

증례

많은 양을 음독한 급성 amitraz 살충제 중독 1례

가천의과학대학교 길병원 내과

서주현 · 노형근

A Case of Amitraz Insecticide Intoxication after Ingestion of Large Amount

Joo-Hyun Suh, M.D., Hyung-Keun Roh, M.D.,Ph.D

Department of Internal Medicine, Gil Hospital, Gachon University Medicine and Science

Amitraz is used as farm-animal insecticide. Its side effects in humans are related to its pharmacological activity on alpha 2-adrenergic receptors. The case describes a previously healthy 46-year-old woman who intentionally ingested approximately 250mL of liquid amitraz. She presented with vomiting, altered mental status, miosis, dry mouth, hypopnea, metabolic and respiratory acidosis, hypotension, hypothermia, polyuria, metabolic acidosis, elevated serum aminotransferase and abdominal distension. Supportive treatments including mechanical ventilation, hydration, dopamine infusion, bicarbonate infusion and gastric decompression resulted in improvement. By hospital day 3, she recovered with resolution of abdominal distension. It is paramount to recognize amitraz poisoning when a pesticide-intoxicated patient presents with signs and symptoms consistent with organophosphate intoxicated patients but with greater alpha 2-adrenergic related symptoms such as decreased bowel motility and xerostomia.

Key Words: Amitraz, Intoxication, Alpha-2-adrenergic agonist

서론

Amitraz는 진드기구제의 목적으로 사용되는 formamidine계 살충제로서, 시판되는 농약에는 12.5~20%가 포함되어 있으며, 용매로 크실렌(xylene)을 사용한다^{1,2)}.

Amitraz의 독성은 알파2-아드레날린 수용체(α_2 -adrenergic receptor) 항진 작용에 기인한다. 신경종말에 위치하는 알파2-아드레날린 수용체는 신경전달물질의 억제성 시냅스전 조절의 역할을 한다. 따라서 amitraz 중독시에 나타날 수 있는 징후들은 저혈압, 서맥, 축동 또는 산동, 호흡부진, 의식저하, 저체온, 다뇨, 위장관 운동 감소, 고

혈당 등이다^{3,5)}.

사람의 amitraz 중독은 터키와 인도, 이스라엘에서 많이 보고되었으나, 국내에는 Jung 등에 의해 1례가 보고되었을 뿐이다^{1,3-10)}. 정도의 차이는 있지만 대부분의 환자들이 입원 기간 중 앞서 언급한 알파2-아드레날린 수용체 항진 작용에 의한 징후를 보였다. Aydin 등⁶⁾은 음독량을 모르거나 30 mL 이하인 소아 환자 8명을 보고하면서 특별한 후유증 없이 회복되었다고 보고하였다. Agin 등⁸⁾은 비의도적으로 amitraz에 노출된 소아 환자 7명을 대상으로 연구하였으며 음독량은 30 mL 이하였고, 기계환기를 시행하는 등 중한 경과를 보였으나 앞의 연구와 유사한 결론을 내렸다. Yilmaz 등³⁾은 문헌 조사를 통해 2003년까지 보고된 137명의 amitraz 중독 환자를 대상으로 임상적 특징을 조사하였고, 이 연구에서 amitraz 최대 음독량은 50 mL였으며 137명중 2명이 사망하였다고 보고하였다.

저자들은 자살 목적으로 amitraz 음독 후 의식저하를 주소로 내원한 환자가 다른 문헌에서 보고된 전형적인 증

책임저자: 서 주 현

인천광역시 남동구 구월동 1198

가천의과학대학교 길병원 내과

Tel: 032) 460-9449, Fax: 032) 460-9443

E-mail: noct@medimail.co.kr

상 및 징후를 보인 후 치료받고 퇴원한 예를 경험하였다. 이 환자는 지금까지 일반적으로 보고된 증례에서보다 많은 양을 음독하였으며, 활력 징후의 불안정, 수일간 의식 저하 상태 지속, 간효소 수치 상승 등 중한 경과를 보이기에 이를 문헌과 함께 보고하고자 한다.

