

증례

덱스트로메토판과 클로르페니라민 과용으로 인한 세로토닌 증후군 2례

인하대학교 의과대학 응급의학교실

정광율 · 윤성현 · 정현민 · 김지혜 · 한승백 · 김준식 · 백진휘

Serotonin Syndrome After an Overdose of Dextromethorphan and Chlorpheniramine: Two Case Reports.

Kwang Yul Jung, M.D., Sung Hyun Yun, M.D., Hyun Min Jung, M.D., Ji Hye Kim, M.D.,
Seung Baik Han, M.D., Jun Sig Kim, M.D., Jin Hui Paik, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Dextromethorphan and chlorpheniramine are common ingredients of over-the-counter (OTC) cough pills. They are known to be safe when used alone, however, combination with other serotonergic drugs or use of an overdose can cause serotonergic toxicity.

We report on a 43-year-old male and a 57-year-old female who ingested an overdose of antitussive drugs containing dextromethorphan and chlorpheniramine. They commonly presented with altered mentality and hyperreflexia on both upper and lower extremities. After conservative therapies, they were discharged with alert mentality.

These cases are meaningful in that there are few cases of serotonin syndrome with an overdose of a combination of dextromethorphan and chlorpheniramine. Careful use with medication counseling for OTC cough pills is needed in order to prevent overdose of these ingredients.

Key Words: Dextromethorphan, Chlorpheniramine, Serotonin syndrome

서론

감기약은 약국에서 흔하게 구할 수 있는 일반의약품으로 다양한 성분으로 제조 판매되고 있다. 이 중 덱스트로메토판(dextromethorphan)과 클로르페니라민(chlorpheniramine)은 흔히 사용되는 종합감기약의 성분으로 처방 없이 쉽게 구할 수 있으며, 과량 복용 시 세로토닌 독성과 같은 심각한 증상을 유발할 수 있어 이미 국내외에서 과량 복용 후 발생한 세로토닌 독성에 대한 증례들이 보고된 바 있다¹⁾.

본 증례는 덱스트로메토판과 클로르페니라민의 과량 복용에 의해 유발된 세로토닌 증후군으로, 두 성분이 각각 단독으로는 세로토닌 독성을 유발하기는 힘드나 복합으로 과량 복용 시에 세로토닌 독성을 일으킬 수 있다는 것을 보여준다.

증례

1. 증례 1

43세 남자 환자가 내원 8시간 전 감기약 기가에이(덱스트로메토판 15 mg, 클로르페니라민 2 mg 포함) 30알 복용 후 발생한 전신 위약과 근육통을 주소로 응급실 내원하였다. 과거력으로 3년 전부터 스트레스 받을 때마다 기가에이 수십 알을 습관적으로 복용해 약물 의존으로 정신과에서 입원 치료 받은 적이 있었으며, 내원 일주일 전부터

투고일: 2013년 5월 23일 게재승인일: 2013년 6월 7일

책임저자: 백진휘
인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 032) 890-2310, Fax: 032) 890-2314
E-mail: riven2ne@naver.com

심한 스트레스로 매일 기가에이 20알 이상 복용하며 다소 감정조절 되지 않는 모습을 보였다고 한다. 환자는 전신위약, 근육통, 어지러움, 초조함을 호소하였고, 의식은 혼미한 상태로 쉽게 흥분하였으며 활력 징후는 혈압 156/88 mmHg, 맥박 분당 90회, 호흡수 분당 20회 체온 37.3도였다. 신체검사상에서 호흡은 정상이었으며, 피부는 따뜻하고 발한이 있었으며, 장음은 정상으로 청진되었다. 전신 근육의 과다긴장 상태로 몸이 뻣뻣하다고 하였으며 손발을 불수의적으로 떨었다. 신경학적 검사상 심부건반사 시 심한 반사항진을 양쪽 상하지에서 보였다. 동맥혈 가스 검사 결과 일반 대기에서 pH 7.47, pCO₂ 30 mmHg, pO₂ 103 mmHg, HCO₃ 21.5 mmHg, SaO₂ 99%였으며, 심전도는 정상, 일반 혈액 검사에서 백혈구 14490/μl(67.6%), 혈색소 15.4 g/dl, 혈소판 387000/μl, 일반화학검사상에서 혈당 122 mg/dl, 혈액요소질소(blood urea nitrate) 11.8 mg/dl, 크레아티닌 1.09 mg/dl, AST 35 IU/L, ALT 17 IU/L 전해질 검사에서 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 4 mEq/L, 클로라이드 111 mEq/L, 크레아티닌 포스포카이네이스(creatinine phosphokinase) 503이었다. 즉시 비위관 삽관 후 세척 시행하였고 활성탄 투여 후 중환자실로 입원했다. 입원 후에도 지속적인 전신의 뻣뻣함과 근육강직을 호소하였고 2병일째 소변이 감소하였으나 수액치료 지속하여 CPK나 크레아티닌 증가되지 않았다. 환자는 3병일에 의식명료하고 신경학적 이상(뻣뻣함, 과다긴장, 떨림, 반사항진)이 호전되었으며 5병일째 특이 합병증 없이 퇴원하였다.

