

[報 文]

Paraquat중독 사망한 한국인의 혈액 농도

이상기 · 인상환 · 정영호 · 구기서

국립과학수사연구소

Postmortem Blood Concentration of Paraquat in Korean intoxicated by Paraquat

Sang-Ki Lee, Sang-Whan In, Young-Ho Chung and Ki-Seo Koo

National Institute of Scientific Investigation

ABSTRACT

To elucidate the fatal blood concentration of paraquat (Gramoxone), a contact herbicide, we investigated blood concentration of paraquat in 91 cases of paraquat intoxication.

The blood paraquat concentration of 91 cases due to ingestion of paraquat was 0.9 µg/ml ~ 1023.5 µg/ml and has been subdivided according to survival time. 48 of 91 cases were identified survival time. In 34 of 48 cases died within a day after ingestion of paraquat, blood paraquat concentration was ranged from 2.3 ~ 636.6 µg/ml, and in 12 of 48 cases died 1~4 days after ingestion of paraquat, blood paraquat concentration was ranged from 0.9 ~ 25.1 µg/ml.

서 론

농산물의 증산을 목적으로 사용되는 농약의 개발 및 사용이 증가됨에 따라 발생하는 여러가지 문제점중 인체에 직접적인 피해를 주는 경우로서 농약에 대한 지식부족 또는 오용으로 인한 인명피해가 가장 크며 특히 자살의 목적으로 많이 이용되기도 한다.

이중에서 특히 농사용 비선택성 제초제인 Paraquat (Gramoxone)는 자살을 목적으로 빈번히 사용되는 농약으로서 그에 대한 해독제가 없기 때문에 치사율 또한 대단히 높다.

Paraquat (1, 1'-dimethyl-4, 4'-bipyridylum dichloride)는 1932년 최초로 합성된 이래 methyl viologen이라는 이름으로 산화환원지시약으로 사용되었으나 1962년 부터 제초제로 널리 쓰이게 되었다.

Paraquat의 동물에 대한 급성경구독성(LD₅₀)은 쥐에 대하여 paraquat ion 100 ~ 150 mg/kg으로 비교적 높은 편이나¹⁻³⁾ 성인에 대한 경구치사량은 1~2g 이라고 보고되어 있어 제품(24.5%) 약 5ml 이상이 면 사망을 유발시키는 맹독성 농약으로 알려져 있다.⁴⁾ 1992년 6월 부터 1996년 10월 현재까지 당 연구소에 의뢰된 농약중독에 의해 사망한 사람은 총 250건 이었으며 이중 유기인제 89명, 유기염소제 17명, 카바메이트제 36명, 피레스로이드제 7명, 파라쿼트 91명, 2종 이상 농약의 혼합중독 9명, 기타 1명이었으며 Paraquat 단일 품목에 의한 중독 사망율이 전체의 36.4%라는 높은 비율을 차지하고 있다.

Paraquat중독의 임상학적 소견은 경구로 섭취될 때 1차적으로 목에 강한 작열감을 느끼며 구토를 일으키고 2~3일 후에는 각혈과 빈뇨증을 수반하면서 인후

및 식도에 궤양이 생기며 중독이 보다 심한 경우에는 5~8일 후에 황달, 발열 및 빈박에 이어서 호흡시 심한 통증이 있으며 청색증을 일으킨다고 한다.⁵⁾

Paraquat음독에 따른 사망은 대량 섭취시에는 간장 및 신장등의 paraquat의 직접적인 독성작용으로 수시간내에 사망하며 중등도의 섭취시에는 호흡기계 장애로 인하여 대개는 2~3일후에 사망하게 된다.

혈액중 Paraquat농도의 측정은 HPLC법,⁶⁻⁸⁾ GC법⁹⁻¹⁰⁾ 등의 여러가지 방법이 개발되어 있으나 제단백처리 및 낮은 회수율 등의 단점을 가지고 있다. 본 연구에서 이용한 방법은 SepPak C₁₈ cartridge를 이용하여 신속, 정확하게 정량할 수 있도록 개발된 방법¹¹⁾으로 이 분석방법은 제단백처리 없이도 분석이 가능하며 높은 회수율을 나타낸다.

