대한임상독성학회지 2004:2(2):72~76
Volume 2, Number 2, December, 2004

Journal of The Korean Society
of Clinical Toxicology

원 저

혈청 콜린에스테라제 활성도를 이용하여 유기인계 농약 음독 환자의 중증도를 예측할 수 있는가?

이화여자대학교 의과대학 응급의학교실

이상진 · 정진희 · 정구영

Is it Meaningful to Use the Serum Cholinesterase Level as a Predictive Value in Acute Organophosphate Poisoning?

Sang Jin Lee, M.D., Jin Hee Jung, M.D., Koo Young Jung, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Purpose: Dealing patients with organophosphate poisoning, cholinesterase level has been used as a diagnostic and prognostic value. But there are some controversies that the cholinesterase level is significantly related to the severity or prognosis of acute organophosphate poisoning. We evaluated the correlation between initial serum level of cholinesterase and APACHE II score as an index for severity, and we assessed cholinesterase levels for predicting value of weaning from mechanical ventilation.

Method: From August 1996 to March 2003, 23 patients with organophosphate poisoning who needed ventilatory care were enrolled. Retrospective review was done for the serum level of cholinesterase, APACHE II score, and the duration of ventilatory care. The percentage of measured serum cholinesterase to median normal value was used to standardize cholinesterase levels from different laboratories.

Result: There were tendencies that the lower initial serum of cholinesterase, the higher the APACHE II score (r=-0.297) and the longer the duration of mechanical ventilation (r=-0.204), but they were not significant (p=0.264 and p=0.351 respectively). In 9 patients whose serum cholinesterase level were checked at the time of weaning, mean of measured cholinesterase level was 10.3±7.60% of normal value.

Conclusion: There was no significant relationship between initial level of serum cholinesterase and severity or duration of mechanical ventilation. General health status of patient, amount of ingestion, toxicity of agent should be considered as important factors for severity of poisoning. And the decision of weaning should be based not solely on the cholinesterase level but on the consideration of general and respiratory state of individual patients.

Key Words: Organophosphate poisoning, Serum cholinesterase level, Prognostic factor

서 론

유기인계 농약은 콜린에스테라제를 억제하는 살충제로서, 인간에서도 같은 기전으로 독성을 일으킨다. 유기인계는 그 중독 환자에서 아세틸콜린에스테라제를 인산화하여 불활성화시킴으로써 무스카린성 수용체, 니코틴성 수용체 및 중추신경계에서 아세틸콜린이 과도하게 축적되

책임저자: 정 구 영
서울특별시 종로구 종로6가 70번지
이화여자대학교 동대문병원 응급의학과
Tel: 02) 760-5452, Fax: 02) 760-5529
E-mail: kyjung@ewha.ac.kr

게 하여 중독 증상을 일으키게 한다[1,2]. 중상으로는 설사, 배뇨, 축동, 눈물흘림, 침분비, 근육부분수축 등이 있을 수 있으며, 발작과 의식 변화를 초래할 수도 있다. 특히 근육을 마비시킬 수 있으므로, 의식변화가 온 상태에서 기관지 분비물의 증가가 생기고 호흡근의 마비가 오는 경우 심한 호흡부전에 의하여 사망할 가능성이 있으므로, 초기부터 적극적인 치료가 시작되어야 한다.

유기인계 중독의 중증도는 환자의 나이, 기저 질환, 농약의 독성과 음독량 그리고 음독한 시점으로부터 병원에 내원하여 치료가 시작된 시점 사이의 시간차 등에 의해 달라질 수 있다[3]. 유기인계 중독환자와 관련된 이전의 연구들에서 내원 초기에 측정된 혈청 콜린에스테라제 활성도나 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) 점수가 내원시 환자의 중증도나 예후와 연관이 있다는 보고가 있어 왔다[4,5]. 그러나 이러한 연관성에 대해서는 아직 논란이 많으며, 몇몇 연구들에서는 콜린에스테라제 활성도가 중증도의 지침으로 사용되기에는 부적합하다고 보고하기도 하였다[6,7].

