

증례

## Benzodiazepine withdrawal syndrome에 의한 Status Epilepticus 1례

가톨릭대학교 의과대학 응급의학과

오영민 · 최경호

### Status Epilepticus as a Benzodiazepine withdrawal syndrome

Young Min Oh, M.D., Kyoung Ho Choi, M.D. Ph.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Catholic University of Korea

A 57-year-old man was transferred to our emergency department with decreased mental status after organophosphate intoxication. He had a four year history of benzodiazepine and hypnotic medication use for chronic insomnia and a depressive mood disorder. He had no previous history of seizures, diabetes mellitus, and hypertension. By hospital day 5, the patient was noted to be awake and to have repetitive jerking movements involving the left upper extremity, and appeared apathetic, depressed and less responsive to external stimuli. A benzodiazepine withdrawal syndrome was subsequently apparent when he developed several generalized tonic clonic seizures and status epilepticus. Using a continuous midazolam intravenous infusion, we successfully controlled the refractory seizure without complications. We present a rare case of status epilepticus from a benzodiazepine withdrawal that developed during the treatment for organophosphate intoxication.

**Key Words:** Organophosphate intoxication, Benzodiazepine withdrawal syndrome, Status epilepticus

## 서론

약물 중독으로 내원하는 환자들 중에는 정신과 질환의 병력이 있는 경우가 많이 있다. 약물 중독을 담당하는 의료진들은 이러한 환자들을 대할 때 주로 2가지 측면을 기준으로 의사결정을 하는데 첫 번째는 정신과 약물을 과량 복용하였는지 여부와 둘째는 정신과 질환의 악화와 음독의 상관관계이다. 전자는 독성 전문의의 주 관심사인 동시에 치료대상이고 후자는 정신과 의사의 진료 영역에 속한다고 생각한다. 하지만 때때로 이런 원칙에 위배되는 혼란스런 상황이 있기도 하다. 최근 저자들은 장기간 benzo-

daizepine을 복용하던 우울증 환자가 농약 중독으로 내원하여 치료 중 급격한 약물중단 후에 발생한 benzodiazepine 퇴축 증후군에 의한 간질 중첩증 1례를 경험하였다. Benzodiazepine의 중단으로 인한 퇴축 증후군과 경기 발생은 혼란 일이 아니지만 경기 발생의 위험 인자에 대해서는 여러 증례 보고에서 논의된 바 있다. 이에 저자들은 문헌 고찰 내용과 증례를 보고하는 바이다

## 증례

57세 남자 환자가 내원일 오후 8시경 환자의 집 화장실 옆에서 쓰러진 채 혼수상태로 발견되어, 인근 병원을 경유하여 위세척과 활성탄 투여 후 의식 저하를 주소로 본원 응급센터로 전원 되었다. 보호자에 의하면 환자는 2002년 5월부터 H병원 정신과에서 Major depressive disorder (MDD)와 중등도 우울증으로 2차례, 2004년 1차례 단기 입원한 병력이 있으며 정신과 약물을 최근까지 복

책임저자: 최 경 호

경기도 의정부시 금오동 67

의정부성모병원 응급의학과

Tel: 031) 820-3027, Fax: 031) 846-9945

E-mail: ckyoungcho@yahoo.co.kr

용하고 있었다. 그러나 기타 당뇨, 고혈압, 두부외상, 그리고 경기의 병력은 없었다. 음독 시간은 내원일 오후 8시경 이전이고 발견당시 환자 옆에 경동 DDVP 500 cc 한 병이 비워져 있었다한다. 정신과 약물의 혼합 음독을 고려하여 약 처방 일수와 남은 약의 수를 확인한 결과 혼합 음독은 없는 것으로 생각되었다. 환자는 본원 내원 당시 이학적 검사 결과 Glasgow Coma Scale (GCS) 3점으로 혼수 상태였으며 활력 증후는 수축기 혈압 180 mmHg, 이완기 혈압 100 mmHg로 상승되어 있었으나 분당 맥박 수 84 회, 분당 호흡수 20회, 체온은 36.5 °C로 정상 범위였다. 양측 동공은 2 mm 정도로 축소되어 있었으며 구강 내 하얀 거품 형태의 다량 분비물이 관찰되고 양측 폐야에서 거친 호흡음이 청진되었다. 그 외에 특이 소견은 관찰되지 않았으나 환자 의복에 배노를 한 흔적이 있었다.

