

증례

## 유기인계 농약 중독 환자에서 중추신경 독성으로 지속적인 의식장애를 보인 1례

인하대학교 의과대학 응급의학교실

이재성 · 백진휘 · 윤성현 · 김지혜 · 한승백 · 김준식 · 정현민

### A Case of Central Nervous System (CNS) Toxicity in Acute Organophosphate Intoxication

Jae Sung Lee, M.D., Jin Hui Paik, M.D., Sung Hyun Yun, M.D., Ji Hye Kim, M.D.,  
Seung Baik Han, M.D., Jun Sig Kim, M.D., Hyun Min Jung, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Acute organophosphate intoxication is important because of its high morbidity and mortality. The mortality is still high despite the use of atropine as specific antidotal therapy and oximes for reactivation of acetylcholinesterase. Inhibition of acetylcholinesterase by organophosphate can cause acute parasympathetic system dysfunction, muscle weakness, seizure, coma, and respiratory failure. Acute alteration in conscious state or a coma, which may occur following organophosphate intoxication, is an indication of severe intoxication and poorer prognosis. This acute decline in conscious state often reverses when the cholinergic crisis settles; however, it may be prolonged in some patients. We report on a case of a 60-year-old male who showed prolonged decline in conscious state due to Central Nervous System (CNS) toxicity after a suicide attempt with organophosphate.

**Key Words:** Organophosphate poisoning, Central nervous system, Brain injury

## 서론

유기인계 농약은 전 세계적으로 널리 생산되고 있고 이에 의한 자살 또는 비의도적 중독에 의한 사고는 전 세계적으로 한해 약 300만명에 이르는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 유기인계 중독의 증상과 징후는 유기인계 화합물이 인체 내에서 아세틸콜린에스테라제를 인산화 하여 불활성화 시킴으로써 신경절과 신경-근 접합부에 아세틸콜린의 축적을 유발하여 나타나게 된다.

급성 유기인계 중독 환자에서 관찰되는 의식상태의 변화 또는 혼수는 중증 중독을 의미하고 나쁜 예후와 연관된 것으로 알려져 있다. 아트로핀과 프라리독심 치료로 콜린성 위기가 안정화되는 첫 24~48시간 이내에 의식상태의 변화 또는 혼수는 대부분 호전되지만 일부 환자에서는 지속되기도 한다<sup>2)</sup>. 저자들은 급성 유기인계 중독에서 중추신경계 독성에 의한 지속적인 의식저하를 보이는 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

고혈압 외에 특이 병력 없는 60세 남자가 내원 약 3시간 전 EPN (o-ethyl-o-(p-nitrophenyl)-phenyl phosphothioate) 45%, 유제 55%로 구성된 유기인계 농약 이피엔 약 200 cc 가량을 술과 함께 음독 후 발생한 구토 및 의식변화를 주소로 응급의료센터에 내원하였다.

의식은 혼미하였고, Glasgow coma scale (GCS)은 7

투고일: 2013년 5월 22일

게재승인일: 2013년 6월 10일

책임저자: 정 현 민

인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206

인하대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 032) 890-2310, Fax: 032) 890-2314

E-mail: hyunmin72@hanmail.net

\* 이 논문은 인하대학교에서 연구비를 지원받았습니다.

점, 동공크기는 3 mm/3 mm로 정상이었으며, 동공대광반사는 정상이었다. 활력징후는 혈압 139/89 mmHg, 맥박수 72회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.0°C이었으며, 산소포화도는 97%로 측정되었다. 급성병색을 보였으며 신체 검사에서 과도한 타액과 누액분비, 다한이 관찰되었고, 기관지분비물 증가로 인한 조잡한 호흡음과 장음이 항진된 것 이외에 특이사항은 관찰되지 않았다.

