대한임상독성학회지 2015:13(1):43~45
Volume 13, Number 1, June, 2015

Journal of The Korean Society
of Clinical Toxicology

증 례

설폭사플로르 살충제 중독 이후 발생한 저독성 보고 1례

한양대학교 의과대학 응급의학교실

오재훈 · 강형구 · 임태호 · 이상현 · 안치원

A Case Report of a First Sulfoximine Class of Insecticide, Sulfoxaflor Poisoning

Jaehoon Oh, M.D., Ph.D., Hyunggoo Kang, M.D., Tae Ho Lim, M.D., Ph.D., Sanghyun Lee, M.D., Chiwon Ahn, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Republic of Korea

Sulfoxaflor is the first insecticide belonging to the sulfoximine class and is efficient against sap-feeding insects that are resistant to other insecticides. Sulfoxaflor acts as a neurotoxin to the central nervous system of insects compared with very low toxicity to mammalian. We report on a case of a 67-year-old male who ingested insecticide and received conservative treatment for mild metabolic acidosis and gastrointestinal symptoms.

Key Words: Insecticide, Sulfoxaflor, Sulfoximine

서 론

설폭사플로르(Sulfoxaflor, [N-[methyloxido[1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]ethyl]-λ(4)-sulfanylidene] cyanamide]는 다른 살충제에 잘 반응하지 않는, 식물진액을 먹고 사는 해충(sap-feeding pest)에게 효과적인 설폭시민(Sulfoximine)계의 첫 번째 살충제이다. 이 살충제는 곤충의 중추신경계에 작용하는 신경독으로 포유류에게는 독성이 매우 낮은 살충제이다[1,2]. 기존의 아세틸콜린에스테르 분해효소 억제제(acetylcholine esterase inhibitor)인 유기인계, 카바마이트계와는 다르게 설폭시민계는 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)에 작용하여 신경 경로를 차단해 자극의 전달을 방해한다. nAChR에 결합하여 작용하는 neonicotinoid계 살충제와 결합부위의 유사성으로 인해 상품화 초기에는 4세대 neonicotinoid로 여겨지기도 했지만[3], 현재는 작용기전이 달라 sulfoximine계로 따로 분류되고 있다[2,4]. 이 살충제는 신경 전달 물질인 아세틸콜린의 축적을 유도하고, 마비를 유도하여 살충 효과를 나타낸다. 이러한 작용은 접촉과 위장관을 통한 흡수를 통해 효과가 발생하며, 포유류에 비해서 곤충의 신경 수용체에 더 강하게 결합하여 작용을 한다[4].

저자들은 알코올과 설폭사플로르를 포함한 농약을 음독 후 발생한 위장관 증상으로 응급실에 내원하여 경증의 대사성 산증으로 보존적 치료와 관찰 후 퇴원한 환자의 증례를 문헌 고찰과 함께 국내에 처음으로 보고 한다.

증 례

67세 남자가 내원 5시간 전 자살 목적으로 살충제 스트레이트 1병(100 cc, Sulfoxaflor 7%, 계면활성제 93%, 동방아그로, 대한민국)를 소주 3병과 함께 음독한 후 타 병

책임저자: 오 재 훈
서울특별시 성동구 왕십리로 222
한양대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 02) 2290-8999, Fax: 02) 2290-9280
E-mail: ojjai@hanmail.net

투고일: 2015년 5월 12일 1차 심사일: 2015년 5월 13일
게재 승인일: 2015년 5월 29일

* 본 논문은 연구비 수혜를 받지 않음.

