

졸피뎀 중독 후 발생한 횡문근융해증에 의한 급성 신손상 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김홍익 · 조성호 · 홍효림 · 이인희 · 안기성 · 강건우

Acute Kidney Injury due to Rhabdomyolysis Complicated with Zolpidem Overdose

Hong Ik Kim, Seong Ho Jo, Hyo-Lim Hong, In Hee Lee, Ki Sung Ahn, and Gun Woo Kang

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Zolpidem (Stilnox[®], Handok, Seoul, Korea) is a hypnotic imidazopyridine that is often used to treat insomnia because it has less abuse and addiction potential than benzodiazepines. Its side effects include headache, dizziness, and nausea, but these are mild. Zolpidem intoxication rarely has severe complications. Here, we report a case of acute kidney injury due to rhabdomyolysis related to zolpidem. A 51-year-old man was admitted with drowsy mentality after taking an overdose of zolpidem in a suicide attempt. Laboratory findings showed a blood urea nitrogen of 59.9 mg/dL, serum creatinine of 5.8 mg/dL, and creatine phosphokinase of 16,210 IU/L. Acute kidney injury associated with rhabdomyolysis complicating zolpidem intoxication was diagnosed. The patient was managed with hemodialysis and recovered completely in terms of renal function and muscle enzyme levels. (Korean J Med 2016;90:550-553)

Keywords: Zolpidem; Acute kidney injury; Rhabdomyolysis

서 론

졸피뎀(zolpidem; Stilnox[®], Handok, Seoul, Korea)은 비벤조디아제핀계 대표적인 약물로 gamma-aminobutylic acid (GABA) 수용체 중 $\omega 1$ -GABA_A 수용체에 특이적으로 결합하여 진정·수면, 항불안 효과를 나타낸다. 졸피뎀은 반동성 불면이나 금단 증상이 적게 나타나서 불면증 치료 약제로 흔히 사용되고 있다. 부작용으로는 졸음, 두통, 환각, 오심, 구토 등이 발

생할 수 있다[1]. 졸피뎀은 벤조디아제핀계 약물에 비해 부작용이 적으며 졸피뎀을 과량 복용한 환자들도 대부분 특별한 치료를 요하지 않는 의식 저하이고 대부분 임상 경과가 양호하며 심각한 합병증 발생은 매우 드물다고 보고한다[2,3]. 이처럼 졸피뎀은 효과 및 안전성이 우수하여 임상들이 안심하고 사용하고 있다. 하지만, 졸피뎀 과량 복용 후 횡문근융해증에 의한 급성 신손상에 대한 보고된 문헌은 국내에서 확인할 수 없으며 이와 같은 부작용은 처방할 경우 전혀 고려되

Received: 2016. 3. 13

Revised: 2016. 4. 18

Accepted: 2016. 4. 19

Correspondence to Gun Woo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea

Tel: +82-53-650-4775, Fax: +82-53-650-4570, E-mail: gwkang4540@hanmail.net

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고 있지 않다.

이에 저자 등은 졸피뎀 중독 후 심각한 합병증의 하나인 횡문근융해증에 의한 급성 신손상을 진단하고 응급 혈액투석 및 수액 치료를 포함한 보존적 치료로 호전된 증례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 51세 남자

주 소: 의식 혼미

현병력: 특이 병력이 없는 환자로 수면 장애로 졸피뎀을 처방받고 간헐적으로 복용 중이었다. 내원 6시간 전으로 추정되는 자살을 목적으로 모아둔 졸피뎀 1,200 mg (120정)을 집에서 복용한 후 계속적인 강한 외부 자극에 의해서만 깨어나는 의식 혼미가 보여서 응급실로 내원하였다. 외상은 관찰되지 않았으며 알코올 섭취 유무는 확인할 수 없었다.

과거력: 고혈압 진단을 받았으나 치료받지 않고 지냈다.

사회력: 특이사항은 없었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 118회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하지 않았으며 급성 병색을 보였다. 두경부 검사에서 경정맥 울혈은 보이지 않았다. 흉부 청진상 심음은 규칙적이었고, 심잡음이나 수포음은 청진되지 않았다. 복부팽만도 보이지 않았다. 피부 긴장도는 정상을 보였으며 하지 부종은 없었다. 양쪽 상하지 근력 저하는 보이지 않았고 감각 기능이나 심 부건 반사는 정상적으로 좌우 대칭이었다.

