

인공 신실에서의 약물 중독 치료

충북대학교 의과대학 내과학교실

업 재 호

서 론

독물(poison)은 생체 내에서 부작용을 나타낼 수 있는 모든 물질로 정의할 수 있으며, 사용 용도에 따라, 음식 및 첨가물, 약물, 화장품 등의 사람이 쓰기 위한 물질과, 가정용 및 산업용 화학물질, 농약 등 원칙적으로 사람에게 쓰여서는 안되는 물질로 대별할 수 있다. 일반적으로 과량(overdose)은 전자에 과량 노출되었을 경우이거나 양에 관계없이 후자에 노출되었을 경우를 의미하며, 과량 자체로는 인체에 해를 입힐 수도, 아닐 수도 있으며, 인체에 해를 준 경우를 중독(poisoning)이라고 한다.

중독은 독물의 양, 흡수, 분포, 개체 감수성에 따라 국소적이거나 전신적일 수 있으며, 흡수 및 분포는 분자량, 이온화 정도, 단백 결합, 수용 및 지용성 등의 화학적 성질과 생체 장벽에 의하여 결정 된다.

전신적인 중독의 정도는 독물의 양, 강도(potency), 인체 내에서의 대사 및 저산소증, 숙 등의 합병증에 의해서 결정되며, 그 외에 평소 질환, 이전 노출 여부와 개체 간의 약역학, 약동학적 특성의 차이에 따른 영향도 받는다.

약물 중독의 치료는 첫째로 기도 유지, 호흡 및 혈액 순환의 유지와 같은 지지요법과, 둘째로 구토, 위 세척, 활성탄 및 하체의 투여로서 장관에서의 흡수 방지, 세째로 독성 물질에 대한 특이한 해독제가 사용가능하면 투여할 수 있으며, 네째로 일단 체내로 흡수가 되었을 경우 체외 배설을 촉진시키는 방법이 있다. 체외 배설을 촉진시키는 방법으로는 Forced diuresis, hemodialysis, hemoperfusion, peritoneal dialysis, plasmapheresis, plasma exchange 등의 방법이 있다. 그러나 대부분의 약물 중독은 단순한 일반 병실에서의 지지 요법만으로도 회복이 가능하며, 10% 정도의 환

자만이 호흡 및 혈액 순환 유지를 위해 중환자실에서 집중적인 치료를 요하고, 5%미만의 환자만 체외 배설 치료의 대상이 된다¹⁾. 한편 체외 배설 치료들은 체내의 약물 중에서 혈액 분획(blood compartment)에 있는 약물만 제거할 수 밖에 없다. 그러나 대부분의 약물은 인체 내로 흡수가 된 후에는 조직으로 광범위하게 분포가 되어 혈액 분획에는 상대적으로 적은 양만 남아 있게 되므로, 가능하면 장관에서 체내로 흡수되기 이전에 약물을 제거하는 것이 효과적이다. 그러므로 약물 중독의 치료에 있어서 우선 체내로의 흡수가 되기 전에 지지요법 및 장관을 통한 흡수 방지에 최대의 노력이 기울여져야 한다. 저자는 인공 신실에서 약물을 체외로 제거하는데 쓰이는 방법들에 대해서 각각의 특징과 적응증, 치료 시 주의점을 알아 보았다.

치료 방법 선택 시 고려 사항

1. 체외 배설 치료의 적응증

약물 중독 환자에 대한 집중적인 지지 요법의 발달에 따라 사망율은 대개 1%미만으로 보고되어 있으며²⁾, 모든 환자에서 보다 침습적인 체외 배설 치료가 요구되고 있지는 않다. 치료가 필요한 경우는 다음과 같다(Table 1). 첫째, 저혈압, 무호흡, 저체온 등 활력 징후에 문제가 있는 심한 중독, 둘째, 혼수 상태가 길어짐으로써 야기되는 폐렴, 패혈증, pressure ischemia에 의한 peripheral neuropathy등을 예방하기 위하여 혼수 상태의 시간을 단축시킬 목적으로 세째, 지지요법 중 환자 상태가 악화되는 경우, 네째, paraquat와 같이 delayed toxicity가 알려진 약물, 다섯째, 중독으로 인하여 약물의 정상적인 배설 경로가 차단되건, 원래 갖고 있던 질병에 의하여 배설 경로가 차단되는 경우, 여섯째, methanol, ethylene glycol

