

증례

에틸렌 글리콜 중독 2례

인하대학교 의과대학 응급의학교실

김재진 · 윤성현 · 정현민 · 김지혜 · 한승백 · 김준식 · 백진휘

Two Cases of Ethylene Glycol Poisoning

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

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

Ethylene glycol poisoning is treated mainly by alcohol dehydrogenase inhibition therapy and hemodialysis. Early recognition and initiation of treatment is important because toxic metabolites increase over time by hepatic metabolism; however, there is no confirmative diagnostic tool in our clinical setting. Therefore, diagnosis is dependent on history, high anion gap acidosis, high osmolal gap, etc.. Diagnosis and treatment are delayed in cases where history taking is not possible, such as a mental changed patient.

Authors report on two cases of ethylene glycol poisoning by contrasting clinical outcomes, demonstrating the importance of early diagnosis and treatment for achievement of a good outcome.

Key Words: Ethylene Glycol, Metabolic acidosis, Anion gap, Osmolar concentration, Diagnosis

서론

에틸렌 글리콜은 1859년 Chales-Adolphe Wurtz에 의해 합성된 이후 부동액으로 널리 쓰이고 있으며 무색, 무취, 달콤한 맛을 가지고 있어 어린아이의 음독사고를 막기 위해 쓴맛을 내는 첨가제를 넣어 유통되고 있다^{1,2)}. 섭취된 에틸렌 글리콜은 알코올탈수소효소에 의해 glycoaldehyde로 변환되고 glycoaldehyde는 알데히드탈수소효소에 의해 글리콜산(glycolic acid)로 대사되어 대사성산증을 유발한다. 글리콜산은 glyoxylic acid를 거쳐 옥살산(oxalic acid)으로 대사되며 옥살산은 칼슘과 결합하여 칼

슘옥살산염(calcium oxalate)이 되며 칼슘옥살산염은 중추신경장애와 신기능의 장애 등을 유발한다(Fig. 1). 이런 대사과정을 경쟁적으로 억제하기 위하여 fomepizole이나 알코올을 주 치료제로 활용하며 피리독신, 티아민 등을 보조적으로 사용한다^{3,4)}. 에틸렌 글리콜은 1~4시간 내에 빠르게 신체로 흡수되기 때문에 음독 후 수 시간 내에 치료가 시작되는 것이 효과적이므로 빠른 진단은 매우 중요하다. 혈중 에틸렌 글리콜 측정이 어려운 경우 높은 음이온차이 대사성 산증(high anion gap metabolic acidosis), 높은 오스몰차이(high osmolal gap), 젖산차이(lactate gap), 소변분석검사에서 칼슘옥살산염결정의 확인 등이 진단에 도움을 주나 절대적인 기준이 없어 의식장애 등으로 문진이 어려운 경우 진단 및 치료가 늦어질 수 있다^{3,4)}. 이에 저자들은 진단 및 치료의 시작시간이 결과에 미치는 영향을 대조적으로 보여주는 에틸렌 글리콜 중독 2례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

투고일: 2013년 5월 23일

게재승인일: 2013년 6월 7일

책임저자: 백진휘

인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206

인하대학교 의과대학 응급의학교실

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

E-mail: riven2ne@naver.com

* 이 논문은 인하대학교에서 연구비를 지원받았습니다.

요 례

1. 증례 1

39세 남자환자가 노상에 쓰러져있는 채로 발견되어 응급센터에 내원하였다. 의식은 혼미하며 글래스고 혼수등급 6점이었고 대광반사는 정상이었다. 활력징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박수 108회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36.0°C이었다. 뇌전산화단층촬영에서 뇌출혈이나 부종 소견 없었으며 동맥혈가스분석검사에서 pH 6.92, pCO₂ 7.7 mmHg, pO₂ 186.0 mmHg, HCO₃ 1.5 mmol/L, O₂ saturation 97.7%로 심한 대사성 산증 보였다. 혈액검사상 백혈구 23410/μl, 중성구 75.4%, 혈색소 16.5 g/dl, 혈소판 272,000/μl이었으며, 생화학검사에서 알코올수치 10 mg/dl 이하, 케톤체 음성, 혈당 65 mg/dl, 아스파르트이트아미노전달효소 45 IU/L, 알라닌아미노전달효소 81 IU/L, 아밀라제 89 IU/L, 리파아제 15 U/L, C반응단백질 0.08 mg/dl, 크레아틴키나아제 308 IU/L, 혈액요소질소 17.1 mg/dl, 크레아티닌 1.54 mg/dl이었다. 젖산이 30.00 mmol/L이상으로 높게 측정되었으며 칼슘은 10.0 mg/dl로 정상이었고, 소변검사에서 칼슘옥살산염결정은 관찰되지 않았다. 혈중 오스몰은 386 mOsm/kg, 전해질 검사는 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 4.9 mEq/L, 염소 107 mEq/L로 음이온차이 34.5의 높은 음이온차가 대사성 산증 보였고 오스몰차이는 90이었다.

