

원저

## 유기인계 중독환자에서 시간별 콜린에스테라아제 변화 분석의 의의

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

김한준 · 이미진 · 박규남

### Time-variable Analysis of Cholinesterase Levels in Patients with Severe Organophosphate Poisoning

Han Joon Kim, M.D., Mi Jin Lee, M.D., Kyu Nam Park, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** Previous studies have reported that plasma cholinesterase (AChE) concentration can serve as a useful prognostic parameter in cases of acute organophosphate (OP) poisoning. However, there has been considerable disagreement regarding the degree of its prognostic value. Earlier cross-sectional and one-time point studies were plagued with methodologic flaws, making it difficult to interpret their results. The purpose of this study was to clarify the prognostic value of time-variable cholinesterase levels and their relationship with clinical outcomes in OP poisoning.

**Methods:** We reviewed medical and intensive care records of patients with acute OP poisoning admitted to our emergency department between March 1998 and Sep 2006. We collected patient information regarding poisoning, clinical, and demographic features. Patients were assessed for clinical outcomes and AChE concentrations on days 1, 2, 3, 5, and 7 and on the final day.

**Results:** During the study period, 58 patients were enrolled in this study. There was a statistically significant difference in the AChE differentials on 1-3 days for patients requiring mechanical ventilation and for patients with mild poisoning ( $p < 0.05$ ). Also, the decrease in the log AChE concentration correlated with longer durations of mechanical ventilation ( $r = -0.411$ ,  $p = 0.002$ ).

**Conclusion:** In severe OP poisoning, measurements of time-variable AChE concentrations can be helpful in the prediction of mortality, the development of intermediate syndrome, and duration of mechanical ventilation.

**Key Words:** Organophosphate, Poisoning, Mechanical ventilation, Cholinesterase

## 서론

유기인계 농약의 급성 중독 환자치료에 있어서 중환자 치료의 가장 큰 목적의 하나는 환자의 호흡부전을 예측하고 조기에 이를 합병증 없이 치료하여, 환자의 이환율과 사망률을 감소시키는데 있다<sup>1,3)</sup>. 이러한 중증도의 호흡부전과 합병증을 예측하기 위한 다양한 인자분석 연구가 이루어졌고, 이들 중 현재까지 가장 임상적으로 유용한 예측인자와 중증도 예측인자로서는 혈장 콜린에스테라아제

책임저자: 이 미 진  
서울특별시 영등포구 여의도동 62번지  
가톨릭대학교 성모병원 응급의학과  
Tel: 02) 3779-1778, Fax: 02) 761-8440  
E-mail: emmam@catholic.ac.kr

\* 본 연구는 2006년 대한응급의학회 추계학술대회에서 구연되었음.

를 이용한 연구가 많은 연구진에 의해 시행되고 있지만, 이에 대한 유용성에 대해서는 아직까지 연구진마다 다른 의견을 보이고 있다<sup>4,6)</sup>.

이와 같은 연구 결과의 차이를 보이는 것은 콜린에스테라아제 수치 자체가 환자의 기존 질환이나 영양 상태, 임신 여부, 유전적 영향 등에 의해 음독 전 기저치가 모두 다르고, 정상 기저치 역시 넓은 정상 범위를 보여 개인차가 심하지만, 실제 유기인계 음독 환자에서 측정하는 콜린에스테라아제는 기본 환자 수치를 모르는 상태에서 판단을 해야 하기 때문에 보통은 정상 기저치의 하한값을 기준으로 중증도를 판단하기도 하지만 이 또한 절대적인 기준 적용은 아니다<sup>5,6)</sup>.

이에 본 저자들은 기존 콜린에스테라아제 임상 연구가 내원 시에 국한되거나 단기간이라는 한계점을 극복하고자, 급성 호흡부전에 의한 인공 환기 시행여부 및 중간마비 증후군 발생, 생존-사망 분석에 따른 음독 후 시간에 따른 콜린에스테라아제의 변동추세를 알아보고, 이를 중증도 예측 인자로서의 사용 가능성을 알아보고자 이 연구를 계획하였다.

