

중 설

아세트아미노펜 중독

연세대학교 의과대학 응급의학과

정성필 · 김승호 · 이한식

Acetaminophen Poisoning

Sung Pil Chung, M.D., Seung Ho Kim, M.D., Hahn Shick Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Acetaminophen (AAP) overdose can result in potentially serious hepatotoxicity. The ingested dose and time from ingestion to presentation are important prognostic factors. Toxic dose in adult is thought to be at least 10 g or 200 mg/kg. However, early management of acute overdose should be guided by the plasma AAP concentration. The antidote for AAP poisoning is N-acetylcysteine (NAC). It provides complete protection against hepatotoxicity if given within 8 h of acute overdose. If the concentration is above the possible toxicity line as predicted by the Rumack-Matthew nomogram, either the 72-hr oral or the 20-hr intravenous NAC regimen should be administered. NAC is also effective if started late in patients with established hepatic failure. This article summarizes the current consensus of clinical assessment and management for acute AAP overdose.

Key Words: Acetaminophen, Poisoning, Acetylcysteine

서 론

아세트아미노펜(acetaminophen, AAP)은 paracetamol 이라고도 하며 해열진통제로 널리 사용되는 약물이다. 치료 용량에서는 매우 안전하지만 과량 복용 시에는 간손상을 일으킬 수 있다. 처방전 없이 쉽게 구할 수 있어서 중독의 가능성이 상대적으로 높으며, 미국의 경우 급성 간부전의 가장 흔한 원인으로 보고되고 있다¹⁾. 그러나 N-acetylcysteine (NAC)이라는 효과적인 해독제가 존재하므로 늦지 않게 치료를 시작하면 대부분의 간독성을 예방할 수 있다. 본고에서는 AAP 중독에 대한 평가 및 처치에 대하여 임상 의사가 알아두어야 할 내용들을 중심으로 살펴보고자 한다.

본 론

1. 약리학 및 독성 기전

AAP의 치료 용량은 성인에서 325~1,000 mg 소아에서 10~15 mg/kg를 4~6시간마다 투여하는 것이다. 1일 최대 용량은 성인 4 g, 소아 80 mg/kg이다. 독성 용량은 개인차가 있지만 성인의 경우 15 g 정도가 역치라고 생각되며, Table 1과 같은 기준이 사용된다^{2,3)}. 그러나 특히 의도적인 중독의 경우 병력이 정확하지 않으며 복용량이 모두 흡수되지 않을 수도 있어서 치료 여부는 혈중 농도를 통하여 결정하는 것이 바람직하다. 반복된 초과용량 복용(repeated supratherapeutic ingestion)은 24시간 이상에 걸쳐 하루 4 g 이상을 복용하는 것으로 이런 경우에도 간독성을 유발할 수 있다⁴⁾. AAP는 위장관으로 빠르게 흡수되어 치료 용량을 경구 복용하면 30~60분 사이에 20 mg/L 이내의 최고 혈중 농도에 도달하며, 분포용적은 0.9

책임저자: 정 성 필

서울특별시 강남구 도곡동 언주로 612

영동세브란스병원 응급의학과

Tel: 02) 2019-3030, Fax: 02) 2019-4820

E-mail: emstar@yuhs.ac

L/kg이다³⁾. 즉시방출형(immediate release) 제제를 과량 복용하면 4시간 안에 최고 농도에 도달하나, 아편제제나 항콜린성 약물과 같은 위배출을 지연시키는 약물을 같이 복용하거나 서방형 제제를 과량 복용한 경우에는 4시간 이상으로 지연된다⁵⁾. 제거 반감기는 2~4시간이지만 서방형 제제의 경우에는 녹거나 흡수되는 시간에 의해 지연될 수 있다^{5,6)}. FDA 임신 등급은 B이며 태반을 통과한다.

