

급성 아세트아미노펜 중독에서 N-acetylcysteine 투여 결정 관련 인자

이정화¹ · 최상천² · 윤상규¹ · 신규철²안양샘병원 응급의학과¹, 아주대학교 의과대학 응급의학과교실²

Factors of Determining N-acetylcysteine Administration in Patients with Acute Acetaminophen Poisoning

Jeong Hwa Lee, M.D.¹, Sangchun Choi, M.D.², Sang Kyu Yoon, M.D.¹, Kyu Cheol Shin, M.D.²Department of Emergency Medicine, Sam Hospital, Anyang¹,Department Emergency Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon², Korea

Purpose: In acute acetaminophen poisoning, the administration of N-acetylcysteine (NAC) can effectively treat the main complications, such as kidney injury and liver failure. In the current situation, measurements of the acetaminophen concentration are not checked in the usual medical facilities. Therefore, this study examined the factors of determining the administration of NAC in addition to the stated amount of intake.

Methods: The medical records of patients who visited Ajou University Hospital emergency center with acetaminophen poisoning from January 2015 to December 2019 were reviewed retrospectively. One hundred and seventy-nine patients were initially included. Among these patients, 82 patients were finally selected according to the inclusion criteria in the study. The inclusion criteria were as follows: patients who were 15 years of age or older; those whose ingested dose, ingested time, and body weight were clearly identified; and patients whose acetaminophen sampling time was within 24 hours. Patients were divided into two groups: NAC administered vs. non-NAC administered. The following variables were compared in these two groups: ingested dose, ingested dose per body weight, hospital arrival time after ingestion, suicide attempt history, psychiatric disease history, classification of toxic/non-toxic groups, duration of hospitalization, and laboratory results.

Results: Univariate analysis revealed the ingested dose per body weight, hospital arrival time after ingestion, suicide attempt history, and psychiatric disease history to be the determining factors in administering NAC. Logistic regression analysis confirmed that the ingested dose per body weight was the only significant factor leading to an NAC treatment decision. (Odds ratio=1.039, 95% Confidential interval=1.009-1.070, $p=0.009$)

Conclusion: The ingested dose per body weight was the only determining factor for administering NAC in patients with acute acetaminophen poisoning. On the other hand, additional criteria or indicators for the NAC administration decision will be necessary considering the inaccuracy of the ingested dose per body weight and the efficiency of NAC administration.

Keywords: Acetaminophen, Poisoning, Acetylcysteine, Administration, and dosage

서론

Acetaminophen (AAP)은 전세계적으로 급성간부전의 가장 흔한 원인이며, 미국의 경우 급성 간부전 원인의 39%가량이 AAP 과다복용이다¹⁾. 국내의 경우에도 2012년 11월 안정상 비의약품의 편의점 비치결정 이후로 처방전 없이도 구매가 가능하여, AAP 중독으로 인한 합병증이 발생할 수 있는 기회가 증가할 것으로 예상된다.

AAP의 대사산물은 20여가지가 넘지만 임상적으로 중요한 주요 대사경로는 3가지이고, 그 중 Cytochrome P450 enzyme (CYP2E1)에 의해 매개되는 AAP 독성대사산물인 N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI)가 간독성을 발생시키는 주된 산물이다. NAPQI 형성 억제 및 형성된 NAPQI에 대한 해독 능력을 가진 N-acetylcysteine (NAC) 투여가 중등도

책임저자: 최 상 천
경기도 수원시 영통구 월드컵로 164
아주대학교 의과대학 응급의학과교실
Tel: +82-31-219-7754
Fax: +82-31-219-7760
E-mail: avenue59@ajou.ac.kr

투고일: 2020년 9월 7일
1차 심사일: 2020년 10월 12일
게재 승인일: 2020년 10월 26일

이상의 AAP 중독시 중요한 치료이며, AAP 음독 후 8시간 이내 NAC가 투여되면 대부분의 경우 간손상을 예방할 수 있다^{2,4)}.

일반적으로 NAC 투여는 환자/보호자의 음독량에 대한 진술이나 음독 4시간 이후의 혈중 AAP 농도의 Rumack-Matthew nomogram (RM nomogram) 대입 결과에 따라 결정된다. 그러나 음독 4시간 이전에 병원에 내원하는 경우 음독 후 4시간까지 기다린 이후에 AAP 혈중 농도를 확인해야 하는 어려움이 있고, 국내 다수의 병원은 AAP의 혈중 농도를 외부 검사에 의존하거나 내원 즉시 검사를 시행하지 못하는 경우가 많아 상황에 따라 AAP 혈중 농도를 확인하는데 검체 채취 이후에 하루 이상의 시간이 경과될 수 있다. 이러한 이유로 대다수의 병원에서는 환자나 보호자의 진술에 의존하여 NAC 투여 여부를 결정하는 것으로 보인다⁵⁾.