환자에게 즉시 기관 삽관 및 인공호흡기 적용하였으며 다량의 수액치료 및 중탄산나트륨을 투여하였다. 내원 1시간 후 도착한 환자의 보호자가 환자의 차에서 떨어져 있는 아세트 빈병을 발견하여 이를 음독한 것 같다고 하였고, 보

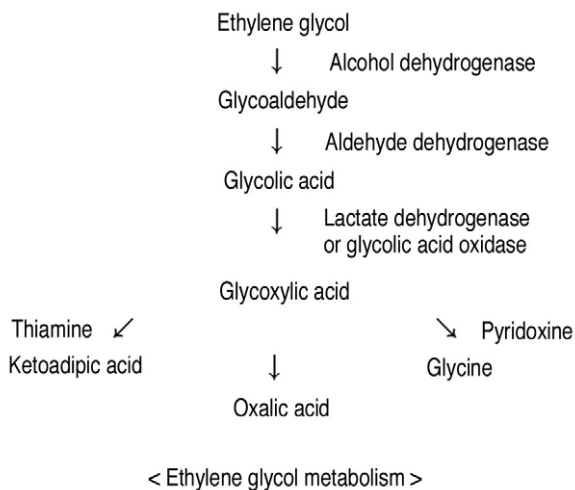


Fig. 1. Ethylene glycol metabolism pathway initiated by alcohol dehydrogenase.

조적 치료 지속하였으나 동맥혈가스검사에서 지속적인 대사성 산증이 보이며 소변양이 감소하여 내원 20시간에 경구 알코올 투여 및 혈액투석을 시작하였다. 20%의 경구 알코올 250 ml를 비위관을 사용하여 주입한 후 시간당 40 ml로 지속 주입 시작하였으며 투석하는 동안에는 시간당 100 ml로 증량하였다. 혈중 에탄올 수치를 확인하여 투여량을 조정하였고 보조적으로 티아민을 투여하였다. 4병일에 오스몰차이로 계산한 에틸렌 글리콜수치가 20 mg/dl이하로 치료목표에 달하여 알코올탈수소효소 억제요법을 중단하였다. 혈중 크레아티닌은 6병일 5.88 mg/dl까지 상승하였고 혈액투석을 13병일까지 시행하였으며 29병일에 측정된 혈중 크레아티닌은 1.14 mg/dl였다. 5병일 단순흉부방사선사진 상 폐울혈 및 폐렴소견 보이기 시작하여 11병일 시행한 흉부방사선사진 상 심장 뒤 공간 및 전폐야의 침윤 증가하며 흡기산소분율 1.0에서 시행한 동맥혈가스분석검사서 pH 7.36, pCO₂ 45.0 mmHg, PO₂ 46.0 mmHg, HCO₃ 25.4 mmol/L, O₂ saturation 80.0%였다(Fig. 2). 이후 호전되어 15병일 기관내 튜브 제거하였고 환자의 진술로 에틸렌 글리콜이 50% 첨가된 부동액을 300 ml 음독한 것이 확인되었다. 33병일 특이 합병증 없이 퇴원하였다.

