

원 저

## 유기인계 농약 중독 환자에서 초기 적혈구 아세틸콜린에스테라제 활성도의 임상적 의의

인하대학교 의과대학 응급의학교실, 건양대학교 의과대학 응급의학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 응급의학교실<sup>2</sup>,  
이화여자대학교 의학전문대학원 응급의학교실<sup>3</sup>, 울산의대 서울아산병원 응급의학과<sup>4</sup>,  
고려대학교 의과대학 응급의학교실<sup>5</sup>, 가천의과학대학교 내과학교실<sup>6</sup>

김 훈 · 한승백 · 김준식 · 이미진<sup>1</sup> · 박준석<sup>1</sup> · 권운용<sup>2</sup>  
어은경<sup>3</sup> · 오범진<sup>4</sup> · 이성우<sup>5</sup> · 서주현<sup>6</sup> · 노형근<sup>6</sup>

### Clinical Implication of Acetylcholinesterase in Acute Organophosphate Poisoning

Hoon Kim, M.D., Seung Baik Han, M.D., Jun Sig Kim, M.D., Mi Jin Lee, M.D.<sup>1</sup>, Joon Seok Park, M.D.<sup>1</sup>,  
Woon Yong Kwon, M.D.<sup>2</sup>, Eun Kyung Eo, M.D.<sup>3</sup>, Bum-Jin Oh, M.D.<sup>4</sup>, Sung-Woo Lee, M.D.<sup>5</sup>,  
Joo-Hyun Suh, M.D.<sup>6</sup>, Hyung-Keun Roh, M.D.<sup>6</sup>

*Department of Emergency Medicine, Inha University College of Medicine, Department of Emergency Medicine, College of  
Medicine, Konyang University<sup>1</sup>, Department of Emergency Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>2</sup>,  
Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Ewha Womans University<sup>3</sup>, Department of Emergency Medicine, Asan  
Medical Center, University of Ulsan College of Medicine<sup>4</sup>, Department of Emergency Medicine, Korea University College of Medicine<sup>5</sup>,  
Department of Internal Medicine, Gachon University of Medicine and Science<sup>6</sup>*

**Purpose:** Acute organophosphate (OP) poisoning may be monitored by measuring the acetylcholinesterase (AChE). It is important to assess severity and establish prognostic tests in the early stage of OP poisoning. The aim of this study was to look at the relationship between various clinical aspects of the OP poisoning, prognostic indicators of OP poisoning including Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3, and the associated changes in AChE levels.

**Methods:** Clinical data and initial AChE levels from thirty-seven patients with OP poisoning were prospectively reviewed from 12 teaching hospitals in South Korea from August 2005 to July 2006. Clinical manifestations at the time of arrival such as miosis, respiratory abnormality, salivation, urinary incontinence, GCS score, AVPU scale, need for intubation, and mechanical ventilation requirements were recorded. SAPS 3 was calculated using clinical data and laboratory results.

**Results:** The median level of AChE was 9.8 (1.3-53.6) U/gHb. There was no significant difference in AChE levels between the groups with and without cholinergic symptoms. The median level of AChE of the patients who required intubation and those who did not were 3.5 U/gHb and 19.7 U/gHb respectively (Mann-Whitney test;  $p < 0.001$ ). The AChE levels were also significantly different ( $p = 0.007$ ) in patients who needed mechanical ventilation compared to those who did not with AChE levels found to be 3.1 U/gHb and 14.8 U/gHb, respectively. Level of consciousness assessed using the AVPU scale was correlated with AChE levels (Kruskal-Wallis test;  $p = 0.013$ ). GCS score were correlated with AChE levels

책임저자: 노 형 근

인천광역시 남동구 구월동 1198

가천의과학대학교 길병원 내과

Tel: 032) 460-9441, Fax: 032) 460-9443

E-mail: keunroh@gachon.ac.kr\*

본 연구는 농촌진흥청 농업특정과제(20050401-033-596-001-02-00)의 연구비 지원으로 이루어졌음.