치료 용량에서 AAP의 90%는 간에서 sulfate 및 glucuronide 화합물로 대사되어 소변으로 배출된다⁷⁾. 나머지의 절반 정도는 간의 cytochrome P450 (주로 CYP2E1이며 1A2, 3A4도 관여) 혼합기능 산화효소(mixed function oxidase) 경로를 통해 대사되어 독성물질인 N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI)가 된다. 적은 양의 NAPQI는 간의 glutathione과 빠르게 결합하여 무독성의 cysteine 및 mercaptate 화합물을 형성하여 소변으로 배출된다. 독성 용량을 복용한 경우에는 sulfation 및 glucuronidation 대사 경로가 포화되어 더 많은 비율이 NAPQI로 대사된다. 저장된 glutathione의 70% 정도가 고갈되면 NAPQI가 간 세포와 반응하여 중심소엽성(centrilobular) 괴사를 유발하게 된다⁸⁾. 간손상의 조직학적 소견은 염증세포의 침윤이 없는 zone 3 영역의 괴사가 특징이다.

2. 독성에 영향을 주는 요인

AAP 복용으로 인한 간손상은 독성 용량을 복용하거나 알코올 또는 다른 약물에 의한 CYP 효소의 과도한 활성화, AAP 대사 능력의 감소, 영양부족이나 만성 음주로 인해 저장된 glutathione이 고갈된 상황에서 발생된다⁹⁾.

1) 음주

최근의 음주는 간독성의 위험인자가 아니라 CYP2E1에 대해 AAP과 경쟁함으로써 NAPQI의 생성을 감소시키므

로 보호작용을 한다⁹⁾. 만성적 음주자들도 한번의 AAP를 과량 복용함으로써 간독성의 위험이 증가하는 것 같지는 않다¹⁰⁾. 그러나 만성 음주자들은 치료 용량을 초과하는 여러 차례의 복용에 의해서는 간독성의 위험이 증가하는 것 같다^{11,12)}. 이런 경우 독성을 조기에 인지하지 못하고 약물을 계속 복용하면 나쁜 결과를 초래한다¹³⁾. 만성 음주자는 영양 결핍이 흔하고 식사를 잘 하지 않으며 간의 glutathione 저장량이 고갈되어 있는 경우가 많으므로 AAP에 의한 간손상에 더 취약하다^{14,15)}. 또한 미토콘드리아의 glutathione 수송단백을 생성하는 능력이 감소되어 있어 NAPQI에 더 취약하다고 한다¹⁶⁾.

만성 음주자가 치료 용량을 반복적으로 복용하는 것에 대해서는 논란이 계속되고 있다. 치료 목적으로 AAP을 복용하고 간독성이 발생한 161명의 정기적 음주자들에 대한 연구에 의해 위험성이 제기되었다¹⁷⁾. 환자들의 54%는 하루에 6 g 이하를 복용하였고, 30%는 4g 이하를 복용하였다고 진술하였으나 전체적인 사망률은 20%에 달하였다¹⁷⁾. 그러나 201명의 알코올 중독자들에게 하루 4 g의 최대 치료용량을 2일간 투여한 전향적 이중맹검 무작위 연구에서는 대조군과 비교하여 AST/ALT의 차이가 관찰되지 않았다¹⁸⁾.

2) 만성 간질환

만성 간질환을 가진 환자의 경우 정기적인 음주를 하지 않는다면 AAP에 의한 간독성의 위험은 증가하지 않는다¹³⁾. 제거 반감기가 지연될 수는 있지만 반복 복용으로 약물이 축적되지는 않는다. 중요한 것은 이 환자들의 CYP 효소의 활성이 낮기 때문에 AAP 중독에 대한 보호효과가 있다는 것이다. 알코올성 간경변을 포함한 만성 간질환을 가진 20명의 환자들에게 하루 4 g의 AAP을 2주간 투여한 경우에도 간독성은 발생되지 않았다¹⁹⁾.

Table 1. Acetaminophen dosing that may be associated with hepatic injury

	Adult and children > 6 years	Children aged 0-6 years
Acute single ingestion	> 10 g or 200 mg/kg	≥ 200 mg/kg
	> 10 g or 200 mg/kg over a single 24-hour period	≥ 200 mg/kg over a single 24-hour period
Repeated supratherapeutic ingestion	> 6 g or 150 mg/kg per 24-hour period for the preceding 48 hours	≥ 150 mg/kg per 24-hour period for the preceding 48 hours
	> 4 g or 100 mg/kg/d in patients with predisposing risk factors*	≥ 100 mg/kg per 24-hour period for the preceding 72 hours

