

원 저

다이설피람-에탄올 반응에 의한 저체온증 1례

이화여자대학교 의과대학 응급의학교실

배현아 · 어은경

A case of Hypothermia Resulting from Disulfiram-Ethanol Reaction

Hyun A Bae, M.D., Eun Kyung Eo, M.D.

Department of Emergency Medicine College of Medicine, Ewha Womens University

Disulfiram (tetraethylthiuram disulphid) is used in the treatment of chronic alcoholism since it causes an unpleasant aversive reaction to alcohol. It works by inactivating hepatic aldehyde dehydrogenase, leading to pronounced rise in the acetaldehyde concentration when ethanol is metabolized. Acetaldehyde causes alcohol sensitivity, which involve vasodilation associated with feeling of hotness and facial flushing, increased heart rate and respiration rates, lowered blood pressure, nausea, headache. One of its metabolites, diethyldithiocarbamate (DDC) can inhibit the enzyme dopamine β -hydroxylase (DBH), this may account for the profound refractory hypotension and hypothermia seen with the disulfiram-ethanol reaction (DER), resulting from norepinephrine depletion. This report is presents the case of a patient we met, who presented with hypothermia caused by the disulfiram-ethanol reaction, and along with a brief review of the subject.

Key Words: Disulfiram-ethanol reaction, Hypothermia

서 론

다이설피람(disulfiram: tetraethylthiuram disulphid)은 1948년 Hald, Jacobson, Larsen 등이 구충제로 개발된 이 약제를 연구하는 도중 자신들이 이 약을 복용한 후 우연히 술을 마셨을 때 신체적인 불쾌한 증상이 나타나는 것을 보고 주정중독 환자에게 처음 사용하였다. 이처럼 다이설피람은 알코올에 의존성이 있는 환자에게 금주를 목적으로 전 세계적으로 널리 사용하는 약물로 복용 시 알코올과 과민성 반응을 일으켜 환자에게 불유쾌한 증상을 유발함으로써 환자에게 금주의 동기를 제공한다. 그러나 환자

자신의 강한 동기와 보존적인 정신치료가 동반되지 않으면 실패할 가능성이 많을 뿐 아니라 다이설피람-에탄올 반응(disulfiram-ethanol reaction: 이하 DER) 혹은 다이설피람 단독으로 여러 가지 부작용을 나타낼 수 있으므로 주의를 기울여 사용하여야 한다.

이미 알려져 있는 DER과 다이설피람에 의한 증상들 중 비교적 흔한 오심, 구토와 동반된 저혈압의 경우 일반적인 치료에 잘 반응하지 않으며, 장시간에 걸쳐 심한 저혈압이 유지되거나 사망하는 사례도 보고된 바 있다¹⁾. 그러나 이러한 치명적인 저혈압 외에 대부분의 DER은 보존적 치료로 회복되는 경우가 많다. 저자들은 DER에 의한 저체온증 환자 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

55세의 남자환자가 오후 1시경 의식 저하로 본원 응급의료센터에 내원하였다. 환자는 내원 전날 저녁 소주 한

책임저자: 어 은 경
서울시 양천구 목동 911-1
이화여자대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 02) 2650-2645, Fax: 02) 2650-5060
E-mail: lizeo@unitel.co.kr

