

증례

Durogesic 부착포로 인한 fentanyl 중독 1례

인하대학교 의과대학 응급의학교실

윤성현 · 정현민 · 김지혜 · 한승백 · 김준식 · 백진휘

A Case of Fentanyl Toxicity with Misused Durogesic Transdermal Patch

Sung Hyun Yun, M.D., Hyun Min Jung, M.D., Ji Hye Kim, M.D.,
Seung Baik Han, M.D., Jun Sig Kim, M.D., Jin Hui Paik, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of medicine, Inha University, Incheon

Fentanyl, a synthetic, highly selective opioid μ -receptor agonist, is 50 to 100 times more potent than morphine. The low molecular weight, high potency, great transdermal permeation rate and lipid solubility of fentanyl make it very suitable for transdermal administration. Durogesic is a novel matrix transdermal system providing continuous systemic delivery of fentanyl. In recently, there are many reports that misused or overused fentanyl transdermal patches result in severe intoxication of fentanyl. We present a case of fentanyl toxicity with misused durogesic transdermal patch and discuss the safe and appropriate application of the patches. In conclusion, fentanyl patches should be used in opioid tolerant patients and prescribed at the lowest possible dose and titrated upward as needed. All patients and their caregivers should be educated safe application of fentanyl patches and advised to avoid exposing the patches application site to direct external heat sources, such as heating pads, or electric blankets, heat lamps, sauna, hot tubs, and others. In addition, concomittant medications that affect fentanyl's metabolism should be avoided.

Key Words: Fentanyl, Transdermal patch, Toxicity

서론

Fentanyl은 1960년 Janssen에 의해 처음 합성된 강력한 아편유사제로 μ -아편제제 수용체에 작용제로 사용되어 morphine보다 약 80배 이상 강력한 진통효과를 보인다. 처음에는 정맥제제로 사용되었으나 1970년대 경피를 통한 약물 전달에 대한 적합성이 규명된 후 다양한 부착포(patch)가 개발되었다. 이러한 fentanyl 부착포는 부착포의 크기에 따라 다르지만 평균 14시간 정도의 공백기 후

정적 약물 농도에 도달하여 진통효과를 나타내기 시작하며 약 3일간 일정한 혈중 농도를 유지한다. 따라서 만성적인 통증조절에서 이용하도록 권고되고 있으나 간단한 사용방법 및 다량 처방에 규제가 없는 점 등으로 권고되지 않은 급성 통증이나 근육통의 환자에게 처방된 후 약물 오남용으로 인한 중독 사고가 종종 보고되고 있다¹⁾. 저자들은 암성 통증의 조절을 위하여 처방된 Durogesic 부착포를 관절염 환자가 임의로 사용하여 fentanyl 중독 증상을 보인 1례를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하며, 아울러 fentanyl 부착포에 대한 위험성과 올바른 사용에 대해서 논의하는 바이다.

투고일: 2013년 5월 23일

게재승인일: 2013년 6월 7일

책임저자: 백진휘

인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206

인하대병원 의과대학 응급의학교실

Tel: 032) 890-2310, Fax: 032) 890-2307

E-mail: riven2ne@naver.com

증례

74세 남자환자로 평소 고혈압과 혈관성 두통이 있어 신경과 외래 진료를 받고 있으며 퇴행성 관절염으로 인한 무

료의 통증 때문에 지역 의원에서 가끔씩 통증 조절만을 하고 지내던 중 내원 전일 오후 10시까지 정상적인 모습이 관찰되었으나 내원일 오후 4시경 전기장판을 켜놓은 상태로 이불을 덮은 채 머느리가 깨워도 잠에서 깨지 못하는 모습을 반복적으로 보여 오후 7시경 응급실에 내원하였다.