증 례

46세 여자 환자가 집 옥상에 구토한 채 쓰러져 있는 상태로 발견되어 보호자에 의해 내원하였다. 환자 머리맡에 마이탁 유제(amitraz 20%) 500 mL 짜리 병이 반 정도는 비워진 채 있었고, 보호자 진술상 내원 3시간 이내에 음독한 것으로 추정되었다. 환자는 고혈압, 당뇨, 간염, 결핵 등의 내과적 과거력은 없었고, 우울증 진단을 받은 적은 없으나 과거에도 2~3회 정도 자살 시도를 한 적이 있었다.

내원시 활력징후는 혈압 140/80 mmHg, 맥박수 분당 70회, 호흡수 분당 22회, 체온 섭씨 36.8도였으며 의식상태는 글라스고우혼수척도(GCS) 9점(개안반응2점, 언어반응 2점, 운동반응 5점)였다. 대광반사에 반응하는 정도의 촉동을 보였으며, 구강점막은 건조되어 있었다. 발한은 보이지 않았으며 호흡음과 장음은 특이 소견 보이지 않았다.

내원시 동맥혈 가스 검사는 pH 7.21, pCO₂ 57 mmHg, pO₂ 82 mmHg, HCO₃⁻ 22.3 mmol/L, 염기과잉(base excess) -6.4, 산소포화도 93%이었고(Table 1), 혈액검사에서 빈혈이나 백혈구 증가 등 특이소견 보이지 않았다. 생화학 검사에서 포도당은 151 mg/dL, AST와 ALT는 24 U/L, 9 U/L, 혈중요소질소와 크레아티닌은 각각 9.2 mg/dL, 0.7

mg/dL 였다. 기관삽관술 후 위세척을 시행하였고 세척액에서 농약으로 추정되는 미색의 액체가 소량 배출되었다. 위세척 시행 후 활성탄을 투여하고, 수액투여(시간당 약 120mL) 등 보존적 치료 시행하기로 하였다.

내원 3시간 후 시행한 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.128, pCO₂ 64.8 mmHg 로 호흡성 산증 악화되어 기계환기를 시작하였다. 내원 4시간째부터 혈압 70/40 mmHg으로 떨어지면서 의식상태도 더 나빠졌다(GCS 6점). 다량의 0.9% 생리식염수 투여 후 혈압이 일시적으로 90/50 mmHg까지 올라갔으나 이후 계속 수축기혈압 80 mmHg 이상 오르지 않아 중심정맥관 삽입 후 도파민을 5 mcg/kg/min 으로 점적투여하기 시작하였다.

내원 5시간째부터 경직장 체온이 35°C로 저체온 지속되어 외부 가온을 시행하였다. 내원 6시간째부터 시간당 소변량이 300~500mL 로 증가되었다. 수액투여량을 늘려 탈수상태로 진행되지 않도록 하였다. 이 때 시행한 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.226, HCO₃⁻ 15.6 mmol/L 로 대사성 산증이 진행, 중탄산나트륨을 투여하였다(Table 1).

내원 7시간째부터 환자는 의식상태와 호흡상태가 조금씩 호전되었다. 간헐적인 무호흡 양상은 남아있었다. 혈압도 안정되어 도파민 투여를 중지하였다. 제 2병일째부터 혈압, 체온은 정상화되었고, 무호흡 양상도 관찰되지 않았다. 소변량도 시간당 100~150mL 로 안정화되었다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.426, pCO₂ 27.3 mmHg, pO₂ 105.2 mmHg, HCO₃⁻ 18.1 mmol/L 로 대사성 산증이 호전되는 양상을 보였으나, AST와 ALT가 24 U/L, 9 U/L에서 555 U/L, 95 U/L 로, 포도당 농도가 151 mg/dL에서

Table 1. The series of arterial blood gas analyses of the patient

	pH	pCO ₂ (mmHg)	pO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	Base Excess	SaO ₂ (%)	comments
on arrival	7.2	57	82	22.3	-6.4	93	
3 hour later	7.128	64.8	130.4	21.7	-7.8	99.2	start ventilator therapy
6 hour later	7.226	37.3	142.1	15.6	-10.7	98.7	start sodium bicarbonate infusion
15 hour later	7.426	27.3	105.2	18.1	-4.2	98.3	
3 day after	7.449	24.3	152.5	17	-4.9	99.5	after extubation

Table 2. The series of serum chemistries of the patient

	on arrival	HD#2	HD#3	HD#4	HD#5
serum glucose (mg/dL)	151	226	204	144	157
urine glucose		-	+	+++	
serum AST (U/dL)	24	555	65	26	
serum ALT (U/dL)	9	95	46	26	

226 mg/dL 로 상승되었다(Table 1,2). 환자의 호흡상태가 양호하여 기계환기를 중단하였다.