병과 함께 보호자가 환자 몰래 씹어 짜서 먹인 알콜스탑 (disulfiram) 3 알(750 mg)을 함께 먹고 11시경 잠이 들었으며 당일 아침 8시경 잠이 깨지 않는 상태로 보호자에게 발견되었다. 환자 과거력 상 15년 전에 교통사고로 인해 발생한 외상성 뇌출혈로 개두술 받은 과거력 있었고 3년 전 개인병원에서 당뇨 진단받았으나 특별한 치료 없었었다. 내원 당시 의식은 혼미한 상태였으며 활력 징후는 혈압 140/70 mmHg, 맥박 110 회/분, 호흡 30 회/분, 체온 36℃ 이었다. 이학적 검사에서 동공은 침공대축동 되어 있었고 안면홍조 소견 보였으며 피부는 전반적으로 차갑고 축축하게 젖어있었으며 설사와 구토 소견 동반되어 있었다. 청진 소견에서 수포음이나 천명음은 들리지 않았고 심잡음은 없었으나 심박동은 불규칙적이었고 사지는 약간 연축된 상태였다. 기관내 삽관 시행하였으며 경비위관 및 도뇨관 삽입하였다. 내원 직후 시행한 동맥혈 가스 분석 검사에서 pH 7.045, PCO₂ 32.8 mmHg, PO₂ 86.4 mmHg, HCO₃⁻ 8.9 mmol/L, BE(base excess) -21.7 mmol/L, SaO₂ 91% 이었고, 일반 혈액 검사 결과 혈색소 18.5 mg/dl, 헤마토크리트 49.8%, 백혈구 19,500 /mm³ 이었다. 일반 화학 검사 결과 Na⁺ 149 mEq/L, K⁺ 3.4 mEq/L, Cl⁻ 107 Eq/L, AST 38 IU/L, ALT 26 IU/L, BUN 23 mg/dl, Cr 1.0 mg/dl, 혈당 453 mg/dl 이었으며 혈중 케톤이 약하게 양성반응을 보였다. 심근효소검사는 모두 정상 범위였으며 소변 검사에서 pH 5.5, S.G 1.025, 현미경적 혈뇨 및 단백뇨 소견 보였고 뇨중 케톤이 강하게 양성반응을 보였다. 흉부방사선 검사에서 특이 소견은 없었으며 실시한 심전도에서 심방 세동, 넓은 QRS 파와 Osborne J 파가 함께 관찰되었다(Fig. 1). 뇌전산화단층촬영에서 좌측 전두엽에 개두술 흔적이 보였으며 양쪽 전두엽 뇌연화증 소견 보였다. 생리식염수 1리터를 정맥주사 하면서 인슐린 10 U 정맥주사 하였다. 내원 30분 후 환자의 피부가 더욱 차갑게 느껴져서 측정한 직장 체온이 31℃로 측정되어 가온 담요를 이용하여 재가온 요법을 시작하

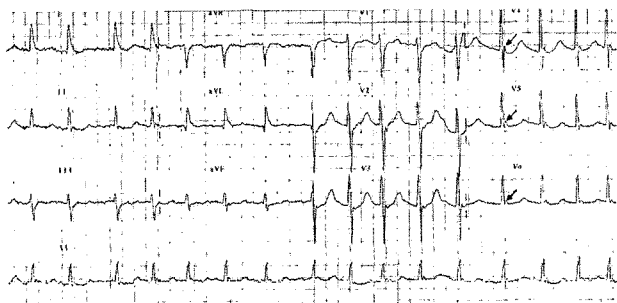


Fig. 1. Initial ECG shows atrial fibrillation with wide QRS complex and Osborne J wave (arrow: Osborne J wave)

였다. 이후 신경과에 의뢰한 결과 환자 신경학적 검사상 의식은 혼수상태이며 동공반사 없었고 심부건반사 저하된 소견보여 뇌간 기능에 이상 소견 의심되었지만 칼로리 검사 상 좌측에서 양성반응을 보이며 저체온증을 고려해 볼 때 전형적인 뇌간경색의 소견으로 보기는 어렵다고 판단하였다. 환자의 체온이 36.4℃까지 상승된 후 다시 시행한 심전도에서는 심방 세동 및 Osborne J 파는 관찰되지 않았다(Fig. 2). DER에 의한 저체온증 진단 하에 응급의학과 중환자실에 입원하여 제 3병일에 의식 명료해졌으며 전신 상태도 점차로 호전되었고 당뇨 조절 후 내원 13일째 퇴원하였다.

고 찰

다이설피람은 경구복용 후 약 80% 가량이 위장관 계통에서 한 시간 이내에 빠르게 흡수되고 3~12시간 후면 그 효과가 나타난다. 간에서 대사되어 혈액 내에서 diethyldithiocarbamate(이하DDC)로 환원되어 체내에 광범위하게 분포하고, 일부는 위내의 산성 환경에서 바로 DDC로 환원되어 장관을 통하여 흡수되기도 한다. 이렇게 형성된 DDC는 여러 대사경로를 통하여 diethylthiomethyl-carbamate(Me-DDC)와 diethylthiomethyl-carbamate(Me-DTC) 등의 대사산물을 형성하게 되고 이후 신장이나 대변 또는 폐를 통하여 배출된다. 이러한 다이설피람은 그 자체의 독성은 상대적으로 낮지만 체내에서 알코올 대사의 여러 경로를 변화시켜 아세트알데히드의 농도를 정상보다 5~10배 이상 상승하게 함으로써 소위 DER이라 불리는 여러 가지 부작용을 유발하게 된다. 다이설피람이 알코올대사에 관여하는 주된 경로는 sulfhydryl기를 포함한 여러 효소에 대해 비특이적이며 비가역적인 억제인자로 작용하는 기전이며, 이러한 효소가운데 알코올 대사 과정의 가장 대표적인 효소는 알데히드 탈수소효소(aldehydedehydrogenase: ALDH)이다.

