

<증례보고>

두 마리 개에서의 flurbiprofen 중독 2례

이예현 · 남의화 · 박설희 · 송치윤 · 이용욱 · 이종명 · 박정훈 · 황철용*

서울대학교 수의과대학

(접수: 2013년 3월 5일, 수정: 2013년 4월 29일, 게재승인: 2013년 6월 17일)

Flurbiprofen toxicity in 2 dogs

Ye-hyun Lee, Eui-Hwa Nam, Seol-Hee Park, Chi-Youn Song, Yong-Uk Lee, Jong-Myung Lee,
Jung-Hoon Park, Cheol-Yong Hwang*

College of Veterinary Medicine and Research Institute for Veterinary Science, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea
(Received: March 5, 2013; Revised: April 29, 2013; Accepted: June 17, 2013)

Abstract : Two dogs were presented with melena, vomiting and depression after accidental swallowing of candy form of Strepsils (flurbiprofen), which is one of non-steroidal anti-inflammatory drugs used in human medicine for controlling a sore throat. These dogs had common signs of anemia induced by gastrointestinal ulceration and hemorrhage with azotemia and leukocytosis. The dogs were treated with blood transfusion, fluid therapy, proton-pump inhibitor, antiemetics, mucus protectant and antibiotic. Although most of clinical signs of two dogs were resolved, azotemic problem with evidence of renal injury have remained.

Keywords : dogs, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Strepsils (flurbiprofen), toxicity

개와 고양이에서 인의용 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)를 사교로 섭취하여 발생하는 중독은 흔하게 발생하며, 대표적인 종류로는 ibuprofen, aspirin, naproxen 등이 보고되어 있다 [8]. NSAIDs는 cyclooxygenase 효소를 억제하여 프로스타글란딘의 생성을 감소시켜 항염증, 진통, 해열 효과를 나타내는 약물 그룹으로 인의와 수의에서 흔히 사용된다. NSAIDs는 사용빈도가 많은 약물이지만 장기간 또는 과량 복용할 경우 부작용이 나타날 수 있어 주의가 필요하다. NSAIDs의 부작용으로는 위장관 부작용, 신장 기능 저하, 간 독성, 알레르기성 피부 반응 등이 있다 [11]. 이 중 위장관과 신장에서 발생하는 부작용이 가장 흔하고 중요한 부작용으로 알려져 있다 [5].

플루르비프로펜(flurbiprofen)은 프로피온산 유도체 계열의 NSAIDs로서 인의에서는 류마티스성 관절염과 같은 염증성 질환의 치료를 위한 경구제제와 수술 중 축동방지와 포도막염 등의 치료를 위한 점안제제로 사용되고 있다 [1]. 최근에 국내에 소개된 제품인 스트렙실은 플루르비프로펜을 함유한 경구제제의 일종인 사탕 형태의 트로키(troche) 제제로, 인후 두염의 증상 완화 효과가 있다 [2, 6, 13]. 수의에서는 만성 파괴성 치주질환에 플루르비프로펜을 경구 투약하였을 때 뼈 흡수가 억제되었다는 연구 보고를 제외하면 개에서 본 제

를 치료 목적으로 경구 적용한 사례는 드물며, 점안제제만을 인의에서와 같은 목적으로 사용하고 있다 [7].

본 증례에서는 보호자의 인식 부족으로 수의에서 허가되어 있지 않은 인의용 NSAIDs인 스트렙실을 투여한 두 마리 개에서의 플루르비프로펜 중독과 이에 대한 치료 및 임상 경과를 보고하고자 한다.