본 연구는 유기인계 약물 중독 환자에서 혈청 콜린에스테라제 초기 농도의 정상대비 비율로써 과연 환자의 중증도와 치료 예후를 예측할 수 있을 것인가에 대하여 본원의 임상자료를 통하여 알아보고자 하며, 이를 위하여 초기 혈청 콜린에스테라제 농도의 정상대비 비율과 APACHE II 점수와의 상관관계, 인공호흡기 치료를 받았던 기간과의 관계를 살펴보고자 하였다. 그리고 혈청 콜린에스테라제 농도를 계속 측정한 경우 최소치에 대해서도 살펴보았다. 또한 혈청 콜린에스테라제 활성도가 일정수준 이상이 되었을 때 인공호흡기 이탈의 지표로 사용할 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1996년 8월부터 2003년 3월까지 유기인계를 음독하고 이대목동병원 응급의료센터에 내원한 14세 이상의 환자 111명 중 내원 초기에 혈청 콜린에스테라제 농도를 측정하고 중환자실에 입원하여 인공호흡기 치료를 받은 23명의 환자들을 대상으로 후향적 의무기록조사를 실시하였다.

내원 초기에 혈청 콜린에스테라제 농도 측정을 위한 혈액 채취를 하였으며, 본원에서 검사가 되지 않아 세 곳의 외부 검사실에 수탁 검사를 의뢰하였다. 각 기관마다의 혈청 콜린에스테라제 농도 참고치는 1130-1960U/L(이원), 2000-4000U/L(신촌세브란스 병원 임상병리과). 4250-7400U/L(서울의과학연구소)였다. 이와 같이 각 기관마다 참고치의 차이가 있으므로, 각 기관에 의뢰한 혈청 콜린에스테라제 농도값을 서로 비교하기 위하여 측정된 농도값을 해당하는 각 기관의 참고치 범위의 중간값으로 나누어 "정상대비 비율"로 표시하였다. 환자의 중증도를 반영하는 지표로는 APACHE II 점수를 사용하였으며, 초기 혈청 콜린에스테라제 활성도의 정상대비 비율과 내원시 APACHE II 점수 및 인공호흡기 치료기간과의 상관관계를 분석하였다.

또한 인공호흡기를 이탈한 시점에서의 정상대비 혈청 콜린에스테라제 활성도가 일정한 수준을 갖는지에 대해 분석하였다.

자료는 SAS 10.0을 사용하여 평균분석, 분산분석, 피어슨의 상관분석을 하였으며, 유의수준(p)은 0.05 미만으로 정하였다.

결 과

연구에 포함된 대상인 23명의 환자들의 평균 연령은 64.80±15.70세였으며, 남자 12명(52.17%), 여자 11명(47.83%)이었다. 이들이 음독한 약물은 수프라사이드, 디디브이피, 파라치온 등으로 다양하였으며, 자살 목적으로 음독한 경우가 18명(78.26%), 사고로 음독한 경우가 1명(4.35%), 음독의 이유를 알 수 없었던 경우가 4명(17.39%)이었다.

유기인계 농약 음독으로 인한 환자들의 초기 증상으로는 의식변화, 축동, 구토, 배변, 배뇨, 침분비, 눈물흘림, 땀분비 증가, 빈호흡, 빈맥 등이 있었으며(Table 1), 음독 시간을 추정할 수 있었던 17명의 환자 군에서 음독부터 병원에 내원할 때까지의 시간 차이는 15분부터 24시간까지로 다양하였다.

