

증례

Nicotine 패치에 의한 Nicotine 중독 증례

한림대학교 의과대학 응급의학교실

손유동 · 안희철 · 이재성 · 강구현 · 최정태 · 안무업 · 서정열

Nicotine Poisoning Using Nicotine Patches

You Dong Sohn, M.D., Hee Cheol Ahn, M.D., Jae Sung Lee, M.D., Gu Hyun Kang, M.D.,
Jung Tae Choi, M.D., Moo Eob Ahn, M.D., Jeong Youl Seo, M.D.

Department of Emergency Medicine, Hallym University College of Medicine

Nicotine poisoning arising from the use of nicotine patches is rare. However, because nicotine patches are classified as an OTC drug, the risk of misuse or abuse is increasing. Nicotine poisoning using nicotine patches shows an unusual clinical presentation compared to that from oral ingestion of multiple doses of nicotine. We present a case of misused nicotine patches that cause a nicotine poisoning. A thirty-nine year-old healthy man visited the ER with complaints of an intermittent cramping abdominal pain with nausea and vomiting. Upon physical examination, there were no specific findings except increased bowel sounds, and the patient's initial laboratory findings were also unremarkable except for an increased bilirubin level. CT revealed a mild degree of fatty liver. The patient's symptoms did not improve any further with conservative management. During his ED stay, we meticulously took his history again, and we discovered that he had used nicotine patches for three days, six days before admission, and had misused the nicotine patches as NSAID patches. The patient's diagnosis of nicotine poisoning was confirmed by a urine cotinine level ten times the normal value. After a 12-hour stay in the ED, his symptoms disappeared without any specific management.

Key Words: Nicotine, OTC, Poisoning

서론

최근에는 경피적 약물전달기술(transdermal drug delivery technology)의 발전으로 estrogen, scopolamine, nitroglycerin, fentanyl 뿐만 아니라 nicotine까지 비경구적 투여가 가능하게 되었고¹⁾, 이중 nicotine의 경우 1992년 미국에서 처음 상용화되어 1996년부터 금연

을 권장하기 위해 처방전 없이 구입이 가능한 약품(Over-The-Counter drug)으로 분류되었다²⁾. 그리고 대중매체와 인터넷 등 다양한 경로를 통해 정보의 교류가 이루어지기 때문에 앞서 언급한 다른 약물과 달리 nicotine의 경우 더욱 남용 또는 오용이 될 가능성이 많다. 하지만 피부로 전달되는 약물들은 과량의 약물을 경구섭취 후 수분 혹은 수 시간 이내 나타나는 급성중독증상과 달리 약물이 서서히 방출되기 때문에 이러한 전형적인 시간차를 보이지 않기 때문에 정확한 병력청취와 병인에 대한 의심을 하지 않으면 오진하기 쉽다. 저자들은 건강한 성인에게서 잘못 사용된 nicotine 패치로 인한 nicotine 중독 1례를 경험했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

책임저자: 안 희 철

경기도 안양시 동안구 평촌동 896

한림대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 031) 380-4134, Fax: 031) 280-4131

E-mail: gsemldr68@hallym.or.kr

보 례

별다른 병력없이 건강하게 지내오던 39세 남자가 내원 2일전부터 시작한 복통을 주소로 본원 응급센터를 내원하였다. 내원 당시 복통의 양상은 배꼽주위의 간헐적인 경련성이었으며, 동반증상으로는 오심과 수 차례의 구토가 있었다. 병력청취에서 환자는 음식과 관련된 특별한 소견이 없었으며, 내원 1년 전부터 금연을 해오던 중이었고 가족력상 특이소견은 없었다. 전신적 문진상 오심, 구토 이외 발열, 발한, 눈물흘림, 침흘림, 설사 등의 증상은 없었다. 활력징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박 분당 72회, 호흡수 분당 24회, 체온 섭씨 36도로 복통으로 인한 빈호흡을 보이고 있었으며, 신체검사상에서 항진된 장음 이외에는 특이소견이 없었다. 이상의 소견으로 추정진단을 비특이적 복통으로 생각하고, 증상치료를 위해 진정제를 주사를 하였다.

응급센터에서 실시한 실험실 검사에서는 전체혈구계산에서 백혈구가 12,900 /mm³로 증가된 소견 이외 특이소견이 없었으며, 응급화학검사에서도 전체 빌리루빈수치가 1.7 mg/dl로 증가된 소견 이외 아밀라아제, 지질분해효소를 포함한 다른 혈청검사 및 소변검사에서 특이소견이 없었다.