첫 번째는 2012년 3월에 발생한 증례로, 체중 3.5 kg의 15세 중성화 수컷 몰티즈가 내원 1일 전 보호자가 복용하는 스트렙실 2/3알(1.67 mg/kg)을 섭취한 후, 혈구토, 흑색변, 식욕부진의 증상을 보여 서울대학교 동물병원에 내원하였다. 본 환자는 기관 허탈증, 이첨관폐쇄부전증 및 삼첨관폐쇄부전증에 대하여 furosemide (후릭스, 일양약품, 한국), benazepril (시바센, 한국노바티스, 한국), pimobendan(베트메딘, 베링거인겔하임동물약품, 한국)을 복용하며 본원에서 치료를 받고 있는 상태였다.

신체검사서 체온, 심박동수, 호흡수는 정상이었으나 5% 정도의 미약한 탈수 상태가 확인되었다. 전혈구검사와 말초 혈액 도말 검사에서는 적혈구의 대소부동증과 다염성 등의 재생성이 확인되지 않는 빈혈과 호중구의 독성변화가 동반된 백혈구 증가증이 나타났다. 혈청화학검사에서는 저나트륨혈증, 저염소혈증의 전해질 불균형과 질소혈증이 확인되었다

*Corresponding author

Tel: +82-2-880-1281, Fax: +82-2-880-1281

E-mail: cyhwang@snu.ac.kr

Table 1. Hematological values and serum biochemical profiles in 2 dogs

Parameter	Case 1	Case 2	Reference range
WBC (10^3 /dL)	22.04	31.41	6.0~17.0
RBC (10^6 /dL)	3.87	2.05	5.5~8.5
HCT (%)	26.40	13.50	35.0~55.0
Platelets (10^4 / μ L)	40.50	6.80	12.0~60.0
BUN (mg/dL)	106.80	106.90	9.2~29.2
Creatinine (mg/dL)	2.00	1.60	0.4~1.4
Calcium (mg/dL)	9.90	7.90	9.3~12.1
Phosphorus (mg/dL)	7.00	7.10	1.9~5.0
T.protein (g/dL)	4.60	3.10	5.0~7.2
Albumin (g/dL)	2.90	1.70	2.6~4.0
Sodium (mEq/L)	138.00	132.00	141.0~152.0
Potassium (mEq/L)	4.50	2.80	3.8~5.0
Chloride (mEq/L)	100.00	84.00	102.0~117.0

WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, HCT: hematocrit, BUN: blood urea nitrogen.

(Table 1). 이러한 검사 결과와 스트렙실을 섭취한 병력을 바탕으로 하여 플루르비프로펜의 급성 중독으로 잠정 진단 하였다.

질소혈증과 전해질 불균형의 교정을 위해 수액요법을 실시하였고, 보존적인 치료로 위장관 보호제인 omeprazole(오메큐, 일동제약, 한국)을 1 mg/kg으로 1일 1회 정맥 주사하였다. 항구토제로 maropitant citrate(세레니아, 한국화이자 동물약품, 한국)를 1 mg/kg로 1일 1회 피하 주사하였고 항생제로 metronidazole(메트리날, 대한약품공업주식회사, 한국)을 15 mg/kg로 1일 2회 정맥주사 하였다. 내원 1일 후 구토 증상은 개선되었으나 흑색변이 지속적으로 관찰되어 sucralfate(아루사루민, 중외제약, 한국)를 0.5 g/dose로 1일 4회 경구 투약하였다. 또한 호중구의 독성 변화가 동반된 백혈구 증가증이 악화되는 경향을 보이며, 위장관 세균총의 전위(bacterial translocation)가 의심되어 추가적으로 항생제 enrofloxacin(바이트릴, 바이엘코리아, 한국)을 10 mg/kg로 1일 1회 정맥 주사하였다. 내원 2일 후 hematocrit(HCT) 17.8%, red blood cell(RBC) 2.64×10^6 /dL로 빈혈이 심화되어 1차 수혈(15 mL/kg)을 실시하였으나, 수혈 후 HCT는 19.0%로 여전히 심한 빈혈 상태였다. 이후에도 흑색변 증상이 지속되면서 내원 4일째에 HCT 16.0%, RBC 2.40×10^6 /dL로 빈혈이 악화되어 2차 수혈을 실시하였다. 수혈 후 HCT는 24.1%로 확인되었으며, 이후 위장관 증상이 개선되고 말초 혈액 도말 검사상에서 재생성이 확인되면서 빈혈 수치는 점차 상승하는 추세를 나타내었다. 질소혈증은 기저질환인 심질환으로 인해 수액 주입속도에 제한이 있어 개선 정도가 느린 편이었다. 내원 7일째에 임상증상 및 빈혈 수치의 개선을 보여 퇴원조치 하였다. 퇴원 후 정기적으로 내원하여 질소혈증에 대해 모니터링을 실시하였다(Fig. 1). 질소혈증은 일시적인 개선을 보이기도 하였으나 전반적으로는 지속적인 심화 양상을 보였으며, 플루르비프로펜 중독 9개월 만에 심각한 질소혈증과 함께 급격한 식욕부진, 구토 등의 임상증상