* such as chronic ethanol misuse, use of enzyme-inducing drugs, prolonged fasting, and dehydration

3) CYP 효소유도 약물

CYP2E1 효소를 유도하는 약물을 함께 복용한 경우에는 독성 용량을 복용하지 않아도 간독성이 유발될 수 있으며, 중독의 예후를 나쁘게 한다. 이런 약물로는 carbamazepine, phenobarbital, phenytoin과 같은 항경련제와 isoniazid, rifampin과 같은 항결핵제가 대표적이다^{20,21}. Trimethoprim-sulfamethoxazole, zidovudine과 같은 약물은 glucuronidation 대사경로와 경쟁하여 CYP2E1 대사를 증가시킴으로써 간독성을 증가시킬 수 있다²². 일부 약물도 간독성을 증가시킬 수 있으므로 병력을 자세히 물어보아야 한다²³.

4) 장기간 금식

영양부족과 금식 상태의 환자 또한 AAP 간독성에 취약하다. 간의 탄수화물 저장량이 적으면 AAP의 glucuronidation이 줄어들고 NAPQI의 생산이 증가한다. 또한 그런 환자들은 glutathione 저장도 고갈되어 쉽게 간손상을 받게 된다. 한 연구에 의하면 24시간 안에 4~10 g을 복용한 환자들에서 최근의 금식은 간손상의 중요한 유발인자였다²⁴.

3. 임상양상

내원 당시에는 증상이 가볍고 비특이적이므로 간손상 여부를 예측하기 어렵다. AAP 중독의 임상양상은 4단계로 구분된다. 1단계는 복용 후 24시간까지의 시기로 증상이 없거나 오심, 구토, 발한, 기면 등을 호소한다. 이들 증상은 같이 복용한 다른 약물 때문인 경우가 많다. 검사 결과도 정상이거나 심한 경우 음이온차가 큰 대사성산증을 보일 수 있다²⁵.

2단계는 24~72시간까지의 시기로 간손상 또는 드물게 신장손상이 진행되는 시기이다. 임상적으로는 초기의 증상들이 호전되는 양상을 보이지만, AST/ALT의 증가가 나타나며 심한 경우에는 8~12시간 만에 상승할 수도 있다²⁶. 간손상이 발생한 환자들은 절반 이상이 24시간 이내에 상승을 보이며 36시간 안에 모든 환자에서 상승된다²⁶. 시간이 지날수록 우상복부 통증, 간비대 및 압통을 보이며, prothrombin time (PT), 빌리루빈, 신기능 저하 등이 나타난다. 급성 췌장염의 발생도 보고되었다²⁷.

3단계는 72~96시간까지의 시기로 AST/ALT가 최고치에 이른다. 황달, 혼돈 및 의식저하(간성혼수), 고암모니아혈증, 출혈 등의 증상이 발생된다. AST/ALT 10,000 IU/L 이상 상승, PT 또는 International normalization ratio (INR)의 증가, 저혈당, 젓산증, 빌리루빈 4 mg/dL

이상 상승 등이 나타나면 심한 간독성을 시사한다. 급성 신부전은 간독성이 있는 환자의 25% 그리고 간부전 환자의 50% 이상에서 발생되며 급성 세뇨관 괴사가 일차적인 원인이다²⁸. 사망은 대부분 이 시기에 다발성 장기부전으로 생긴다.

4단계는 4~7일까지의 회복기를 말한다. 심한 환자는 증상이나 검사결과가 수 주간 정상화되지 않을 수 있으며, 간의 조직학적 회복은 수개월까지 지연될 수 있다.

4. 진단

AAP 중독이 의심되는 환자에게는 복용량과 패턴(한번 또는 여러번), 복용 의도, 복용 시간, 같이 복용한 약물, 간손상과 관련된 동반질환(알코올 남용, Gilbert 증후군, 항경련제 사용, 최근의 금식)을 확인한다. 과량복용의 병력이 확인된 모든 환자는 혈중 농도를 검사해야 한다. 병력이나 검사상 독성이 예상되는 경우에는 전해질, BUN/Cr, 빌리루빈, PT/INR, AST/ALT, amylase, 소변검사를 추가로 시행한다. 의도적 복용이나 병력을 믿기 어려운 경우에는 혈액 또는 소변으로 다른 약물들에 대한 선별검사를 시행한다. 빌리루빈이 5 mg/dL 이상인 경우에는 AAP 혈중 농도가 위양성으로 나올 수 있으므로 주의해야 한다.

