

원 저

## 카리소프로돌 중독사의 치사혈중농도 및 조직분포

국립과학수사연구소 법과학부 약독물과

최혜영 · 최화경 · 이주선 · 우상희 · 이한선 · 박유신 · 정희선

### Postmortem Blood and Tissue Concentration of Carisoprodol and Meprobamate

Hye Young Choi, Hwa Kyung Choi, Ph.D., Ju Seon Lee, Ph.D., Sang Hee Woo,  
Han Sun Lee, Yoo Sin Park, Ph.D., Hee Sun Chung, Ph.D.,

*Div. of Drug & Toxicology, Dept. of Forensic Science National Institute of Scientific Investigation*

Carisoprodol (CSP) is commonly prescribed as a skeletal muscle relaxant. Recently, we encountered 7 suicidal cases in which carisoprodol was detected. We developed a rugged, sensitive, and specific method for the determination of CSP and meprobamate (MPB) by GC and GC/MS. Postmortem blood concentrations of CSP and MPB ranged 22.9-124.4  $\mu\text{g/ml}$  and its metabolite, 26.8-144.5  $\mu\text{g/ml}$  respectively. Among 7 cases studied, Only CSP was ingested in 4 cases and combination of CSP and dextromethorphan was ingested in 2 cases according to the case history and one case was with ethanol. The order of the tissue concentration of CSP and MPB was liver > kidney > brain, and the concentration of MPB was higher than that of CSP in all tissues. The MPB /CSP concentration ratios of urine, bile juice, liver, kidney, brain and blood were 15.7, 4.0, 1.2, 1.4, 1.4 and 1.0 respectively. There was a big difference in concentration of CSP and MPB in 7 cases due to differences in the amount of dose administered and time to death after dosing.

**Key Words:** Carisoprodol, Meprobamate

## 서 론

통증, 근육경련, 골격근 통증에 진통 및 근이완제로 사용되는 카리소프로돌은 과량복용시 환각작용을 일으키는 대표적인 약물로 최근 한국의 젊은이들 사이에서 빈번하게 남용되고 있다. 이 약물을 과량 복용하는 경우에는 환각상태에 이를 수 있으며, 이에 따라 범죄나 교통사고를 일으킬 수 있다. 또한 과량 복용에 따른 중독치사 사례도

빈번하게 보고되고 있어 카리소프로돌은 텍스트로메토르판과 함께 가장 빈번하게 남용되는 비규제약물로 사회적 문제가 되어 왔다(Fig. 1). 이에 2003년 10월 카리소프로돌의 사용을 규제할 수 있는 법적제도가 마련되었다.

카리소프로돌의 활성대사체인 메프로바메이트(Fig. 2)는 과량복용시 혼수, 호흡억제, 폐부종, 심장마비, 사망 등의 부작용을 일으키며, 장기 복용시 매우 심각한 신체적 의존성을 일으킨다. 한편 카리소프로돌도 약물 투여 중단 후 메프로바메이트의 금단증상과 유사한 불안, 진전, 수기, 환각 등을 일으키므로 카리소프로돌의 남용 가능성은 그 대사체인 메프로바메이트와 관련이 있다는 견해가 발표된 바 있다.

