

원 저

급성 진정제 중독 추정 환자에서 플루마제닐의 투여: 위험도/이익 재평가

아주대학교병원 응급의학과¹, 플로리다 의과대학 마취과²

허재홍¹ · 최상천¹ · 임용균¹ · 샘슨램포탕² · 박은정¹

Flumazenil administration in suspected patients with acute hypnotics and sedatives poisoning: risk-benefit re-evaluation

Jae Hong Huh, M.D.¹, Sang Chun Choi, M.D.¹, Yong Gyun Lim, M.D.¹,
Samsun Lampotang, Ph.D.², Eung Jung Park, M.D.¹

Department of Emergency Medicine, Ajou University School of Medicine, Gyeonggido, Korea¹,

Department of Anesthesiology, College of Medicine, University of Florida, USA²

Purpose: The use of flumazenil administration in the emergency department is still controversial because of concerns about adverse effects. The present study was conducted to re-evaluate the risk-benefit ratio associated with flumazenil administration to patients suspected of having acute hypnotics and sedatives poisoning in the emergency department.

Methods: A retrospective chart review study was conducted for patients whose final diagnoses were "poisoning" and "benzodiazepine" or "sedatives-hypnotics" from Mar. 2006 to Feb. 2015. The basal characteristics of the patients, including past medical history, ingredients and dose of ingested drug and co-ingested drugs were investigated. For patients administered flumazenil, responsiveness and time from admission to flumazenil administration were investigated with supplement. All collected data were analyzed in aspect terms of risk/benefit.

Results: A total of 678 patients were included in our study. Benzodiazepine was the most common sedative/hypnotic drug prescribed, and the frequency of prescription continuously increased. The proportion of TCA as co-ingestion decreased from 13.1% to 3.9% in patients with acute sedative/hypnotic poisoning. Flumazenil was administered to 55 patients (8.1%), of which 29 patients (52.7%) were applied to contraindications. Fifty-three patients (96.4%) showed positive responsiveness, including partial responsiveness after flumazenil administration. No severe adverse events were identified.

Conclusion: Based on the current trends in prescription patterns for sedative/hypnotic drugs, increased use of non-TCA antidepressants, and responsiveness to administration of flumazenil, benefit seemed weighted more in this study, although the observed benefits were based on limited results. Further prospective multicenter studies will be needed to optimize benefit-risk ratio.

Key Words: Hypnotics and sedatives, Benzodiazepines, Flumazenil, Risk assessment

책임저자: 최 상 천
경기도 수원시 영통구 월드컵로 164
아주대학교병원 응급의학과
Tel: 031) 219-7754, Fax: 031) 219-7760
E-mail: avenue59@ajou.ac.kr

투고일: 2016년 9월 13일 1차 심사일: 2016년 10월 12일
게재 승인일: 2016년 10월 27일

서 론

플루마제닐은 중추신경계의 벤조디아제핀 수용체 (GABAA receptor)에 선택적, 경쟁적으로 작용하는 길항제로서 벤조디아제핀, 졸피뎀 중독에서의 진단 도구 및 해독제로써 널리 알려져 있다^{1,2)}. 그러나 빠른 작용 시간 및 호흡 보조의 필요성 감소 등 많은 장점에도 불구하고, 경

련이나 부정맥과 같은 치명적일 수 있는 부작용 발생 위험성 및 효용성의 한계로 인해 제한적인 경우에 한해 사용이 권장된다^{3,4)}. Kim 등⁵⁾에 따르면, 호흡 보조의 필요성은 줄일 수 있지만 위험 인자의 포함 가능성이 높고, 중증 부작용 발생이 높으며, 각성 반응 정도도 낮아 사용에 제한을 둘 필요가 있다고 하였다. 또한 Barnett 등⁶⁾의 전향적 위약 대조 연구에 따르면, 재원 기간 및 시술과 검사를 포함하는 치료 비용에서 양군에 차이가 없었다고 하였다.

이러한 진단 도구나 해독제로써 플루마제닐 투여에 대한 부정적인 견해 및 제한적인 권장은 치료 현장에서 중독 학 환자를 다루는 의사들이 실제 플루마제닐 투여가 필요한 급성 진정제 중독 환자에서도 투여를 주저하게 만드는 요인으로 작용할 가능성이 있다.

지금까지 보고된 플루마제닐 투여의 적절한 적응증에 관한 연구들에 대해서 논란의 여지가 많다. 절대적 금기증이 아닌 경우 플루마제닐 투여 이후 중대한 부작용이 발생하는 경우가 드물고, 중대한 부작용 발생시에도 사망률이나 재원 기간에 큰 영향을 주지 않으며, 의식에 대한 투여 반응 또한 좋다는 연구 결과들도 있어 지나친 우려로 인해 이익-위험도 평가에서 위험도가 지나치게 강조된 측면이 있을 것으로 판단된다⁷⁻⁹⁾.

