

증례

Endosulfan에 의한 급성 중독 2례

이화여자대학교 의과대학 응급의학교실

이상진 · 장혜영 · 어은경 · 정구영

Two Cases of Acute Intoxication of Endosulfan

Sang Jin Lee, M.D., Hye Young Jang, M.D., Eun Kyung Eo, M.D., Koo Young Jung, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Endosulfan, one of organochlorine insecticides, is γ -aminobutyric acid (GABA) antagonist. In sufficient dose, this pesticide lower the seizure threshold and produce CNS stimulation, with resultant seizures, respiratory failure, and death. In patients with endosulfan intoxication, the first manifestation of toxicity is largely a generalized seizure without prodromal signs or symptoms. So the management of airway and seizure control are essential for survival and prognosis of intoxicated patients. We report two cases of acute endosulfan poisoning who manifest 'status epilepticus' similarly, but have different prognosis.

Key Words: Endosulfan intoxication, Organochlorine intoxication, Status epilepticus, Cholestyramine

서론

유기염소계 살충제는 복잡한 구조로 이루어진 고리형 염화탄화수소(cyclic chlorinated hydrocarbon)로, 300~550Da의 분자량을 갖는 농약이며, 1940년대부터 1970년대 중반까지 널리 사용되었다. 유기염소계 살충제는 간질발작의 역치를 낮추고 중추신경계를 자극하여 간질발작, 호흡부전을 발생시키며, 그 종류에 따라서는 노출 이후 수일간 간질발작을 일으킬 수 있다¹⁾. Endosulfan은 유기염소계 살충제의 일종으로, 미국에서 Thiodan, Cyclodan, Thionax 등의 상품명으로, 국내에서는 지오릭스, 마릭스라는 상품명으로 생산되는, 담배, 배추, 팥나무 등에서 자라는 해충에 대한 살충제로 사용하는 농약이다²⁾. Endosulfan의 급성 중독시 나타나는 독성 증후군은 크게

소화기 장애, 중추신경계 증상, 호흡부전, 심혈관 허탈, 그리고 이로 인한 사망 등이 있다³⁾. 특히 간질발작이 계속되어 간질중첩증이 발생할 경우 이로 인한 저산소성 뇌손상이나 호흡부전으로 사망에 이를 수 있으므로, 그 초기 처치와 치료가 중요하다. 이에 본 저자들은 모두 간질중첩증을 보였으나 그 예후가 달랐던 지오릭스에 의한 급성 중독 환자에 관한 두 예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1

25세 남자 환자가 내원 약 1시간 전 농약 냄새가 나는 채로 집에서 동생에 의해 발견되었다. 환자는 집에서 한차례 경련 발작을 보인 후 의식 변화를 주소로 본원 응급의료센터에 내원하였다.

내원시 활력징후는 혈압 184/94 mmHg, 심박동수 100회/분, 호흡수 30회/분, 체온 36°C였으며, 입 주변에 흰색을 띄는 토사물이 묻어 있었다. 신경학적 검사상 의식 상태는 혼미하였고, 동공은 양쪽 4 mm였고 대광반사는 정

책임저자: 어은경
서울시 양천구 목6동 911-1
이화여자대학교 부속 목동병원 응급의학과
Tel: 02) 2650-2645, Fax: 02) 2650-5060
E-mail: lizeo@unitel.co.kr

상이었으며, 신경학적인 다른 징후는 보이지 않았다.

내원 직후 전신성 긴장성-간대성 발작을 보여, 벤조디아제핀과 페니토인을 투여하였으나 조절되지 않았다. 내원 36분 후 산소포화도가 50% 정도로 떨어지면서 심전도상 서맥을 보여 심폐소생술을 시행하였으며, 4분간의 심폐소생술 후 자발순환이 회복되었으나 경련이 지속되어 신경근차단제를 투여하였다. 기관삽관 및 인공호흡기 치료를 하면서 위세척술을 시행하였으며, 초기에 환자 주변에서 농약병을 찾지 못해 정확한 약품명을 알 수는 없었으나, 입 주변에 묻은 토사물의 색이 흰색을 띄는 것과 환자에게서 유기인계와 비슷한 농약 냄새가 나는 것으로 미루어 보아 유기인계 음독의 가능성을 고려하여 아트로핀과 프랄리독심을 투여하면서 중환자실 집중 치료를 시작하였다.