응급센터에서 시행한 일반혈액검사결과에서 백혈구 11,810/ $\mu$ l, 혈색소 17.3 g/dl, 혈소판 338,000/ $\mu$ l. 일반화학검사결과에서 혈당 158 mg/dL, 혈액요소질소 19.9 mg/dL, 크레아티닌 1.03 mg/L, 아스파라진산아미노전이효소 49 IU/dL, 알라닌아미노전이효소 29 IU/dL, 알부민 4.8 mg/dL, 그 외 전해질검사결과에서 나트륨 145 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 칼로라이드 106 mEq/L, 혈청삼투압 352 mOsm/Kg, CK 228 IU/L, CK-MB 4.9 IU/L, 에탄올 196 mg/dl, 적혈구 콜린에스테라제는 2,382 U/L로 측정되었다. 시행한 응급 약,독물 분석검사 에서 검출된 성분은 없었다. 심전도는 우각차단 이외 심박수 67회/분의 정상 동성리듬 이었고, 흉부와 복부 단순 방사선 검사에서 특이소견은 보이지 않았다.

기도삽관과 기계환기를 시행하였고(동시성 간헐적 필수환기, 1회 환기량 450 ml, 호흡률 분당 15회, 호기종말양압 3 cmH<sub>2</sub>O), 더 이상의 흡수를 막기 위해 비위관을 통해 활성탄을 투여하였으며, 1 mg 아트로핀 부하검사결과에서 콜린성 증상이 지속되어 이후 시간당 1 mg의 속도로 지속 정주하였다. 프라리독심 1 g을 15분에 걸쳐 투여하였고, 이후 시간당 500 mg을 지속 정주하였다. 지속적인 치료와 경과 관찰을 위해 중환자실 입원 이후 입원 1 병일에는 콜린성 증상이 사라져 아트로핀 용량을 시간당 1 mg에서 0.5 mg으로 줄였고, 프라리독심은 시간당 500 mg으로 지속 정주하였다. 입원 2 병일에는 적혈구 콜린에스테라제 3,776 U/L로 측정되고 기관지분비물 증가로 아트로핀 용량을 시간당 0.7 mg으로 늘렸고, 프라리독심은 시간당 500 mg으로 지속 정주하였다. 입원 3, 4, 5 병일에도 시간당 0.7 mg의 아트로핀과 시간당 500 mg의 프라리독심을 지속 정주하였고, 입원 5 병일에 시행한 혈액검사결과에서 적혈구 콜린에스테라제는 5,402 U/L로 측정되었다. 입원 6 병일에 콜린성 증상이 없는 상태가 지속되어 아트로핀 용량을 시간당 0.5 mg으로 줄였으나 심전도 검사에서 47회의 동성서맥이 관찰되고, 의식상태가 반혼수(GCS 4tc)로 악화되어 다시 아트로핀 용량을 시간당 0.7 mg으로 늘렸고, 프라리독심은 시간당 500 mg으로 지속 정주하였다. 의식상태 변화를 보여 시행한 뇌 컴퓨터 단층촬영에서 특이사항은 없었다. 입원 7, 8, 9 병일에는 전일과 동일용