환자는 teveten plus (Eprosartan+hydrochlorothiazide) 600/12.5 mg/tab과 aspirin protect (aspirin enteric coated) 100 mg/tab을 각각 하루 한 번, 한 정씩 복용하며 pranolol (propranolol HCl) 40 mg/tab을 하루 두 번, 두 정씩 복용하고 있었다.

내원 직후 환자의 생체 징후는 혈압은 149/89 mmHg, 심박수는 분당 88회, 호흡수는 분당 10회, 체온은 섭씨 36도였으나 호흡이 얇았고 경피 산소 포화도 측정에서 89%로 확인되며 급성 병색과 기면상태를 보였다. 동공의 대광 반사는 양쪽 동공에서 모두 나타나지 않았으며 양쪽 동공은 각각 1 mm의 크기로 고정되어 있었다. 환자에게 강한 통증을 주면 깨어서 질문에 대답을 하였으나 말이 어눌하고 수 초 내로 다시 기면 상태로 빠지는 모습을 보였다.

환자의 신체 검사에서 특별한 이상 소견은 없었으며 의상의 흔적도 발견되지 않았으나 왼쪽 무릎에 Durogesic DTRANS 100 mcg/h 부착포가 붙어 있는 것을 발견하였다. 신경학적 검사에서 상하지의 근력은 약간 감소하였으나 모두 정상이었으며 시간, 장소, 사람을 모두 정확히 알아보는 등 지남력도 정상이었다. 환자가 Durogesic 부착포를 처방받은 기록이 없어 머느리에게 물어본 결과 내원 전일 오후 5시경 이웃의 암 환자의 것을 받아서 붙였다고 하였다.

손가락 간이혈당검사에서 116 mg/dL 보였고, X-ray 검

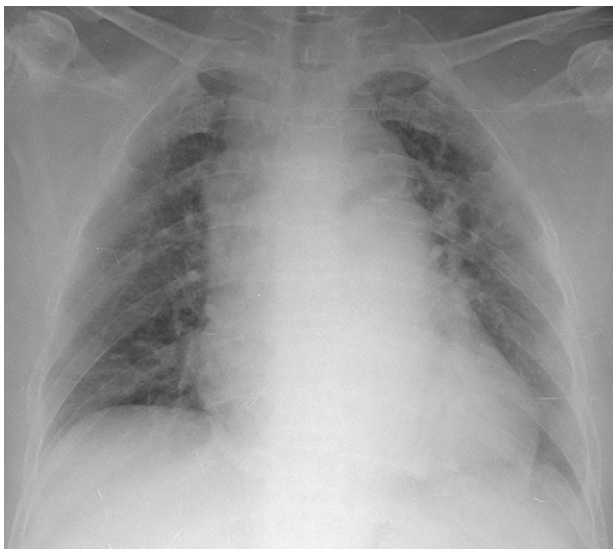


Fig. 1. Chest AP X-ray shows mild cardiomegaly.

사에서 약간의 심비대소견이 있었으나 과거 사진과 비교해서 큰 변화는 없었으며 폐에서도 특이 사항은 보이지 않았다(Fig. 1). 환자의 초기 동맥혈 가스 분석에서 pH 7.25, PCO₂ 70.0 mmHg, PO₂ 60.0 mmHg, HCO₃ 29 mmol/L, BE 0 mmol/L, O₂ saturation 86%로 확인되어 분당 5 L의 산소마스크를 적용하였고 산소 포화도는 96% 전후로 확인되어 서둘러 응급 뇌전산단층촬영을 시행하였으나 뇌출혈 등의 병변은 관찰되지 않았다. 이후 점차 산소 포화도가 낮아지는 모습을 보여 산소마스크를 분당 8 L까지 올렸으나 산소 포화도는 88%까지 떨어지고 환자는 힘들어하는 모습을 보이며 얼굴에서 약간의 청색증이 발생하여 기관내 삽관을 시행하였다. 기관내 삽관 후 인공호흡기를 synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) 을 사용하여 일회 호흡량은 400 mL, 호흡수는 분당 14회, 흡입 산소 농도 1.0으로 적용하였다. 이후 동맥혈 가스 분석에서 pH 7.35, PCO₂ 55.0 mmHg, PO₂ 92.0 mmHg, HCO₃ 29 mmol/L, BE 3 mmol/L, O₂ saturation 96%로 다소 호전된 양상을 보였다.

