

원 저

## 투석 및 관류에 의한 살충제 포스파미돈의 제거 효율

순천향대학교 천안병원 농약중독연구소

홍세용 · 길효욱 · 양종오 · 이은영

### Effect of Dialysis and Perfusion on Phosphamidon in vitro

Sae Yong Hong, M.D., Hyo Wook Gil, M.D., Jong Oh Yang, M.D., Eun Young Lee, M.D.

*Institute of Pesticide Poisoning, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea*

**Purpose:** This study was to observe the phosphamidon reduction rate after haemoperfusion (HP) and Hemodialysis (HD) in vitro.

**Methods:** We started off by measuring the clearance of HD and HP for the phosphamidon in vitro. Phosphamidon was measured hourly by High-pressure liquid chromatography.

**Results:** Phosphamidon clearance was effectiveness in HP and HD. Phosphamidon reduction rate was no difference between HD and HP; 64% versus 91.%1 at starting, 82.2% versus 80.2% at 1 hours, 82.2% versus 73.8% at 2 hours, 34.4% versus 14.0% at 3 hours, 14.1% versus 27.4% at 4 hours, 0% versus 3.3% at 5 hours.

**Conclusion:** Extracorporeal elimination of phosphamidon is effective by hemoperfusion and hemodialysis in vitro. We suggest hemoperfusion may be effective in organophosphate intoxication patients.

**Key Words:** Phosphamidon, Hemoperfusion, Hemodialysis

## 서 론

포스파미돈(phosphamidon)은 1956년 Ciba Geigy AG 사에서 살충제로 개발하고 dimecron 이라는 상품명으로 시판을 시작하였으며 2004년 현재 우리나라에서는 다무르(경농), 동부포스팜(동부한농), 삼공포스팜(한국삼공), 영일포스팜(영일케미칼), 에스엠포스팜(에스엠비티) 등의 상품명으로 시판되는 유기인제 계열의 살충제로 우리나라에서 시판되는 50여종의 유기인제 농약 중에서 3 번째로 많이 사용되는 맹독성 화학물이다(2004년 대한 농약공업협회 발표). 대부분의 다른 유기인제 계열 살충제가

유기용매 제품인 것과 달리 포스파미돈은 물에 잘 녹는 수용액 상태로 완제품이 시판되어 수질오염의 가능성이 상대적으로 높고 자살목적 혹은 사고에 의한 음독으로 인한 급성 중독이 빈번하게 발생하고 있다<sup>1,2)</sup>.

포스파미돈의 화학 성분은 2-chloro-3-(diethylamino)-1-methyl-3-oxo-1-propenyl dimethyl phosphate이며 치사량이 17.9-30.0 mg/kg(acute oral LD50 for rats) 정도로 WHO 독성 1급으로 분류된 맹독성 농약이다<sup>2)</sup>. 따라서 대부분의 음독환자는 극심한 중독 증세를 겪게 되며 음독 양이 많은 경우에는 적극적인 치료에도 불구하고 사망하는 경우가 있다.

포스파미돈은 유기인제로 cholinesterase를 억제하여 독작용을 나타내는 것이 가장 중요한 병태생리이지만 carbohydrate metabolism에 영향을 미친다는 보고가 있다<sup>3)</sup>. 이 외에도 유해산소 형성을 촉진하고 결과적으로 유전자 손상을 유발 할 수도 있고 근 골격계 및 심장에도 직접적인 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>4,6)</sup>.

포스파미돈 급성 중독의 치료는 cholinesterase

책임저자: 길 효 욱

충청남도 천안시 봉명동 23-20

순천향대학교 천안병원 신장내과

Tel: 041) 570-3671, Fax: 041) 574-5762

E-mail: hwgil@schch.co.kr

\* Acknowledgement: 본 연구는 한국 Gambro CO. 2005. 연구비 지원으로 수행되었음.

inhibitor 계열 농약 중독치료의 일반적인 원칙에 준한다. 즉 초기 피부세척(decontamination), 위세척, 그리고 아트로핀(atropine)이나 팜(pralidoxime)의 적절한 투여가 치료의 근간이라고 할 수 있다<sup>2)</sup>.