이에 저자들은 NAC 투여 결정에 영향을 미치는 인자에 환자나 보호자에 의한 진술 음독량 외에 다른 요인은 없는지 확인하기 위해 급성 AAP 중독 환자를 대상으로 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2015년 1월부터 2019년 12월까지 60개월간 아주대학교병원 권역응급의료센터에 내원했던 환자들 중 응급실 퇴실 진단 상병 코드가 T39.8 (Poisoning by other nonopioid analgesics, antipyretics, NEC)이나 T39.9 (Poisoning by nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatic, unspecified)이며, 나이 15세 이상, 진술 음독량, 음독시점, 체중이 확인된 환자 및 AAP 측정시간이 24시간 이내인 환자들을 최종 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 확인하였다. 본 연구는 아주대학교병원 임상윤리위원회의 승인 후 시행되었다(승인번호: AJIRB-MED-MDB-20-95).

연구 대상자들의 나이와 성별, 체중, 진술 음독량, 음독시간, 음독 후 AAP 측정시간, 함께 복용한 약물 및 음주여부, 서방정 복용여부, 정신과 질환력, 만성음주자, 이전 AAP 음독력, 자살 시도 과거력, 의도성 및 자살목적, 내원 전 구토여부, 의식수준, 위세척 및 활성탄 시행여부, NAC 투여 여부, 혈중 아세트아미노펜 농도, 총 빌리루빈 농도, 아스파르테이트아미노전달효소 (aspartate aminotransferase, 이하 AST) 농도, 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, 이하 ALT) 농도, 크레아티닌(creatinine, 이하 Cr) 농도, 프로트롬빈 시간(prothrombin time, 이하PT; International normalized ration, 이하 INR), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, 이하 aPTT), 치료결과, 입원 기간 등을 확인하였다. 음독 후 내원시간, 음독 후 AAP 측정시간은 소수 첫째 자리에서 시간으로 표시하였다. 병력청취상 1회 음독량 또는 하루 섭취량이 환자 체중(kg)당 140 mg 이상 복용한 경우 독성용량 이상 섭취진술군으로 분류하였다⁶⁾. AAP 농도 측정시간이 4시간 이상인 경우에는 RM nomogram 150 기준선(음독 4시간일

때 150 ug/ml, 16시간일 때 18.8 ug/ml) 이상이면 독성, 미만이면 비독성으로 분류하였다^{4,7)}. 측정시간이 4시간 미만인 경우에는 100 ug/ml 이상인 경우 독성군으로 분류하였다⁸⁾. NAC 투여는 20시간 정주 프로토콜(NAC 150 mg/kg 15분간, 이후 50 mg/kg 4시간 그리고 100 mg/kg 16시간 정주)을 따랐다. 혈중 아세트아미노펜 농도 <5.0 ug/ml 일 때는 0으로 처리하였다.

통계 분석을 위해 의무기록에서 확인한 변수들을 SPSS version 20 (IBM Inc, Chicago, IL)에 코딩하였다. 연속 변수들에 대한 정규성 검증을 위해 Shapiro-Wilk 검정을 시행하여 정규 분포를 따르는 변수들은 평균과 표준편차로, 정규 분포를 따르지 않는 변수들을 중앙값과 사분위값으로 표시하였으며, 이들에 대해 각각 Student's t-검정과 Mann-Whitney U 검정을 시행하였다. 명목 변수 분석을 위해 Chi-square test 및 Fisher's exact test를 시행하였고, 투여 결정 인자 확인을 위해 로지스틱 회귀분석을 이용하였으며, p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 일반적 특성

연구 대상 기간 동안 총 179명이 대상이 되었으나 배제군 및 포함군의 기준에 따라 82명이 최종 연구 대상이 되었다. 이들의 일반적 특성을 Table 1에 표시하였다. NAC 투여군이 64명, NAC 비투여군이 18명이었고, NAC 투여군에서 진술 음독량이 140 mg/kg 이상 섭취 진술군과 미만섭취군은 47명과 17명이었고, NAC 비투여군에서는 각각 1명과 17명이었다. RM nomogram 150 기준선 이상과 관련하여 NAC 투여군 중 독성용량 이상 섭취 진술군의 27명(57.4%)가 해당되었다(Fig. 1). 치료 결과와 관련하여 퇴원 67명, 자의퇴원 12명, 전원 1명(병실부제), 탈원 1명, 정신과 입원 1명, 최종 치료 결과를 확인할 수 없는 자의 퇴원 환자들을 제외할 때, 모든 연구대상에서 간부전, 응고장애, 다발성 장기부전 등의 심각한 합병증은 발생하지 않았다.