Paraquat음독 사망자에 대한 Paraquat의 혈중농도 및 음독후 생존시간에 대한 외국 연구보고에 따르면 대부분의 경우 음독후 2~3일후에 사망하며, 혈중농도는 1일내 사망한 경우에는 평균 15 µg/ml, 1~7일에 사망한 경우에는 평균 0.8 µg/ml로 보고되어 있으나 국내에서의 보고문헌은 전무한 상태이다. 따라서 한국인 혈액중 paraquat의 치사농도 및 그 농도와 음독후 사망시간과의 관계를 밝히고자 paraquat 음독 사망자의 혈중농도를 측정하였다.

재료 및 방법

1. 시료 및 시약

1992년 6월부터 1996년 10월까지 paraquat 음독으로 인하여 사망한 91명의 심장혈을 시료로 하였으며 paraquat dichloride 표준품은 Sigma사 제품을 사용하였으며, 기타 시약은 특급시약을 사용하였다.

2. 혈액중 paraquat의 함량측정

Paraquat중독사망한 사람의 혈액을 원심분리한 후 얻은 혈장을 가지고 Fig. 1과 같은 조작을 하여 함량을 측정하였다.

즉 10ml 주사기에 SepPak C₁₈ cartridge (Classic type, Waters Associates)를 장착하고 증류수, methanol, 증류수 각 5ml씩으로 1.5ml의 유속으로 활성화시킨 다음 0.1 N HCl 1.5ml 및 증류수 5ml로 세척하여 산가용성 물질을 제거한다. 0.1 N NaOH 2ml 및 plasma 0.5ml를 가한 다음 cartridge를 통

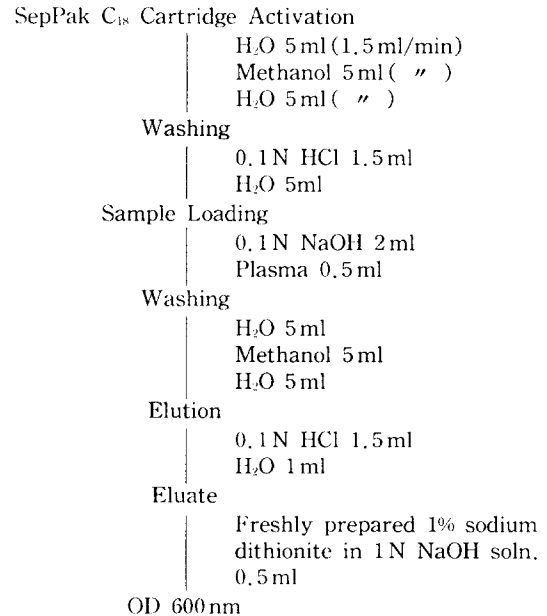


Fig. 1. Flow diagram of analytical procedure for blood paraquat concentration.

과시키고, 다시 증류수, methanol, 증류수 5ml씩으로 세척한다. 0.1 N HCl 1.5 ml 및 증류수 1 ml로 cartridge내 paraquat를 용출시켜 시험관에 받은 다음 새로 조제한 1 N NaOH액의 1% sodium dithionite 시액 0.5 ml를 가하여 UV/VIS Spectrophotometer (Jasco, Model 7800)를 사용하여 600 nm에서 흡광도를 측정한다.

3. 표준용액의 조제 및 검량선의 작성

5 mg/ml의 paraquat dichloride 2.5 mol/L NH₄Cl용액을 표준원액으로 하고 이를 희석하여 5, 10, 20, 25, 50 µg/ml의 표준용액을 조제하고 이 표준용액을 각각 1 ml씩 취해 0.1 N-HCl 1.5 ml를 가하여 혼합한 후 1 N NaOH액의 1%-Sodium dithionite 시액 (용시조제) 0.5 ml를 가한 다음 파장 600 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였다.

