

## 트라마돌 투약 후에 발생한 환각 2예

손명진 · 최상원 · 홍유하 · 이현창 · 유진혁 · 성기훈 · 장민욱 · 조수진 · 김주용 · 권기한 · 강석윤

한림대학교 의과대학 동탄성심병원 신경과

### Two Cases of Hallucination after Administration of Tramadol

Myeong Jin Son, MD, Sang Won Choi, MD, Yoo Ha Hong, MD, Hyun Chang Lee, MD, Jinhyuk Yoo, MD, Ki Hoon Sung, MD, Min Uk Jang, MD, Soo-Jin Cho, MD, PhD, Joo Yong Kim, MD, PhD, Ki-Han Kwon, MD, Suk Yun Kang, MD, PhD

Department of Neurology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, Korea

**KEYWORDS** Tramadol, Hallucination, Delirium

최근 노인 환자의 급격한 증가와 더불어 이들이 호소하는 만성 통증에 대한 이해와 치료가 중요해지고 있다. 노인 환자에서의 만성 통증은 신체적으로 움직임을 제한하고, 정신적으로 우울감 등을 초래하므로 삶의 질을 악화시키는 중요한 원인이 된다.

트라마돌은 간기능, 신장기능이 저하된 노인 환자에서 비교적 안전하게 쓰인다.<sup>1,3</sup> 트라마돌의 가장 흔한 부작용은 비특이적인 중추신경계와 조화운동불능의 징후이고, 이외에도 구역감, 발한, 피로, 입마름, 진정작용 등이다.<sup>1,3</sup> 해외에서는 환각증세가 유발되는 경우도 보고되었으나 국내에서는 아직까지 이에 대한 보고가 없었다.<sup>2,5</sup> 이에 저자들은 트라마돌 투여 후에 발생한 환각증세 2예를 경험하였기에 가능한 기전과 함께 논의하고자 한다.

### 증례

**증례1:** 88세 여성이 1개월 전부터 발생한 환시와 환청으로 내원하였다. 2년 전에 T8-T10 피부분절 부위의 대상포진이 있었으며, 이후 대상포진 후 신경통으로 본원 신경과

에서 추적 관찰하면서 프레가발린(150 mg/day), 조니사미드(100 mg/day), 돔페리돈(20 mg/day), 마그네슘옥사이드(750 mg/day), 에소메프라졸(20 mg/day), 알마게이트(3 g/day)를 투약 중이었다. 환시 발생 2-3일 전에 신경통이 심해져 트라마돌(100 mg/day)을 추가로 투약받았다. 환시는 파란색이나 붉은색의 옷을 입은 무섭게 생긴 사람들이 보였으며, 환청은 노인정의 친구들이 옆에서 떠든다고 하였다. 환시와 환청이 점점 심해져서 입원 5일 전부터 자의로 트라마돌 투약을 중단하였고, 입원 2일 전부터 환각은 소실되었다. 활력징후는 안정적이었고, 입원 1일 전에 시행한 간이 정신상태 검사 16점(학력 초등학교 2학년; time orientation 3점, place orientation 3점, memory registration 1점, calculation 0점, memory recall 2점, command obey 3점, interlocking pentagon 1점, naming 0점, repetition 1점, writing 1점, reading 1점), 임상치매평가척도 0.5점으로 경도 인지 장애가 의심되나, 평소에 독립적인 일상생활 수행에 큰 지장은 없었다. 다른 신경학적 검사와 혈액 검사 모두 정상이었다. 환시증세가 있었기 때문에 파킨슨증이 동반되었는지 평가하였으나 관찰되지 않았다. 또한 렘수면 장애, 후각 장애, cognitive fluctuation, 하지불안 증후

Received: April 11, 2017 / Revised: May 4, 2017 / Accepted: June 15, 2017

**Address for correspondence:** Suk Yun Kang, MD, PhD

Department of Neurology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea  
Tel: +82-31-8086-2310, Fax: +82-31-8086-2317, E-mail: sukyunkang@hanmail.net

군 증상은 환자와 보호자 모두 호소하지 않았다. 뇌병변 감별을 위해 시행한 뇌 자기공명영상촬영에서는 전반적인 뇌 위축과 뇌실 주위 백질 변화 이외에 다른 구조적인 이상은 없었다. 재발의 위험을 고려하여 트라마돌 투약 중단을 지속하였고, 입원 2일째부터 프레가발린도 75 mg/day로 감량하고 퇴원하였다. 최근 24개월 동안의 추적 기간 중 환각증세의 재발은 없었고, 파킨슨증도 관찰되지 않았다.