**대상과 방법**

1998년 3월부터 2006년 9월까지 성모병원 응급의료센

터를 경유하여 급성 약물 중독으로 치료받은 환자 2,176명 중 15세 이상의 유기인계 중독 환자를 대상으로 이 연구를 진행하였다. 이 기간 중 유기인계 중독으로 치료받은 환자는 총 194명이었고, 이들 중 입원 기간 중 콜린에스테라아제 수치를 음독 1, 2, 3, 5, 7, 14병일 이후를 기준으로 음독 후 시간별 변동이 비교 가능한 환자 58명을 대상으로 이 연구를 시행하였다. 성별, 연령 등의 인구학적인 일반 특성과 음독 사유, 약제와 독성 등급, 약제 노출 경로, 음독 후 내원 시간, 사망 유무, 생존일, 재원일 등의 독성학적 특성과 기존에 중증도 예측인자로 알려진 24시간 이내 수축기와 이완기의 최저 혈압, 심전도의 QTc 간격, 초기 및 기간별 혈장 콜린에스테라아제 수치, 동맥혈 가스 분석 소견, hypoxic index (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; 동맥혈 산소분압/치료 중 산소 농도), 초기 아밀라아제 수치와 입원기간 중 최고 아밀라아제 수치, 지질분해효소(lipase), 방사선과 전문의 판독에 의한 흉부방사선 소견 등의 임상경과 특성을 의무 기록을 토대로 확인하였다<sup>1,2,7)</sup>.

환자의 중증도를 나타내는 지표로는 유기인계 중독 환자의 급성 호흡부전에 의한 인공 환기 유무, 인공 환기 기간, 중간 증후군(Intermediated syndrome) 발생 여부, 생존여부, 생존일, 재원일 등을 사용하여 비교하였다. 단, 이때 인공 환기 기간의 정확한 기간을 측정하기 위하여, 인공 환기 이탈에 대한 적용 프로토콜은 SIMV (synchro-

**Table 1.** The results of clinical data for survival versus non-survival group in patients with severe organophosphate poisoning

	Survived (n = 46)	Died (n = 12)	p-value
Sex (female:male)	21:25	3:9	0.324
Age (years)	56.98 ± 15.89	57.75 ± 21.87	0.891
Systolic blood pressure (mmHg)	137.34 ± 31.66	80.86 ± 43.53	0.000*
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.72 ± 17.74	46.57 ± 21.09	0.000*
QTc interval in ECG (msec)	438.71 ± 55.27	427.17 ± 63.40	0.641
Serum Cholinesterase level (NL: 4,250-7,250 IU/L)			
0 ~ 1 day	532.00 ± 791.63	686.25 ± 857.99	0.557
1 ~ 2 day	682.68 ± 780.94	288.71 ± 264.57	0.206
2 ~ 3 day	978.17 ± 1180.43	211.00 ± 229.20	0.019*
3 ~ 5 day	1274.87 ± 917.18	553.50 ± 344.36	0.299
Initial AchE < 10% of NL value	29/46 (63.0%)	6/12 (50.0%)	0.513
Decline Δ AchE on 1~3 day	15/46 (32.6%)	11/12 (91.7%)	0.000*
Hypoxic index	254.86 ± 147.42	108.03 ± 47.58	0.001*
Arterial pH	7.357 ± 0.130	7.125 ± 0.167	0.000*
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	21.37 ± 4.54	14.67 ± 8.74	0.092
Maximal Amylase level (IU/L)	605.34 ± 663.58	825.00 ± 1084.99	0.469

AchE: Serum Acetylcholinesterase

\* p-value < 0.05

nized intermittent mandatory ventilation)나 압력 보조 환기 방법을 이용하여 기존 시행 중인 중환자실 인공 환기 이탈 프로토콜을 이용하였다<sup>8)</sup>.

모든 유기인계 중독 환자는 위세척, 활성탄 투여, 해독제인 아트로핀과 pralidoxime을 본원의 프로토콜을 이용하여 동일한 기준의 치료를 적용하였고, 아트로핀의 경우에는 중증도에 따라 4~16 mg/hr의 속도로 투여하였고, pralidoxime은 내원시 1.0 g을 10분 동안 급속 정주한 후 48시간동안 시간당 0.5 g/hr로 지속 정주하여 치료하였다.

