

원 저

개정된 가이드라인에 따른 아세트아미노펜 급성 중독환자 치료 기준의 검증

가톨릭대학교 성빈센트병원 응급의학과

박성진 · 차경만 · 소병학 · 김형민 · 정원중

Evaluation of Cut-off Values in Acute Acetaminophen Intoxication Following the Revised Guideline of the United Kingdom

Sung Jin Park, M.D., Kyungman Cha, M.D., Byung Hak So, M.D.,
Hyung Min Kim, M.D., Won Jung Jeoung, M.D.

Department of Emergency Medicine, St. Vincent Hospital, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Purpose: In 2012, a revised guideline for acute acetaminophen overdose was proposed in the UK, recommending that the treatment threshold should be lowered to 100 mcg/ml at 4 hours after ingestion without risk stratification of hepatotoxicity. However, the poison centers in some developing countries do not have laboratory resources to provide serum drug levels in time. The primary aim of the study is to evaluate the cut-off value of reported dose per kilogram to determine when N-acetylcysteine treatment is warranted under the revised guideline.

Methods: Data were collected retrospectively from the toxicology registry of an urban emergency medical center between 1st January 2010 and 30th June 2017. Inclusion criteria were single acute overdose of more than 75 mg/kg in 15 hours from ingestion and over 14 years of age. Subgroups were created by 25 mg/kg increments of reported dose, then sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated for the cut-off values of 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg and 175 mg/kg for toxic serum level over '100-treatment line'.

Results: A total of 99 patients were enrolled in the study; 24 patients showed toxic serum levels (24.2%). Zero of 17 patients with an ingestion dose under 100 mg/kg showed toxic level (0%), and 0 of 15 under 125 mg/kg (0%), 2 of 14 under 150 mg/kg (14.3%), and 4 of 12 under 175 mg/kg (33.3%) had toxic levels. The higher the ingested dose per kilogram of weight, the higher the frequency of the toxic serum concentration on the first test (χ^2 test for trend, $\chi^2=22.66$, p -value<0.001) and the sensitivity of each value was 100%, 100%, 92% and 76%.

Conclusion: In acute single acetaminophen intoxication, the ingestion dose of 100 mg/kg of weight will be useful in determining the need for the N-acetylcysteine antidote in the indigent laboratory environment.

Key Words: Acetaminophen, N-acetylcysteine, Nomogram, Hepatotoxicity, Sensitivity

서론

아세트아미노펜(acetaminophen, AAP) 급성 중독에 의한 간독성 발병 위험을 예측하기 위하여 전통적으로 환자의 내재적 위험인자와 더불어 Rumack-Matthew nomogram을 사용해왔다. 이 노모그램은 음독 후 경과 시간과 해당 시간의 AAP 혈중 농도를 바탕으로 N-acetylcysteine (NAC) 길항제 사용의 필요성 여부를 판단하는

책임저자: 차 경 만
경기도 수원시 팔달구 중부대로 93
가톨릭 대학교 성 빈센트 병원 응급의학과
Tel: 031) 249-7363 Fax: 031) 253-4126
E-mail: drchaa@nate.com

투고일: 2018년 9월 2일 1차 심사일: 2018년 9월 21일
게재 승인일: 2018년 10월 25일

근거를 제시해왔다¹⁾. 이 노모그램이 사용된 이후 수십년간, 국가별 혹은 중독센터별 추천하는 치료 기준선이 바뀌어 왔고, 여전히 여러 국가의 독성센터 혹은 응급의료센터에서, AAP 급성 중독의 치료 여부를 결정하는 데, 서로 다른 위험인자와 치료 기준선을 사용하고 있다^{2,3)}.

이 nomogram을 사용하기 위해서는 시간 경과에 따른, 그리고 적정 시간 내 보고되는 AAP 혈중 농도가 반드시 필요하나, 일부 개발 도상국가들의 중독센터와 응급의료센터에서는 환자 재원 중, 시간 내 AAP 혈중 농도를 측정할 수 있는 진단 검사시설을 갖추고 있는 경우가 거의 없어, 중독 치료를 결정하는데 전적으로 환자가 진술하는 음독용량과 혈액 화학 검사결과에 의존하고 있다⁴⁾.

