

원 저

급성중독 응급실 환자에서 Zolpidem 검출과 농도: 일개 중독분석실 229명 사례

서울아산병원 응급의학과¹, 국립중앙의료원 중앙응급의료센터²

유재형¹ · 장한석² · 원신애² · 염정훈¹ · 이아름¹ · 박나연¹ · 오범진¹

Zolpidem Detection and Blood Level in Acute Poisoning-suspected Patients in Emergency Departments: Review of 229 Cases

Jaehyung Yu, M.D.¹, Hanseok Chang², Sinae Won², Jeonghun Yeom, Ph.D.¹,
Arum Lee, Ph.D.¹, Na-Youn Park¹, Bum Jin Oh, M.D.¹

*Department of Emergency Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul¹,
National Emergency Medical Center, National Medical Center, Seoul², Korea*

Purpose: Non-benzodiazepine hypnotic drugs (including zolpidem) are associated with an increased risk of suicide and suicidal ideation. Considering the wide usage of zolpidem, this drug should be considered a possible etiology for stupor or coma in any patient exposed to this drug. However, there are no reports on zolpidem blood levels in emergency department patients in Korea. We therefore reviewed the analyzed data of a toxicology laboratory at one university affiliated hospital.

Methods: The sex, age, chief symptoms, suspiciousness of poisoning, and presumption of poison were analyzed from January 2018 to June 2019. The detection frequency and level of zolpidem in the patient blood were compared to the mental changes presented, which is the main consequence of zolpidem.

Results: A total of 229 toxicological analyses, requested to a toxicological laboratory at one university affiliated hospital, were reviewed. Among 229 patients, the mean age was 54.3 ± 20.7 years old with 113 women and 116 men. 8.7% of patients have psychiatric illness and 39.7% were poisoned intentionally. The chief symptoms detected were: mental change 55.0%, gastrointestinal 14.4%, cardiovascular 10.5%, focal neurological 7.4%, respiratory 3.5%, none 8.7%, and unknown 0.4%. A request for detailed reports revealed that causative poisons were specified only in 20.1% cases. Zolpidem was detected in 22.3% cases (51/229), with median blood level 1.26 mg/L (interquartile 0.1, 5.06 mg/L) and urine 0.90 mg/L (interquartile 0.11, 5.6 mg/L). Furthermore, zolpidem was more frequently detected in toxicology analysis of patients where mental change was the primary symptom, as compared to other symptoms (32.5% vs. 9.7%, $p < 0.01$).

Conclusion: This study reported the blood level of zolpidem in suspected poisoning patients admitted to the emergency department.

Key Words: Zolpidem, Drug overdose, Emergency department, Analysis

책임저자: 오 범 진
서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88
서울아산병원 응급의학과
Tel: 02) 3010-3350 Fax: 02) 3010-3360,
E-mail: ohbj.bumjinoh@gmail.com

투고일: 2019년 7월 18일 1차 심사일: 2019년 7월 18일
게재 승인일: 2019년 9월 15일

서 론

불면증의 단기 치료를 위해 사용되는 비벤조디아제핀 수면제인 졸피뎀(zolpidem)은 남용과 의존 가능성이 매우 낮다고 알려져 불면증 성인에게 의사들이 가장 흔하게 처방하는 약물 중 하나이다. 졸피뎀은 1988년 유럽에서

출시된 후 미국에서는 1993년 사용이 승인되었고 전 세계적으로 많은 처방이 이루어지고 있고 의존성으로 인한 약물 남용의 위험이 있으며¹⁾, 자살 목적의 급성 과다 복용하는 사례들과 자살 시도를 증가시킨다는 우려와 실제 의도적 과량 복용이 꾸준히 보고되었다. 미국 식품의약처의 보고에 따르면 졸피뎀의 약물 부작용으로 자살에 대한 확률이 높아지며, 부정적인 언론 보도에서 자살에 확률을 포함한 불리한 반응을 악화시키므로 보건 전문가 또는 규제 기관에서 언론 보도에 주의해야 한다고 보고했다²⁾. 국내에서도 국민건강보험공단 2002년부터 2013년까지 자료에서 졸피뎀 처방이 약 18배 증가하였다고 보고하였다³⁾. 문헌 보고에서 졸피뎀 급성 과다복용 환자들의 많은 수가 다른 향정신성 약물과 알코올을 함께 복용하며 대부분의 환자가 급속히 증상이 완화되므로, 졸피뎀 급성 과다복용은 위험하지 않다는 연구보고가 있었다⁴⁾. 하지만, 미국에서 졸피뎀 과다 복용에 의한 호흡부전 및 뇌간 반사 상실로 혼수상태가 발생한 사례와⁵⁾, 법독성학 분야에서 급성 졸피뎀 과다복용에 의한 자살이 사례들이 보고되었다⁶⁾. 국내에서는 독성물질 노출과 중독에 대한 국가 차원의 통계는 정확하게 수집되지 못하고 있지만, 2015년 통계청 사망원인 자료를 보면 유독성 물질에 의한 불의의 중독 혹은 노출에 의한 사망은 고의적 자해가 제외했을 때 10만 명당 0.4명으로 보고되었고⁷⁾, 국내 응급실 내원 환자들의 0.6-1.3%가 중독 환자라는 연구보고가 있다⁸⁾. 통계자료는 확인할 수 없었지만, 응급실로 내원하는 급성중독이 의심되는 환자들 중에는 졸피뎀 과다 복용 환자가 적지 않을 것으로 추정된다. 현재까지 국내 응급실에서는 신속하게 졸피뎀 중독 여부를 진단할 수 있는 검사법이 활용되지 못하고 있으며, 독성 증상이 발생한 환자에서 혈중 졸피뎀 농도에 대한 보고를 찾을 수 없었다.

