

증례

## Morphine 과량복용 후 중독증상을 보인 환자의 지연된 Naloxone 치료 1례

국민건강보험일산병원 응급의학과

김건배 · 박원녕 · 구홍두

### A Case of Delayed Administration of Naloxone for Morphine Intoxicated Patient

Gun Bea Kim, M.D., Won Nyung Park, M.D., Hong Du Gu, M.D.

Department of Emergency Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Gyeonggi-do, Korea

Opioids are the one of the most commonly used drugs to control cancer pain all over the world. But, we should not overlook the potential risk of opioid intoxication because they have well-known detrimental side effects.

The opioid intoxication can be diagnosed through various clinical manifestations. The altered mental status, respiratory depression, and miosis is very representative clinical features although these symptoms don't always appear together. Unfortunately the opioid-toxidrome can be varied.

A 42 years old man came to our emergency room after taking about 900 mg morphine sulfate per oral. He was nearly alert and his respiration was normal. Even though his symptoms didn't deteriorated clinically, serial arterial blood gas analysis showed increase in PaCO<sub>2</sub>. So we decided to use intravenous naloxone. Soon, he was fully awaked and his pupils size was increased. After a continuous infusion of intravenous naloxone for 2 hours, PaCO<sub>2</sub> decreased to normal range and his pupil size also returned to normal after 12 hours. Though the levels of serum amylase and lipase increased slightly, his pancreas was normal according to the abdominal computed tomography. He had nausea, vomit, and whole body itching after naloxone continuous infusion, but conservatively treated. We stopped the continuous infusion after 1 day because his laboratory results and physical examinations showed normal.

As this case shows, it is very important to prescribe naloxone initially. If you suspect opioid intoxication, we recommend the initial use of naloxone even though a patient has atypical clinical features.

In addition, we suggest intranasal administration of naloxone as safe and effective alternative and it's necessary to consider nalmefene that has a longer duration for opioid intoxication.

**Key Words:** Morphine, Intoxication, Naloxone

## 서론

Opioids는 아편제제와 연관되어 진통, 진정작용을 나타내는 약제를 말하며, 천연, 반 합성, 합성 제제로 나누어

볼 수 있다<sup>1)</sup>. 그 중 천연 제제로 분류되는 morphine은 경구, 설하, 직장, 정맥, 피하, 경막 외, 경막 내로 다양한 투여가 가능하며, 현재 국내에는 morphine HCL과 morphine sulfate제제가 시판되고 있다<sup>2)</sup>. 이 두 제제의 소화기 흡수나 약리작용은 거의 비슷하며<sup>3)</sup>, 경구 투여 시에 동일한 효과를 나타내기 위해서는 피하 주사 투여 용량의 3배가 필요하다<sup>1)</sup>. 경구 투여제는 속효성 제제와 서방형 제제가 있으며, 8~12시간 지속형과 24시간 지속형이 있다<sup>2)</sup>.

국내에서는 부작용, 중독의 두려움, 법적인 규제, 사회적 편견, 의학적 무관심 등 여러 가지 이유로 인하여 비효

투고일: 2012년 4월 4일

게재승인일: 2012년 5월 30일

책임저자: 구 홍 두

경기도 고양시 일산동구 일산로 100

국민건강보험일산병원 응급의학과

Tel: 031) 900-0755, Fax: 031) 900-0750

E-mail: gu.hongdu@gmail.com

울적으로 사용되는 경우가 빈번하지만, opioids는 세계보건기구에서도 암성통증환자의 통증조절에 적극적인 사용을 권장하고 있는 효율적인 진통제이다<sup>2)</sup>. 따라서 우리나라에서도 암환자들의 통증치료를 위한 고용량의 morphine sulfate가 많이 사용 되고 있기 때문에<sup>3)</sup>, 향후 opioid 중독은 약물 오남용으로 인한 부작용 뿐 아니라 치료 목적 사용에 의한 부작용도 드물지 않게 나타날 수 있을 것이다.