통계는 SPSS 11.5와 MedCalc version 8.1 프로그램을 이용하였고, 콜린에스테라아제에 대한 시간별 변동 추세와 인공 환기 이탈 시기와의 상관 관계를 알아보기로 두 연속형 변수에 대한 Spearman 상관 분석을 적용하였다. 생존 여부, 인공 환기 시행, 중간형 마비 유무로 나누어 시행한 각 군별 비교분석에서는 연속형 변수 통계치는 비모수 검정인 Mann-Whitney test를 사용하였고, 빈도분석은 Chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였다. 또한, 콜린에스테라아제 정상 하한치의 10%를 중증으로 정의하는 기존 방법과 시간별 콜린에스테라아제 변동 추세 변화를 적용하는 방법과의 차이를 분석하고자 단변량 분석과 생존곡선을 이용한 Log-rank test를 시행하였고, 이때 *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적인 유의성이 있는

것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 임상 경과에 따른 독성학적 특성 비교

연구 대상 환자 총 58명의 환자 중 생존군은 46(79.3%)명, 사망군은 12명(20.7%)이었다. 유기인계 농약을 농약 사용지침서에 따라 분류한 등급으로는 생존군에서는 2등급이 16명, 3등급이 21명, 4등급이 5명, 미상이 4명이었고, 사망군에서는 2등급이 4명, 3등급이 5명, 4등급이 3명이었다(*p*=0.529). 이들 환자군에 대한 인구학적, 임상 독성학적 비교 분석을 시행한 결과 수축기와 이완기 혈압, 동맥혈 검사상 pH, Hypoxic index에서 양 군간 차이를 보였지만, 성별이나 연령, 심전도 QTc 간격, 내원 당시와 입원 중 최고 시점의 혈청 아틸라제 농도 등에서는 양 군간 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

입원기간 중 시행한 혈장 콜린에스테라아제 수치를 약물 음독일로 나누어 분석한 결과 1병일 이내, 2병일까지는 양 군간 유의한 차이를 보이지 않았지만, 2-3병일 사이에서 통계학적인 유의한 차이를 보였고, 1-3병일째 감소

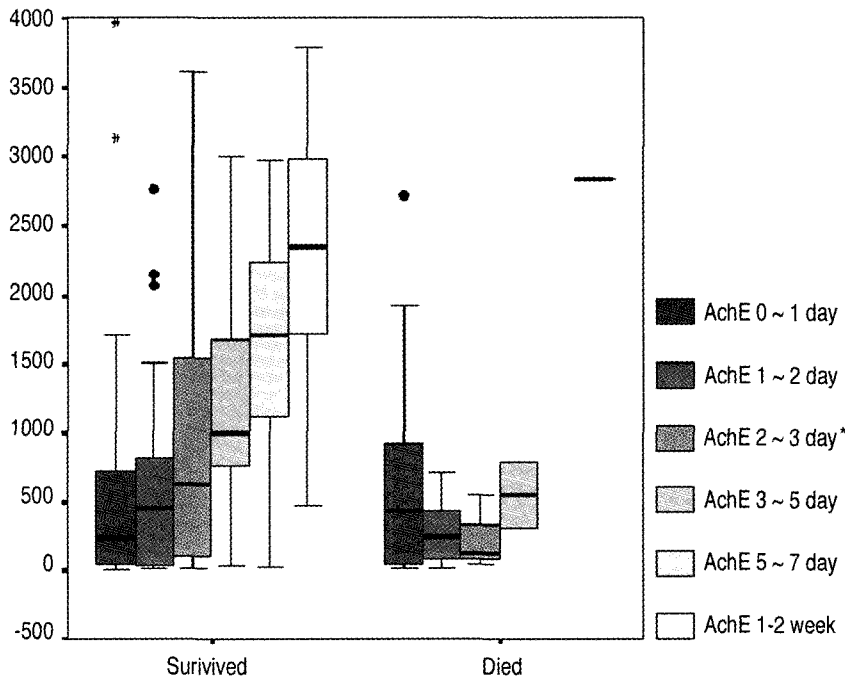


Fig. 1. The box plot of time-variable serum cholinesterase levels between survival and dead group.

