

증례

Alprazolam 과용으로 발생한 횡문근융해 1례

인하대학교 의과대학 내과, 인하대병원 약물중독센터

기성호 · 박현주 · 최웅길 · 노형근

A Case of Rhabdomyolysis after Alprazolam Overdose

Sung-Ho Ki, M.D., Hyun-Joo Park, M.D., Woong-Gil Choi, M.D., Hyung-Keun Roh, MD., Ph.D.

Department of Internal medicine, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Causes of rhabdomyolysis can be divided into traumatic and nontraumatic. Among the nontraumatic rhabdomyolysis, it is known that ingestion of drugs is one of the common causes. However, there have been few reports that benzodiazepine overdose causes rhabdomyolysis, moreover there was no report about rhabdomyolysis after alprazolam overdose. We experienced a case of rhabdomyolysis after alprazolam overdose. A 51-year-old woman was brought to the emergency room 11 hours after ingestion of 30 tablets (15 mg) of alprazolam in a suicidal attempt. On admission she was comatose and her CK level was 8,290 IU/L. The CK level increased up to 25,598 IU/L 10 hours after admission, but she became alert on the third day. Subsequently the CK level decreased gradually with supportive care without renal impairment and she discharged from the hospital on the 10th day. Although a pressure effect on the dependent portion of the body due to mental alteration before admission might have caused the rhabdomyolysis, the alprazolam, per se, cannot be ruled out for the cause.

Key Words: Alprazolam overdose, Rhabdomyolysis, Creatine kinase

서론

횡문근융해는 유전성 및 후천성 횡문근융해로 크게 분류되는데 유전성 횡문근융해는 아데노신 삼인산 합성에 필요한 여러 효소들의 결함에 의해 발생한다¹⁾. 후천성 횡문근융해는 격렬한 운동이나 경련 등에 의해 근섬유 손상으로 나타날 수 있고²⁾, 분쇄, 화상, 전기충격 등에 의한 근육손상뿐 아니라 근 압박 등의 허혈성 손상, 감염, 알코올 중독, 약물, 독소 등에 의하여도 발행할 수 있다³⁾. 특히 외상성 횡문근 융해는 근육이 압박을 받을 때 근육이 괴사

하고 재관류 되면서 혈중 칼슘, 나트륨, 수분 등이 손상된 근세포로 확산이 되고, 근세포내에 있던 칼륨, 인, 유산, 미오글로빈, 크레아틴키나아제가 손실되면서 발생한다고 보고 있다⁴⁾. 이러한 횡문근융해는 과칼륨혈증, 신부전, 혈액량감소성 쇼크 등으로도 이행될 수 있다⁵⁾. 더구나 횡문근융해의 심각한 합병증인 급성신부전은 미오글로빈에 의한 신세뇨관의 폐색, 산화제에 의한 신세뇨관 손상, 신혈류감소에 따른 보상작용으로서의 신혈관수축 등에 의한 것으로 생각되고 있다⁶⁾. 한편, 약물과용에 의한 횡문근융해의 기전은 아직 확실치 않으나 아마도 약물에 의한 근세포막 손상이 중요한 원인으로 생각되고 코카인, 암페타민, 신경이완제, 지질강하제, 단백질저해제 등을 비롯한 여러 약물들이 횡문근융해를 발생시키는 것으로 보고되고 있다⁷⁾. 그러나 약물 중에서 본례와 같이 벤조디아제핀에 의한 횡문근융해 발생에 관한 보고는 드물다. 이번 증례에서는 횡문근융해를 유발한 원인이 약물자체에 의한 것인지 아니면 근압박에 의한 것인지는 구분하기 어려

책임저자: 노형근

인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206

인하대병원 내과/임상약리학과

Tel: 032) 890-3497, Fax: 032) 882-6578

E-mail: keunroh@inha.ac.kr

우나 alprazolam을 과량 복용한 환자에게서 횡문근융해가 발생한 경우를 경험하였기에 보고하는 바이다.