농약중독환자에서 혈액투석의 목적은 급성 신부전으로 뇨독증이 심할 때, 폐 울혈, 산 염기 불균형, 전해질 이상 등이 있을 때 적응이 되지만 약물의 체외 배설을 촉진하기 위한 방법으로도 고려 될 수 있다. 음독양이 많아 중독 증세가 생명을 위협할 만큼 심한 경우이거나 간이나 신장 질환 등이 있어 독극물의 체외 배설이 장애를 받는 경우에는 인위적인 체외배설이 적극적으로 고려되어야 한다.

이와 같은 치료 원칙은 유기인제 중독에서도 예외일 수 없으며 이런 관점에서 포스파미돈 중독환자도 경우에 따라서는 체외배설이 중요한 치료법으로 고려되어야 한다<sup>7)</sup>.

뇨독증, 폐 울혈, 산 염기이상, 전해질 이상의 경우 혈액투석의 적응증 및 시술 요령은 급, 만성 신부전 환자에 대한 투석과 차이가 없다.

그러나 대부분의 농약이 투석과 연관된 정보가 없어 투석의 유용성을 결정하기가 어렵다. 그 이유는 농약중독환자에서 약물배설에 관련된 약리역동학적인 정보( pharmacokinetic data)를 얻기가 쉽지 않을 뿐 아니라 각 약제에 대한 투석막의 투석 효율에 대한 평가가 없는 것도 한 원인이다.

투석의 종류에는 일반적인 혈액투석과 High-flux 혈액투석 혹은 혈액 관류(hemoperfusion), 그리고 복막투석이 있으나 약물 제거목적으로는 High-flux 혈액투석 혹은 혈액관류가 주로 사용될 수 있다<sup>8)</sup>. 약물의 투석이 효과적으로 일어날 수 있는지에 영향을 미치는 인자는 대별하여 투석 막의 특성과 넓이, 혈액 및 투석 액의 흐름, 한외여과량(degree of ultrafiltration), 그리고 투석 시간 등과 같은 투석 자체와 관련된 인자들과 약물 분자의 크기, 수용성 여부, 분포 양(distribution volume), 단백질과의 결합 여부, 그리고 조직과 결합된 약물의 유리속도 등, 약물 자체에 의한 인자들로 구별할 수 있다<sup>7)</sup>. 예를 들면 어떤 약물이 체내에서 분포 양이 크거나 수용성이 아니고 단백질과 결합하는 경우에는 일반적인 투석 효과를 기대하기 어렵다.

본 연구의 목적은 우리나라에서 보편적으로 사용되는 혈액투석막과 혈액관류막에 의한 포스파미돈의 여과율(clearance)을 조사하는데 있다.

## 대상과 방법

이 연구에서 사용된 포스팜 원액은 한국 농약공업협회를 통하여 구입하였다.

투석 막(dialysis membrane ; polyamide membrane; Polyflux 6L, Gambro, Gambro Dialysatoren GmbH Co. KG Hechingen, Germany)과 관류 막( perfusion membrane ; cellulose membrane; Adsorba 300, Gambro, Gambro Dialysatoren GmbH Co. KG Hechingen, Germany)에 대한 추가 정보는 표 1과 표 2에 요약하였다.

투석 혹은 관류 요령은 저자들이 이미 보고한바 있는바 요약하면 포스파미돈 원액을 생리적 식염수에 가하여 200 mg/L 농도의 용액이 각각 10 L가 포함된 두개의 용기를 준비하고 각각에서 투석과 관류를 시작하였다. 투석 혹은 관류 동안에 용기로 들어가거나 나오는 용액이 섞이는 것을 줄이기 위하여 나오는 line의 끝은 용기의 바닥에 그리고 들어가는 line의 끝은 용기의 윗부분에 고정하였다.

