

증례

## Zipeprol(레스피렌®)을 탐닉하던 노인의 급성 중독 사망례

아주대학교 의과대학 응급의학교실

이두환 · 최상천 · 안정환 · 조영신 · 김기운 · 민영기 · 정윤석

### A Lethal Case of Aute Zipeprol Poisoning Occurring in a Drug Addicted Old Woman

Doo Hwan Lee, M.D., Sang Cheon Choi, M.D., Jung Hwan Ahn, M.D.,  
Young Shin Cho, M.D., Gi Woon Kim, M.D., Young Gi Min, M.D., and Yoon Seok Jung, M.D.

Department of Emergency Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Republic of Korea

Zipeprol dihydrochloride is a non-opioid mucolytic, antitussive agent and it is frequently prescribed for respiratory symptoms such as cough and sputum. The main pharmacologic mechanisms of zipeprol are inhibition of superior laryngeal nerve stimulation and direct antagonism for stimulation of the bronchial receptors, which might have an effect for the drug's mucolytic action. Many cases of drug abuse with zipeprol have occurred world-wide due to the hallucinogenic effect of the drug. In Korea, zipeprol was reported to be the most commonly abused drug among young people for the 1990s. Zipeprol associated death was first reported since 1991 and 69 cases of death related to zipeprol abuse were further reported during 8 years (between 1991 and 1998). In addition to the hallucinogenic effect, dyspnea, extrapyramidal symptoms, seizure, cerebral edema have been reported as the signs and symptoms of toxic zipeprol overdose. However, zipeprol abuse is not common for old age people and non drug abusers. We report here on a fatal case of acute zipeprol poisoning in an eighty five year old drug addicted woman.

**Key Words:** Zipeprol, Poisoning, Old

## 서론

Zipeprol 2HCl (respilene®, 이하 zipeprol)은 비마약성 진해제로 기침이나 가래 등과 같은 호흡기 증상에 종종 처방되는 약물이지만, 처방된 목적 이외에 일부 계층에서 약물 남용이 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 국내의 경우에도 90년대에 환각을 목적으로 10대와 20대에서 가장 널리 남용되는 약물로 보고되었다<sup>1,2)</sup>. 1991년에 zipeprol 남용으로 인한 사망이 처음 보고된 이후, 1998

년까지 8년 동안 69례의 zipeprol 연관 사망 사례가 국내에서 보고되었으며, 국내뿐만 아니라 외국에서도 zipeprol에 의한 추체외로계 중독 증상이나 경련 등과 같은 다양한 중독 증상들이 보고되고 있다<sup>2,3)</sup>. 그러나 이전의 중독 형태와 달리 고령의 비약물중독자(non drug abuser)에서 zipeprol에 탐닉되어 과량을 복용한 후 혼미 상태로 내원한 환자가 있어 이를 보고하고자 한다.

## 증례

85세 여자가 내원 약 4시간 전 레스피렌® (respilene) 시럽 200 ml (Zipeprol 2HCL 1000 mg) 가량을 3~4차례에 걸쳐 나누어 복용한 후 의식 변화를 주소로 본원 응급의료센터에 내원하였다. 과거력상 당뇨와 고혈압 이외에 특이 병력은 없던 사람으로 내원 3개월 전부터 가래가 있어 본원 호흡기내과에서 레스피렌® 시럽 300 ml를 매달

투고일: 2009년 4월 20일 1차 교정일: 2009년 8월 26일  
게재승인일: 2009년 9월 2일

책임저자: 최 상 천  
경기도 수원시 영통구 원천동 산5  
아주대학교 의과대학 응급의학교실  
Tel: 031) 219-7754, Fax: 031) 216-7760  
E-mail: avenue59@ajou.ac.kr

처방 받아 왔다고 하며, 최근에는 머느리에게 몸이 아픈 것이 사라지고 기분이 좋아진다고 하며 레스피렌® 시럽을 먹어 볼 것을 계속 권유했다고 한다.