또한 최근 진정/수면제 중독 환자들 다수에서 음독 약물의 출처가 약국에서 병원으로 바뀌었고, 벤조디아제핀 계열의 약제 중독이 증가한 경향을 나타내며, 플루마제닐 투여의 절대적 금기가 되는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCA)의 처방 빈도가 감소하는 점 등이 급성 진정제 중독 추정 환자에서 플루마제닐 투여 필요성이 상대적으로 증가할 것으로 보인다^{10,11)}. 이러한 최근의 사회/의료 환경적 변화를 고려할 때 급성 진정제 중독 추정 환자에 대한 플루마제닐 투여에 있어 이익-위험도 재평가가 필요하리라 생각한다.

이에 저자들은 지금까지 플루마제닐 투여에 있어 주요한 제약 요소들을 분석해보기 위해 최근 9년 동안 일개 대학병원의 급성 진정/수면제 중독 환자들의 기록과 이들 중 플루마제닐이 진단 목적이나 해독제로 사용되었던 경우를 확인하였고, 이를 통해 플루마제닐 투여에 있어 이익-위험도를 재평가하였다.

대상과 방법

본 연구는 후향적 의무기록 분석 연구로 2006년 3월부터 2015년 2월까지 9년 동안 아주대학교병원 응급의료센터를 방문하였던 환자들 중 진단 명이 1) poisoning by benzodiazepine (T42.4), 2) poisoning by antiepilep-

tic and sedative-hypnotics drugs, unspecified (T42.7), 3) mental change code (drowsiness, stupor, coma) 이었던 환자들의 의무 기록을 분석하였다. 의무 기록에서 플루마제닐에 대한 반응 여부를 확인할 수 없었던 환자들과 플루마제닐 투여 이후에 대한 기록을 확인할 수 없었던 환자들은 대상에서 제외하였다.

대상 환자들에 대한 동시 복용 약물을 포함한 중독 약물의 종류, 성분명, 복용량을 확인하였고, 진정제 구분은 크게 벤조디아제핀 계열과 비벤조디아제핀 계열로 구별하였다. 특히 여러 종류의 약물 중독인 경우 벤조디아제핀이 같이 포함된 경우인가를 확인하도록 하였으며 가능한 알 수 있는 모든 경우에 있어 복용 약물의 성분명을 확인하였다. 복용량 확인에서 복용량을 정확히 말하거나 기억하는 경우 그 양을 복용량으로 하였고, 그렇지 못한 경우 복용량 추정을 위해 한 움큼은 “20정”, 한 모금은 “20 mL”로 하였다. 또한 여러 종류의 약물 중독인 경우 확인 가능한 모든 경우에 있어 복용 약물의 성분명을 확인하였다.

플루마제닐을 투여받은 환자들에 대해서 투여 전후의 의식 상태는 각성(arousal)상태를 기준으로 명료(alert), 기면(drowsy), 혼미(stupor), 반혼수(semi-coma), 혼수(coma) 5단계로 구분하였다. 이때 ‘플루마제닐에 반응을 보인다(recovery)’는 것은 의식 상태 구분에서 1단계 이상 호전이 투약 10분 이내에 확인 된 경우로 제한하였으며, 의식 상태의 호전과 관련해서 5단계 중 호전 정도에 따라 1단계(step), 2단계(step) 등으로 점수화하였다. 예를 들어 반혼수에서 혼미로 호전된 경우 1단계(step)로, 기면으로 호전된 경우 2단계(step)로 정의하였다. 만약 초기의 의식 상태 이외에 플루마제닐 투여 후의 의식 상태에 대한 직접적인 기술을 의무 기록에서 확인할 수 없는 경우, 의식 상태를 추정할 수 있는 기록 (예: “질문에 답을 하였다.” “눈을 뜨고 말을 하였다.” “질문에 대답할 정도로 회복 되었다.”)을 바탕으로 의식 변화를 확인 하였다.

최근의 경련에 대한 벤조디아제핀 사용력 여부와 만성 벤조디아제핀 의존성 여부를 확인하기 위해 약물 처방 기록을 포함해서 의무 기록을 확인하였고, 경련 등의 과거 병력, 보호자의 진술, 가지고 온 약물 중 금기증 약물 등이 있는 경우 금기증으로 판단하였다. 이때 벤조디아제핀을 처방받아 복용했던 병력이 있고, 3개월 이상 지속 처방되었다면 의존 가능성이 있는 것으로 판단하였다¹²⁾. 플루마제닐 투여와 관련하여 발생하는 합병증의 발생을 확인하기 위해 약물 투여 이후 1시간까지의 의무 기록을 확인하였다. “플루마제닐 투여 시간”은 응급실 내원 시간부터 플루마제닐이 투여된 시간까지의 차이로 하였고, “병원내 재원기간”은 응급실 내원 시간부터 병동에서 퇴원하는 시

간까지의 차이로 하였으나, 정신과 전과 환자의 경우와 전원 환자의 경우 전과나 전원전까지 시간의 차이로 하였다.