AchE: Serum Acetylcholinesterase

\* *p*-value < 0.05

여부를 비교시 사망군에서 유의하게 높은 비율을 보였다 (p=0.000, Fig. 1).

입원기간 중 기계환기 여부에 따른 환자 분석에서 기계 환기가 필요로 한 환자군은 44(75.9%)명, 필요로 하지 않았던 환자군은 14명(24.1%)이었다. 이들 환자군에 대한 인구학적, 임상 독성학적 비교 분석을 시행한 결과 동맥혈

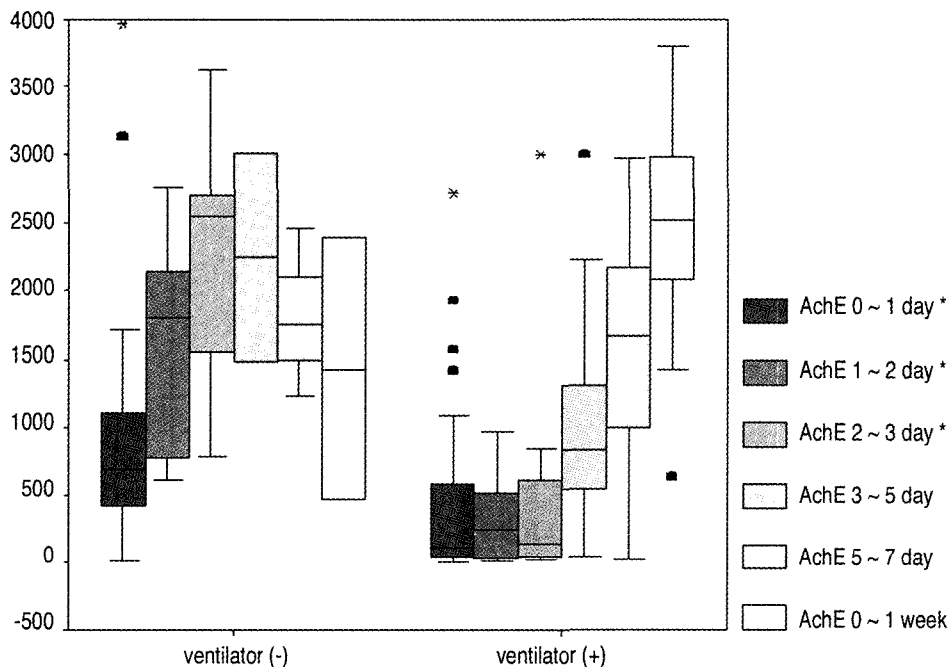
가스 분석 이외의 성별이나 연령, 음독 농약의 급수, 내원 당시 혈압, 심전도 QTc 간격, 내원 당시와 입원 중 최고 시점의 혈청 아밀라제 농도 등에서는 양 군간 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 시간별 콜린에스테라아제 분석 결과 1병일 이내, 2병일과 3병일까지는 양 군간 통계학적으로 유의한 차이를 보였고, 기계 환기를

**Table 2.** The results of clinical data for Non-mechanical ventilation versus Mechanical ventilation group in patients with severe organophosphate poisoning

	MV (-) (n = 14)	MV (+) (n = 44)	p-value
<b>Serum Cholinesterase level (NL: 4,250-7,250 IU/L)</b>			
0 ~ 1 day	1097.50 ± 1130.26	394.14 ± 583.95	0.041*
1 ~ 2 day	1651.83 ± 839.15	309.96 ± 298.65	0.011*
2 ~ 3 day	2239.80 ± 1097.44	426.59 ± 718.14	0.000*
3 ~ 5 day	2244.50 ± 1079.75	1049.40 ± 807.44	0.075
5 ~ 7 day	1816.00 ± 616.65	1539.42 ± 920.22	0.624
> 1 week	1433.50 ± 1362.59	2480.77 ± 909.58	0.171
Hypoxic index	382.40 ± 46.36	182.54 ± 133.01	0.003*
Arterial pH	7.395 ± 0.035	7.284 ± 0.181	0.004*
Maximal Amylase level (IU/L)	397.29 ± 274.04	702.72 ± 814.14	0.722

MV(-): patients without mechanical ventilator therapy; MV(+): patients who required mechanical ventilation during their hospital days

\* p-value < 0.05



**Fig. 2.** The box plot of time-variable serum cholinesterase levels between Ventilator treatment-required group and Not-required group.