환자의 과탄산 혈증성 호흡 부전의 원인으로 과량의 Durogesic 부착포로 인한 호흡 억제 의 가능성으로 naloxone 2 mg을 초기 용량으로 정맥내 투여하면서 인공호흡기를 제거하고 T-piece 연결을 시행하였다. 하지만 동공의 대광 반사는 즉각적인 반응을 보였으나 의식의 호전은 크게 없었으며 경피 산소 포화도가 점차 낮아지다가 80% 전후로 측정되어 다시 인공 호흡기를 적용하면서 초기 투여 3분 후 naloxone 2 mg을 반복해서 투여하였다. 이후 3분마다 2 mg을 투여하였으나 뚜렷한 증상의 호전을 보이지 않아 초기 투여 12분 후 최대 총 사용량인 10 mg까지 투여하였다. 이후 의식은 잠깐 각성되었다가 다시 지속적인 기면상태를 보였으나 호흡 상태는 개선되어 두 시간에 걸쳐 점진적으로 흡입 산소 농도를 0.35까지 내렸고 경피 산소 포화도는 100%를 유지하였다.

환자는 중환자실로 입원하였고, 입원 다음날부터 명료한 의식 상태를 보이며 기관내 삽관에 대한 불편만을 호소하였다. 입원 3 병일째 기관내 삽관을 발관하였고, 일반 병실로 전실하여 경과 관찰하였다. 환자는 입원 5 병일에 특별한 증상이나 후유증 없이 퇴원하였다.

고 찰

Fentanyl은 1960년대 새롭게 합성된 phenylpiperidine 유도체로 morphine 보다 50배에서 100배 이상 강력한 진통효과를 가지고 있어 morphine이나 다른 아편유사제로 조절되지 않는 지속적인 통증을 치료하는데 사용된다²⁾. 낮

은 분자량, 높은 역가, 큰 경피 투과율 및 지질용해도를 갖고 있는 fentanyl은 경피적 약물전달체계에 적합하여 1970년대 도입된 후 1991년 미국 FDA (Food and Drug Administration)에서 정식 승인되었고 이후 미국, 유럽 등 많은 나라에서 사용되고 있다^{3,4)}. Fentanyl 부착포는 그 설계 구조에 따라 저장고(reservoir), 바탕질(matrix), 바탕질과 비울제어막의 혼합(matrix/rate-controlling membrane) 형태로 구분할 수 있다. 처음에 설계된 것은 저장고 구조로 4층의 저장고와 보호층을 포함한 5층으로 구성되어 있으며 특이한 것은 비울제어막이 있어 분비되는 fentanyl의 비율을 결정한다. 두 번째는 바탕질 부착포로 비울제어막 없이 바탕질이 그 기능을 담당하여 저장고 형태보다 작고 얇으며 접착력이 좋아 보다 간편하다. 하지만 비울제어막이 없어 저장고 부착포 보다는 fentanyl 분비나 혈중 농도가 다소 일정하지가 않다. 세 번째는 바탕질과 비울제어막을 모두 갖춘 형태로 최근 사용이 되고 있으나 아직 연구가 많이 이루어지지 않았다⁵⁾.