Opioid 중독의 진단은 병력청취, 신체검진, naloxone에 대한 반응 등 임상적 양상으로 하게 되는 경우가 많다. Opioid toxidrome은 매우 다양하여 신경계, 호흡계, 소화기계, 요로계, 피부계 등에 다양하게 나타날 수 있고, 대표적인 중독 양상으로는 중추신경계의 저하작용에 의한 의식 저하, 호흡 억제, 축동을 생각 할 수 있다<sup>4)</sup>. 하지만 이러한 증상들은 모든 환자에서 나타나지는 않는다. 따라서 임상적으로 opioid 중독이 의심이 될 때에는 reversal agent의 빠른 투여와 기도의 확보 및 관리를 통한 환기의 유지가 치료의 초점이 된다. 하지만 경구용 morphine 제제의 과량복용은 흔하지 않아 그 임상양상 및 치료를 보고하고자 한다.

**경 령**

고혈압 병력이 있는 42세 남자환자가 내원 3시간 전 췌장암으로 사망한 부친이 복용하던 엠에스콘틴 30 서방정<sup>®</sup> (Morphine sulfate, 30 mg)을 자살목적으로 약 30정 과량 복용 하였고, 내원 30분 전에 ibuprofen 385 mg을 8정 추가 복용 후 가족들에 의하여 발견되어 내원하였다. 의식은 Glasgow Coma Scale (GCS) 14점(E3V5M6)이었으며 혈압 174/100 mmHg, 맥박 89회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.4°C 이었다. 동공은 양측이 1 mm로 축동되어 있었고, 대광반사는 측정이 어려웠다. 흉부 및 복부 진찰에서 특이 소견은 없었다. 심전도는 정상 동성 리듬이었으며 QTc 간격은 415 msec이었다. 흉부 방사선 영상에서도 특이 소견은 없었다. 일반혈액검사서서 백혈구 10700 /mm<sup>3</sup>, 혈색소 19.4 g/dL, 헤마토크릿 53.7%, 혈소판 235,000 /mm<sup>3</sup>이었고, 혈액응고검사서서 prothrombin time 9.4초(0.80 INR), activated partial thromboplastin time 22.5초였다. 일반화학검사서서 나트륨 139 mmol/L, 칼륨 4.0 mmol/L, 염소 101 mmol/L, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase 35/40 IU/L, blood urea nitrogen 17.0 mg/dL, creatinine 1.16 mg/dL, amylase 157 U/L, lipase 164 U/L, 혈청 에탄올 농도는 155.2 mg/dL이었다. 요검사는 정상소견을 보였다. 동맥혈 검사에서 pH 7.406, PaCO<sub>2</sub> 34.7 mmHg, PaO<sub>2</sub> 57.9 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21.4

mmol/L로 저산소혈증을 보여서 비관으로 산소를 분당 3L 투여 하였다. 위세척 3 L 시행하였으며, 비 위관으로 activated charcoal 50 mg, magnesium oxide 1.5 g, 20% mannitol 200 ml를 투여하였다. 의식 저하 및 호흡수 저하 등 위험징후가 없어서 응급실에서 4시간 경과 관찰 후 시행한 동맥혈 검사에서 PaCO<sub>2</sub> 56.3 mmHg, PaO<sub>2</sub> 107 mmHg로 PaCO<sub>2</sub> 증가되는 결과를 보였으나, 의식 상태의 변화가 없고 혈압 145/90 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.6°C로 호흡수가 유지되어서 경과 관찰하기로 하였다. 내원 7시간 후 시행한 동맥혈 검사에서 PaCO<sub>2</sub> 53.2 mmHg, PaO<sub>2</sub> 96.7 mmHg로 PaO<sub>2</sub>와 PaCO<sub>2</sub> 약간 감소되었고, 환자의 상태가 특이한 변화를 보이지 않아서 지켜보기로 하였다. 내원 15시간 뒤 환자의 의식 상태의 저하가 없고 호흡수는 정상 범위를 유지하고 있었으나, 시행한 동맥혈 검사에서 PaCO<sub>2</sub> 64.0 mmHg, PaO<sub>2</sub> 54.5 mmHg로 PaCO<sub>2</sub> 증가와 PaO<sub>2</sub> 감소를 보여 naloxone 투여를 결정하였고 3분 간격으로 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg을 정맥 bolus 주사 시행하였다. 세 번째 정맥 bolus 주사 후 GCS 15점, 동공크기는 양측 1 mm에서 2 mm로 증가 되었고, naloxone 지속 투여를하기로 하였다. 지속 투여 2시간 후 동맥혈 검사에서 PaCO<sub>2</sub> 42.4 mmHg, PaO<sub>2</sub> 128 mmHg로 호전되었다. 동공 크기는 지속투여 12시간 경과 후 양측 3 mm로 측정되었다. Naloxone 투여 후 구역 및 구토를 하였으나, 대증적 요법으로 증상이 호전 되었다. 지속투여는 생리식염수 1 L에 naloxone 1.2 mg을 혼합하였고, 마지막 정맥 투여 용량의 60퍼센트인 0.12 mg/hour로 지속정맥투여를 시행하였다<sup>1)</sup>. 이 후 경과관찰을 위해 중환자실로 입원하였다. Naloxone 지속정맥투여 중 특이한 활력 징후의 의미 있