2. NAC 투여군과 비투여군 비교

두 군에서 성별, 연령, 음주, 다른 약물 동시 복용, 의도성, 자살 시도 과거력, 정신과 질환, 만성알코올 중독, 서방정 복용, 구토, 위세척, 활성탄 투여, 진술 음독량, 체중당 진술 음독량, 음독 후 내원시간, 아세트아미노펜 측정시간, 아세트아미노펜 혈중 농도, 독성 및 비독성의 분류, 재원 기간, 혈중 크레아티닌 농도, 총 빌리루빈 농도, 아스파르테이트아미노전달효소 농도, 알라닌 아미노전달효소 농도, 프로트롬빈 시간, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간의 차이는 Table 1과 같다. 이들 단변량 분석에서 자살 시도 과거력, 정신과 질환력, 진술 음독량, 체중

당 진술 음독량, 음독 후 내원시간, 아세트아미노펜 혈중 농도, 독성 및 비독성군의 분류, 입원기간이 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다($p < 0.05$, Table 1). 단변량 분석에서 $p < 0.05$ 인 인자들 중 독성 및 비독성군의 분류, 입원기간, 체중당 진술 음독량과 강한 다중 공선성을 나타낸 진술 음독량을 제외하고 나머지 인자들에 대한 로지스틱 회귀분석 결과는 Table 2와 같다. 체중당 진술음독량이 NAC 투여에 영향을 미치는 유일한 인자였다(Odds ratio=1.039, 95% Confidential interval=1.009-1.070, $p=0.009$, Table 2).

3. NAC 투여군에서 140 mg/kg 이상섭취 진술군과 미만섭취 진술군의 비교

NAC 투여군에서 체중당 진술상 음독량이 140 mg/kg 이상인 환자가 47명이었고, 140 mg/kg 미만인 환자 17명이었으며 이 두 그룹에 대해 단변량 분석을 시행하였고 결과는 Table 3

과 같다. $p < 0.05$ 인 변수는 의식수준, 진술 음독량, 체중당 진술 음독량, 혈중 아세트아미노펜 농도, 독성 및 비독성군의 분류였다(Table 3).

고찰

저자들은 본 연구를 통해 아세트아미노펜 중독에서 환자의 체중당 진술 음독량이 NAC 투여에 영향을 미치는 유일한 인자임을 확인하였다. 지금까지 아세트아미노펜 중독 치료로서 NAC 투여와 관련하여 환자의 진술 음독량을 기반으로 NAC가 투여되는 경우의 한계점이나 문제점들에 대한 연구들은 있었지만^{5,9)}, 본 연구와 같이 환자의 NAC 투여에 영향을 미칠 수 있는 다양한 인자들에 대해 검증해 본 연구는 없었다. 아세트아미노펜 중독 발생이 전국적이고, 비교적 높은 발생 빈도를 보임에도 불구하고, 다수 의료기관들에서 실시간으로 혈중 아세트아미노펜 농도를 측정할 수 없는 현실적인 한계가 있다는 점