4. 회수율시험

대조혈액에 Paraquat농도가 5, 10, 25, 50 µg/ml가 되도록 표준용액을 가하고 본시험법의 혈액중 paraquat의 함량측정법에 따라 시험하였다.

결과 및 고찰

1992년 6월 부터 1996년 10월 현재까지 당 연구소에 의뢰된 농약중독에 의해 사망한 사람은 총 250명이었으며 음독한 농약의 종류는 Table 1과 같다.

Table 1에서 보는 바와 같이 paraquat에 의한 중독사례는 총 250명중 91명으로 전체 농약중독사의 36.4%를 차지하고 있다. 그러나 한국인중 paraquat 중독에 대한 혈중 치사농도에 관한 보고가 없고 그 농도와 음독후 사망시간과의 관계를 보고한 자료는 없는 실정이다. 따라서 paraquat 음독사망한 사람의 혈액을

Table 1. Classification of pesticide in 250 fatal cases.

Classes	Pesticide Name	No. of Cases	Proportion(%)
Organophosphates		89	35.6
	DDVP	22	8.8
	Phosphamidon	20	8.0
	Methidathion	14	5.6
	Parathion	13	5.2
	Pirimiphos-methyl	4	1.6
	Demeton-S-methyl	3	1.2
	EPN	3	1.2
	Monocrotophos	3	1.2
	Fenitrothion	2	0.8
	Chlorpyrifos-methyl	1	0.4
	Edifenphos	1	0.4
	Dimethoate	1	0.4
	Phenthoate	1	0.4
Diazinon	11	0.4	
Herbicide	Paraquat	91	36.4
Carbamate Insecticides		36	14.4
	Methomyl	18	7.2
	Furathiocarb	7	2.8
	BPMC	6	2.4
	Carbofuran	3	1.2
	Benfuracarb	2	0.8
Organochlorine Insecticides	Endosulfan	17	6.8
Synthetic Pyrethroids		7	2.8
	Cypermethrin	3	1.2
	Fenvalerate	2	0.8
	Lambda cyhalothrin	2	0.8
Others		10	4.0
Total		250	100

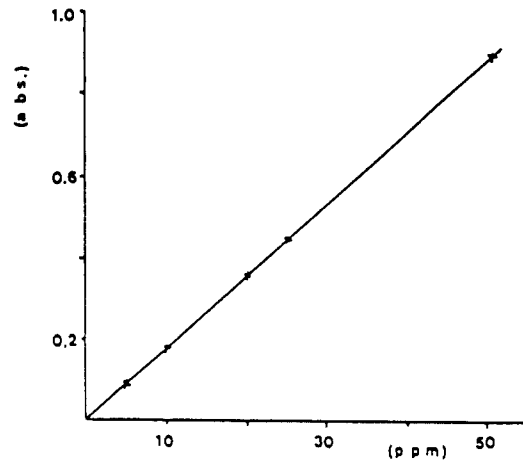


Fig. 2. Calibration curve of Paraquat.

Table 2. Recovery of Paraquat Spiked to Human Blood.

Added amount (µg/ml)	Found amount (µg/ml)	RSD	Recovery (%)
5	4.82 ± 0.05	1.04	96.45 ± 1.00
10	9.51 ± 0.09	0.95	95.10 ± 0.89
25	24.18 ± 0.23	0.95	96.72 ± 0.92
50	48.19 ± 0.26	0.54	96.38 ± 0.52

(Mean values ± S.D., n=3)

시료로하여 치사농도 및 생존시간과의 관계에 대하여 시험하였다.

검량선의 작성-Paraquat 농도 5 ~ 50 µg/ml 범위에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였으며 검량선은 그림과 같이 직선성 (r=0.9998)이었다.

회수율의 측정-대조혈액에 paraquat 5, 10, 25, 50 µg/ml을 넣고 Fig. 1과 같이 시험한 후 회수율을 측정한 결과는 Table 2와 같이 각각 96.45%, 95.10%, 96.72% 및 96.38%로 모두 95% 이상의 양호한 결과를 얻었다.

