

중독환자에서 체외 제거 치료

순천향대학교 천안병원 신장내과

길 효 옥

Extracorporeal Therapy for Intoxication

Gil Hyo-wook

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital

요 약

중독환자의 경우 우선 보존적 치료를 시행하며, 체내 흡수를 지연시키거나 억제 시키는 방법으로 위장관 세척, 활성탄 투여, 장관 세척 등을 시행하게 된다. 체내로 흡수된 약물의 경우는 환자 상태에 따라 체외 제거 방법 (extracorporeal therapy)을 적용하게 된다.

체외제거 방법으로 혈액투석이나 혈액 관류등과 같이 혈액 속에서 직접 제거하는 방법과 복막투석, 활성탄 반복 투여법 등과 같이 반투과성 막이나 장간 재순환, 장장 재순환을 통해 제거하는 방법이 있다.

체외 제거에 영향을 미치는 약제 요인으로는 분자량, 단백 결합능력, 분포양 (volume of distribution), 재분포 (redistribution)가 있으며, 치료와 관련된 인자로는 투석막의 표면적, 혈액 및 투석액의 속도, 투석 시간 등이 영향을 미치게 된다.

체외 제거의 적응증으로 (1) 보존적 치료에도 불구하고 임상적으로 상태가 악화되는 경우 (2) 약제의 정상적이 배설에 장애가 있는 경우 (3) 보존적 치료에 효과가 없는 심각한 대사성 장애나 지연성 장애를 일으키는 중독 (4) 동반 질환 (5) 중뇌 작용 (midbrain function)의 장애로 저환기, 저체온, 저혈압을 유발하는 경우 (6) endogenous clearance보다 체외 제거율이 좋은 경우 (7) 중독의 뚜렷한 증상 및 증후가 있는 경우라 할 수 있다.

체외제거 방법 중 가장 많이 이용되는 혈액투석은 수용성이며, 적은 분자량의 물질 (<500 daltons)은 쉽게 low-flux membrane으로 제거가 가능하며 최근에는 high flux membrane을 사용하는 경우 좀 더 큰 분자량을 가진 물질도 제거가 가능하다.

혈액여과의 경우 대류를 이용하므로 분자량이 큰 독성 물질 (<40,000 daltons)의 제거에는 혈액투석보다 효과적인 방법이다. 하지만 대부분 약제들은 분자량이 1,000 daltons 이하로 일반적으로 혈액투석보다 이점이 없으나 혈액동학적으로 불안정한 경우에는 고려 될 수 있다.

혈액관류는 활성탄 (activated charcoal)이나 교환수지 (exchange resin)로 충전된 카트리지로 혈액을 통과시켜 독성물질을 흡착시키는 방법으로 분자량, 지용성 정도, 단백결합능력에 제한이 적은 것이 큰 장점이라 할 수 있다. 하지만 미국 등에서는 사용이 줄어들고 있는데 이는 포화된 카트리지를 6-8시간 마다 교체 해주어야 하고 치료와 연관된 합병증 등이 혈액 투석에 비해 더 많으며, 치료진이 익숙하지 않기 때문이다.

체외여과는 신장내과 의사들에게는 매우 익숙한 방법이기 때문에 독성 물질의 종류, 화학적 성상, 용량, 노출 후 경과 시간 등을 고려하여 적절히 시행된다면 매우 효과적인 치료를 시행 할 수 있을 것이다.

서 론

급성 중독 환자의 일반적인 치료원칙은 흡수를 지연시키거나 억제시키고, 체내에 흡수된 물질을 체외로 배설하는 것이다. 즉, 위장관 세척, 활성탄 투여, 전장관 세척과 같이 흡수를 지연시키거나 억제 시키는 방법을 한 후 체내로 흡수된 약물 등을 체외로 제거하게 된다.