경 려

51세 여자가 의식혼미를 주소로 내원하였다. 환자는 내원일 자정 무렵 술과 함께 자살목적으로 alprazolam 약 30정(15 mg) 복용 후 남편에 의해 발견되어 11시간 만에 응급실에 내원하였다.

과거력 및 가족력상 특이사항 없었다. 내원 당시 의식상태는 혼미하였고 급성 병색을 보였으며, 신체 검사상 활력 징후는 혈압 139/84 mmHg, 맥박 88회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.3℃ 이었다. 흉부 청진상 전폐야에서 거친 호흡음이 들린 것 이외에 다른 이상소견은 보이지 않았다. 내원 당시 말초혈액검사상 백혈구 6,600/mm³, 혈색소 14.7 g/dL, 혈소판수 218,000/mm³이었고, 동맥혈 가스분석은 이상 소견 없었다. 혈청 생화학 검사에서 blood urea nitrogen/creatinine 7.7/0.59 mg/dL, aspartate transaminase(AST)/alanine transaminase(ALT) 117/30 IU/L, creatine kinase(CK)/lactic dehydrogenase(LDH) 8,290/649 IU/L, 총 bilirubin 0.4 mg/dL, alkaline phosphatase 70 IU/L 이었고, 소변 검사상 잠혈 반응 +++, 노단백+, 케톤+, 적혈구 2-3/HPF 이었다. 약물 검사상 내원 당시의 혈청 alprazolam 농도는 약 0.9 mg/L 이었다.

환자는 기도흡인 및 질식의 가능성이 있어 기관내 삽관 후 기계환기를 시작하였으며, 비위관 통해 위세척을 시행한 후 활성탄을 투여하였다. 추적 검사상 CK/LDH는 내원 10시간 후 25,598/2,646 IU/L로 최고치를 보였고(Fig. 1), 수액치료 등 보존적 치료하면서 내원 15시간 후 의식상태가 약간 호전되어 서서히 기계환기 이탈을 시도하였다.

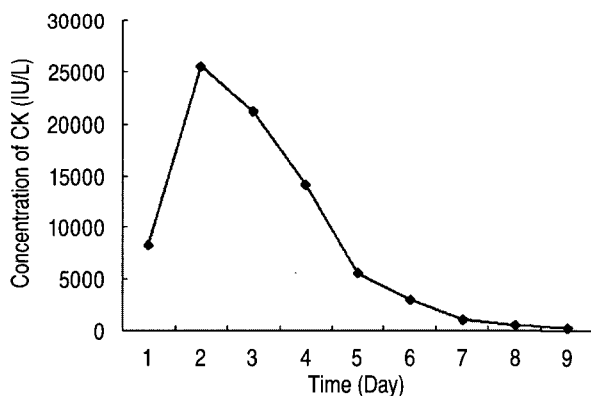


Fig. 1. Serum concentration of CK after alprazolam overdose.

AST/ALT는 내원 41시간 후 522/161 IU/L 까지 증가하였고, 의식상태는 점차 명료해져서 내원 58시간 후 발관을 시행하였다. 이후 환자는 임상적 및 검사상으로 점차 호전되면서 내원 9일째는 CK/LDH 287/681 IU/L, AST/ALT 26/57 IU/L 까지 감소하였고, 내원 10일째 퇴원하였다.

고 찰

본 예는 수면제인 alprazolam을 과량 복용한 후 발생한 횡문근융해인데, 이와 같이 수면제로 인한 경우는 항히스타민제인 doxylamine 과다복용이 대표적이다. 1983년 Hampel 등⁶⁾이 doxylamine이 횡문근융해를 일으켰다고 최초로 보고한 이래 국내외에서 여러 종류의 보고가 있었고⁷⁻⁹⁾, 심한 경우는 급성 신부전으로 이행되기도 하였다^{10,11)}. 이 경우 항히스타민제가 횡문근형질막에 손상을 주어 나트륨이 세포 내로 유입되고 나트륨/칼륨 아데노신 삼인산효소를 활성화시켜 세포내의 아데노신 삼인산의 소모를 유발한다. 또한 연이어 칼슘이 세포 내로 유입되면서 단백질분해효소를 활성화시키게 되므로 근세포손상이 더욱 진행하게 되는 것으로 보고 있다⁹⁾.