본 저자들은 2015년부터 보건복지부 주관 화학재난 및 급성중독 환자 치료지원 사업의 일환으로 운영되고 있는 중독분석실 분석 자료에서, 급성중독 의심 환자들에 대해 응급실 의료진이 분석 의뢰한 혈액과 소변을 포함한 생체 시료 중 졸피뎀이 검출된 환자들의 혈중 농도를 분석하여 보고하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 국립중앙의료원 중앙응급의료센터에서 수행하는 화학재난 및 급성중독 환자 치료지원 사업 중에서 2018년 1월부터 2019년 6월까지 일개 중독분석실로 분석 의뢰된 자료를 후향적으로 분석하였다. 일개 중독분석실은 2017년부터 일개 병원에 가스크로마토그래피-질량분

석법과 액체크로마토그래피-질량분석법을 포함한 정밀분석 장비를 갖추고, 2018년부터 표준물질들을 단계적으로 갖추어 분석기능을 강화하였다. 혈액 시료는 액상추출법과 고체추출법으로 포함된 약물을 추출한 후 가스크로마토그래피-질량분석법과 액체크로마토그래피-질량분석법을 사용해 분석하였다. 소변 시료는 효소에 의한 가수분해 과정을 거친 후 혈액과 같은 전처리 과정을 거쳐 분석하였다. 가스크로마토그래피-질량분석법으로 검출하기 어려운 벤조디아제핀계 약물 및 졸피뎀 등의 진정·수면제류는 액체크로마토그래피-질량분석법을 사용하여 농도를 측정하였다. 액상추출법은 시료 1 mL에 내부표준물질을 넣고 3 mL의 에틸아세테이트를 넣고 흔들어준 뒤 염산을 넣은 뒤 강하게 흔들어 산성 물질 포함 상층액을 채취하고, 수산화나트륨을 넣고 강하게 흔들어 염기성 물질 포함 상층액을 채취한다. 채취한 상층액들은 농축 후 메탄올에 희석하여 마이크로필터로 불순물을 제거한 뒤 분석 장비에 적용하였다. 고상추출법은 혈액 시료 1 mL에 내부표준물질을 넣은 후 원심 분리하여 얻은 상층액을 고상추출장치에 적용하여 산성 및 염기성 분획을 각각 농축한 후 메탄올에 녹여 분석 시료로 하였다. 졸피뎀 표준물질과 졸피뎀 동위원소(zolpidem, zolpidem-d7, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)를 포함한 표준물질들과 화학물질들은 크로마토그래프 사용이 가능한 높은 순도의 물질들을 사용하였다. 향정신성 규제 약물에 해당하는 표준물질들은 식약처 기준에 맞추어 병원 약사의 관리에 따라 관리되었다. 가스크로마토그래피-질량분석법(Agilent 7890A GC, 5975C MSD 시스템)과 HP-5MS (0.25 mm ID, 0.25 μ m film thickness, 30 M) 칼럼을 사용하여 분석하였고, 액체크로마토그래피-질량분석법(Agilent 6530 Q-TOF LC/MSD 시스템)과 ZORBAX Eclipse Plus C18 칼럼 (100 \times 2.1 mm i.d., particle size 1.8 μ m, Agilent)을 사용하고 필요에 따라 다른 칼럼을 적용하여 정성분석 후 정량을 시행하였다.

분석 의뢰된 환자들의 성별, 연령, 지역적 분포를 조사하였다. 또한 내원 시 의식상태, 중독 의심 여부, 중독 물질의 추정 여부를 조사하였다. 중독을 유발한 독성물질의 종류와 빈도를 조사하였고, 졸피뎀 주된 효과인 의식 저하 여부에 따라 환자군을 구분하고 졸피뎀 혈중 농도를 비교하였다. 의식 저하 외 주 증상으로는 소화기계 증상(오심, 구토, 설사 등), 국소 신경학적 증상(경련, 뇌졸중 의심 증상), 호흡기계 증상(호흡부전, 무호흡), 심혈관계 증상(치명적 부정맥, 승압제 반응하지 않는 저혈압, 심정지 등)으로 구분하였다. 자료는 건수와 백분율로 표시하였으며, 통계 방법은 Fisher exact test, Student's t-test, chi-square

test, Mann-Whitney U test를 사용하였으며, SPSS 24.0 (IBM Inc, Chicago, USA)을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