Table 1. General characteristics of patients

Characteristics	Total (n=82)	NAC Treatment (+) (n=64)	NAC Treatment (-) (n=18)	p-value
Male:Female	18:64	12:52	6:12	0.207
Age (year)*	27 ± 12.3	27 ± 12.4	27 ± 12.2	0.745
Mental status, n	62:17:3	47:14:3	15:3:0	0.882
Alert:Verbal:Painful				
Extended release, n (%)	15 (18.3)	12 (18.8)	3 (16.7)	1.000
Vomiting, n (%)	27 (32.9)	22 (34.4)	5 (27.8)	0.599
Gastric lavage, n (%)	12 (14.6)	10 (15.6)	2 (11.1)	1.000
Activated charcoal, n (%)	64 (78.0)	50 (78.1)	14 (77.8)	1.000
Ingested dose (g) [†]	9.1 (5.5-14.0)	10.0 (7-16.3)	3.1 (2.6-5.5)	0.000
Ingested dose per body weight (mg/kg) [‡]	151.2 (83.7-221.1)	180.2 (128.9-267.6)	65.6 (36.4-80.3)	0.000
Hospital arrival time (hr) [†]	3.6 (2.0-7.7)	3.9 (2.4-8.4)	2.3 (1.0-4.6)	0.026
AAP sampling time (hr) [†]	4.7 (4.0-8.4)	5.1 (4.0-9.0)	4.3 (4.0-5.1)	0.122
AAP (serum, ug/ml) [†]	40.8 (13.4-109.1)	57.4 (21.9-124.3)	18.5 (0.0-22.5)	0.000
AAP nomogram, n (%)				
Toxic	27 (32.9)	27 (42.2)	0 (0)	0.001
Non-toxic	55 (67.1)	37 (57.8)	18 (100)	
Duration of hospitalization (days) [‡]	1 (0-2)	1 (0-9)	0 (0-3)	0.000
Co-Alcohol intake, n (%)	27 (32.9)	20 (31.2)	7 (38.9)	0.542
Co-ingestion medicine, n (%)	31 (37.8)	24 (37.5)	7 (38.9)	0.915
Intentional, n (%)	81 (98.8)	64 (100)	17 (94.4)	0.220
Pre-AAP poisoning history, n (%)	5 (6.1)	3 (4.7)	2 (11.1)	0.301
Suicide attempt history, n (%)	17 (20.7)	10 (15.6)	7 (38.9)	0.047
Alcoholics, n (%)	5 (6.1)	2 (3.1)	3 (16.7)	0.068
Psychiatric disease history, n (%)	25 (30.5)	16 (25.0)	9 (50.0)	0.042
Cr (mg/dl) [†]	0.69 (0.60-0.79)	0.67 (0.59-0.76)	0.76 (0.69-0.84)	0.123
T.bil (mg/dl) [†]	0.4 (0.3-0.7)	0.4 (0.3-0.7)	0.5 (0.2-0.9)	0.852
ALT (IU/L) [†]	16 (10-26)	14 (10-28)	18 (16-26)	0.149
AST (IU/L) [†]	19 (16-28)	18 (15-29)	20 (19-23)	0.618
PT(INR) [†]	1.07 (1.02-1.16)	1.10 (1.03-1.18)	1.05 (0.99-1.08)	0.107
aPTT (sec)*	31.32 ± 4.06	31.08 ± 4.29	32.50 ± 2.39	0.273

* mean ± Standard Deviation, [†] median (interquartile range), [‡] median (minimum-maximum)

AAP: acetaminophen, NAC: N-acetylcysteine, Cr: creatinine, T.bil: total bilirubin, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, PT: prothrombin time, INR: international normalized ration, aPTT: activated partial thromboplastin time

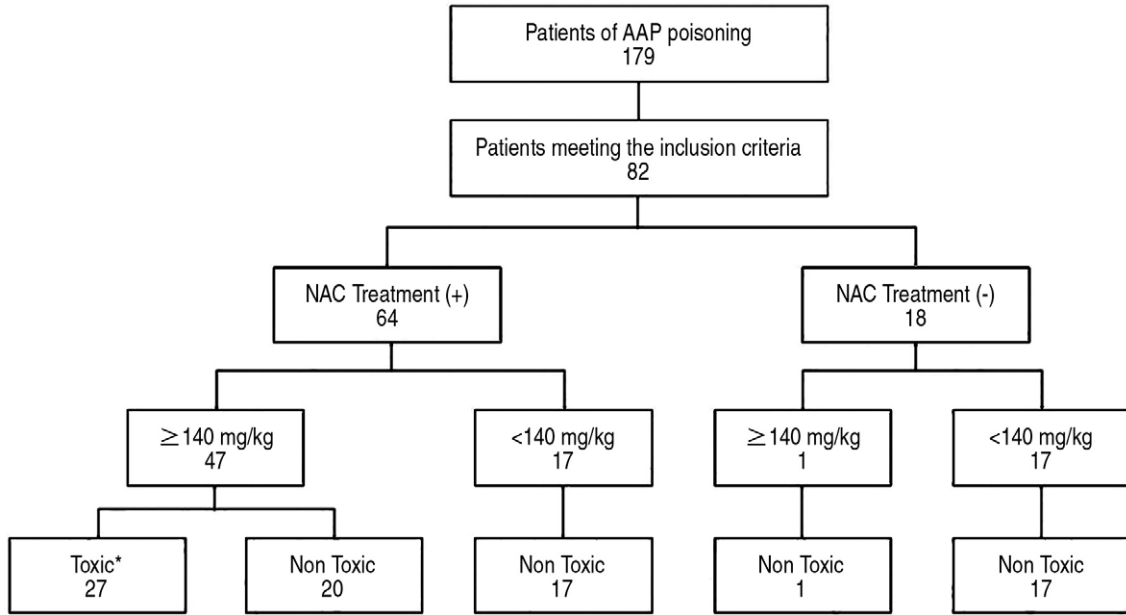


Fig. 1. Categories of patients.