제 1병일에 40℃ 이상의 고열과 대사성 산증이 지속되었으며, 의식상태는 반혼수 상태로 악화되었다. 입원 후에 보호자들에 의해서 환자가 음독한 살충제가 지오릭스임이 밝혀졌다. 이후 신경근차단제를 투여하지 않아도 더 이상의 간질발작은 없었으나 의식상태가 호전되지 않았으며, 초기의 경련에 의한 저산소성 뇌손상을 의심하여 뇌파검사 등 뇌기능에 대한 검사를 예정하고 권유하였으나, 보호자들이 강력히 거부하여 시행하지 못하였다. 이후 혈소판감소증, 횡문근융해증, 급성 신부전이 발생하였고, 다발성 장기부전으로 진행하여 보존적 치료를 하였으나 환자의 상태가 호전되지 않았으며, 제 8병일에 환자 보호자들이 적극적인 검사 및 치료 중단을 요구하여 퇴원하였다.

증례 2

51세 남자 환자가 내원 약 35분 전 지오릭스 100cc 가량을 음독한 후 본원 응급의료센터에 내원하였다. 환자는 택시노조 위원장으로, 회사측과 협상이 잘 되지 않자 문제 해결을 위해 음독하였다.

내원 당시 환자는 두통과 어지러움을 호소하였으며, 흥분되어 보였다. 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 심박동수 84회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.3℃였으며, 이학적 검사와 신경학적 검사상 약간의 혼돈을 보이는 것 외에는 특이소견 보이지 않았다. 내원 15분 후 전신성 긴장성-간대성 발작을 보여 벤조디아제핀 투여 후 조절되었으며, 기관삽관 및 인공호흡기 치료를 하면서 위세척술을 시행하고 활성탄을 투여하였다. 내원 32분 후부터 간질중첩증 발생하여 페노바르비탈과 propofol을 투여한 후 조절되었다. Endosulfan에 의한 급성 중독과 이로 인한 간질중첩증 진단 하에 중환자실 집중 치료와 간질에 대한 치료를 하였다. 또한 유기염소계 중독 환자에서 cholestyramine

을 사용하면 유기염소계 농약의 배설을 증가시킬 수 있다는 점에 착안하여 cholestyramine을 투여하였다.

제 2병일에 시행한 뇌파 검사상 전반적으로 뇌활성도가 감소된 소견이 관찰되었으며, 제 3병일부터 서서히 의식상태가 호전되기 시작하였다. 또한 일시적인 급성 신부전과 혈소판 증가증 등의 소견이 있어 이에 대한 치료도 병행하였다. 입원 후에는 더 이상의 간질 발작을 보이지 않았으며, 의식이 완전히 회복된 이후 환자는 최근 수년간의 일들을 기억하지 못하는 전향성 기억상실증을 보였다. 이에 대하여 단일전자방출 전산촬영(single photon emission computerized tomography, SPECT), 뇌파검사, 뇌핵자기공명촬영(magnetic resonance imaging, MRI) 등의 검사를 시행하였으나 비정상적인 소견은 관찰되지 않았으며, 이외에는 별다른 증상 없어 제 53 병일에 특별한 후유증 없이 퇴원하였다.

고 찰

유기염소계 살충제는 그 화학적 구조 그리고 비슷한 독성에 의해서 크게 네 가지로 분류될 수 있다. 첫째로 hexachlorocyclohexane으로, lindane이라는 유명한 상품명으로 판매되며 미국에서 흔히 사용되는 농약이다. 둘째는 dichlorodiphenyltrichloroethane(DDT), 셋째로는 cyclodiene으로, 본 증례에서 환자들이 음독한 endosulfan이 바로 이 분류에 해당한다. 마지막으로 mirex와 chlordane이 있다¹⁾. 이러한 화합물들은 독성을 나타내는 용량이나 피부 흡수력, 지방에 축적되는 정도나 대사와 배설되는 과정이 서로 다르지만, 각 분류마다 사람에게 나타나는 증상과 징후는 대체로 비슷하다.