내원 6시간이 경과 후에도 환자는 빈도는 줄었지만, 같은 양상의 복통이 지속되었기 때문에 급성복증의 원인들을 배제하기 위해 복부전산화촬영(Fig. 1)을 시행하였다. 하지만 진단방사선과의 판독에서도 경도의 지방간 이외 급성복증을 일으킬 만한 소견은 보이지 않았다.

이후 추가적인 병력청취에서 환자는 내원 6일전부터 금연보조제인 nicotine 패치를 파스로 오인하여 3일 동안 요추에 붙였던 사실을 알게 되었다. 따라서 경련성의 복

통, 오심, 구토 등의 증상이 nicotine 중독으로 인한 증상으로 의심하였고, 문헌 고찰을 통해 nicotine 중독의 진단을 위한 소변 cotinine 농도를 측정하고, 응급센터에서 증상치료를 하기로 하였다.

내원 12시간이 경과 후 환자의 증상은 별다른 처방 없이도 호전되었으며 외래추적하기로 하고 귀가하였다.

퇴원 5일 후 소변 cotinine 검사결과는 284 ng/ml(정상치 < 20 ng/ml)으로 nicotine 중독이 확진 되었으나, 환자는 더 이상 추적조사가 되지 않았다.

고 찰

Nicotine은 담배의 주요성분으로 담배의 의존증상과 독특한 냄새를 담당하고 있으며, 강력한 독성물질 중 하나로서, 소화기, 호흡기 그리고 피부를 통해 흡수가 이루어진다. 과거에는 nicotine이 함유된 살충제, 야생 담뱃잎 셀러드, 그리고 소아에서 담배꽂초의 섭취 등 경구노출로 인한 증례가 많았으나, 최근에는 담배농장에서 개인 보호구를 착용하지 않은 농부에게서나 습진이나 기생충에 대한 담뱃잎 약제 또는 관장 같은 민간요법, 그리고 nicotine 패치의 오남용 등과 같은 비경구적인 노출에 의한 중독사고가 증가하였다^{3,6)}. 하지만 비경구적 노출에 의한 사망은 드문 것으로 알려져 있다. 특히 패치에 노출된 소아의 경우 64%에서는 어떠한 독성이 나타나지 않았으며, 구강으로 노출된 72% 그리고 피부로 노출된 50%에서는 무증상이었다고 하였으나, 성인에게서 다량의 패치를 붙여 사망한 증례가 보고되기도 하였다^{5,7)}. 국내에서 이루어진 다기관 연구에 따르면 중독사고 중 약 89%가 경구노출이였으며, 치명적인 노출의 약 96%를 차지한 반면, 비경구노출

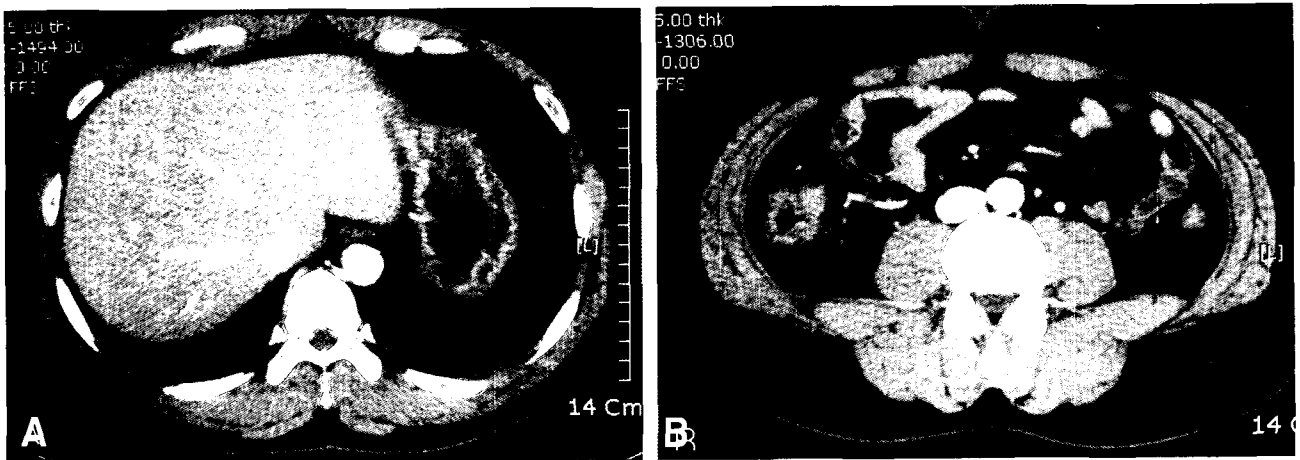


Fig. 1. The patient's abdominopelvic CT shows mild degrees of fatty liver, otherwise unremarkable.