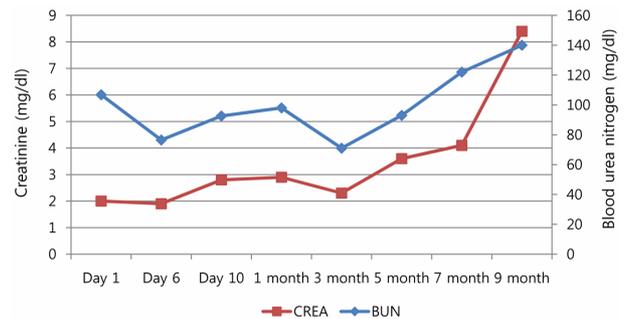


Fig. 1. Change in blood urea nitrogen and creatinine values over time in case 1.

을 보이며 결국 사망하였다.

두 번째는 2012년 8월 발생한 증례로, 체중 3.9 kg의 10세 중성화 수컷 미니어처 펜서가 내원 5일 전 보호자가 복용하는 스트렙실 6알(13.5 mg/kg)을 섭취한 후, 구토, 흑색변, 몸 떨림, 식욕부진의 증상을 보여 서울대학교 동물병원에 내원하였다. 본 환자는 기관 허탈증에 대하여 salbutamol 분무제제(벤토린 에보할러, 글락소스미스클라인, 한국)를 적용하며 본원에서 관리를 받고 있는 상태였다.

신체검사에서 체온, 심박동수, 호흡수는 정상이었으나, 침울한 의식상태를 나타내었으며, 8% 정도의 탈수 상태가 확인되었다. 또한 신경계 검사에서 양측 후지의 고유감각의 감소와 흉요추 부위 압박 시 주저 앉는 증상이 확인되었다. 전혈구검사와 말초 혈액 도말 검사에서는 재생성이 확인되지 않는 빈혈과 호중구의 독성변화가 동반된 백혈구 증가증이 확인되었다. 혈청화학검사에서는 지나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증의 전해질 불균형, 질소혈증, 저단백혈증과 저알부민혈증이 나타났다(Table 1). 이러한 검사 결과와 스트렙실을 섭취한 병력을 토대로 본 증례의 경우도 플루르비프로펜 중독으로 잠정 진단을 내리고, 첫 번째 증례와 마찬가지로 이에 대한 대증 처치를 실시하였다.

질소혈증과 전해질 불균형의 교정을 위해 수액요법을 실시하였고, 보존적인 처치로 위장관 보호제인 omeprazole을 1 mg/kg으로 1일 1회 정맥주사 하였고, 항구토제로 maropitant citrate를 1 mg/kg로 1일 1회 피하주사 하였다. 항생제로 metronidazole 15 mg/kg로 1일 2회 정맥 주사하였고, enrofloxacin을 10 mg/kg로 1일 1회 정맥 주사하였다.