1) 급성 중독에 대한 평가

독성의 위험은 복용 시간과 혈중 농도를 이용하여 가장 정확히 예측할 수 있다. 환자가 진술한 복용량과 혈중 농도 간에는 연관이 없으므로 복용량을 치료의 기준으로 삼으면 안된다²⁹. 즉시방출형 제제를 한번에 복용한 경우에는 혈중 농도와 복용 시간의 그래프를 이용하여 NAC 치료 여부를 결정하게 된다³⁰. 4시간 이전에 검사한 혈중 농도는 최고치를 반영하지 못하므로 평가에 이용하면 안 된다³¹.

가장 널리 이용되는 Rumack-Matthew 그래프는 해독제 치료를 받지 않은 환자들을 통하여 만들어졌으며 혈중 농도가 4시간째 200 mg/L인 점과 16시간째 25 mg/L인 점을 이은 선(probable toxicity or 200 line)보다 높은 환자는 60%의 간독성과 5%의 사망을 보였다. 반대로 혈중 농도가 이 선보다 낮은 환자는 간독성이나 사망이 보고되지 않았다. 또 혈중 농도가 4시간째 300 mg/L인 점과 16시간째 37.5 mg/L인 점을 이은 선(high hepatic toxicity line)보다 높은 환자는 90%의 간독성과 24%의 사망을 보였다^{32,33}. 미국의 경우 혈중 농도가 4시간째 150 mg/L인 점과 16시간째 18.8 mg/L인 점을 이은 선(possible toxicity or 150 line)보다 높은 환자들에게는 간독성의 위험이 있다고 보고 NAC 치료를 권장한다^{9,34}. 이렇게 원래 그

래프의 probable toxicity line을 25% 하향 조정한 기준선은 캐나다, 호주, 영국에서도 사용하고 있는데, 복용시간 추정의 오차와 검사실 사이의 측정 오차를 고려하여 설정한 안전장치이다. 알코올 중독과 같은 간독성의 위험인자를 가진 환자들에게는 4시간째 100 mg/L에서 시작하는 100 line을 기준으로 제시하는 사람들도 있다^{35,36}. 한편 그래프가 없는 상황에서는 ‘경과시간=33-13.3(logA)’의 공식을 통해 혈중 농도(A mg/L)를 이용하여 무독성으로 추정되는 복용 후 경과시간을 계산할 수 있다³⁷.

NAC 치료에도 불구하고 가끔씩 150 line 아래의 환자들에게 AST 농도가 1,000 IU/L 이상 상승하는 간독성이 발생하는 경우가 있다. 2,023명의 환자를 대상으로 경구 NAC를 사용한 연구에서 혈중 농도가 150 line 아래인 환자들의 0~3%에서 간독성이 발생되었다^{16,34}.

서방형 제제를 과다 복용한 경우에도 Rumack-Matthew 그래프를 이용할 수 있는지에 대해서는 아직 충분한 경험이 없다. 과량의 서방형 제제는 흡수 지연으로 최대 혈중 농도에 늦게 도달하여 치료 선을 초과할 수 있다³⁸. 일반적으로 200 mg/kg 이상(또는 10 g 이상)을 복용한 경우에는 바로 NAC 치료를 시작한다. 그 이하를 복용했다면 한 번의 검사로도 충분하다는 주장도 있으나, 복용 4시간 이후에 한 번, 그리고 처음 검사 4~6시간 후에 두 번째 혈중 농도를 검사하여 하나라도 150 line을 초과하면 NAC를 시작하거나 계속한다³⁹. 두 번 모두 150 line 이하이면 NAC를 중단하도록 한다.