2018년 1월부터 2019년 6월까지 분석이 의뢰된 환자들 의 경우는 총 311건이었다. 상담 후 분석을 진행하지 않은 47건, 재검사 2건, 접수 후 시료를 발송하지 않은 1건을 제외한 261건 중 추적검사 32건을 제외한 최초 분석의뢰 229명에 대한 분석을 조사대상으로 하였다(Fig. 1). 평균 연령은 54.3 ± 20.7 세로 남자 116명, 여자 113명으로 남녀 비는 1:0.97이었다. 20세 이상의 성인이 91.3%를 차지하였다. 응급실 내원 시 의무기록 확인 및 보호자 진술에서 병력이 확인된 환자는 8.7%, 정신과 병력이 없다고 한 환자는 42.4%, 정신과 병력을 확인할 수 없는 환자가 48.9%였다. 독성물질에 노출된 상황은 의도적 노출 39.7%, 비 의도적 노출 11.8%이었고 의도를 확인할 수 없는 경우가

48.5%였다(Table 1). 중독분석실로 분석이 의뢰된 환자 들의 주 증상은 의식 저하 55.0% (126/229)로 가장 많았 고 소화기계, 국소 신경학적 증상, 호흡기계 증상이 각각 14.4%, 7.4%, 3.5%였으며 심정지와 치명적 부정맥을 포 함한 심혈관계 증상을 보인 경우가 10.9% (25/229), 응급 실 내원 시 증상이 없는 환자는 8.7%였다(Table 1). 분석 을 의뢰하는 의료진들이 의도적인 급성 중독을 확인하고 분석을 의뢰하는 경우는 39.7% (91/229)이었고, 급성 중 독을 확신하지 못한 경우와 병력 청취에서 급성 중독이 전 혀 의심되지 않았으나 감별진단을 위해 분석을 의뢰한 경 우가 각각 50.2%와 10.0%였다(Table 1). 환자 혹은 보호 자 진술을 통해 독성물질 분류까지만 특정한 경우는 20.1% (46/229)였다.

2. 졸피뎀 검출

전체 환자 중 22.3% (51/229)에서 생체시료 중 졸피뎀 이 검출되었고, 졸피뎀 외 다른 물질이 검출되지 않는 환 자는 7명(3.1%)이었다. 졸피뎀 검출 여부를 노출이 의심

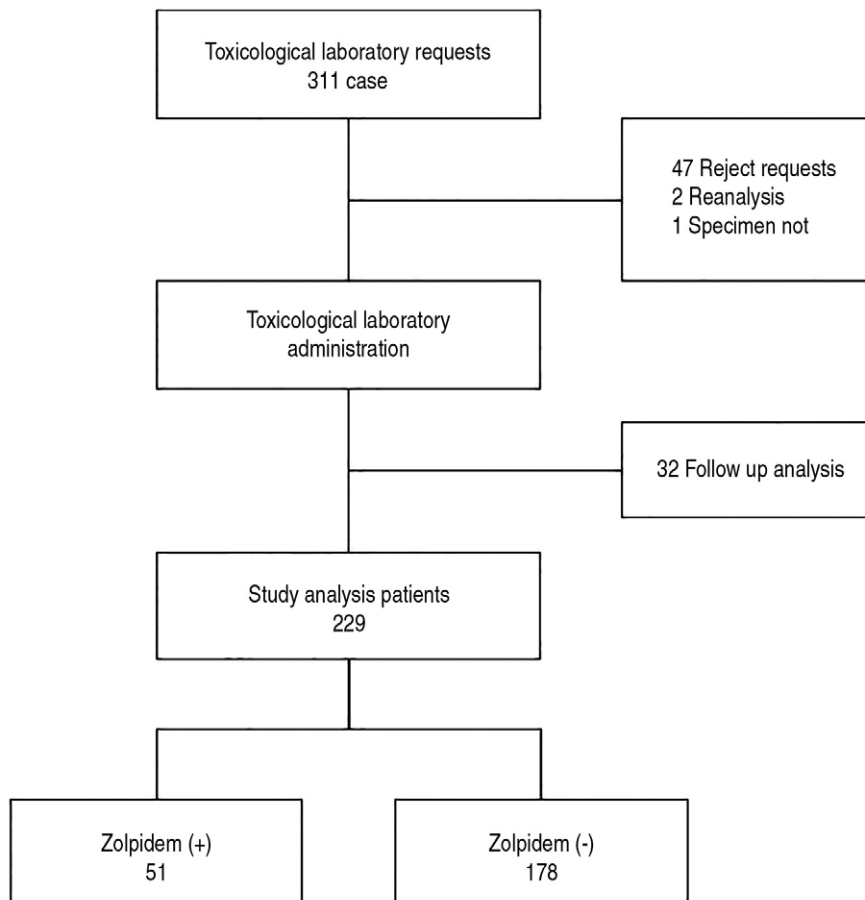


Fig. 1. Flow chart enrolled analyzed cases in this study.