한편, 본례에서처럼 수면제 과다복용으로 인해서 의식장애로 방치될 경우, 근 압박에 의한 근세포의 손상이 횡문근 융해의 원인이 될 수도 있다. Bostanjian 등¹²⁾은 비만 환자의 수술 후에 발생한 횡문근융해 보고에서 신체질량 지수가 높고 수술시간이 길수록 횡문근융해의 발생빈도가 높다고 보고하였다. Miyamoto 등¹³⁾은 횡문근융해가 발생한 7명의 혼수 상태 환자에서 모두 근 압박을 받은 부위에 수포가 발생하고 피부가 괴사하였으며, CK가 증가한 증례로 미루어서 체위변동이 불가능한 환자에서의 횡문근융해가 근 압박과 허혈에 의한 것일 수 있음을 보고하였다. 본례에서는 환자의 신체질량지수가 21.6 Kg/m²으로 비만에 해당되지는 않으나, 의식이 혼미한 상태로 11시간 만에 내원한 것으로 보아 의식장애 기간동안 지속된 근 압박으로 인해 횡문근융해가 발생하였을 가능성도 배제할 수는 없다.

횡문근융해가 발생하였다 하더라도 본례처럼 보존적인 치료로 회복이 되는 경우가 있는 반면에 여러 합병증이 발생할 수도 있는데, Sulowicz 등¹⁴⁾은 횡문근융해로 급성 신부전이 발생한 환자에서 적극적 치료로 회복이 된 경우와 반대로 사망에까지 이른 경우들을 보고 하였다. Arthur 등⁵⁾은 26명의 심각한 횡문근융해 환자에서 신부전으로 진행한 환자 17명의 평균 최대 CK는 55,366 IU/L 이었으나, 신부전으로 진행하지 않은 환자 9명에서는 평균 최대 CK가 28,643 IU/L으로, 최대 CK수치가 횡문근융해 발생 시

급성 신부전으로의 진행 여부를 알아볼 수 있는 통계학적으로 유의한(p=0.027) 예측인자 입을 보고하였다. Derek 등¹⁵⁾은 심각한 횡문근융해가 발생한 72명의 불법약물 복용자에서 급성신부전이 발생한 17명 중 혈청 CK가 25,000 IU/L이상인 사람이 15명(88%)이고, 급성신부전이 발생하지 않았던 55명에서 혈청 CK가 25,000 IU/L이상인 사람은 14명(25%)으로, CK수치가 25,000 IU/L 이상이면 급성신부전이 발생할 수 있는 가능성이 높다고 보고 하였다. 본례에서는 입원당시 CK가 8290 IU/L이었고 입원 중 최대 CK가 25,598 IU/L인 횡문근융해가 발생하였지만 급성 신부전까지 진행하지는 않은 채 수액치료하면서 회복된 경우로서, 이전 보고들에서 급성신부전이 발생한 경우보다 CK가 그리 높지 않았다.