모니터 상에서 산소포화도가 80% 이하로 관찰되어 100% 산소를 마스크로 투여하면서 기도삽관을 시행하고 기계 환기를 실시하였다. 내원당시 시행한 동맥혈가스검사 결과는 수소이온 농도(pH) 7.108, 이산화탄소분압 39.2 mmHg, 산소분압 44.3 mmHg, 중탄산염 12.3 mmol/L, B.E.(base excess) -17.4 mmol/L, 산소포화도(SpO<sub>2</sub>) 74.7%로 대사성 산증과 호흡 부전의 소견을 보였다. 내원 당시 시행한 혈액검사 결과 백혈구 33,000/mm<sup>3</sup>, 혈색소(헤마토크리트) 17.8 g/dl (53.6%)로 상승된 소견을 보였으며, 혈소판 279,000/mm<sup>3</sup>, PT (prothrombin time) / INR (international normalized ratio) 11.6 sec/0.99, aPTT(activated partial thromboplastin time) 26.5 sec로 정상 범위였다. 생화학검사 결과 BUN (Blood Urea nitrogen)/Cr (Creatinine) 9.1/0.98 mg/dl, AST (aspartate transaminase)/ ALT (alanine transaminase) 35/24 IU/L, 총 빌리루빈 1.31 mg/dl, 소듐/칼륨/염소 140/3.2/101 mEq/L, 아밀라아제 573 IU/L로 아밀라아제 상승을 제외하고 정상 범위였다.

중등도 독성 유기인제인 DDVP 중독에 의한 중증 증상으로 진단하고 Pralidoxime 12g을 생리 식염수 1L에 혼합하여 40 cc/hr, 아트로핀은 50 mg을 5% 포도당용액 500 cc에 혼합하여 40 cc/hr로 정주하였다. 이후 Pralidoxime은 2일간 정주하였으며 아트로핀은 환자의 상태를 관찰하면서 용량을 조절하여 내원 6병일 째까지 투여하였다. 뇌기질적 질환 감별 진단을 위하여 시행한 뇌전산화 단층 촬영 결과 특이 소견은 관찰되지 않았다. 환자는 중환자실에 입원하여 유기인제 중독에 의한 치료를 지속하였다. 내원 3병일 째 환자는 만성 병색을 보이고 기도 삽관된 상태로 인공호흡을 시행하고 있었으나 의식이 명료해져 간단한 구두 명령에 반응을 보였다. FiO<sub>2</sub> 0.4에서 시행한 동맥혈 검사

결과 수소이온 농도 7.475 이산화탄소분압 40 mmHg, 산소분압 127.4 mmHg, 중탄산염 29.1 mmol/L, B.E. 5.3 mmol/L, 산소포화도 98%로 호전된 결과를 보여 인공호흡기 이탈을 시도하였으나 호흡곤란과 빈호흡 소견을 보여 중단하였다. 내원 5병일 째 환자는 인공호흡기에 의존하여 호흡하고 있었으며 호전된 양상을 보이지 않았다. 환자 얼굴이 굳어져 있고 전혀 감정의 표현이 없으며 전신이 무기력한 모습을 보였다. Intermediate syndrome과 기존 우울증의 악화를 의심하여 pseudocholinesterase의 수치를 정기적으로 검사하면서 정신과 협진을 신청하였다. 활력 증후나 방사선 촬영 결과 및 혈액검사 결과 특이 소견은 관찰되지 않았다.