내원 당일 확인된 HCT 13.5%, RBC $2.05 \times 10^6/\text{dL}$ 의 심각한 빈혈에 대해서 1차 수혈(22 ml/kg)을 실시하였으며, 수혈 후 HCT는 23.6%로 상승하였다. 내원 2일째에는 구토와 식욕부진 증상은 호전되었으며 고유감각의 감소와 주저 앓는 신경증상도 개선되었다. 내원 3일째에 질소혈증은 개선되어 혈액검사 결과 정상수치를 보였다. 그러나 흑색변 증상이 지속되어 sucralfate를 0.5 g/dose로 1일 4회 경구 투약을 실시하였고, 내원 4일째에 HCT 19.8%, RBC $2.74 \times 10^6/\text{dL}$ 로 빈혈이 심화 되어 2차 수혈(22 mL/kg)을 실시하였다. 지속적인 위장관계 혈액 소실이 고려되었으므로 첫 번째 수혈 시와 동일한 양을 수혈하였다. 첫 번째 수혈 시보다 높게 나타난 수혈 후 HCT(35.7%)는 임상증상 개선 및 적혈구 재생성의 발현이 비슷한 시기에 동반되었기 때문으로 생각된다. 이후 흑색변을 포함한 대부분의 임상증상이 호전되었고 빈혈수치도 정상범위로 유지되어 내원 6일째에 퇴원조치 하였다. 퇴원 후 정기적으로 내원하여 임상증상 및 혈액학적 변화를 모니터링 하였다. 내원 6주째에, 질소혈증이 다시 확인되었으며 요분석 결과 비중은 1.01로 등장뇨였고 요침사에서는 과립원주가 검출되었다. 또한 복부 초음파 검사에서 신장의 크기 및 모양은 정상이었으나, 양측 신피질의 에코가 경도로 상승되어 있는 것이 관찰되었다. 이에 대하여 질소혈증에 대한 식이관리(Renal, Royal canine) 등의 보조적인 치료를 실시하면서 신장 수치의 변화를 모니터링 하였다(Fig. 2). 현재 본 환자는 경도의 질소혈증이 있으나 그 정도가 심하지 않은 상태로 잘 유지되고 있다.

개와 고양이에서 인의용 NSAIDs를 사고로 섭취하여 발생하는 중독은 흔하게 발생한다. NSAIDs 중독에 의하여 발생할 수 있는 부작용은 위장관, 신장, 간, 심혈관계, 피부 등에서 나타나며, 이 중 위장관(64%)과 신장에 대한 부작용(21%)이 가장 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다 [3, 11]. 가장 흔하게 발생하는 위장관에 대한 부작용은 주로 두 가지 원인에 의하여 발생한다. 첫째는 NSAIDs가 위점막을 직접 자극하는 것이고, 두 번째는 위장관의 점막 보호에 관여하는 프로스타글란딘을 억제하는 것으로, 후자가 더욱 크게 위장관의 부작용에 기여한다 [10, 12]. 프로스타글란딘의 억제로 인해 상피세포의 점액 생성과 중탄산염의 분비가 감소되고, 점막의 혈류 흐름이 감소하며, 손상에 대한 점막의 저항성이 감소된다. 저항성이 감소된 점막은 위산, 펩신, 담즙산과 NSAIDs로 인해 더 심한 직접적인 손상을 받게 된다 [15]. 이로 인해 위궤양, 위출혈이 유발될 수 있으며, 구토, 혈구토, 식욕부진, 설사, 혈변, 흑변 등의 증상이 나타날 수 있다. 심한 경우에는 위천공, 복막염, 빈혈이 유발되며 사망할 수도 있다 [4, 9]. 다음으로 흔한 신장에 대한 부작용은

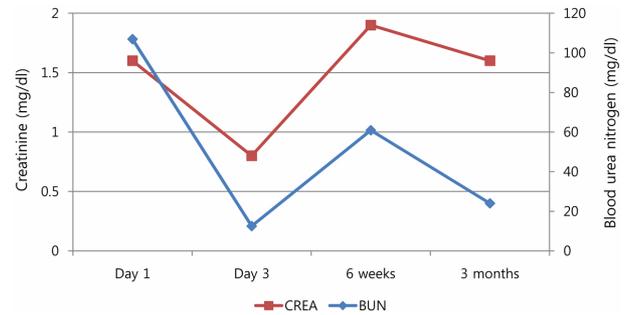


Fig. 2. Change in blood urea nitrogen and creatinine values over time in case 2.