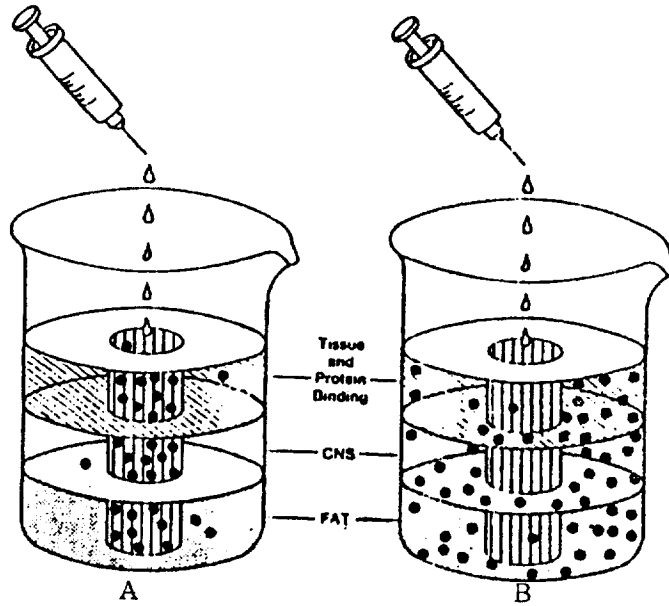


Fig. 1. A beaker representation of the body is used to illustrate drug distribution in the various body "compartments".

Table 1. Criteria for Consideration of Extracorporeal Elimination

1. Severe clinical intoxication with abnormal vital sign.
2. Prevention of complication of prolonged coma (e.g., aspiration pneumonia, sepsis, peripheral neuropathy due to pressure ischemia).
3. Progressive clinical deterioration.
4. Poisoning by agents known to produce delayed toxicity(e.g., paraquat and phalloidin).
5. A degree of intoxication that impairs the normal route of excretion of the drug, or presence of an underlying disease that impairs the function of a major metabolic or excretory organ.
6. Severe intoxication with agents producing toxic metabolites(e.g., methanol and ethylene glycol).

같이 toxic metabolite를 만드는 약물 중독의 경우 체외 배설 치료를 고려할 수 있다¹⁾.

2. 약물의 제거에 관여하는 요인

인체 내로 흡수된 약물이 체외로 제거되기 위해서는 첫째로 약물이 접근 가능한 혈액 분획 내로 충분히 분포 되어야 한다. 약물의 체내 분포를 말해 주는 지표가 Vd(apparent volume of distribution)이다. 둘째로 약물의 물리 화학적 특성에 따라 각각의 방법

에 따른 제거 정도에 영향을 주는데, 주요한 특성으로서 분자량, protein binding 정도, water solubility 등이 있다.

1) Vd(Apparent Volume of Distribution)

Vd는 체내에 투여된 약물의 총량을 혈장 농도로 나누어서 산출된 가상의 용적으로서, 약물이 체내에 분포되는 정도를 나타낸다(Fig. 1). 예를 들어 heparin은 혈액 분획 (blood compartment)에만 분포되는데 Vd는 0.06L/kg이고, 세포외액에만 분포되는 cephalothin의 Vd는 0.2L/kg이다. 그러나 대개의 약물은 광범위하게 조직에 분포되어, total body water인 0.6L/kg 보다 큰 값을 가진 경우가 많다. Digoxin의 경우 7.5L/kg이고, phenothiazine은 20~30L/kg이다. 체외 배설 치료의 경우, 배설되는 약물은 우선적으로 혈액 분획에서 추출되게 되므로, 혈액 투석 및 hemoperfusion에 의한 약물의 제거는 약물의 혈장 농도가 충분히 높아서 제거 되는 양이 임상 경과를 호전 시킬 수 있을 만큼 많지 않으면 큰 의미가 없다. 그러므로 약물의 clearance 이외에 혈장 농도를 결정 짓는 Vd가 치료 시행을 결정하는데 중요한 기준이 된다. 예로서 hemoperfusion을 하게 되면 Vd가 50L보다 작은 경우(e.g., theophylline, barbiturate)6~8시간 내에 거의 모든 양의 약물이