( $p=0.007$ , Spearman's  $\rho = 0.454$ ). In addition, the lower the level of initial AChE, the longer the ICU stay ( $p=0.029$ , Spearman's  $\rho=-0.380$ ). SAPS 3 was inversely correlated with the initial AChE ( $p<0.001$ , Spearman's  $\rho=-0.633$ ).

**Conclusion:** In the acute OP poisoning, low AChE levels appear to help indicate the severity of poisoning. The initial AChE level may be a useful prognostic parameter for acute OP poisoning.

**Key Words:** Organophosphate, Acetylcholinesterase, Prognosis

## 서 론

유기인계 농약중독은 인체 내에서 아세틸콜린에스테라제를 인산화하여 불활성화시킴으로써 신경절과 신경-근 접합부에 아세틸콜린의 축적이 일어나 다양한 중독 작용을 일으킨다<sup>1)</sup>. 중독 증상은 무스카린성, 니코틴성, 중추신경계 증상으로 나누어볼 수 있다. 무스카린성 증상으로는 축동, 서맥, 침 흘림, 눈물흘림, 배뇨, 설사 등이 있을 수 있고, 니코틴성 증상으로는 산동, 빈맥, 고혈압, 근육수축과 강직, 마비 등이 있을 수 있으며, 중추신경계 증상으로는 호흡저하, 발작, 의식저하 등이 올 수 있다<sup>2)</sup>.

아트로핀과 pralidoxime (2-PAM)을 이용한 약물치료와 중환자치료의학의 발달에도 사망률은 10~20%로 보고되고 있으며, 사망원인은 주로 호흡부전으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. 아세틸콜린에스테라제는 적혈구 표면에서도 발현되며, 적혈구 아세틸콜린에스테라제는 신경절과 신경-근 접합부에서의 아세틸콜린에스테라제 활성도를 반영한다<sup>4)</sup>.

반면, 혈청 콜린에스테라제는 간에서 만들어지며 혈청, 간, 심장, 췌장, 뇌에서 발견된다. 유기인계 농약 급성 중독 시 혈청 콜린에스테라제 활성도는 수일 내에 정상으로 회복되며, 아세틸콜린에스테라제보다 빨리 회복된다. Sanz 등<sup>5)</sup>은 아세틸콜린에스테라제 활성도나 혈청 콜린에스테라제 활성도 모두 유기인계 농약 중독의 진단에 도움을 줄 수 있다고 하였으며, Lee 등<sup>1)</sup>은 유기인계 농약 중독의 초기에 아세틸콜린에스테라제와 혈청 콜린에스테라제 모두가 중독의 중증도를 예측하는데 사용될 수 있다고 보고하였다. 하지만, Nouira 등<sup>6)</sup>은 유기인계 농약 중독의 중증도 지표로 아트로핀의 총 사용량과 Simplified Acute Physiology Score (SAPS)를 사용했을 때 혈청 콜린에스테라제 활성도와 연관이 없다고 보고 하였다.

또한 Aygun 등<sup>9)</sup>도 유기인계 농약 중독의 급성기 때 낮은 혈청 콜린에스테라제 활성도가 유기인계 농약 중독 진단에 도움을 줄 수는 있지만, 중독의 중증도와는 연관이 없다고 하였다. 이 외에도 유기인계 농약 중독의 중증도 지표로 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) 점수 등이 유용하다는 보고가 있다<sup>1)</sup>.

