

정상 신기능 직장암 환자에서 Intravenous Tramadol 이회 투여 후 호흡곤란 발생 증례 보고

강희원^{1,2} · 이유정^{2*}

¹연세대학교 세브란스병원 약무국, ²숙명여자대학교 임상약학대학원
(2010년 12월 21일 접수 · 2011년 3월 1일 수정 · 2011년 3월 4일 승인)

Respiratory Depression After the Second Dose of Intravenous Tramadol in a Rectal Cancer Patient with Normal Renal Function: A Clinical Case Report

Hee Won Kang^{1,2} and Yu Jeung Lee^{2*}

¹Department of Pharmacy, Sevrance Hospital, Yonsei University, Seoul, Korea

²Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

(Received December 21, 2010 · Revised March 1, 2011 · Accepted March 4, 2011)

We report an unusual case of respiratory depression and prolonged apnea after the second dose of 100-mg intravenous tramadol. Due to continuous pain at foley catheter keep site, intravenous tramadol was administered to the patient. Soon after the second dose of tramadol injection, the patient became apneic. The patient did not respond to verbal command and started exhibiting oxygen desaturation. The patient was quickly treated with 100% oxygen, and it took 4 hours for the spontaneous respiration to return to regular. This case report demonstrates that even two doses of tramadol administered intravenously may manifest as sudden and prolonged apnea. Respiratory depression with tramadol has been reported in patients with impaired renal functions and Cytochrome P(CYP) 2D6 gene duplication.

□ Key words - tramadol, respiratory depression, case study

Tramadol은 중추에 작용하는 아편 유사체 진통제로 급성 및 만성 통증에 널리 사용된다. Tramadol은 μ -opioid 수용체에 결합하거나 norepinephrine과 serotonin의 재흡수를 억제함으로써 상행성 통증 경로를 억제하는 기전으로 통증에 대한 반응이나 인지를 억제하여 진통작용을 나타낸다.¹⁾ Tramadol의 발생 가능한 이상반응은 다른 opioid 제제와 유사하나 급성위연동이상항진(gastric upset)의 발현 빈도가 높은 편이다. Tramadol은 Cytochrome P (CYP) 2D6에 의하여 활성 대사체 M1을 생성하며 주로 간으로 대사된다.²⁾ 일반적으로 tramadol에 의한 이상반응 중 호흡부전은 약 1~5%의 빈도로 발생하는 것으로 보고되었다.³⁾ Tramadol 과용량으로 인한 독성증상에 대한 치료는 대증요법만이 있으며 tramadol의 적정 치료혈중농도는 100~300 ng/ml 이나 일반적으로 혈중농도 모니터링을 필수적으로 수행하지는 않는다. 호흡부전은

흔히 호흡이 곤란한 상태를 특징적으로 말하는 상태로 대개 폐부종이나 울혈성 심부전에 의해 빈발하는 증상이지만 약물이나 환자의 신체상태 등 다른 원인에 의해서도 발생할 수 있다. 일반적으로 tramadol 투여로 인한 호흡부전은 고용량 투여 혹은 신질환 환자에게 투여한 경우 나타난다고 보고되었기에 정상 신기능 환자에서 저용량 투여 후 호흡곤란이 발생한 본 증례는 임상적 의미가 있다고 판단하여 보고하고자 한다.

증례 서술

본 증례의 환자는 신장 172 cm, 체중 52 kg인 35세 한국인(Asian) 남자이며 2009년 1월 직장암을 진단받았다. 직장암 진단 시 타 기저질환 및 복용중인 약물은 없었다. 질병에 대한 가족력은 없었으며 별도의 운동을 하고 있지는 않은 상태였다. 비흡연자이며 사회적 활동을 하며 음주는 가끔 하는 정도였다. 직장암 진단 이후 12회에 걸친 FOLFOX chemotherapy (5-FU/Oxaliplatin/Folinic acid의 병용치료 regimen)를 받았으며 외래 진료과를 통한 지속적 follow-up을

Correspondence to : 이유정

숙명여자대학교 임상약학대학원
서울특별시 용산구 청파로47길 100
Tel: +82-2-2077-7545, Fax: +82-2-3477-7343
E-mail: yujeung@sookmyung.ac.kr