실제 음독용량의 근사치를 환자의 진술로부터 알아내기 위하여 섬세하고 어려운 병력 청취의 기술이 필요하지만, 다행스럽게도 환자가 진술하는 음독용량이 AAP 급성 중독에 의한 간독성을 예측할 수 있는 인자로 증명되어 있다^{5,7)}. Waring 등⁵⁾이 2007년 987명의 환자를 대상으로 한 연구에서 12 g을 초과하는 AAP를 음독한 급성중독 환자 중 31.8%의 환자에서 200-치료 기준선(음독 4 시간 후 200 mcg/mL, 12 시간 후 50 mcg/mL)을 넘는 농도를 보였고 보고하였고, Zyoud 등⁶⁾은 2012년 305명의 환자를 대상으로 한 연구에서 8 g 이상을 음독한 환자 185명 중 118명에서 150-치료 기준선(음독 4 시간 후 150 mcg/mL, 24 시간 후 4.7 mcg/mL)을 넘는 농도를 보였고, 8 g 이상의 음독용량이 10 g 혹은 12 g 보다 더 높은 민감도를 보인다고 보고하였다. 이후 많은 국가의 중독센터에서 24시간 내 10 g 혹은 단위 체중 1 kg 당 200 mg 이상의 급성 일회 중독 환자를 대상으로, 환자의 내재적 간독성 발병 위험인자가 있는 경우 '150-선' 혹은 '100-선'을 치료 기준선으로 사용해왔다⁸⁾.

그러나 2012년, 영국의 The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)와 The Commission on Human Medicines in the United Kingdom에서 간독성 발병의 위험인자 감별 없이, 성인 기준, 24시간 내 최대 허용 치료용량을 초과하여 (>75 mg/kg) 음독한 환자에게서 음독 4시간 후 100 mcg/mL, 15시간 후 15 mcg/mL를 잇는 이른바, '100-선'을 치료 기준선으로 권고하는 개정안을 내놓은 이후, 영국을 비롯한 몇몇 국가에서 현재 위의 가이드라인을 따라 환자를 치료하고 있다⁹⁻¹²⁾.

본 연구의 목표는, 그동안 사용되어 온 24시간 내 10 g 이상의 음독용량 혹은 단위 체중 1 kg 당 200 mg의 음독용량이 2012년 개정된 가이드라인에 적합하지 않다고 가정하고, 음독용량에 따라, 새로운 가이드라인이 제시하는 독성농도를 보이는 빈도의 차이를 분석하여, 환자 재원 시

AAP의 혈중 농도를 알기 힘든 환경에서, 길항제 치료 여부를 결정하는데 사용할 수 있는 가장 적합한 단위 체중당 음독용량을 분석하는 것이다.

대상과 방법

본 연구는 후향적 관찰연구로, 도심에 위치하고, 연간 6만명 이상의 환자가 내원하는 단일 수련병원의 응급의료센터의 약물중독 레지스트리로부터 2010년 1월 1일부터 2017년 6월 30일까지, 총 90개월간의 데이터를 검토하여 자료를 수집하였다. 약물중독 레지스트리는 환자가 응급의료센터에 내원했을 당시 근무 중이었던 응급의학과 의료진 중 가장 근무 경력이 많은 의료진이 기록한 것으로, 표준화된 디지털 양식으로 되어 있다. 연구 포함 기준은 중독 물질 'AAP', 만 14세 이상으로, 치료용량 75 mg/kg을 초과하는 용량을 일회 음독 후 15시간 이내 내원한 환자로 하였다.

환자의 나이와 성별, 체중, 환자가 진술한 AAP 음독용량과 음독 시간, 응급의료센터에 내원하기까지 소요된 시간, AAP의 단일 제제 혹은 복합제제의 여부, 복합제제내 혼합된 약물의 성분, 서방정 여부, 동시에 음독한 약물의 성분, 중독의 의도성, 기저 간질환, 음주력, 과거 병력, 위 세척과 활성탄의 사용 여부, NAC 길항제 사용 여부, 혈액 화학 검사결과, 음독 후 경과 시간에 따른 AAP 혈중 농도, 임상 경과, 재원 시간 등을 수집하였다. 환자, 법적 보호자 혹은 응급의료 이송요원이 진술한 여러 음독용량 중, 가장 높은 용량을 음독 추정치로 판단했고, 주당 14 standard alcohol doses (SAD), 즉 소주 3병 이상의 음주를 만성 음주력으로, 1시간 이상의 시간 동안 복수 횟수의 음독을 중복 음독(staggered ingestion)으로 정의하였다. 음독 시간, 내원까지 경과 시간, 혈중 농도 측정을 위한 혈액 채취 시간 모두 30분 단위로 기록하였고, 얻을 수 있는 정보 중 가장 긴 시간을 경과 시간으로 판단하였으며, 초과하는 십분 단위는 자리올림 처리하였다.