최근 본 연구소에서 7건의 카리소프로돌 중독사건이 접수되어 부검된 바, 본 연구를 통해 카리소프로돌과 메프

책임저자: 정 희 선

서울시 양천구 신월동 331-1

국립과학수사연구소 법과학부

Tel: 02) 2600-4900, Fax: 02) 2600-4919

E-mail: hschung7@nisi.go.kr

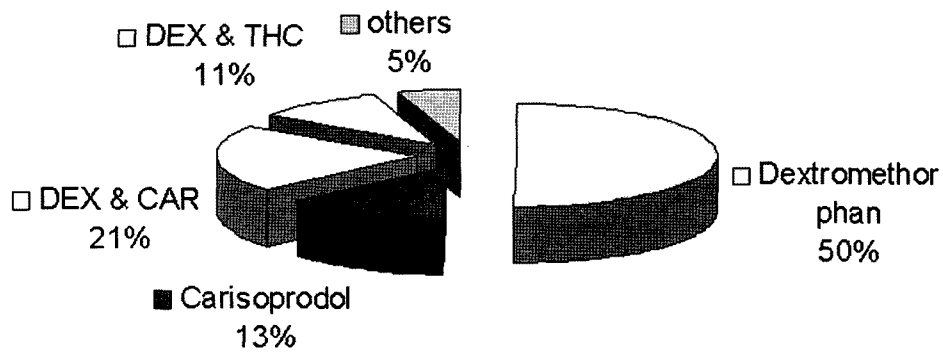


Fig. 1. Abuse of non-controlled drug in 2002 at NISI

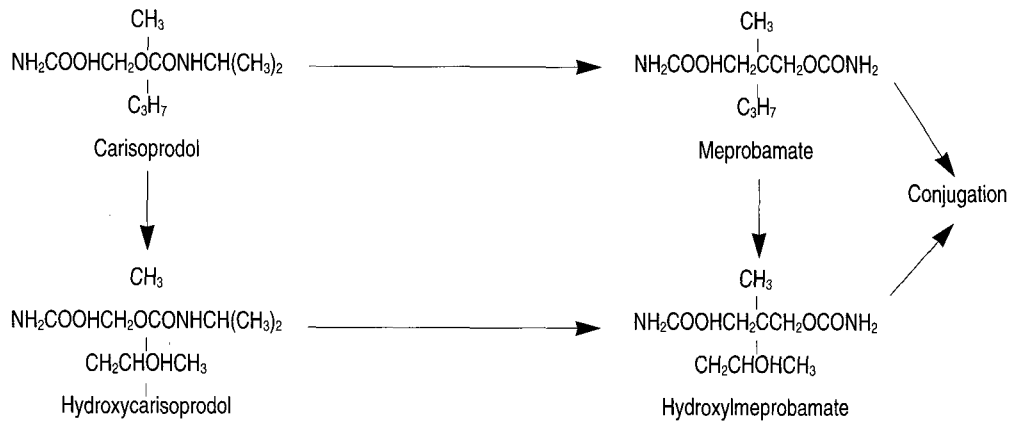


Fig. 2. Metabolic pathway of carisoprodol

로바메이트의 분석법을 확립하고, 카리소프로돌과 메프로바메이트의 혈중농도와 조직분포에 대해 연구하고자 하였다.

카리소프로돌과 메프로바메이트의 추출법을 확립하기 위해 4가지로 추출조건을 달리하여 그 회수율을 비교함으로써 가장 효과적인 추출법을 확립하고자 하였으며, 카리소프로돌과 이의 활성 대사체인 메프로바메이트의 스크리닝은 gas chromatography 와 gas chromatography/mass spectrometry (scan mode)를 이용하여 이루어 졌으며 혈중 및 조직중 농도는 gas chromatography/mass spectrometry (SIM mode)를 이용하여 분석하였다.

## 실험 방법

### 1. 시약 및 재료

표준품인 카리소프로돌 및 메프로바메이트는 Sigma사 제품을 사용하였고, SPE column은 Varian사 제품(Bond Elut)을 사용하였으며, 기타 시약은 특급 시약을 사용하였다.

### 2. 기기조건

Gas chromatography condition :

HP 6890

Col. : Fused silica capillary DB-1 (0.32mm × 15 M)

Col. Temp. : 120°C (1) -10°C - 270°C (10)

Detector : TSD

Det. Temp. : 270°C

Inj. Temp. : 260°C

Injection mode : split mode (ratio 30:1)

Gas chromatography-Mass spectrometry condition:

HP 5972 MSD

Col. : Fused silica capillary HP-5MS

(0.25mm × 30M)

Col. Temp : 120°C - (10°C) - 270°C (10min)

Interface Temp. : 280°C

EM volt : 1350V

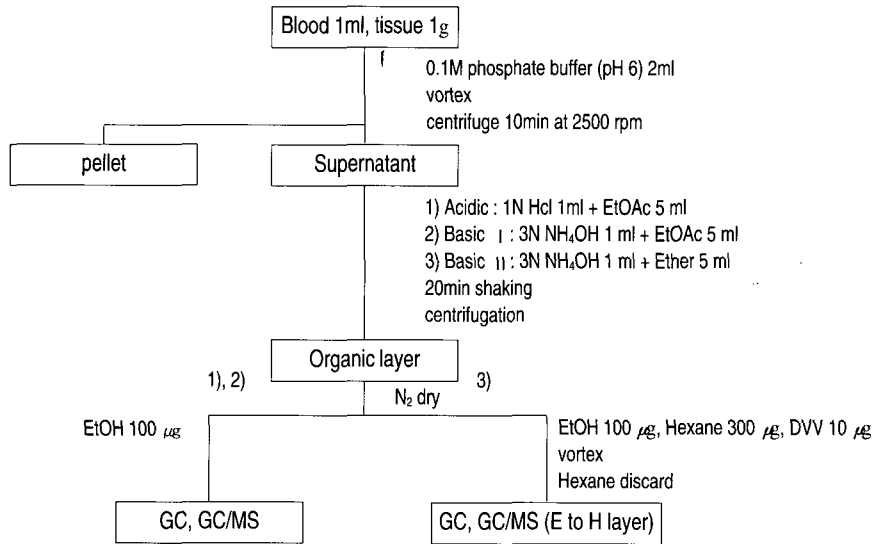
3. 추출조건 검토

생체시료 중 카리소프로돌 및 메프로바메이트 함량 시험을 위한 추출조건을 검토하기위해 혈액 1ml 에 각각 카리소프로돌 및 메프로바메이트를 가하여 네가지로 추출 조건을 달리하여 추출하였으며, 그에 따른 회수율을 측정

