

아스피린 중독

울지외과대학교 내과학교실

오 윤 규

서 론

1989년 American Association of Poison Control Center의 자료에 따르면 미국에서 한해에 22,000명의 아스피린 중독이 보고되었다. 이 중 약 0.6% 정도의 환자가 중증 반응을 보였으며 사망률은 0.1% 정도였다. 소아나 노인의 경우 대부분이 사고에 의해 아스피린 중독이 발생한 반면 청소년이나 성인들에서는 자살 목적으로 복용하는 경우가 많았다¹⁾.

아스피린 중독은 많은 양을 일시에 복용하여 일어나는 급성 중독과 장기간에 걸친 투여에 의해 발생하는 만성 중독으로 나눌 수 있다. 만성 중독의 경우 이명, 복통, 위장관 출혈, 위궤양, 체중감소, 의식저하 등의 비특이적인 증상과 증후가 서서히 나타나며 주로 소아나 노인에서 많이 발생한다. 급성 중독의 경우 경증, 중등도, 중증 중독으로 나눌 수 있으며 각각의 증상은 Table 1에 나와 있는 바와 같다²⁾.

급성 아스피린 중독

아스피린 (Aspirin, acetylsalicylic acid)은 체내에 흡수되어 salicylic acid로 빠르게 전환된다. 이 살리실산염 (salicylate)이 아스피린 중독의 병태생리에 중요한 역할을 한다. 살리실산염의 치료농도는 20-35 mg/dL인데 혈중 농도가 40-50 mg/dL를 넘어가면 대부분의 환자에서 중독 증상을 나타내게 된다³⁾. 그러나 혈중 살리실산염 농도와 증상의 심한 정도와는 일정한 상관관계가 없다. 초기 증상으로는 이명, 현기증, 오심, 구토, 설사 등이 있고 좀더 심한 중독에서는 의식저하, 혼수, 비심인성 폐부종 등이 나타나다가 사망에 이르게 된다. 치사량은 성인에서는 10-30 g, 소아에서는 3 g 정도이다⁴⁾.

치료농도에서는 살리실산염의 90%가 단백질과 결

합되어 있어 혈관내 공간에 존재하게 되고 일부가 간에서 salicyluric acid로 대사되는데 이 물질이 살리실산염보다는 독성이 약하고 신장으로 더 빨리 배설된다. 아스피린 중독이 발생하여 살리실산염의 농도가 높아지게 되면 살리실산염의 단백 결합률이 50% 이하로 떨어지게 되고 salicyluric acid로의 대사경로는 포화상태에 이른다. 그러므로 더 많은 약물에 조직내로 들어가고 신장으로의 배설은 줄어들어 중독 증상이 더 오래 지속된다⁵⁾.

Table 1. Clinical Findings Associated with Severity of Salicylate Intoxication

Mild/early
Burning in mouth, throat, and abdomen
Slight hyperpnea
Lethargy
Nausea/Vomiting
Tinnitus
Dizziness
Moderate
All of the above plus
Hyperpnea
Tachycardia
Hyperpyrexia
Sweating
Dehydration
Loss of coordination
Restlessness
Ecchymoses
Severe
All of the above plus
Disorientation
Coma/convulsions
Oliguria/uremia
Cyanosis
Pulmonary edema
Hypoglycemia
Rare
Concretions-GI Obstruction

아스피린 중독의 병태생리 - 산염기 장애

아스피린 중독은 산염기 장애, 전해질 불균형, 내분비계 이상, 간염, 응고장애 등의 이상이 동반되어 나타난다. 이번 강의에서는 특히 산염기 장애를 중심으로 다루도록 하겠다.

아스피린 중독의 가장 위험한 부작용은 호흡성 알칼리증과 대사성 산증이다. 소아에서는 대사성 산증이 호흡성 알칼리증보다 더 주된 증상으로 나타나고 성인에서는 호흡성 알칼리증이 우세한 경향이 있다고 알려져 왔다.

1. 호흡성 알칼리증

아스피린 중독에서 호흡성 알칼리증은 살리실산염이 중추신경계의 호흡중추를 직접 자극하여 과호흡을 일으켜 폐포와 동맥혈내 pCO_2 를 떨어뜨려 나타난다. 한편으로 살리실산염은 대사를 자극하여 조직에서의 산소 소모량이 2배 정도 늘어나게 되며, 이로 인해 이산화탄소의 생성도 늘어나게 된다. 그러나 이러한 상반된 작용 중에 과호흡에 의한 pCO_2 감소효과가 더 크기 때문에 전체적으로는 pCO_2 가 떨어져 호흡성 알칼리증이 나타나게 된다 (Fig. 1)⁶⁾.

또한 살리실산염은 호흡중추의 pCO_2 와 수소이온에 대한 민감도를 증가시켜 상대적으로 낮은 pCO_2 에서도 호흡중추가 자극되도록 하는 효과가 있다⁶⁾.