연구 기간 동안 NAC 길항제 사용 기준은, 24시간 내 총 추정 음독용량 10 g 혹은 단위 체중 1 kg 당 200 mg 이상의 용량 음독, 중복 음독 그리고 불명확한 음독 시간이었고, NAC 치료는 21시간 정주 프로토콜(NAC 150 mg/kg 15분간, 이후 45분 후 50 mg/kg 4시간 그리고 100 mg/kg 16시간 정주)을 따랐다¹³⁾. AAP 혈중 농도 측정을 위한 혈액 채취는 음독 후 4시간 경과마다, 최소 2회 시행되었고, 첫번째 혈중 농도 검사결과 100-치료 기준선(음독 4시간 후 100 mcg/mL, 음독 15시간 후 15 mcg/mL)이상의 농도를 독성농도로 정의하였다.

연속 변수와 명목 변수는, 정규분포를 따른다면 D' Agostino-Pearson 법으로 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)에 따른 각각 평균과 비율을 계산했고, 정규분포를 따르지 않는다면 중앙값을 계산했다. 단위 체중 1 kg 당 추정 음독용량을 25 mg/kg 단위로 세분하여 하위 그룹들을 만들었고, 각 하위 그룹 내 독성농도를 보인 환자의 빈도 변화의 경향을 판단하기 위하여 χ^2 test for trend를 사용하였으며, *p*-value 값 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다(R ver 3.4.2, The R Foundation for Statistical Computing Platform).

2012년 가이드라인 개정 전까지 급성 중독환자의 치료에 사용되어 왔던 독성농도 위험인자들과 독성농도와의 상관관계를 판단하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression)을 시행하였고, 단위 체중 1 kg 당 음독용량 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg의 100-치료 기준선 이상의 독성농도를 예측하는 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성예측율(positive predictive value), 음성예측율(negative predictive value)를 각각 계산하였다(SPSS ver 22.0 IBM Corp., New York, US).

본 연구는 가톨릭대학교 성빈센트병원 임상윤리위원회 의 승인을 얻은 후 진행되었다(IRB No. VC18RESI0192).

결 과

연구기간동안 총 213명의 AAP 중독 환자가 내원하였고, 만 14세 미만 11명을 제외한 총 202명의 환자 중, 75 mg/kg 이하의 용량을 음독 후 내원한 환자 29명, 1시간 이상의 시간 동안 복수의 횟수로 음독한 중복 중독 환자 8명, 일회 음독 후 15시간 초과하여 내원한 환자 17명, 의무기록상 AAP 음독용량이 기록되어 있지 않거나, 체중

정보가 남아있지 않은 환자 49명을 제외한 총 99명을 연구에 포함시켰다.

21명의 환자가 남성(21.2%), 78명의 환자가 여성이었고(78.8%), 연령 중앙값은 23세(14-79), 체중 중앙값은 56 kg (37-84) 이었다(Table 1). 96명의 환자가 의도적인 자살 혹은 자해 시도 후 내원하였고(98%), 11명의 환자만이 일반제제(비서방정, 비복합제) 단독 중독 환자였고(11.1%), 대부분의 환자가 서방정, 카페인, 진해제, 항히스타민제 등과의 복합제제 혹은 다른 약물과 동반 음독 후 내원하였다(88.9%). 이 중 13명의 환자가 위장관 운동 저해 혹은 간내 효소 유도약물을 동반 음독 후 내원하였다(13.1%, Table 2).

54명의 환자가 총 10 g 이상 혹은 단위 체중 1 kg 당 200 mg 이상의 AAP 음독 후 내원하였고(54.5%), 이들 모두가 NAC 길항제 치료를 받았다. 전체 99명의 환자 중 44명의 환자가 위 세척 치료를 받았으며(44.4%), 72명의 환자에게 활성탄이 투여되었다(72.8%).