Ventilator(-): patients without mechanical ventilator therapy

Ventilator(+): patients who required mechanical ventilation

\* p-value < 0.05

시행한 환자군에서는 1-3병일 사이에 감소하는 양상을 보였지만, 기계 환기가 필요하지 않았던 환자군에서는 1-3 병일 사이에 혈장 콜린에스테라아제는 점점 증가하는 양상을 보이고, 3-5병일 이후부터는 양 구간 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

입원기간 중 중간 증후군이 발생한 군은 28명(48.3%) 이었고, 중간 증후군이 발생하지 않은 군은 30명(51.7%)

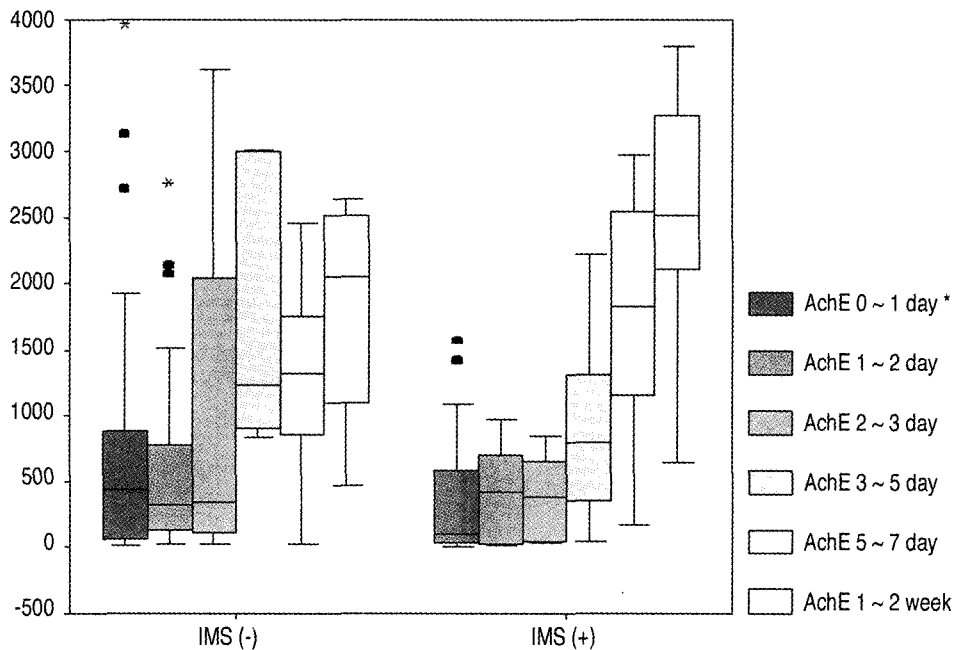
이었다. 이들 환자군에 대한 인구학적, 임상 독성학적 요소에서 모두 양 구간 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 시간별 콜린에스테라아제 변화는 1병일 이내에서 중간 증후군이 동반된 군에서 통계학적으로 유의하게 낮았다. 2~3병일 사이에서도 중간 증후군 동반 군에서 낮은 양상을 보였지만, 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 3).

**Table 3.** The results of clinical data for non-IMS versus IMS group in patients with severe organophosphate poisoning

	IMS (-) (n = 30)	IMS (+) (n = 28)	p-value
Serum Cholinesterase level (NL: 4,250-7,250 IU/L)			
0 ~ 1 day	782.30 ± 987.05	329.93 ± 443.34	0.028*
1 ~ 2 day	704.39 ± 842.19	396.45 ± 366.92	0.263
2 ~ 3 day	1008.06 ± 1250.39	387.00 ± 356.76	0.087
3 ~ 5 day	1704.00 ± 1034.60	909.64 ± 707.96	0.079
5 ~ 7 day	1264.89 ± 765.30	1793.31 ± 914.28	0.171
> 1 week	1808.25 ± 972.62	2534.91 ± 964.31	0.220
Hypoxic index	221.69 ± 140.53	220.27 ± 154.58	0.981
Maximal Amylase level (IU/L)	609.20 ± 729.25	689.35 ± 795.75	0.742
Mortality rate	16.7%	25.0%	0.434

IMS(-): patients who not complicated the intermediate syndrome; IMS(+): patients with the intermediate syndrome

\* p-value < 0.05



**Fig. 3.** The box plot of time-variable serum cholinesterase levels between patients with and without intermediate syndrome.