모든 의무기록 확인은 본 연구에 참여한 두 명의 응급의학과 전공의가 시행하였고, 자료 분석을 시행한 응급의학과 전공의 간에 이의가 있는 경우 응급의학과 전문의가 의견을 조절하였다.

의무 기록 분석을 통해 얻은 자료들을 변수화하였고, SPSS 18.0 (IBM SPSS, USA)에 입력한 후 변수들에 대한 정규성 검정을 시행하였다. 연속 변수는 평균±표준편차나 사분위수범위(IQR)로 표시하였고, 명목 변수는 빈도나 백분율로 표시하였다. 통계 분석을 위해 t-검정, Mann-Whitney U 검정, 카이제곱 검정(선형 대 선형 결합)를 사용하였고, *p*값이 0.05보다 작은 경우 통계적으로 유의한 결과로 간주하였다.

결 과

연구 대상 기간 동안 급성 진정수면제 중독으로 입원하였던 환자는 총 678명이었으며, 플루마제닐이 진단 목적이나 치료 목적으로 투여되었던 환자수는 55명(8.1%)이었다. 이들에 대한 기본 특성 및 세부 내용은 Table 1, 3과 같다.

1. 이익 증가의 측면

1) 급성 진정제/수면제 중독 약물의 경향 변화

진정제/수면제 중독 환자에서 벤조디아제핀 또는 졸피뎀 중독이 포함된 경우가 364명(53.7%)으로 가장 많았고, 독시라민이 포함된 경우는 총 111명(16.4%)이었으며, 안정제/수면제 단독 약제 중독이 265명 (39%)로 다약제 중독보다 많았다(Table 1). 중독 환자에서 벤조디아제핀과 졸피뎀의 각 연도별 중독 약제 포함 비율이 매년 괄목할 만하게 증가하고 있으며, 이러한 경향성은 통계적으로 유의하였다(*p* for trend=0.04). 추가적으로 독시라민의 감소 경향 및 졸피뎀의 증가 경향 또한 두드러졌다(Fig. 1)(Table 2).

2) 급성 진정제/수면제 중독환자에서 다른 동시 중독 약물의 경향 변화

진정제/수면제 중독 환자에서 동시 중독 약물은 알코올이 317명(46.8%)로 가장 많았고, 다음으로 비삼환계항우울제가 135명(20.0%), TCA가 44명(6.5%), 베타차단제가 28명(4.1%) 순이었다. 또한 TCA의 감소와 베타차단제의 점진적인 증가를 확인할 수 있다(Table 2).

3) 급성 진정제/수면제 중독 환자에서 항우울제 처방 양상의 변화

진정제/수면제 중독 환자에서 동시 음독 약제에 항우울제가 포함되었던 환자가 135명(20.0%) 이었고, 이중 TCA가 포함되었던 경우가 44명(6.5%)였다. 진정제/수면제 중독 환자의 중독 약제에 TCA 포함 비율이 2006년 13.1%에서 2014년 3.9%로 매년 감소하는 추세에 있으며, 이러한 경향성은 통계적으로 유의하였다(*p*=0.04) (Fig. 2).

4) 급성 진정제/수면제 중독 환자에서 플루마제닐의 투여 결과 분석

급성 진정제/수면제 중독 환자에서 플루마제닐의 투여 결과 분석을 위해 연구 대상자들 중 플루마제닐이 진단 목적이나 치료 목적으로 추가로 투여되었던 환자들을 확인하였고, 76명이 초기 연구 대상으로 확인되었다. 그러나, 의무 기록 확인을 통해 투여 여부를 확인할 수 없었던 1명과 약물 투여 후 의식 상태 변화를 확인 할 수 없었던 3명,

Table 1. Basal characteristics, kinds of drugs, and concomitant drugs in patients with sedative/hypnotic drugs