내원 7병일 째 환자는 무기력하고 감정의 표현이 없는 모습은 여전하였으며 구두 명령에도 전혀 반응하지 않았고 통증 자극에 얼굴을 찡그리고 회피하는 양상을 보였다. 좌측 수지와 전박부에서 불수의적인 근 경련을 관찰할 수 있었다. 환자의 상태가 호전되지 않아 정신과 협진을 시행하지 못하였다. 내원 9병일 째 오후 환자의 증상은 변함이 없었으며 전신성 경련을 보였다. Lorazepam 4 mg을 정주하자 경련은 효과적으로 조절되었으나 환자의 의식이 회복되기도 전에 다시 한 차례의 경련을 하였다. 간질 증점으로 생각하고 lorazepam 4 mg을 다시 정주하자 효과적으로 조절되었다. Valproic acid 1000 mg을 생리식염수 100 cc에 혼합하여 정주하고 경련이 있을 때마다 추가로 lorazepam 2 mg을 투여하였다.

내원 11병일 째 환자는 혼수 상태였으며 midazolam을 150 mg을 5% 포도당용액 500 cc에 혼합하여 혈압을 관찰하면서 10 cc/hr로 투여하였다. 이후 혈압과 전신 경련의 횟수를 관찰하면서 용량을 증가하여 정주하였다. 환자의 pseudocholinesterase 농도는 내원 2병일 째 의뢰한 혈중 수치가 38 IU/L, 4병일 째 64 IU/L, 6병일 째 1618 IU/L, 8병일 째 1764 IU/L로 검사결과가 보고 되어 농약 중독에 의한 증상은 호전된 것으로 생각되었다. 내원 12병일 째 환자는 인공호흡기에 의존하여 호흡하고 있었으며 간헐적으로 전신 경련을 하고 좌측 손의 불수의적인 운동이 여전히 관찰되었으나 전신 경련의 횟수가 줄어들고 있었다. 보호자가 가지고 온 환자의 정신과 약물을 의뢰하여 조사한 결과 오전에 clonazepam 0.5 mg, alprazolam 0.5 mg, 그리고 olanzapine 7.5 mg을 복용하고 있었으며 점심에 alprazolam 0.5 mg, 저녁에 lorazepam 1 mg, zolpidem을 10 mg 복용하고 있었다. 내원 14병일 째 환자는 여전히 혼수 상태였으며 간헐적인 손의 불수의적인 움직임이 관찰되긴 하였으나 전신 경련은 더 이상 관찰되지 않았다. midazolam을 13 cc/hr로 유지하여 지속적인

로 투여하였다. 장기적인 치료를 위하여 신경과로 전과하였다. 내원 15병일 쯤 환자의 뇌손상 여부를 확인하기 위하여 시행한 자기공명영상 결과 특이소견은 없었으며 전신 경련이 더 이상 관찰되지 않아 환자의 증상을 관찰하면서 시간당 2 cc씩 midazolam을 점진적으로 감량하면서 경구로 clonazepam 4.5 mg을 투여하기 시작하였다. 인공 호흡기 이탈을 시도하였으나 환자의 호흡이 불량하여 성공하지 못하였다. 내원 26병일 쯤 환자는 인공호흡기를 성공적으로 이탈하고 기관절개 상태로 의식이 명료하고 의사소통이 가능하여 일반병실로 이실하였다. 내원 43병일 쯤 뇌파 검사 결과 특이 소견이 관찰되지 않았으며 약물 투여를 중지하였다. 내원 48병일 쯤 환자는 상태 호전되어 외래 통원치료를 예정으로 퇴원하였다.

## 고 찰

Mellinger 등<sup>1)</sup>과 Marks<sup>2)</sup>의 보고에 의하면 benzodiazepine은 미국과 영국의 전체 인구의 1~2%가 장기 복용하였을 정도로 지난 수십 년간 만성불안증, 만성통증, 만성 불면증 환자에게 흔히 처방되었던 약이다. 최근 장기 사용에 따른 중독증상에 대한 염려와 대체 가능한 약제의 개발로 처방이 줄어들었다고 하지만 아직도 많은 환자에서 사용되고 있다.

