

증례

디펜히드라민 음독 후 경기를 주소로 응급센터에 내원한 환자 1례

충북대학교 의과대학 응급의학교실

박정수 · 김 훈 · 이석우

A Case of Seizure in Diphenhydramine Overdose

Jung Soo Park, M.D., Hoon Kim, M.D., Suk Woo Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

A 21-year-old woman ingested 1,250 mg of diphenhydramine in a single overdose. Diphenhydramine, a rare ingredient in over-the-counter medication, is used to treat insomnia in Korea. Toxicity is usually limited to anticholinergic symptoms. The standard approach to therapy for the treatment of diphenhydramine overdose is supportive care, including physostigmines and sodium bicarbonates. Here, we review the literature and for the first time report a case of acute diphenhydramine overdosage in Korea, complicated with seizures.

Key Words: Diphenhydramine, Seizure, Physostigmine, Poisoning

서론

2000년도 American Poison Control Center (APCC) 보고에 의하면 57,000명의 항히스타민제 중독 환자 중 약 44%인 25,820명, 항히스타민제와 관련되어 사망한 30명의 환자 중 13명이 디펜히드라민 과량 복용에 의한 것으로 보고되었다¹⁾. 국내에서는 주로 알리지 증상 개선을 위한 약품의 제제로 주로 사용되고, 수면 유도를 위한 제제로는 아세트아미노펜과의 복합제 형태로 시판되고 있지만 디펜히드라민 단독제제로는 2008년 들어서 처음 시판되기 시작했다²⁾. 현재 국내에서 시판되는 일반의약품 수면제 대부분은 독시라민 계통으로 그 합병증과 치료에 대해서 많은 연구가 있지만^{3,4)}, 디펜히드라민 계통의 수면제에 대한 증례보거나 임상 독성 연구는 미흡한 상태이다. 이에 저자들은 디펜히드라민 중독이 비록 다른 나라에서는 흔하나, 국내 의료진에게는 다소 생소하므로 임상양상과 합

병증에 대해 기술하여 치료에 도움이 되고자 저자들이 경험한 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

21세 여자 환자가 의식상실과 경련을 주소로 119 구조대에 의해 본원 응급의료센터에 내원하였다. 집에서 같이 거주 하는 환자의 언니에 의해 관찰된 경련의 양상은 안구가 상향편위 되면서 온몸을 부들부들 떠는 양상으로 1~2분간 지속 되었다고 한다. 환자는 발작질환에 대한 과거력이 없었으며, 평소 불면증이 있어 개인 정신과에서 수면전 스틸록스®(주석산졸피뎀) 1정(10 mg) 처방 받아 복용해오고 있었지만, 내원 2일전부터 약이 떨어져 복용을 중단한 상태였고, 내원 2시간 전에 잠이 오지 않아 약국에서 구매한 수면유도제 슬리펠®(디펜히드라민염산염) 50정(1,250 mg) 복용 후 잠이 들었다. 과거력에서 응고병증이나 심장 이상, 고혈압 등 특별한 질환은 없었다. 내원 당시 의식은 기면상태였으며 혈압은 140/90 mm Hg, 맥박수 108회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.9°C였고, 신경학적 이상 소견은 없었다. 심음과 호흡음은 정상이었고, 복부 진찰에서도 특이 소견은 관찰되지 않았다.

책임저자: 박 정 수

충청북도 청주시 흥덕구 개신동 62

충북대학교병원 응급의학과

Tel: 043) 269-6990, Fax: 043) 269-6954

E-mail: chopin-park@hanmail.net

응급의료센터에서 시행한 초기 말초 혈액 검사 상 백혈구는 4,600 / μ l, 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 212,000 / μ l였으며, 생화학적 검사 Na⁺ 137.0 mEq/L, K⁺ 4.0 mEq/L, Cl⁻ 109 mEq/L, AST 22 IU/L, ALT 19 IU/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/, BUN 8 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, 혈당 91 mg/dL 이었고, 혈액응고 검사는 프로트롬빈 시간 11.1초, 부분 트롬보프라스틴 시간 26.2초, 국제 정상화 비율은 0.95로 정상 범위를 보였다. 심근효소검사에서 Creatine phosphokinase (CK) 97 IU/L (정상범위: < 190), CK-MB 1.41 ng/ml (정상범위: < 4.94), Troponin-T < 0.001 ug/ml (정상범위: < 0.1) 보였고, 내원 당시 대기 중에서 시행한 동맥혈가스분석은 pH 7.400, PaO₂ 139.0 mm Hg, PaCO₂ 33.1 mm Hg, HCO₃⁻ 20.1 mEq/L, SaO₂ 98.8 %였다. 심전도 소견 상 동성빈맥 소견을 보였고, 흉부 단순방사선 촬영에서는 특이 소견은 없었다.