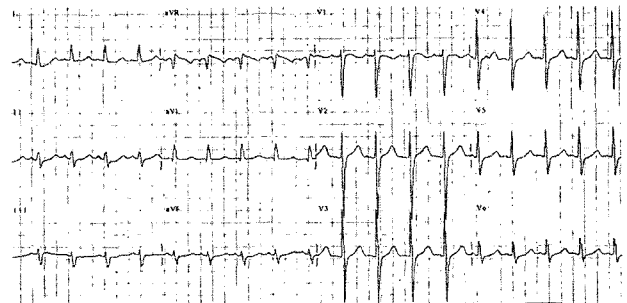


Fig. 2. After rewarming, atrial fibrillation and Osborne J wave are not seen.

다이설피람은 이 효소의 작용을 억제함으로써 알코올대사의 첫 단계에서 생성된 아세트알데히드가 아세트산으로 대사되는 것을 막는 것이다. 따라서 DER의 대부분은 증가된 아세트알데히드의 작용에 의해 유발되게 된다. 그 외에도 다이설피람은 도파민 베타 수산화효소(dopamine β -hydroxylase), 과산화 디스무타아제(superoxide dismutase) 등의 효소에도 억제 인자로 작용하며 monoamine 효소체계를 억제함으로써 고혈압이나 세로토닌 대사 장애, 교감신경 긴장의 변화, 부정맥 등을 일으킬 수 있다. 도파민에 의한 세토손상은 도파민이 글루타메이트와 칼슘의 과흥분독성(excitotoxic) 효과를 유발하고, 자유기(free radical)를 제거하는 세포의 능력을 저하시키는 기전에 의해 이루어진다²⁹. 따라서 DER에 의해 안면홍조, 두통, 오심, 구토, 발한, 심계항진, 불안감, 착란, 호흡부전, 심혈관계 허탈, 부정맥, 심근경색 등의 부작용이 생길 수 있으며 다이설피람 중독 시에는 피로, 건망증, 두통, 착란, 감정 장애, 운동실조, 혼미, 독성 정신병, 경련 등이 나타날 수 있다. 일반적으로 DER의 심각한 부작용이 알려져 있기는 하나 다이설피람 자체의 부작용에 대해서는 그렇지 못한데, 그 이유는 주정중독 환자에서 자주 동반되는 우울증이나 정신증 또는 후유 증상으로 나타날 수 있는 신경학적 증상들과 혼동하기 쉽기 때문이다. 치료 용량에서 보고되는 다이설피람의 부작용 중 가장 많은 것은 졸림과 전신 쇠약감이며 그 외에도 피부 발진, 고혈압, 우울한 기분, 독성 간염, 말초 신경염, 안신경염, 성기능장애, 급성 정신증 등이 관찰된다. 그러나 임상적으로 DER에 의한 증상인지 다이설피람 자체에 의한 부작용인지 역시 구분하는 것 또한 용이하지는 않다.

본 예에서와 같은 저체온증은 쥐를 이용한 동물실험에 의하면 에탄올을 투여하기 8시간 전에 다이설피람을 투약하였을 때 쥐의 중심 체온이 에탄올 투여량과 다이설피람의 용량에 비례하여 떨어진다고 밝혀진 바 있다. 이 실험을 통해 연구자들은 쥐에게 발생한 DER의 중증도를 측정할 수 있는 도구로써 저체온증의 정도를 사용하는 것이 혈압을 측정하는 것 보다 더 많은 장점이 있다고 주장하고 있다³⁰. 또 다른 동물 실험에서는 쥐에게 다이설피람을 투여하였을 때 투여량과 비례하여 나타나는 저체온증이 pimozide(선택적 도파민 수용체 차단제)를 전처치 함으로써 유의하게 감소한다는 보고를 하였다⁴¹. 그리하여 DER에 의한 저체온증은 그 기전이 정확히 알려져 있지 않지만 다이설피람이 도파민 베타 수산화효소의 억제를 유발하여 도파민 수용체들을 활성화시킴으로써 쥐와 같은 동물의 뇌에서 저체온증을 유발시킨다고 생각하였다. DER에 의한 효과뿐만 아니라 주변 환경에 따른 저체온증