검사 소견: 입원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 25,400/mm³ (중성구 78.6%), 혈색소 16.0 g/dL, 혈소판 227,000/mm³, 적혈구 침강 속도 41 mm/h, C-반응성단백 35.5 mg/dL였다. 혈청 생화학 검사에서 혈청요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 12.9 mg/dL, 크레아티닌(creatinine, Cr) 2.5 mg/dL, 아스파르테이트 아미노 전달효소/알라닌 아미노 전달효소 74/25 mEq/L, 칼슘 8.6 mg/dL, 인 8.9 mg/dL, 요산 12.6 mg/dL, 젖산 탈수소효소 2,913 IU/L, 크레아틴 인산활성효소(creatine phosphokinase, CPK) 3,909 IU/L, 미오글로빈 > 10,000 ng/mL로 측정되었다. 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.391, pCO₂ 28.8 mmHg, pO₂ 82.2 mmHg, HCO₃⁻ 17.1 mmol/L, SaO₂ 96.2%였다. 단순 요 검사에서 산도 5.4, 비중 1.030, 알부민 trace, 잠혈 1+, 백혈

구 0-1/HPF, 적혈구 0-1/HPF 소견을 보였다. 그 외 VDRL, HBs Ag, anti-HCV Ab 및 anti-HIV Ab 검사는 모두 음성이었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 촬영에서 양측 폐 음영은 정상이었고, 심장비대는 보이지 않았다. ^{99m}Tc-MDP 전신 골 스캔상 우측 어깨 관절, 상박부, 복부, 양측 골반, 허벅지 및 종아리 연부조직에서 방사성 동위원소의 미만성 섭취 증강 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 응급실 내원 직후 신기능(Cr 2.5 mg/dL) 및 CPK, 미오글로빈의 상승 소견과 ^{99m}Tc-MDP 전신 골스캔상 여러 부위의 연부조직에서 방사성 동위원소의 섭취 증강 소견이 보여 횡문근융해증으로 인한 급성 신손상으로 진단하였다. 원인 약제인 졸피뎀 중단과 함께 대량의 수액 요법과 적절한 요량 유지를 위해서 이노제 라식스(furosemide)를 병용 투여하였다. 입원 2일째 횡문근융해증 치료를 위해 4,000 mL/day 이상 대량의 수액 치료와 함께 라식스 20 mg/hr로 지속적인 정맥 주입을 하였으나 요량 1,000 mL/day 정도로 충분한 요량이 얻어지지 않으면서 호흡곤란 증상과 함께 폐 부종을 포함한 전신 부종이 관찰되었다. BUN 59.9 mg/dL, Cr



Figure 1. Full-body bone scintigraphy with ^{99m}Tc-methylene diphosphonate performed on the 6th hospital day revealed diffusely increased isotope uptake in the soft tissues of the right shoulder and upper arm, abdomen, and both hips, thighs, and calves. RT, right; LT, left.

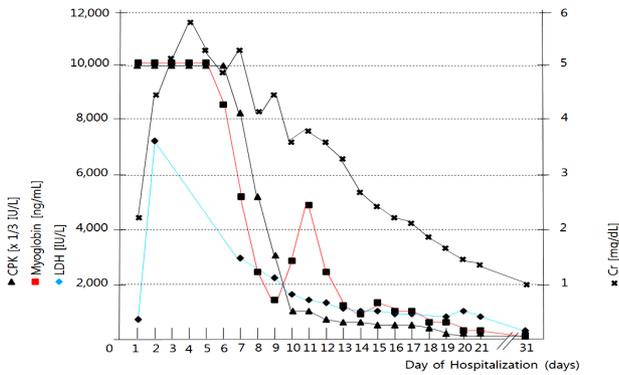


Figure 2. Serial changes in the serum CPK, myoglobin, LDH, and Cr levels during hospitalization and the follow-up period. CPK, creatine phosphokinase; LDH, lactate dehydrogenase; Cr, creatinine.