Paraquat의 분석방법으로는 HPLC법, GC법, 흡광도측정법 등이 개발되어 있으나 본 연구에서는 Sep-Pak C₁₈ cartridge를 이용하여 정제하고 발색한 시료의 흡광도를 측정하는 방법을 사용하였으며 이방법은 높은 회수율, 양호한 검량선 및 신속성을 나타내어 혈액 시료중에 함유된 paraquat의 정량에 적합하다고 사료된다.

중독사망자의 혈액중 Paraquat의 함량-Paraquat

Table 3. Postmortem Blood Paraquat Concentrations and Survival Time in Korean.

Case No.	Sex	Age	Blood conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Survival Time(hrs)	Case No.	Sex	Age	Blood conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Survival Time(hrs)
1	M	33	33.2	2	47	M	35	4.5	192
2	M	62	60.7	5.5	48	M	36	0.8	288
3	F	4	5.8	7	49	M	50	1023.5	-
4	M	62	39.9	10	50	F	35	862.7	-
5	F	28	37.2	12	51	F	24	858.6	-
6	F	35	60.9	12	52	F	31	422.0	-
7	M	31	160.5	12	53	M	41	352.8	-
8	F	28	12.0	15.3	54	M	58	345.0	-
9	F	35	74.2	15.5	55	M	45	323.9	-
10	M	37	190.2	16	56	M	-	284.4	-
11	F	24	9.0	17	57	F	60	239.5	-
12	F	24	9.8	17	58	M	24	190.4	-
13	M	-	14.1	17	59	F	62	188.8	-
14	M	54	12.9	20	60	F	33	183.5	-
15	M	33	3.8	20	61	M	-	136.2	-
16	F	81	14.5	22	62	F	25	134.2	-
17	F	88	137.6	<24	63	F	17	122.6	-
18	M	50	108.9	<24	64	F	-	116.9	-
19	M	31	636.6	<24	65	F	37	107.7	-
20	F	28	122.7	<24	66	F	60	107.7	-
21	F	28	20.4	<24	67	F	17	103.8	-
22	M	41	239.1	<24	68	F	29	92.6	-
23	F	-	29.1	<24	69	F	65	92.5	-
24	F	20	496.2	<24	70	M	-	85.2	-
25	M	61	613.8	<24	71	M	20	56.9	-
26	M	32	248.9	<24	72	M	5	54.7	-
27	F	49	112.0	<24	73	F	-	54.6	-
28	F	83	271.9	<24	74	F	28	42.2	-
29	F	35	77.0	<24	75	M	44	38.7	-
30	F	77	322.0	<24	76	M	-	37.0	-
31	M	41	171.5	<24	77	M	57	33.8	-
32	F	22	4.7	24	78	F	74	31.5	-
33	M	24	2.3	24	79	M	61	26.6	-
34	F	43	4.8	24	80	M	22	24.0	-
35	M	30	5.4	33	81	M	19	23.0	-
36	M	36	14.5	33	82	F	-	22.7	-
37	M	-	6.0	39	83	M	26	22.6	-
38	M	56	25.1	41.5	84	M	33	20.9	-
39	F	71	7.3	48	85	F	22	16.0	-
40	M	28	0.9	52	86	F	22	13.6	-
41	M	17	3.4	66	87	M	19	12.3	-
42	M	46	3.7	71	88	F	39	10.9	-
43	F	44	15.5	72	89	F	25	7.2	-
44	M	35	6.4	72	90	F	31	5.1	-
45	M	53	1.6	82.5	91	M	30	2.5	-
46	F	25	7.2	96					

<24 : Within 24 hours. - : not available

중독에 의해 사망한 사람들의 혈액중 Paraquat농도, 성별, 연령, 음독후 생존시간 등은 Table 3과 같다. 시험사례 91명에서 남성이 45명, 여성이 46명이었으며 연령분포는 4~88세 사이였다. 혈액중 paraquat의 농도는 0.9 µg/ml부터 1023.5 µg/ml까지 검출되었으며, 평균농도는 125.2 µg/ml로 나타났다.