	Number (%) [N=678]
Sex	
Male: Female (ratio)	01:02.4
Age	55.80±19.06
Psychiatric diagnosis	373 (55.0)
MDD	194 (28.6)
Adjustment disorder	70 (10.3)
insomnia	46 (6.8)
others	63 (9.3)
Kinds of drugs	
Single drug	265 (39.0)
BDZ	107 (15.8)
Antihistamine	86 (12.7)
zolpidem	65 (9.6)
others	7 (1.0)
Multi-drugs	239 (35.3)
BDZ or zolpidem included	192 (28.3)
Not included	47 (6.9)
Unknown	174 (25.7)
Concomitant drugs	
Alcohol	317 (46.8)
TCA included	44 (6.5)
Non-TCA anti-depressant	135 (20.0)
β-blocker	28 (4.1)
Outcome	
Discharge alive	676 (99.7)
Death	2 (0.3)

MDD: major depressive disorder, BDZ: benzodiazepines, TCA: tricyclic antidepressants

동일 환자에서 중복 투여된 17명을 제외한 55명이 최종 대상이 되었다. 플루마제닐 투여에 대한 금기증을 기준으로 두 군으로 분류하여 기본 특성, 정신과 병력, 의도성, 내원당시 의식상태, 플루마제닐 투여후 의식 상태, 플루마제닐 투여 시간, 플루마제닐 투여량, 투여 반응 정도, 병원 재원일을 비교하였으나, 플루마제닐 투여 시간을 제외한 다른 변수들간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 세부 내용을 Table 3에 기술하였다.

플루마제닐은 전체적으로 응급실 내원 이후 87 [41, 175] 분에 투여되었으며, 금기증 여부에 따라 두 군간에 유의한 차이를 나타냈다(79.0 [25.0, 206.0] vs 101.5 [61.8, 152.6], $p(0.02)$). 응급실 내원 당시 의식 상태 및 플루마제닐 투여 후 의식 상태와 플루마제닐 투여 후 반응 정도는 Table 3과 같다. 플루마제닐 투여 후 반응 정도와 관련하여 투여 반응이 없었던 경우가 49명(89.1%)이었으며, 투여 반응이 없었던 6명의 경우 4명은 함께 복용한 알코올의 영향으로 판단

이 되었으며, 실제 투여 반응이 없었던 2명의 경우 의무 기록상 손발에 약간의 움직임이 있었던 것으로 기록되어 있으나, 투여 반응의 정도가 1단계 이상 호전되었다고 보기 어려워 반응 없음(no response)으로 간주하였다(Table 3).

2. 위험도 증가의 측면

1) 급성진정제 중독 추정 환자에서 플루마제닐의 투여 결과 분석

플루마제닐 투여의 금기증과 관련하여서 절대적 금기증인 삼환계항우울제 중독과 경련 병력 환자에게는 투여되지 않았으나 상대적 금기증에 해당되는 원인 미상의 약물 복용 환자 20명(36.4%)과 벤조디아제핀 신체 의존성 환자 9명(16.4%)에게 투여되었다. 또한 플루마제닐 투여 이후 1시간 이내에 약물 투여와 관련하여 발생이 의심되는 전신 발작(generalized seizure)이나 부정맥은 없었다.

Table 2. Annual change of kind of sedatives/hypnotics and concomitants

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Sedatives - No* (%)										
BDZ [†] , Zolpidem included	25	34	25	42	45	44	55	47	60	9
	-41	-45.3	-37.3	-53.8	-54.9	-64.7	-66.3	-62.7	-77.9	-81.8
Doxylamine included	14	15	19	12	12	11	11	13	3	1
	-23	-20	-28.4	-15.4	-14.6	-16.2	-13.3	-17.3	-3.9	-9.1
Concomitants - No.*										
TCA [‡] included	8	9	6	6	5	3	3	1	3	0
β -blocker included	2	2	2	2	4	4	5	3	4	0