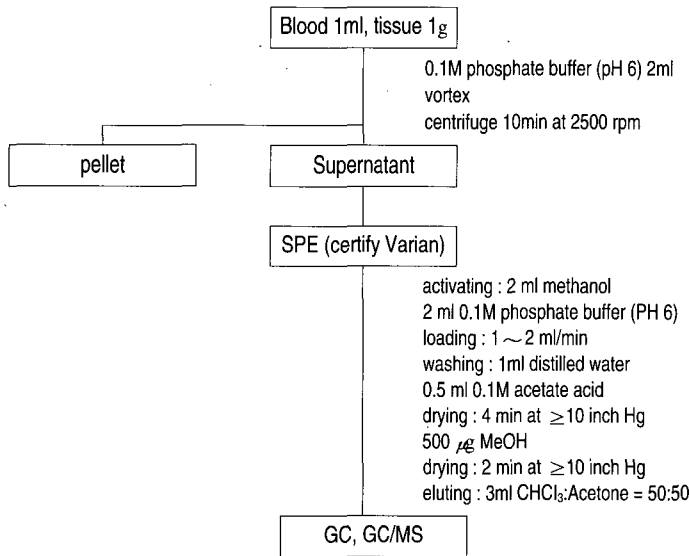
하였다.

1) 액상추출조건

혈액 및 조직 1g에 0.1M phosphate buffer (pH 6)를 가한 뒤 원심분리한 상층액에 1N HCl 및 3N NH<sub>4</sub>OH을 가하여 산성조건 및 알칼리조건에서 추출한 다음 질소 농축하여 이를 GC 및 CG/MS를 이용하여 분석하고 회수율



Scheme 2. Liquid-liquid extraction procedure



Scheme 2. SPE (solid phase extraction) procedure

을 비교하였다(Scheme 1).

2) 고상추출조건

혈액 및 조직 1g에 0.1M phosphate buffer(pH 6)를 가한 뒤 원심분리한 상층액을 SPE 컬럼에 적용하여 얻은 용출액을 질소농축하고 이를 GC 및 CG/MS를 이용하여 분석하고 회수율을 구하였다(Scheme 2).

**결과 및 고찰**

카리소프로돌과 메프로바메이트의 추출법을 확립하기 위해 4가지로 추출조건을 달리하여 그 회수율을 비교하였다. 액상추출은 산성조건 한가지 및 알칼리조건 두가지로 조건을 달리 하였으며 알칼리추출법 중 한가지는 hexane으로 방해물질을 제거한 후 GC 및 GC/MS에 적용하여 회

수율을 비교하였다. 고상 추출(solid phase extraction)은 Bond Elut C18 칼럼을 이용하여 실시하였으며 Chloroform 과 acetone의 1:1 혼합액을 용출용매로 사용하였다. 회수율 비교결과 고상추출법의 회수율이 카리소프로돌은 96.8%, 메프로바메이트 87.1%로 가장 높아 SPE가 가장 효과적인 추출법임을 알 수 있었고, 액상추출법 중에서는 알칼리조건에서 ether를 이용해 추출한 다음 hexane으로 방해물질을 제거한 3번째 방법이 가장 효율적이었다(Table 1).

카리소프로돌과 메프로바메이트의 스크리닝방법으로는 GC/FID 및 scan mode 의 GC/MS를 이용하였으나 혈액에 존재하는 방해물질들로 인해 그 감도가 현저히 저하되므로 정량을 위하여는 selected-ion monitoring mode 의 GC/MS를 이용하였고 Selected-ion 으로는 카리소프로돌과 메프로바메이트 각각 m/z 158 과 144를 사용하였다(Fig. 4). 검량선은 3~50µg/ml 농도범위에서 직선성을 나타내었고 R2 값은 카리소프로돌과 메프로바메이트 각각 0.9972 와 0.9995이었다(Fig. 5).