Table 1. Changes in vital signs and laboratory values of the patient between before and after tramadol injections

	8/26 4 pm	8/26 8 pm	8/27 2 am	8/27 6 am	8/27 4 pm	8/27 8 pm	8/28 6 am	8/30 8 pm
Blood Pressure (SBP/DBP) (mmHg)	80/110	75/110	50/100	55/110	65/120	65/110	65/110	
Respiratory Rate (number of breaths per minute)	20	20	20		18	28		
Body Temperature (°C)	36.4			36	36.2			
AST(S-GOT) (units/L)		43						55
ALT(S-GPT) (units/L)		15						15

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; AST = aspartate aminotransferase; S-GOT = serum glutamate oxaloacetate transaminase; ALT = alanine aminotransferase; S-GPT = serum glutamate pyruvate transaminase

수행하고 있었다. 특별한 이상증상을 나타내지 않으면서 지내던 중 2010년 8월 촬영한 CT 결과, 직장암의 폐 및 간으로의 전이가 확인되었다. Second-line 치료법으로 FORFILI chemotherapy (5-FU/Irinotecan/Folinic acid의 병용치료 regimen)를 권유 받았으나 환자 본인이 거절하였다. 최초 직장암 진단 후 치료 진행하는 동안 별도의 통증조절 약물투여 이력은 존재하지 않으며, 8월 4일 oxycodone HCl 10 mg 서방정 twice daily 복용을 시작하였고 입원 전 마지막 진료일인 8월 24일 oxycodone HCl의 용량을 20 mg으로 증량하였다. Oxycodone HCl을 이용한 통증 조절을 진행하던 중 전신 쇠약감, 복통, 혈뇨를 주소로 2010년 8월 26일 입원하였다. 입원 당일도 oxycodone HCl 20 mg을 2회 복용한 이후에도 혈뇨로 인해 삽입한 Foley Catheter keep site의 극심한 통증을 호소하여 담당 주치의가 21시 55분경 tramadol 100 mg (Tridol™) 주사를 지시하였다. 8월 27일에도 계속되는 통증을 호소(Pain Scale 6점)하여 17시 40분경 추가로 tramadol

100 mg을 더 투약하였다. 두번째 tramadol injection 투약 후 5분이 경과했을 때 환자는 호흡곤란 증상을 호소(당시 Respiratory Rate : 28)하였고 분당 2 L의 속도로 4시간 동안 산소 공급 후 정상으로 회복되었다 (Table 1). 8월 26일 O₂ Saturation은 96.5%(정상치: 95~98)이었으며 Serum Creatinine 0.8 mg/dL로 환자의 신기능 및 호흡기 검사 수치는 투여 전 정상상을 나타내었다. Tramadol 투여 직전 환자는 극심한 통증을 보이고 있어 IV (Intravenous) 투여가 필요한 상황이었기에 경구 및 외용제를 통한 통증조절은 고려하지 않았다. 당시 원내 보유 중인 유사제열 주사 약제로는 마약성 진통제인 morphine, mepheridine, fentanyl과 ketorolac, diclonfenac, aspirin-lysine 등이 있었다. 다른 Opioid계 진통제와는 다르게 심혈관계 등에 미치는 영향이 적고 급성 및 만성 중등도 통증 조절 효과가 입증되어 있어 담당의사는 초기에 환자에게 tramadol을 선택 투여하였다.

본 증례에 대하여 ADR (Adverse Drug Reaction)의 평가

Table 2. The Naranjo Algorithm score on this case

Question	Yes	Do not Know	No	Score
Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	1
Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	2
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	0
Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	2
Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	0
Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	0
Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	0
Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	0
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	1
Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	0
Total Score				6

Highly Probable if the overall score is 9 or greater; Probable for a score of 5-8; Possible for 1-4 ; Doubtful if the score is 0

Ref: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-245.