* Toxic: AAP concentration falls above a line connecting 150 ug/mL at 4 hours and 18.8 ug/ml at 16 hours and above 100 ug/ml before 4 hours from poisoning.
AAP: acetaminophen, NAC: N-Acetylcysteine

Table 2. Result of logistic regression to predict to the NAC treatment

	Coefficient	Odds Ratio	95% CI	p-value
Gender	0.434	1.543	0.231-10.290	0.654
Age	-4.393	0.012	0.969-1.103	0.032
Ingested dose per body weight (mg/kg)	0.038	1.039	1.009-1.070	0.009
Suicide attempt history	-0.944	0.389	0.057-2.660	0.336
Psychiatric disease history	-0.055	0.947	0.127-7.074	0.958
Hospital arrival time(hr)	0.041	1.042	0.783-1.386	0.777
AAP (serum,ug/mL)	0.010	1.010	0.974-1.047	0.601

AAP: acetaminophen, CI: confidential interval

을 고려 시 향후 아세트아미노펜 중독에서 NAC 투여와 관련된 전국적 규모의 추가 연구가 필요하리라 판단된다.

아세트아미노펜 중독 환자에서 해독제 투여가 치료 및 합병증 예방에 중요하다는 점을 고려할 때 NAC 투여 여부 결정은 매우 중요하다. 기존 연구 결과들을 살펴보면, NAC 투여 여부 결정에 있어 진술 음독량을 기준으로 하는 경우 불필요한 투여 및 투여가 필요한 환자에서 지연 투여를 초래할 수 있거나, 병력과 상반되는 결과가 나오는 경우도 있어 진술 음독량을 신뢰할 수 없다는 보고가 있으나^{5,9)}, 환자의 진술 음독량이 간독성 위험 및 NAC 투여를 필요로 하는 환자를 빨리 예측할 수 있게 하는 인자였다는 보고도 있다^{10,11)}. 진술 음독량과 혈중 아세트아미노펜 농도는 연관이 없다는 연구 결과를 고려 시¹²⁾, 엄격한 치료를 위해서는 NAC 투여 여부 결정은 음독 시간과 혈중 아세트아미노펜 농도를 RM nomogram에 적용하여 간독성 발생이 예상되는 경우에 투여하는 것이 가장 바람직할 것으로 생각된다.

독성군의 분류와 관련하여 저자들은 체중당 진술 음독량이 140 mg/kg 이상인 경우를 독성 용량 이상 섭취 진술군으로 분류하였지만⁶⁾, 기존 연구에 따르면 간독성을 유발할 수 있는 최저 용량은 성인에서 100-150 mg/kg이며¹³⁾, 체중당 진술 음독량이 75 mg/kg 미만인 경우에 NAC 치료 없이 퇴원이 가능하고, 아세트아미노펜 중독 환자의 치료순서도가 제시되는 등 독성 발생 체중당 진술 음독량에 대한 기준이 여러 연구마다 차이가 있다¹⁴⁾. 그러므로, 체중당 진술 음독량이 140 mg/kg 미만 이더라도 독성을 일으키는 체중당 진술 음독량에 대한 임상 의 판단에 따라 NAC 투여가 이뤄질 수 있다. 본 연구에서도 NAC가 투여되었으나 체중당 진술 음독량이 독성 발생 기준 (140 mg/kg)보다 적었던 대상이 26.6% (17명)이었다. 이들의 경우 의식 수준이 명료했던 대상이 58.8% (10명) 및 기면 및 혼미인 대상이 41.2% (7명)로, 140 mg/kg 이상 섭취군과 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.027$, Table 3). 의식과 관련하여 의식 수준이 명료했던 10명과 기면 및 혼미었던 7명의 체중

당 진술 음독량은 각각 105.56 ± 19.76 mg/kg와 78.23 ± 30.14 mg/kg으로 의식 상태에 따라 체중당 진술 음독량에 차이를 보였다. 체중당 진술 음독량이 오히려 의식이 명료한 군에서 더 높고, 아세트아미노펜 단독으로 의식 변화를 일으키지 않는 점을 고려할 때 아세트아미노펜의 혈중 농도가 확인되지 않는 상황에서 환자의 의식 상태가 명료하지 않아 치료의가 NAC 투여를 결정한 것으로 보인다. 즉, 본 연구 결과에서 치료의가 의식이 명료한 환자이면 간독성을 유발할 수 있는 최저 용량을 100 mg/kg 기준으로 하여 NAC 투여한 것으로 예상되며 환자의 의식수준이 명료하지 않을 경우에는 체중당 진술 음독량이 100 mg/kg 미만이어도 환자의 진술 음독량에 대한 신뢰성이 떨어지므로 NAC를 투여한 것으로 보인다. 향후 NAC 투여 결정과 환자의 의식 상태에 대한 전향적 연구가 필요하리라 생각한다.