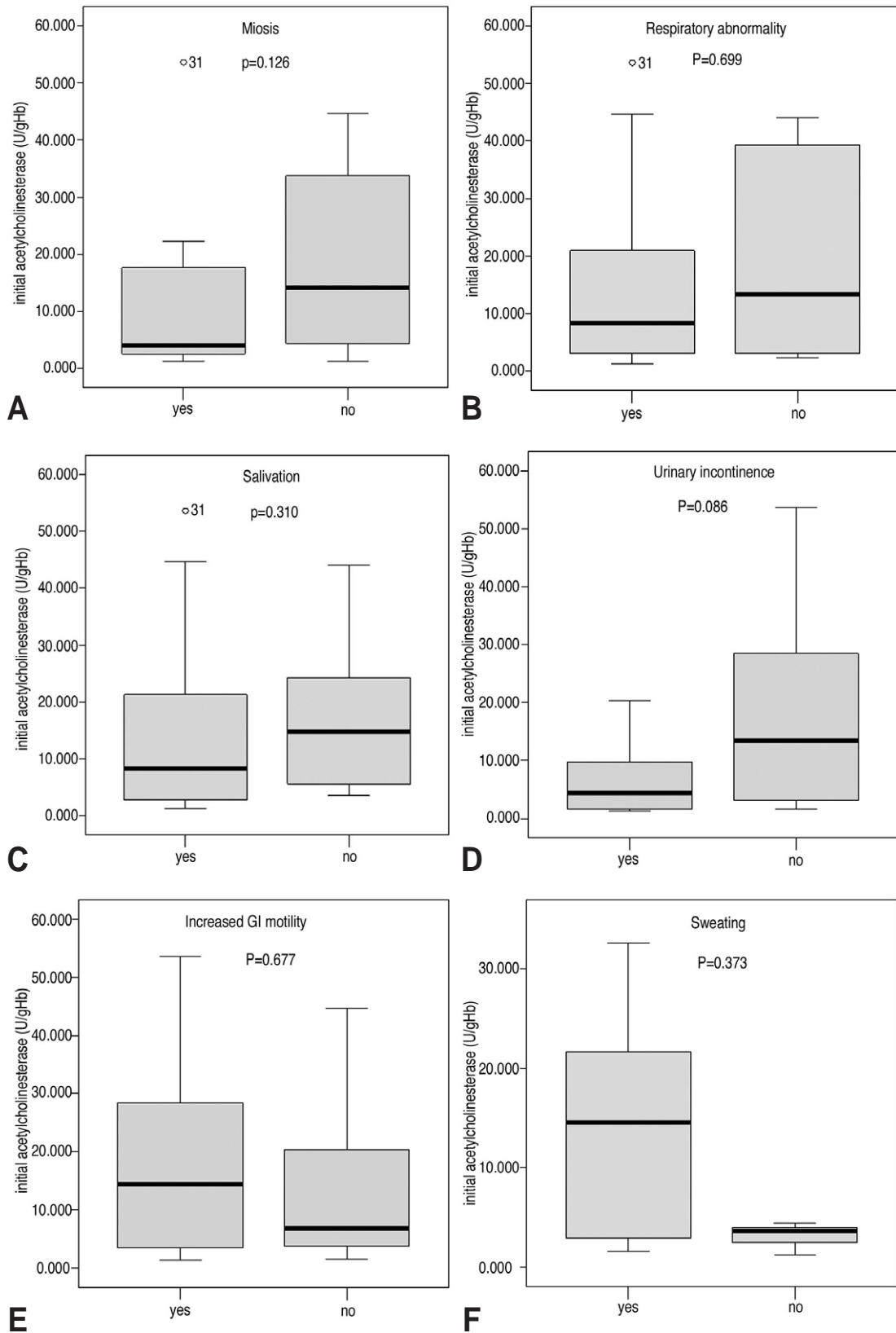
한편, 적혈구 표면의 아세틸콜린에스테라제는 무스카린성과 니코틴성 신경절에 분포하는 아세틸콜린에스테라제 활성도를 가장 정확하게 반영하는 것으로 알려져 있으며, 혼수, 저혈압, 기계호흡 유무 등의 임상적 지표들과 연관이 있는 것으로 보고되고 있다<sup>7)</sup>. Sanz<sup>5)</sup>등은 아세틸콜린에스테라제 활성도의 참고치를 남자는  $37.62 \pm 4.91$  U/gHb, 여자는  $39.34 \pm 4.49$  U/gHb으로 제안하였다. 이에 저자들은 급성 유기인계 농약 중독환자에서 내원 초기 아세틸콜린에스테라제 활성도를 측정하여, 여러 가지 중독 증상들과 중환자실 재원기간, 기계호흡유무, SAPS 3 등의 중증도 지표들과의 연관성을 알아보려고 하였다.