되는 물질들에 따라 분류했을 때 의약품 22.6% (14/62), 농약 6.9% (2/29), 식물 12.5% (1/8)였고, 독성물질을 의심하지 못한 경우 31.1% (33/106)에서 검출되었다. 내원 시 주 증상에 따라 분류했을 때 의식변화 32.5% (41/126), 심혈관계 증상 29.2% (7/24), 국소 신경학적 증상 5.9% (1/17), 소화기계 증상 3.0% (1/33) 그리고 무증상 4.8%

(1/20)에서 졸피뎀이 검출되었다(Table 2). 의식 저하가 동반되었을 때 졸피뎀 검출이 32.5%로 의식 저하가 없을 때인 9.7%에 비해 더 많았다(Table 3, $p < 0.01$). 측정된 졸피뎀 농도의 혈액 내 중앙값은 1.26 mg/L (사분위수 0.10, 5.06 ug/L), 소변 내 중앙값은 0.90 ug/L (사분위수 0.11, 5.6 mg/L)였다(Table 4). 의식변화가 주된 분석 의

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patient undergone toxicological analysis

	Zolpidem		Total (%)	p value
	Positive	Negative		
Number	51	178	229	
Sex (M:F)	23:28	93:85	116:113	0.43
Age (year)	52.0±21.0	62.1±17.5	54.3±20.7	0.02
Psychiatric diseases				<0.01
Yes	3	17	20 (8.7)	
No	10	87	97 (42.4)	
Unknown	38	74	112 (48.9)	
Intension of exposure				0.32
Intentional	17	74	91 (39.7)	
Unintentional	2	25	27 (11.8)	
Unknown	32	79	111 (48.5)	
Chief symptom				
Mental change	41	85	126 (55.0)	
Focal neurological	1	16	17 (7.4)	
Cardiovascular	7	17	24 (10.5)	
Respiratory	0	8	8 (3.5)	
Gastrointestinal	1	32	33 (14.4)	
None	1	19	20 (8.7)	
Unknown	1	0	1 (0.4)	
Suspected poisons				
Drugs	14	48	62 (22.1)	
Pesticides	2	27	29 (12.7)	
Chemicals	0	23	23 (10.0)	
Plants	1	7	8 (3.5)	
Oriental medicines	0	1	1 (0.4)	
Unknown	33	73	106 (46.3)	

Data are presented as number (%). Statistical analysis is Fisher exact test & Student's t-test.

Table 2. Zolpidem detection, according to comparison between suspicious poison and chief symptom

Chief symptom	Suspicious poisons (zolpidem detected)					Total
	Drugs	Pesticides	Chemicals	Plants	Oriental medicine	
Mental change	32 (12)	10 (1)	9	0	0	75 (28)
Focal neurological	0	1	1	1	0	14 (1)
Cardiovascular	6 (2)	1	0	4 (1)	1	12 (4)
Respiratory	1	2	1	0	0	4
Gastrointestinal	14	8 (1)	8	3	0	33 (1)
None	9 (1)	7	4	0	0	20 (1)
Unknown	0	0	0	0	0	1
Total	62 (14)	29 (2)	23	8 (1)	1	106 (33)

Data are presented as number (number of zolpidem detected).

외 증상인 환자들에게서의 검출된 졸피뎀의 혈중 농도는 의식변화 환자의 중앙값이 1.35 mg/L (사분위수 0.21, 7.26 mg/L), 나머지 다른 증상 환자 중앙값이 0.22 mg/L (사분위수 0.02, 4.53 mg/L)였으며 통계적으로 의미 있는 차이는 보이지는 않았다(Table 4, $p=0.14$). 생체시료에서 졸피뎀만 검출된 환자들의 혈액 내 중앙값은 2.9 mg/L (범위 0.33-3.76 mg/L), 소변 내 중앙값은 6.1 mg/L (범위 0.56-16.02 mg/L)였다.

고찰

졸피뎀은 단기간의 불면증 치료를 위한 비벤조디아제핀 최면 진정제로 주로 뇌에서 발견되는 $\alpha 1$ GABA 수용체인 오메가 1 서브 타입의 중심성 벤조디아제핀 수용체에 선택적으로 결합하고, 투여 후 15분 이내에 신속하게 효과를 나타내며 2-3시간의 짧은 반감기를 가진다⁹⁾. 졸피뎀은 $\alpha 2$ 와 $\alpha 3$ GABA 수용체에 대한 제한된 효과로 최소한의 불안 완화 효과와 강력한 진정 및 최면 효과를 가진다¹⁰⁾. 일반적인 부작용으로는 두통, 위장 장애 및 현기증이 동반되며 노인 환자의 경우 모두 악화 될 수 있어서 용량 감소