2) 4.2 만성 중독에 대한 평가

만성 중독이 의심되는 환자에 대한 평가의 목표는 병력, 임상적, 검사실 소견을 종합하여 NAC 치료가 필요한지를 결정하는 것이다. 24시간 동안 7.5~10 g 이상을 복용한 경우 또는 간독성에 취약한 환자(예, 만성 알코올 남용, 금식, CYP 유도제)가 24시간 동안 4 g 이상을 복용한 경우는 간독성이 발생 위험이 증가한다. 간에 압통을 호소하거나 황달 또는 급성 병색을 보이는 환자, 혈중 농도가 20 mg/L을 초과하는 환자도 위험하다. 만성적으로 과량의 AAP을 복용한 병력이 있는 환자는 혈중 농도와 상관없이 AST/ALT가 증가되어 있으면 간독성이 있다고 간주하여야 한다.

반복된 초과용량 복용에 대한 NAC 치료는 AST/ALT가 50 IU/L 이상 증가되어 있거나, 혈중 농도가 10 mg/L 이상인 경우에 권장된다³⁹. 또한 마지막 복용한 시간을 기준으로 혈중 농도가 그래프 상에서 독성의 가능성이 있으면 치료가 권장된다.

5. AAP 중독의 치료

1) 위장관 독성제거

구토 유발이나 위세척은 초기에 시행되면 혈중 농도를 낮출 수 있지만, 활성탄 투여를 지연시킬 우려가 있다. 활성탄은 복용 4시간 이전에 내원한 환자에게 가장 선호되는 위장관 독성제거 방법이다. 서방형 제제를 복용하거나 장운동을 저하시키는 약물을 함께 복용한 경우에는 4시간 이후에도 유용할 수 있다. 활성탄은 과량 복용 환자에서 AAP의 흡수를 50~90% 정도 감소시킨다. 체중 당 1g의 활성탄을 한번 투여하며 반복투여는 권장되지 않는다. 활성탄은 NAC의 흡수도 8~39% 감소시키지만, 해독에 충분한 양이 흡수되므로 함께 투여할 때 NAC의 용량을 증가시킬 필요는 없다고 한다³⁹.

2) N-acetylcysteine

대규모 연구들에서 초기 농도와 무관하게 복용 10시간 이내에 NAC를 투여한 경우에는 사망이 관찰되지 않았다^{33,34,40}. 따라서 AAP에 의한 전격성 간부전이나 사망은 병원에 늦게 내원하거나 중독을 인지하지 못한 경우에 주로 발생된다.

3) 작용기전

NAC는 중독 초기에 NAPQI의 생성과 축적을 제한함으로써 독성을 예방한다. NAC는 glutathione의 저장량을 증가시키며, NAPQI와 직접적으로 결합하고, 무독성인 황산화 결합을 증강시킨다. 간독성이 발생되고 혈중 AAP 농도는 검출되지 않는 중독 후기에도 NAC는 다른 기전에 의해 치료 효과를 나타낸다. NAC는 강력한 항염증, 항산화 작용으로 이차적인 조직손상을 방지한다. 또한 NAC는 수축력 증가 및 혈관확장 효과로 미세 혈액순환과 주요 장기의 산소전달을 향상시킨다.

4) 효능

초기 혈중 농도와 상관없이 복용 8~10시간 안에 NAC를 투여한다면 간독성의 발생은 매우 드물다고 알려져 있다^{33,34,40}. NAC의 투여를 0~4시간에 시작하는 것과 4~8시간에 시작하는 것에 효능의 차이는 관찰되지 않았으나, 8시간이 넘어가면 치료가 지연되는 정도에 따라 또한 혈중 농도가 높을수록 효능이 감소한다^{33,34}.

여러 연구들을 종합해보면 10시간 안에 NAC 치료를 시작한 639명 중에는 사망례가 없었고, 10~24시간에 시작한 1,058명 중에서는 1.1~7.4%, 보존적 치료만 시행받은 57명의 역사적 대조군 중에서는 5.3~10.7%가 사망하였다⁴¹.

간독성(AST 또는 ALT >1,000 IU/L)의 발생은 10시간 이내에는 1.6~10%, 10~24시간 이내에는 26.4~63%, 대조군에서는 58~89%였다. 간부전이 발생된 환자에서도 NAC가 도움이 된다고 한다⁴². AAP로 인한 전격성 간부전 환자 50명의 생존율은 NAC 치료군에서 48% vs 20%로 더 높았다⁴³. 또한 NAC 치료군은 뇌부종의 발생율도 40% vs 68%로 낮았으며, 저혈압의 발생도 48% vs 80%로 낮았다.