원 들러 특별한 처치를 받지 않은 상태로 내원하였다. 환자는 우울증을 진단 받고 remeron, stilnox를 복용한 과거력이 있으나, 현재는 복용을 하지 않고 있었다. 6년 전 자살 목적으로 유기인계 살충제를 음독한 병력 이외에 내과적인 과거력은 없었다. 증상으로는 오심, 구토, 인후통과 속쓰림 외에 다른 증상은 없었다. 내원 시 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였으며, 내원 시 간이혈당측정기로 혈당은 142 mg/dL로 측정되었다. 의식은 명료하였으며, 동공의 크기는 양쪽 모두 정상이었다. 신체 검진 상 인두부 관찰 시 발적이 동반 것 외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 흉부와 복부 단순 방사선 촬영에서도 특이소견은 보이지 않았으며, 심전도는 정상 동성 리듬 소견이었다. 내원 당시 시행한 응급혈액 검사 상 동맥혈 검사는 pH 7.388, $PaCO_2$ 28.3 mmHg, PaO_2 113 mmHg, HCO_3^- 16.7 mmol/L, Base excess(BE) -6.5 mmol/L, Lactate 5.9 mmol/L, Anion gap 24 mEq/L, SaO_2 95.6%로 대사성 산증과 호흡성 보상에 의한 소견이 관찰되었다. 일반혈액검사상 백혈구 10,600/mm^3, 헤모글로빈 13.1 g/dL, 혈소판 238,000/mm^3으로 보고되었다. 전해질 검사상 Na^+ 142 mEq/L, K^+ 3.7 mEq/L, Cl^- 107 mEq/L, CO_2 12.5 mEq/L 이었으며, 일반화학검사상 Creatinine phosphokinase (CPK) 463 U/L, Serum Osmolality 333 mOsm/kg, Ammonia 81 μg/dl, C-Reactive Protein (CRP) 3.59 mg/dl 이외에는 특이 소견이 없었다. 소변 검사상 정상 소견이었으며, 소변 독성 물질 검사상에서 검출된 약물은 없었다. 하트만 용액을 시간 당 200 ml 속도로 7시간 동안 투여한 후 검사한 동맥혈 분석 검사상 pH 7.368, $PaCO_2$ 34.5 mmHg, PaO_2 86.2 mmHg, HCO_3^- 19.4 mmol/L, BE -4.7 mmol/L, Lactate 3.5 mmol/L, Anion gap 16 mEq/L, SaO_2 94.6% 로 호전되는 양상을 보였다. 오심과 구토 증상은 metoclopromide HCl 5 mg을 정맥 투여 후 호전되지 않았으나, ondansetron 4 mg 정맥 주사 후 호전되는 양상을 보였다. 24시간 동안 보존적 치료 후 증상이 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

새로운 농약 제품의 개발과 판매에는 반드시 인체와 환경에 안전한지에 대한 명확한 평가와 보고가 이루어져야 한다. 이러한 평가 요소에 경구 투여와 흡입을 통한 급성 독성, 피부/안과적 자극, 피부의 민감화(sensitization), 신경 독성, 유전자 독성 및 전신독성에서부터 발암물질 가능성도 포함되어야 한다. 아직까지 설폭사플로르의 인체에 대한 독성에 대한 문헌 보고는 없었다. 실험 연구에서는 고용량 설폭사플로르의 경구 섭취가 생식 발달 계통의 독성으로 쥐에서는 기형과 사망을 유발하였으나, 토끼에서는 보고되지 않았다[5]. 또한, 쥐에서 750 ppm과 1,250 ppm을 반복적으로 경구 노출한 18개월 후에 간세포암이 발생하였으며, 생쥐에서는 500 ppm의 반복적 경구 투여로 2년 후 간샘종(hepatocellular adenoma)의 증식을 보이는 간독성을 보였으나, 라이디히세포종양 (Leydig cell tumor) 관련 쥐 실험에서는 발생 빈도에 영향을 주지 않았다[6,7]. 이러한 간 종양 발생기전은 쥐의 CAR 핵 수용체 활성화를 통해 매개되지만 사람과 쥐는 CAR 매개 작용기전이 다르기 때문에 잠재적인 간암의 유발 물질은 아닌 것으로 보고되었다[6]. 설폭사플로르의 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 대한 발생학적 독성을 알아보기 위한 쥐 실험 연구에서는 400 ppm이상의 설폭사플로르를 반복적으로 먹이에 섞어 섭취시킨 경우 지속적인 근육의 수축 및 새끼의 사망을 유발하는 것으로 나타났으나, 쥐의 근육 nAChR의 작용과 사람의 태아, 성인 근육 nAChR과는 구조적인 차이가 있어 사람에게는 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다[8].