23명의 환자들 중 22명의 환자들에 대해서는 아트로핀

Table 1. Symptoms of patients

Symptoms	Number (%)
mental change	18 (78.26)
salivation	17 (73.91)
miosis	14 (60.86)
tachypnea	11 (47.83)
lacrimation	9 (39.13)
defecation	8 (34.78)
tachycardia	4 (17.39)
sweating	4 (17.39)
vomiting	3 (13.04)
urination	2 (8.07)

There are one or more symptoms in a patient
The number is counted for each symptoms of patients

과 pralidoxime으로 길항제 치료를 시작하였으며, 내원 초기에 의식저하가 있어 기관삽관 및 인공호흡기 치료를 시작하였으나 분비물 증가가 뚜렷하게 보이지 않았던 1명의 환자에 대해서는 pralidoxime으로만 길항제 치료를 시작하였다.

내원 초기의 정상대비 혈청 콜린에스테라제 활성도와 APACHE II 점수와의 상관관계를 분석해 본 결과, 혈청 콜린에스테라제의 정상대비 활성도가 낮을수록 APACHE II 점수가 높은, 즉 중증도가 높은 경향을 보였으나(r=-0.297), 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.264, Fig. 1).

또한 내원 초기의 정상대비 혈청 콜린에스테라제 활성도가 낮을수록 인공호흡기 치료 기간이 길어지는 경향을 보였지만(r=-0.204), 이 경우에도 통계적으로 유의한 수준은 아니었다(p=0.351, Fig. 2).

분석이 시행된 23명의 환자들 중 22명에 대해서 추가로 제 1병일과 2병일에 혈청 콜린에스테라제를 측정하였으며, 그 중 10명(43.48%)의 환자에서는 내원 초기의 측정값보다 추가로 측정했을 때 그 값이 떨어지는 것이 관찰되었다. 10명 중 4명은 입원후 2일째 최저치를 보였고, 5명은 3일째에, 1명은 6일째에 최저치를 보였다. 추적한 혈청 콜린에스테라제 농도가 감소한 이 환자 군에서 최소 혈청 콜린에스테라제의 정상대비 활성도와 APACHE II 점수를 비교한 결과, 그 상관계수의 차이는 있으나(r=-0.037), 통계적으로 유의한 수준은 아니었다(p=0.100, Fig. 3).

인공호흡기를 이탈한 환자는 총 15명(65.22%)이었으며, 이 때 혈청 콜린에스테라제 활성도를 측정한 환자 9명에서, 정상대비 혈청 콜린에스테라제 활성도의 평균은 10.34±7.60%로 측정되었다. 이 군에서 초기 정상대비 혈청 콜린에스테라제 활성도의 평균은 5.64±8.48%였다.

23명의 대상 환자 중 9명(39.13%)이 사망하였으며, 14명(60.87%)이 생존하였다.

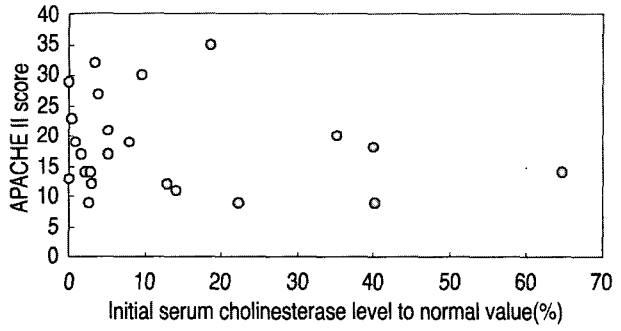

Fig. 1. The relationship between initial serum cholinesterase and APACHE II score.

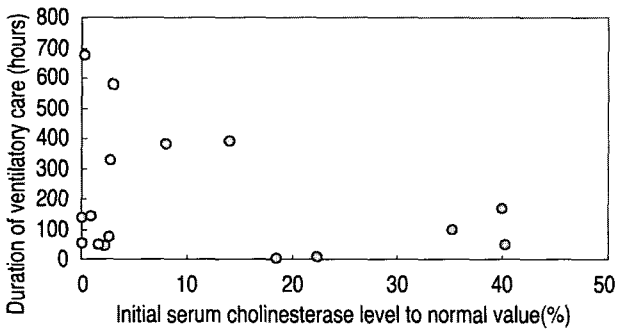

Fig. 2. The relationship between initial serum cholinesterase and duration of ventilator care.