제거될 수 있으나, Vd가 400L보다 크면(e.g., digoxin) 일단 혈액 내의 약물은 거의 제거가 되더라도 조직에 남아 있는 약물에 비교하면 적은 양에 불과하므로 체외 배설 치료가 전체적인 약물의 제거에는 도움이 되지 않을 수 있다. Vd가 50~400L인 경우(e.g., meprobamate)는 지속적인 치료를 요하게 된다³⁾. 그러나 Vd가 큰 약물이라고 하더라도 다음의 경우는 체외 배설 치료의 적응이 된다. 첫째로 일단 혈장 및 혈장으로 쉽게 약물을 배출할 수 있는 분획의 약물은 제거가 가능하다. 수면제 중독으로 인한 혼수 상태에서 치료 중에 일시적으로 의식이 회복되었다가 다시 악화 되는 경우를 볼 수 있는데, 이 때 신경학적 검진을 하거나, 특히 뇌사 판정이 요구되는 경우는 치료를 시행할 수 있다⁴⁾. 둘째로 약물이 주로 비교적 안전한 지방에 분포되어 있어서 일단 전체적인 대상이 될 수 있다. Tricyclic antidepressant의 경우 지방에 분포하는 대부분의 약물은 임상 경과에 즉각적인 영향을 주지 않으므로 중요 임상 증세를 나타내는 뇌와 심장을 우선적인 대상으로 치료를 시행할 수 있다⁵⁾. 셋째로 Vd가 큰 약물이라도 독성을 나타내는 metabolite가 nonpolar 한 경우는 metabolite 자체의 Vd가 크지 않을 수 있으므로 치료가 가능하다³⁾.

2) 투석막 통과 정도

일반적으로 투석막 통과에 영향을 주는 인자는 분자량, protein binding 정도, water solubility 정도 등이 있으며, 혈액 투석의 경우 분자량이 500 daltons 이하이며, 수용성이고 protein binding 정도

Table 2. Drugs for Which Extracorporeal Elimination May be Useful

Forced Diuresis	
alkaline	phenobarbital, salicylate, phenoxycetate herbicide
acid	phencyclidine, amphetamine
Peritoneal Dialysis	salicylate, phenobarbital, methanol, ethanol, ethylene glycol, lithium, isopropanol
Hemodialysis	salicylate, phenobarbital, methanol, ethanol, ethylene glycol, lithium, isopropanol
Hemoperfusion	salicylate, phenobarbital, ethchlorvynol, glutethimide, meprobamate, methaqualone, disopyramide, theophylline

가 낮으면 약물을 효과적으로 제거할 수 있다. 그렇지 못한 경우에는 hemoperfusion이나, plasmapheresis, exchange transfusion등을 고려하여야 한다.

치료 방법 별 주요 적응증과 주의 사항

1. Forced Diuresis with Urine pH Adjustment

일반적으로 약물은 약산이나, 약알칼리성을 띠고 있다. 신장을 통해서 배설시킬 때, 소변의 pH를 조정하여 약물을 이온화시키면 전하를 띤 물질은 세포막 통과가 어려우므로 신세뇨관에서의 재흡수를 줄여서 약물의 배설을 증가시킬 수 있다. 그러나 forced diuresis로 배설이 될 수 있는 약물은 protein binding이 적어야 하고, 체내에서 대사되지 않으며, 원래 배설이 신장을 통해야 하며 원칙적으로 세포외액에만 분포되어야 한다. 또한 medically invasive treatment라고 불릴만큼 합병증이 많고, 주의를 요하기 때문에 실제로 사용이 되는 경우는 그리 많지 않다.

pKa값이 3.0~7.5인 약산성인 약물은 sodium bicarbonate를 투여하여 pH를 최소한 7.5 이상으로 조절하고, 7.5~10.5인 약알칼리성의 약물은 ammonium chloride를 경구 또는 정맥 투여하여 pH를 5.5~6.0정도로 유지시킨다⁶⁾.