## 대상과 방법

2005년 8월부터 2006년 7월까지 진행된 농촌진흥청의 농약중독 사고 실태조사에 참여한 전국 38개 병원에 내원한 유기인계 농약에 의한 중독 환자들 중에 초기 아세틸콜린에스테라제 활성도가 측정된 12개 병원의 38명을 대상으로 하였다. 초기 임상증상과 징후로 내원 초기 활력징후, GCS, 의식수준, 축동 유무, 호흡기계 이상 유무, 침 흘림 유무, 배뇨 등의 비뇨기계 증상을 조사하였고, 전혈구 수치, 혈액화학검사, 동맥혈가스검사 등의 혈액검사를 시행하여 기록하였다. 중증도의 지표로 기도삽관이나 기계환기 유무와 중환자실 입원기간을 조사하였고, 임상기록과 혈액검사결과를 토대로 SAPS 3를 계산하였다. 아세틸콜린에스테라제 활성도는 환자의 혈액을 EDTA 튜브에 담아서 연구주관 병원으로 보내어 Ellman method를 이용하여 측정하였고, 해당 환자의 혈색소 수치와 적혈구용적률을 이용하여 표준화하였다.

본 연구는 실태조사가 주 내용으로 동의서 면제(waiver of consent)를 적용하여 책임병원과 핵심병원들에서 IRB 승인을 받은 후 시행되었고, 전체 참여병원을 6개 군으로 나누어 각군의 핵심병원이 자료를 수집, 1차적으로 관리한 후 최종적으로 연구책임병원이 모든 자료를 총괄하였다.

통계는 SPSS 12.0 프로그램을 이용하였다. 임상증상 유무로 나눈 두 군을 비교할 때는 Mann-Whitney test를 이

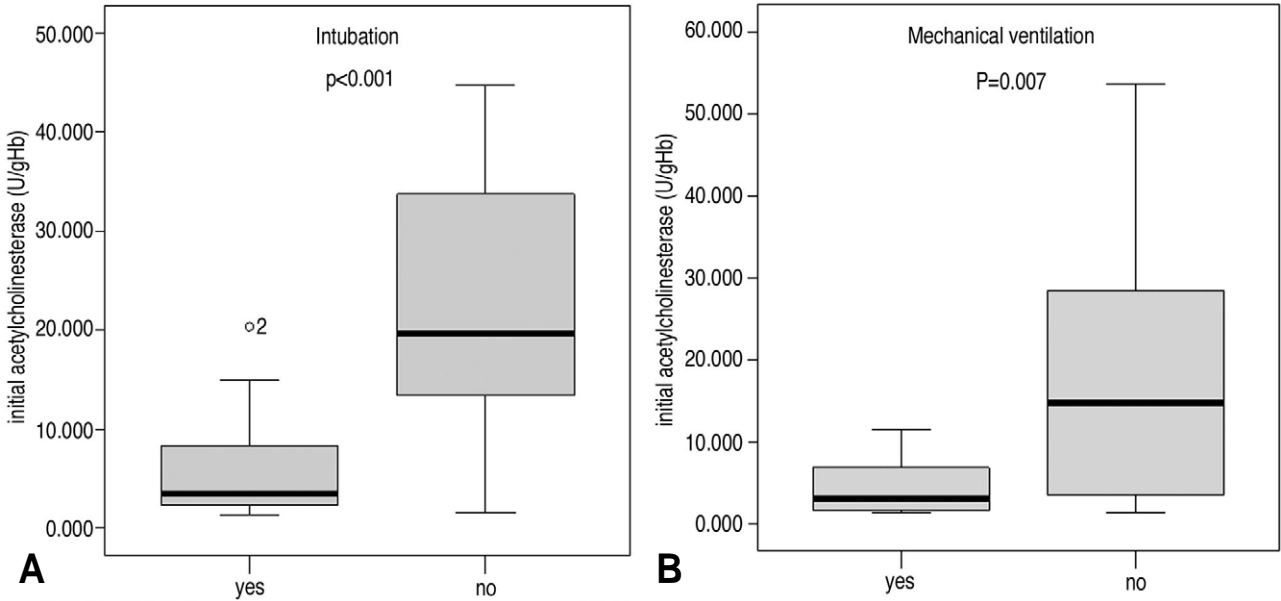


**Fig. 1.** The box plot of AChE levels on initial clinical symptoms. There were no significant differences in AChE levels between groups.