5) 적응증

NAC는 다음의 경우에 투여한다.

- 급성 복용 환자의 혈중 농도가 Rumack-Matthew 그래프의 150 line 보다 높은 경우
- 병력상 150~200 mg/kg 이상(또는 7.5~10g 이상)의 AAP을 한 번에 복용하였으나, 8시간 이내에 혈중 농도를 알 수 없는 경우
- 복용 시간을 알 수 없으나 혈중 농도가 10 mg/L 이상인 경우
- 간손상의 소견과 과량 복용의 병력이 있는 경우
- 과량의 AAP을 반복적으로 복용하고 간손상의 위험인자가 있으며 혈중 농도가 10 mg/L 이상인 경우

6) 경구 투여

동물실험 결과 NAC의 효과적인 간보호 용량은 복용량과 같은 양을 투여하는 것이다. 미국 FDA의 승인을 받은 표준적 경구 투여방법은 72시간 코스로 처음에 140 mg/kg를 투여하고 4시간마다 70 mg/kg를 17회 투여하여 총 1,330 mg/kg를 투여하는 것이다³⁴. 복용 10시간 이내에 시작하면 경구 투여나 정맥 투여의 효과는 비슷하다고 보고하고 있다^{34,40}. 그러나 치료가 10시간 이상 지연되는 경우에는 72시간 경구 투여법이 20시간 정맥 투여법에 비해 간독성을 줄이는데 더 효과적이라고 한다^{33,34}. 그 차이는 투여 경로의 차이라기보다는 많은 용량(1,330 vs

300 mg/kg) 및 긴 치료기간 때문인 것으로 생각된다^{40,44}.

최근 들어 NAC의 부하용량을 투여한 후 혈중 농도가 0에 가깝고, ALT가 정상이거나 현저히 향상되고 있으며, 환자의 증상이 없을 때에는 유지 용량을 중단할 수 있다는 의견이 설득력을 얻고 있다⁴⁵. 반대로 간부전이 발생된 환자들의 경우에는 보통 72시간 이후에도 임상적 호전이 있거나 PT/INR이 2 이하로 떨어질 때까지 계속 NAC 치료가 필요하다^{43,46}.

NAC는 썩은 계란 같은 냄새와 맛 때문에 경구 투여 시 구토를 유발하므로 보통 주스를 섞어서 복용시킨다. 만약 투여 1시간 이내에 구토를 하면 해당 용량을 다시 투여한다. 구토를 줄이기 위해 코를 막고 마시거나, 뚜껑이 있는 용기에 빨대로 마시거나, 비위관을 통해 주입하는 것이 좋으며, 불가피한 경우에는 metoclopramide, ondansetron 등의 항구토제를 투여할 수 있다. 다른 부작용으로는 설사와 발진이 있을 수 있다.

7) 정맥 투여

NAC의 정주가 권장되는 경우는 다음과 같다.

- 구토 때문에 경구 투여가 힘든 상황에서 치료를 지연하기 어려운 경우
- 부식제 음독, 위장관 출혈, 장폐쇄 등 경구 투여가 어려운 경우
- 전격성 간부전 (더 높은 농도를 유지할 수 있고, 효과가 증명된 방식이므로)
- 산모 (높은 농도로 태반 통과 가능성이 높아지므로)

2004년 미국 FDA는 발열물질을 제거한 NAC 제제 (Acetadote)를 20시간 동안 연속 정주하는 요법(총 300 mg/kg)을 승인하였다⁴⁷. 이 방식은 영국, 캐나다, 호주에서 수년간 성공적으로 사용되었는데, 150 mg/kg의 부하용량을 15분 동안 투여한 후, 4시간 동안 50 mg/kg, 그 다음 16시간 동안 100 mg/kg를 투여한다. NAC 정주 요

Table 2. Modified King's college hospital criteria for liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure

Strongly consider listing for transplantation if: Arterial blood lactate concentration >3.5 mmol/l after early fluid resuscitation
List for transplantation if: Arterial pH <7.3, or arterial blood lactate concentration >3.0 mmol/l after adequate fluid resuscitation
List for transplantation if all three of the following occur within a 24-h period: Creatinine >300 μmol/l PT >100 s (INR >6.5) Grade III/IV encephalopathy