의 유발인자로 이미 잘 알려져 있는 알코올의 섭취로 인해 환자의 체온 유지 능력이 유지되지 못한 점(poikilothermia)과 주정중독자들의 경우 기왕의 추위에 대한 민감성이 증가되어 있다는 점이 특히 본 증례의 환자에서 저체온증의 심화를 유발한 또 다른 원인으로 생각할 수 있겠다³¹. 법의학분야에서는 감소된 혈중 인슐린농도, 증가된 혈중 카테콜라민 농도 등과 함께 저체온증으로 인한 사망을 판단하는 지표로서 소변과 혈중 아세트아세트산(ace-toacetic acid), 베타 수산화 부티레이트(β -hydroxybutyrate)와 아세톤(acetone) 등과 같은 케톤체들의 유용성을 제시하고 있다⁴⁰. 본 증례의 환자에게 나타났던 케톤 양성 반응도 이러한 저체온증에 의해 증가된 케톤체들에 의한 것이라 설명할 수 있다. DER에서 나타나는 증상 중 비교적 흔한 안면 홍조 등의 증상은 증가된 아세트알데히드에 의해 히스타민의 분비가 증가하여 말초 혈관이 확장되므로 인해 발생하는 것으로 이해되고 있으며, 말초혈관의 확장에 따른 부가적인 체온 상실의 가능성도 고려하여야 한다³². 그 외에도 DER에 의한 안면 홍조는 세로토닌 분비의 증가 및 분해의 감소로 인한 것과 비만세포탈과립(mast cell degranulation) 기전에 의해서 발생하는 것으로 설명하고 있다. 또 다른 이론으로는 앞에서 언급한 다이설피람의 도파민 베타 수산화효소 억제 효과로 인해 혈관 수축 작용을 하는 노르에피네프린의 감소가 혈관확장에 영향을 미친다는 주장이 있다³³.

환자가 주정중독자임을 고려할 때 저체온증을 일으킬 수 있는 또 다른 원인 가운데 Wernicke 뇌병증의 가능성도 고려해볼 수 있지만, 이 환자에서 혈중 티아민 농도를 확인하지는 못하였다.

이상에서 저자들은 여러 가지 검사로는 정확히 설명되지 않는 의식 저하, 대사성 산증 및 부정맥 등이 동반된 환자에서 DER로 인한 저체온증을 진단하고 가운 요법 및 보존적인 치료만으로 치유한 예를 경험하여 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Heath MJ, Pachar JV, Perez Martinez AL, Toseland PA. An exceptional case of lethal disulfiram-alcohol reaction. *Forensic Sci Int* 1992;56:45-50.
2. 임성환, 김현적, 신현란, 김찬석, 이이준, 하정상 외. Disulfiram 중독 후 발생한 색전성 뇌경색 1예. *대한신경과학회지* 2001; 19(3):294-7.
3. Jensen JC, Faiman MD. Hypothermia as an index of the disulfiram-ethanol reaction in the rat. *Alcohol* 1984;1(2): 97-100.

4. Sharkawi M, Cianflone D. Disulfiram-induced hypothermia in the normal rat; its attenuation by pimozide. *Neuropharmacology* 1978;17(6):401-4.
5. Myers RD. Alcohol's effect on body temperature: hypothermia, hyperthermia, or poikilothermia? *Brain Res Bull* 1981;7(2):209-20.
6. Teresinski G, Buszewicz G, Madro R. The influence of ethanol on the level of ketone bodies in hypothermia. *Forensic Sci Int* 2002;127:88-96.
7. 이상래, 류석용, 김홍용. Disulfiram-alcohol reaction(DAR)에 의한 저혈압 1예. *대한응급의학회지* 2002;13(4):575-7.
8. Wilkin JK. Flushing reactions: consequences and mechanisms. *Ann Intern Med* 1981;95(4):468-76.