내원 즉시 환자에게 비위관을 삽입 후 위세척을 시행하고 40% 술비톨과 혼합된 활성탄 50 g을 투여하였으며 섭취량과 배설량 측정을 위해 도뇨관을 유지 시켰다. 수액 치료 등의 보존적 치료 2시간 뒤 의식은 기면 상태에서 호전 되었으나 의료진의 질문에 협조하지 않는 흥분 상태를 보였고, 16시간 뒤에야 환자의 의식 상태가 명료해졌다. 음독후 약 18시간 뒤에 실시한 심근효소검사에서 CK 91 IU/L로 정상 범위를 보였고, 의식상실과 경련 등의 양상을 더 이상 보이지 않아 정신과 협진 후 퇴원 하였다.

고 찰

일반의약품 수면 유도제는 대부분 독시라민과 디펜히드라민으로 구분 된다⁶⁾. 현재 국내에서 판매되는 수면 유도제는 대부분 독시라민 제제이고, 디펜히드라민은 타이레놀피엠[®](한국안센, 서울)와 졸리민[®](동성제약, 서울)등과 같은 복합제 형태로 판매되며 단일제제로는 2008년 들어 처음으로 슬리펠정[®](한미약품, 서울), 디펙타민정[®](알앤피코리아, 성남)이 시판되기 시작했다²⁾.

디펜히드라민은 히스타민과 경쟁적으로 길항해 가역적으로 중추신경계와 말초 조직에 있는 Histamine 1 (H1) 수용체에 결합하여 히스타민 분비로 인한 알레르기 증상 개선이나 진정 작용, 그리고 수면 유도 작용을 하는 H1 차단제이다⁷⁾. 일반적으로 디펜히드라민을 경구로 복용 시 약효 작용 시작 시간은 15~45분, 최고 혈중 농도는 1~4시간에 도달하며, 반감기는 2~7시간이다⁸⁾. 과량 복용 시 증상은 혈청 농도에 의해 다양하게 나타날 수 있는데 0.7 μ g/ml를 기준으로 이하 일 때는 진정, 기면과 같은 수면 역할을 주로 나타내고 그 이상 일 때는 항콜린성 증후군 등이 나타나는데⁹⁾, 전형적

인 징후와 증상은 침샘과 땀샘의 분비를 억제해 점막이나 피부를 마르게 하거나 말초혈관확장에 의한 안면 홍조, 땀 분비의 억제와 중추신경계의 체온 조절기능부전에 따른 체온상승, 중추신경계의 조절 기능을 변화 시켜 경기가 심리 상태를 초조하게 만들거나 무력창자 막힘증, 동성빈맥, 급성 요축적 등이 있다^{8,9)}. 하지만 Pragst 등⁹⁾의 디펜히드라민 중독 환자의 연구에서 치명적인 군과 그렇지 않은 군과의 혈중 농도는 각각 0.3~119 μ g/ml와 0.5~8.9 μ g/ml로 양측 모두 0.7 μ g/ml를 포함 하고 있었다.

독성이 중등도 이하일 경우 대부분 보존적 치료를 시행 하지만 자살 등의 목적으로 다량으로 복용 했을 때는 가능한 빠른 위세척과 활성화탄 투여가 필요하다. 환자가 심리적으로 초조한 양상을 보일 때 단독적으로 시행하는 신체구속은 유해하기 때문에 벤조디아제핀과 같은 약물 투여를 필요로 하지만¹¹⁾, 과량의 복용 시는 아세트콜린에스테라제 억제제인 피조스티그민의 투여가 고려되기도 한다^{7,8,12)}. 피조스티그민은 중추신경계와 말초에서 콜린에스테라제를 가역적으로 억제하여 신경연접에 아세틸콜린을 축적시켜 항콜린성 효과를 나타내고 경구복용으로는 체내 흡수력이 감소하기 때문에 정맥 투여가 권장 된다⁷⁾. 성인의 경우 초기 권장 투여 용량은 1~2 mg으로 정맥으로 서서히 투여해야 하고 작용시간은 2분 이내로 빠르다. 하지만, 심전도상 PR이나 QRS 간격이 길어지거나 심실내 전도를 지연시키는 독소(Vaughan-Williams Ia, Ic 항부정맥제, 삼환계 항우울제)에 노출 될 경우에는 일반적으로 사용을 금하고 있다. 침 분비, 눈물흘림, 약물투여 후 전보다 심박동수가 감소하는 상대적 서맥, 흥분, 그리고 경기 등의 부작용을 일으킬 수 있어 사용에 많은 제한점이 있지만^{7,11)}, Burns 등¹²⁾은 디펜히드라민 음독 후 발생한 심한 초조와 섬망 환자에서 피조스티그민과 벤조디아제핀의 조절 효과에서 피조스티그민이 통계학적으로 의미 있게 잘 조절하는 것으로 보고 하였고, Jeffery와 Lytle-Saddler⁸⁾의 보고에서도 APCC에서 피조스티그민의 사용을 권장하기도 하였다.