총 24명의 환자가 AAP 혈중 농도 검사상 독성농도를 보였다(24.2%). 환자들을 단위 체중 1 kg 당 음독용량 25 mg 단위로 세분하여, 75 mg/kg 초과 100 mg/kg 이하 용량을 음독한 군부터 200 mg/kg 초과 용량을 음독한 군까지 총 6개의 하위 그룹을 만들었다. 각각의 그룹에서 4 시간 간격으로 이루어진 AAP 혈중 농도 검사에서 첫번째 농도가 '100-치료 기준선' 위에 있거나 그보다 높은 농도를 보였던 환자는 75 mg/kg 초과 100 mg/kg 이하 군 17명 중 0명(0%), 100 mg/kg 초과 125 mg/kg 이하 군 15명 중 0명(0%), 125 mg/kg 초과 150 mg/kg 이하 군 14명 중 2명(14.3%), 150 mg/kg 초과 175 mg/kg 이하 군

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

Variables	
Gender, n (%)	
Male	21 (21.2)
Female	78 (78.8)
Age (years)*	23 (14-79)
Time from intoxication to presentation (hour)*	2.0 (0.5-15.0)
Total ingestion dose (g) *	9.0 (4.0-39.2)
Weight (kg) *	56 (37-84)
Ingestion dose per kilogram of weight (mg/kg) *	153.06 (77.42-687.71)

* median (minimum-maximum)

Table 2. Co-ingestion substances with the effects of delaying gastric emptying or inducing hepatic enzyme

Subject	Co-ingestion medication
1	Chlorpheniramine, dextromethorphan
2	Chlorpheniramine, dextromethorphan
3	Chlorpheniramine, dextromethorphan
4	Chlorpheniramine, dextromethorphan
5	Chlorzoxazone
6	Scopolamine
7	Codeine
8	Chlorpheniramine
9	Pheniramine
10	Dimenhydrinate
11	Metoclopramide, dimenhydrinate, chlorpheniramine dihydrocodeine
12	Diphenhydramine
13	Methylphenidate

12명 중 4명(33.3%), 175 mg/kg 초과 200 mg/kg 이하 30명 중 17명(56.7%)이었고, 환자의 단위 체중 1 kg 당
 균 11명 중 2명(18.2%), 마지막으로 200 mg/kg 초과 균 음독용량이 높아질수록 첫번째 혈중 농도가 독성농도를

Table 3. Correlation of toxic serum level and clinical risk factors of the acetaminophen intoxication patients

	B	Standard error	Wald	p-value	Odds
Time from intoxication to presentation (hour)	-0.281	0.085	10.938	0.001	0.755
Intentionality	21.038	21281.79	0	0.999	1370483362
History of liver disease	-21.49	22524.37	0	0.999	0
Chronic alcohol consumption	-0.271	0.828	0.107	0.743	0.763
Malnutrition (albumin, g/dL)	0.928	0.769	1.459	0.227	2.53
Co-ingestion substances	-1.889	1.105	2.922	0.087	0.151
Extended-releasing tablet	0.619	0.62	0.998	0.318	1.857

Table 4. Validity of cut-off dose for toxic serum level of acetaminophen

		Toxic serum level of acetaminophen		
		Toxic	Non-toxic	
Reported dose >100 mg/kg				
positive	n=25		n=57	Positive predictive value 30.54% (95% CI 27.96-33.24)
negative	n=0		n=17	Negative predictive value 100%
	Sensitivity 100% (95% CI 86.28-100)		Specificity 22.97% (95% CI 13.98-34.21)	
Reported dose >125 mg/kg				
positive	n=25		n=42	Positive predictive value 37.37% (95% CI 32.84-42.13)
negative	n=0		n=32	Negative predictive value 100%
	Sensitivity 100% (95% CI 86.28-100)		Specificity 43.24% (95% CI 31.76-55.27)	
Reported dose >150 mg/kg				
positive	n=23		n=30	Positive predictive value 43.45% (95% CI 36.30-50.89)
negative	n=2		n=44	Negative predictive value 95.64% (95% CI 85.14-98.82)
	Sensitivity 92% (95% CI 73.96-99.01)		Specificity 59.45% (95% CI 47.41-70.72)	
Reported dose >175 mg/kg				
positive	n=19		n=22	Positive predictive value 46.40% (95% CI 36.40-56.70)
negative	n=6		n=52	Negative predictive value 89.63% (95% CI 80.90-94.63)
	Sensitivity 76% (95% CI 54.87-90.64)		Specificity 70.27% (95% CI 58.51-80.34)	

보이는 빈도가 높아지는 경향을 보였다(χ^2 test for trend, $\chi^2=22.66$, p -value <0.001).

