

중례

Oxyfluorfen이 함유된 입제 glyphosate 제초제(대장군) 급성 중독 1예

인하대학교 의과대학 내과학교실

이승희 · 이금호 · 유성수 · 노형근

A Case of Acute Intoxication with Glyphosate and Oxyfluorfen Containing Powder Herbicide (Daejangun®)

Seung Hee Lee, M.D., Kum Ho Yi, M.D., Sung-Soo Yoo, M.D., Heung-Keun Roh, M.D., Ph.D

Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Glyphosate containing herbicides are an alternative to paraquat and have been widely used with increasing frequency in suicide attempts throughout Asia. It is an organophosphorus compound that is not a cholinesterase inhibitor. Daejangun powder consists of glyphosate ammonium, surfactant and another herbicide, oxyfluorfen. A 60-year-old man ingested about 300 g of Daejangun powder with 500 ml of water in a suicide attempt. He was brought to emergency room 6 hours after the ingestion and showed severe metabolic acidosis (pH 6.75), marked leukocytosis (WBC 35,800/mm³), hypoglycemia (glucose 13 mg/dL) and increased liver enzymes (AST/ALT 1,683/418 IU/L). Later he developed aspiration pneumonia, acute renal failure and hyperchloremic acidosis. Upper gastrointestinal endoscopy which performed 5 days after the ingestion revealed corrosive injuries (grade 1) in both esophagus and stomach. However, intensive treatment with supportive measures improved the abnormal findings almost completely 4 weeks after the ingestion.

Key Words: Glyphosate, Oxyfluorfen, Metabolic acidosis, Renal failure

서론

Glyphosate (N-phosphonomethyl glycine)는 유기인계 제초제로 cholinesterase를 길항하지 않으며 paraquat과 함께 농업용이나 가정용 제초제로 널리 사용되고 있는데, 자살 목적으로 음독되는 경우도 많다^{1,3)}. 특히 타이완이나, 일본 등 아시아에서 자주 음독되고 있고⁴⁾ 우리나라에서도 중독 사례가 드물지 않다. Glyphosate 제초제는 국내에서 근사미, 라운드 엽, 한사리, 글라신, 스파크, 베가텍스,

허리엿, 유니바, 대장군, 삭술이 등의 이름의 상품으로 시판되고 있다. 일반적으로 pH 4.4~7.5의 액체로 만들어져 시판되고 있으며⁵⁾ isopropylamine 염인 glyphosate, 계면활성제인 polyxyethyleneamine, 물 등으로 구성된다⁶⁾.

대장군의 경우 액체가 아닌 입상 수화제 제초제로 36%의 glyphosate를 함유하고 있고 나머지는 계면활성제, 용제, 또 다른 제초제인 oxyfluorfen(2%) 등으로 구성되어 있다.

Glyphosate는 식물에서 shikimic acid 대사 과정에 작용하여 아미노산 합성을 억제하여 제초 작용을 나타낸다⁷⁾. 포유류에서는 이 대사 과정이 없으므로 독성이 적은 것으로 보이나^{8,9)}, 인체에서는 다른 동물보다 독성이 더 잘 나타나고 있어 다른 기전이 있을 것을 시사하고 있다⁴⁾. Glyphosate 제초제의 독성 기전은 현재까지 명확히 밝혀지지 않았지만 Sawada 등⁸⁾은 많은 glyphosate 제초제

책임저자: 노형근

인천광역시 중구 신흥동3가 7-206
인하대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 032) 890-3497, Fax: 032) 882-6578
E-mail: keunroh@inha.ac.kr

중독 환자에서 특히 사망한 경우에 그 중독 증상이 다른 계면 활성제의 독성과 비슷하다는 것을 발견하였다. Tai 등¹⁰⁾도 동물 실험을 통하여 계면 활성제가 glyphosate 제초제의 중독증상의 원인임을 주장하였다. 그러나 Talbot 등⁹⁾은 라운드 옆에서 glyphosate 는 계면활성제보다 3배 가량 더 높은 농도로 분포되어 있으며, 잘 흡수되지 않음에도 불구하고 사람에서 전신 중독증상이 관찰되는 것으로 보아 glyphosate 자체가 미토콘드리아 산화적 인산화를 방해하여 독성을 일으킨다고 주장하였다.