본 증례에서 임의로 사용한 바탕질 구조의 Durogesic 부착포는 1990년 미국에서 승인된 후 현재 유럽을 포함한 50여개 나라에서 사용되고 있으며, 만성 통증이나 완화치료(palliative medicine)에서 광범위하게 사용되는 등 과거의 저장고 부착포를 대체하고 있다. 또한 중등도나 중증의 암성 통증에서도 안전하고 효과적이며 삶의 질을 향상시킬뿐더러 가장 빈번한 부작용으로는 오심과 구토 정도이며 호흡억제와 같은 치명적인 부작용은 아편유사제로 통증을 조절하는 만성 환자에서는 잘 발생하지 않는다고 보고하고 있다⁶⁾.

그러나 최근에 fentanyl 부착포로 인한 중독 사례가 많이 보고되고 있다. 특히 아편유사제를 처음 처방 받거나 기존에 처방 받았더라도 고용량으로 fentanyl 부착포를 사용한 경우, 기저에 폐질환이 있는 경우 그 중독성이 많이 보고되고 있다. Parmar⁷⁾는 기존의 천식환자에서 허리통증으로 fentanyl 부착포를 처음 처방한 후 천식이 악화된 예를 보고하였고, 척추 협착으로 인한 허리의 통증에 다른 진통제가 듣지 않아 fentanyl 부착포를 처방한 후 심한 호흡억제가 발생하였다는 보고도 있었다⁸⁾. 또한 난소암환자에서 조절되지 않는 오심과 복통이 있어 hydromorphone에서 고농도의 fentanyl 부착포로 전환한 이후 심박동수 37회의 심각한 서맥이 발생하였다고 보고하였다⁹⁾. 이로 인해 아편유사제 약물저항성이 있는 환자에게만 선택적으로 처방해야하며, 쓸 수 있는 가장 낮은 농도에서 시작하여 충분한 경과 시간을 두고 용량을 증가해야 한다는 주장이 제기되고 있다¹⁰⁾.

아울러 Fentanyl 부착포를 잘못 오용하거나 남용하는 사

례 역시 늘고 있는 추세다. 간단한 사용방법 및 다량 처방에 규제가 없다는 점, 파스와 같은 소염진통제 부착포로 오인하기 쉽다는 점으로 인해 남에게 빌려주거나 잘라서 먹거나 흡입하여 환각용으로 사용하는가 하면 자살 목적으로 사용되기도 한다. 1970년 캘리포니아에서는 China White라고 하여 fentanyl 부착포가 heroin을 대체하여 환각제로 사용되었다고 하며, 자살 목적으로 11개의 Durogesic 100 mcg/h를 붙인 예도 있었다^{10,11)}. 우리나라에서도 지인이 건네준 fentanyl 부착포를 붙이고 의식 저하를 보인 예를 보고하기도 하였다¹⁾. 본 증례 역시 암환자의 것을 빌려 본인의 아픈 무릎에 붙인 뒤 의식 저하가 발생한 경우이며, 이와 같은 오용과 남용을 막기 위해서는 처방전에 환자나 보호자에게 안전한 사용에 대해서 충분한 교육을 해야 한다.

2005년 7월 FDA에서는 fentanyl 부착포에 어떠한 열원(heat source)에도 노출되는 것을 피해야 한다고 경고하고 있다. 열원에는 사우나나 뜨거운 목욕탕, 일광욕 등의 외부 환경, 전기담요나 핫팩과 같이 외부적으로 열을 공급하는 경우, 심지어는 전신 열(fever)이 있을 경우를 모두 포함 한다¹⁰⁾. 열(heat)은 약물의 피부 투과성을 증가시키는 것으로 알려져 있고, 실제로 피부의 온도가 32도에서 40도로 상승했을 경우 피부혈류가 10배에서 15배 정도 증가하게 되고, 체온이 3도 증가할 경우 혈중 fentanyl 농도는 25% 증가한다⁴⁾. Sindali⁴⁾ 등은 fentanyl 부착포를 부친 상태에서 햇빛에 과도하게 노출된 후 심각한 의식저하 및 몸의 전면에 3도 화상을 입은 경우를 보고하였다. 햇빛으로 인해 fentanyl 중독이 유발되었고 이는 다시 심각한 정도의 일광화상을 유발시키는 악순환을 발생시켰다. 본 증례 역시 전기장판 위에서 이불을 덮은 채 의식저하 및 호흡억제가 있는 상태로 발견되었다. 잘못 사용한 fentanyl 부착포로 인한 의식저하일 것으로 생각되나 전기장판으로 인해 중독 증상이 더 빨리 발현되었을 가능성도 배제할 수 없다.