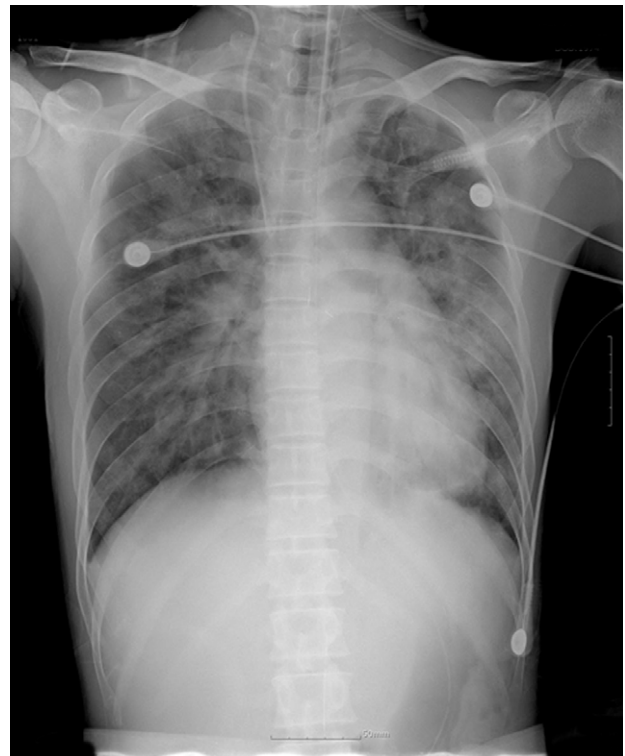


Fig. 2. Chest X-ray show pulmonary edema in both lung field and pneumonic infiltration in left retrocardiac space.

2. 증례 2

6년 전부터 조울증으로 약물치료중인 37세 여자환자가 자살목적으로 내원 5시간 전 에틸렌 글리콜 50% 첨가된 부동액 250 ml를 마신 후 발생한 복통을 주소로 내원하였다. 의식 상태는 명료했으며 활력징후는 혈압 122/74 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C였고 신체검진 상 복부에 압통이나 반발통은 없었다.

동맥혈가스분석검사서 pH 7.28, pCO₂ 17.5 mmHg, pO₂ 129.0 mmHg, HCO₃ 8 mmol/L, O₂ saturation 98%로 대사성 산증 소견을 보였다. 혈액검사 백혈구 7,380/μl, 중성구 72.3%, 혈소판 249,000/μl, 혈색소 13.4 g/dl 측정되었다. 생화학검사서 혈중 알코올수치 10 mg/dl 이하, 혈중 오스몰 370 mOsm/kg, 혈당 80 mg/dl, 혈액요소질소 6.1 mg/dl, 크레아티닌 0.79 mg/dl, 아스파르테이트아미노전달효소 17 IU/L, 알라니아아미노전달효소 10 IU/L, 아밀라제 54 IU/L, 리파아제 7 U/L, 크레아티닌키나아제 48 IU/L이며, 칼슘은 9.6 mg/dl로 정상이었고, 소변검사서 칼슘옥살산염결정은 관찰되지 않았다. 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.4 mEq/L, 염소 105 mEq/L 측정되어 음이온차이 22의 높은 음이온 차이 대사성 산증 및 89.38의 높은 오스몰차이를 보였다. 10% 정주용 알코올을 초기용량 8 mL/kg로 30분 동안 정주한 후 유지 용량 시간당 1 mL/kg로 지속 투여하였다. 유지 용량 목표를 혈중 알코올 수치 100 mg/dl 이상으로 하여 2시간마다 혈중 알코올 농도를 모니터링하며 용량 조절하였다. 알코올 치료를 시작하는 한편 피리독신과 티아민을 정주하였고, 대사성 산증의 교정위해 중탄산염나트륨을 투여하였다. 2병일에 정주용 알코올이 소진되어 20% 경구 알코올을 투여하였고, 3병일에 오스몰차이로 계산한 에틸렌 글리콜농도가 20 mg/dl이하로 치료목표에 도달하여 알코올탈수소효소 억제요법을 중단하였다. 환자는 다른 합병증 없이 경과관찰 후 4병일 퇴원하였다.

고 찰

에틸렌 글리콜은 음독 후 1~4시간 이내에 체내에 흡수되며 간의 대사과정을 거친다. 이는 약동학적으로 영차역학을 가지며 독성 대사산물의 축적과 대사성 산증을 유발한다^{3,4}. 에틸렌 글리콜 자체의 독성과 독성 대사산물의 축적, 특히 칼슘 옥살산염의 축적에 따른 임상증상은 세 개의 병기를 거친다. 음독 후 30분에서 12시간까지의 제 1병기에서는 명정상태, 운동실조, 경련, 혼수, 사망 등의 중추신경계 증상 및 오심, 구토 등의 위장관계 증상을 보이고

음독 후 12시간에서 24시간까지의 제 2병기에서는 독성대사산물의 축적으로 인한 빈맥, 고혈압, 빈호흡, 폐울혈 등의 심폐증상을 24시간에서 72시간의 제 3병기에는 신부전이 나타나며 대사성 산증은 전 병기에서 관찰된다⁵.