Oxyfluorfen은 diphenyl ether 계열의 제초제로 아직 중독 사례가 보고되고 있지는 않으나 개와 쥐를 대상으로 한 실험에서 간독성 및 신독성을 나타낼 수 있다는 보고가 있다¹¹⁾.

저자들은 입상 수화제로 oxyfluorfen을 함유한 glyphosate 제초제인 대장군을 다량 복용한 후 심한 대사성 산증과 급성 신부전이 발생한 환자에서 고염소혈산증(hyperchloremic acidosis)이 동반되고 식도 및 위에 부식성 손상이 확인된 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

60세 남자 환자가 입제 glyphosate 제초제(대장군) 300 g을 물 한 바가지에 타서 다 마신 후 절반 정도는 바로 토하였으나 음독 2시간 후에야 이웃에게 발견되어 근처 의원에서 위장관 세척을 시행받았다. 그리고 음독 3시간 후 인근 2차 병원으로 이송되어 다시 위세척을 시행 받았으나, 동맥혈 가스 검사상 심한 산혈증 소견 보여 음독 6시간 만에 본원 응급실로 전원 되었다. 과거력과 가족력 상 특이 소견은 없었다.

내원 당시 혈압은 140/60 mmHg, 맥박은 114회/분, 호흡수는 24회/분, 체온은 36.9℃ 이었고 의식은 명료하였으나 급성 병색을 보였다. 갈증을 호소하였으며, 양측 폐 하부에서 약한 수포음이 들렸으나, 그 외 심장 및 복부 진찰상 특이 소견은 보이지 않았다.

내원시 시행한 동맥혈 가스 검사상 pH 6.75, PaCO₂ 23 mmHg, PaO₂ 81 mmHg, HCO₃ 3 mEq/dL, SaO₂ 90% 이었고, 전혈구 검사에서 혈색소 17.5 g/dL, 백혈구 수 35,800/mm³(호중구63%), 혈소판은 288,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 BUN/Cr 25.0/1.49 mg/dL, 총 bilirubin 1.2 mg/dL, AST/ALT 1,683/418 IU/L, amylase/lipase 60/45 U/L, 전해질은 Na/K/Cl/tCO₂ 140/3.6/104/5.0 mEq/L, 알코올 63 mg/dL, 혈당 13 mg/dL, HbA1c 5.8%, 혈청 삼투압 340 mOsm/Kg, 삼투압차 29 mOsm/Kg, 음이온차 36, 혈액 응고 검사에서 PT

41%, aPTT 48.8초의 소견을 보였다. 그리고 흉부 방사선 검사상 우측 하부에 폐렴 소견이 관찰되었다.

내원 후 바로 활성탄을 투여하였고 이후 3차례 더 반복 투여하였다. 심한 대사성 산증을 교정하기 위하여 탄산수 소나트륨을 투여하기 시작하였고, 저혈당 교정을 위하여 50% 포도당액을 주입하였다. 내원 12시간 후 검사상 BUN/Cr 45.5/2.35 mg/dL, FeNa 4.9%로 급성 신부전 소견을 보이기 시작하였다. 내원 18시간 후 동맥혈 가스 검사상 pH 7.49, PaCO₂ 32 mmHg, PaO₂ 87 mmHg, HCO₃ 24 mEq/dL, SaO₂ 97%이고 음이온 차가 4로 대사성 산증은 호전되어 탄산수소나트륨 투여를 중지하였다.

AST/ALT는 제2병일에 1,043/304 IU/L로 감소하였고 이후 지속적으로 감소하여 제5병일 제는 정상화되었다. Amylase/lipase는 제4병일 314/2,582 μ/L로 상승하였다가 제10병일 정상화되었다. 점차 악화된 신부전은 제4병일에 BUN/Cr이 87/6.14 mg/dL까지 악화되었다가 회복되기 시작하였고, 소변량이 점차 증가하여 제7병일에 10,000ml/일 정도까지 증가하였으며 그 후 이뇨기가 일주일간 지속되었다. 제5병일 시행한 내시경 검사상 식도와 위 점막에 grade 1 부식성 손상 소견 보였다.

한편, 제6병일 동맥혈 가스 검사상 pH 7.38, PaCO₂ 25 mmHg, PaO₂ 74 mmHg, HCO₃ 14 mEq/dL, SaO₂ 94% 이고, 전해질 검사상 Na/K/Cl/tCO₂ 146/7.0/123/16 mEq/L인 고염소산혈증(hyperchloremic acidosis)이 나타나 수액 투여 등 보존적 요법 후 점차 호전되어 제15병일에 정상화되었다.