7건의 카리소프로돌 중독사 중 2건은 텍스트로메트로판을 함께 복용한 경우였으며 또 다른 한 건에서는 알코올이 함께 검출되었다. 이들 7건의 카리소프로돌과 메프로바메이트의 혈중농도 범위는 각각 33.1~124.4µg/ml와 26.8~144.5µg/ml로 카리소프로돌과 메프로바메이트의 치료농도(CPS 3.5µg/ml, MPB: 4.0µg/ml)보다 훨씬 높아 7건 모두 카리소프로돌 중독사임이 증명되었다(Table 2).

**Table 1.** Recovery of CSP & MPB in 4 different extraction methods

	Carisoprodol	Meprobamate
1. SPE	96.8±0.8%	87.1±6.4%
2. LLE (acid condition)	71.4±1.8%	65.1±6.4%
3. LLE (alkali condition I)	67.6±4.8%	64.3±1.2%
4. LLE (alkali condition II)	91.9±0.9%	68.4±0.4%

**Table 2.** Postmortem blood concentration and case histories

	CSP	MPB	combination	MPB/CSP ratio	sex/age	history
1	61.7	144.5	-	2.3	M/36	Committed suicide by taking drugs after homicide
2	22.9	143.1	-	6.2	F/43	Abuse CSP and death followed
3	124.4	35.5	-	0.3	M/32	Took drugs and death followed
4	58.3	81.4	-	1.4	M/27	Died while sleeping
5	33.1	26.8	Alcohol 0.05%	0.8	F/41	Committed suicide by taking drug
6	48.7	39.9	Dextromethorphan 8.5µg/ml	0.8	F/-	Drowned to death at the river
7	123.6	128.1	Dextromethorphan 11.6µg/ml	1.0	M/29	Committed suicide by taking drug

**Table 3.** Distribution of CSP & MPB in blood and tissues (in Case7)

	blood	urine	bile juice	liver	kidney	brain
CSP (µg/ml)	123.6	45.3	56.4	12.3	7.9	5.1
MPB	128.1	712.7	226.9	14.3	10.8	7.2
MPB/CSP ratio	1.0	15.7	4.0	1.2	1.4	1.4

또 7건 중 4건에서 대사체인 메프로바메이트의 농도가 카리소프로돌의 농도보다 높았는데 이는 약물복용에서 사망까지의 시간차가 크거나 혹은 장기복용인 경우로 추정할 수 있었는데 이는 장기복용할 경우 카리소프로돌의 메프로바메이트로의 대사가 증가하기 때문인 것으로 사료되었다.

조직중의 카리소프로돌과 메프로바메이트의 농도를 측정하여 그 조직분포를 알아보려고 하였는데 카리소프로돌의 혈중농도는 다른 모든 조직에서의 농도보다 높았으나 메프로바메이트의 농도는 소변 및 담즙에서의 농도가 혈중농도보다 높아 메프로바메이트가 카리소프로돌의 주요 대사체임을 증명할 수 있었다. 카리소프로돌과 메프로바메이트의 조직 중 농도는 간장>신장>뇌의 순으로 검출되어 뇌가 카리소프로돌의 중요 축적부위가 아님을 알 수 있었고, 메프로바메이트의 농도는 모든 조직 중에서 카리소프로돌보다 높게 검출되었는데 소변, 담즙, 간장, 신장, 뇌, 혈액에서의 메프로바메이트 대 카리소프로돌 농도비는 각각 15.7, 4.0, 1.2, 1.4, 1.4, 1.0 이었다(Table 3).