IMS(-): patients who not complicated the intermediate syndrome

IMS(+): patients with the intermediate syndrome

\* p-value < 0.05

Table 4. Comparison of clinical application and prediction of severity between initial AchE level and ΔAchE change on 1-3 day evaluation

	Normal AchE lowest value		ΔAchE change on 1-3 day	
	> 10 % (n=23)	< 10 % (n=35)	ΔAchE ↑ (n=32)	ΔAchE ↓ (n=26)
Hospital duration (day)	15.3±14.3	22.9±17.7	24.3±19.8	14.9±10.5
Survival day	29.4±19.7	31.6±20.0	41.6±17.7	18.0±13.4
Mortality (n,%)	6/23 (26.1%)	6/35 (17.1%)	1/32 (3.1%)	11/26 (42.3%)
Mean arterial pressure (mmHg)	90.1±32.3	89.9±22.7	90.6±23.3	89.2±29.8
QTc interval in ECG (msec)	429.4±33.1	442.1±66.2	436.8±61.6	437.9±47.5
Hypoxic index	235.5±126.1	230.9±132.2	266.2±131.0	181.9±107.5
Arterial pH	7.27±0.20	7.35±0.12	7.38±0.10	7.22±0.19
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	20.6±7.3	19.5±5.0	21.5±4.7	17.8±7.4
Ventilator duration (day)	4.39±5.95	9.06±8.83	6.26±8.19	8.27±7.95
CPR performed ratio (n,%)	4/23 (17.4%)	10/33 (30.3%)	5/31 (16.1%)	9/25 (36.0%)
Ventilator required (n,%)	13/23 (56.5%)	31/35 (88.6%)	20/32 (62.5%)	24/26 (92.3%)
ARDS (n,%)	8/17 (47.1%)	10/21 (47.6%)	9/23 (39.1%)	9/15 (60.0%)
Delayed ventilator weaning(n,%)	10/23 (43.5%)	27/34 (79.4%)	18/31 (58.1%)	19/26 (73.1%)
Intermediate syndrome (n,%)	8/23 (34.8%)	20/35 (57.1%)	13/32 (40.6%)	15/26 (57.7%)
MAP < 60 mmHg (n,%)	3/14 (21.4%)	2/24 ( 8.3%)	2/20 (10.0%)	3/18 (16.7%)

AchE: acetylcholinesterase; CPR: cardiopulmonary resuscitation; ARDS: acute respiratory distress syndrome; MAP: mean arterial pressure  
\*p<0.05

2. 콜린에스테라아제 시간별 변동의 임상적용

중환자 기계 환기 이탈 프로토콜을 이용한 인공 환기 이탈 시기와 혈장 콜린에스테라아제와의 상관 관계를 비교 수적 상관 분석을 시행한 결과 1병일 이내, 1~2병일, 2~3 병일, 3~5병일 이후에 측정된 혈장 콜린에스테라아제 로 그변환 수치와 기계 환기 기간과의 상관 계수 Spearman's rho값은 각각 -0.411, -0.364, -0.367, -0.399이었고, 이중 음독 1병일 이내에 측정된 혈장 콜린에스테라아제에서만 인공 환기 이탈시기와 혈장 콜린에스테라아제 사이에서 통계학적으로 유의한 직선의 음의 상관 관계를 보였다 (p=0.002).