*: number, [†]: benzodiazepines, [‡]: tricyclic antidepressants

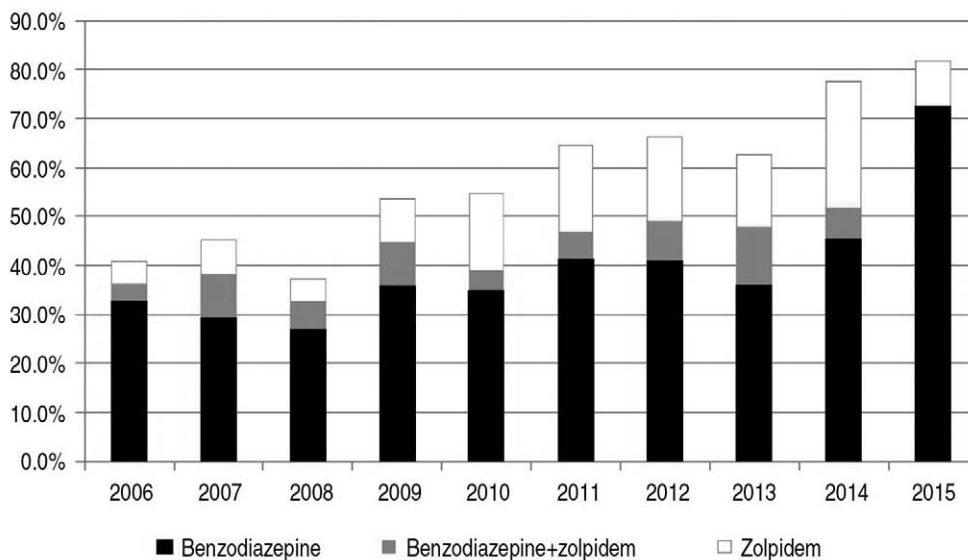


Fig. 1. Proportion of benzodiazepine, zolpidem, and benzodiazepine plus zolpidem in patients with acute sedative/hypnotics poisonings. Annual trend of these kinds of drugs have being increased noticeably. Also, increasing zolpidem poisoning is remarkable in this trend ($p=0.04$).

고찰

저자들은 본 연구를 통해 최근 9년 동안의 진정/수면제 급성 중독에서 벤조디아제핀과 졸피뎀을 포함하는 중독의 빈도가 이들 약제의 처방 빈도가 증가한 것과 같이 증

가하였고, 동시 복용한 항우울제 중 TCA의 구성 빈도가 줄고 있음을 확인할 수 있었다¹⁰⁾. 그러나 이들 약물에 대한 중독 빈도가 늘어난 것에 비해 플루마제닐의 투여 빈도는 55명(8.1%)으로 비교적 적었으며, 투여된 시간 또한 87분[41, 175]으로 지연되었으나, 플루마제닐의 투여에

Table 3. Comparison of contraindication group and non-contraindication group in the patients with flumazenil administration

	Total Number (%) [N=55]	Contraindication group (%) [N=29]	Non-contraindication group (%) [N=26]	p-value
Sex				0.47
Male	13 (23.6)	8 (27.6)	5 (19.2)	
Female	42 (76.4)	21 (72.4)	21 (80.8)	
Age	57.64 ± 18.77	56.34 ± 19.30	59.08 ± 18.42	0.82
Underlying psychiatric dz*				0.96
MDD [†]	18 (30.9)	9 (31.0)	9 (34.6)	
Insomnia	6 (10.9)	3 (10.3)	3 (11.5)	
Others	2 (5.5)	1 (3.4)	1 (3.8)	
Adjustment disorder	1 (2.8)	1 (3.4)	0	
None	28 (50.9)	15 (51.8)	13 (50.0)	
Intention				0.86
Accidental	23 (41.8)	12 (41.4)	11 (42.3)	
Suicidal	32 (58.2)	17 (58.6)	15 (57.7)	
M/S (at admission)				0.23
Alert	0	0	0	
Drowsy	16 (29.1)	9 (31.0)	7 (26.9)	
Stupor	32 (58.2)	18 (62.1)	14 (53.8)	
Semi-coma	6 (10.9)	1 (3.4)	5 (19.2)	
Coma	1 (1.8)	1 (3.4)	0	
Time from admission to flumazenil administration	87 [41, 175]	79.0 [25.0, 206.0]	101.5 [61.8, 152.6]	0.02
Amount of flumazenil administration	0.4 [0.2, 0.5]	0.4 [0.2, 0.5]	0.4 [0.2, 0.6]	0.17
M/S (after flumazenil administration)				0.3
Alert	19 (34.5)	11 (37.9)	8 (30.8)	
Drowsy	31 (56.4)	17 (58.6)	14 (53.8)	
Stupor	5 (9.1)	1 (3.4)	4 (15.4)	
Semi-coma	0	0	0	
Coma	0	0	0	
Recovery				0.74
No response	6 (10.9)	2 (6.9)	4 (15.4)	
1 step	39 (70.9)	23 (79.3)	16 (61.5)	
2 step	9 (16.4)	3 (10.3)	6 (23.1)	
3 step	1 (1.8)	1 (3.5)	0	
4 step	0	0	0	
Days of Hospital stay (day)	4.1 [2.3, 9.6]	3.9 [2.3, 7.9]	4.6 [2.3, 11.4]	0.17
Contraindications				
Unknown medication	20 (69.0)	20 (69.0)		
Dependence on BDZ [‡]	9 (31.0)	9 (31.0)		
Proconvulsant coingestions	0	0		
TCA [§] overdose	0	0		
Known seizure disorder	0	0		
Suspected IICP	0	0		

*: disease, †: major depressive disorder, ‡: benzodiazepine, §: tricyclic antidepressant, ||: increased intracranial pressure