지표로 널리 알려진 Naranjo Algorithm에 의한 평가 방식을 적용해 보면 total score 6점이므로 'probable'에 해당하는 반응임을 알 수 있다(Table 2).⁴⁾

토론 및 결론

Tramadol은 WHO (World Health Organization)의 진통제 사다리(analgesic ladder) 2단계에 해당하는 약제이며 수술 후 동통, 신경병증, 정형외과적 통증 등 경도에서 중등도 통증에 대한 완화 효과가 널리 입증되어 있다.⁵⁾ 다른 Opioid계 진통제와는 다르게 심혈관계에 미치는 영향도 적은 편이며 저용량 투여로는 apnea가 발생하지 않는 것으로 보고되고 있다.²⁾ MEDLINE에 등재된 증례보고 논문을 Tramadol과 Respiratory depression이라는 MeSH terms로 검색하여 추출한 결과(1990년 1월-2011년 1월) 4개의 증례보고가 있었으며, 이 중 3개의 증례는 신기능이 저하된 환자의 경우였다.⁶⁻⁸⁾ 가장 최근 인도에서 보고된 증례의 환자는 신기능은 정상이나 평소 수면 시 두통과 과도한 코골이를 주소로 하여 내원 후 측비절개술을 받은 직후의 경우였다.⁹⁾ 비록 본 증례의 환자가 직장암으로 인한 전신쇠약 상태이기는 했으나, 신기능은 지극히 정상이었고 호흡기계 병력이 없음을 고려할 때 tramadol 단 2회 투여 후 호흡곤란 발생은 일반적으로 예상할 수 있는 이상반응이 아니다. CYP 2D6의 mutation에 의해 tramadol의 대사와 이에 따른 efficacy가 영향을 받을 수 있음이 알려져 있다.¹⁰⁻¹¹⁾ 그러나 본 증례 환자에 대한 유전형 평가가 수행되지 않았기에 호흡부전 발생이 환자의 유전형으로 인한 tramadol 대사의 변화 때문인지 확인할 수 없었다. 2007년 출판된 IPC (Iranian pharmacovigilance center)의 보고서에 의하면 전체 보고된 이상반응 중 tramadol 투여에 의한 이상반응이 상당히 높은 비중을 차지하고 있었다(337건, 939반응). 또한 tramadol 투여에 의한 발생한 이상반응 중 투여경로가 근육주사(IM)인 경우가 전체의 81%를 차지하였고 이 중 호흡기계 이상반응이 67건으로 전체의 7.05%에 해당하였다. 이 중에는 호흡부전(dyspnea)이 45건, 무호흡(apnea)이 4건 포함되어 있었으며 무호흡과 관련된 사례 4건은 직접적 인과관계를 확인할 수 없었지만 결과적으로는 사망사례로 이어졌다.¹²⁾ 비록 뚜렷한 인과관계가 확인되지 않았고 일반적으로 tramadol 투여 시 신부전 환자에 대해서만 호흡기계 모니터링을 수행하였으나 관련 ADR 보고사례의 증가를 고려할 때 환자의 부작용 관리 측면에서 신기능이 저하된 환자는 물론 정상 신기능 환자에서도 호흡률의 변화 등에 대한

모니터링이 필요한 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.
2. American Society of Health-System Pharmacists. Tramadol hydrochloride, In: American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information, 2010; 28:16.04.16.
3. American Pharmacists Association. Venlafaxine, In: American Pharmacists Association. Drug Information Handbook: Lexi-Comp®, 2008; 1624-1627.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.*, A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
5. Leppert W, Majkovicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1681-1687.
6. Afshari R, Ghooshkhanehe H. Tramadol overdose induced seizure, dramatic rise of CPK and acute renal failure. *J Pak Med Assoc* 2009; 59: 178.
7. Stamer UM, Stuber F, Muders T, *et al.*, Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg* 2008; 107: 926-929.
8. Barnung SK, Treschow M, Borgbjerg FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain* 1997; 71: 111-112.
9. Pandey R, Elakkumanan LB, Garg R, *et al.*, Prolonged apnea after small single dose of intravenous tramadol. *AANA J* 2010; 78: 110-112.
10. Rollason V, Samer C, Piguet V, *et al.*, Pharmacogenetics of analgesics: toward the individualization of prescription. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 905-933.
11. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, *et al.*, Impact of CYP2D6 genotype on osteoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105: 231-238.
12. Gholami K, Shalviri G, Zorbakhsh A, *et al.*, New guideline for tramadol usage following adverse drug reactions reported to the Iranian Pharmacovigilance Center. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 229-237.