1. 증례 2

4년 전부터 만성기침으로 코데인과 코프시럽을 처방 받아 증상 심할 시 간헐적으로 복용하던 57세 여자 환자가 기침이 심해져서 내원 6일 전부터 하루에 코프시럽 500 ml, 4일 전부터 코데인을 하루 5정을 복용하고 발생한 흥분과 혼돈

된 의식을 주소로 입원하였다. 환자는 정신과 과거력이 없었으나, 지남력이 떨어지면서 피해사고를 보이고 환청, 환각을 호소하였으며 정동불안 및 초조함을 호소하였다. 의식은 혼미한 상태로 쉽게 흥분하였으며 활력 징후는 혈압 174/100 mmHg, 맥박 분당 128회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.8도였다. 신체검사상에서 호흡은 정상이었으며, 피부는 따뜻하고 발한이 있었고, 장음은 정상으로 청진되었다. 전신 근육이 과다긴장 상태로 적절한 통제가 이루어지지 않았고, 신경학적 검사상 심부건반사 시 양쪽 상하지에서 반사항진을 보였다. 일반 혈액 검사에서 백혈구 7730/μl(57.4%), 혈색소 12.6 g/dl, 혈소판 397000/μl, 일반화학 검사에서 혈당 133 mg/dL, 혈액요소질소 23.3 mg/dL, creatinine 0.84 mg/dl, AST 48 IU/L, ALT 79 IU/L, 전해질 검사에서 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 클로라이드 105 mEq/L, 크레아티닌 포스포카이네이스 407이었다. 환자는 입원 후 환시 환청 망상 등의 증상과 함께 종아리 근육통을 호소하였고 항불안제 및 수액치료 후, 증상 호전되어 특이합병증 없이 10병일째 퇴원하였다.

고 찰

텍스트로메토판은 3-methoxy-N-methylmorphinan의 d-이성체이며(Fig. 1), 코데인의 합성유사체이다²⁾. 기침, 감기에 처방되는 여러 일반의약품에서 흔히 사용되는 진해제로 다른 약제와 혼합되어 자주 사용된다. 하지만 200~600 mg 이상 고용량 투여 시 텍스트로메토판의 대사체가 NMDA 수용체에 길항작용을 하여 세로토닌 항진증상을 유발하는데 이로 인해 중독 및 환각 해리 증상을 일으켜 심계항진, 발한, 보행장애 등의 증상을 일으킨다^{1,3)}. 텍스트로메토판은 paroxetine이나 escitalopram 등의 강한 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)와 비교해 중등도의 세로토닌 재흡수 억제 작용을 한다⁴⁾.

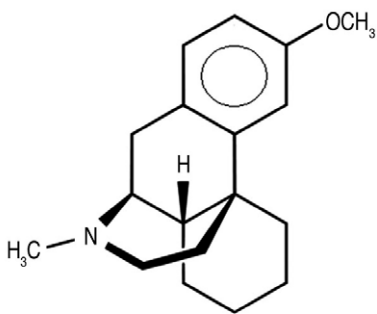


Fig. 1. The structural formula of detromethorphan is d-isomer of 3-methoxy-N-methylmorphinan.

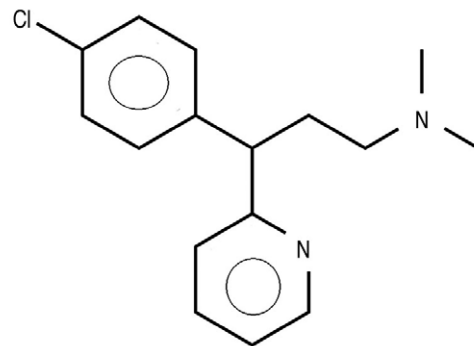


Fig. 2. The structural formula of chlorpeniramine is alkyl-amine type.

클로르페니라민은 1950년대에 처음 미국에서 시판된 성분으로 chlorpheniramine maleate라는 성분의 1세대 알킬아민 형태(alkylamine-type)의 항히스타민제로 콧물과 두드러기 등의 알레르기 증상 조절 약에 흔히 포함된다(Fig. 2). 디펜히드라민보다는 진정 효과가 약하지만 가장 강한 항히스타민제 중 하나이다. 클로르페니라민이 처음 시판되었을 때 이 약의 세로토닌 재흡수 억제 작용이 보고되었으며 이 약을 화학적으로 약간 변형한 SSRI가 70년대에 시판되었다가 심각한 부작용으로 폐기된 바 있다. 클로르페니라민 역시 동물연구에서 이미 세로토닌 재흡수를 억제하는 작용을 한다는 사실이 알려져 있으나 단독 사용으로 세로토닌 독성이 유발된 예는 보고된 없다⁵⁾.