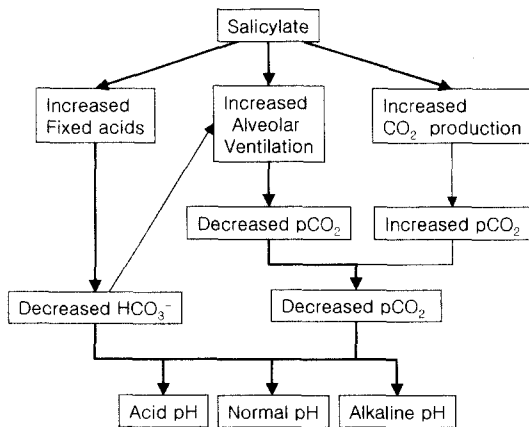


Fig. 1. Summary of pathogenesis of mixed disturbances of acid-base equilibrium in salicylate intoxication.

2. 대사성 산증

대사성 산증은 주로 젖산 (lactate)나 케톤산 (ketoadicids)과 같은 유기산들의 축적으로 인해 발생한다. 살리실산염은 Krebs cycle의 효소들을 억제하고⁷⁾ 산화적 인산화 (oxidative phosphorylation)를 방해하여 미토콘드리아의 기능에 장애를 일으킨다⁸⁾. 미토콘드리아의 기능장애로 인해 세포내에서 ATP 생성이 부족하게 되어 젖산의 생성이 늘어나게 되고, Krebs cycle이 억제되면 지방의 대사가 증가하여 케톤의 생성이 늘어나게 된다. 또한 호흡성 알칼리증이 있으면 보상작용을 위해 젖산의 생성이 증가한다. 이와 같은 원인들에 의해 유기산들이 축적되고 혈중 pH가 떨어져 고음이온차 대사성 산증이 발생하게 된다 (Fig. 1).

3. 수분 및 전해질 불균형

아스피린 중독은 신체의 대사율 (metabolic rate)을 증가시키고⁶⁾ 열을 발생시켜 피부나 호흡기를 통한 수분의 손실을 초래한다. 또한 호흡성 알칼리증이 발생하면 신장에서 사구체 여과액 중에서 염소이온의 재흡수는 증가하고 중탄산염의 배설이 늘어나게 된다. 중탄산염 배설이 늘어나면 동시에 Na^+ 와 K^+ 의 배설이 늘어나 체액량과 포타시움의 소실을 유발한다. 아스피린을 과량 복용한 후 구토를 한 경우에는 체액량과 포타시움 소실이 더 심해질 뿐만 아니라 수소이온의 소실로 인한 대사성 알칼리증이 발생하게 되어 환자의 산염기 상태도 좀 더 복잡한 양상이 된다^{2, 9)}.

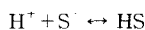
임상상

아스피린 중독 환자의 경우 매우 다양한 산염기 장애를 보일 수 있다. Winters 등⁹⁾에 의하면 아스피린 중독으로 내원한 19세 이하의 환자 33명을 조사한 결과 내원 당시 모든 환자에서 pCO_2 는 감소되어 있었지만, pH가 7.35 이하인 환자가 14명, 7.35에서 7.40 사이가 11명, 7.40 이상인 환자가 8명이었다고 보고했다. pH가 7.15 이하인 환자가 2명 있었는데 이들은 모두 급성 호흡부전을 동반하고 있었다. 4세 이하 소아의 경우 대부분의 환자에서 내원 당시 동맥혈 pH가 7.40 이하였고 나이가 들수록 초기 동맥혈 pH가 높아지는 경향을 보였다. 아스피린 복용량과 초기 동맥혈 pH와는 상관관계가 없었다.

Gabow 등¹⁰⁾은 16세 이상의 성인 아스피린 중독 환자에서의 산염기 장애를 조사한 결과를 보고하였다. 66명의 대상 환자 중 22명이 아스피린과 함께 다른 약물을 복용하였다. 아스피린만을 복용한 환자들의 산염기 장애를 분석해 보면 단순 호흡성 알칼리증 환자가 22%, 호흡성 알칼리증과 대사성 산증이 함께 있는 경우가 56%, 단순 대사성 산증이 20%, 대사성 산증과 호흡성 산증이 같이 있는 경우가 2%였다. 반면 아스피린과 함께 다른 약물을 복용한 경우에는 단순 호흡성 산증이 4%, 호흡성 산증과 대사성 산증이 같이 있는 경우가 18%로 중추신경계 억제약물과 같이 복용한 경우에는 호흡성 산증이 나타날 수도 있음을 보여 주었다. 성인 아스피린 중독 환자의 경우 나이와 초기 동맥혈 pH와는 상관관계가 없었으나 초기 혈중 살리실산염 농도와 음이온차와는 상관관계가 있다고 보고하였다.