Benzodiazepine을 만성적으로 복용하는 환자들은 약물 의존성에 의한 퇴축 증후군(withdrawal syndrome) 때문에 약물을 중단하기 힘들어하는 경향이 있다. 퇴축 증후군이란 일정기간 지속적으로 약물을 복용하던 환자가 약물의 중단 후 신체, 인지 능력, 정서, 그리고 행동 능력 등의 복합적인 측면에서 이상증상을 보이고 중단 후 일정한 시간대에 발생하고 소실되며 약물을 다시 투여하면 호전되는 특징을 갖고 있다<sup>3)</sup>. Benzodiazepine은 투여 중단 후 불안, 빈맥, 그리고 다한 증상 등의 다양한 증상이 나타나기 때문에 환자가 스스로 약물을 찾게 만드는 원인이 된다. 이외에 불면, 피로, 두통, 근육 경련 및 통증, 진전, 집중 장애, 식욕부진, 우울, 이인증, 신체 감각의 과민화, 심한 경우 드물지만 경련을 일으킬 수 있다<sup>4)</sup>.

저자들은 장기간 benzodiazepine을 복용하던 우울증 환자가 농약 중독으로 내원하여 치료 중 급격한 약물중단 후에 발생한 benzodiazepine 퇴축 증후군에 의한 간질 증첩증 1례를 경험하였다. 저자들은 본 증례의 환자 치료 시 benzodiazepine의 장기투여 후 중단을 하는 경우 퇴축 증후군이 발생할 수 있다는 사실을 간과하여 환자의 초기 치료를 시행하는 과정에서 농약 중독치료에만 집중하였으며 환자가 의식 회복 후 근육 경련이 발생하고 마침내

간질증첩증이 발생할 때까지 환자의 증상을 본래 우울증에 의한 것으로 생각하는 실수를 하였다. 사실 benzodiazepine 퇴축 증후군이 다른 의존성 약물 중독과 차이점은 약물 중단시 원래 증상과 유사한 양상을 보인다는 점이다. 그러나 benzodiazepine 투여 중단 후 퇴축 증후군과 경기의 발생 가능성을 사전에 인지하고 있다면 중독 환자의 치료에 큰 도움이 될 것이라고 생각한다. 또한 저자들의 문헌 검색 결과에 의하면 퇴축 증후군의 발생 보고는 빈번하지만 본 증례의 환자와 같이 소량의 alprazolam과 치료용량 범위의 zolpidem사용에서 약물 중단 후 퇴축 증후군에 의한 간질 증첩증 발생은 찾아볼 수 없었다.

Benzodiazepine이 억제성 신경전달 물질인 GABA ( $\gamma$  aminobutyric acid)의 효과를 증진시켜 약리 작용을 나타낸다는 것은 잘 알려진 사실이다. 퇴축 증상은 수용체의 수적인 변화보다는 benzodiazepine 수용체, GABA 수용체, 혹은 이들 간의 연결 물질사이에 밀도의 변화나 민감도의 변화에 의하여 발생한다고 알려져 있다<sup>5)</sup>. 퇴축 증상의 발생을 관찰한 연구결과들의 보고에 의하면<sup>6,7)</sup> 다양하기는 하지만 빈도는 통상적으로 복용자의 40~80%이며 1년 이상 장기 복용하다가 중단한 경우는 복용 기간이 6개월 이하로 짧은 경우에 비하여 발생률이 높았다. 또한 알코올이나 중추 신경계 억제제와 같은 약물을 같이 복용하였던 경우나 반감기가 짧은 약물을 복용하였던 환자는 약물을 중단하는 양상에 관계없이 높았으며 혈중 수치의 급격한 변화도 발병률을 증가시킨다고 한다.