세로토닌 증후군은 주로 세로토닌을 항진시키거나, 세로토닌의 재흡수를 억제하는 약이 원인이 되어 발생하며 드물게는 치명적일 수 있다. 특히 SSRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), monoamine oxidase 억제약물, 덱스트로메토판 같은 약물을 복합적으로 사용하여 세로토닌 재흡수가 억제됨으로써 수용체가 항진되었을 때 유발될 수 있다⁶⁾. 세로토닌 수용체는 단일수용체가 아니며 다양한 이형을 가진다⁷⁾. 세로토닌 수용체는 중추신경계에서 감정행동이나 섭식, 체온조절, 두통, 구역, 성적행동과 운동긴장을 담당하는 중뇌에서 연수에 이르는 뇌간에 대부분 위치하고 있으며 이 중 특히 솔기핵(Raphe nucleus)에서 주로 발견된다⁸⁾. 말초에서는 혈관긴장과 소화기 운동성을 항진하는 역할을 한다⁹⁾. 이러한 독성증상은 약물을 복합적으로 복용한 후 수시간 내에 발현되는데, 2003년 Dunkley⁴⁾ 등은 이전에 비해 민감도와 특이도가 높은 진단기준을 제시하였다. 이는 1. 자발 클로누스(spontaneous clonus)가 있을 때, 2. 유발 클로누스(inducible clonus) 그리고 초조감(agitation) 혹은 식은땀(diaphoresis)가 있을 때, 3. 안구 클로누스(ocular clonus) 그리고 초조감과 식은땀이 있을 때, 4. 떨림(tremor) 그리고 반사항진(hyperreflexia)이 있을 때, 5. 과다긴장(hypertonic), 38도 이상의 발열이 있으면서 유발 클로누스나 안구 클로누스가 있을 때 등의 5가지 기준 중 지난 5주간 세로토닌 항진성 약을 복용한 환자에서 1개 이상이 발생한 경우 세로토닌 증후군으로 진단 할 수 있다. 두 증례 모두 장기간 세로토닌 항진성 약물 복용한 과거력이 있었으며, 증상기준에서 위의 항목 중 4를 만족해 세로토닌 증후군에 해당하였다.

세로토닌 증후군의 치료는 원인이 되는 약물을 끊고, 대증적인 요법만으로 대부분 24시간 이내에 좋아진다. 증상이 의심될 경우, 즉시 약을 끊으며 정맥을 확보하고, 활력 징후를 교정해주는 것이 치료의 중심이 된다⁴⁾. 초조감이

심한 환자의 경우 벤조디아제핀을 사용하여 안정시키고, 치료적 억제가 필요한 경우에는 횡문근 용해 등을 막기 위해 반드시 진정유도를 해야 한다. 41.1도 이상의 고열을 동반한 증상이 심한 경우에는 신경근차단제와 함께 기도삽관을 고려해야 한다⁴⁾.

이전에 보고된 증례 가운데 덱스트로메토판이나 클로르페니라민 단독으로 세로토닌 독성을 나타냈던 예는 없었으나 두 가지를 복합적으로 복용 후 나타났던 세로토닌 증후군에 대한 증례가 2010년 Monte¹⁾ 등에 의해 보고된 바 있으며, SSRI를 복용하던 환자가 덱스트로메토판과 클로르페니라민 성분의 약을 추가로 복용 후 발생한 세로토닌 증후군의 증례가 2008년 미국에서 보고된 바 있다⁹⁾. 본 증례는 덱스트로메토판과 클로르페니라민을 복합적으로 갑작스럽게 증량함으로써 나타난 세로토닌 증후군을 보여주는 사례로, 이러한 성분들이 일반의약품으로 지정되어 있는 것을 고려할 때 많은 사례가 원인이 확인되지 않은 상태에서 보존적 치료만으로 좋아져 놓치는 경우가 많을 것으로 예상된다. 따라서 과거력이 없는 환자에서 갑작스러운 세로토닌 독성 증상으로 응급실에 내원할 경우 면밀한 문진을 통해 먼저 약물에 의한 것인지가 고려되어야 할 것이다. 또한 본 증례들과 같은 일반의약품 오남용 사례가 발생하지 않게 하기 위해 일반의약품 판매 시에도 복약지도가 반드시 이루어져야 한다.

참고문헌

1. Monte AA, Chuang R, Bodmer M. Dextromethorphan, chlorphenamine and serotonin toxicity: case report and systematic literature review. *British J of Clinical Pharmacology* 2010;70:794-8.
2. Schneider SM, Michelson EA, Boucek CD, Ilkhanipour K. Dextromethorphan poisoning reversed by naloxone. *The American Journal of Emergency Medicine*. 1991;9:237-8
3. Boyer EW. Dextromethorphan abuse. *Pediatric Emergency Care* 2004;20:858-63.
4. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
5. Carlsson A, Lindqvist M. Central and peripheral monoaminergic membrane-pump blockade by some addictive analgesics and antihistamines. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1969;21:460-4.
6. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96:635-42.
7. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR,

- Mylecharane EJ et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacological Review* 1994;46:157-203.
8. Saper CB. Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000:896.
 9. Schwartz AR, Pizon AF, Brooks DE. Dextromethorphan-induced serotonin syndrome. *Clinical Toxicology (Phila)* 2008;46:771-3.