제 3병일째까지 배변이 없으면서 복부 팽만이 서서히 관찰되었다. 내원 초기 진찰소견과 달리 장음은 감소되어 있었으며 복부 전반에 걸쳐 압통을 호소하였다. AST와 ALT는 65 U/L, 46 U/L 로 급격히 감소되었다. 비위관류브와 직장튜브 삽입 후 복부 팽만은 호전되면서 수 차례의 배변이 있었고, 이후 더 이상 압통도 호소하지 않았다.

제 4병일째에 의식상태가 명료해지고 자발호흡이 완전히 회복되어 기관튜브를 발관하였다. AST와 ALT는 26 U/L, 26 U/L 로, 포도당 농도는 144 mg/dL 로 감소하였다. 내원 전의 상황에 대해 자세히 문진한 결과, 농약상에서 구입한 amitraz 500 mL 중 절반 정도를 마셨으며, 술이나 다른 약물을 함께 먹지는 않았다고 하였다. 마신지 수 분 후 구토를 하였으나 그 이후의 상황은 잘 기억나지 않는다고 했다. 정신과 진료 결과 적응장애 또는 주요 우울증이 의심되는 상태로 항우울제(sertraline)를 투여하기로 하였다.

제 5병일째부터 일반 병실에서 경구 섭취를 시도하였으나 환자는 경도의 복부 팽만감으로 인하여 소량 섭취에도 포만감을 호소하였다. 제 7병일째부터 식사량도 회복되는 등 전반적인 상태가 호전되어, 정신과와 내과 외래 추적관찰하기로 하고 제 8일째 퇴원하였다.

고 찰

Amitraz(1,5-di-(2,4-dimethylphenyl)-3-methyl-1,3,5-triza-penta-1,4-diene)는 서론에서 밝혔듯이 진드기와 응애(거미강 진드기목의 절지동물을 통틀어 이르는 말¹¹⁾)를 죽이기 위해 사용되는 살충제이다^{1,5)}.

Amitraz의 독성은 알파2-아드레날린 수용체 항진 작용과 단가아민산화효소 억제작용, 프로스타글란딘 E2 합성 억제작용에 의한 것이며, 용매인 크실렌도 급성 중독시 중추신경계저하로 인한 혼수, 보행실조 등 신경계 합병증을 일으킬 수 있다^{2,3)}.

Amitraz 중독시 나타나는 증상 및 징후와 가능한 기전은 다음과 같다.

1. 저혈압

중추성 알파2-아드레날린 작용제는 신경절 전 수용체를 자극하고, 이는 말초성 교감신경의 활성도를 감소시켜 저혈압을 유발하며, 이는 크실렌의 억제 효과에 의해 더 심화될 수 있다²⁾. 본 증례에도 환자가 음독 추정 약 7시간 후 수축기 혈압이 70 mmHg 까지 떨어졌으며 도파민을 투여

하고서야 정상으로 회복되었다. Ulukaya 등⁷⁾이 보고한 10명의 amitraz 중독 환자 중에서 2명이 저혈압을 보였으며, Agin 등⁸⁾이 보고한 7명의 환자 중에서는 1명만이 저혈압을 보였다. Yilmaz 등³⁾은 137명의 중독 환자 중 65명이 저혈압을 보였다고 보고하였다.

2. 서맥

저혈압 유발과 같은 기전으로 발생한다²⁾. 본 증례에서는 저혈압이 발생하면서 분당 60회까지 감소되었으나 더 이상의 감소는 없었고, 혈압 상승을 위해 도파민을 투여하면서 상승하였다.