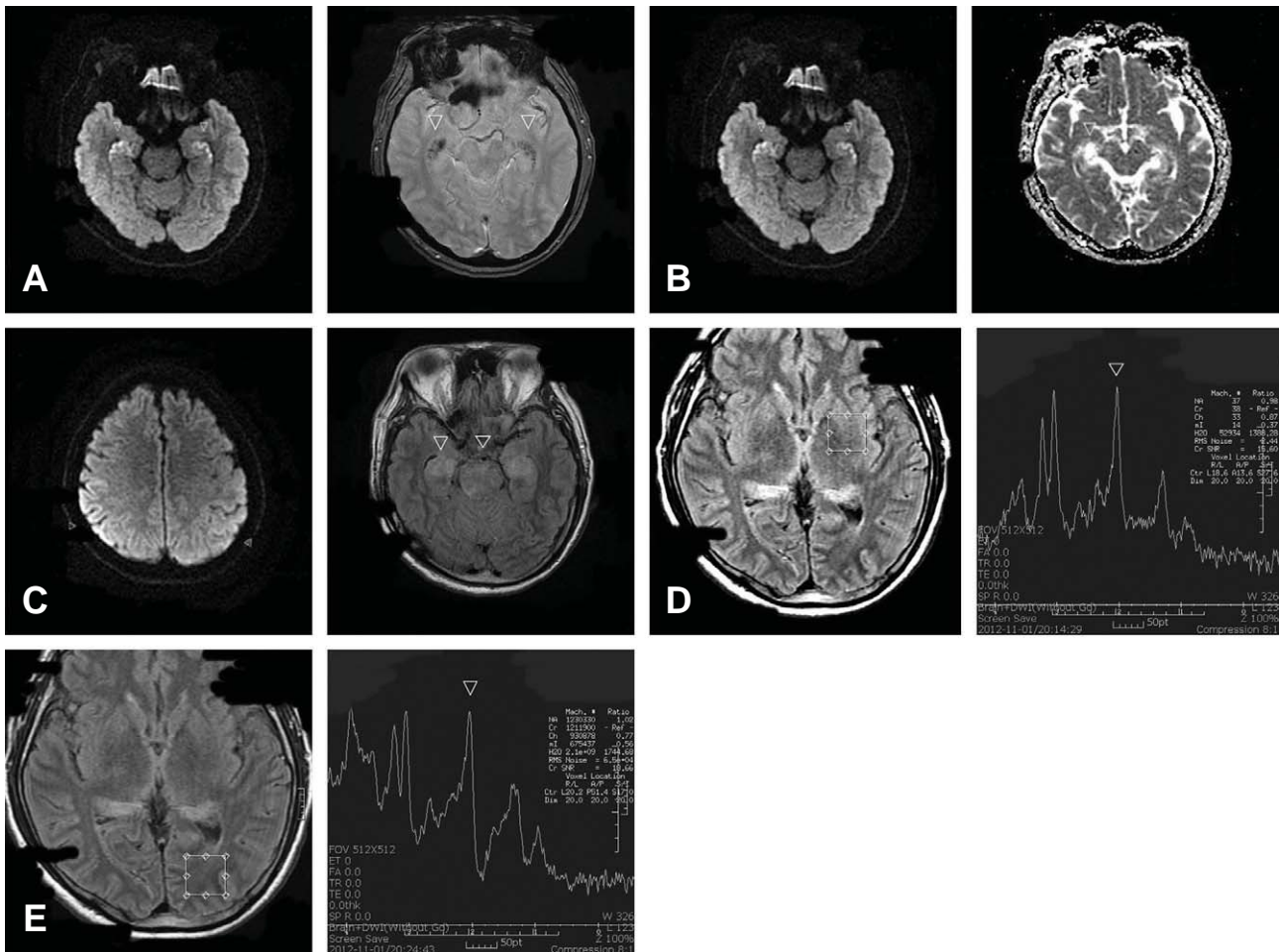
량의 아트로핀과 프라리독심을 투여하였고, 입원 9 병일에 시행한 혈액검사결과에서 적혈구 콜린에스테라제 6,012 U/L로 측정되었고, 간헐적인 근육연축을 보이다가 30초간의 전신 강직간대발작을 보여 lorazepam 4 mg을 정주하였다. 시행한 뇌 자기공명영상에서 해마와 해마겉이랑의 출혈성 뇌경색, 중뇌와 뇌교의 미만성 부종과 확산장애, Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)와 Diffusion Weighted Imaging (DWI)에서 대뇌피질 뇌이랑의 고신호강도 소견을 보였으며, 뉴런 손상을 의미하는 좌측 기저핵과 좌측 뇌실주변 백질의 감소된 N-Acetyl Aspartate (NAA) peak, 감지하기 힘든 lactate/lipid peak 소견을 보였다(Fig. 1A-E). 시행한 뇌파검사에서는 전반적인 불규칙적 서파가 관찰되어 전반적인 중추신경계 기능장애를 시사했다. 입원 10 병일에 전일과 동일용량의 아트로핀과 프라리독심을 투여하던 중 수축기 혈압이 지속적으로 180 mmHg 이상으로 측정되어 기존 복용하던 고혈압약, 칼슘길항제로 혈압을 조절하였다. 입원 11 병일에는 콜린성 증상이 없어 아트로핀 용량을 12시간마다 시간당 0.2 mg씩 줄여나가기로 했으며, 프라리독심은 시간당 500 mg으로 지속 정주하였다. 입원 12 병일에는 콜린성 증상은 없고, 적혈구 콜린에스테라제 7237 U/L로 측정되어 아트로핀 용량 시간당 0.4 mg까지 줄였으며, 프라리독심은 시간당 500 mg으로 지속 정주하였다. 혈액 검사결과에서 나트륨 154 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 칼로라이드 118 mEq/L의 고나트륨혈증을 보여 생리식염수에서 1/2 생리식염수로 교체 후 시간당 160 cc의 속도로 수액 치료를 하였다. 입원 13 병일에는 콜린성 증상이 사라져 아트로핀 용량을 시간당 0.1 mg까지 줄였으며, 프라리독심은 시간당 500 mg으로 지속 정주하였다. 1/2 생리식염수로 수액 치료 후에도 혈액검사결과에서 나트륨 159 mEq/L, 칼륨 3.9 mEq/L, 칼로라이드 120 mEq/L, 혈청삼투압 341 mOsm/Kg, 뇨삼투압 338 mOsm/Kg의 고나트륨혈증을 보여 1/2 생리식염수로 시간당 80 cc의 속도로 수액 치료를 지속하였으며 혈압조절은 칼슘길항제(nicardipine)를 시간당 70 mcg을 정주하였다. 입원 14 병일에 아트로핀은 중단하였고, 프라리독심만 시간당 500 mg으로 지속 정주하였다. 혈액검사결과에서 나트륨 160 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, 칼로라이드 122 mEq/L의 고나트륨혈증이 지속되고, 시간당 요배설량 증가로 총섭취량/배설량은 6550 ml/8180 ml로 음성 불균형이 1630 ml로 관찰되어 1/2 생리식염수로 수액 치료를 지속하였다. 입원 15 병일에 프라리독심만 시간당 500 mg으로 지속 정주하였고, 혈액검사결과에서 나트륨 156 mEq/L, 칼륨 3.2 mEq/L, 칼로라이드 118 mEq/L의 고나트륨혈증과 소변배설량 증가