체외제거 방법으로 혈액투석이나 혈액 관류등과 같이 혈액 속에서 직접 제거하는 방법과 복막투석, 활성탄 반복 투여법 등과 같이 반투과성 막이나 장간 재순환, 장장 재순환을 통해 제거하는 방법이 있다. 체외 여과에 영향을 미치는 인자로는 크게 약제와 관련된 요인과 치료와 관련된 요인으로 나눌 수 있다 (Table 1). 약제 요인으로는 (1) 분자량, (2) 단백질 결합능력, (3) 분포양 (volume of distribution), (4) 재분포(redistribution)으로 나눌 수 있다. 약제 요인을 좀 더 알아보면

(1) 분자량이 적은 물질 (<500 daltons)은 쉽게 low-flux membrane으로 제거가 가능하며 최근에는 high flux membrane을 사용하는 경우에 좀 더 큰 분자량을 가진 물질도 제거가 가능하다.

(2) 단백질에 결합을 많이 하는 물질은 투석으로 제거가 어려운데 이런 경우 혈액 관류를 통해서 좀더 잘 제거 될 수 있다. 단백질 결합을 많이 하는 물질로는 NSAID, TCA, diazepam, phenytoin, salicylate 등이 있고 결합능이 떨어지는 물질로는 알코올 (methanol, ethylene glycol, isopropanol, ethanol), aminoglycoside와 lithium 등이 있다.

(3) 분포양 (Volume of distribution; Vd)이 큰 물질일수록 제거 효과가 떨어지는 것은 쉽게 예상할 수 있다. 낮은 Vd (Vd <0.5-1.0 L/Kg)을 보이는 물질로는 알코올, salicylate, lithium, theophylline, atenolol, paracetamol, aminoglycoside 등이 이에 속한다.

(4) 재분포 (Redistribution)이 천천히 일어나는 약물들은 체외 제거시 효과가 제한될 수 있다.

체외 제거를 결정하는데 고려되어야 할 요인으로는 (1) Toxin이 투석막에 잘 통과하는지, 또는 활성탄에 잘 흡착되는지, (2) 임상적으로 의미 있게 혈액 내 약물이 존재하거나 쉽게 혈액과 평형을 이루는지, (3) 혈중 약물 농도가 약제의 약물학적 작용과 잘 연관이 되며, (4) 체외 제거로 전체 제거율이 30%이상인지 여부이다.

체외 제거의 적응증으로 (1) 보존적 치료에도 불구하고 임상적으로 상태가 악화되는 경우 (2) 약제의 정상적이 배설에 장애가 있는 경우 (3) 보존적 치료에 효과가 없는 심각한 대사성 장애나 지연성 장애를 일으키는 중독 (4) 동반 질환 (5) 중뇌 작용 (midbrain function)의 장애로 저환기, 저체온, 저혈압을 유발하는 경우 (6) endogenous clearance보다 체외 제거율이 좋은 경우 (7) 중독의 뚜렷한 증상 및 증후가 있는 경우라 할 수 있다.

체외 제거에 흔히 사용하는 방법들을 알아보며 다음과 같다 (Table 2).

혈액투석 (Hemodialysis)

혈액 투석은 주로 확산(diffusion)에 의해 용질을 제거하는 방법이다. 수용성 약물 특히 분자량이 작은 물질을 효과적으로 제거하는 좋은 방법이다. 수용성이라도 분자량이 큰 경우 [amphotericin B (924), vancomycin (1486)]는 일반적인 low-flux membrane보다는 high-flux membrane을 사용하는 것이 좋다. 지질 용해성이 큰 약물, 큰 분포용적, 단백질 결합력이 좋은 물질은 혈액 투석을 통한 제거 효과가 매우 적다.

혈액 투석이 혈액관류보다 좀 더 효과적으로 제거가 가능한 약물로는 bromide, chloral hydrate, trichloroethanol, etha-

Table 1. Factors that Enhance Drug Removal by Extracorporeal Therapy

| Drug related factors | Therapy related factors |
|---|--|
| Low molecular weights (<500 D) | Large surface area of dialysis membranes |
| Low protein binding (80%) | High-flux dialyzer |
| Low volume of distribution (<1 L/kg) | High blood and dialysate flow |
| Water soluble | Increased ultrafiltration rate |
| Fast redistribution from peripheral compartments into the blood | Increased time on dialysis |