NSAIDs가 혈관 저항성을 감소시키고 신장 혈관상(vascular bed)을 확장시키며, 신장 관류를 유지하는데 기여하는 프로스타글란딘의 합성을 저하시켜서 발생한다. 이에 따라 신장 관류와 신피질의 혈류 재분포가 감소하게 된다 [14]. 그 결과, 나트륨과 수분이 저류되어 부종이 발생하고 고칼륨혈증, 고혈압이 발생할 수 있으며 심한 경우 급성 신부전, 급성 간질성 신염이 동반되는 신 증후군 또는 신장 유두 괴사가 발생할 수 있다 [5].

본 2마리의 증례 모두에서 플루르비프로펜 중독으로 인해 구토와 흑색변 등의 위장관계 부작용이 나타났으며, 또한 지속적인 위장관 출혈로 인해 빈혈도 발생하였다. 이에 대하여 대증적 치료를 실시하였으며, 치료 1주일 이내에 대부분의 임상 증상과 혈액학적 이상 수치의 개선을 확인하였다. 그러나 첫 번째 증례의 환자는 질소혈증의 개선이 느리고, 경미한 개선 이후에 점차 악화되는 양상을 보였으며, 두 번째 증례의 환자는 빠르게 질소혈증이 개선된 이후에 재차 질소혈증이 확인되면서 NSAIDs에 의한 신독성 가능성이 고려되었다. 첫 번째 증례의 경우, 플루르비프로펜 중독이 발생하기 전에도 경도의 질소혈증(blood urea nitrogen 33.0 mg/dL, creatinine 1.7 mg/dL)을 보이고 있는 상태였다. 환자의 사정으로 인해 요검사나 복부 영상 검사는 실시하지 못하였지만, 기존에 신기능 저하상태에 있었던 것으로 추정된다. 또한 본 환자는 기저질환인 심장질환에 대해 이노제와 심장약을 복용하고 있었으며, 이로 인해 NSAIDs에 의한 신장에 미치는 부작용이 더욱 심하게 나타난 것으로 생각된다. 즉, NSAIDs가 신장에 미치는 부작용이 환자가 ACE억제제나 이노제를 함께 복용하여 더욱 심하게 나타난 것이다. 이것은 NSAIDs의 프로스타글란딘에 의한 수입성 사구체 세동맥의 혈관긴장도 조절의 억제, ACE억제제의 안지오텐신에 의한 수출성 사구체 세동맥의 혈관긴장도 조절의 억제, 이노제에 의한 신혈류량이 감소 등을 포함한 몇 가지 기전에 의한 것으로 이를 삼중 장애(triple whammy)라고 말한다 [10]. 삼중 장애로 인해 첫 번째 증례의 환자가 두 번째 증례의 환자보다 상대적으로 적은 플루르비프로펜을 섭취했음에도 NSAIDs에 의한 신독성이 더욱 심하게 나타났으며 결국 환자의 사망을 유발한 것으로 생각된다. 두 번째 증례의 경우에는 플루르비프로펜 중독이 발생하기 전에 신장질환의 증거가 없었으나,

중독 이후에 나타난 질소혈증과 요검사 및 복부 영상검사를 통해 신장질환을 반영하는 결과를 확인할 수 있었다. 이는 플루르비프로펜 중독 이후 신장 질환을 유발할 수 있는 원인이 확인되지 않은 점을 고려했을 때, NSAIDs의 과다복용에 의해 발생한 신장 손상이 대증 처치로 일시적인 개선을 보였으나 결국 만성 신질환으로 진행된 것으로 생각된다.