3. 축동 또는 산동

경중의 중독시는 신경절 전 효과로 인해 축동이, 중중의 중독시는 신경절 후 효과로 인한 산동이 나타난다¹²⁻¹⁴⁾. 그러나 일률적으로 단정하기는 어려울 것으로 보이며 본 증례에서는 경도의 축동을 보였다.

4. 호흡부전

호흡수의 감소는 amitraz 가 이산화탄소에 의한 호흡중추의 반응을 저해하기 때문에 나타난다^{12,13)}. 또한 뒤에서 설명할 의식저하도 호흡부전에 영향을 미칠 것으로 생각된다^{12,13)}. 본 증례에서도 pCO₂가 64.8mmHg까지 증가되어 기계환기를 시행하였다. Yilmaz 등³⁾은 137명원 중독 환자 중 17명이 기계환기를 요할 정도의 중증 호흡부전을 보였다고 하였다.

5. 의식저하

알파2-아드레날린 수용체의 자극에 의하며, 크실렌도 의식저하를 유발할 수 있다²⁾.

6. 저체온

동물실험에서 알파2-아드레날린 길항제의 투여로 인해 amitraz 로 유발된 저체온이 회복되었다는 보고가 있으며 이로 보아 알파2-아드레날린 수용체 항진과 관계있을 것으로 생각된다¹⁵⁾. Ulukaya 등⁷⁾이 보고한 10명의 환자 중 2명이 저체온을 보였으며 Agin 등⁸⁾이 보고한 7명의 환자 중 2명이 저체온을 보였다. Yilmaz 등³⁾은 137명의 중독 환자 중 23명이 저체온을 보였다고 보고하였다. 단 137명

중 3명은 체온이 오히려 상승되었다. 합병증으로 발생한 감염으로 인해 체온이 상승할 수 있다.

7. 구토

이는 알파2-아드레날린 수용체의 자극보다는 용매로 사용된 탄화수소의 영향일 것으로 생각된다²⁾. Ulukaya 등⁷⁾이 보고한 10명의 환자 중 4명이 구토하였으며, Yilmaz 등³⁾은 137명의 중독 환자 중 59명이 구토를 하였다. 본 증례에서도 내원 전에 환자가 구토하였다. amitraz 만 투여한 동물실험에서는 구토를 보이지 않았다¹⁵⁾.

8. 경련

크실렌의 신경독성이 알파2-아드레날린 수용체 자극에 의해 부분적으로 촉진될 수 있다²⁾. 본 증례에서는 경련은 보이지 않았다.

9. 다뇨증

알파2-아드레날린 수용체 자극으로 인해 항이노호르몬과 레닌의 분비가 감소된다¹³⁾. Ulukaya 등⁷⁾이 보고한 10명의 환자 중 2명이 요량이 증가하였고, Yilmaz 등³⁾의 보고에서는 137명의 중독 환자 중 29명에서 요량의 증가를 보였다. 본 증례에서도 일시적인 요량 증가를 보였다.

10. 위장관 운동 감소

알파2-아드레날린 수용체 자극으로 인해 발생한다³⁾. 본 증례에서도 장마비 증상을 일시적으로 보였고 감압치료 후 호전되었다.

11. 고혈당 및 glucosuria

알파2-아드레날린 수용체 자극이 인슐린 분비를 감소시켜 고혈당을 유발한다¹⁶⁾. 본 증례에서는 가장 높았을 때가 226 mg/dL 로 심한 고혈당을 보이지는 않았고 인슐린 투여나 당 공급 제한 없이 호전되었다.

본 증례에서는 심한 대사성 산증, AST의 증가(500U/L 이상)를 보였으며, 이는 보고된 바가 없다. 지금까지 보고된 문헌에서보다 많은 양을 음독하였기 때문으로 생각된다. 하지만 본 증례에서의 치료, 경과, 예후는 검사실 소견에서 큰 변화를 보이지 않았던 경우와 차이를 보이지 않았다. 치료

는 지지적 치료가 원칙이다^{3,9)}. 위세척은 음독 이후 수 시간 이내일 경우, 많은 양을 음독했을 경우는 더 이상의 흡수를 방지하기 위해 고려해야 한다. 그러나 용매가 방향성 탄화수소인 크실렌이 주 성분으로 구토시 흡인해 흡입성 폐 손상을 유발할 수 있기 때문에 반드시 시행해야 할 상황에서는 먼저 기관삽관이 선행되어야 한다는 주장도 있다³⁾. 활성탄과 하제 사용에 대해 정확히 효과가 연구된 바는 없으나 흡수되지 않은 약의 흡착을 위해 투여를 고려해야 한다³⁾.