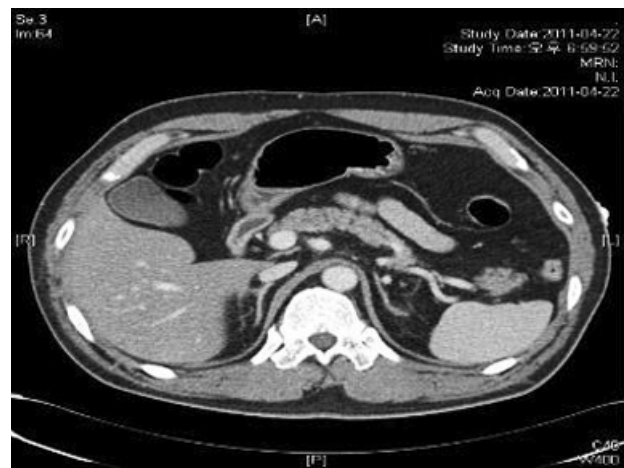


Fig. 1. Abdominal & Pelvic Computed Tomography. Pancreas and Gall Bladder show normal appearance.

는 변화는 없었다. 초기의 생화학 검사에서 amylase 157 U/L, lipase 164 U/L로 증가된 소견 보여 급성 opioid 중독 후 발생한 췌장염을 확인하기 위하여 복부 전산화단층촬영을 시행하였다<sup>5,6</sup>. 췌장은 정상이었고, 지방간 외에 특이 소견은 없었다(Fig. 1.). 1일간 gabexate mesylate 600 mg 정맥 투여 후 amylase 76 U/L, lipase 25 U/L로 호전되었다. 환자는 내원 3시간, 9시간 후에 전신 가려움증 호소하였으며 항히스타민제 정맥주사로 증상 호전되었다. 입원 후 1일간 naloxone 지속투여하며 경과 관찰 하였고, 중환자실에서 관찰하던 중에는 호흡수 저하보이지 않고 동맥혈 검사 결과의 변화가 보이지 않아 급성 중독 상태가 회복되었다고 판단하여 naloxone 투여를 중지 하였다. 3병일에 일반 병실로 전동하였으며, 4병일에 특이 증상 없이 퇴원하였다.

## 고 찰

Opioids는 진통과 진정작용을 가지는 opium과 연관된 모든 화합물을 통칭하는 말이다<sup>1</sup>. 약동학적으로는  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa$  ( $\kappa$ ),  $\delta$  ( $\delta$ )의 수용체에 작용하며, 이들 수용체는 뇌, 척수, 장에 분포하고 있다. 이 중  $\mu$ 수용체에는 morphine, fentanyl이 주로 작용하며 진통 작용 외에 발한, 진정, 서맥, 소화기관 운동장애, 소양감, 배뇨곤란, 신체적, 정신적 의존 등의 생리작용이 나타날 수 있다<sup>2</sup>.

Opioid 중독의 진단은 주로 임상적으로 하지만 qualitative urine screen에 의해 도움을 받을 수 있다. 하지만 합성 및 반 합성 opioid에서 제한적인 검출이 되며 다른 약물의 사용으로 인한 위양성의 결과를 나타내는 등 제한점이 많다<sup>3</sup>. 또한 Moon과 Chun<sup>7</sup>이 보고한 증례를 통하여 보면, 환자의 의식변화로 인하여 병력 청취가 어렵거나, opioid 제제를 사용할 만한 과거병력이 없거나, 직업상 접근하기 어려운 경우 등에는 중독의 진단이 간과될 수 있으므로 호흡저하, 동공 수축 등 특징적인 증상을 나타낼 때에는 반드시 의심을 해 봐야 한다.