진단은 문진에서 음독사실을 확인하는 것이 중요하여 의식이 명료하지 않은 경우 진단에 어려움이 있을 수 있다. 확실한 진단적 방법은 혈중 에틸렌 글리콜 농도를 측정하는 것이나 대개의 병원에서 검사가 가능하지 않아 임상적 사용에 한계가 있다⁶. 이에 독성 알코올 중독의 특징적인 높은 음이온차이 대사성 산증이 진단에 매우 중요한 단서가 된다. 음독 직후에는 높은 오스몰차이는 두드러지고 음이온차이는 정상일 수 있으며 대사가 진행됨에 따라 오스몰차이는 감소하고 높은 음이온차이 대사성 산증은 증가하게 되어 높은 음이온차이가 없다 하더라도 독성 알코올 중독을 배제할 수 없다^{7,8}. 10~20 mOsm/kg 정도의 오스몰차이는 젖산산증, 알코올성 케톤산증 등에서도 나타날 수 있는 수치이나 오스몰차이가 50 mOsm/kg 이상일 경우 독성 알코올 중독 외에 다른 원인을 설명하기 힘들다⁹. 민감도 및 특이도는 낮으나 오스몰차이에 에틸렌 글리콜의 변환계수 6.2를 곱하면 체내 에틸렌 글리콜 농도를 추정할 수 있으며 혈중 에틸렌 글리콜 농도를 측정할 수 없는 경우 치료에 유용하게 사용될 수 있다¹⁰. 본 증례에서도 이를 이용하여 에틸렌 글리콜농도가 20 mg/dl 이하 까지 알코올탈수소효소억제요법을 지속하였다. 또한, 생화학적 검사에서 젖산염 수치가 증가 할 수 있는데 이는 젖산염 산화효소를 사용하는 기계에서 젖산염이 피루브산염과 과산화물로 분해되는 반응이 글리콜산염에서도 비슷하게 나타나 생기는 위양성 결과이다. 젖산염 탈수소효소를 이용하는 기계에서는 이런 위양성 결과가 나타나지 않아 두 개의 검사결과가 다른 결과를 나타내는 것을 젖산차이(lactate gap)이라 부르며 이는 글리콜산염의 존재를 강력히 시사한다. ABL625, ABL700, Beckman LX20, Chiron865, Bayer860, Hitachi911 등의 기계에서는 위양성이 나타나며 Vitros950, Vitros250의 기계에서는 위양성이 나타나지 않는다¹¹⁻¹³. 증례 1에서 보인 젖산의 상승은 ABL800(Radiometer, Denmark)으로 검사한 결과로 위양성일 가능성이 높다. 60% 정도에서 소변검사상 칼슘옥살산염결정을 볼 수 있고, 부동액에 따라 누출을 쉽게 알 수 있게 형광물질을 첨가한 경우가 있어 우드등검사가 진단에 도움을 줄 수 있다¹⁴⁻¹⁶. 증례 1과 증례 2 모두 소변검사서 칼슘 옥살산결정은 검출되지 않았다.

Catachem assay는 인체대상에서 프로필렌 글리콜, 1, 3-butanediol, 2, 3-butanediol, 1-octanol, 1, 3-propanediol에 위양성을 보여 동물용으로만 사용되고 있

는데 Modified Catachem assay는 기존의 흡광을 증가를 확인하는 검사를 시간에 따른 흡광율의 증가 경향을 분석하여 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜을 구분 할 수 있어 임상에서의 사용이 기대되나 현재는 검사 시간이 10시간 정도로 길다는 단점이 있다^{17,18)}.