고 찰

유기인계 농약은 살충제로 널리 사용되고 있으며, 화학무기로도 사용되고 있다. 이는 농촌 뿐 아니라 도시에서도 쉽게 구입할 수 있어, 자살 목적이나 사고에 의해서 중독될 가능성이 높다. 유기인계 제제는 chymotrypsin, 아세틸콜린, pseudocholinesterase, carboxylesterase, paraoxonase 등의 carboxylic ester hydrolase의 기능을 억제하며, 중독에 의한 임상적인 영향은 주로 콜린에스테라제 억제에 기인한다[2]. 콜린에스테라제가 아세틸콜린을 불활성화시키면 아세틸콜린이 축적되며 세포막의 탈분극화가 과도하게 일어나 긴장성 수용체 자극과 마비가 오게 된다.

유기인계 제제는 콜린에스테라제 활성화 부위인 아실주머니(acyl pocket)에 부착한다. 인산기가 아세틸콜린의 활성화 부위에 있는 세린(serine) 아미노산과 결합하면 효소 분자의 형상을 변화시켜서 이것을 안정화 시키고 기능을 하지 못하게 한다. 인산화된 콜린에스테라제가 저절로

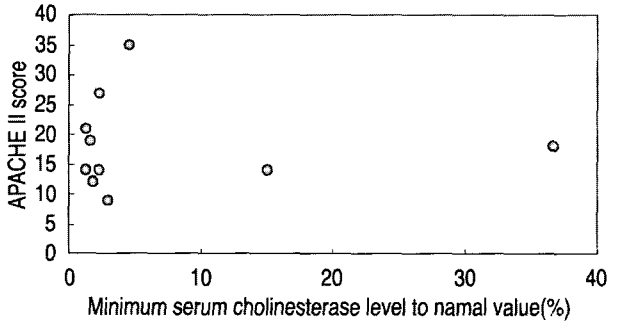

Fig. 3. The relationship between minimum serum cholinesterase and APACHE II score.

재생산되려면 수일에서 수개월이 걸리므로, 생리학적인 관점에서 보면 유기인계는 영구히 이 효소를 불활성화 시킨다고 볼 수 있으며[8], 새로운 효소가 만들어지거나 길항제를 사용하여 인산기를 제거하는 경우에만 그 기능이 정상화될 수 있다. 효소가 다시 만들어지는 데에는 수주일이 걸리므로, 실제적으로 선택할 수 있는 방법은 길항제를 사용하는 것이다.

중독 증상은 무스카린성, 니코틴성, 중추신경계 증상으로 나누어볼 수 있으며, 무스카린성 증상으로는 침분비, 눈물흘림, 배뇨, 배변, 설사 구토 등을 들 수 있고, 니코틴성 증상으로는 산동, 빈맥, 고혈압, 근육수축과 강직, 마비 등이 있다. 중추신경계 증상으로는 불안, 두통, 진전, 혼돈, 언어장애, 섬망, 발작 등을 나타낼 수 있다.