치 료

사망을 비롯한 심각한 신경학적 손상에는 뇌조직 내의 살리실산염의 농도가 중요한 역할을 하기 때문에 치료의 첫 번째 목표는 뇌조직의 살리실산염의 농도를 낮추는 것이 된다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 salicylate (S^-)와 salicylic acid (HS)가 세포외액과 뇌세포 사이에 평형을 이루고 있다고 가정했을 때 HS는 세포막을 자유롭게 통과하여 평형상태를 일룰 수 있으나 전하를 띠고 있는 S^- 는 세포막을 통과할 수 없게 된다. 세포외액을 알카리화하면



에서 반응이 좌측으로 진행하게 되어 세포외액의 HS 농도가 낮아지고 농도경사에 따라 세포내 HS가 세포외액으로 확산되어 나오면 다시 농도차에 의해 세포내 S^- 가 HS로 전환되는 과정이 지속되어 뇌조직내의 S^- 농도가 낮아지는 것이다. 예를 들어 동맥혈 pH를 7.20에서 7.50으로 올려줄 경우 HS의 농도 분획 (fractional concentration)은 0.006에서 0.003%로 감소한다. 이런 변화는 작아 보이지만 조직 내 살리실산염 농도를 의미있게 감소시킬 수 있다. 그러므로 아스피린 중독환자에서 대사성 산증이 있을 경우 동맥혈의 pH를 7.45-7.50 사이로 유지해 주는 것이 좋다⁴⁾.

치료의 두 번째 목표는 체내에서 약물을 배출시키는 것이다. 살리실산염은 단백 결합률이 높기 때문에 사구체에서 여과되기보다는 근위 신세관에서 유기 음이온 분비계 (organic anion secretory pathway)를 통해 분비된다. 이때 소변을 알칼리화하면 소변내 HS를 S^- 로 전환시켜 세뇨관의 내강에서 신세관 세포로 역확산 되는 것을 방지할 수 있다. 예를 들어 소변의 pH를 6.5에서 8.5로 올리면 살리실산염의 배설은 약 5배 늘어난다^{11, 12)}.

살리실산염은 혈액투석으로도 잘 제거되는데^{3, 5, 12)} 혈중 살리실산염 농도가 80 mg/dL를 넘거나 혼수상태, 신기능 저하, 체액과다가 있는 상황에서는 혈액투석을 고려해야 한다⁴⁾.

또한 아스피린 중독 환자에서 뇌척수액내 포도당 농도가 낮아져 있어 이것이 신경학적 증상을 악화시킬 수 있으므로³⁾ 초기에 포도당을 투여하는 것도 중요한 치료의 일부이다.

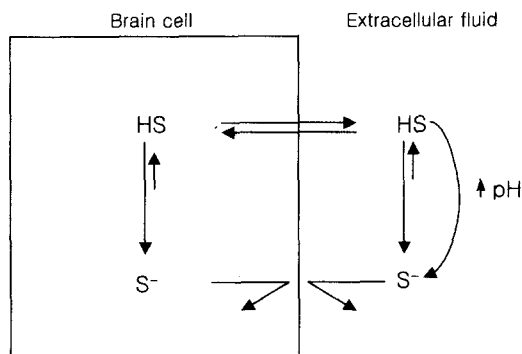


Fig. 2. Schematic representation of the equilibrium of salicylate and salicylic acid between the extracellular fluid and the brain cell. S^- : salicylate, HS: salicylic acid.

참 고 문 헌

- 1) Litovitz TL, Schmitz, BF, Basiley KM: 1989 Annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med* 8:394-442, 1990
- 2) Krause DA, Wolf BA, Shaw LM: Acute aspirin overdose: mechanism of toxicity. *Ther Drug Monit* 14:441-451, 1992
- 3) Hill JB: Salicylate intoxication. *N Engl J Med* 288:1110-1113, 1973
- 4) Rose BD, Post TW: Metabolic Acidosis: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disor-

- ders, 5th ed. New York, McGraw-Hill, Inc, 2001
- 5) Garella S: Extracorporeal technique in the treatment of exogenous intoxications. *Kidney Int* **33**: 735-754, 1988
 - 6) Tenny SM, Miller RM: The respiratory and circulatory actions of salicylate. *Am J Med* **19**: 498-508, 1955
 - 7) Kaplan EH, Kennedy J, Davis J: Effects of salicylate and other benzoates on oxidative enzymes of the tricarboxylic acid cycle in rat tissue homogenates. *Arch Biochem Biophys* **51**:47-61, 1954
 - 8) Miyahara JT, Karler R: Effect of salicylate on oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragment. *Biomed J* **51**:47-61, 1965
 - 9) Winters RW, White JS, Hughes MC, Ordway NK: Disturbances of acid-base equilibrium in salicylate intoxication. *Pediatrics* **23**:260-285, 1959
 - 10) Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE, Schrier RW: Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch Intern Med* **138**:1481-1484, 1978
 - 11) Prescott LF, Balali-Meed M, Critchley JAJH, Johnstone AF, Proudfoot AT: Diuresis or urinary alkalinization for salicylate poisoning? *Br Med J* **2**:1383-1386, 1982
 - 12) Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM: Alkalinization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patient. *Clin Nephrol* **50**:178-183, 1998