은 전체 중독사고의 약 10%, 치명적인 노출의 약 4%를 차지하였다. 특히 피부노출경로에 의한 경우는 전체의 2.3%였으나 치명적인 증례는 없었다⁸⁾.

Nicotine은 무색, 휘발성의 알칼로이드(alkaloid)로서 *Nicotiana tabacum* 과 *Nicotiana rustica*의 잎과 줄기에 자연적으로 존재하고, 화학적으로 피리미딘(pyrimidine)과 피로리딘(pyrrrolidine) 링을 지닌 3차 아민(amine)이며, 약 염기를 띄기 때문에 세포막을 통한 흡수는 수소이온농도지수(hydrogen ion concentration)에 따라 좌우된다. 현재 미국식품의약국(FDA)에서 nicotine이 치료용 약제로 공인된 것은 흡연 후 재빨리 떨어지는 혈중 nicotine에 의해 나타나는 금단증상을 완화시키기 위해서, 혈중 nicotine 농도를 일정한 수준으로 유지시키기 위한 금연 보조제로 사용되며, 껌, 패치, 코분무기, 캔디 등의 형태로 시판되고 있다.

흡수된 nicotine의 생체내변환은 주로 간에서 일어나며, 가장 먼저 cotinine으로 대사되며, 이후 norcotinine과 hydroxycotinine으로 대사된다. 이때 cotinine은 반감기가 16~18시간으로 nicotine의 2~3시간보다 길며, 흡연자에서 cotinine의 혈중 농도는 10~100 ng/ml로 nicotine보다 10~15배 높고, 특히 소변으로 측정되는 cotinine의 농도는 신장에서 농축되기 때문에 혈청에 비해 약 5~10배가 높다⁹⁾. 따라서 소변에서 측정된 cotinine은 nicotine의 정량적 표지자로 흔히 이용된다^{6,7,10,11)}. 또한 cotinine은 모든 흡연자의 소변에서 발견되며, 간접흡연에 노출된 비흡연자의 소변에서도 발견되기 때문에 폐암, 협심증의 악화, 높은 혈압 등을 보이는 성인환자나 저체중 출생아, 미숙아의 위험성이 의심되는 경우와 같은 간접흡연과 연관된 의학적인 문제가 있을 경우에 이용되기도 한다⁹⁾. 또한 이번 증례에서는 환자의 소변 cotinine 농도가 비록 간접흡연의 영향을 고려하더라도 비흡연자의 10배 이상 높게 나타났기 때문에 nicotine 중독에 합당한 소견이었다.

Nicotine의 독성은 흡수된 양과 형태에 따라 가벼운 증상부터 심각한 증상까지 다양하게 나타나며, 치명적인 용량은 성인에서는 30~60 mg 또는 0.5~1 ml/kg이며, 소아에서는 약 10 mg 정도이다¹⁰⁾. 하지만 nicotine 패치에 의한 중독증상은 경구섭취에 의해 급성으로 나타나는 것과는 달리 패치에 함유된 nicotine의 총량이 16시간 혹은 24시간 동안 일정하게 서서히 배출되며 나타나기 때문에 본 증례에서처럼 정확한 병력청취가 중요하다. 또한 피부를 통한 약물기울기 차이(drug gradient)를 일정하게 유지하기 위해 패치에 표기된 시간까지 패치함량의 약 70%가 흡수되며, 나머지 30% 가량은 패치에 남아있게 된다⁷⁾.

따라서 이미 사용한 패치의 안전한 처분이 중요하며, 본 증례에서도 요통으로 nicotine 패치를 파스로 오인하여 장기간 부착하여 증상이 유발되었다¹⁾. 본 증례에서는 정확한 상품을 병력청취로 알 수 없었지만, 일반적으로 패치로부터 시간당 0.3~0.9 mg의 nicotine이 흡수되는 것으로 계산해보면, 3일에 걸쳐 12.6~64.8 mg정도 흡수되었음을 추정할 수 있었다¹²⁾.

Nicotine 패치의 독성은 국소적으로는 피부의 발진, 가려움증, 화끈거림이 나타나며, 전신적인 증상으로는 초기에는 acetylcholine 수용체 중 nicotinic subset의 부교감계 신경절 자극으로 콜린성 증상이 나타나, 타액분비, 땀분비, 어지러움, 구토, 오심, 설사 등의 증상과 두통, 복통이 발생할 수 있으며, 과량에 의한 중증증상으로는 지속적인 신경절 및 신경근육계 차단으로 혈관허탈로 인한 저혈압, 서맥 혹은 다른 부정맥, 호흡 곤란, 호흡부전 및 마비 등이 발생할 수 있다. 드물지만, 사망의 원인은 말초성 신경근육계 차단으로 인한 호흡부전과 심혈관계 허탈로 알려져 있다^{4,10)}.