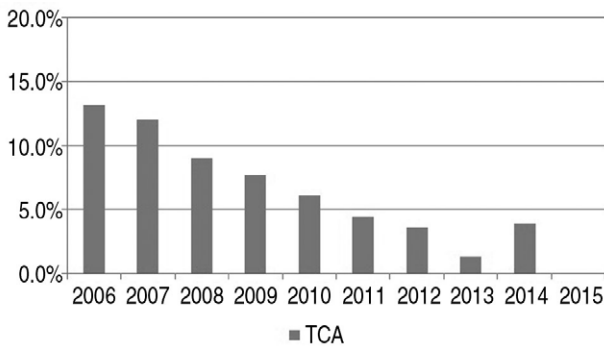


Fig. 2. Annual proportion of TCA (tricyclic antidepressants) as a concomitant in patients with acute sedative/hypnotic poisoning.
Annual proportion of TCA decreased continuously in patients with acute sedative/hypnotic poisoning.
TCA: tricyclic antidepressants

의해 49명 (89.1%)에서 의식 반응이 호전되었다. 이러한 결과들은 플루마제닐의 투여에 대한 이익/위험도 재평가가 필요함을 뒷받침하는 중요한 근거임과 동시에 재평가가 주요한 평가 인자로 작용할 수 있을 것으로 생각한다.

플루마제닐의 투여와 관련하여 55명(8.1%)의 환자에서 투여되었고, 투여 시간 중간값이 87분이었으며, 49명 (89.1%)에서 의식 반응이 호전되었는데 이는 벤조디아제핀계 약물의 처방 빈도 및 중독 빈도가 증가한 것을 고려했을 때 현재 플루마제닐의 투여가 상대적으로 많지 않음을 시사한다. Table 1에서와 같이 진정/수면제 중독 환자에서 신경계에 영향을 끼칠 수 있는 다약제 중독이 많은 점이 플루마제닐의 투여를 결정함에 있어 신중하게 만드는 요인이라는 점을 감안할 때 TCA와 같은 부정맥 유도 및 경련 유발 약제나 카바마제핀 같은 경련 유발 약제의 처방이 없는 점은 플루마제닐 투여에 대한 이익/위험도 판단에 있어 이익이 증가하는 요인으로 판단할 수 있다. 또한 플루마제닐 투여 시간의 중간값이 87분이었는데, 이는 뇌혈관 질환이나 대사 질환에 의한 의식 소실을 배제하기 위한 신체 검사나 검사실 검사 뒤에 금기 병력에 해당되지 않는 경우 벤조디아제핀 중독을 확인 또는 배제하기 위해 사용하였기 때문에 투여 시간이 비교적 길었던 것으로 판단된다. 향후 플루마제닐 투여에 대한 이익/위험도 판단에 있어 이익 요소가 커져 플루마제닐 투여가 증가하는 경우 투여 시간의 단축 또한 기대할 수 있을 것으로 판단한다.

본 연구의 진정/수면제 중독에서 처방 약물인 벤조디아제핀과 졸피뎀의 비중은 이전 연구 결과들과 유사하게 매년 증가하는 추세였으며, TCA의 동시 음독 빈도는 줄었다. 이는 항우울제의 일차 약제로서 TCA의 처방 빈도가

줄어든 것과 큰 연관이 있는 것으로 보인다¹¹⁾. 이러한 사실은 플루마제닐의 상대적 금기증인 “알 수 없는 약제 중독”에 대한 플루마제닐 투여의 이익/위험도 판단 시에 반드시 고려해야 할 사항으로 생각되며, 이는 상대적 이익 요소의 증가로 판정할 수 있겠다. Table 2에서 베타차단제의 동시 복용이 서서히 증가하고 있는 것을 확인할 수 있는데 진정/수면제 중독 환자들의 최종 치료 결과를 고려할 때 실제적으로 중독의 중증도에 미치는 영향은 크지 않았던 것으로 보인다. 부정맥 발생이 플루마제닐에 의한 주요한 부작용임을 고려할 때 베타차단제에 대한 확인이 필요하며 관련 부작용 발생 여부에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Table 3의 플루마제닐 투여의 금기증을 살펴보면 “원인 미상의 약물을 섭취한 경우”와 “벤조디아제핀에 대한 의존성이 의심되는 경우”에 상대적 금기증임에도 불구하고 빠른 진단을 위한 감별 진단을 목적으로 본 연구에서 플루마제닐이 상대적 금기증을 가진 29명의 환자에게 투여되었는데, 이들에게서 주요한 합병증인 진신 경련이나 부정맥이 발생하지는 않았다. 주요한 부작용이 확인되지 않은 반면 약물의 투여 반응을 살펴보면 49명(89.1%)에서 의식 반응이 호전되었고, 알코올에 의한 영향으로 추정되는 4명을 제외한 2명에서만 의식 반응이 호전되지 않았다. 그러나, 이들 2명에서도 의식 회복은 명확하지 않았으나 의무 기록상 환자의 활동성이 증가한 내용을 확인할 수 있으므로 실제적으로는 모든 대상 환자에서 플루마제닐 투여에 대한 반응이 있었다고 할 수 있겠다. 주요한 부작용 발생이 없고, 약물 투여 반응 효과가 좋은 것은 플루마제닐 투여에 대한 이익/위험도 판단에서 이익 요소의 긍정적 요인으로 생각할 수 있겠다.