**증례2:** 81세 남성이 1개월 전부터 상황에 맞지 않는 말을 하고, 환시가 발생하여 방문하였다. 기저 질환으로 고혈압, 전립선 비대증, 뇌졸중이 있었고, 회전근개파열로 수술을 받았다. 고혈압으로 압로디핀(5 mg/day), 프로프라놀롤(20 mg/day)을 복용하는 중이었고, 전립선 비대증으로 복용하던 약은 없었다. 3년 전에 말 어눌함으로 타원에서 뇌 자기공명영상촬영을 시행하였고, 오른쪽 다리뇌에 오래된 뇌졸중 병변 이외에 급성기 병변은 없었고 이후부터 클로피도그렐(75 mg/day)을 투약 중이었다. 5년 전에 오른쪽 어깨를 수상하여 회전근개파열 진단받고 관절경 수술을 받았으나, 어깨 통증이 심하여 타원 정형외과에서 진통제를 처방받아 복용하는 중이었다. 트라마돌(75 mg/day), 아세트아미노펜(650 mg/day), 세레록시브(200 mg/day), 에페리손(100 mg/day) 투약이 확인되었고, 환자나 보호자들로부터 각 약물의 투약 시기에 대한 정보는 얻지 못하였다. 활력징후는 안정적이었으며, 입원 1일째에 시행한 간이 정신상태 검사는 12점(학력 초등학교 1학년; time orientation 2점, place orientation 4점, memory registration 3점, calculation 0점, memory recall 0점, command obey 0점, interlocking pentagon 0점, naming 2점, repetition 0점, writing 0점, reading 1점), 임상치매평가척도 2점으로 측정되어 인지 기능 저하 이외에 다른 신경학적 검사는 정상이었다. 환자에게서 파킨슨증은 없었다. 혈액 검사에서는 크레아티닌은 1.85 mg/dL로 증가하였고, 다른 수치들은 정상이었다. 뇌 자기공명영상촬영에서는 왼쪽 기저핵과 오른쪽 다리뇌의 오래된 뇌졸중 병변 이외에 다른 병변은 없었고, 뇌파에서도 뚜렷한 간질파는 없었다. 이에 입원 1일째부터 트라마돌을 포함한 타원 정형외과에서 처방 받은 진통제를 모두 중단하였다. 이후 입원 3일째부터 증상호전을 보였다. 입원 4일째 시행한 서울 신경심리 검사(나이, 학력이 같은 집단에서 하위 16% [-1.0 standard deviation] 이하의 수행을 보일 경우, 이상으로 간주)에서는 언어적 기억력에서 정보학습능력의 장애가 현저하였고, 언어능력 가운데 repetition, confrontational naming ability가 정상범주 이하에 속하였다. 그리고 집행기능 중에는 semantic,

phonemic generative naming과 inhibitory control ability가 정상범주 이하에 속하였다. 이에 반해 시공간적 지각, 분석 및 구성능력은 정상 범주로 잘 유지되고 있었다. 종합적으로 양측 전두엽과 왼쪽 측두엽, 두정엽의 기능 장애와 중증도 치매 수준의 인지 장애가 의심되었다. 간이 정신상태 검사는 17점으로 이전보다는 향상되었고, 전반적 퇴화척도는 5점으로 정서적으로 우울증이 동반되었을 가능성도 보고되었다. 이에 입원 5일째부터 도네펜질(5 mg/day), 벤라팍신(18.75 mg/day)을 투약하고 퇴원하였다. 약 15개월의 추적 기간 동안에도 재발은 없었다.

## 고 찰

본 2예는 트라마돌 투여 후에 환각이 발생하였고, 모두 약물 투여를 중단한 후 증상이 호전되었다. 환자들은 환시 혹은 환청을 다양하게 호소하였고, 1예에서는 환각 외에 다른 특이증상은 없었으며 환시에 대한 병식이 있었고 의식이 명료하였으나, 나머지 1예는 지남력 저하, 사고 비약, 기억력 저하 등 다른 이상행동을 동반하였다.

국외에서도 트라마돌 투약 이후에 생긴 환각증세가 보고되었는데, 본 2예에서와 같이 섬망과 착란만이 주증상으로 보이기도 하였고, 이와 더불어 근육수축과 떨림, 간대경련, 고열, 빈맥, 과호흡, 입마름 등의 임상경과를 동반하기도 하였다. 그리고 트라마돌을 중단하고 대부분 36시간 이내에 호전되는 양상을 보였다(Table 1).<sup>2-5</sup>

트라마돌이 환각증세를 일으키는 기전은 명확하지는 않으나 대략 세 가지 기전이 제시되고 있다. 활성대사물인 O-desmethyl-tramadol의 혈중 농도 증가로 인해 M1과 M3 무스카린 수용체 억제 효과가 증진되어 항콜린성 작용이 있을 수 있다.<sup>1,5,6</sup> 또 다른 기전으로는 트라마돌의 (+)-광학 이성체와 (-)-광학 이성체가 각각 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 억제함으로써 이들의 혈중 농도가 증가되면서 세로토닌 증후군 증상으로 설명되기도 하고,<sup>1,2,5,6</sup> 아편유사제수용체 활성화로 인한 가능성도 있다.<sup>6</sup>