투석과 관류 모두에서 용액의 흐름은 250 ml/min로 고정하였고 투석의 경우 투석액의 흐름은 500 ml/min 로 고정하였다.

투석 시작되어 투석기의 작동이 안정된 것을 확인한 즉시 시료를 취하였고(0 hour) 이후 5시간동안 매시간 투석 혹은 관류 막 전(artery line)과 후(venous line)에서 동시에 시료를 취하여 즉시 -70 °C 에 보관하고 일주일 이내에 high performance liquid chromatography(HPLC)로 측정하였다<sup>9)</sup>. HPLC 분석 조건 및 검체처리과정은 그림 1에 요약하였다(Fig. 1). 포스파미돈 감소율(reduction rate)은 투석기 전후에서 취한 시료 내 포스파미돈 농도의 차이를 투석기 앞에서 취한 시료 내 농도에 대한 백분율로 표시하였다.

## 결 과

포스파미돈이 포함된 용기내의 포스파미돈 농도는 투석 시작 후에 급격히 감소하였던바 투석의 경우 투석 시작후 0, 1, 2, 3, 4, 5 시간에 각각 200.0 mg/L , 32.2 mg/L , 7.3 mg/L , 0.9 mg/L , 0.7 mg/L , 0.6 mg/L 이었으며 관류의 경우 200.0 mg/L , 58.8 mg/L , 15.3 mg/L , 2.0 mg/L , 0.7 mg/L , 0.6 mg/L 이었다(Fig. 2).

매시간 투석막 혹은 관류 막 전후에서 동시에 취하여 계산한 감소율(reduction rate)은 투석의 경우 64.5 % , 82.2 % , 82.2 % , 34.4 % , 14.1 % , 0 % 이었고 관류의 경우 91.1 % , 80.2 % , 73.8 % , 14.0 % , 27.4 % , 3.3 % 이었다(Fig. 3).

## 고 찰

농약중독 환자에서 약물의 음독시간 및 음독양의 정확

한 산정이 불가능한 경우가 많다. 또한 대부분의 농약 중독환자에서 혈중 농도를 측정하여 중독의 정도를 추정하거나 치료방침을 정하는데 참고 자료로 사용하는 것은 불가능하다<sup>10)</sup>.

그 이유는 대부분의 농약이 혈중에서 한 형태로 존재하는 경우는 드물고 연속적인 대사과정이 활발하여 여러 단계의 대사 물로 존재하기 때문이다. 또한 어렵게 혈중 농도를 측정한다고 하여도 혈중 농도와 중독의 정도가 일치하지 않는 경우가 많다. 체외 배설은 목표로 하는 물질의 혈중 농도를 기준으로 그 약물 자체의 역동학과 함께 고려

되어야 하는 것이 원칙임을 고려하면 농약중독에서 투석을 통한 체외배설의 효과를 평가하는 것은 매우 어려운 일이다. 그럼에도 불구하고 신장이나 간장처럼 주요 배설기관이 처음부터 손상되거나 중독 증세가 극심하여 생명이 위태로울 때는 가능한 한 빨리 독극물을 체외로 배설시키는 것이 치료의 기본이다<sup>11)</sup>.

본 연구결과 포스파미돈은 투석 및 관류에 의해 쉽게 제거될 수 있음을 알 수 있었다. 투석 시작 3시간 이내에 대부분의 포스파미돈은 투석뿐만이 아니고 관류에 의해서도 매우 효율적으로 제거되었다. 단순 비교에서는 관류가