아세틸콜린은 적혈구 표면에서도 발현되며, 적혈구에서의 아세틸콜린의 양은 신경과 근육에서의 콜린에스테라제의 활성도를 반영한다. Pseudocholinesterase는 간에서 만들어지며 혈청, 간, 심장, 췌장, 뇌에서 발견된다. 유기인계에 중독된 후 pseudocholinesterase 활성도가 처음에 떨어지고 적혈구 콜린에스테라제 활성도가 떨어진다[8]. Pseudocholinesterase 활성도는 수일 내에 정상으로 회복되며, 적혈구 콜린에스테라제보다 빨리 회복된다. 그러므로, 유기인계 중독의 지표로 사용되기에는 pseudocholinesterase 활성도는 특이도가 떨어진다고 할 수 있다[2]. 그러나, Sanz 등[9]은 적혈구 콜린에스테라제 활성도나 pseudocholinesterase 모두 유기인제 중독의 진단에 도움을 줄 수 있다고 하였으며, Bobba 등[10]은 급성기에 있어서는 적혈구 콜린에스테라제와 pseudocholinesterase 모두가 중증도를 반영하는 데 사용될 수 있다고 보고하였다. 선천적으로 효소결핍이 있는 경우나 영양결핍, 간실질질환, 만성질환, 철결핍성빈혈 등이 있는 경우에는 pseudocholinesterase가 낮아질 수 있으며, 코카인이나 succinylcholine, 모르핀, 코데인 등의 약제는 그 농도를 변화시킬 수 있고, 신증후군이 있는 환자에서는 높아진다. 또한 건강한 성인에서도 날에 따라 약 20%까지 차이가 날 수 있다[2].

본 연구에서는 혈청 콜린에스테라제(pseudocholinesterase) 활성도를 측정하였는데, 위탁한 기관에서 혈청 콜린에스테라제만 측정 가능하였기 때문이다. 혈청 콜린에스테라제 활성도가 적혈구 콜린에스테라제보다 더 빠르게 반응하기 때문에 급성 중독의 경우 혈청 콜린에스테라제 활성도를 측정하는 것이 의미가 있다는 보고도 있지만[11], 혈청 콜린에스테라제 활성도 측정은 신경조직에서의 콜린에스테라제 활성도를 잘 반영하지 못하므로 한계가 있다. 또한 세 곳의 외부 검사실로 검체를 위탁하였으므로, 그 정상범위가 모두 달라서 각각의 수치들을 비교하는 데도 어려움이 있었다. 그러므로 본 연구에서는 정상 범위에 대한 활성도를 구하여 그 수치들을 비교하기 위하여 각 정상범위의 중간값에 비례한 수치들의 백분율을 계산하여 사용하였다.

본 연구 결과 혈청 콜린에스테라제 활성도는 APACHE II 점수나 인공호흡기 사용기간과 유의할 만한 연관성을 보이지 않았다. Nouira 등[6]은 혈청 콜린에스테라제 농도가 아트로핀의 총 사용량이나 simplified acute physiology score와 연관이 없었다는 보고를 하면서, 혈청 콜린에스테라제 농도가 급성 유기인계 중독의 예후인자로 유용하지 않다고 하였다. 또한 Aygun 등[7]도 유기인계 중독의 급성기에서 정상범위의 최소치보다 50% 이상 혈청 콜린에스테라제 농도가 낮은 것으로 그 진단에 도움을 줄 수 있지만 중증도와는 유의할 만한 연관성을 찾을 수 없었다고 보고하고 있다.

그러나, 혈청 콜린에스테라제 활성도가 낮을 수록 APACHE II 점수가 낮고 아트로핀 사용량이 많았다는 임상 연구 보고가 있으며[3,12], 전 등[5]도 내원시 측정한 혈청 콜린에스테라제 활성도가 음독 성분의 독성도, 위세척까지의 경과시간, 음독량과 연관관계가 있어서 임상적 중증도의 예측인자로 활용 가능하다고 하였다. 본 연구에서도 혈청 콜린에스테라제 농도가 낮을수록 APACHE II 점수가 높아지거나 인공호흡기 사용기간이 길어지는 경향을 보이기는 했으나 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 적은 표본을 대상으로 한 연구에서 보일 수 있는 한계일 수도 있지만 환자의 연령이나 병력, 음독량, 음독한 제제의 독성도, 음독부터 내원까지의 시간차 등의 여러 가지 요소가 고려되지 않은 채 혈청 콜린에스테라제 활성도 만으로 환자의 중증도나 예후를 판단하는 것이 적절치 않음을 시사하는 결과라 볼 수 있다. 그러므로 혈청 콜린에스테라제의 활성도는 환자의 치료방향을 결정할 때 다른 여러 가지 요소들을 고려하여 사용되어야 할 것이며, 유기인계 중독의 진단과 치료에 도움을 주는 추적검사로써 진행되어야 할 것이다.