(시간 당 평균 250 ml)로 수분섭취량과 배설량의 음성 불균형이 지속되어 허혈성 뇌손상에 의한 중추성 요붕증 의심하에 desmopressin 비강분무를 하루 2회 분무하였다. 입원 16 병일에 시행한 혈액검사에서 적혈구 콜린에스테라제 10,456 U/L로 측정되어 프라리독심은 15일간 사용 후 중단하였다. 전해질검사에서 나트륨 147 mEq/L, 칼륨 4.5 mEq/L, 클로라이드 113 mEq/L를 나타냈다. 입원 17 병일에 활력징후가 혈압 74/50 mmHg로 불안정하여 peridipine을 중단하였으며, 수액치료에도 혈압 증가 소견 보이지 않아 도파민을 kg 당 시간당 10 mcg의 속도로 정주하였다. 추가로 시행된 검사에서 혈청삼투압은 323 mOsm/Kg으로 정상이었고, 요삼투압은 365 mOsm/Kg로 증가되어 있는 소견이 보여 중추성 요붕증의 가능성은 떨어져 desmopressin 비강분무를 중단하였다.

입원 18 병일에 보호자 더이상의 검사나 적극적인 처치 원치 않고 경제적인 문제로 전원 원하는 상태로 의식 상태는 지속적으로 반혼수 상태(GCS 4tc)가 유지되었고, 보존적인 치료와 입원 31 병일에 기관절개술 시행 후 입원 51 병일에 요양병원으로 전원하였다.