체중당 진술 음독량이 140 mg/kg 이상이며 NAC가 투여된 환자는 47명이었고, 이 중 27명이 독성군으로 분류되어 진술 음독량이 독성용량 이상일 지라도 실제로 NAC 투여가 필요했던 환자들은 42.2% (27명)이었다. 이러한 결과는 진술 음독량

과 혈중 아세트아미노펜 농도는 연관이 없으며, 혈중 아세트아미노펜 농도가 간독성 예측 및 NAC 치료 결정에 신뢰할 수 있는 인자라는 연구 결과와 상응한다¹²⁾. 반면에 체중당 진술 음독량이 140 mg/kg 이상인데도 NAC를 투여하지 않은 환자는 1명으로 음독 후 1시간일 때 응급실에 내원하였고 체중당 진술 음독량은 147 mg/kg이며 음독 후 4시간 일 때 측정된 혈중 아세트아미노펜 농도는 82.3 ug/ml으로 RM nomogram 150 기준으로 비독성 군으로 분류되어 NAC 치료를 하지 않은 것으로 판단되며 입원하지 않고 응급실에서 퇴원하였다. 대상자가 1명으로 제한적인 결과일지라도 불필요한 NAC 투여 및 병원 체류 지연을 줄이기 위해 향후 실시간 아세트아미노펜 농도 측정이 필요할 것으로 판단하며, 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 NAC 투여군과 비투여군에 대한 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냈던 변수들 중 독성 및 비독성군의 분류, 입원 기간, 진술 음독량을 로지스틱 회귀분석 시 제외한 이유는 다음과 같다. 독성 및 비독성군의 분류는 혈

Table 3. General characteristics between groups above and below 140 mg/kg in NAC Treatment group

Characteristics	Total (n=64)	Above 140 mg/kg (n=47)	Below 140 mg/kg (n=17)	p-value
Male:Female	12:52	9:38	3:14	0.603
Age (year) [†]	22 (17-32)	21 (18-26)	32 (16-47)	0.493
Mental status, n				
Alert:Verbal:Painful	47:14:3	37:10:0	10:4:3	0.027
Extended release, n (%)	12 (18.8)	10 (21.3)	2 (11.8)	0.320
Vomiting, n (%)	22 (34.4)	17 (36.2)	5 (29.4)	0.425
Gastric lavage, n (%)	10 (15.6)	6 (12.8)	4 (23.5)	0.248
Activated charcoal, n (%)	50 (78.1)	37 (78.7)	13 (76.5)	0.547
Ingested dose (g) [‡]	10.0 (7-16.3)	13.0 (10.0-19.3)	5.9 (4.5-6.5)	0.000
Ingested dose per body weight (mg/kg) [‡]	180.2 (128.9-267.6)	212.4 (176.0-299.6)	98.0 (75.0-114.3)	0.000
Hospital arrival time (hr) [‡]	3.9 (2.4-8.4)	4.0 (2.4-8.6)	3.7 (2.4-6.0)	0.492
AAP sampling time (hr) [‡]	5.1 (4.0-9.0)	5.4 (4.2-9.0)	4.3 (3.2-7.0)	0.074
AAP (serum, ug/ml) [*]	77.5±69.3	94.5±72.3	30.6±26.2	0.000
AAP nomogram, n (%)				
Toxic	27 (42.2)	27 (57.4)	0 (0)	0.000
Non-toxic	37 (57.8)	20 (42.6)	17 (100)	
Duration of hospitalization (days) [‡]	1 (0-9)	1 (0-9)	1 (0-3)	0.167
Co-Alcohol intake, n (%)	20 (31.2)	17 (36.2)	3 (17.6)	0.133
Co-ingestion medicine, n (%)	24 (37.5)	15 (31.9)	9 (52.9)	0.108
Intentional, n (%)	64 (100)	47 (100)	17 (100)	-
Pre-AAP poisoning history, n (%)	3 (4.7)	3 (6.4)	0 (0)	0.389
Suicide attempt history, n (%)	10 (15.6)	7 (14.9)	3 (17.6)	0.531
Alcoholics, n (%)	2 (3.1)	2 (4.3)	0 (0)	0.536
Psychiatric disease history, n (%)	16 (25.0)	11 (23.4)	5 (29.4)	0.425
Cr (mg/dl) [‡]	0.67 (0.59-0.76)	0.68 (0.60-0.78)	0.65 (0.59-0.69)	0.215
T.bil (mg/dl) [‡]	0.4 (0.3-0.7)	0.4 (0.4-0.7)	0.4 (0.2-0.6)	0.108
ALT (IU/L) [‡]	14 (10-28)	13 (9-29)	20 (11 -24)	0.437
AST (IU/L) [‡]	18 (15-29)	17 (15-30)	23 (16-28)	0.648
PT (INR) [*]	1.11±0.12	1.11±0.13	1.09±0.08	0.522
aPTT (sec) [*]	31.08±4.29	31.09±4.41	31.07±4.08	0.986