Table 2. Characteristics of Compounds that Allow Clearance by Hemodialysis, Hemoperfusion, and Hemofiltration

For all three Techniques
 Low volume of distribution (<1 L/Kg)
 Single-compartment kinetics
 Low endogenous clearance (<4 ml/min/Kg)

For hemodialysis
 MW <500daltons
 Water soluble
 Not bound to plasma Proteins

For hemoperfusion
 Adsorption by activated charcoal
 Plasma protein binding is not a contraindication

For hemofiltration
 MW <10,000 or 40,000 daltons, depending on filter used

nol, methanol, ethylene glycol, lithium 과 salicylate 등이다. 다른 치료에 비해 혈액투석의 장점으로는 대상성 산증, 알카리 혈증, 고칼륨 혈증 및 체액 과다를 교정할 수 있다는데 있다. 즉 제거 효과가 유사하다면 혈액투석을 더 선호되는 이유 중 하나이다. 부작용으로 일반적인 혈액투석과 동일하다.

혈액여과 (Contionous hemofiltration and hemodiafiltration)

혈액 여과는 주로 대류 (convection)에 의해 제거를 한다. 분자량이 큰 독성 물질 (<40,000 D)의 제거에는 혈액투석보다 효과적인 방법이다. 하지만 대부분 약제들은 분자량이 1,000 daltons 이하로 일반적으로 혈액투석보다 이점이 없다. 최근에 시행되는 지속적인 혈액 여과 또는 혈액 여과투석 (CRRT)은 24시간 동안 지속적으로 제거가 가능하지만 초기에 제거효과가 떨어지기 때문에 중독초기에 혈중 농도를 낮추는 것이 중요한 약물에서는 효과적이지 않다. 하지만 혈액동학적으로 불안정한 환자에게는 매우 효과적일 것으로 예측되며 rebound가 심한 약물들에서는 고려될 수 있는 치료 중 하나라고 생각된다.

혈액 관류 (Hemoperfusion)

혈액관류는 활성탄 (activated charcoal)이나 교환수지 (exchange resin)로 충전된 카트리지로 혈액을 통과시켜 독성물질을 흡착시키는 방법이다. 혈액관류는 활성탄에 흡착이 되는 물질이면 모두 가능하다. 그러므로 분자량, 지용성 정도, 단백질결합능력에 제한이 적은 것이 혈액 투석에 비해 큰 장점이라 할 수 있다. 하지만 활성탄의 경우 비가역적으로 결합하기 때문에 통상 4-8시간이 지나면 포화상태가 되어 더 이상 제거가 되지 않기 때문에 카트리지를 6-8시간 마다 교체를 해주어야 한다. 혈류량은 혈액투석시와 마찬가지로 200-300 ml/min으로 유지된다. 해파린 유지량은 혈액투석과 비슷하지만 초기 사용량 (loading dose)은 2-3배 가량을 사용하여야 한다.

현재 미국의 경우 혈액관류의 시행 빈도가 줄어들고 있는 데, 그 이유로는 고비용으로 준비가 안 된 경우가 많으며, 합병증의 빈도가 혈액투석에 비해 많다는 점, 치료진이 익숙하지 않기 때문인 것으로 추정된다. 하지만 theophylline의 경우 혈액관류에 좀 더 효과적이며, 파라콰트의 경우 초기에 혈중 농도를 낮추는 것이 도움이 되므로 가능한 빨리 혈액관류를 시행하는 것이 도움이 될 수 있다 (Table 3).

부작용은 혈액 투석과 비슷하나 빈도가 더 많은 것으로 보고되고 있다. Thrombocytopenia, leucopenia, hypocalcemia가 발생할 수 있다. 최근에는 기술의 발달도 charcoal particle에 의한 embolization은 극히 드물다. 혈액투석에 비해 전해질 교정 및 산염기 교정이 되지 않는 것이 제한점이다.

그 외

복막투석은 일차치료로는 권장되는 경우가 거의 없다.