5.8 mg/dL (acute kidney injury network stage 3), CPK 16,210 IU/L, 미오글로빈 > 10,000 ng/mL로 상승하여 경정맥 이중 내강 도관 삽입 후 응급 고용량 혈액투석을 시행하였다. 입원 7일째 3,000 mL/day 이상의 요량 증가를 보이면서 폐 부종을 포함한 전신 부종의 호전과 함께 의식 수준은 청명하여 혈액투석 4회 시행 후 중지하였다. 수액 요법 등 보존적 치료는 지속하면서 경과를 관찰하였다. 입원 1달째 BUN/Cr 16.6/1.0 mg/dL, CPK 95.2 IU/L, 미오글로빈 80.5 ng/mL로 급성 신손상 및 횡문근융해증의 호전과 함께 증상의 호소 없이 안정적으로 유지되었다(Fig. 2).

고 찰

비벤조디아제핀 계열의 이미다조피리딘(imidazopyridine)계 약물인 졸피뎀은 수면제로 널리 사용되고 있다. GABA_A 수용체의 α -subunit에는 6가지 이상의 아형이 있는데 그중 ω 1형(type 1)은 수면에 관련하여 수면을 촉진시키는 작용을 하며 다른 아형들은 근이완, 항경련 및 항불안 작용을 하게 된다. GABA_A 수용체의 α -subunit에 모두 작용하는 벤조디아제핀과는 달리 졸피뎀은 ω 1-GABA_A 수용체에 높은 선택성을 보여 신경의 탈분극을 감소시켜 수면 유도 작용을 한다[1,4]. 복용 후 30분 이내에 효과를 나타내며 반감기는 1-6시간으로 벤조디아제핀에 비해 짧다. 짧은 반감기와 ω 1-GABA_A 수용체에 높은 선택성을 보여 벤조디아제핀에 비해 내성과 금단 증상이 적게 나타나고 수면 잠복기도 짧고 수면의 질 또한 높게 나타났다[5]. 뿐만 아니라, 졸피뎀으로 수면 유도시 지속적인 반동불면증이 나타나지 않았으며 트리아졸람(triazolam)

에 비해서 전향적 기억 장애의 발생도 적었다[6].

졸피뎀 5-20 mg의 치료 용량에서는 현기증, 초조, 두통, 구토 및 설사와 같은 부작용이 나타날 수 있으며, 치료 권장 용량 이상의 고용량 사용시에는 벤조디아제핀과 같은 항불안 효과와 기억 상실 등이 유발될 수 있다[4]. 고용량의 졸피뎀이 체내에 흡수되면 GABA_A α -subunit ω 1형에 대한 선택성을 상실하고 다른 아형에도 작용을 하게 되어 벤조디아제핀과 유사한 약동학적 효과가 나타나는 것으로 생각된다[4]. Hajak 등[5]은 졸피뎀을 최고 1,200 mg까지 고용량 복용한 사례를 보고하였지만 졸피뎀 급성 중독 대부분의 경우는 특별한 치료를 필요로 하지 않는 정도의 경미한 의식 저하를 보인다. 회복하였으며 임상적인 경과 또한 양호하였다. Garnier 등[2]의 연구에 의하면 344명의 졸피뎀 급성 중독 환자를 대상으로 한 연구에서 혼수나 호흡부전이 발생한 경우는 5명 뿐이었으며 이 환자들은 모두 알코올이나 다른 약제를 병용 투여한 것으로 나타났다. 본 증례와 같이 횡문근융해증과 연관된 급성 신손상이 발생한 예는 찾아 볼 수 없었다.

국내에서는 전문 의약품으로 판매되어 처방전 없이 구매할 수 없기 때문에 국외의 사례에 비해 졸피뎀 남용이 많이 보고되지는 않고 있다. 하지만 수면 장애를 호소하는 환자의 경우 쉽게 처방을 받을 수 있으며 본 증례와 같이 자살 목적으로 약제를 모아두는 경우가 발생할 수 있다. 이러한 점으로 볼 때 국내에서도 졸피뎀 남용으로 인한 심각한 문제가 충분히 발생할 수 있을 것으로 예상된다. 국내에서 30명의 졸피뎀 급성 중독에 대한 연구가 있었는데 경미한 증상부터 의식 저하까지 다양한 급성 증상을 보였으나 합병증 없이 모두 회복되었다[3].

