaminophen concentration after Tylenol PM overdose. *Am J Emerg Med.* 1999;17:315-7.
16. Vassallo S, Khan AN, Howland MA. Use of the Rumack-Matthew nomogram in cases of extended-release acetaminophen toxicity. *Ann Intern Med.* 1996;125:940.
17. Bizovi KE, Aks SE, Paloucek F, Gross R, Keys N, Tivas J. Late increase in acetaminophen concentration after overdose of Tylenol Extended Relief. *Ann Emerg Med.* 1996;28:549-51.
18. Graudins A, Pham HN, Salonikas C, Naidoo D, Chan B. Early presentation following overdose of modified-release paracetamol (Panadol Osteo) with biphasic and prolonged paracetamol absorption. *N Z Med J.* 2009;122:64-71.