음독후 생존시간은 비교적 정확히 추정할 수 있는 경우만을 볼 때 시험사례 48명에서 평균 약 38시간으로 나타났으며, 음독후 24시간에 사망한 경우는 34명이었으며 혈중 paraquat의 농도는 2.3~636.6 µg/ml 범위였고 평균 128.2 µg/ml이었다. 사례 3인 소아 사망을 제외한 33명의 성인에 대한 평균 혈중 paraquat의 농도는 131.9 µg/ml였다. 또한 음독후 1~4일 사이에 사망한 경우는 12명이었으며 혈중농도는 0.9~25.1 µg/ml 범위였고 평균 8.1 µg/ml이었다. 이상의 결과로 추정하여볼 때 사례 49~70의 21명은 혈중 농도로 보아 음독후 24시간 이내에 사망한 것으로 사료된다.

Paraquat 중독사망자의 시험사례 91건에서 가장 짧은 생존시간은 약 2시간이었고, 최장 288시간까지 생존한 사례도 있었으며 비교적 대량 음독한 경우는 1일 이내에 사망한 것으로 나타났다.

Paraquat는 동물시험결과 3일 이내에 biotransformation없이 배설되며, 위장관 흡수율이 낮기 때문에 경구투여시 약 93~96%가 대변으로, 약 6%가 소변으로 배설되고 체내 흡수량은 5% 이하라고 보고된 바 있다.¹³⁾

Guyon 등¹⁴⁾은 사람이 300 mg/kg 이상의 paraquat를 경구로 섭취시 23시간 이내에 사망한다고 보고하였으며, Solfrank 등¹⁵⁾은 3,000 mg의 paraquat가 음독후 생존할 가능성이 있는 최대량이라고 보고하였다. Paraquat의 혈중 농도가 1.4~15 ppm 범위일 경우는 생명에 치명적이고,¹⁶⁻¹⁸⁾ 0.18~0.85 ppm 범위일 경우는 회복 가능성이 있다는 연구 보고도 있다.¹⁹⁻²⁰⁾

본 시험에서 위세척 등의 치료를 받고 paraquat 음독후 1일 이상 경과한 뒤에 사망한 경우에는 혈중농도가 수 µg/ml 수준으로 검출되었다. 외국문헌 보고서의 생존시간 1일 이내에 32건중 9건, 1~7일인 경우가 13건에 비해 본 시험에서는 1일 이내 사망률이 높게 나타났으며 1일 이내 사망자에 대한 평균 혈중 농도는 외국문헌보고치 15 µg/ml에 비해 8.5배 높았는데 이는 복용량의 차이에 의한 것으로 사료된다. 또한 생존시간이 부정확한 사례 21건도 paraquat의 혈중

농도로 보아 음독후 24시간 이내에 사망한 것으로 사료된다.

결 론

1. 본 시험에서 사용한 SepPak C₁₈ cartridge와 흡광도 측정법으로 혈액중의 paraquat를 제단백 처리없이 신속, 정확하게 정량할 수 있었다.
2. 5, 10, 25, 50 µg/ml 농도의 paraquat가 함유된 대조혈액으로 회수율을 측정한 결과 각각 96.45±1.00%, 95.10±0.89%, 96.72±0.92% 및 96.38±0.52%의 양호한 결과를 나타냈다.
3. Paraquat 중독에 의해 사망한 91명의 혈중농도는 0.9~1023.5 µg/ml 범위였고, 중독후 구토, 위세척 등의 치료를 받은 후 사망한 사람의 혈중농도는 치료를 받지 않은 사람보다 낮게 나타났다. 음독후 1일 이내에 사망한 사람의 혈중농도는 2.3~636.6 µg/ml 범위였고 평균 28.2 µg/ml였다. 1~4일 사이에 사망한 사람의 혈중농도는 0.9~25.1 µg/ml 범위였고 평균 8.1 µg/ml였다. Paraquat 음독후 8일 및 12일 후에 사망한 사람은 1명씩이었으며 혈중농도는 4.5 µg/ml 및 0.8 µg/ml로 비교적 낮게 나타났다.
4. Paraquat 중독 사망한 사람 91명에서 남성이 45명, 여성이 46명이었으며 연령분포는 4~88세로 거의 모든 연령에서 성별차이 없이 자·타살목적으로 오용되고 있음을 알 수 있었다. 생존시간이 비교적 정확하게 기재되어 있는 사례 48명의 평균생존시간은 38시간이었다.