영국의 제약회사인 옥시레킷벤키저(Oxy Reckitt Benckiser)에서 만든 스트랩실은 NSAIDs인 플루르비프로펜을 함유하고 있는 사탕 형태의 트로키 제제로, 2011년부터 국내에서 over-the-counter 방식으로 판매되고 있는 제품이다. 본 제제는 목에 국소적으로 직접 작용하여 빠른 소염, 진통 효과를 나타내며 인후두염의 치료제로서 소비자에게 각광받고 있다.

본 증례는 인의용 NSAIDs인 스트랩실 제품이 국내에 출시된 지 얼마 되지 않아 이에 대한 정보가 부족하고, 사탕 형태의 제제이기 때문에 보호자가 약물이라고 인식하지 못하며, 개에서 기호성이 좋은 점 등의 요인으로 인해 발생한 사고이다. 이처럼 개와 고양이에서 인의용 NSAIDs 중독이 발생하는 경우, 섭취한 양이 소량이라도 상대적으로 개체의 체중이 적기 때문에 과량 복용될 가능성이 높으며, 이로 인해 NSAIDs 중독에 의한 부작용은 치명적일 수 있다.

두 증례에서는 플루르비프로펜 중독으로 인한 위장관 및 신장에 미치는 영향을 확인하고, 이에 대한 대증 처치를 실시하였다. 대부분의 임상 증상은 단기간의 대증 처치로 개선되었으나 두 환자 모두에서 신장기능 저하로 인한 질소혈증이 지속적으로 나타나 장기간의 치료가 필요함을 확인하였다.

특히 본 증례에서처럼 환자의 병력이나 고령의 나이 등과 같은 위험 요소가 있을 경우에는 그 위험성이 더 증가하게 된다는 것을 보호자와 수의사 모두가 인지하여 사고를 미연에 방지하고, 사고가 발생한 경우에는 즉각적인 대증 처치를 실시할 것을 추천한다.

References

1. **Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS.** Flurbiprofen: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases. *Drugs* 1979, **18**, 417-438.
2. **Capell HA, Konetschnik B, Glass RC.** Anti-inflammatory analgesic drug responders and non-responders: a clinico-pharmacological study of flurbiprofen. *Br J Clin Pharmacol* 1977, **4**, 623-624.
3. **Carmichael S.** Clinical use of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs); The current position. *EJCAP* 2011, **21**, 171-177.
4. **Enberg TB, Braun LD, Kuzma AB.** Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *J Vet Emerg Crit Car* 2006, **16**, 34-43.
5. **Harirforoosh S, Jamali F.** Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009, **8**, 669-681.
6. **Heasman PA, Benn DK, Kelly PJ, Seymour RA, Aitken D.** The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993, **20**, 457-464.
7. **Jeffcoat MK, Williams RC, Wechter WJ, Johnson HG, Kaplan ML, Gandrup JS, Goldhaber P.** Flurbiprofen treatment of periodontal disease in beagles. *J Periodontol Res* 1986, **21**, 624-633.
8. **Khan SA, McLean MK.** Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2012, **42**, 289-306.
9. **KuKanich B, Bidgood T, Knesl O.** Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012, **39**, 69-90.
10. **Loboz KK, Shenfield GM.** Drug combinations and impaired renal function - the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharmacol* 2004, **59**, 239-243.
11. **Rainsford KD.** Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999, **107**, 27-35S.
12. **Wallace JL.** Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001, **15**, 691-703.
13. **Watson N, Nimmo WS, Christian J, Charlesworth A, Speight J, Miller K.** Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2000, **54**, 490-496.
14. **Whelton, A.** Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999, **106**, 13-24S.
15. **Whittle BJ.** Mechanisms underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile-salts, and the actions of prostaglandins. *Br J Pharmacol* 1977, **60**, 455-460.