2012년 가이드라인 개정 전까지 사용되어왔던 독성농도 위험인자인 음독의 의도성, 음독 후 내원까지 경과 시간, 영양 불량(혈청내 albumin 수치), 위장관 운동 저해 혹은 간내 효소 유도 약물의 동반 음독, 서방정 음독, 만성 알코올 섭취, 간질환의 병력과 독성농도와의 상관관계 판단을 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 그 결과 음독 후 내원까지 경과 시간만이 독성농도를 예측하는데 유용한 인자로 나타났다(p -value=0.001, Table 3).

단위 체중 1 kg 당 음독용량 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg의 100-치료 기준선 이상의 독성농도를 예측하는 민감도(sensitivity)는 각각 100%, 100%, 92% 그리고 76%이었고, 음성예측율(negative predictive value)은 100%, 100%, 95.6% 그리고 89.6%이었다(Table 4).

고 찰

본 의료기관은 AAP 혈중 농도 검사를 위한 환경이 갖춰져 있지 않아, 외부 전문 검사기관에 위탁, 검사 결과를 추후에 확인하고 있다(Cobas® 8000, Roche, (재)서울의과학연구소, 대한민국 경기도 용인시). 환자에게서 혈액 샘플은 채취 직후 plain tube 내 4°C 이하 냉장 보관하며, 주중 평일 매일 일괄적으로 수거하여 검사가 이루어진다. 따라서, 주중 평일 혈액 채취가 이루어진 환자와 금요일 저녁 내원한 환자 간의 혈액 샘플 보관기간의 차이가 최대 72시간까지 가능하다. 검사 기기 제조사가 제공하는 worksheet에서, plain tube 내 2-8°C 환경에서 최대 48시간까지 안정성이 유지된다고 밝히고 있고¹⁴⁾, AAP 외 다른 약물의 실험자료지만, 4°C 7일간 보관된 샘플에서 81-92%의 회복율(percentage recovery)을 보고하고 있어, 48시간 경과 후 검사가 시행된 환자는 약물농도가 실제보다 낮게 측정되어 독성농도의 빈도를 낮추었을 가능성이 있다¹⁵⁾.

환자의 체중 1 kg 당 음독용량이 높아질수록 독성농도를 보이는 빈도가 높아지는 경향을 보였는데(χ^2 test for

trend, $\chi^2=22.66$, p -value <0.001), 이는 환자가 진술하는 음독용량이 간독성 발생 혹은 NAC 치료의 필요성을 예측할 수 있는 인자라는 기존의 연구결과들과 일치한다^{5,7)}.

가이드라인 개정 전까지 사용되어왔던 독성농도 위험인자들과 독성농도와의 상관관계 판단을 위한 로지스틱 회귀분석에서 음독 후 내원까지 경과 시간을 제외하고 다른 인자들 모두 독성농도를 예측하는데 유용하지 않은 것으로 나타났다. 개정된 가이드라인은 AAP에 의한 간독성 예측을 위한 위험인자의 평가가 부정확하며, 일부 환자에게 심각한 위험을 초래할 수 있다는 일련의 보고와 증거에 따른 것으로, 치료용량의 상한선(75 mg/kg)으로 낮춰진 치료 기준을 적용함으로써 과거 사용하던 위험인자의 역할을 상쇄하였으므로, 분석상 예측인자로서 역할을 할 수 없는 것으로 나타난 것은 타당한 결과라고 할 수 있겠다^{3,8,16-19)}.

Bum 등²⁰⁾은 서방정 음독환자에서 AAP 혈중 농도가 최고치에 도달하는 시간이 연장되거나, 최고치 도달 이후 혈중 농도가 다시 상승하는, 이중 최고치(double peak) 현상을 보일 수 있다는 약동학적 위험성을 지적하며, 농도 검사의 횟수와 기간을 연장할 필요가 있다고 보고하였다.