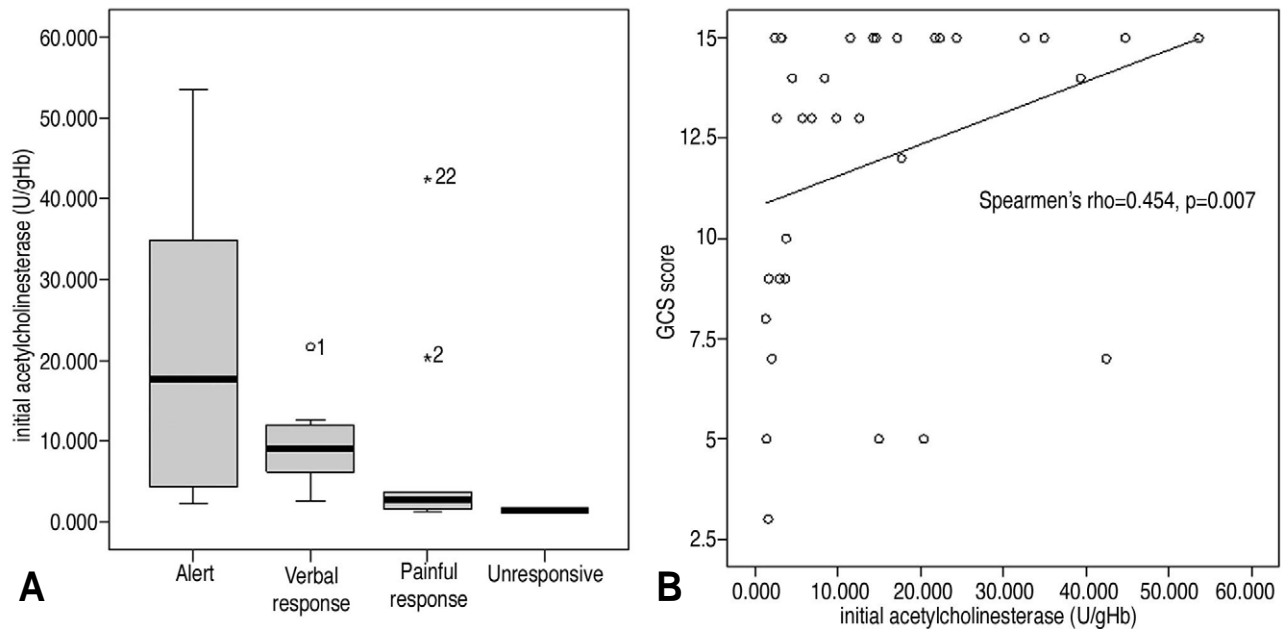
용하였고, 여러 군을 비교할 때에는 Kruskal-Wallis test 를 이용하였다. 상관분석은 Spearman의 순위상관분석법 을 이용하였다. 모든 경우에서 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적인 유의성이 있는 것으로 하였다.

**결 과**

연구에 포함된 대상인 37명의 환자들의 평균 연령은  $54 \pm 15$ 세였으며, 남자가 25명(67.6%), 여자 12명(32.4%)이 었다. 음독한 농약의 종류가 확인된 33명중 dichlorvos 가 11명(33.3%)으로 가장 많았고, methidathion 이 5명 (15.2%) 이었다. 음독 후 내원까지 소요된 시간의 중앙값



**Fig. 2.** The box plot of AChE levels on need for intubation and mechanical ventilation.



**Fig. 3.** There was significant difference between 4 groups (AVPU) in AChE levels (Kruskal-Wallis test;  $p=0.013$ ), and the GCS scores were correlated with AChE levels ( $p=0.007$ , Spearman's  $\rho=0.454$ ).