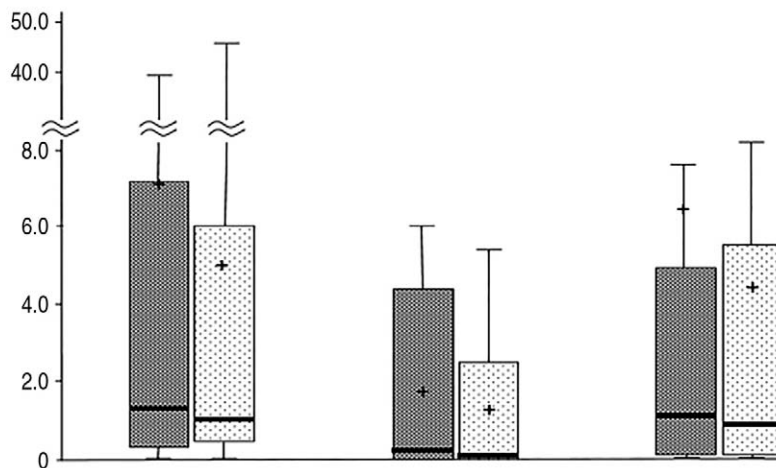
Table 3. Zolpidem detection in blood of the total patient undergone toxicological analysis

	Zolpidem		Total	p value
	Positive	Negative		
Chief symptom				< 0.01
Mental change	41	85	126 (55.0)	
Others	10	93	103 (45.0)	
Total	51 (22.3)	178 (77.7)	229	

Data are presented as number (%). Statistical analysis is chi-square test.

Table 4. Zolpidem detection and level in blood of mental changed patients undergone toxicological analysis

	Chief symptom		Total	p value
	Mental change	Others		
Analysis type				
Quantification	38	8	46	
Qualification	3	2	5	
Zolpidem conc. (mg/L)				0.14
Blood	1.35 (0.21, 7.26)	0.22 (0.02, 4.53)	1.26 (0.10, 5.06)	
Urine	1.01 (0.32, 6.00)	0.05 (0.004, 2.52)	0.90 (0.11, 5.60)	



Data are presented as number, median (interquartile range). Statistical analysis is Mann-Whitney U test.

가 권장된다¹¹⁾. 졸피뎀은 가장 흔하게 처방되는 약물 중 하나로 사회적으로도 자살 목적의 과다 복용과 약물 사용 성폭력을 포함한 범죄에도 이용되는 등 오남용이 문제가 되고 있다. 졸피뎀 복용에 따른 부작용으로 자살을 시도해서 입원한 2,199명에 대한 분석에서 졸피뎀에 노출되는 용량이 하루 90 mg부터 180 mg 초과까지 증가할수록 정신병 유무와 관계없이 자살 또는 자살 시도의 상대위험도가 증가했다고 보고했다¹²⁾. 사회적으로는 졸피뎀에 대한 부정적인 언론 보도가 자살 확률을 포함한 불리한 반응을 악화시키므로 보건 전문가 또는 규제 기관에서 언론 보도에 주의해야 한다고 보고된 바도 있다²⁾. 본 연구에서 급성중독이 의심되어 분석 의뢰된 환자들의 나이는 20세 이상의 성인이 차지하는 비율이 91.3%로 응급실 중독환자에 대한 문헌 보고들의 79-90%의 분포에 비해 더 높은 경향을 보였지만, 환자들의 평균 나이는 기존 국내 응급실들의 성인 급성중독 환자에 대한 연구들과 비슷하였다¹³⁾. 독성물질 노출 사건에 대한 국가적인 조사 결과에 대한 연구 결과에서는 소아 비율이 높고 비의도적 노출이 많은 양상과 차별화되었는데, 2016년 미국의 NPDS (National Poison Data System)의 국가적 독성물질 노출 사고에 대한 분석보고에서 비의도적 중독이 78%, 의도적 중독 18%, 약물 부작용 2.4% 순이었고¹⁴⁾, 국내에서도 응급의료 정보센터에 걸려온 전화 상담에서는 13%만 의도적인 중독이었다고 한다¹⁵⁾. 독성물질 노출 사고로 응급실에 내원하는 경우는 소아가 더 많았고 처치가 필요한 중독은 청소년 이후 성인에서 더 많았다^{15,16)}. 졸피뎀 급성중독에 의한 증상은 의도적 과다 복용 344건에 대한 연구보고에서 대부분의 환자가 졸린 증상을 보였고 매우 적은 환자에서 무의식과 호흡부전이 나타났다고 하였다⁴⁾. 문헌에 보고된 졸피뎀 과다 복용으로 인해 혼수가 발생한 환자들의 혼수 증상은 대부분 짧게 지속되고 플루마제닐(flumazenil)에 반응하며 모든 환자가 완전히 회복했다고 보고되었다^{5,17)}. 졸피뎀은 전 세계적으로 매우 많이 사용되므로 약물에 노출된 환자가 혼미나 무의식 상태를 나타낼 때는 졸피뎀에 의한 독성 증상을 의심해야 한다고 주장하기도 한다. 약물 노출이 의심되는 의식변화 환자에서 흔한 남용 약물들에 대한 소변 선별검사에서 음성을 보일 때 플루마제닐을 투여하여 반응을 보인다면 임상적으로 졸피뎀 독성 증상을 의심해 볼 수 있다고 제안하기도 한다. 본 연구에서 의도적인 중독은 39.7%로 독성물질 분석 의뢰한 환자들의 증상이 중증이며 의도적 중독이 많았던 것으로 판단되며, 기존의 응급실을 기반 연구의 54-65%가 의도적인 중독인 것에 비해 다소 낮았다^{18,19)}. 본 연구에서는 독성물질에 비의도적으로 노출된 상황이 확인된 경우는 11.8%에 불과