* mean±Standard Deviation, † median (interquartile range), ‡ median (minimum-maximum)

AAP: acetaminophen, NAC: N-acetylcysteine, Cr: creatinine, T.bil: total bilirubin, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, PT: prothrombin time, INR: international normalized ration, aPTT: activated partial thromboplastin time

중 아세트아미노펜 농도를 통해 결정되어야 하나 NAC 투여군 중에서 농도가 확인되기 이전에 NAC가 투여되었던 대상자들이 많았기 때문에 NAC 투여 결정에 영향을 주는 인자로 고려할 수 없었다. 입원기간 또한 NAC를 투여할 것인가를 결정하는 인자가 아니라 NAC 투여의 결과이거나 NAC를 투여하는 경우 입원 기간이 길어지므로 제외하였다. 마지막으로 진술 음독량은 체중당 진술 음독량과 강한 다중 공선성을 보여 제외하였다.

저자는 간독성 발생 기준으로 RM nomogram 150 기준선을 적용하여 독성군과 비독성군을 구분하였다^{4,7)}. 그러나 영국을 비롯한 최근 몇몇 나라에서는 음독 후 4 hr일 때 100 ug/ml, 15 시간 일 때 15 ug/mL를 잇는 RM nomogram 100 기준선을 적용하여 환자 치료가 필요하다는 가이드라인을 발표하였다¹⁵⁾. 이에 반해, RM nomogram 100 기준선을 적용하여 치료할 경우 입원기간 및 치료비용이 증가하며 임상적인 이익은 없다는 연구가 발표되고 있는 실정이다^{16,17)}. 이에 저자는 RM nomogram 150 기준선을 적용하였다.

본 연구 대상자에 포함되지는 않았으나 향후 임상적인 결과 적용이 가능한 부분에 대해 추가적으로 확인한 내용들로 체중 기록 미비인 환자들의 치료 경과, 혈중 아세트아미노펜 농도의 연속 측정 결과 및 음독 후 내원시간에 대한 내용은 다음과 같다. 환자 분류 시 체중기록이 없는 환자 14명을 본 연구 결과에 포함시키지 않았으나, 이들에 대한 확인에서 체중 기록이 없는 환자 14명 중 21.4% (3명)에서 NAC가 투여되었으며, 진술 음독량 평균은 4.1 ± 3.2 g이었고 이 중 퇴원은 9명, 자의퇴원은 5명이었다. 자살 및 자해 시도자에 대한 강제 치료가 불가능하다는 점이나 경제적 문제가 자의퇴원 환자가 증가하는 가장 큰 원인들일 것으로 판단되지만, 아세트아미노펜 독성의 발생이 급격하지 않아 초기 독성 증상이 급격하지 않은 점 또한 자의퇴원의 증가에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 마지막으로 본 연구에서 혈중 아세트아미노펜 농도는 82명의 환자 중 22명만 2, 3차까지 검사가 이루어졌는데 이번 연구대상 중 1차 혈중 아세트아미노펜 농도는 비독성이었으나, 2차 또는 3차 검사에서 독성농도를 보이거나 더 높은 수치를 보인 환자는 없었다. 그러나 서방정 및 다른 약물과의 복합제품 등이 판매되는 점을 고려시 제형 및 제품에 따른 NAC 투여에 대한 추가 연구가 필요하리라 생각한다. 음독 후 내원시간도 NAC 투여군 및 비투여군 모두 대부분의 환자가 8시간 이내에 내원하여 8시간 이내로 NAC 투여 가능한 조건으로 간독성 및 간부전 등의 합병증을 겪은 환자는 없었다.