본 증례에서도 간질발작 후 기면 상태에서 환자의 의식이 호전되는 과정에서 초조와 흥분 상태를 보였고, 의료진과 의사소통이 가능한 상태로 회복되는데 16시간이 소요되어, 이 환자의 경우 섬망 상태에서부터 회복 소요 시간을 단축하기 위해 피조스티그민 사용을 고려해 볼 수 있었으나, 적용하지는 못했다. 또한 디펜히드라민은 항부정맥제와 유사한 형태로 나트륨 통로를 차단하여 심장의 활동전위 단계 중 0 단계에 영향을 미쳐 탈분극을 지연시켜 심전도 상 QRS 기간을 연장시킨다¹¹⁾. 디펜히드라민의 심독성에 의한 치명적인 부작용이 적다고는 하지만 간혹 사망한

환자가 보고되기도 했다¹⁾. 치료는 혈장 내 나트륨 이온의 농도를 증가시키기 위해 1~2 mEq/kg의 중탄산나트륨의 투여가 권장되고 있지만 Dawson¹³⁾은 단순히 모든 환자에게 사용은 적절치 않다고 보고하였다. 본 증례인 경우도 심전도 변화나 심독성 소견을 보이지 않아 중탄산나트륨은 투여하지 않았다. 항히스타민 음독 후 횡문근융해증의 발생은 약물에 대한 직접적인 손상으로 생각되고 있으나⁴⁾, 디펜히드라민은 이유는 명확하지 않지만 같은 항히스타민 제제인 독시라민에 비해 횡문근융해증의 발생 보고가 많지 않다^{14,15)}. 본 증례에서도 음독량은 Lee 등⁹⁾이 보고한 독시라민 음독 후 합병증으로 횡문근융해증이 발생한 환자군의 평균 음독량 범위에 포함 되었지만, CK 등의 근효소수치의 최대 도달시간인 18~24시간에 시행한 CK 검사(18시간)에서 91 IU/L으로 정상 범위를 보였다.

본 증례의 제한점으로 환자가 퇴원 후 추적 관찰이 되지 않아 지속적인 CK 검사를 할 수 없었고, 경련의 원인을 찾기 위해 뇌파 등의 적극적인 검사를 시행하지 않았다. 그러나 저자들은 디펜히드라민 수면 유도제 음독 후 발생한 경기는 디펜히드라민이 널리 사용되고 있는 외국에서는 종종 경험 할 수 있으나 디펜히드라민 단독제제가 시판된 지 1년이 되지 않은 국내에서는 흔하지 않고, 앞으로도 드리미정[®](한국슈넬제약, 서울), 단자민정[®](고려제약, 서울), 스트민정[®](경남제약, 서울) 등이 출시 될 예정이므로 자살 등의 목적으로 과량 복용 후 응급의료센터에 내원하는 환자의 증가가 예상되어 치료에 도움이 되고자 참고문헌과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Sharma AN, Hexdall AH, Chang EK, Nelson LS, Hoffman RS. Diphenhydramine induced wide complex dysrhythmia responds to treatment with sodium bicarbonate. *Am J Emerg Med* 2003;21:212-5.
2. Available from: <http://www.druginfo.co.kr/search2/search.aspx?q=>

디펜히드라민

3. Yoon CJ, Oh JH, Goo HD, Lee HS. Clinical review of doxylamine succinate overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 1998;9:317-22.
4. Lee MJ, Oh DR, Lee WJ, Choi SM, Kim SK. Rhabdomyolysis in doxylamine succinate overdose. *J Korean Soc Emerg Med* 2000;11:127-36.
5. Park SH, Choi HS, Ko YG, Kim MC, Hong HP, Ihm CG. The relation between rhabdomyolysis and microscopic hematuria in doxylamine ingested patients. *J Korean Soc Emerg Med* 2005;24:618-25.
6. Leon G, Andrea C, Sedative Hypnotics, In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 5th ed. St. Louis; Mosby, 2002, p.2213-4.
7. Padilla RB, Pollack ML. The use of physostigmine in diphenhydramine overdose. *Am J Emerg Med* 2002;20:569-70.
8. Jeffery AD, Lytle-Saddler T. Diphenhydramine overdose in 26-year-old woman. *J Emerg Nurs* 2008;34:543-4.
9. Pragst F, Herre S, Bakdash A. Poisonings with diphenhydramine-a survey of 68 clinical and 55 death cases. *Forensic Sci Int* 2006;161:189-97.
10. Yonemitsu K, Koreeda A, Kohmatsu H, Ohtsu Y, Mimasaka S, Tsunenari S. Two cases of diphenhydramine related suicide. *Chudoku Kenkyu* 2007;20:137-40.
11. Kathleen AD, Anticholinergics, In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 5th ed. St. Louis; Mosby, 2002, p.2084-6.
12. Burns JB, Linden CH, Gravdins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* 2000;35:374-81.
13. Dawson A. Diphenhydramine-associated wide complex dysrhythmia. *Am J Emerg Med* 2004;22:496.
14. Emadian SM, Caravati EM, Herr RD. Rhabdomyolysis: A rare adverse effect of diphenhydramine overdose. *Am J Emerg Med* 1996;14:574-6.
15. Ramachandran K, Sirop P. Rare complications of diphenhydramine toxicity. *Conn Med* 2008;72:79-82.