하였고, 의도적 노출과 의도를 확인할 수 없는 경우가 각각 39.7%와 48.5%이었다. 의료진들은 의도적 노출에 의한 환자들에 대해 중독분석실 의뢰를 더 많이 하였으며, 분석 접수 환자들의 주요 증상은 의식변화가 55.0%로 가장 많았다. 자살 시도 여부를 추가적으로 조사하지 못하여 얼마나 많은 환자가 자살을 포함한 의도적인 중독을 시도한 것인지는 분석할 수 없었다. 본 연구에서도 졸피뎀이 검출된 환자들의 주 증상은 의식변화인 경우가 더 많았는데, 의식 저하가 동반된 환자 32.5%에서 졸피뎀이 검출되어, 전체 환자 중 22.3%보다 더 많이 검출되었다. 의식변화는 무의식부터 언어 자극에 반응하는 정도까지 다양한 수준이었고, 소화기계 증상은 대부분 생명에 지장을 줄 정도는 아니었지만, 국소 신경학적 증상과 호흡기계 증상 및 심혈관계 증상은 심정지와 치명적 부정맥까지 포함한 심각한 증상들도 있었다. 국내 연구보고에서 급성중독 환자의 원인 독성물질은 치료용 약물이 38-45%로 가장 많았고, 치료용 약물 중에서는 수면제 계통이 가장 많았다^{8,18)}. 한편 국내 병원들의 퇴원환자 심층 조사에 대한 분석에서는 2016년 23개 응급센터로 중독진단으로 내원한 환자 7,820명 중 34.5%가 응급실을 경유하여 입원하였고 치료용 약제, 가스, 농약 순으로 흔한 중독원인 물질이 보고되었다¹⁸⁾. 미국 NPDS 결과에서는 가장 많은 원인 독성물질은 치료용 약제인 진통제, 가정용 세제, 화장품, 수면제 순서로 보고되었는데¹⁴⁾, 본 연구결과와 같이 의약품이 가장 많이 분석이 의뢰되었다. 본 연구에서 분석을 의뢰한 병원들이 의약품에 의한 중독이 많이 발생하는 것으로 알려진 수도권에 집중적으로 위치했기 때문에 판단된다. 국내 문헌 보고에서는 급성중독 환자들의 사망률은 2.5-8.8%로 다양하게 보고되었고 농약에 의한 중독 환자가 많은 연구조사에서 사망률이 높게 보고되었으며, 사망 독성물질로는 일산화탄소를 제외하면 대부분이 농약이었다^{19,20)}. 본 연구에서는 사망 환자가 분석 의뢰된 사례는 확인할 수 없었고, 심폐소생술 후 생존 상태의 사례는 9건, 기관 내 삽관을 적용한 사례는 16건 확인되었지만, 응급실에서 이루어진 처치를 접수단계에서 모두 확인하지 않았고 사망 등 진료 결과도 추적조사 하지 못하였다. 의료진이 주관적으로 분석 의뢰를 결정하였고, 환자들의 증상이 심하고 약물 중독을 의심했던 사례가 많았기 때문에 사망한 환자들이 있었을 것으로 생각된다. 중독분석실들이 전국적으로 분석 서비스를 확대해 가고 있지만, 체계적인 운영체계가 아직 확립되지 못한 상태로 향후 환자 정보에 대한 조사와 해독제 제공을 포함한 치료 정보의 제공 및 예후에 대한 추적조사를 함께 수행할 수 있기를 기대한다. 미국 일개 법의학과의 91건 분석에서 37.3% (35/91)에서 졸피뎀이