내원 당시 활력 징후는 혈압 78/63 mm Hg, 맥박 88 회/분, 호흡 10 회/분, 체온은 36.0°C 였다. 의식 상태는 혼미(stupor)하였으나 신경학적 검사상 국소 운동 결핍 소견은 관찰되지 않았고, 심부진 반사는 경도로 감소되어 있었다. 경피산소포화도가 75%로 감소되어 있어 빠른연속 기관삽관(rapid-sequence intubation)을 시행하였고, 우측 경정맥을 통하여 중심정맥관을 삽입하며 혈액 검사를 시행하였다. 중심정맥압이 7 cmH<sub>2</sub>O로 측정되어 생리식염수 400 ml를 정주 부하 하였고, 이후 활력징후가 혈압 93/68 mm Hg, 맥박 91 회/분, 호흡 14 회/분, 체온은 35.9°C 로 측정되어 의식 변화에 대한 원인 감별을 위해 뇌컴퓨터단층촬영을 시행하였다. 흡입산소농도(FiO<sub>2</sub>) 1.0에서 시행한 동맥혈 가스 검사는 수소이온농도(pH) 7.189, 산소분압 301.9 mm Hg, 이산화탄소분압 50.8 mm Hg, 중탄산기(HCO<sub>3</sub>) 18.9 mmol/L, 염기과잉(base excess) -9.5 mmol/L 산소포화도 99.6 %로 대사성 산증과 호흡성 산증이 복합된 양상을 보였다. 일반혈액검사상 특이 소견 없었으며, 일반화학검사상 혈청 글루코오스가 66 mg/dl, 젖산이 3.78 mmol/L이었고, 이온 검사상 나트륨이 151 mmol/L, 칼륨이 2.0 mmol/L, 염화물(Cl-)이 112 mmol/L였다. 심장효소 검사를 포함한 다른 혈액 검사들은 정상 범주였다. 뇌컴퓨터단층촬영상 미만성 뇌위축(diffuse brain atrophy)과 양측 중뇌 동맥의 경미한 협착 소견 이외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 심전도상 특이 소견은 없었으며 심초음파상에서도 특이 소견은 없었다. 환자의 병력과 혈액 검사 및 영상 검사 결과를 토대로 의식 변화와 산증을 유발할 수 있는 가능한 다른 진단들을 배제하였고, 레스피렌® 중독으로 진단하였다.

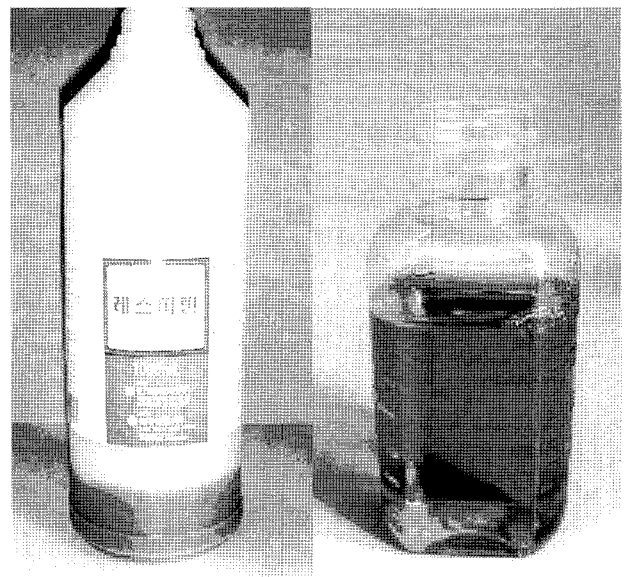
비위관을 삽입한 후 위내의 잔류물을 확인하였으나 흡인되는 물질은 없었고, 차코도트현탁액® (활성탄 200 mg/ml) 250 ml를 투여하였다. 중심정맥압은 12 cmH<sub>2</sub>O로 측정되었으나 혈압이 불안정하게 유지되어 도파민(2000 µg/ml)을 18 ml/hr (10 µg/min/kg)의 속도로 투여하기 시작했다. 이후 환자의 혈압이 안정화되기 시작했으며 중환자실로 입원하였다. 입원 3일째 혈중 나트륨 수치가 173 mmol/L까지 증가하였으나 보존적 치료 후 내원 4일째 145 mmol/L로 회복되었다. 내원 4일째 기관내삽관 치료를 위해 사용하던 진정제 투여를 중단하였으나, 의식은 지속적으로 혼미(stupor)하였다. 내원 6일째 우하엽의 폐렴이 발생하여 항생제 치료를 시작하였으나, 폐렴이 점점 진행되는 양상을 보였다. 내원 21일째 껍노가 발

생하면서 혈중 creatinine이 2.3 mg/dl까지 상승, 급성세뇨관괴사가 발생하여 연속정맥정맥혈액투석관류(continuous venovenohemodialfiltration, CVVHDF)를 시행하였으나 내원 23일째 사망하였다.