적용 가능한 약물은 알칼리성 이뇨를 요하는 약물은 phenobarbital, salicylate, 제초제인 2, 4-dichlorophenoxyacetate등이 있고, 산성 이뇨를 요하는 약물은 phencyclidine, amphetamine 등으로 한정되어 있다(Table 2).

예상되는 합병증으로 알칼리성 이뇨의 경우 폐부종, 뇌부종, 전해질 및 산염기 불균형 등이 있으며, 특히 volume deficit, hypokalemia, alkalosis 등에 조심하여야 하고, 신부전이 동반된 환자에서는 금기이다. 산성 이뇨에서도 전해질 및 산염기 불균형이 초래될 수 있으며, 신부전 환자는 물론 간기능 부전이 동반된 환자에서는 간성 혼수를 유발시킬 수 있으므로 금기이다⁷⁾.

2. Hemodialysis

혈액 투석을 통한 약물의 제거에 영향을 주는 인자는 분자량, protein binding, water solubility, 혈류량, 투석액 유량, 유효 투석막 면적 등이 있다⁶⁾. 혈액

투석은 분자량 500 daltons이하이며, 수용성이고, plasma protein binding이 적은 약물의 제거에 효과적이다. 약물 제거와 함께 동반된 산염기 및 전해질 불균형의 교정이 가능하고, 신부전도 동시에 치료되는 것이 장점이다. 또한 치료에 필요한 장비가 널리 보급되어 있고 처치자체가 이미 익숙해져 있으므로, 비교적 손쉽게 시행할 수 있다.

적용이 되는 약물의 종류는 salicylate, barbiturates, methanol, ethanol, ethylene glycol, lithium 등이 있다(Table 2).

합병증은 저혈압, 전해질 불균형, 저산소증, 출혈, anaphylactoid reaction 등이 있다. Antidote가 있거나, organophosphorus 같이 비가역적으로 작용하는 약물, Vd가 아주 큰 경우에는 시행할 필요가 없고, 저혈압이 있으면 금기이다.

3. Peritoneal Dialysis

복막 투석에서 약물의 제거에 영향을 주는 인자는 혈장 농도, protein binding, water solubility, dialysate volume 등이 있으며, 분자량은 대부분의 약물에서 큰 영향을 미치지 않는다. 그러나 복막 투석의 효율이 투석의 1/4~1/8정도 밖에 안되므로, 혈액 투석을 위한 시설이 없거나, 혈액 투석이 불가능한 어린이를 제외하고는 시행되지 않는다.

적용가능한 약물의 경우는 혈액 투석과 같다(Table 2).

4. Hemoperfusion

Hemoperfusion은 charcoal이나 resin이 들어 있는 cartridge에 혈액을 관류시켜 약물을 제거하는 방법으로, cartridge만 있으면 혈액투석에 사용하는 blood pump, blood line, monitor를 이용하여 시행할 수 있다. 혈액 투석에 비교하여, 분자량, protein binding, water solubility에 영향을 받지 않고, 다른 치료법 보다 약물 제거속도가 빠르다. 그러므로 수면제 중독의 경우, 혼수 상태에 빠진 환자가 의식 회복에 도달하는 시간이 혈액 투석에 비해 더 짧기 때문에 혼수 상태로 인한 합병증을 줄일 수 있는 장점이 있다⁹⁾. 그러나 혈액 투석에 비해 ethanol과 methanol의 제거율은 떨어지며, 동반된 산염기, 전해질 불균형을 교정해 주지는 못한다. 또한 혈액 투석과 같이 혈액 분획의 약물만 제거할 수 밖에 없으므로 Vd

가 큰 약물의 제거에는 효과적이지 못하다⁸⁾.

Charcoal coated adsorbent는 polar, nonpolar drug 모두 제거 가능하며, amberlite XAD-4 resin adsorbent는 charcoal에 비하여 nonpolar drug의 제거에 더욱 효과적이다.