Cyclodiene이 독작용을 일으키는 기전은 다음과 같다. Cyclodiene은 γ -aminobutyric acid(GABA) 길항제로, 중추신경계에 존재하는 GABA-수용체-염소 이온운반체 중에서 picrotoxinin 결합 부위에 작용하여 GABA-의존성 염소 통로를 억제함으로써 신경계에 독작용을 일으키게 된다²⁾. Endosulfan에 의한 또다른 급성 중독 증상으로 오심, 구토, 두통, 현훈 등이 있을 수 있으며, 대사성 산증이나 저혈소판증, 또는 흡인성 폐렴이 생기는 경우도 보고된 바 있다³⁾. 본 증례에서와 같이 급성 신부전이 생길 수도 있으며, 파중혈관내응고나 폐동맥혈전 등도 나타날 수 있다⁴⁾. 그러나 endosulfan은 일차적으로 중추신경계 증상을 나타내며⁵⁾, Kutluhan 등⁶⁾과 Brandt 등⁷⁾이 보고한 바와 같이 특히 간질 발작을 잘 일으키는 농약이다.

유기염소계 중독의 경우 밝혀진 해독제가 없으므로, 그 치료는 주로 대증적으로 이루어진다. 대부분의 유기염소

계 농약은 액체이기 때문에 음독 수 시간 내에 내원한 경우 위세척을 시행하는 것이 도움이 될 수 있다. 또한 hexachlorocyclohexan 계열의 lindane을 쥐에게 투여하여 실험한 연구에서 활성탄의 투여가 유의할 만한 효과를 주지 않는다는 보고가 있으나⁸⁾, 위세척 후에 또는 위세척을 할 수 없는 경우에는 고려해볼 수 있다. 유기염소계 농약이 배설되는 일차적인 경로는 담즙을 통해 이루어지며, 간내재순환과 장관내재순환을 거치게 된다. Kassner 등⁹⁾은 lindane 중독에 대한 동물실험에서, 비흡수성으로 담즙상에 결합하는 음이온교환수지인 cholestyramine을 사용하면 경련을 일으키는 용량과 치사에 이르는 용량을 모두 증가시키는 것을 보고한 바 있다. 또한 Cohn 등¹⁰⁾은 cholestyramine이 chlordecone의 대변으로의 배설을 7배정도 증가시키며, 혈중 chlordecone 농도를 유의하게 감소시켰다는 연구결과를 제시하였다. 현재 endosulfan이나 cyclodiene 계열의 다른 농약에 대하여 cholestyramine의 사용이 hexachlorocyclohexan이나 chlordecone의 경우와 같이 그 배설을 증가시킨다는 문헌보고는 찾아볼 수 없었다. 그러나, 대부분의 유기염소계 농약이 비슷하게 담즙을 통해서 간 및 장관내재순환을 거쳐서 배설됨을 고려하여, 저자들은 증례 2의 환자에서 초기에 cholestyramine을 투여하였다. Cholestyramine의 투여가 이 환자에 있어서 endosulfan의 배설을 촉진시켰는지에 관하여 정량적으로 분석하지는 못하였으나, 증례 2의 환자의 경우 대체로 좋은 경과를 보였던 점으로 보아 그 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각되며, endosulfan으로 인한 급성 중독 환자에서 cholestyramine을 사용할 수 있을 것인지에 대해 검증과정이 필요하다고 사료된다.