독성알코올 중독의 치료는 항상 기도, 호흡, 혈액순환에 대한 즉각적인 소생술이 우선적으로 고려되어야 하며 알코올 유도성 혈관확장과 구토로 인한 탈수로 인해 저혈압이 종종 발생하여 수액치료가 중요하다. 위세척은 다량을 섭취하였거나, 기관삽관이 되어있는 경우에만 시행하며 빠른 흡수 때문에 대부분 적응이 되지 않고 에틸렌 글리콜은 활성탄에 흡수되지 않는다¹⁹⁾. 에틸렌 글리콜은 정상 신기능에서 11시간에서 18시간의 반감기로 배출된다^{20,21)}. 초기 소생술 후 가장 중요한 치료는 알코올탈수소효소 억제요법으로 알코올탈수소효소의 경쟁적 길항제인 알코올이나 fomepizole을 이용한다. 정주용 알코올은 10% 용액을 사용하여 혈중 알코올 농도가 100 mg/dl가 될 때까지 적정하는데 드물긴 하나 저혈압, 호흡부전, 저혈당, 고나트륨혈증 등이 발생할 수 있어 주의가 필요하며 경구용 알코올도 사용 가능하다²²⁾. Fomepizole은 12시간마다 일시 정주할 수 있고 혈중농도의 모니터링이 필요 없으며 명정상 태를 유발하지 않는 등 부작용이 거의 없어 중환자실 치료가 필요 없다는 장점을 가지고 있으나 가격이 매우 비싸서 현재 우리나라에서는 알코올을 쓸 수 없는 소아의 경우에만 응급 해독제 거점병원에 문의하여 공급받을 수 있다²³⁾. 치료가 시작되면 일반적으로 혈중 에틸렌 글리콜농도가 20 mg/dl 이하가 될 때까지 치료한다.

혈액 투석은 에틸렌 글리콜 중독에 의해 증상발현이 된 환자에서 에틸렌 글리콜 및 대사산물의 제거와 산염기장애의 교정을 위해 사용하는데 알코올탈수소효소 억제요법 시작 후 신기능이 정상이며, 수 일간 증상이 없을 경우는 일반적으로 추천되지는 않는다²⁴⁾. 투석을 하는 동안에는 투석으로 제거되는 만큼의 알코올과 fomepizole을 증량하여 치료하여야 한다²⁴⁾. 증례 1의 경우 경구 에탄올을 시간당 40 ml에서 투석을 하는 동안 시간당 100 ml로 증량하여 사용하였다.

Glyoxylic acid가 티아민에 의해 ketoacid로 대사되고, 피리독신에 의해 글리신으로 대사된다. 이는 독성에 탄올의 대사산물에 비해 상대적으로 적은 독성을 보이고 부작용 발생가능성도 낮아 티아민과 피리독신을 보조적 치료로 많이 사용하나 효과는 임상적으로 규명되지 않았다^{25,26)}.

증례 1의 환자는 독성 알코올 중독을 의심할 수 있는 높은 음이온차이 대사성 산증과 높은 오스몰차이를 보였으나 문진의 어려움으로 알코올탈수소효소 억제요법 시작

이 지연되었고 환자는 신부전 및 급성호흡부전이 발생하여 33일 후에 퇴원할 수 있었다. 반면, 증례 2의 환자는 빠르게 알코올 탈수소효소 억제요법이 시행되었고 특별한 합병증도 발생하지 않고 4일간의 입원치료가 시간이 소요되었다. 이 두 환자의 상이한 임상 양상의 차이가 단지 치료의 시작시기 때문만은 아니겠으나 문진으로 정확한 진단이 어렵더라도 독성 알코올 중독을 의심할 만한 검사 상 소견을 보인다면 독성 알코올 중독의 위험도를 고려할 때 알코올탈수소효소 억제요법의 시작이 지연되어서는 안 될 것이다.

Morgan²⁷⁾ 등의 연구에 따르면 2004년 조지아 주의 Lynn Turner의 부동액을 사용한 살인사건이 대중매체에 대대적으로 보도된 후 2000년 12건 이던 부동액 음독자살이 2004년 121건으로 10배의 증가를 보였다고 한다. 본 증례 2명의 환자 모두 대중매체를 통해 부동액을 마시면 빠르게 사망할 확률이 높다는 방송을 보고 자살의 도구로 부동액을 선택하였다고 한다. 강한 독성을 가진 물질에 대한 방송이나 보도에서 지나치게 구체적인 묘사 등은 모방으로 이어질 수 있으므로 신중하고 조심스럽게 다루어질 필요가 있다.