사망에 기여하는 요인이었고, 34.1% (31/91)에서 졸피렘의 독성이 사망에 관련되었다고 보고했는데, 혈액 졸피렘 농도 중앙값은 0.20 mg/L (0.05-3.50 mg/L)이었고 성별 차이는 없었으며 졸피렘과 관련된 약물 독성 사례는 다른 독성물질의 사망자들보다 혈중 졸피렘 농도가 유의하게 높았다(0.50 vs 0.10 mg/L)²¹. 2명의 졸피렘 급성 과다 복용으로 인한 사망 사례 보고에서; 첫 번째 사례는 36세 여성으로 편집증, 공황장애, 우울증 및 외상 후 스트레스 장애의 병력이 있었고 사망 9개월 전 졸피렘을 처방받았고 독성학적 분석에서 혈액 4.5 mg/L, 7.7 mg/L과 소변 1.2 mg/L 졸피렘이 검출되었다. 두 번째 사례는 58세 여성으로 조울증과 정신분열증을 앓고 있었고 혈액 1.6 mg/L 졸피렘이 검출되었다⁶. 국내에서는 국민건강보험공단 자료 분석에서 2002년부터 2013년까지 졸피렘 처방이 약 18배 증가하였고, 특히 30일 이상 처방을 받는 경우는 65세 이상 여성에서 더 많았다는 보고가 있다³. 본 연구에서 환자 평균 나이는 54.3세였고, 졸피렘이 검출된 환자의 평균 나이는 52.0세였다. 이는 자살 의도를 포함한 의도적으로 졸피렘을 과다 복용했기 때문으로 의심할 수 있다. 하지만, 졸피렘을 의사의 처방에 따라 구매한 본인 약제인지 적절한 용량의 처방을 받았는지 여부는 조사되지 않아 확인할 수 없었다. 졸피렘은 나이가 많은 경우에 과다 처방과 과다복용이 잘 발생 할 수 있는 처방과 투약 환경에 있다고 생각되며, 졸피렘 과다한 처방과 부적절한 관리와 미사용 약제 폐기에 대한 고민이 필요할 것으로 추정된다. 본 연구에서 검출된 혈중 졸피렘 농도의 중앙값은 1.26 mg/L로 문헌 보고와 비교했을 때 높은 수준으로 판단되었으나, 사망 여부를 포함한 예후는 확인하지 못했다. 혈액과 소변에서 졸피렘에 대한 분석 방법은 가스 또는 액체 크로마토그래피가 가장 신뢰할 수 있으나, 이 방법은 값비싸고 첨단기술이 필요하며 응급실에서는 일상적으로 사용하기 어렵다. 간편한 항체 면역 검사에 대한 필요성이 제기되었고, 소변 내 검출 가능한 시기인 약 24-48시간 이내에 소변에서 졸피렘을 신속한 선별 검사로 측정하여 과다 섭취 또는 중독을 진단할 수 있다는 연구보고가 있었다¹¹. 하지만, 문헌에서는 소변에서 졸피렘을 특이적으로 검출하기 위한 면역 측정 검사법의 특이도는 25-90%로 다양하고, 높은 위양성 검출률이 문제가 된다고 보고하였다^{22,23}. 국내에서는 응급실로 내원하는 환자의 혈액과 소변에서 졸피렘을 검출하고 진단할 방법은 많지 않으며, 2019년 현재 <http://www.e-gen.or.kr>에 접속하여 독성물질에 대한 분석을 요청하면 가장 가까운 중독분석실에서 독성물질에 대한 분석 서비스를 받을 수 있다.

본 연구에는 아래와 같은 제한점들이 있었다. 첫 번째는

국내 응급실로 내원한 급성중독 환자의 발생을 조사한 자료가 아니라 일개 중독분석실로 응급실 의료진이 급성중독이 의심되는 경우 자발적이고 제한적으로 분석을 의뢰하였기에 전체적인 발생 빈도에 대한 대표성을 가질 수 없었다. 하지만, 국내 응급실에서 급성중독이 의심되는 환자에서 혈중 졸피렘에 대한 분석을 시행하고 확진한 기초 연구보고로서 의미가 있을 수 있다고 판단된다. 두 번째는 환자 개인식별정보를 포함하지 않았기에 전향적인 자료 수집이 이루어지지 못했고 환자들의 최종 진료 경과를 비교할 수 없었다. 본 중독분석실 운영 사업은 병원들의 연구윤리위원회 승인을 받는 연구과제가 아니므로 포함할 수 없었고, 미국의 중독정보센터와 같이 환자 발생 단계부터 최종 진료 경과를 지속해서 조사할 수 있는 시스템을 갖출 수 있다면 최종 진료 경과를 확인할 수 있을 것으로 기대된다. 세 번째는 독성물질 분석을 위한 환자의 혈액과 소변의 채취는 응급실에 환자가 내원하여 수 시간 내 이루어진 경우가 대부분이었으나 일부 며칠이 지난 뒤 채취되기도 하였다. 의식변화로 발견된 환자 중 정확한 독성물질 노출 시점을 확인할 수 없는 경우에는 검출된 졸피렘 농도가 환자의 증상과 관련되었는지 추적검사 등을 통해 확인할 수 없었다. 또한, 다수의 독성물질에 동시에 노출된 경우에는 졸피렘이 증상에 기여했는지를 확인하기 어려웠다. 이러한 점은 응급실 환자 연구조사의 한계점으로 향후 전향적인 연구조사를 통해 극복할 수 있을 것으로 기대된다. 네 번째로는 정량 검사가 된 표본 수가 매우 적었기 때문에 통계적 차이가 있었을 것으로 생각된다. 이에 관하여서는 추후 연구에서 더 많은 표본 수를 확보함으로써 통계적 정확성을 늘릴 수 있을 것으로 기대된다. 마지막 제한점으로 본 연구의 분석대상 229명의 환자의 생체시료는 총 32개 병원에서 분석이 의뢰되었고 지역적 분포는 서울 13곳, 경기 15곳, 강원 1곳, 전라 1곳, 경상 1곳이었다. 분석 건수는 서울 172건, 경기 51, 강원 2건, 전라 3건, 경상 1건이었다. 일개 중독분석실의 지리적 특성과 전국적으로 분포된 5개의 타 중독분석실의 분포 위치에 따른 것으로 판단되며, 총 6개의 중독분석실은 서비스 시작 시기가 달라서 안정적 운영이 일정 기간 이루어진 후 전체적인 서비스 성과에 대한 분석이 이루어질 것으로 기대된다.