본례와 같은 벤조디아제핀 계통의 nimetazepam을 과량 복용한 후 횡문근융해를 일으킨 34세 여자환자의 증례 보고가 있으나¹⁶⁾, 이 증례에서는 그 원인이 약물자체에 의한 것 인지는 확실하지 않다. 본례에서는 병력상 환자가 alprazolam 30정을 복용하였고 혈청에서 alprazolam이 확인되었으므로 횡문근융해 발생의 원인으로 alprazolam 과용을 추정해 볼 수 있다. 하지만 약물 복용 후 의식이 혼미한 상태에서 11시간 만에 병원에 도착하였으므로 오랜 시간 일정자세로 있었을 가능성이 있고, 이로 인한 근 압박으로 횡문근융해가 발생했을 수 있기 때문에, 횡문근융해 발생의 원인이 alprazolam 과용이라고 확실하게 단정하기는 어렵다. 그런데 근 압박이 있었다 하더라도 이로 인한 근육의 손상 정도를 알기가 어렵고, 여러 다른 약물들이 횡문근융해의 원인이라는 이전의 보고들로 보아 alprazolam 자체에 의한 횡문근융해 발생가능성은 충분히 고려해 볼 수 있다. 그렇지만 alprazolam이 횡문근융해의 원인이라는 것을 증명하기 위해서는 앞으로 추가적인 연구가 더 필요할 것이다.

참고문헌

- Warren JD, Bulmergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review, *Muscle Nerve* 2002;25(3):332-47.
- Springer BL, Clarkson PM. Two cases of exertional rhabdomyolysis precipitated by personal trainers. *Med Sci Exerc* 2003;35(9):1449-502.
- Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001;27:803-11.
- Storgaard M, Rasmussen K, Ebskov B. Traumatic rhabdomyolysis, physiopathology and treatment. *Ugeskr Laeger* 1998;160(7):987-90.
- de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey, *Intensive Care Med* 2003;29:1121-5.
- Hampel G, Horstkotte H, Rumpf KW. Myoglobinuric renal failure due to drug-induced rhabdomyolysis. *Hum Toxicol* 1983;2:197-203.
- Mendoza FS, Atiba JO, Krensky AM, Scannell LM. Rhabdomyolysis complicating doxylamine overdose. *Clin Pediatr* 1987;26:595-7.
- Khosla U, Ruel KS, Hunt DP. Antihistamine-induced rhabdomyolysis. *South Med J* 2003;96(10):1023-6.
- So Young Lee, Yong Sun Kang, Sang Youp Han, Jong Woo Yoon, Sang Kyung Jo, Dae Ryong Cha, et al. Rhabdomyolysis complicating doxylamine overdose. *Journal of the Korean society of Nephrology* 2001;20:120-6.
- Mi Jin Lee, Hyung Min Kim, Young Min Kim, Won jae Lee, Byung Hak So, Se Kyung Kim. Clinical analysis of rhabdomyolysis complicated with drug intoxication. *Journal of the Korean society of clinical toxicology* 2003;1(1):27-33.
- Jae Kwon Jung, Sung Ho Kim, In Seok Kim, Seon Woong Kim, Dong Wook Ju, Duk Hyun Lee, et al. Two cases of acute renal failure due to rhabdomyolysis complicating doxylamine succinate intoxication. *Journal of the Korean society of clinical toxicology* 2004;2(1):15-9.
- Bostanjian D, Anthone GJ, Hamoui N, Crookes PF. Rhabdomyolysis of gluteal muscles leading to renal failure: a potentially fatal complication of surgery in the morbidly obese. *Obes Surg* 2003;13(2):302-5.
- Miyamoto T, Ikehara A, Kobayashi T, Kitada S, Hagary Y, Mihara M. Cutaneous eruptions in coma patients with non-traumatic rhabdomyolysis. *Dermatology* 2001;203(3):233-7.
- Sulowicz W, Walatek B, Sydor A, Ochmanski W, Milkowski A, Szymczakiewicz-Multanowska A, et al. Acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Med Sci Monti* 2002;8(1):24-7.
- Fine DM, Gelber AC, Melamed ML, Lin JC, Zhang L, Eustace JA. Risk factors for renal failure among 72 consecutive patients with rhabdomyolysis related to illicit drug use. *Am J Med* 2004;117(8):607-10.
- Yotsuyanagi T, Nihei Y, Sawada Y. Nontraumatic rhabdomyolysis with gluteal ulcer. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:113-5.