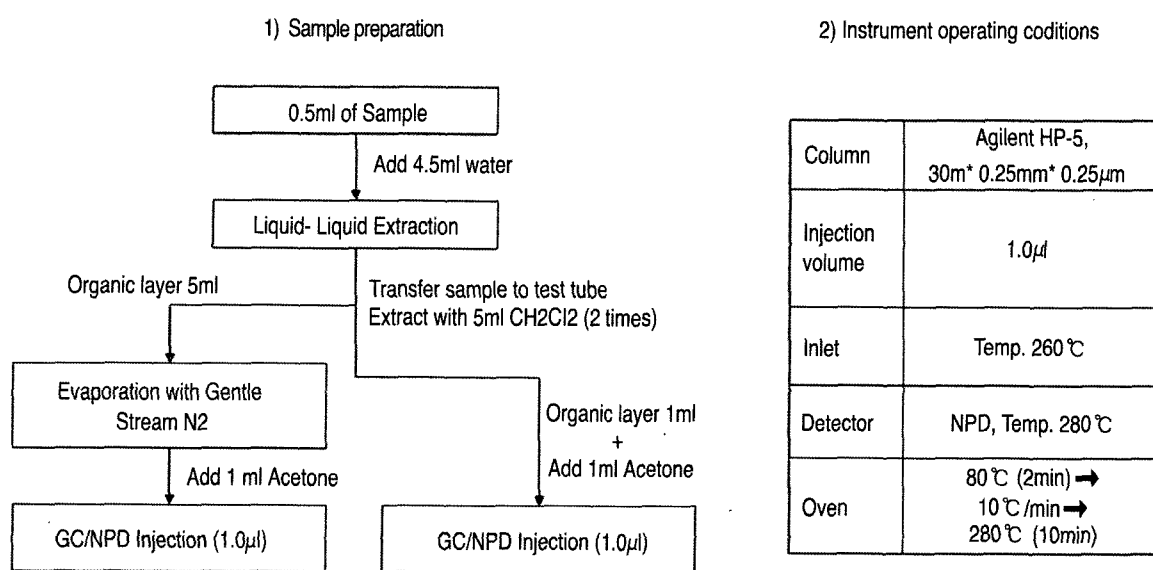


Fig. 1. Analytic methods of High Pressure Gas Chromatography.

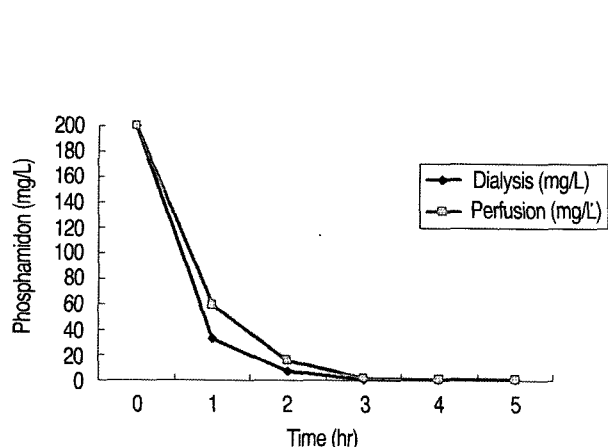


Fig. 2. Change of phosphamidon concentration in the containers during the dialysis and perfusion. Note that the phosphamidon concentrations decreased below the detectable limit of assay by 3 hours of in both dialysis and perfusion.

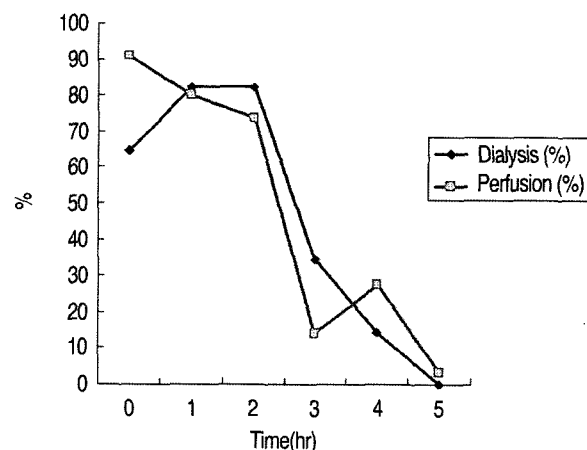


Fig. 3. Rate of reduction of phosphamidon during the dialysis and perfusion. The reduction rates are around 80% during the first 2 hours but decrease abruptly after 3 hours in both dialysis and perfusion.