전체 99명의 환자 중, 서방정 음독환자는 26명이었고(26.3%), 모두 의도적 음독환자로, 2명은 일반제제(비서방정, 비복합제), 5명은 위장관 운동 저해 혹은 간내 효소 유도약물을 동반 음독하였다. 총 26명 중, '100-치료 기준선' 이상의 독성 혈중 농도를 보인 환자는 7명이었고, 첫 번째 농도 검사에서 비독성을 보였으나, 두 번째 검사에서 독성농도를 보였거나(line-crossing), 혹은 두 번째 농도 검사결과에서 더 높은 수치를 보인 환자는 없었다. 서방정 음독 환자만을 대상으로 위험인자들과 독성농도와의 상관관계 판단을 위한 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 음독 후 내원까지 경과 시간을 포함한 어느 인자도 독성농도 예측에 유용하지 않은 것으로 나타났다(Table 5). 본 연구 내 서방정 음독환자 중, 치료 기준선을 횡단하거나, 이중 최고치를 보인 환자가 없었던 것은 서방정 음독환자의 적은 표본수가 원인으로 생각되며, 경과 시간의 예측력이 없는 것으로 분석되어, Bum 등²⁰⁾의 제안에 따라 농도 검사의

Table 5. Correlation of toxic serum level and clinical risk factors of the extended release acetaminophen intoxication patients

	B	Standard error	Wald	p-value	Odds
Time from intoxication to presentation (hour)	-0.437	0.258	2.873	0.090	0.646
History of liver disease	23.240	21080.812	0	0.999	12390441133.542
Chronic alcohol consumption	-2.961	1.794	2.722	0.099	0.052
Malnutrition (albumin, g/dL)	2.383	1.960	1.478	0.224	10.838
Co-ingestion substances	22.975	14181.179	0	0.999	9507331008.158

횟수와 기간을 최대한 연장할 필요가 있는 것으로 판단된다.

체중 정보가 남아있지 않아 결과 분석에 포함되지 않은 환자 44명 모두 총 음독용량 10 g 미만 음독환자였고, NAC 치료의 적응되지 않는다고 판단했던 것으로 보이며, 실제로 전원 길항제 치료를 받지 않았다. 하지만 이 환자 들의 총 음독용량이 최소 900 mg부터 최대 9800 mg까지 고른 분포를 보이고 있어, 단위 체중 1 kg 당 음독용량 75 mg을 초과하는 환자 상당수가 연구에 포함되지 않았을 것으로 판단된다. 이는 음독용량 75 mg/kg 초과 100 mg/kg 이하 군과 100 mg/kg 초과 125 mg/kg 이하 군에 포함될 것으로 예상되는 환자들로, 이 두 군의 독성농도 빈도가 실제보다 낮게 측정되어, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 두 절단값(cut-off value)의 민감도가 높게 측정되었을 가능성이 존재한다.

의료비용 대비 효율에 따라 치료해야 한다는 의견이 분명히 존재하는 것은 사실이며^{10,21,22}, 그에 따라, 2012년 개정된 영국의 가이드라인이 일부 유럽 국가를 제외하고는 사용되고 있지 않는 것 또한 현실이다^{10,11}. 하지만, NAC 길항제 치료는 비용이 높지 않고, 발생 가능한 부작용의 심각성이 환자가 얻을 수 있는 이득에 비해 경미하며, 장기간 입원치료가 요구되지도 않는다. 적응증을 잘못 판단하였을 때 발생할 수 있는 간독성의 심각성을 고려하고, AAP 약물농도를 알 수 없는 환경에서 위험인자 평가를 배제한 치료 가이드라인을 따른다면, 절단값의 민감도를 극단적으로 높게 잡을 필요성이 있다. 본 연구에서 100 mg/kg, 125 mg/kg 두 절단값의 민감도는 모두 100%이며, 위에서 언급한 이유로 단위 체중 1 kg 당 100 mg을 NAC 길항제 치료의 기준으로 판단하지만, 향후 다기관 연구를 통하여 단일 기관 자료와 연구 대상자 수의 한계를 극복해야 할 필요가 있겠다.

결론

AAP 혈중 농도를 환자 채원 시 알 수 없는 환경에서, 간독성 발생의 위험인자 감별 없이, 일회 음독 후 15시간 내 내원한 14세 이상 급성중독 환자를 위한 NAC 길항제 치료의 필요성을 판단하기 위해 단위 체중 1 kg 당 음독용량 100 mg을 유용한 치료 기준용량으로 사용할 수 있다.