플루마제닐 투여의 위험도에 관한 이전의 연구 결과들을 살펴보면 다음과 같다. Veiraiah 등¹³⁾에 따르면 금기증 대상인 고위험군 환자에서 플루마제닐을 투여해도 심각한 투여 부작용이 발생하지 않았다고 하며, Ngo 등⁴⁾에 따르면 약물 중독이 의심되는 혼수 상태의 환자에 있어서 플루마제닐의 효용성에 대해 추가적인 논의가 필요하다고 하였다. 또한 Mathieu-Nolf 등¹⁴⁾에 따르면 플루마제닐의 비용 편익 및 재원 기간을 비교하여 큰 이점이 없다고 하였으나, 진정제 중독 환자에서 이미 투여된 플루마제닐 중 12%가 실제로 금기증에 해당하였다고 하며 진단적 효력에 대해서는 부정하지 않았다. 본 연구에서도 초기에 플루마제닐이 투여되었던 환자들과 투여되지 않았던 환자들 간의 재원 일수를 비교하려 하였으나 중증도의 차이, 자의 퇴원 비율의 차이, 이에 따른 최종 치료 제공 여부 등의 차이가 있어 최종적으로 이들의 재원 기간을 비교하는 않았

지만, 플루마제닐이 진단이 불명확한 의식불명 환자에서 진단 목적으로 주로 투여되었던 점을 고려할 때, 플루마제닐 투여에 의한 합병증 발생 여부가 약물 투여 판단의 중요 요소로 생각될 수 있겠다. 플루마제닐 투여 후 발생하는 합병증과 관련하여 보고된 일부 증례의 경우 약제 자체에 의한 부작용 발생이라기 보다는 중증 헤로인 중독 환자에서 복합성 약제 복용 후 발생한 흡인성 폐렴 및 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 이 발생한 경우로 합병증의 발생이 플루마제닐 투여에 의한 것으로 단정짓기는 어렵다⁴⁾. 또한 응급실에서 사용된 플루마제닐 투여 결과를 관찰한 최근의 연구 결과에서도 중증 부작용 발생은 없었다고 하였다¹⁵⁾.

이러한 사실들을 근거로 '알 수 없는 진정/수면제 중독'에서의 플루마제닐 투여는 상황에 따라 차이를 보일 수는 있겠지만 위험도 대비 이익이 상대적으로 커져가고 있는 것으로 생각해 볼 수 있고, 나아가, 본 연구에서는 TCA 복용력과 벤조디아제핀 의존 가능성을 확인하는 방법으로 본원에서 처방 기록에만 의존하였으나, 향후에는 범국가적으로 도입된 약물 이용 리뷰 체계(drug utilization review system; DUR system)을 활용하는 경우 추가적인 정보를 쉽게 얻을 수 있어 부작용 발생 가능성을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다¹⁶⁾.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 후향적 연구의 특성상 일부 변수들의 정확성 결핍으로 연구 결과에 편향이 발생했을 가능성이 있다. 예를 들어 환자나 보호자의 진술이 있었음에도 의무 기록에 기술되지 못한 경우 금기증에 포함되지 못해 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

둘째, 단일 약제 중독 보다 다약제 중독의 빈도가 높고 있는 경향을 가정할 때 다약제 중독의 경우 진정수면제가 진단 코드에 포함되어 있지 않은 경우 본 연구 대상에서 제외되어 결과에 영향을 치우침이 있을 수 있다. 그러나 응급의학과 중독 물질 레지스트리 자료를 함께 본 연구에 적용하였으므로 가능성은 높지 않겠다.

셋째, 단일 기관의 결과 및 입원 환자를 대상으로 연구된 결과로 치우침이 있을 수 있어 결과 해석에 주의해야 한다. 그러나 본원이 경기남부지역의 중독치료센터를 운영하고 있고, 중독 환자의 다수가 본원으로 전원 되는 것을 고려할 때 치우침의 정도가 높지 않을 것으로 판단된다. 그러나 향후 국내 실정에 대한 대표성 있는 결과를 얻기 위한 추가적인 다기관 연구가 필요할 것으로 생각한다.