본 증례의 제한점으로는 우선, 환자들이 증상 발생 당시 섬망이나 착란을 동반할 만한 타 약제들도 병용 중이었고, 트라마돌을 재투여한 뒤 환각이 다시 발생하는지를 확인하지 못했다는 점이다. 비록 타 약제들 병용으로 인한 부작용을 완전히 배제할 수는 없으나, 다른 약제는 투약 중에 있으면서 트라마돌만을 중단한 뒤에 환시가 없어졌기 때문에 트라마돌에 의한 환시일 가능성이 높다고 생각되었다. 트라마돌을 재투여하여 확인하는 것은 윤리적인 문

**Table 1.** A summary of previously published cases

Case no	1	2	3	4	5
Age (years), Sex	74, M	55, F	85, F	84, M	78, M
Past history	Lung cancer (other underlying diseases were not mentioned)	N/A	N/A	N/A	Angina, hypertension, peptic ulcer, benign prostate hypertrophy
Medication	Aspirin, digoxin, prednisolone, furosemide, omeprazole, diclofenac	Tramadol, celecoxib, gabapentin, zolpidem, ranitidine, magnesium oxide	Tramadol, allopurinol, carvedilol, furosemide, telmisartan, ranitidine, simvastatin, bamidipine	Tramadol, allopurinol, digoxin, furosemide, pramipexole, olmesartan, pantoprazole, repaglinide, diltiazem, salmeterol, fluticasone	Clopidogrel, irbesartan, thiazide, isosorbide mononitrate, rabeprazole, atorvastatin
Onset	Soon after taking tramadol for cancer pain	Within half an hour of receiving tramadol for abdominal pain	6 days after flu vaccination	5 days after flu vaccination	Few days after taking tramadol for low back pain with clarithromycin for throat inflammation
Symptoms	Auditory hallucination, dry mouth, sweating, trembling	Visual hallucination, confusion, violent behavior, disorientation	Visual hallucination, confusion, malaise	Visual hallucination, psychomotor agitation, malaise	Complex visual-auditory hallucination
Brain CT	N/A	N/A	Normal	Normal	Midbrain atrophy, Lacunar lesion at pons

Case 'no. 1' is from Keeley et al<sup>2</sup>; case 'no. 2' is from Ghosh et al<sup>3</sup>; case 'no. 3' and 'no. 4' are from Pellegrino et al<sup>4</sup>; case 'no. 5' is from Kovács and Péter<sup>5</sup>.

CT, computed tomography; N/A, not available.

제가 있을 수 있다고 판단되어 시행하지 않았다. 두 번째, 환자들이 모두 환시가 있었기 때문에 루이체 치매였을 가능성이 있다. 본 증례에서는 뇌병리소견이 없기 때문에 루이체 치매를 완전히 배제하긴 어려우나, 초기 진료 시점부터 추적 관찰 동안 파킨슨증이 관찰되지 않았고, 루이체 치매에서 보이는 램수면 장애, 후각 장애, cognitive fluctuation, 하지불안 증후군 등의 증세도 없었기 때문에 가능성은 낮을 것으로 생각된다. 결론적으로, 노인 환자의 증가와 더불어 만성 통증을 호소하는 환자도 점차 늘어나고 있다. 이러한 환자군에 대한 약물 부작용에 대한 정보와 주의가 점차 중요해지고 있다. 트라마돌은 비교적 안전하고 효과적인 통증 조절 약물로 흔히 처방되는 약물이지만, 노인 환자에서 발생할 수 있는 이러한 부작용에 대한 이해와 경각심을 가져야 하겠다. 또한 고령, 치매, 뇌졸중과 같은 이전의 뇌 손상이 위험인자로 보고되고 있으므로 이러한 병력이 있다면 처방 시 특히 유의하여야 할 것으로 보인다.<sup>7</sup>

## REFERENCES

1. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 2015;18:395-400.
2. Keeley PW, Foster G, Whitelaw L. Hear my song: auditory hallucinations with tramadol hydrochloride. *BMJ* 2000;321:1608.
3. Ghosh S, Mondal SK, Bhattacharya A, Saddichha S. Acute delirium due to parenteral tramadol. *Case Rep Emerg Med* 2013;2013:492685.
4. Pellegrino P, Carnovale C, Borsadoli C, Danini T, Speziali A, Perrone V, et al. Two cases of hallucination in elderly patients due to a probable interaction between flu immunization and tramadol. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1615-1616.
5. Kovács G, Péter L. Complex hallucination (visual-auditory) during coadministration of tramadol and clarithromycin. *Neuropsychopharmacol Hung* 2010;12:309-312.
6. Rughooopath N, Griffiths R. Tramadol and delirium. *Anaesthesia* 2015;70:632-633.
7. Kukreja D, Günther U, Popp J. Delirium in the elderly: current problems with increasing geriatric age. *Indian J Med Res* 2015;142:655-662.