본 증례에서는 명확한 병력과 축동으로 opioid 중독을 의심하였으나 의식변화와 호흡수 저하 등 급성 중독에 의한 증상이 나타나지 않아 naloxone을 투여하지 않고 경과관찰 하였다. 호흡 억제제의 기전은 고탄산혈증과 저산소증에 대한 정상적인 환기 반응의 저하로 인한 것이다. 본 증례에서는 호흡 횟수를 지표로 판단하였으나, 환기의 저하가 호흡수 저하뿐만 아니라 환기량의 저하로도 나타날 수 있는 것을 생각하지 못하였다.

Morphine은 uridine diphosphate glucuronyl transferase (UDGPT)에 의하여 주로 간에서 glucuronidation

되어서 morphine-3-glucuronide와 morphine-6-glucuronide로 대사된다. 이 중 morphine-6-glucuronide가  $\mu$ 와  $\delta$ 수용체에 길항제로 작용을 하여서 진통효과가 나타나며 또한 호흡억제에도 영향을 줄 수 있다<sup>8</sup>. 이러한 호흡억제 작용은 낮은 농도에서는 주로  $\mu$ 수용체에 작용하여 환기량의 저하를 일으키며, 높은 농도에서는 주로  $\delta$ 수용체에 작용하여 호흡 횟수를 감소시키는 것으로 알려져 있으나 명확하지는 않다<sup>8</sup>.

Morphine의 glucuronidation은 다른 약물에 의하여 영향을 받을 수 있다. Rifampin과 tricyclic antidepressant와 같은 약물은 대사과정을 억제하지만, ethanol은 glucuronidation을 증가 시킨다<sup>8</sup>. 또한, 유전자의 다형성에 의한 UDGPT 효소의 다양성도 이러한 glucuronidation에 영향을 줄 수 있다<sup>8</sup>. 본 증례에서는 혈청 에탄올 농도는 155.2 mg/dL로 morphine의 호흡억제 영향이 증가되어야 하지만 단순히 환기량의 저하만을 일으킨 점은 이해하기가 어렵다. 본원에서 혈중 morphine 농도 검사가 가능하지 않아서 환자가 실제로 복용한 양을 정확히 판단하기는 어렵다. 하지만, 양성 통증으로 인한 장기간 opioid 복용환자에서의 호흡 억제 없이 통증 조절이 되는 점으로 보면 환자의 습관적 복용으로 인한 경우도 생각해 볼 수 있다.

Lankisch 등<sup>5</sup>과 Hastier 등<sup>6</sup>은 각각 opioid 약물인 heroin과 codeine 중독 후 발생한 급성 췌장염의 보고를 하였으며, 이는 오디 괄약근의 연속으로 인한 것으로 추측하였다. 본 증례에서는 췌장효소수치의 상승이 있었으나, 췌장염을 의심할 만한 복부 증상은 없었고, 시행한 복부 전산화단층촬영에서도 췌장염의 소견은 없었다. 대증적 요법으로 치료하였고, 비교적 짧은 시간인 하루 만에 호전된 점으로 미루어 보아 일시적인 오디 괄약근의 연속으로 인한 상승으로 생각해 볼 수 있다.

Opioids의 길항제로서 1976년 임상적으로 소개된 naloxone은 모든 opioid receptor에 pure competitive antagonist로서 작용하여 호흡 억제, 중추신경계 저하 등 opioid의 모든 효과를 환원 시킨다<sup>10</sup>. Naloxone은 안전하다고 알려져 있지만 불안, 구역, 구토, 복통 등 부작용이 있을 수 있으며<sup>11</sup>, 드물지만 심 정지, 심실 부정맥, 폐부종 등 치명적인 부작용도 있을 수 있다<sup>10</sup>.

Naloxone의 투여 용량과 방법은 opioid-dependent 환자와 non-opioid-dependent 환자의 초기 정맥 투여 용량이 다르다<sup>11</sup>. 이는 opioid-dependent 환자에게 바로 고농도의 naloxone을 정맥 투여 할 경우 opioid withdrawal symptom을 유발할 수 있기 때문이다<sup>11</sup>. 본 증례에서 보면 병력 청취 상 morphine의 습관적 복용은 하지 않

있다고 하지만, 과량 복용 후에도 중독 증상이 경미하게 나타나는 점과 통상적으로 약물 복용 환자의 병력 청취는 낮은 신뢰성을 보이는 점 등을 고려하여 opioid-dependent 환자에 해당하는 초기 용량인 naloxone 0.05 mg을 정맥 bolus 주사 하였다. 초기 용량 투여 후 환자의 상태에 변화가 없어서 그 후 전 투여 용량의 2배를 3분 간격으로 2회 추가 투여 한 후 환자의 GCS가 14점(E3V5M6)에서 15점(E4V5M6)으로 호전되고 동공의 크기가 1 mm에서 2 mm로 증가하여 더 이상 추가 정맥 bolus 투여를 하지 않고, 지속정맥투여를 시작하였다.