Benzodiazepine 퇴축 증후군에 의한 경기 발생은 흔한 일이 아니지만 약물의 긴 의존 기간 사용, 반감기가 짧은 약물의 사용, 고용량 사용, 급격한 중단, 그리고 동시에 여러 가지 약물을 동시에 사용하는 경우에는 경기 유발 가능성이 높아질 수 있다고 한다. Michael T.H<sup>8)</sup>는 3번의 benzodiazepine 퇴축 증후군과 2번의 경기를 경험한 환자의 증례보고를 통해서 치료용량보다 많은 양을 오랜 기간 사용하다가 급격히 중단하는 경우, 알코올을 정기적으로 마시는 경우, 그리고 항정신성 약물이나 수면제를 동시에 복용하였던 경우가 특히 경기 발생에 관여한다고 주장하였다. 또한 Alan Breier 등<sup>9)</sup>과 Russell 등<sup>10)</sup>의 보고에 의하면 12~15시간으로 반감기가 짧고 동일 용량 기준으로 diazepam에 비하여 10배의 약효를 가진 alprazolam은 급격한 중단을 하는 경우 경기의 발생이 높았다고 하며 약물 중단 후 주로 1.5~3일 사이에 발생하고 드물게는 4일 이후나 7일째 발생하는 경우도 있었다고 한다. 본 증례의 환자는 4년 여간 여러 종류의 benzodiazepine을 장기간 복용하고 있었으며 특히 소량이긴 하지만 반감기가 짧은 alprazolam과 동시에 수면 유도제인 zolpidem을 같이

복용하고 있었다. 또한 일상적인 복용 수준이라고 하지만 알코올을 정기적으로 음용하고 있었으며 최종적으로는 치료 과정 중 저자들의 부주의와 간과에 의하여 약물을 급격하게 중단함으로써 경기를 유발하게 되었다고 생각한다.

결론적으로 약물 중독 환자를 치료하는 의료진은 정신과 병력의 환자가 약물 중독으로 내원한 경우 정신과 약물을 복용하지 않았다고 하더라도 평소 복용하는 약물의 종류와 용량을 확인할 필요가 있다. 특히 불면증, 불안증, 그리고 우울증의 병력이 있고 최소 6개월 이상 지속적으로 benzodiazepine 계열의 약물을 복용하는 환자 특히 다른 수면제나 정신과 약물과 함께 반감기가 짧은 고용량 alprazolam을 복용하는 환자는 급격한 중단 후 benzodiazepine 퇴축 증후군을 일으키기 쉬우며 경기 발생의 고 위험군임을 잊지 말아야 할 것이다.

**참고문헌**

1. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Prevalence and correlates of long term regular use of anxiolytics. JAMA 1984; 251: 375-9.

2. Marks J. The benzodiazepines - for good and evil. Neuropsychobiology 1983; 10: 115-26.

3. Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. Drugs 1983; 25: 385-98.

4. Peter P, Roy Byrne, Daniel Hommer. Benzodiazepine withdrawal: Overview and implications for the treatment of anxiety. The American Journal of Medicine; 84: 1041-52

5. Gallager DW, Lakoski JM, Gonzales SF, et al. Chronic benzodiazepine treatment decreases postsynaptic GABA sensitivity. Nature 1984; 308: 5954-56.

6. Rickels, Case WG, Downing RW, Winokur A. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 1983; 250: 767-71.

7. Tyrer P, Owne R, Dawling S. Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. Lancet 1983; 65: 171-9.

8. Michael T.H. Benzodiazepine withdrawal seizures in a chinese lady. Hong Kong Practitioner 1992; 14: 2153-57

9. Alan Breier, Dennis S. Charney, J. Craig Nelson. Seizures induced by abrupt discontinuation of alprazolam. Am J Psychiatry 1984; 141: 1606-7.

10. Russell Noyes, Jr., John Clancy, William H. Coryell, et al. A withdrawal syndrome after abrupt discontinuation of alprazolam. Am J Psychiatry 1985; 142: 114-6.