급성 경구 중독시의 독성을 알아보기 위한 실험은 쥐를 대상으로 이루어졌는데, LD50는 수컷에서 750~1,405 mg/kg, 암컷에서 1,000 mg/kg로 보고되었다[9]. 560~630 mg/kg로 시작해서 용량 증가에 따라 나타나는 증상으로는 자극에 대한 반응의 증가, 접촉반응의 감소, 눈물, 타액분비 증가, 보행 장애가 발생하였다. 신경학적 증상으로는 진전, 발작, 부분적인 안검하수, 배변 감소, 호흡량 증가, 발기 등의 소견을 나타내었다.

환자가 농약을 음독 후 호소한 증상은 인후통과 속쓰림, 오심 및 구토였으며, 의미있는 검사 결과는 경도의 대산성 산증 뿐이었다. 이러한 증상 및 결과는 설폭사플로르 자체의 독성을 고려할 수도 있으나, 판매되고 있는 제품들이 포함하고 있는 93% 정도의 계면활성제와 같이 음독한 알코올에 의한 자극 및 영향으로도 충분히 발생할 수 있다.

설폭사플로르 제품은 액상 수화제로 감, 감귤, 고추 등의 작물에 생기는 병해충의 살충제이다. 국내에는 2013년에 판매가 시작되었으며, 트랜스 폼(동부팜한농, 대한민국), 스트레이트(동방아그로, 대한민국)들이 100 g과 250 g 용량 제품으로 전국적으로 널리 사용되고 있다. 설폭사플로르는 현재까지 인체에 유해한 독성이 보고된 바가 없으며, 저자들이 경험한 증례에서도 위장관계 저독성 증상과 경도의 대사성 산증이 외에 뚜렷한 소견은 관찰되지 않았다. 향후 다양한 설폭사플로르 농약의 음독 증례 보고를 통하여 인체에서 설폭사플로르 중독연구가 더 필요할 것이다.

참고문헌

1. Zhu Y, Loso MR, Watson GB, Sparks TC, Rogers RB, Huang JX, et al. Discovery and Characterization of Sulfoxaflor, a Novel Insecticide Targeting Sap-Feeding Pests. J Agric Food Chem 2011;59:2950-7.
2. Sparks TC, Watson GB, Loso MR, Geng C, Babcock JM, Thomas JD. Sulfoxaflor and the sulfoximine insecticides: chemistry, mode of action and basis for efficacy on resistant insects. Pestic Biochem Physiol 2013;107:1-7.
3. Cutler P, Slater R, Edmunds AJ, Maienfisch P, Hall RG, Earley FG et al. Investigating the mode of action of sulfoxaflor: a fourth-generation neonicotinoid. Pest Manag Sci 2013;69:607-19.
4. Watson GB, Loso MR, Babcock JM, Hasler JM, Letherer TJ, Young CD et al. Novel nicotinic action of the sulfoximine insecticide sulfoxaflor. Insect Biochem Mol Biol 2011;41:432-9.
5. Rasoulpour RJ, Ellis-Hutchings RG, Terry C, Millar NS, Zablotny CL, Gibb A et al. A novel mode-of-action mediated by the fetal muscle nicotinic acetylcholine receptor resulting in developmental toxicity in rats. Toxicol Sci 2012;127:522-34.
6. LeBaron MJ, Gollapudi BB, Terry C, Billington R, Rasoulpour RJ. Human relevance framework for rodent liver tumors induced by the insecticide sulfoxaflor. Crit Rev Toxicol 2014;44 Suppl 2:15-24.
7. Rasoulpour RJ, Terry C, LeBaron MJ, Stebbins K, Ellis-Hutchings RG, Billington R. Mode-of-action and human relevance framework analysis for rat Leydig cell tumors associated with sulfoxaflor. Crit Rev Toxicol 2014; 44 Suppl 2:25-44.
8. Ellis-Hutchings RG, Rasoulpour RJ, Terry C, Carney EW, Billington R. Human relevance framework evaluation of a novel rat developmental toxicity mode of action induced by sulfoxaflor. Crit Rev Toxicol 2014; 44 Suppl 2:45-62.
9. State of California. Sacramento: California department of pesticide regulation; Nov 10. 2014. Available from: http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/toxsums/pdfs/6109.pdf