약물의 중독 기전상 알파2-아드레날린 길항제인 yohimbine, atimepazole, tolazoline 등의 투여로 인한 중독 상태의 완화를 기대할 수 있다^{15,16)}. 그러나 실제로 clonidine 등 중추성 알파2-아드레날린 작용제의 중독에서도 길항제 투여에 대해 논란이 되고 있다^{15,16)}. Amitraz 중독에서는 알파2-아드레날린 수용체 항진 작용 이외에 단가아민산화효소 억제작용, 프로스타글란딘 E2 합성 억제작용 등 기전이 복합적인 데다가, 시판되는 농약에는 용매인 크실렌에 의한 중추신경계 작용도 고려해야 하므로 amitraz 중독에서 알파2-아드레날린 길항제 투여는 신중해야 한다³⁾. 동물 실험에서는 알파2-아드레날린 길항제 투여가 임상 양상과 검사실 소견의 호전에 효과가 있었다고 하나, 사람에게 있어서는 지지적 치료에 반응하지 않는 중증의 중독에서만 고려해야 할 것이다^{15,16)}. 실제로 본 증례를 포함해서 의식저하, 저혈압, 호흡부전까지 진행했던 대부분의 환자들이 지지적 치료만으로 중독 상태에서 벗어날 수 있었던 것으로 보아 해독제로서 알파2-아드레날린 길항제를 투여해야 할 경우는 매우 드물 것으로 생각된다.

Atropine 사용에 대해서는 의견이 분분하다. 실제로 atropine은 미주신경자극 또는 방실차단에 의한 서맥에서 우선적으로 사용되는 약제이지만 다른 원인에 의한 서맥의 치료에는 우선적으로 고려되지 않는다^{17,18)}. 동물실험에서 atropine 투여 후 서맥과 저혈압이 호전되었던 보고들이 있다^{19,20)}. Elinav 등⁴⁾은 초기에 유기인계 살충제 중독으로 추정된 amitraz 중독에서 atropine 사용이 서맥과 저혈압을 호전시켰음을 보고하면서, 서맥을 보이는 amitraz 중독시 atropine투여를 고려해 볼 수 있다고 하였다. Atropine을 투여한 다른 몇 건의 문헌에서도 중독 물질이 정확히 밝혀지지 않았거나, 초기에 유기인계 살충제 중독으로 오인되어 atropine을 투여한 경우였다^{4,6,8)}. 그러나 Yilmaz 등³⁾은 atropine 사용에도 심박수가 증가하지 않은 경우와 atropine을 사용하지 않고도 회복된 예들을 언급하며 증상이 있는 서맥에서만 사용을 고려할 것을 제안하였다. 또한 atropine 투여로 인해 위장관 운동의 감소가 악화될 수 있음을 유념해야겠다. 본 증례에서는 저혈압 상

태가 되면서 심박수가 느려졌으나 분당 60회 이하로는 저하되지 않아 서맥에 대한 치료는 크게 고려하지 않았다.

Clonidine 등 중추성 알파2-아드레날린 작용제의 중독에서 해독제로 사용되는 naloxone 은 일시적으로 의식저하와 호흡부전을 호전시킬 수 있으나 amitraz 중독시 투여에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 보인다.

성분 미상의 농약을 음독하고 의식이 저하된 환자가 내원하였을 때, 일반적으로 흔한 유기인계, 카르바메이트계 살충제 등을 생각하고, 그에 준한 치료를 하기 쉽다. Amitraz 중독의 경우 축동, 의식 저하, 호흡 저하 등의 증상 및 징후를 보이므로, 유기인계 살충제의 중독으로 오인될 수 있으나, 유기인계 살충제 중독과 반대로 위장관 운동 감소, 침분비 감소 등을 보일 경우 amitraz 중독에 의한 알파2-효과를 의심해 보아야겠다^{1,3-6)}.