횡문근융해증은 근육세포의 손상으로 세포 내의 성분이 혈장에 유리되는 증후군이며 대부분의 경우 수액 요법과 함께 적절한 요량 유지를 포함한 보존적 치료로 회복되나 급성 신손상과 같은 합병증을 유발할 수도 있다. 횡문근융해증을 일으키는 원인은 근육세포에 손상을 주는 외상, 심한 운동, 경련 외에도 전해질 장애, 약물 등이 있다. 횡문근융해증을 일으킬 수 있는 약물로는 항지질증약, 코카인, 아편제, 암페타민, 항정신병 약제 등이 있고 신경이완제, 바비투레이트, 벤조디아제핀계 약물도 드물게 보고되고 있다[7]. 졸피뎀 중독에 의한 횡문근융해증의 발생 기전 및 발생률은 명확히 잘 알려져 있지 않다. 고용량의 졸피뎀을 복용할 경우 혼수 및 의식 저하로 인한 부동(immobilization)으로 근육 압박과 근육 괴사가 발생하여 횡문근융해증이 발생할 수 있다. 또한 고

용량의 졸피뎀이 체내에 흡수되면 GABA_A α-subunit ω1형에 대한 선택성을 상실하여 벤조디아제핀과 같은 약동학적 작용을 나타낼 수 있어서 횡문근융해증은 벤조디아제핀과 같은 기전으로 유발될 수 있을 것으로 생각된다. 벤조디아제핀에 의한 횡문근융해증의 발생 기전은 과다 복용으로 인한 발작 및 혼수로 인한 지속적인 근육 압박과 근육 괴사의 유발, 직접적인 독성에 의해서 근육 손상 및 세포외액과 세포내액 사이의 나트륨 이온 농도 차이를 줄어들게 하여 이로 인한 세포막전위를 감소로 설명하고 있다[7-9]. 본 증례도 위와 같은 기전에 의해서 횡문근융해증이 발생한 것으로 보인다.

횡문근융해증에 의한 급성 신손상 발생은 혈관 수축, 신사구체 및 요세관 폐쇄와 미오글로빈 자체의 독성으로 설명되고 있다[10]. 본 증례처럼 근육 손상으로 인해 미오글로빈(>10,000 ng/mL)과 CPK (16,210 IU/L)의 높은 상승으로 볼 때 횡문근융해증에 의한 급성 신손상으로 진단할 수 있었다.

졸피뎀은 벤조디아제핀보다 뛰어난 효과 및 안전성을 보여 최근 사용이 증가되고 있다. 그러나 기존 연구와 달리 졸피뎀 과량 복용으로 인한 본 증례와 같이 심각한 합병증이 발생할 수 있으므로 수면제로 졸피뎀을 처방할 경우 과량 복용의 가능성을 고려하여야 하며 졸피뎀 중독에 대한 합병증의 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

졸피뎀은 부작용이 드문 안전한 약제로 알려져 있으나 과량 복용할 경우 횡문근융해증과 같은 심각한 합병증이 유발될 수 있다. 이에 저자 등은 자살목적으로 고용량의 졸피뎀 복용과 관련된 횡문근융해증에 의한 급성 신손상을 진단하

였고 수액 치료 및 혈액투석 치료로 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 졸피뎀; 횡문근융해증; 급성 신손상

REFERENCES

1. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000;59:865-889.
2. Garnier R, Guerault E, Muzard D, Azoyan P, Chaumet-Riffaud AE, Efthymiou ML. Acute zolpidem poisoning--analysis of 344 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:391-404.
3. Suh JH, Roh HK, Eo EK, Cheon YJ, Jung KY. Clinical characteristics of acute zolpidem intoxication. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2008;6:91-98.
4. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drug. *J Med Toxicol* 2013;9:155-162.
5. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003;98:1371-1378.
6. Rush CR. Behavioral pharmacology of zolpidem relative to benzodiazepines: a review. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;61:253-269.
7. Larbi EB. Drug-induced rhabdomyolysis. *Ann Saudi Med* 1998;18:525-530.
8. Jermain DM, Crismon ML. Psychotropic drug-related rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 1992;26:948-954.
9. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Camafort-Babkowski M. Hyponatremia and benzodiazepines result in rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 1994;28:1200-1201.
10. Singh D, Chander K, Chopra K. Rhabdomyolysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005;27:39-48.