참 고 문 헌

1. Clark, D.G., McElligott, T.F. and Hurst, E. W.: The toxicity of paraquat. *Br. J. Ind. Med.*, **23**:126-132(1966).
2. Gaines, T.B.: Acute toxicity of pesticides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **14**:515-534(1969).
3. Murray, R.E. and Gibson, J.E.: Comparative study of paraquat intoxication in rats, guinea pigs and monkeys. *Exp. Mol. Pathol.*, **17**:317-325(1972).
4. Binnie, G.A.C.: Paraquat. *Lancet*, **1**:169-170(1975).

5. Manzo, L., Gregott, C., Di Nucci, A. and Richelmi, P.: Toxicology of paraquat and related biphenyls-Biochemical, clinical and therapeutic aspects. *Vet. Hum. Toxicol.*, **21**:404 (1979).
6. Pryde, A. and Darby, F.J.: The analysis of paraquat in urine by high-speed liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **115**:107-116(1975).
7. Miller, J.J., Sanders, E. and Webb, D.: Measurement of paraquat in serum by high performance liquid chromatography. *J. Anal. Toxicol.*, **3**, 1-3(1979).
8. Gill, R. Qua, S.C. and Moffat, A.C.: High-performance liquid chromatography of paraquat and diquat in urine with rapid sample preparation involving ion-pair extraction on disposable cartridge of octadecyl-silica. *J. Chromatogr.* **255**:483-490(1983).
9. van Dick, A., Ebberink, R.de Groot, G. et al.: A rapid and sensitive assay for the determination of paraquat in plasma by gas-liquid chromatography. *J. Anal. Toxicol.*, **1**:151-154 (1977).
10. Draffan, G.H., Clare, R.A. and Davies, D.L. et al.: Quantitative determination of the herbicide paraquat in human plasma by gas chromatographic and mass spectrometric method. *J. Chromatogr.* **139**:311-320(1977).
11. Maruyama, H. and Ide, M.: Paraquat extraction from plasma or serum without sample deproteinization. *J. Anal. Toxicol.*, **12**:33-34 (1988).
12. Baselt, R. and Cravey, R.: In *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 3rd Edition, 637-640, Year Book Medical Publishers, INC(1989).
13. Daniel, J.W. and Gage, J.C.: Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats. *Brit. J. Ind. Med.*, **23**:133-136(1966).
14. Guyon, F., Bismuth, C., Leclerc, J.P. and Dauchy, F.: Severe intoxication with paraquat followed by death in less than 24 hours. Toxicological and clinical anatomy studies. *J. Eur. Toxicol.*, **7**:182-187(1975).
15. Solfrank, G., Mathes, G., Clarman, M. and Beyer, K.H.: Haemoperfusion through activated charcoal in paraquat intoxication. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**:91-101(1977).
16. Hargreave, T.B., Gresham, Y.A. and Karayannopoulos, S.: Paraquat poisoning. *Postgrad. Med. J.*, **45**:633-635(1969).
17. Spector, D., Whorton, D., Zachary, J. and Slavin, R.: Fatal paraquat poisoning: Tissue concentration and implications for treatment. *Johns Hopkins Med. J.*, **142**:110-113(1978).
18. Nakai, K., Abo, K., Inata, J. Takezawa, H., Konish, T., Okuda, K. and Nakano, T.: Autopsy case of a patient intoxicated by paraquat dichloride. *J. Jpn. Soc. Intern. Med.*, **68**:423 (1979).
19. Tompsett, S.L.: Paraquat poisoning. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **28**:346-358(1970).
20. Mahieu, P., Hassaun, A., Fautsch, G., Lauwerijs, R. and Tremouroux, J.: Paraquat poisoning. Survival without pulmonary insufficiency after early bleomycin treatment. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **41**:246-248(1977).