## 고 찰

레스피렌® (zipeprol dihydrochloride)은 진해거담제로 감기를 포함한 호흡기 질환에 종종 처방되며 현재 정(tablet)과 시럽(syrup)의 형태로 시판되고 있다(Fig. 1). 화학식은 1-(2-Methoxy-2-phenyl)-ethyl-4-(2-hydroxy-3-methoxy-3-phenyl)-propyl-iperazine-dihydrochloride로 약동학적 특성은 다음과 같다. 일단 체내로 유입되면 N-dealkylation, oxidation, hydroxylation, methylation 과정 등을 거쳐 빠른 속도로 대사되며, 반감기는 4.5~5.5 시간이다<sup>4,6</sup>. 보통 산성의 소변에서 약 1~5%가 대사되지 않는 약물로 배출되고, 나머지는 대사되어 배출된다<sup>4,6</sup>. Zipeprol을 과량 복용하여 사망한 경우 체내 분포는 2.3~38.3 mg/ml까지 분포하는 것으로 알려져 있다<sup>7</sup>.

호흡기계에 대한 작용 기전은 동물 실험에서 상부 후두 신경의 자극이나, 기관지 수용체의 직접 자극에 대한 억제 효과가 주된 기전이며, 미량의 항히스타민 작용, 항콜린성 작용, 뚜렷한 마취 작용과 기관지연축 억제 작용 등이 보조적 기전으로 이러한 기전들에 의해 진해 효과가 나타나는 것으로 알려져 있다<sup>8</sup>. 또한 인간의 객담에 작용하여 객담



**Fig. 1.** Respilene syrup®. Respilene syrup® is common antitussive agent frequently described for respiratory symptoms and signs. Its physical characteristics are red, fruity odor, and a little sweet.

의 점도를 떨어뜨리는 것으로 보고되어 있다<sup>8)</sup>. 그러나 다량의 zipeprol이 고탄산혈증에 의해 유발되는 호흡 자극을 억제하지 않으며, 기타 호흡 생리의 작용에는 변화를 주지는 않는다고 한다<sup>8)</sup>.

순환기계에 대한 작용은 저혈압을 유발하거나 심장 기능을 저하시키지 않는 것으로 보고되고 있다<sup>9)</sup>. 이러한 결과들을 바탕으로 하여 초기에 기존의 codeine 등의 마약성 진해제와 달리 비마약성 진해제로 분류되었고<sup>9)</sup>, 국내에서 의사의 처방 없이 구매할 수 있는 진해제로 사용되기도 하였다. 그러나 과량의 zipeprol이 마약성 약물과 동일한 남용, 의존성, 금단현상을 나타내며 또한 금단현상이 naloxone에 의해 촉진되는 점에서 일부 마약성 수용체와 연관된 기전을 가지고 있는 것으로 알려지고<sup>10,11)</sup>, 다수의 급성 중독이 발생하면서 1995년 9월 4일 이후 항정신성의약품으로 지정되어 사용이 규제되었다. 1990년대 초부터 일부 청소년 및 청년층에서 환각 목적을 위해 과량의 zipeprol을 복용하는 방법이 각광받기 시작하였고 비교적 많은 중독 사고 및 사망 사고가 발생하였다<sup>3)</sup>. 성인 기준에서 하루 치료 용량은 150~300 mg (30~60 ml)이며, 치료 용량의 10~15배 이상을 복용할 때 심각한 신경학적 부작용이 발생하며, 독성 용량의 범위는 11~28 mg/kg 또는 750 mg (150 ml) 이상으로 다양하게 보고되고 있다<sup>12)</sup>. 치료 용량에서는 뚜렷한 부작용이 없지만, 과량을 복용할 경우 황홀감과 같은 환각 상태와 더불어 호흡곤란, 의식 저하, 자세 이상, 경련, 뇌부종 등이 발생할 수 있다<sup>2,6,10,13)</sup>. 김 등<sup>12)</sup>에 따르면 zipeprol을 남용한 환자들의 뇌단일광자방출전산화단층촬영(SPECT)에서 다발성 혈액관류장애와 유사한 소견이 주로 측두 및 후두피질부위, 대뇌기저핵 등에서 관찰되었다고 보고하였다. 이탈리아의 Milan poison control center에서 보고한 자료에 따르면 1984년 6개월 동안 32례의 zipeprol 과다 복용이 보고되었고, 사망 또한 다수가 보고되고 있으며, 국내에서도 1991년부터 98년까지 69례의 zipeprol 남용과 연관된 사망의 사례가 보고되었다<sup>3,14-16)</sup>.

Zipeprol 중독에 대한 주된 치료는 증상에 대한 보존적 치료이고, 해독제 투여와 같은 전문적 치료는 없으며 본 증례의 경우에도 기관내삽관을 포함한 보존적 치료를 시행하였다. 보존적 치료 과정 중 고나트륨혈증, 폐렴, 신부전 등이 발생하였으나 zipeprol에 의한 직접적인 독성 증상이라기 보다는 중독과 관련된 합병증이라 생각되며, 이러한 합병증들로 인해 상태가 점차 악화되어 결국 다발성 장기부전으로 사망한 것으로 생각된다. 신체의 안정성, 항상성, 치료 반응성을 고려할 때 노인들의 경우 젊은 연령층에 비해 독성이나 치명적인 합병증발생의 가능성이 더욱 높으

며 본 증례는 이러한 위험성을 뒷받침한다고 할 수 있겠다.