투석에 비하여 더 우수한 투석 효과를 보였다. 포스파미돈 제거율이 투석 혹은 관류 3시간 이후에 급격히 감소했던 이유는 아마도 포스파미돈 농도가 1~2 mg/L 이하로 낮아져서 측정 가능한 범위를 벗어난 것에 기인하는 것으로 보인다. 물론 본 실험의 결과를 분석함에 있어 염두에 두어야 할 문제점은 포스파미돈의 대사는 물론이고 투석 효율이 in vitro 와 in vivo 에서 큰 차이를 보일 것이라는 점이다. 혈액 내 세포 성분 혹은 단백질이 투석 막의 투석 효율을 감소시킬 가능성이 있다. 또한 혈액의 경우 투석의 종류에 무관하게 투석기 내에서 다소간의 혈전 형성은 불가피한 현상이기 때문에 생리적 식염수를 이용하여 얻은 투석의 효율보다는 감소할 것이다.

특히 혈액관류의 경우 투석기 안에 내장된 활성탄의 흡착이 비 특이적이고 그 능력이 한계가 있어서 혈액 내 세포 성분 혹은 단백질이나 무기질(mineral)에 의해 포화가 축

진될 수 있다. 본 연구에서 관류에 사용된 포스파미돈은 2.0 g 이었던바 그 이유는 치사량이 대략 25 mg/kg 이므로 성인(60 kg)의 경우 약 1.5 gm 이상이 치사량이 될 것이라는 점 때문이었다. 본 연구에서 사용된 혈액관류 투석기는 포스파미돈 2.0 g을 모두 흡착하는 것으로 보인다. 그러나 혈액 내 포스파미돈의 흡착은 위에서 언급한 여러 가지 이유들로 다소간에 감소가 있을 것이다.

고려되어야 할 또 다른 인자는 포스파미돈의 인체 내 분포이다. 얼마나 많은 부분이 혈액 속에 존재할 것인가에 따라 투석의 효율이 영향을 받을 것임은 재론의 여지가 없다. 불행히도 이 문제는 아직 연구되어 있지 않다. 향후 이런 부분에 대한 동물실험이 필요할 것으로 사료된다.

수용액내에서 포스파미돈은 불안정한 것으로 알려져 있다. 포스파미돈을 포함한 몇 가지의 유기인제는 수용액 중에서 극히 불안정하며 특히 혈액 내에서는 esterases의 영

**Table 1.** Technical data of perfusion

|   |                     |
|---|---------------------|
| Dialyzer                                    | Adsorba 300, Gambro |
| Length (mm)                                 | 245                 |
| Max. diameter (mm)                          | 87                  |
| Housing material                            | Polypropylene       |
| Adsorber                                    | Activated charcoal  |
| Filling weight (g)                          | 300                 |
| Total surface of adsorber (m <sup>2</sup> ) | 300                 |
| Coating material of adsorber                | Cellulose           |
| Membrane thickness (m)                      | 35                  |
| Pore size of the filter (m)                 | 450                 |
| Internal resistance (QB=200 ml/min) (mmHg)  | 2030                |
| Priming volume (ml)                         | 260                 |
| Heparin (units)                             | 10,000              |
| Flow, saline (ml/min)                       | 250                 |

**Table 2.** Technical data of dialysis

|  |                     |
|--|---------------------|
| Dialyzer   | Polyflux 6L, Gambro |
| Membrane material                                      | Polyamide           |
| Membrane thickness (m)                                 | 50                  |
| Internal diameter (m)                                  | 215                 |
| Urea clearance in vitro (QD=500 ml/min, QB=200 ml/min) | 186                 |
| UF coefficient in vitro (ml/h · mmHg)                  | 8.6                 |
| Flow resistance in vitro (mmHg)                        |                     |
| Estimated as max. value, UF=0                          |                     |
| Blood compartment at QB=200 ml/min                     | <70                 |
| Dialysate compartment at QD=500 ml/min                 | <25                 |
| Priming volume in vitro (ml)                           | 115                 |
| Heparin (units)  | 5,000               |
| QD (ml/min)  | 500                 |