법의 부작용은 빈도가 0.2~21%로 다양하다^{41,44}. 투여 속도를 늦추는 것이 NAC의 효과를 감소시키거나 부작용의 빈도를 줄이지는 않는다⁴⁸. 부작용에는 오심, 홍조, 두드러기, 기관지연축, 혈관부종, 발열, 오한, 저혈압, 용혈, 드물게는 심혈관 허탈이 있다. 아나필락시스양 반응은 용량의 존적으로 NAC 주입을 시작한 지 1시간 이내에 발생된다. 대부분 투여를 중단하고 항히스타민제를 투여하면 호전되며, 재투여가 가능하다고 한다^{41,49}.

경구 투여가 불가능한 환자인데 정맥주사용 NAC를 구할 수 없다면 경구 제제를 정맥주사 할 수도 있다^{49,50}. 20% 경구용 NAC 용액을 5% 포도당을 섞어 3%로 만든 다음 0.2 micron 필터를 통하여 말초정맥으로 투여한다. 이런 경우 발진, 가려움, 정맥염 등의 가벼운 부작용이 3.7%에서 보고되었는데, 이는 정맥 주사용 NAC의 부작용 빈도와 유사한 수준이다⁵⁰.

8) 기타 치료

CYP2E1 억제제인 cimetidine은 독성 대사물의 형성을 줄이므로 치료제로 고려되었다. 그러나 환자에게 6시간마다 300mg의 cimetidine을 투여한 결과는 AAP의 대사물의 농도나 최고 AST/ALT 농도에는 영향을 주지 못하였다. 현재로서 cimetidine의 투여는 추천되지 않는다. Methionine도 치료제로 사용되었으나 복용 후 8시간이 지나 내원하는 경우에는 효과가 NAC보다 떨어지고 부작용도 더 많다고 한다. 혈액투석 및 혈액관류 또한 혈장으로부터 AAP을 제거할 수는 있으나 간독성을 예방하지는 못하므로 추천되지 않는다.

6. 간독성의 예측과 예후

간부전은 4~5일째 주로 발생하며 신부전, 저혈압, 폐혈증, 응고장애, 뇌병증 및 뇌부종 등의 다발성 장기부전의 형태로 나타난다. 예후에 대한 판단은 간이식 등의 치료를 위해 조기에 결정되어야 하며, 진행되는 응고장애, 신부전, 저혈당, pH 7.35 이하의 대사성 산증, 수액 치료에 반응하지 않는 저혈압, 간성 혼수 등과 같은 기준에 해당하면 전문가에게 의뢰하거나 간이식이 가능한 기관으로의 전원을 고려하는 것이 좋다³⁵. 간이식의 기준으로 사용되는 modified King's College Hospital criteria는 Table 2와 같다³⁵.

결 론

AAP 중독은 간손상을 유발할 수 있으나 해독제인 NAC

를 적절한 시점에 투여하면 대부분 예후가 양호하다. 따라서 급성 과량 복용이나 반복된 초과용량 복용이 의심되는 경우에는 AAP 혈중 농도의 확인이 필요하다. 만일 혈중 농도 검사가 불가능하다면 병력 상 150~200 mg/kg (또는 7.5~10g) 이상을 복용한 경우 NAC를 투여를 고려하여야 한다.

참고문헌

1. Lee WM. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology* 2004; 40:6-9.
2. Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand-explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust* 2008;188:296-301.
3. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44:1-18.
4. Daly FF, O' Malley GF, Heard K, Bogdan GM, Dart RC. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med* 2004;44:393-8.
5. Cetaruk EW, Dart RC, Hurlbut KM, Horowitz RS, Shih R. Tylenol Extended Relief Overdose. *Ann Emerg Med* 1997; 30:104-8.
6. Douglas DR, Sholar JB, Smilkstein MJ. A pharmacokinetic comparison of acetaminophen products (Tylenol Extended Relief vs regular Tylenol). *Acad Emerg Med* 1996; 3:740-4.
7. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinetics* 1982; 7:93-107.
8. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349:474-85.
9. Rumack BH, Peterson RG, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981; 141:380-5.
10. Smilkstein MJ. Chronic ethanol use and acute acetaminophen overdose toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:476.
11. Rex DK, Kumar S. Recognizing acetaminophen hepatotoxicity in chronic alcoholics. *Postgrad Med* 1992; 91:241-5.
12. Schi dt FV, Lee WM, Bondesen S, Ott P, Christensen E. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:707-15.
13. Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use