넷째, 플루마제닐 투여 부작용과 관련하여 주요한 부작용인 경련과 부정맥을 중심으로 연구를 진행하여 다른 부작용을 고려하지 못한 측면과 금기증 관련 연구 대상이 29명으로 비교적 적었던 점이 본 연구 결과에 편향으로

작용할 수 있었으므로 및 이에 대한 주의가 필요하다. 그러나 이익/위험도 평가 시 주요하지 않은 부작용은 위험도를 증가시키는 요인으로 크게 작용하지 못할 가능성이 높을 것으로 생각한다.

다섯째, 재원 기간의 차이가 약물 투여의 유용성을 판정에 있어 주요한 요소임을 고려할 때 본 연구에서 중증도의 차이를 고려하여 플루마제닐이 투여되었던 환자들과 투여되지 않았던 환자들의 재원 기간을 비교하지는 않은 점은 본 연구 결과에 편향으로 작용할 가능성이 있다. 이러한 부분을 명확히 판정하기 위해 중증도를 보정한 환자들에서 전향적 연구가 필요하리라 생각한다.

결론적으로 최근 9년 동안의 진정/수면제 급성 중독 환자들의 자료를 토대로 한 제한적인 결과이기는 하지만 응급실에서 플루마제닐 투여에 대한 이익의 가치가 상대적으로 커지고 있으므로 급성 진정/수면제 중독 환자에서 적극적인 사용을 고려해 볼 수 있겠다. 최적의 이익/위험도 평가를 위한 전향적 다기관 연구가 필요하리라 생각한다.

참고문헌

1. Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR. Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med* 1991; 20:181-8.
2. Chern T-L, Hu S-C, Lee C-H, Deng J-F. The role of flumazenil in the management of patients with acute alteration of mental status in the emergency department. *Human & experimental toxicology* 1994;13:45-50.
3. Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther* 1991;14:292-305.
4. Ngo AS-Y, Anthony CR, Samuel M, Wong E, Ponampalam R. Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? *Resuscitation* 2007;74:27-37.
5. Kim HJ, Park KN, Choi SP, Lee MJ, Lee WJ, Kim SK. Flumazenil Use in the Emergency Department: Benefit or Risk. *Journal of the Korean Society of Emergency Medicine* 2004;15:440-5.
6. Barnett R, Grace M, Boothe P, Latozek K, Neal C, Legatt D, et al. Flumazenil in drug overdose: randomized, placebo-controlled study to assess cost effectiveness. *Crit care med* 1999;27:78-81.
7. Spivey WH, Roberts JR, Derlet RW. A clinical trial of escalating doses of flumazenil for reversal of suspected benzodiazepine overdose in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1993;22:1813-21.
8. Bayer M, Danzl D, Gay G, Gibler B, Jackimczyk K, Kent T, et al. Treatment of benzodiazepine overdose with

- flumazenil. *Clin Ther* 1992;14:978-95.
9. Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, et al. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit care med* 1996;24:199-206.
 10. Kim DM, Park WB, Lim YS, Kim JJ, Jang JH, Jang JY, et al. Comparison of Prescription Patterns and Clinical Features according to Clinical Departments in Sedative-hypnotic Intoxication. *Journal of the Korean Society of Clinical Toxicology* 2014;12:54-62.
 11. Song M-K, Woo YS, Jun T-Y, Kim K-S, Bahk W-M. Changes of Medication Usage in Inpatients of Major Depressive Disorder: One University Hospital among Year 2001, 2006 and 2010. *Korean Journal of Psychopharmacology* 2012;23:166-75.
 12. Oh S-H, Oh KS, Lee K-U, Woo J-M, Lee B-C, Hwang JS, et al. In-depth investigation for prescribing trends of benzodiazepines in South Korea. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014;52:460-70.
 13. Veiraiah A, Dyas J, Cooper G, Routledge PA, Thompson JP. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J* 2012; 29:565-9.
 14. Mathieu-Nolf M, Bab? MA, Coquelle-Couplet V, Billaut C, Nisse P, Mathieu D. Flumazenil use in an emergency department: a survey. *Journal of Toxicology: J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:15-20.
 15. Nguyen TT, Troendle M, Cumpston K, Rose SR, Wills BK. Lack of adverse effects from flumazenil administration: an ED observational study. *Am J Emerg Med* 2015; 33:1677-9.
 16. Korea institute of drug safety & risk management. Seoul: Drug utilization review system; 2012. Available from: <https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/useinfo/EgovDurUds.do?pageCsf=KR#dur1> [cited 1st September, 2016].