본 증례에서는 naloxone의 투여로 인한 치명적인 부작용은 없었으며, 구역 및 구토 증상이 있었지만 경미하였고 부작용은 대증적 요법에 잘 반응하였다. Naloxone의 투여 방법은 정맥, 피하, 근육, 기관을 통하여 투여할 수 있으며, Merlin<sup>11)</sup> 등에 의하면 비강내의 투여 또한 매우 효과적이고 안전한 투여 경로로서 추후 투여 방법으로 고려할 수 있을 것이다.

하지만, naloxone은 약 1~1.5시간의 상대적으로 짧은 반감기와 지속시간을 가져, 호흡억제 등의 중독 증상 재발을 막기 위하여 지속적 투여가 필요할 수 있다. Glass 등<sup>12)</sup>에 의하면 naloxone과 유사한 구조를 가지는 nalmefene은 동일한 용량에서 naloxone보다 긴 약 8~9시간의 반감기와 지속시간을 가진다. 따라서 본 증례에서와 같이 지속적인 naloxone의 투여가 필요한 경우에는 환자 치료의 편리성 등을 고려하여 opioid 중독의 치료제로서의 nalmefene 사용에 대한 연구가 필요할 것이다.

Opioid 중독의 치료는 reversal agent의 빠른 투여와 기도의 확보 및 관리를 통한 환기의 유지가 초점이다. 따라서 opioid 중독이 명확히 의심될 때에는 의식 변화 및 호흡수 감소 등이 없이 환자가 비 특이적인 임상 양상을 나타내더라도 즉각적으로 해독제를 사용하고, 필요시 지속투여 요법을 시행하는 것이 좋을 것이다.

## 참고문헌

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD. Tintinalli's Emergency medicine: A comprehensive study guide. 7th ed. New York:McGraw-Hill;2011.p.1230-4.
2. Park SS. Cancer pain management-opioids. J Korean Med Assoc 2010;53:250-7.
3. Bae MH, Jung SI, Lee JM, Kang TH, Moon W, Oh DG, et al. A case of morphine induced rhabdomyolysis. Korean J Intern Med 2001;60:183-7.
4. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, Adams JG, Barson WG, Biros MH et al. Rosen's emergency medicine: Concepts and clinical practice. 7th ed. Philadelphia: Elsevier;2010.p.2047-51.
5. Lankisch PG, Niederstadt H, Redlin-Kress E, Mahlke R, Brand A. Acute pancreatitis: Induced by heroin intoxication? Pancreas 1993;8:123-6.
6. Hastier P, Longo F, Buckely M, Chichmanian RM, Delmont JP. Pancreatitis induced by codeine: A case report with positive rechallenge. Gut 1997;41:705-6.
7. Moon JM, Chun BJ. Two cases of fentanyl intoxication through overusing fentanyl patch. J Korean Soc Emerg Med 2006;17:259-63.
8. White JM, Irvine RJ. Mechanism of fatal opioid overdose. Addiction 1999;94:961-72.
9. Evans JM, Hogg MI, Lunn JN, Rosen M. Degree and duration of reversal by naloxone of effects of morphine in conscious subjects. Br Med J 1974;15:589-91.
10. Horng HC, Ho MT, Huang CH, Yeh CC, Cherng CH. Negative pressure pulmonary edema following naloxone administration in a patient with fentanyl-induced respiratory depression. Acta Anaesthesiol Taiwan 2010;48:155-7.
11. Merlin MA, Saybolt M, Kapitanyan R, Alter SM, Jeques J, Liu J et al. Intranasal naloxone delivery is an alternative to intravenous naloxone for opioid overdoses. Am J Emerg Med 2010;28:296-303.
12. Glass PS, Jhaveri RM, Smith LR. Comparison of potency and duration of nalmefene and naloxone. Anesth Analg 1994;78:536-41.