적용가능한 약물은 혈액 투석이 가능한 약물들이 외에도 theophylline, meprobamate, disopyramide, glutethimide등이 있다(Table 2).

합병증으로는 혈소판 감소, 백혈구 감소 저혈당 등이 있을 수 있고, heparin도 흡착되므로 혈액 투석 보다는 많은 양을 투여해야 하고, 출혈에 대하여 더욱 조심하여야 한다.

5. Plasmapheresis

혈장에 용해되어 있거나 protein binding이 된 Vd 작은 약물의 제거에 사용되나 혈액 투석이나 hemoperfusion에 비하여 효율이 낮다.

paraquat 중독¹⁰⁾, thyroid storm¹¹⁾, digitoxin toxicity에 적용된 예가 보고되어 있다.

6. Exchange Transfusion

주로 혈액 투석이나, hemoperfusion이 어려운 유아에서 Iron¹²⁾, quinidine¹³⁾, ethchlorvynol¹⁴⁾, chloral hydrate¹⁵⁾, chloramphenicol¹⁶⁾ 중독에 사용된 보고가 있으나, 약동학적 자료가 뒷받침된 효율성에 대한 검토는 되어 있지 않다.

7. CAVH

다른 치료법에 비하여 비교적 늦게 도입되어 타당성에 대한 검토는 되어 있지 않으며, paraquat 중독

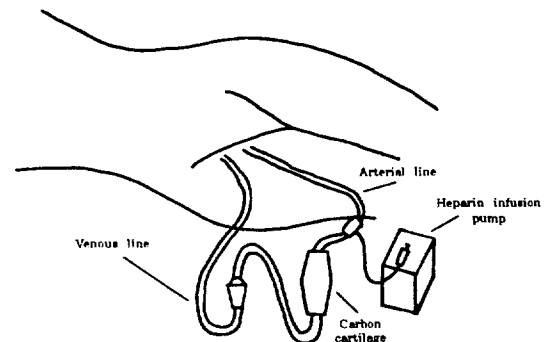


Fig. 2 Schematic representation of the continuous arteriovenous hemoperfusion system

환자에서 시도된 예가 있다. 혈액 투석이나 hemoperfusion을 시행할 수 없는 저혈압 환자에서 사용 가능하며, 지속적인 치료가 가능하므로 hemoperfusion 때처럼 rebound로 약물의 혈장 농도가 오르지 않는다.

Paraquat¹⁷⁾, lithium¹⁸⁾ 중독에 사용된 예가 있다.

8. CAVHP(Continuous Arterivenous Hemoperfusion)

1993년에 대만의 Lin 등이 저혈압 때문에 hemoperfusion을 할 수 없는 meprobamate 중독환자에서 시행하였다¹⁹⁾. 일반적인 혈액 투석을 위한 blood line과 hemoperfusion에 사용하는 charcoal cartridge를 사용하였으며(Fig. 2), 수축기 혈압이 90mmHg 이하였을 때는 120~150mL/min, 혈압이 정상으로 회복되었을 때에는 200~400mL/min의 혈류가 유지되었으며, 혈소판 수가 78,000/mm³까지 감소되었으나 임상적으로 의미있는 출혈은 없었다고 보고되었다. 장점으로는 특별한 기계 장치가 필요 없으며, 지속적으로 시행하여 rebound phenomenon으로 혈중 농도가 상승하지 않고, 혈류 역학적으로 불안정한 환자에서도 시행할 수 있다는 점이다.

아직까지 증례 보고만 되어 있으나 앞으로 효과 및 적용 대상에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다.

결 론

약물 중독의 치료에 있어 체외 배설 치료는 지지요법이나, 장관 내 흡수 방지법에 비하여, 침습적이고 많은 비용이 들게 되므로, 치료 전에 1) 치료할 필요가 있는 환자인지, 2) 치료로 인하여 약물의 배설이 증진 되는지를 충분히 고려한 후에 시행해야 한다.