은 2.36(0.33 - 191.00) 시간으로 조사되었다. 내원 초기 아세틸콜린에스테라제 활성도의 중앙값은 9.8 (1.3-53.6) U/gHb 이었다. 유기인계 농약 음독으로 인한 환자들의 초기 아세틸콜린에스테라제 활성도는 축동, 호흡기계의 이상, 침 흘림, 배뇨를 나타낸 경우에 낮은 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었고(Mann-Whitney test;  $p=0.126$ ,  $p=0.699$ ,  $p=0.310$ ,  $p=0.086$ ), 장 운동 증가와 땀 흘림이 있는 경우에 오히려 아세틸콜린에스테라

제 활성도가 높은 경향을 보였으나, 역시 통계학적으로 유의하지는 않았다( $p=0.677$ ,  $p=0.373$ ) (Table 1), (Fig. 1). 기도삽관이나 기계환기가 필요한 환자들에서 아세틸콜린에스테라제 활성도가 낮게 나타났다( $p < 0.001$ ,  $p=0.007$ ) (Fig. 2). 아세틸콜린에스테라제 활성도가 높을수록 AVPU 척도로 측정된 의식수준이 명료하게 나타났고 (Kruskal-Wallis test;  $p=0.005$ ), GCS도 높아지는 상관관계를 보였다( $p=0.007$ , Spearman's  $\rho=0.454$ ) (Fig. 3).

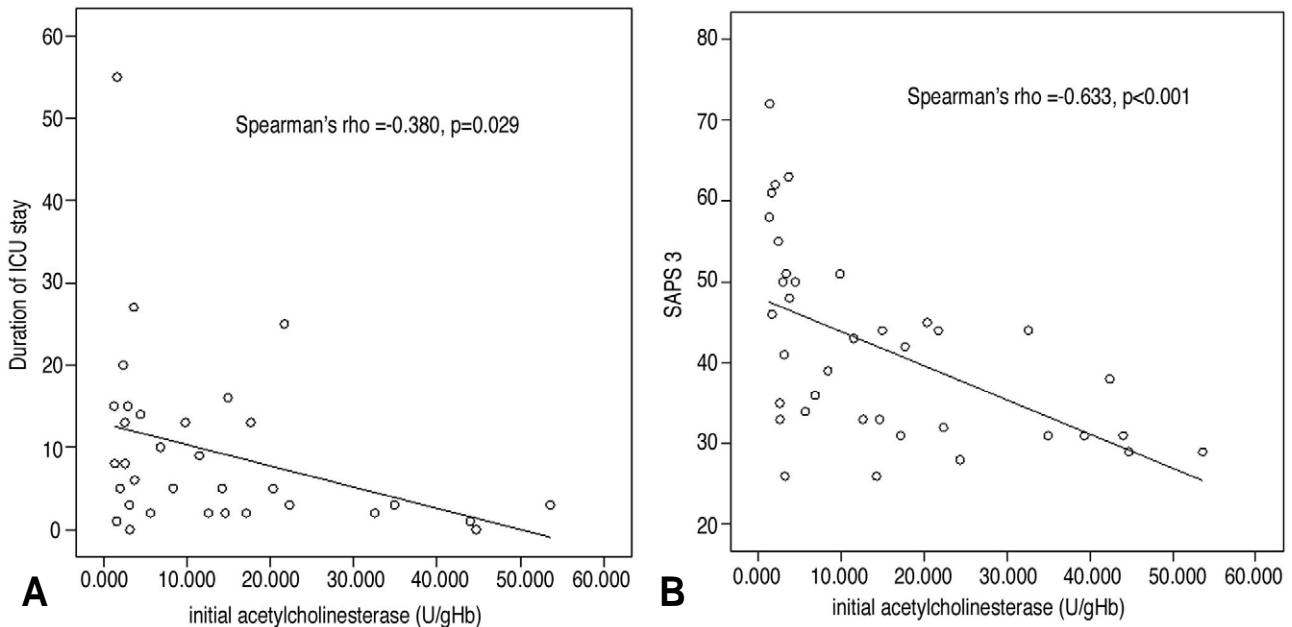


Fig. 4. Duration of ICU stay and SAPS 3 were correlated with initial AchE levels.