일반적으로 간질중첩증의 치료는 벤조디아제핀을 사용한 이후 페니토인을 투여하며, 증상이 계속되는 경우에는 페노바르비탈, 신경근차단제의 순서로 사용하게 된다. 그러나, 앞서 언급한 바와 같이 endosulfan은 GABA_A-의존성 염소 통로를 억제함으로써 그 증상을 일으키기 때문에, endosulfan 급성 중독 후에 생긴 간질중첩증은 일반적인 간질중첩증의 경우에서와 같이 벤조디아제핀을 사용한 이후 나트륨통로 억제제인 페니토인을 투여하기보다는 벤조디아제핀을 사용한 이후에도 증상이 계속되는 경우 GABA 촉진제인 페노바르비탈을 사용하여 조절하는 것이 바람직하다¹¹⁾. 본 증례 1에서는 초기에 환자가 음독한 농약을 정확히 알 수 없었으므로 벤조디아제핀을 사용한 후 페니토인을 사용하였으며, 이후 서맥이 발생하여 기관삽관 및 심폐소생술을 시행하면서 신경근차단제를 투여하였다. 증례 2의 환자에서는 초기부터 중독된 약물이 endosulfan임을 알고 벤조디아제핀을 사용한 후 페노바르비탈을

사용하였으나, 간질중첩증이 지속되어 propofol을 사용한 후 조절되었다.

본 저자들이 경험한 두 건의 예에서, 증례 2에서 증례 1보다 좋은 예후를 보였는데 그 이유는 다음과 같이 생각할 수 있다. 첫 번째 증례 1에서는 결정적으로 음독한 물질의 종류와 양을 초기에 파악할 수 없었기 때문에 알려진 보존적인 치료로 초기 치료를 하였으며, 음독과 내원 시간 간에 1시간 이상의 시간차가 있어서 초기 치료가 지연되었을 수 있다. 또한 증례 2에서 응급실 내원 당시에는 의식이 명료하고, 내원 후에 발작을 보인 것과는 달리, 증례 1에서는 이미 발작을 보인 후 혼미한 상태로 응급실에 내원하였으며, 음독과 응급실 내원 시간 간에 1시간 이상의 시간차가 있었던 점도 증례 2의 경우에서보다는 좋지 않은 예후를 보이는 이유로 생각될 수 있을 것이다.

이와 같이, 지오릭스, 마릭스라는 상품명으로 국내에서 생산, 판매되는 유기염소계 농약인 endosulfan을 고용량 음독하여 급성중독이 발생할 경우 여러 가지 중추신경계 자극증상이 나타날 수 있고 특히 경련이 일어날 수 있음을 초기에 환자를 대하는 임상 의들이 알아야 하며, 간질중첩증이 발생하여 저산소증이나 호흡부전 등으로 환자의 생명을 위협할 수 있음을 인지하고 적극적인 치료를 가능한 초기부터 시행해야 할 것이다.

참고문헌

1. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Goldfrank's toxicologic emergencies. 7nd ed. New York; MacGraw-Hill; 2002. 1366-72.
2. 2003 농약사용지침서. 농약공업협회; 2003. 446-7.
3. Shemesh Y, Bourvine A, Gold D, Bracha P. Survival after acute endosulfan intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988;26:265-8.
4. Blanco-Coronado JL, Repetto M, Ginestal RJ, Vicente JR, Yelamos F, Lardelli A. Acute intoxication by endosulfan. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:575-83.
5. Venkateswarlu K, Suryarao K, Srinivas V, Sivaprakash N, Jagannadharao NR, Mythilai A. Endosulfan poisoning-a clinical profile. *J Assoc Physicians India* 2000 ;48:323-5.
6. Kutluhan S, Akhan G, Gultekin F, Kurdoglu E. Three cases of recurrent epileptic seizures caused by Endosulfan. *Neurol India* 2003;51:102-3.
7. Brandt VA, Moon S, Ehlers J, Methner MM, Struttmann T. Exposure to endosulfan in farmers: two case studies. *Am J Ind Med* 2001;39:643-9.
8. Kassner JT, Maher TJ, Hull KM, Woolf AD. Cholestyramine as an adsorbent in acute lindane poisoning: a murine

- model. *Ann Emerg Med* 1993;22:1392-7.
9. Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, Fariss MW, Howell JR, Guzelian PS. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine-result of a controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1987;2:243-8.