## 고 찰

유기인계 화합물은 화학무기의 용도로 발명되어 현재도 전 세계적으로 100여 가지 이상의 유기인계 살충제가 사용되고 있다<sup>3)</sup>. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 매년 자살목적으로 유기인계 살충제를 음독하는 경우가 약 100만 건 이상 발생하며, 자살목적 이외에도 사고로 유기인계 살충제에 중독되는 경우가 약 200



**Fig. 1.** (A) Brain MRI (DWI and T2 GRE) There are hemorrhagic infarction in both hippocampus, and parahippocampal gyrus. (B) Brain MRI (DWI and Apparent Diffusion coefficient (ADC)) The infarction in both hippocampus, and parahippocampal gyrus are caused by vasogenic edema. (C) Brain MRI (DWI and Flair) There are gyral cortical high signal intensity in both cerebral hemispheres (posterior dominant). There are diffuse swelling of right midbrain and pons with diffusion restriction. (D) MR Spectroscopy (MRS) There are decreased N-Acetyl Aspartate (NAA) peak and subtle lactate/lipid peak in left basal ganglia. (E) MR Spectroscopy (MRS) There are decreased N-Acetyl Aspartate (NAA) peak and subtle lactate/lipid peak in left posterior periventricular white matter.

만 건 이상 발생한다고 보고하고 있다<sup>4)</sup>. 유기인계 살충제에 의한 자살음독은 매년 약 10만 명 이상이 사망할 정도로 전 세계적으로도 중요한 문제이다. 특히 아시아의 농촌 지역에서 유기인계 자살음독이 많이 발생하여 큰 문제가 되고 있다<sup>5,7)</sup>. 또한 유기인계 중독으로 인한 사망은 대부분 개발도상국에서 발생하고 있으나, 선진국에서도 자살음독의 매우 치명적인 원인 중의 하나로 간주되고 있다<sup>6,8)</sup>. 우리나라도 마찬가지로 유기인계 음독에 의한 사망률은 다른 개발도상국만큼 높지는 않지만 여전히 유기인계 음독이 많이 발생하고 있다<sup>9,10)</sup>. 유기인계 농약 중독 증상의 주요 기전으로는 신경근육계, 중추신경계, 부교감신경 말단 등에서 아세틸콜린에스테라제의 작용을 억제하여 신경절에서 아세틸콜린을 축적시켜 중독 증상을 나타낸다. 과도하게 축적된 아세틸콜린은 중추신경, 자율신경절, 부교감신경말단과 교감 신경절에서 콜린성 자극을 마비시킨다. 유기인계 농약의 중독 시 나타나는 중독 증상으로는 무스카린 증상, 니코틴 증상, 중추신경계 증상으로 분류할 수 있다. 무스카린 증상은 기관지, 땀샘, 심장, 소화기 등에서 나타나는 증상으로 SLUDGE: Salivation(타액분비), Lacrimation(유루), Urination(배뇨), Diarrhea(설사), Gastrointestinal distress(소화기계 곤란), Emesis(구토)로 알려져 있다. 니코틴 증상으로는 근육의 섬유속성 연축, 경련, 쇠약감과 횡격막의 부전 등으로 점차적인 마비와 무반사, 호흡부전이 일어난다. 중추신경계 증상으로는 정서불안, 불명확한 언어, 발작, 운동실조, 인격변화, 사망 등이 올 수 있다<sup>11-13)</sup>. 이러한 증상들의 정도는 환자의 신체조건, 음독한 농약의 종류, 음독 량, 음독경로, 음독 후 병원 도착까지 걸린 시간 등에 따라 다양하게 나타나게 된다<sup>14)</sup>.

급성유기인계 농약 중독에 의한 중추신경계 독성은 하나의 기전으로 명확히 설명되지 않고 여러 가지 기전에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 첫 24~48시간 이내에 관찰되는 가역적인 초기 혼수는 다양한 요소에 의해 발생하며 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계 등 다양한 요소의 복합적인 영향으로 발생하게 된다<sup>2,15)</sup>. 유기인계 농약의 작용기전과 중독에 의한 이차적인 중추신경계의 손상 과정에 따라 중추신경계 독성은 1. 유기인계 독성기(수분 내), 2. 콜린성 흥분독성기(수분에서 수시간), 3. 이차적 신경 손상기(수 시간에서 수개월), 4. 만성적 증상 발생기(수개월에서 수년)의 네가지 단계로 나눌 수 있다. 아직 명확하게 정립된 기전은 없으나 아세틸콜린 축적에 의한 신경독성, 뇌부종, 염증반응, 과도한 칼슘유입, 세포자멸사 프로그램 등이 그 기전으로 논의되고 있으며, 싸이토키인 조절제, 항산화물질, NMDAR 길항제 등이 새로운 치료법이 세포자멸사와 이차적인 신경손상을 늦출 수 있는