Table 1. Relationship between symptom/signs and AChE levels

initial symptom/signs (n*)	number	AChE (U/gHb) median (range)	p-value <sup>†</sup>
miosis (37)	yes	18	0.126
	no	19	
respiratory abnormality (37)	yes	27	0.699
	no	10	
salivation (36)	yes	16	0.310
	no	10	
urinary incontinence (37)	yes	9	0.086
	no	28	
increased GI motility (27)	yes	16	0.677
	no	9	
sweating (12)	yes	9	0.373
	no	3	

\*: number of patients who showed specific symptom/signs

†: Mann-Whitney test

아세틸콜린에스테라제 활성도가 낮을수록 중환자실 재원 기간은 길어지는 경향을 보였다 ( $p=0.029$ , Spearman's  $\rho=-0.380$ ) (Fig. 4). SAPS 3의 값은 초기 아세틸콜린에스테라제 활성도와 통계학적으로 유의한 음의 상관관계를 나타냈다( $p<0.001$ , Spearman's  $\rho=-0.633$ ). 총 37명의 환자들 중에 3명이 사망하였고, 이들의 아세틸콜린에스테라제 활성도의 평균은 1.6 U/gHb로 생존자들의 16.1 U/gHb 보다 현저히 낮았고( $p=0.003$ ), SAPS 3의 평균도 65.0으로 생존자들의 39.7보다 유의하게 낮았다( $p=0.001$ ).

## 고 찰

Brahmi 등<sup>7)</sup>은 아세틸콜린에스테라제 활성도와 무스카린성, 니코틴성 증상은 상관관계가 없지만 혼수 등의 중추신경계 증상은 관련이 있다고 보고하였고, Bissbort 등<sup>8)</sup>도 아세틸콜린에스테라제 활성도 감소가 클수록 중추신경계 역제가 심하다고 보고하였다. 본 연구에서도 축동, 침 흘림, 호흡기계의 이상, 장 운동 항진, 배뇨 등의 부교감신경 항진증상과 아세틸콜린에스테라제 활성도는 유의한 상관관계가 없었고, AVPU 척도와 GCS는 아세틸콜린에스테라제 활성도와 유의한 상관관계를 보였다.

유기인계 농약 중독환자의 초기 사망원인은 주로 급성 호흡부전이기 때문에, 기도삽관과 기계환기의 필요성은 유기인계 농약 중독 환자의 중증도를 반영할 수 있는 지표로 알려져 있다. Brahmi 등<sup>7)</sup>은 아세틸콜린에스테라제 활성도가 낮을수록 기계환기가 필요한 경우가 많다고 보고하였고, Tsao 등<sup>9)</sup>도 혈청 콜린에스테라제 활성도가 낮은 중증 중독환자에서 대부분의 호흡부전이 일어난다고 보고하였다. 본 연구에서도 기도삽관과 기계호흡이 필요한 환자 군의 아세틸콜린에스테라제 활성도가 유의하게 낮아서 기존의 연구들과 동일한 결과를 나타내었다.

유기인계 농약 중독의 빈도와 사망률을 고려할 때 내원 초기에 예후를 판정하는 것이 중요하다. 다른 약물중독의 경우와 같이 혈장이나 소변에서 유기인계 농약의 농도를 구하면 예후를 예측하는 지표로 사용할 수도 있겠지만, 대개의 병원에서는 현실적으로 어려운 일이며, 유기인계 농약의 경우에는 체내 지방에 빠르게 재 분포 되는 특성을 갖고 있어서 임상적인 유용성도 명확하지 않다. 그러므로, 유기인계 농약 중독에서도 APACHE, SAPS 등의 간접적인 방법을 이용하여 예후를 예측하려는 노력이 있어 왔다. APACHE와 SAPS는 주로 중환자실에 입원한 환자들을 대상으로 사망률 등의 예후를 예측하는 방법으로 1980년대 초반에 처음 개발 되어 수 차례 개정을 거쳐서 현재는