결론적으로, amitraz 중독시 알파2-효과에 의해 의식저하, 저혈압, 서맥, 호흡저하, 저체온, 위장관 운동 감소 등이 발생할 수 있고, 이는 지속적인 혈액학적 감시와 호흡 상태의 감시 등 적극적인 지지적 치료에 의해 특별한 후유증 없이 호전될 수 있으므로 의료진들은 급성 amitraz 중독 환자가 내원했을 때 이를 염두에 두고 치료에 임해야겠다.

참고문헌

- Bonsall JL, Turnbull GJ. Extrapolation from safety data to management of poisoning with reference to amitraz (a formamidine pesticide) and xylene. *Hum Toxicol* 1983;2:587-92.
- Jones RD. Xylene/amitraz: a pharmacologic review and profile. *Vet Hum Toxicol*. 1990;32:446-8.
- Yilmaz HL, Yildizdas DR. Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. *Arch Dis Child* 2003; 88:130-134.
- Elinav E, Shapira Y, Ofra Y, Hassin T, Ben-Dov IZ. Near-fatal amitraz intoxication: the overlooked pesticide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97:185-187.
- Demirel Y, Yilmaz A, Gursoy S, Kaygusuz K, Mimaroglu C. Acute amitraz intoxication: retrospective analysis of 45 cases. *Hum Exp Toxicol* 2006 ;25:613-7.
- Aydin K, Kurtoglu S, Poyrazoglu MH, Uzum K, Ustunbas HB, Hallac IK. Amitraz poisoning in children: clinical and laboratory findings of eight cases. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:680-2.
- Ulukaya S, Demirag K, Moral AR. Acute amitraz intoxication in human. *Intensive Care Med* 2001;27:930-933.
- Agin H, Calkavur S, Uzun H, Bak M. Amitraz poisoning: clinical and laboratory findings. *Indian Pediatr* 2004;41:482-486.
- Kalyoncu M, Dilber E, Okten A. Amitraz intoxication in children in the rural Black Sea region: analysis of forty-three patient. *Hum Exp Toxicol*. 2002;21:269-72.
- Jung SY, Jung JH, Eo EK. A case of a patient with stuporous mentality and hypotension after amitraz ingestion. *J Kor Soc Clin Toxicol* 2007;5:123-125.
- Available from:<http://korean.go.kr>
- Queiroz-Neto A, Zamur G, Goncalves SC, Carregaro AB, Mataqueiro MI, Harkins JD et al. Characterization of the antinociceptive and sedative effect of amitraz in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1998;21:400-5.
- Mase M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoreceptor agonists: defining the role in clinical anaesthesia. *Anaesthesiology* 1991;74:581-605.
- Hsu WH, Kakuk TJ. Effect of amitraz and chlordimeform on heart rate and pupil diameter in rats:mediated by alpha 2-adrenoreceptors. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984 ;73:411-5.
- Hugnet C, Buronrosse F, Pineau X, Cadore JL, Lorgue G, Berny PJ. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *Am J Vet Res* 1996;57:1506-10.
- Smith BE, Hsu WH, Yang PC. Amitraz-induced glucose intolerance in rats: antagonism by yohimbine but not by prazosin. *Arch Toxicol* 1990;64:680-3.
- Sanders KH, Jurna I. Effects of urapidil, clonidine, prazosin and propranolol on autonomic nerve activity, blood pressure and heart rate in anaesthetized rats and cats. *Eur J Pharmacol* 1985;110:181-90.
- Tsuchiya Y, Hosokawa T, Kasuya Y. Influence of ouabain on the cholinergic neurotransmission in the canine trachea. *Jpn J Pharmacol*. 1990;53:301-9.
- Hsu WH, Lu ZX, Hembrough FB. Effect of amitraz on heart rate and aortic blood pressure in conscious dogs: influence of atropine, prazosin, tolazoline, and yohimbine. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;84:418-22.
- Cullen LK, Reynoldson JA. Cardiovascular responses to amitraz in the presence of autonomic antagonists and agonists. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988 ;296:45-56.