- of antipyretic analgesics. *Am J Med* 1983; 75:85-93.
14. Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: Risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut* 1988; 29:1153-7.
 15. Lieber C. Alcohol, liver, and nutrition. *J Am Coll Nutr* 1991; 10:602-32.
 16. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:3-20.
 17. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22:767-73.
 18. Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2001; 161:2247-52.
 19. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:95-101.
 20. Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG, Tredger JM, Williams R. Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11:265-70.
 21. Nolan CM, Sandblom RE, Thummel KE, Slattery JT, Nelson SD. Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. *Chest* 1994; 105:408-11.
 22. Shriner K, Goetz MB. Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine. *Am J Med* 1992; 93:94-6.
 23. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 2003; 138:852-8.
 24. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; 272:1845-50.
 25. Flanagan RJ, Mant TG. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. *Hum Toxicol* 1986; 5:179-82.
 26. Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med* 1995; 26:49-53.
 27. Mofenson HC, Carraccio TR, Nawaz H, Steckler G. Acetaminophen induced pancreatitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29:223-30.
 28. Davenport A, Finn R. Paracetamol (acetaminophen) poisoning resulting in acute renal failure without hepatic coma. *Nephron* 1988; 50:55-6.
 29. Ambre J, Alexander M. Liver toxicity after acetaminophen ingestion: Inadequacy of the dose estimate as an index of risk. *JAMA* 1977; 238:500-1.
 30. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55:871-6.
 31. Douglas DR, Smilkstein MJ, Rumack BH. APAP levels within 4 hours: Are they useful? *Vet Hum Toxicol* 1994; 36:350.
 32. Prescott LF. Paracetamol overdose: Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983; 25:290-314.
 33. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979; 2:1097-100.
 34. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319:1557-62.
 35. Dargan PI, Jones AL. Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Crit Care* 2002;6:108-10.
 36. Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J* 2002;19:202-5.
 37. White SJ, Rumack BH. The acetaminophen toxicity equations: "solutions" for acetaminophen toxicity based on the Rumack-Matthew nomogram. *Ann Emerg Med* 2005;45:563-4.
 38. Tan C, Graudins A. Comparative pharmacokinetics of Panadol Extend and immediate-release paracetamol in a simulated overdose model. *Emerg Med Australas* 2006; 18:398-403.
 39. Spiller HA, Krenzelok EP, Grande GA, Safir EF, Diamond JJ. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 1994; 23:519-23.
 40. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose. A 48-hour intravenous N-acetylcysteine protocol. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1058-63.
 41. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995; 346:547-52.
 42. Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: A critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:277-85.
 43. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: A prospective controlled study. *BMJ* 1991; 303:1026-9.
 44. Perry HE, Shannon MW. Efficacy of oral versus intravenous N-acetylcysteine in acetaminophen overdose: Results of an

- open-label, clinical trial. *J Pediatr* 1998; 132:149-52.
45. Betten DP, Cantrell FL, Thomas SC, Williams SR, Clark RF. A prospective evaluation of shortened course oral N-acetylcysteine for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med* 2007;50:272-9.
46. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109:1907-16.
47. Acetylcysteine (Acetadote) for acetaminophen overdose. *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47:70-1.
48. Kerr F, Dawson A, Whyte IM, Buckley N, Murray L, Graudins A, et al. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 2005; 45:402-8.
49. Yip L, Dart RC, Hurlbut KM. Intravenous administration of oral N-acetylcysteine. *Crit Care Med* 1998; 26:40-3.
50. Kao LW, Kirk MA, Furbee RB, Mehta NH, Skinner JR, Brizendine EJ. What is the rate of adverse events after oral N-acetylcysteine administered by the intravenous route to patients with suspected acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med* 2003; 42:741-50.