APACHE III와 SAPS 3가 널리 이용되고 있다. 특히 SAPS 3는 SAPS 2에 비교하여 중환자실에 입원하는 다양한 환자군의 예후를 예측하는 능력이 더 뛰어난 것으로 보고 되었다<sup>10)</sup>. Lee 등<sup>11)</sup>은 유기인계 농약 중독환자의 APACHE II 점수를 평가했는데, APACHE II 점수가 아세틸콜린에스테라제 활성도, 혈청 콜린에스테라제 활성도, 기계환기의 기간 등과 연관이 있다고 보고하였으며, Bilgin 등<sup>12)</sup>은 유기인계 농약 중독에서 사망자 군에서 SAPS 2가 생존자 군에 비해 유의하게 높다고 보고하였다. APACHE II나 SAPS 3는 처음 24시간 동안의 환자의 전반적인 상태를 반영하며, 사망률 등 환자의 예후를 예측하는데 유용한 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 아세틸콜린에스테라제 활성도가 낮을수록 SAPS 3가 높아지는 상관관계를 나타내었고, 사망자들의 SAPS 3도 생존자들 보다 유의하게 높았다.

본 연구의 한계로는 아세틸콜린에스테라제 활성도 분석을 위한 혈액채취까지 이루어진 대상 환자가 38명으로 비교적 적었다는 점과, 다 기관 연구이다 보니 연구 자료들의 충실도가 상이하여 결측치가 많았다는 점이다. 하지만 본 연구는 SAPS 3와 아세틸콜린에스테라제 활성도의 상관관계를 분석한 최초의 연구로 급성 유기인계 농약 중독환자의 초기 치료지침 결정에 많은 도움이 되리라 기대된다.

## 결 론

급성 유기인계 농약 중독에서 아세틸콜린에스테라제 활성도는 기도삽관과 기계환기 유무, 의식수준, 중환자실 재원기간 등의 중독의 중증도를 나타내는 지표들과 연관이 있는 것으로 나타났다. 또한, 아세틸콜린에스테라제 활성도는 SAPS 3와 유의한 상관관계를 나타내어 예후를 예측할 수 있는 지표로도 활용할 수 있다고 본다.

## 참고문헌

1. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive care Med* 2001;27:694-9.
2. Noura S, Abroug F, Elatrous S, Boujdaria R, Bouchoucha S. Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest* 1994;106:1811-4.
3. Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. *Int J Epidemiol* 2003;32:902-9.
4. Thiermann H, Szinicz L, Eyer P, Zilker T, Worek F. Correlation between red blood cell acetylcholinesterase activity and neuromuscular transmission in organophos-

- phate poisoning. *Chem Biol Interact* 2005;157-158:345-7.
5. Sanz P, Rodriguez-Vicente MC, Diaz D, Repetto J, Repetto M. Red blood cell and total blood acetylcholinesterase and plasma pseudocholinesterase in humans: observed variances. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29:81-90.
  6. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, Guven H, Onar M, Deniz T, et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:903-10.
  7. Brahmi N, Mokline A, Kouraichi N, Ghorbel H, Blel Y, Thabet H. et al. Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinestrerase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24:822-7.
  8. Bissbort SH, Vermaak WJ, Elias J, Bester MJ, Dhatt GS, Pum JK. Novel test and its automation for the determination of erythrocyte acetylcholinesterase and its application to organophosphate exposure. *Clin Chim Acta* 2001;303:139-45.
  9. Tsao ICY, Juang YC, Lan RS, Shieh WB, Lee CH. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. *Chest* 1990;98:631-6.
  10. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1:Objectives, methods and cohort description *Intensive Care Med* 2005;31:1336-44.
  11. Bilgin TE, Camdeviren H, Yapici D, Doruk N, Altunkan AA, Altunkan Z, et al. The comparison of the efficacy of scoring systems in organophosphate poisoning. *Toxicol Ind Health* 2005;21:141-6.