자의 퇴원과 관련하여 총 82명 중 12명이 자의 퇴원하였는데 이 중 2명은 아세트아미노펜 혈중 농도가 0으로 측정되어 치료 없이 퇴원하였고, 10명은 NAC 치료 중 자의 퇴원하였다. 아세트아미노펜 중독 환자에서 합병증 발생을 예방하기 위해 NAC를 투여하기 위해서는 적어도 20시간 이상의 치료 시간이 필요하지만 음독환자들의 경우 치료순응도가 좋지 않은 경우가 많으므로 이에 대한 추가 치료법에 대한 고려가 필요할 것으로

판단한다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 일개 권역응급의료센터의 자료만을 분석한 연구로 대상자 수가 적어 전체의 경향성을 파악하거나 결과를 일반화하는데 한계가 있을 수 있다. 둘째, 후향적 중독 연구의 일반적인 한계점이긴 하지만 NAC 투여군이 64명인데 반하여 NAC 비투여군이 18명으로 대조군이 적어 균형 있는 연구변수가 되지 못했다는 한계점이 있다. 셋째, 후향적 연구이기 때문에 환자 내원 당시 의료진이 기록한 차트 기록 외의 데이터가 없어 차트기록이 미비하면 연구대상에서 누락된 경우가 있어 연구 결과에 편향이 발생했을 수 있다. 향후 다기관 연구 및 전향적 연구를 통해 본 연구의 제한점을 극복할 수 있는 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

본 연구에서 급성 아세트아미노펜 중독 시 NAC 투여에 영향을 미치는 인자는 체중당 진술 음독량이 유일하였다. 그러나 체중당 진술 음독량이 정확하지 않은 점과 NAC 투여의 효율성을 고려할 때 투여 결정에 대한 추가적인 기준이나 지표가 반드시 필요할 것으로 판단한다.

ORCID

Jeong Hwa Lee (<https://orcid.org/0000-0001-8090-0305>)

Sangchun Choi (<https://orcid.org/0000-0003-2271-3434>)

REFERENCES

- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:124.
- Kim GU, Yun SG, Jeong YS, et al. *Clinical toxicology* 1st ed. Korea:KoonJa; 2006. 418-24.
- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JAJH, et al. Intravenous N-acetylcysteine: The treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979;2:1097-100.
- Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: Analysis of the national multi-center study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557-62.
- Kim JH, Jeong WJ, Yoo Seung, et al. Is it adequate to determine acetaminophen toxicity solely on patients' History? an analysis on clinical manifestation of Intoxication patients with positive serum acetaminophen concentrations. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2017;15:94-100.
- Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis.IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:211-7.
- Rumack BH, Peterson RG, Koch GG, et al. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treat-

- ment. *Arch Intern Med* 1981;141:380-5.
8. Froberg BA, King KJ, Kurera TD, et al. Negative predictive value of acetaminophen concentrations within four hours of ingestion. *Acad Emerg Med* 2013;20(10):1072-5.
 9. Kim TG, Kim MJ, Lee JH, et al. Is N-acetylcysteine treatment based on ingestion amount valid in acute acetaminophen overdose patients. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2006;4(2):107-12.
 10. Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SA. Reliability of the reported ingested dose of acetaminophen for predicting the risk of toxicity in acetaminophen overdose patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(2):207-13.
 11. Duffull SB, Isbister GK. Predicting the requirement for N-acetylcysteine in paracetamol poisoning from reported dose. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(8):772-6.
 12. Ambre J, Alexander M. Liver toxicity after acetaminophen ingestion. Inadequacy of the dose estimate as an index of risk. *JAMA* 1977;238(6):500-1.
 13. Chun BJ, Moon JM, Kim SH. Antidote for acetaminophen poisoning: N-acetylcysteine. *J Korean Med Assoc* 2013;56(12):1067-75.
 14. Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J* 2002;19:202-5.
 15. Park SJ, Cha KM, So BH, et al. Evaluation of cut-off values in acute acetaminophen intoxication following the revised guideline of the United Kingdom. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2018; 16(2):68-74.
 16. Bateman DN, Carroll R, Pettie J, et al. Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and cost of treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:610-8.
 17. Levine M, Stellpflug S, Pizon AF, et al. Estimating the impact of adopting the revised United Kingdom acetaminophen treatment nomogram in the U.S. population. *Clin Toxicol (Phila)* 2017; 55(6):569-72.