결론

본 연구결과에서는 급성 중독이 의심되어 중독분석실에 의뢰된 응급실로 내원한 환자들의 22.3% (51/229)에서 졸피렘이 검출되었고, 다른 물질이 검출되지 않고 졸피렘만 검출된 환자는 7명(3.1%)이었다. 내원 시 주 증상에 따

라 분류했을 때 의식변화가 동반되었을 때 졸피뎀 검출이 32.5%로 의식변화가 없을 때 9.7%에 비해 더 많았다 ($p < 0.01$). 측정된 졸피뎀 농도의 혈액 내 중앙값은 1.26 mg/L (사분위수 0.10, 5.06 mg/L), 소변 내 중앙값은 0.90 mg/L (사분위수 0.11, 5.6 mg/L)였다. 본 연구결과 는 국내 응급실로 내원하는 급성 중독이 의심되는 환자들 에서 졸피뎀 혈중 농도에 대한 기초연구자료가 될 것이다.

ORCID

Jaehyung Yu (<https://orcid.org/0000-0002-0564-4011>)

Bum Jin Oh (<https://orcid.org/0000-0002-0114-8192>)

참고문헌

- Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, et al. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003;98(10):1371-8.
- Wong CK, Marshall NS, Grunstein RR, et al. Spontaneous Adverse Event Reports Associated with Zolpidem in the United States 2003-2012. *J Clin Sleep Med* 2017;13(2): 223-34.
- Jang Y, Song I, Oh IS, et al. Twelve-year trend in the use of zolpidem and physicians' non-compliance with recommended duration: a Korean national health insurance database study. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(1):109-17.
- Garnier R, Guerault E, Muzard D, et al. Acute zolpidem poisoning--analysis of 344 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(4):391-404.
- Kuzniar TJ, Balagani R, Radigan KA, et al. Coma with absent brainstem reflexes resulting from zolpidem overdose. *Am J Ther* 2010;17(5):e172-4.
- Gock SB, Wong SHY, Nuwayhid N, et al. Acute zolpidem overdose - Report of two cases. *J Anal Toxicol* 1999;23 (6):559-62.
- Statistics Korea. Press release of 2015 statistics for death reason. <http://kostat.go.kr/portal/eng/pressReleases/8/10/index.board?bmode=download&bSeq=&aSeq=357968&ord=1/>. Accessed January 13, 2019.
- Sohn CH, Ryoo SM, Lim KS, et al. Kind and Estimated Stocking Amount of Antidotes for Initial Treatment for Acute Poisoning at Emergency Medical Centers in Korea. *J Korean Med Sci* 2014;29(11):1562-71.
- Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(3):142-53.
- Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol* 2013;9(2):155-62.
- Drover D, Lemmens H, Naidu S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and relative pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles of zaleplon and zolpidem. *Clin Ther* 2000;22(12):1443-61.
- Sun Y, Lin CC, Lu CJ, et al. Association Between Zolpidem and Suicide: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Mayo Clin Proc* 2016;91(3):308-15.
- Park KH, Park JS, Lee SW, et al. Changes of Poison Data Characteristics Collected from Telephone Response in 1339 and 119: Discrepancy in Characteristics of Post-toxin Exposure Data Obtained through Telephone Counselling Provided by 1339 and 119. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2017;15(2):116-21.
- Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55(10):1072-252.
- Han CS, Jeon WC, Min YG, et al. Retrospective Analysis on the Clinical Differences of Children and Adolescents Treated for Acute Pediatric Poisoning in an Emergency Department? *J Korean Soc Emerg Med* 2013;24(6):742-9.
- Lee K, Kim KH, Shin DW, et al. Trends in Korean Pediatric Poisoning Patients: Retrospective Analysis of National Emergency Department Information System. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2017;15(2):69-78.
- Hamad A, Sharma N. Acute zolpidem overdose leading to coma and respiratory failure. *Intensive Care Med* 2001;27 (7):1239.
- Chung SP, Lee MJ, Kang H, et al. Analysis of Poisoning Patients Using 2016 ED Based Injury in-depth Surveillance Data. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2017;15(2):86-93.
- Kim SJ, Choa MH, Park JS, et al. Different Characteristics of Toxic Substance/poison Exposure Data that Collected from Pre-hospital Telephone Response and Emergency Department. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2014;12(1):1-7.
- So BH, Lee MJ, Kim H, et al. 2008 Database of Korean Toxic Exposures: A Preliminary Study. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2010;8:51-60.
- Darke S, Deady M, Duffou J. Toxicology and characteristics of deaths involving zolpidem in New South Wales, Australia 2001-2010. *J Forensic Sci* 2012;57(5):1259-62.
- Reidy L, Nolan B, Ramos AR, et al. Zolpidem urine excretion profiles and cross-reactivity with ELISA((R)) kits in subjects using Zolpidem or Ambien((R)) CR as a prescription sleep aid. *J Anal Toxicol* 2011;35(5):294-301.
- Huynh K, Wang G, Moore C, et al. Development of a homogeneous immunoassay for the detection of zolpidem in urine. *J Anal Toxicol* 2009;33(8):486-90.