Lee와 Tai[4]는 인공호흡기의 성공적인 이탈을 위해 혈청 콜린에스테라제 활성도의 역치를 제시하였으며, Cunha 등[12]은 혈청 콜린에스테라제가 정상치의 10% 이상으로 회복될 경우 좋은 예후와 상관이 있다고 보고하였다. 본 연구에서 인공호흡기를 이탈한 시점에서의 혈청 콜린에스테라제 활성도를 측정했던 군에서의 평균은 정상치의 10.30±7.60%로 Cunha 등[12]이 보고한 10%와 비슷하였다. 이와 같은 혈청 콜린에스테라제 활성도의 수준만을 가지고 인공호흡기 이탈을 결정할 수는 없지만, 유기인계

음독 환자에 대해 일정한 간격을 두고 지속적으로 혈청 콜린에스테라제 활성도를 측정할 경우 인공호흡기 치료에 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한 이 과정에서 환자의 인공호흡기 이탈과 관련될 수 있는 다른 요소들-환자의 연령, 전신상태, 음독량, 치료를 받기까지 걸린 시간 등-에 대해 고려하여야 할 것이다.

결 론

본 연구는 1996년 8월부터 2003년 3월까지 유기인계를 음독하고 이대목동병원 응급의료센터에 내원한 14세 이상의 환자 중 중환자실에 입원하여 인공호흡기 치료를 받은 23명의 환자들에 대하여 혈청 콜린에스테라제 활성도와 환자의 중증도 및 치료 예후의 연관성을 분석하였다. 연구 결과, 혈청 콜린에스테라제 활성도와 APACHE II 점수, 그리고 인공호흡기 사용 기간은 통계적으로 유의한 연관을 보이지 않았다. 그러므로 유기인계 중독 환자에서 콜린에스테라제 활성도는 진단과 치료를 보조하는 요소로 사용되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Lewis RG, Neal EF, Neal AL, Mary AH, Rober SH, Lewis SN. Goldfrank' s toxicologic emergencies. 7th ed. New York:*McGraw-Hill*;2002. p.1346-57.
2. Marsha DF, Kathleen AD, Lewis JL, Timothy E. Clinical toxicology. 2nd ed. Philadelphia:*WB Saunders*;2000. p.819-28.
3. Yamashita M, Yamashita M, Tanaka J, Ando Y. Human mortality in organophosphate poisonings. *Vet Hum Toxicol* 1997;39:84-5.
4. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27:694-9.
5. Chun BJ, Mun JM, Yoon HD, Heo T, Min YI. Clinical significance of immediate determination of plasma cholinesterase level in patients presenting with organophosphate ingestion at the time of hospitalization. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;13:61-6.
6. Nouira S, Abroug F, Elatrous S, Boujdaria R, Bouchoucha S. Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest* 1994;106:1811-4.
7. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, Guven H, Onar M, Deniz T, Sunter T. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:903-10.
8. Namba T, Nolte C, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. *Am J Med* 1971;50:475-92.
9. 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.
10. Bobba R, Venkataraman BV, Pais P, Joseph T. Correlation between the severity of symptoms in organophosphate poisoning and cholinesterase activity (RBC and plasma) in humans. *Indian J Physiol Pharmacol* 1996;40:249-52.
11. Areekul S, Srichairat S, Kirdudom P. Serum and red cell cholinesterase activity in people exposed to organophosphate insecticides. Southeast Asian *J Trop Med Public Health*. 1981;12:94-8.
12. Cunha J, Povoa P, Mourao L, Santos AL, Luis AS. Severe poisoning by organophosphate compounds. An analysis of mortality and of the value of serum cholinesterase in monitoring the clinical course. *Acta Med Port* 1995;8:469-75.