새로운 치료법으로 연구되고 있다<sup>15-17)</sup>.

본 증례에서는 아세틸콜린에스테라제 농도가 상승했음에도 지속적인 의식저하를 보였는데, 이는 의식저하가 다른 콜린성 증상과 달리 비가역적인 중추신경계 손상에 의한 것임을 보여준다. 중추신경계 손상을 유발시킬 수 있는 요소로 환자의 나이, 음독 3시간 후 응급의료센터에 내원하여 치료를 시작한 점, 그리고 치료 과정 중에 발생한 고나트륨혈증에 의한 손상을 의심할 수는 있지만 그 명확한 기전은 알 수 없었다. 이에 보다 많은 증례를 통한 환자의 나이, 신체조건, 농약의 종류, 음독 량, 음독경로, 음독 후 병원 도착까지 걸린 시간 등의 변수에 의한 중추신경계 독성 발현의 차이가 있는지에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 명확한 발생 기전 연구와 기전의 이해에 따른 중추신경독성의 발생 방지 및 치료에 관한 전략 수립이 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- Hwang JH, Yang DH, Hong SY. Clinical Observation of Anticholinesterase-inhibitor Insecticides Poisoning. Korean J Med 1998;55:149-57.
- Peter JV, Prabhakar AT, Pichamuthu K. Delayed-onset encephalopathy and coma in acute organophosphate poisoning in human. Neurotoxicology 2008;29:335-42.
- Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. Int J Epidemiol 2003;32:902-9
- Chaudhry R, Lall SB, Mishra B, Dhawan B: A foodborne outbreak of organophosphate poisoning. BMJ 1998;317: 268-9.
- Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. QJM 2000;93:715-31.
- Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. BMJ 2004;328:42-4.
- van der Hoek W, Konradsen F, Athukorala K, Wanigadewa T. Pesticide poisoning: a major health problem in Sri Lanka. Soc Sci Med 1998;46:495-504.
- Bruyndonckx RB, Meulemans AI, Sabbe MB, Kumar AA, Deloos HH. Fatal intentional poisoning cases admitted to the University Hospitals of Leuven, Belgium from 1993 to 1996. Eur J Emerg Med 2002;9:238-43.
- Available at: <http://injury.cdc.gov.kr/>. Accessed May 5, 2009.
- Jeong MH, Kim JH, Park KH, Lee HD, You AS, Kim BS, et al. Examination of pesticide poisoning deaths statistics in Korea and precautionary measures against pesticide poisoning. The Korean Journal of Pesticide Science 2008;12: 134-40.
- Goldberg LH, Shupp D, Weitz HH, Zeccardi JA. Injection

- of household spray insecticide. *Ann Emerg Med.* 1982; 11:626-9.
12. Marrs TC. Organophosphate poisoning. *Pharmacol Ther.* 1993;58:51-66.
  13. Rousseaux CG, Dua AK. Pharmacology of HI-6, an H-series oxime. *Can J physiol Pharmacol.* 1989;67:1183-9.
  14. Available at: <http://www.thelancet.com> *Lancet* 2008;371: 597-607.
  15. Lin TJ, Jiang DD, Chan HM, Hung DZ, Li HP. Prognostic factor of organophosphate poisoning between death and survival groups. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23:176-82.
  16. Bird SB, Gaspari RJ, Dickson EW. Early death due to severe organophosphate poisoning is centrally mediated process. *Acad Emerg Med* 2003;10:295-8.
  17. Yun Chen. *Neurotoxicology* 2012;33:391-400.