Nicotine 중독의 일반적 처치는 노출원의 제거 및 활성탄 투여, 호흡과 순환의 보조 등의 보존적 치료이며, 패치로 인한 중독의 경우 패치를 제거하고 노출 부위를 물로 씻어내는 방법이 추천된다. 이때 비누의 사용은 오히려 피부를 통한 흡수를 증가시킨다는 보고가 있기 때문에 주의가 필요하다¹⁾. 증상은 대부분 자연 소실되며, 노출원이 제거되면 곧 사라진다. 하지만, 과량의 타액 분비나 설사, 서맥 등이 발생할 경우 atropine의 적응증이 되며, 증상이 조절될 때까지 투여한다⁹⁾.

최근 nicotine replacement therapy (NRT)는 효과적인 금연보조제로 의사 처방전 없이도 구입이 가능하기 때문에 금연 옹호자에게는 금연을 위한 좋은 혜택인 것처럼 보이지만, 동시에 접근성이 용이해진 NRT 제품들의 오남용의 위험성이 높아지게 되었다¹³⁾. 미국의 TESS (Toxic Exposure Surveillance System) 연례 보고서에 따르면 2004년 미국 내 62개 중독센터로 보고된 중독사고는 2,438,644건이었으며, 이중 NRT로 인한 증례는 867건(0.04%)이었으며, NRT 중독사고 중 183건이 병원에서 치료를 받았으며, 대부분이 무증상이었지만, 1건에서 사망을 보고하였다¹⁴⁾. 국내에서도 NRT의 사용증가로 이에 따른 오남용의 위험성은 증가할 것으로 추정되며, 본 증례에서와 같이 다량의 경구섭취가 아닌 비경구섭취인 경우 정확한 병력청취뿐만 아니라, 비록 응급센터에서 즉시 확인하지는 못하지만 소변 cotinine의 농도를 측정하여 확인하는 방법이 중요하다.

참고문헌

1. Montalto N, Brackett CC, Sobol T. Use of transdermal nicotine systems in a possible suicide attempt. *J Am Board Fam Pract* 1994;7:417-20.
2. Woolf A, Burkhardt K, Caraccio T, Litovitz T. Childhood poisoning involving transdermal nicotine patches. *Pediatrics* 1997;99:E4.
3. Davies P, Levy S, Pahari A, Martinez D. Acute nicotine poisoning associated with a traditional remedy for eczema. *Arch Dis Child* 2001;85:500-2.
4. Lavoie FW, Harris TM. Fatal nicotine ingestion. *J Emerg Med* 1991;9:133-6.
5. Woolf A, Burkhardt K, Caraccio T, Litovitz T. Self-poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:691-8.
6. Onuki M, Yokoyama K, Kimura K, Satō H, Nordin RB, Naing L, et al. Assessment of urinary cotinine as a marker of nicotine absorption from tobacco leaves: a study on tobacco farmers in Malaysia. *J Occup Health* 2003;45:140-5.
7. Kemp PM, Sneed GS, George CE, Distefano RF. Postmortem distribution of nicotine and cotinine from a case involving the simultaneous administration of multiple nicotine transdermal systems. *J Anal Toxicol* 1997;21:310-3.
8. Oh BJ, Kim W, Cho GJ, Sohn YD. Research on Poisoning Data Collection using Toxic Exposure Surveillance System: Retrospective Preliminary Survey. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2006;4:32-43.
9. Robinson DE, Balter NJ, Schwartz SL. A physiologically based pharmacokinetic model for nicotine and cotinine in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992;20:591-609.
10. Metz CN, Gregersen PK, Malhotra AK. Metabolism and biochemical effects of nicotine for primary care providers. *Med Clin North Am* 2004;88:1399-413, ix.
11. Sobue S, Sekiguchi K, Kikkawa H, Akasaki M, Irie S. Comparison of nicotine pharmacokinetics in healthy Japanese male smokers following application of the transdermal nicotine patch and cigarette smoking. *Biol Pharm Bull* 2006;29:1068-73.
12. Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. *Clinical Toxicology*. 1st ed. St. Louis: W.B. Saunders: 2001. p.913-88.
13. Williams JF, Kokotailo PK. Abuse of proprietary (over-the-counter) drugs. *Adolesc Med Clin* 2006;17:733-50.
14. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Jr., Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, et al., 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005;23:589-666.
15. Killen JD, Fortmann SP, Davis L, Strausberg L, Varady A. Do heavy smokers benefit from higher dose nicotine patch therapy? *Exp Clin Psychopharmacol* 1999;7:226-33.