그 후 제17병일째 BUN/Cr도 정상화되었으며, 부식성 손상에 대하여 치료하다가 제27병일에 퇴원하였다.

고찰

Glyphosate 제초제 중독 후에는 위장관에 미란과 궤양을 일으키고, 구역, 구토, 복통, 설사, 혈변, 소화 불량, 미열, 췌장염 등이 일어날 수 있으며, 간효소 수치의 상승과 백혈구 증가 등이 있을 수 있다¹⁻³⁾. 본 증례에서도 내원 당시부터 간효소 수치가 매우 상승되어 있었고 비교적 초기에 췌장염 소견도 보였다. 호흡기계 이상으로는 저산소증, 폐포나 간질내 침윤, 호흡 곤란, 흡입성 폐렴, 폐부종, 급성 호흡부전증후군 등이 보고되고 있으나¹⁻³⁾ 본 증례에서는 흡입성 폐렴만 발생하였다. 그리고 심혈관계 이상으로는 심실성 부정맥과 빈맥, 서맥, 저혈압, 쇼크등이 일어날 수 있는데 심하면 사망까지 이르게 한다³⁾. 그러나 본 증례에서는 심혈관계에 특이 소견을 보이지 않았다.

자살 목적으로 음독한 경우 위장관이 가장 흔하게 손상

을 받는데¹³⁾, 액상 glyphosate 제초제는 동물 실험에 의하면 위 점막에서 0.25 N HCl과 비슷한 손상을 일으킨다³⁾. Chang 등¹²⁾은 glyphosate 제초제를 마신 후 50명의 환자에서 시행한 내시경 검사상 상부 위장관계에 손상을 받은 환자는 모두 grade 2 이하이었고, grade 3 이상의 심한 손상을 받은 경우는 없었다고 보고하였다. 또한 이들 환자의 마신 평균 용량은 grade 2의 경우가 grade 1 보다 2 배정도 많았다. 본 증례에서도 제5병일 시행한 내시경 소견상 식도와 위에 부식성 손상이 있었으나 손상의 정도는 식도와 위 모두 grade 1 으로 그리 심하지 않았다.

Glyphosate 제초제 중독 후 대사성 산증의 보고가 많은데¹⁴⁾ 본 증례에서는 초기에 pH 6.75의 심한 대사성 산증을 보였다. Lee 등⁴⁾이 대만에서 glyphosate 제초제 중독 환자 133명을 조사하여 보고한 바에 의하면, 평균 초기 pH가 생존한 경우 7.39 ± 0.01 인 것에 비하여 사망한 경우는 7.17 ± 0.05 으로 훨씬 더 낮은 것으로 보아 초기의 pH가 중독의 중증도를 반영한다고 볼 수 있다.

Glyphosate 제초제 중독시의 신부전은 위장관계 자극에 의하여 수액과 전해질이 손실되어 발생하거나^{2,13)}, 급성 세뇨관 피사에 의하여 발생할 수 있다⁹⁾. 이때에 이러한 급성 세뇨관 피사는 이 제초제의 직접적인 독성에 의한 것일 수도 있다¹³⁾. Menkes 등¹³⁾이 라운드 엽 200 ml 음독 후 사망한 환자에서 장기별로 glyphosate 농도를 측정하였을 때 신장에서 glyphosate의 농도가 가장 높았다는 사실이 이를 뒷받침한다고 볼 수 있다. 본 증례에서 발생한 급성 신부전은 FeNa 4.9%로 신성(renal) 신부전 양상을 보이며 수액 손실에 의한 것보다는 급성 세뇨관 손상에 의한 것으로 생각된다. 또한 세뇨관 손상으로 세뇨관 원위부에서 칼륨과 수소이온의 배설이 감소하여 본 증례에서 제6 병일부터 보인 것처럼 고칼륨혈증과 고염소혈산증을 동반하는 제4형 신 세뇨관 산증을 일으켰다고 볼 수 있다.

Tominack 등³⁾의 보고에 의하면 액상 glyphosate 중독으로 사망한 환자들의 평균 섭취 용량은 263 ml이었다. 본 증례에서는 glyphosate가 36% 함유된 입제 제초제 300 g을 물 한 바가지에 타서 마셨으므로 라운드 엽보다 약간 낮은 농도를 500 ml 이상 마신 것으로 추정된다.