**결론**

4가지로 추출조건을 달리하여 카리소프로돌과 메프로바메이트의 회수율을 비교한 결과 고상추출법(solid

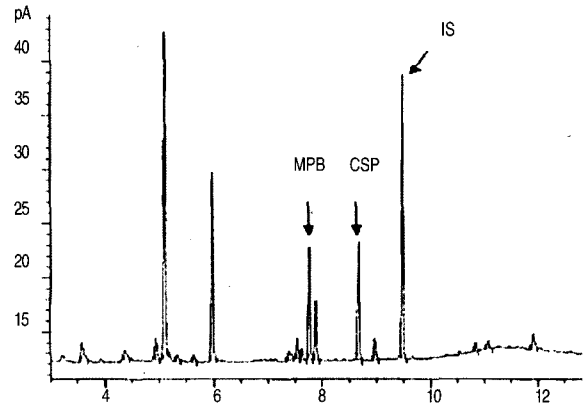


Fig. 3. Chromatogram of extract from blood sample

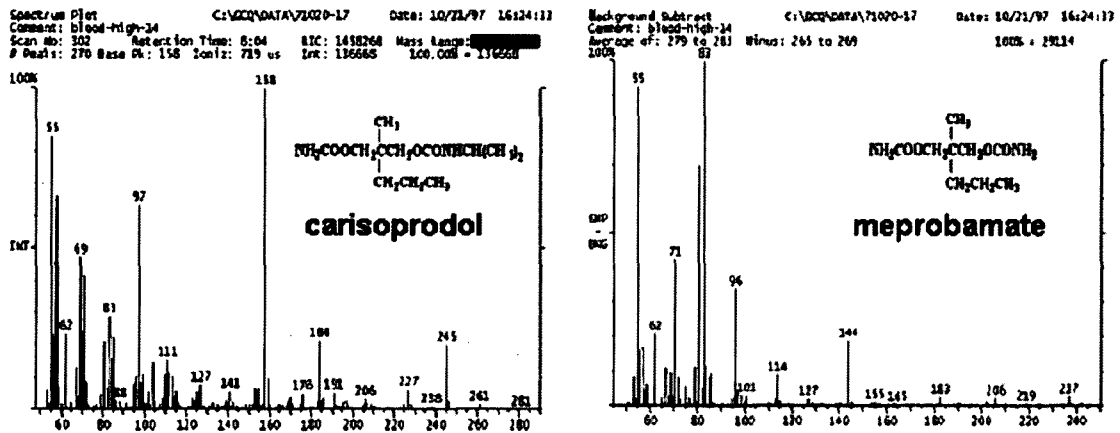


Fig. 4. EI mass spectrum of carisoprodol and meprobamate

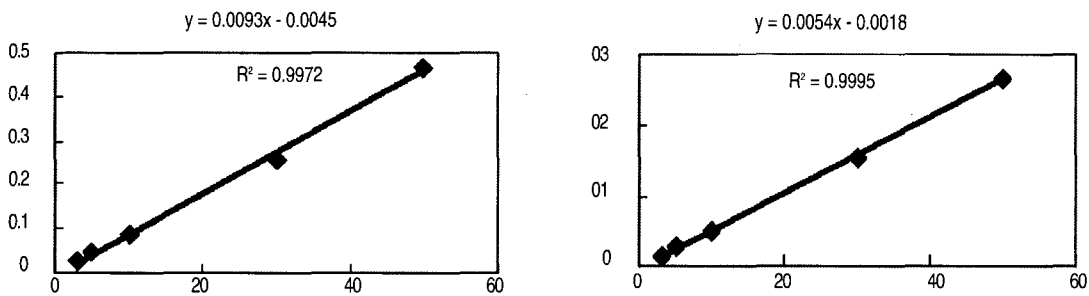


Fig. 5. Calibration curve of carisoprodol & meprobamate by GC/MS

phase extraction)의 회수율이 카리소프로돌은 96.8%, 메프로바메이트 87.1%로 가장 높아 SPE가 가장 효과적인 추출법임을 알 수 있었다.

7건의 카리소프로돌 중독사례에서 카리소프로돌과 메프로바메이트의 혈중농도는 각각 33.1~124.4 $\mu$ g/ml와 26.8~144.5 $\mu$ g/ml이었으며, 조직 중 농도는 간장>신장>뇌의 순으로 검출되었다.

메프로바메이트의 농도는 모든 조직 중에서 카리소프로돌보다 높게 검출되었는데 소변, 담즙, 간장, 신장, 뇌, 혈액에서의 메프로바메이트 대 카리소프로돌 농도비는 각각 15.7, 4.0, 1.2, 1.4, 1.4, 1.0 이었다. 7건의 중독사건에서 생체시료중 카리소프로돌과 메프로바메이트의 농도 차가 크게 나타났는데 이는 복용량의 차이와 복용후 사망까지의 시간차 등에 기인한다고 생각된다.

## 참고문헌

1. Logan BK, Case GA, Gordon AM, Carisoprodol, meprobamate, and driving impairment, *J Forensic Sci* 2000;45(3):619-23.
2. Winek CL, Wahba WW, Janssen JK, Rozin L, Rafizadeh V, Acute overdose of zolpidem: Case report. *Forensic Sci International* 1996;78: 165-1686.
3. Backer RC, Zumwalt R, Mafeeley P, Carisoprodol concentrations from different anatomical sites: three overdose cases. *J Anal Toxicol* 1990;14(5):332-4.
4. Kinz P, Mangine P, Lugnier AA, A rapid and sensitive gas chromatographic analysis of meprobamate or carisoprodol in urine and plasma. *J Anal Toxicol* 1988;12(2):73-4.
5. Baselt RC, D: sposition of toxn drugs and chem; cals in man. 5th Ed, 2000;141-2.