본 증례의 경우 zipeprol 중독이 이전에 10대나 20대의 젊은층이나 약물 중독자에서 주로 발생했던 것과는 달리 처방된 약물을 복용하던 85세 노인에서 발생하였다. 3개월 동안의 zipeprol 복용에 의해 의존성과 남용이 발생하였고, 이후에 남용에 의해 복용량이 점차 증가했던 것으로 생각된다. 현재 zipeprol은 비마약성 진해제로 분류되어 있고 모든 연령층에서 호흡기 질환에 처방되는 빈도가 적지 않다. 의도적 복용에 의해서가 아니라 의사의 처방에 따른 복용에 의해서도 지속적으로 노출되는 경우 오용이나 남용의 가능성이 충분하리라 생각되며, 경제 불황, 노인에서의 우울증 등 최근의 사회 경제적인 상황을 고려한다면 노인에서 오용이나 남용의 개연성은 더욱 더 높을 것으로 생각된다. 이에 zipeprol을 처방하는 의사는 약물 처방시 이러한 내용에 대한 충분한 주의가 필요하며 가능하면 장기간의 처방이나 과량 처방을 자제하여야 할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Yoo Y, Chung H, Kim E, Kim M. Fatal zipeprol and dextromethorphan poisonings in Korea. *J Anal Toxicol* 1996;20:155-8.
2. Chung HS, Choi HK, Kim EM, Park MJ, Chung KH, Yoo YC. Demographic characteristics of zipeprol-associated deaths in Korea. *Arch Pharm Res* 1998;21:286-90.
3. Ritchie EC, Andress D, Yi S, Styles JR. Zipeprol (Zinolta) abuse among American adolescents in Korea: a discussion of the problem, clinical presentation, and treatment. *Mil Med* 1996;161:11-2.
4. Beckett AH, Achari R. Plasma concentrations and excretion of zipeprol in man under acidic urine conditions. *J Pharm Pharmacol* 1977;29:589-92.
5. Lee SW, Chun CM, Hong YS. A case of dystonia induced by zipeprol dihydrochloride. *Zipeprol dihydrochloride. J Korean Soc Emerg Med* 1996;7:415-9.
6. Constantin M, Pognat JF. Zipeprol metabolism in man and in the animal. *Arzneimittelforschung*. 1978;28:64-72.
7. Yoo Y, Chung H, Kim E, Kim M. Postmortem distribution of zipeprol. *J Anal Toxicol* 1994;18:213-6.
8. Rispat G, Burgi H, Cosnier D, Duch?ne-Marullaz P, Streichenberger G. General pharmacological properties of a new non-opiate antitussive: zipeprol (3024 CERM). I. Action on respiratory function and acute toxicity. *Arzneimittelforschung* 1976;26:523-30.
9. Cosnier D, Hache J, Labrid C, Rispat G. General pharmacological properties of a new non-opiate antitussive:

- zipeprol (3024 CERM). II. Actions on the cardiovascular system, intestinal transit and central nervous system. *Arzneimittelforschung* 1976;26:848-55.
10. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Diodato S, Tempesta E. Zipeprol is a newly abused antitussive with an opioid spectrum and hallucinogenic effects. *Drug Alcohol Depend* 1991;27:121-5.
  11. Acteo MD, Bowman E, Butelman E, Englis JA, Harrish L, Jacobson AE et al. Zipeprol: preclinical assessment of abuse potential. *Drug Alcohol Depend* 1996;42:93-104.
  12. Kim J, Chang H, Oh D. 6 cases of zipeprol abuse complicated with convulsion and cerebral perfusion defects. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1994;33:496-502.
  13. Perraro F, Beorchia A. Convulsions and cerebral oedema associated with zipeprol abuse. *Lancet* 1984;1:45-6.
  14. Moroni C, Cerchiari EL, Gasparini M, Rota E., Overdosage of zipeprol, a non-opioid antitussive agent. *Lancet* 1984;1:45.
  15. Crippa O, Poletini A, Avato FM., Lethal poisoning by zipeprol in drug addicts. *J Forensic Sci* 1990;35:992-9.
  16. Kintz P, Cirimele V, Tracqui A, Mangin P, Fatal zipeprol intoxication. *Int J Legal Med* 1995;107:267-8.