그리고 그 병원이 위치한 지역 사회 여건을 고려하여 빈번한 약물중독중에 관해서는 미리 처치 방법에 대하여 숙지하여 증례가 있을 경우 신속히 치료가 시행되어야 할 것이다. 인공신실에서는 대개 혈액, 복막 투석 외에는 자주 시행되지 않으므로 hemoperfusion, CAVHP 같은 비교적 자주 쓰이지 않는 방법에 대해서도 평소에 알아 두는 것이 필요하다.

마지막으로 치료와 동시에 약물의 약역학적인 면에 관심을 두고 연구하면, 전반적인 환자 치료에 도움이 되리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Vale JA, Meredith T, Buckley B: *Eliminating poisons. Br Med J* 289 :366-369, 1984
- 2) Vale JA: *The epidemiology of acute poisoning. Acta Pharmacol Toxicol* 41 :443-458, 1976
- 3) De Broe ME, Bismuth C, De Groot G, Heath A, Okonek S, Ritz DR, Verpooten GA, Volans GN, Widdop B: *Hemoperfusion: A useful therapy for a severely poisoned patient? Hum Toxicol* 5 :11-14, 1986
- 4) Zmuda MJ: *Resin hemoperfusion in dogs intoxicated with ethchlorvynol. Kidney Int* 17 :303, 1980
- 5) Peterson RG, Peterson LN: *Cleansing the blood: hemodialysis, peritoneal dialysis, exchange transfusion, charcoal hemoperfusion, forced diuresis. Pediatr Clin North Am* 33 :675-689, 1989
- 6) Prescott LF, Balari-Mood M, Critcheley JA: *Diuresis or urinary alkalinization for salicylate poisoning? Br Med J* 285 :1388-1386, 1982
- 7) Warren SE, Swerdlin ARH, Steinberg SM: *Treatment of alkalosis with ammonium chloride: A case report. Clin Pharmacol Ther* 25 :624-627, 1979
- 8) Gibson TP, Matsuki E, Nelson LD: *Artificial kidneys and clearance calculations. Clin Pharmacol Ther* 20 :720-726, 1976
- 9) Medd RK, Widdop B, Braithwaite RA: *Comparison of hemoperfusion and hemodialysis in the therapy of barbiturate intoxication in dogs. Arch Toxicol* 31 :163, 1973
- 10) Dearley DP, Martin MFR: *Plasmapheresis for paraquat poisoning. Lancet* 1 :162, 1978
- 11) Haire W, Newcomer J, Hartman C: *Plasmapheresis in the management of thyroid storm. Plasma Ther* 2 :3-5, 1981
- 12) Tomlinson B: *Ferrors sulphate poisoning treated by exchange transfusion Lancet* 2 :1015, 1964
- 13) Burrows AW, Hambleton G, Hardman MJ: *Quinidine intoxication in a child treated by exchange transfusion. Arch Dis Child* 47 :304-305, 1972
- 14) Hyde JS, Lawrence AG, Moles JB: *Ethchlorvynol intoxication. Successful treatment by exchange transfusion and peritoneal dialysis. Clin Pediatr* 7 :739-741, 1968

- 15) Mowry JB, Wilson GA: *Effect of exchange transfusion in chloral hydrate overdose. Vet Hum Toxicol 25 (Suppl 1): 15-21, 1980*
- 16) Kessler DL, Smith AL, Woodrum DE: *Chloramphenicol toxicity in a neonate treated by exchange transfusion. J Pediatr 96 :140-141, 1980*
- 17) Pond SM, Johnston SC, Schoof DD, Hampson EC, Bowles M, Wright DM, Petrie JJ: *Repeated hemoperfusion and continuous arteriovenous hemofiltration in a paraquat poisoned patient. J Toxicol-Clin Toxicol 25 :305-316, 1987*
- 18) Ayuso Gatell A, Leon Regidor MA, Mestre Saura J, Diaz Boladeras RM, Sinent Calvera JM, Nolla Panades M: *Acute lithium poisoning. Treatment with continuous arteriovenous hemofiltration. Revista Clinica Espanola 185 : 195-197, 1989*
- 19) Lin J, Lim P, Lai B, Lin W: *Continuous arteriovenous hemoperfusion in meperbamate poisoning. Clin Toxicol 31 :645-652, 1993*
-