한편 oxyfluorfen의 경우 동물 실험에서는 간효소 수치 상승, 간조직의 미판성 비후 및 간세포의 피사등이 나타날 수 있으며 creatinine 수치의 상승도 나타날 수 있다는 보고가 있다¹¹⁾. 따라서 본 증례에서 나타난 간효소 수치의 상승 및 신부전은 oxyfluorefen과도 연관이 있을 수 있다.

Glyphosate 제초제 중독시에는 특별한 치료법은 알려져 있지 않다. 그러나 100~150 ml 이상의 고용량을 마신

경우는 위험하므로 집중적이고 적극적인 보존적 치료를 하여야 하고, 호흡기계, 심혈관계, 신기능 등에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다²⁾. 가끔 이 제초제가 유기인계로 분류되어 있어 atropine이나 pralidoxim을 투여하는 경우가 있는데 glyphosate는 cholinesterase를 길항하지 않으므로 이런 방법은 도움이 되지 않으며 오히려 독작용을 일으킬 수 있으므로 사용하지 말아야 한다¹⁴⁾. 응급실에 내원 시 본 증례에서와 같이 초기에 활성탄을 투여하는 것이 도움이 되고 산혈증이 있으면 탄산수소나트륨을 투여한다. 그럼에도 불구하고 교정되지 않는다면 혈액투석을 시행할 수 있는데 이는 계면활성제를 제거하는 것에도 도움을 줄 수 있다^{3,13)}. 본 증례에서의 산혈증은 매우 심하였으나 탄산수소나트륨을 지속 투입하는 등의 적극적인 보존적 치료로 호전되어 혈액투석은 시행하지 않아도 되었다.

이와 같이 glyphosate 제초제 중독은 심한 대사성산증 등을 일으켜 사망까지도 일으킬 수 있는데 특별한 치료법은 알려져 있지 않으나 초기부터의 적극적인 보존적 치료가 예후를 양호하게 할 수 있으므로 중요하다고 본다.

참고문헌

1. Sawada Y, Nagai Y, Ueyama M, Yamamoto I. Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate. *Lancet*. 1988;1:299.
2. Talbot AR, Shiao MH, Huang JS, Yang SF, Goo TS, Wang SH, et al. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Roundup'): a review of 93 cases. *Hum Exp Toxicol*. 1991;10:1-8.
3. Tominack RL, Yang GY, Tsai WJ, Chung HM, Deng JF. Taiwan National Poison Center survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1991;29:91-109.
4. Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang JJ, Tsai LM. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Acad Emerg Med*. 2000;7:906-10.
5. Acquavella JF, Weber JA, Cullen MR, Cruz OA, Martens MA, Holden LR, et al. Human ocular effects from self-reported exposures to Roundup herbicides. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18:479-86.
6. Monsanto Product Information. Toxicology of glyphosate and Roundup herbicide. Monsanto Company, Department of Medicine and Environmental Health, St. Louis, Missouri;1988.
7. Smith EA, Oehme FW. The biological activity of glyphosate to plants and animals: a literature review. *Vet Hum Toxicol*. 1992;34:531-43.

8. Sawada Y, Nagai Y. Roundup poisoning-its clinical observation; possible involvement of surfactant. *J Clin Exp Med.* 1987;143:25-7.
9. Hung DZ, Deng JF, Wu TC. Laryngeal survey in glyphosate intoxication: a pathophysiological investigation. *Hum Exp Toxicol.* 1997;16:596-9.
10. Tai T, Yamashita M, Wakimori H. Hemodynamic effects of Roundup, glyphosate and surfactant in dogs. *Jpn J Toxicol.* 1990;3:63-8.
11. United States Environmental Protection Agency Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. Oxyfluorfen. Toxicology Chapter for Reregistration Eligibility Decision. Washington, D.C.;2001.8pp.
12. Chang CY, Peng YC, Hung DZ, Hu WH, Yang DY, Lin TJ. Clinical impact of upper gastrointestinal tract injuries in glyphosate-surfactant oral intoxication. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18:475-8.
13. Menkes DB, Temple WA, Edwards IR. Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol.* 1991;10:103-7.
14. Jackson JR. Toxicity of herbicide containing glyphosate. *Lancet.* 1988;1:414.