감사의 글

본 연구를 위한 독성 데이터 수집에 헌신적인 노력을 해 준 성 빈센트 병원 응급의료센터 김수정 응급구조사에게 본 지면을 빌어 깊은 감사를 전합니다.

ORCID

Sung Jin Park (<https://orcid.org/0000-0002-6597-6712>)

Kyungman Cha (<https://orcid.org/0000-0001-5345-7424>)

참고문헌

- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-6.
- Buckley N, Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clin Evid* 2005;14:1738-44.
- Kirschner RI, Rozier CM, Smith LM, Jacobitz KL. Nomogram line crossing after acetaminophen combination product overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54(1):40-6.
- Senarathna SM, Sri Ranganathan S, Buckley N, Fernandopulle R. A cost effectiveness analysis of the preferred antidotes for acute paracetamol poisoning patients in Sri Lanka. *BMC Clin Pharmacol* 2012;12:6.
- Waring WS, Robinson OD, Stephen AF, Dow MA, Pettie JM. Does the patient history predict hepatotoxicity after acute paracetamol overdose? *QJM* 2008;101(2):121-5.
- Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SA. Reliability of the reported ingested dose of acetaminophen for predicting the risk of toxicity in acetaminophen overdose patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(2):207-13.
- Duffull SB, Isbister GK. Predicting the requirement for N-acetylcysteine in paracetamol poisoning from reported dose. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(8):772-6.
- Beer C, Pakravan N, Hudson M, Smith LT, Simpson K, Bateman DN, et al. Liver unit admission following paracetamol overdose with concentrations below current UK treatment thresholds. *QJM* 2007;100(2):93-6.
- Available at: http://www.rcem.ac.uk/RCEM/Quality-policy/Clinical_Standards_Guidance/RCEM_Guidance.aspx?WebsiteKey=b3d6bb2a-abba-44ed-b758-467776a958cd&hkey=862bd964-0363-4f7f-bdab-89e4a68c9de4&RCEM_Guidance=6. Accessed 18 September, 2018.
- Bateman DN, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin ME, Peart L, et al. Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and cost of treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78:610-8.
- Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. *Neth J Med* 2014;72:251-257.
- Available at: <https://www.rcem.ac.uk/docs/Previous%20Audits/CEM8120-Paracetamol%20Overdose%20national%20report.pdf>. Accessed 18 September, 2018.

13. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J.* 1979; 2(6198):1097-100.
14. Available at: https://usdiagnostics.roche.com/combinedResult.html#/q/acetaminophen/s/SCORE_DESC. Accessed 18 September, 2018.
15. Bush V, Blennerhasset J, Wells A, Dasgupta A. Stability of therapeutic drugs in serum collected in vacutainer serum separator tubes containing a new gel (SST II). *Ther Drug Monit.* 2001;23(3):259-62.
16. Hendrickson RG, McKeown NJ, West PL, Burke CR. Bactrian (“double hump”) acetaminophen pharmacokinetics: a case series and review of the literature. *J Med Toxicol* 2010;6(3):337-44.
17. Dougherty PP, Klein-Schwartz W. Unexpected late rise in plasma acetaminophen concentrations with change in risk stratification in acute acetaminophen overdoses. *J Emerg Med* 2012;43(1):58-63.
18. Burda T, Sigg T. Double peak and prolonged absorption after large acetaminophen extended release and diphenhydramine ingestion. *Am J Ther* 2012;19(2):e101-4.
19. Serper M, Wolf MS, Parikh NA, Tillman H, Lee WM, Ganger DR. Risk factors, clinical presentation, and outcomes in overdose with acetaminophen alone or with combination products: results from The Acute Liver Failure Study Group. *J Clin Gastroenterol* 2016;50(1):85-91.
20. Bum JH, Kim HJ, Park JS, Lee HS, Chung SP, Kim MJ, et al. Extended Blood Drug Concentrations in Extended Release Formulated Acetaminophen Overdose Patients. *J Korean Soc Clin Toxicol.* 2011;9(2):71-6.
21. Bateman DN, Dear JW, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin ME, et al. Impact of reducing the threshold for acetylcysteine treatment in acute paracetamol poisoning: the recent United Kingdom experience. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(8): 868-72.
22. Levine M, Stellpflug S, Pizon AF, Traub S, Vohra R, Wiegand T, et al. Estimating the impact of adopting the revised United Kingdom acetaminophen treatment nomogram in the U.S. population. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55(6):569-72.