Table 3. Properties of Toxins Grouped by Efficacy of Extracorporeal Techniques for Elimination

| Drug/Toxin | MW (daltons) | Water Soluble | Vd (L/kg) | Protein Binding (%) | Endogenous Clearance (mL/min/kg) | Preferred Method | Comments |
|---------------------------------|--------------|---------------|-----------|---------------------|----------------------------------|------------------|--|
| Clinically Efficacious | | | | | | | |
| Bromide | 35 | Yes | 0.7 | 0 | 0.1 | HD | |
| Ethylene glycol | 62 | Yes | 0.6 | 0 | 2.0 | HD | CI ↑ as dose ↓ |
| Isopropanol | 60 | Yes | 0.6 | 0 | Na | HD | |
| Lithium | 7 | Yes | 0.6-1.0 | 0 | 0.4 | HD | CI ↓ in renal failure |
| Methanol | 32 | Yes | 0.6 | 0 | 0.7 | HD | |
| Salicylate | 138 | Yes | 0.2 | 50 | 0.9 | HD,HP | CI and protein binding ↓ with ↑ dose; HD also corrects electrolytes, acid - base |
| Theophylline | 180 | Yes | 0.5 | 56 | 0.7 | HP>HD | HP & HD can also be combined |
| Valproic acid | 144 | Yes | 0.13-0.22 | 90 | 0.1 | HD,HP | ↑ Levels associated with ↓ % protein binding |
| Possibly Clinically Efficacious | | | | | | | |
| Amanita toxin | 373-990 | Yes | 0.3 | 0 | 2.7-6.2 | HP | Possibly effective if performed in first 24 hours |
| Aminoglycosides | >500 | Yes | 0.3 | 1.5 | <10 | HD/HF | CI ↓ with renal failure |
| Atenolol | 255 | Yes | 1.0 | 2.5 | <5 | HD or HP | Useful if CI ↓ due to renal failure |
| Carbamazepine | 236 | No | 1.4 | 74 | 1.3 | HP | CI ↑ in patients on long-term therapy |
| Disopyramide | 340 | No | 0.6 | 1.2 | 90 | HP | Protein binding ↓ as concentration ↑ |
| Meprobamate | 218 | Yes | 0.5-0.8 | 0-30 | Low | HP | Most drug eliminated in 24-36 hours |
| Methotrexate | 454 | Yes | 0.4-0.8 | 50 | 1.5 | HF | |
| Paraquat | 186 | Yes | 1.0 | 6 | 24.0 | HP | Tight tissue binding precludes efficacy Unless early in course |
| Phenobarbital | 232 | No | 0.5 | 24 | 0.1 | HP | Only for prolonged coma |
| Phenytoin | 252 | No | 0.6 | 90 | 0.3 | HP | CI ↓ as dose ↑ |
| Procainamide | 272 | Yes | 1.9 | 16 | 8.0 | HF | CI ↓ in renal failure |
| Sotalol | 272 | Yes | 2.0 | 2.0 | <5 | HD or HP | |
| Trichlorethanol | 149 | Yes | 0.6 | 0.4 | 0.7 | HD | Metabolite of chloral hydrate |

Multiple-dose activated charcoal “Gastrointestinal dialysis” 등이 사용되기도 한다.

결 론

약물 중독 환자의 경우 우선적으로 보존적 치료와 흡수를 지연시키거나 억제시키는 치료를 시행하게 된다. 보존적 치료에 반응이 떨어지거나 심각한 합병증이나 예후가 좋지 않을 것으로 의심되는 환자에게는 체외여과를 시행할 수 있다. 체외여과는 신장내과 의사들에게는 매우 익숙한 방법이기 때문에 독성 물질의 종류, 화학적 성상, 용량, 노출 후 경과 시간 등을 고려하여 적절히 시행된다면 매우 효과적인 치료를 시행 할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) 2004년 신장내과 분과 전문의 연수교육. 이은영
- 2) Goldfrank's toxicology
- 3) Brenner & Rector's The kidney 8th edition
- 4) 임상 독성학
- 5) 홍세용: 농약치료 지침서
- 6) Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney International* 74:1327-1334, 2008