참고문헌

1. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Toxicologic emergencies. 9th ed. New York:McGraw-Hill;2011. p.1400-10.
2. White NC, Litovitz T, White MK, Watson WA, Benson BE, Horowitz BZ, et al. The impact of bittering agents on suicidal ingestions of antifreeze. Clin Toxicol Phila 2008; 46:507-14.
3. Clay KL, Murphy RC. On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication. Toxicol Appl Pharmacol 1977;39:39-49.
4. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. Med Toxicol 1986;1:309-34.
5. Rahman SS, Kadakia S, Balsam L, Rubinstein S. Autonomic dysfunction as a delayed sequelae of acute ethylene glycol ingestion: a case report and review of the literature. J Med Toxicol 2012;8:124-9.
6. Standefer J, Blackwell W. Enzymatic method for measuring ethylene glycol with a centrifugal analyzer. Clin Chem 1991;37:1734-6.
7. Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, Froyshov S, Jacobsen D. Anion and Osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients., Intensive Care Med 2004;30:1842-6.
8. Jacobsen D, Bredesen JE, Eide I, Ostborg J. Anion and

- osmolal gap in the diagnosis of methanol and ethylene glycol poisoning. *Acta Med Scand* 1982;212:17-20.
9. Schelling JR, Howard RL, Winter SD, Linas SL. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1990;113:580-2.
 10. Glaser DS. Utility of the serum osmol gap in the diagnosis of methanol or ethylene glycol ingestion. *Ann Emerg Med* 1996;27:343-6.
 11. Meng QH, Adeli K, Zello GA, Porter WH, Krahn J. Elevated lactate in ethylene glycol poisoning: True or false?. *Clin Chim Acta* 2010;411:601-4.
 12. Sandberg Y, Rood PP, Russcher H, Zwaans JJ, Weige JD, van Daele PL. Falsely elevated lactate in severe ethylene glycol intoxication. *Neth J Med* 2010;68:320-3.
 13. Marwick J, Elledge RO, Burtenshaw A. Ethylene glycol poisoning and the lactate gap. *Anaesthesia* 2012;67:299.
 14. Gaines L, Waibel KH. Calcium oxalate crystalluria. *Emerg Med J* 2007;24:310.
 15. Morfin J, Chin A. Images in clinical medicine. Urinary calcium oxalate crystals in ethylene glycol intoxication. *N Engl J Med* 2005;353:21.
 16. Winter ML, Ellis MD, Snodgrass WR. Urine fluorescence using a Wood's lamp to detect the antifreeze additive sodium fluorescein: a qualitative adjunctive test in suspected ethylene glycol ingestions. *Ann Emerg Med* 1990;19:663-7.
 17. Hess R., Bartels MJ, Pottenger LH. Ethylene glycol: an estimate of tolerable levels of exposure based on a review of animal and human data. *Arch Toxicol* 2004;78:671-80.
 18. Jialal I, Devaraj S. Laboratory diagnosis of ethylene glycol poisoning: the cup is half full?. *Am J Clin Pathol* 2011; 136:165-6.
 19. Elwell RJ, Darouian P, Bailie GR, Eisele G, McGoldrick MD. Delayed absorption and postdialysis rebound in a case of acute methanol poisoning. *Am J Emerg Med* 2004; 22:126-7.
 20. Boyer EW, Mejia M, Woolf A, Shannon M. Severe ethylene glycol ingestion treated without hemodialysis. *Pediatrics* 2001;107:172-3.
 21. Cheng JT, Beysolow TD, Kaul B, Weisman R, Feinfeld DA. Clearance of ethylene glycol by kidney and hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987;25:95-108.
 22. Roy M, Bailey B, Chalut D, Senecal PE, Gaudreault P. What are the adverse effects of ethanol used as an antidote in the treatment of suspected methanol poisoning in children?. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:155-61.
 23. Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med* 1999;340:832-8.
 24. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:537-60.
 25. Nath R, Thind SK, Murthy MS, Farooqui S, Gupta R, Koul HK. Role of pyridoxine in oxalate metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 1990;585:274-84.
 26. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986;1:309-34.
 27. Morgan BW, Geller RJ, Kazzi ZN. Intentional ethylene glycol poisoning increase after media coverage of antifreeze murders. *West J Emerg Med* 2011;12:296-9.