향에 의하여 쉽게 파괴되어 -20℃ 에 보관된 경우라도 몇 개월 사이에 10 mg/L 에서 4.4 mg/L 정도로 감소한다는 보고가 있다<sup>12)</sup>. 따라서 포스파미돈을 측정하고자 하는 경우에는 비교적 안정한 대사물인 dimethyl phosphate를 측정하는 것이 권장되고 있다<sup>13)</sup>. 본 연구에서는 혈액이 아닌 생리적 식염수가 사용되었기 때문에 이럴 가능성은 적지만 포스파미돈 제거율이 dimethyl phosphate와 같을 것인지는 알 수 없다.

이상과 같은 여러 가지의 인자들을 고려한다고 하여도 포스파미돈의 투석 혹은 관류에 의한 제거율이 탁월했던 본 연구결과는 급성 포스파미돈 중독환자에서 혈액투석 혹은 혈액관류가 환자의 예후를 개선시킬 수 있는 효과적인 치료법일 것임을 시사한다.

### 참고문헌

1. Kim MH, Park MJ, Kim SK, Park IS, Oh DY, Pio SJ, Kim SJ, Hong SY. Clinical Observation of Acute Drug Intoxication in a Rural Area. *Korean Journal of Medicine* 1988;35:821-7.
2. Hong SY, Guidebook of Pesticide Toxicology. *Seoul: Korea Medical Book Publisher*; 1998. p.66-79.
3. Jayaprada P, Reddy MS, Rao KV. Subacute physiological stress induced by phosphamidon on carbohydrate metabolism in midgut gland of prawn. *Biochem Int.* 1991; 23(3):507-14.
4. Cicchetti R, Argentin G. The role of oxidative stress in the in vitro induction of micronuclei by pesticides in mouse lung fibroblasts. *Mutagenesis.* 2003;18(2):127-32.
5. Chuang CC, Lin TS, Tsai MC. Delayed neuropathy and myelopathy after organophosphate intoxication. *N Engl J Med.* 2002;347(14):1119-21.
6. Ben-Ami H, Ben-Haim SA, Edoute Y, Hayam G, Taitelman U. Direct effects of phosphamidon on isolated working rat heart electrical and mechanical function. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991;110(3):429-34.
7. Goldfarb DS: Principles and techniques applied to enhance the elimination of toxic compounds. editor. Goldfrank' s toxicologic emergencies (7th ed.). *McGraw-Hill, USA* p.58-67.
8. Hong SY, Guidebook of Pesticide Toxicology. *Seoul: Korea Medical Book Publisher*; 1998. p.38-42.
9. Musshoff F, Junker H, Madea B. Simple determination of 22 organophosphorous pesticides in human blood using headspace solid-phase microextraction and gas chromatography with mass spectrometric detection. *J Chromatogr Sci.* 2002;40(1):29-34.
10. Hwang JH, Yang DH, Hong SY. Clinical Observation of Anticholinesterase - inhibitor Insecticides Poisoning. *Korean Journal of Medicine* 1998;55:149-57.
11. Okonek, S. Hemoperfusion in toxicology. Basic considerations of its effectiveness. *Clin Toxicol* 1981;18,11859.
12. Thomas B. The pesticide manual. British Crop Protection Council, *Norwich, UK*, 2003;pp774.
13. Tarbah FA, Kardel B, Pier S, Temme O, Daldrup T. Acute poisoning with phosphamidon: determination of dimethyl phosphate (DMP) as a stable metabolite in a case of organophosphate insecticide intoxication. *J Anal Toxicol.* 2004;28(3):198-203.