또한 환자는 fentanyl 부착포를 붙인 상태에서 술과 같은 중추신경억제제 및 ketoconazole, erythromycin 및 calcium blocker 등 fentanyl의 대사에 영향을 주는 cytochrome P450 3A4 억제제 역시 같이 복용해서는 안 된다고 한다^{8,10)}.

Fentanyl 부착포의 안전하고 올바른 사용을 위해서는 첫째 가능하면 아편유사제 저항성이 있는 환자에게만 처방해야 하고 가장 낮은 농도(25 mcg/h)에서부터 시작해야 하며, 폐질환이 있는 환자에서는 주의해야 하고 처방한 경우 충분한 관찰 기간을 가져야 한다. 두 번째는 환자 및 보호자에게 안전한 사용에 대해 충분히 교육시켜야 한다. 타인에게 절대 양도해서는 안 되며, 술과 중추신경 억제제나 Cytochrome P450 3A4 억제제를 피해야 하며, 사우

나, 뜨거운 목욕물, 전기담요, 핫팩, 열 등 어떠한 열원에도 노출을 피해야 한다. 아울러 환각 및 자살 등의 다른 용도로 절대로 사용해서는 안 된다는 것을 숙지시켜야 한다. 한편 fentanyl 부착포로 인해 호흡 및 중추신경 억제제가 발생하고 이산화탄소 저류가 발생하더라도 부착포의 빠른 제거와 함께 호흡기 관리를 잘 하면 큰 부작용 없이 회복될 수 있으므로 부착포를 붙인 이후 아편유사제 중독 증상을 보이는 경우 초기부터 재빠른 의료적 중재가 필요하다.

참고문헌

1. Moon JM, Chun BJ. Two cases of fentanyl intoxication through overusing fentanyl patch. *J Kor Soc Emerg Med* 2006;17:259-63.
2. Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol* 2009;5:230-41.
3. Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001;61:2289-307.
4. Sindali K, Sherry K, Sen S, Dheansa B. Life-threatening coma and full thickness sunburn in a patient treated with transdermal fentanyl patches: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:220.
5. Lane ME. The transdermal delivery of fentanyl. *Eur J Pharm Biopharm* 2013.doi:10.1016/J.ejpb.2013.01.018.
6. Zhu YL, Song GH, Liu DQ, Zang X, Liu KF, Zang AH, Cheng Y et al. Multicenter clinical study for evaluation of efficacy and safety of transdermal fentanyl matrix patch in treatment of moderate to severe cancer pain in 474 chinese cancer patients. *Chin J cancer Res* 2011;23:317-22.
7. Parmar MS. Exacerbation of asthma secondary to fentanyl transdermal patch. *BMJ Case Rep* 2009.pii:bcr10.2008.1062.
8. Matsuki Y, Mizogami M, Tabata M, Matsuki Y, Yasuda Y, Shigemi K. Suspected respiratory depression associated with use of a transdermal fentanyl patch. *Pain Physician* 2012;15:536-7.
9. Hawley P. Case report of severe bradycardia due to transdermal fentanyl. *Palliat Med* 2013.doi:10.1177/0269216312472383.
10. Jumbelic MI. Deaths with transdermal fentanyl patches. *Am J forensic Med Pathol* 2010;31:18-21.
11. LoVecchio F, Ramos L. Suicide by duragesic transdermal fentanyl patch toxicity. *Am J of Emerg Med* 2011;29:131.e1-2.