시간별 콜린에스테라아제의 임상적용의 유용성을 비교 하기 위하여 기존 정상 콜린에스테라아제의 하한치의 10%를 기준으로 한 중증도 분류와 1~3병일 짜 콜린에스테라아제 변동 추이 변화를 비교한 결과 재원일, 생존일, 사망률, 기계 환기 요구도 등에서 1~3병일짜 콜린에스테라아제 감소 추이 변화 여부가 유용한 차이를 보였고, 인공 환기 이탈 시기와 기계환기 요구도, 3병일 이상 인공 환기가 지연된 경우에서는 콜린에스테라아제의 하한치의 10% 분류법이 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 60일 생존곡선을 이용한 Log-rank test에서도 콜린에스테라아제의 하한치의 10%를 적용한 경우에는 연관계수 0.51 (p=0.473)로 양 구간 차이를 보이지 않는 반면에 1~3병일짜 콜린에스테라아제 감소 추이 변화를 적용한 경우에는 연관계수 14.82로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.000, Fig. 4).

고 찰

유기인계 농약중독 환자들은 치명적인 독성 효과에 의한 호흡근 마비나 과도한 기관 분비물 증가, 의식저하나 위세척에 따른 흡인성 폐렴 등으로 급성 호흡부전이 발생할 수 있어 기계 환기에 의한 호흡보조가 필요한 경우가 많다. 급성 유기인계 중독의 사망원인은 대부분 기관지 수축, 기관분비물 과다 분비, 호흡근 마비 등에 의한 호흡부전이며, 이를 치료하는 것이 급성 유기인계 중독 환자의 사망률을 최소화 하는 가장 중요한 관점이라 할 수 있다<sup>1)</sup>. 이전 보고에 의하면 급성 유기인계 중독 환자에서 인공 환기가 필요한 환자는 연구자들마다 차이는 있지만, 21에서 35% 정도로 보고하고 있다<sup>2,3,5,8)</sup>.

유기인계 중독에서 중요한 인공 환기에 대한 예측 인자에 대한 이전 보고에서는 대부분이 중증도 예측 수치로 임

상적으로는 많은 예측 인자를 제시하였지만, 실제 통계학적으로 적절한 인자를 찾아내거나 연관성을 도출하는 데에는 실패하였다<sup>1,4,5,10,11</sup>. 특히, 이들 인자 중 콜린에스테라아제 수치를 이용하여 많은 연구가 진행되었지만, 이 또한 연관성을 설명하는 데에는 많은 연구진들의 차이를 보이고 있다<sup>12-16</sup>. 이는 콜린에스테라아제 수치 자체가 환자의 기존 질환이나 영양 상태, 임신 여부, 유전적 영향 등에 의해 음독 전 기저치가 모두 다르고, 정상 기저치 역시 넓은 정상 범위를 보여 개인차가 심하지만, 실제 유기인계 음독 환자에서 측정하는 콜린에스테라아제는 기본 환자 수치를 모르는 상태에서 판단을 해야 하기 때문에 보통은 정상 기저치의 하한값을 기준으로 중증도를 판단하기도 하지만 이 또한 확정된 진료 가이드라인은 아니다<sup>3</sup>.

질환의 정도를 나타내는데 기준이 되는 콜린에스테라아제 억제 작용 정도는 일반적으로 정상인의 기본 수치를 기준으로 환자의 수치를 백분율로 표기하여 중증도를 표기하고 있고, 보통은 50% 정도 억제되는 경우에 임상적으로 의미있는 독성 상태를 나타내게 된다. 이에 따라 콜린에스테라아제의 기저 농도를 이용하여 환자의 독성 중증도를 예측하는 상관관계 분석이 시도되었고, 많은 임상가들에 의해 아직도 중증도의 가이드로 사용하고 있다. 콜린에스테라아제의 농도가 60% 감소한 경우에는 두통 및 부교감신경의 흥분작용을 나타내고, 60~90% 감소시에는 근무력, 진전 및 신경증상을 포함하는 중증도의 증상을 보이게 된다. 90% 감소한 경우에는 경련, 청색증, 폐부종, 호흡부전 및 혼수, 사망이 일어날 수 있다. 혈장 콜린에스테라아제는 노출 후 치료없이 기저선으로의 회복은 4~6주가 걸

리고, 적혈구 콜린에스테라아제는 90~120일이 소요된다<sup>11,17,18</sup>.

콜린에스테라아제를 이용한 중증도 예측에서 상관관계 도출에 실패한 이유로는 환자 개개인의 유전적인 상태, 만성 질환 유무, 간기능 부전 여부, 간경화 및 영양 상태 및 알부민 저하, 종양, 감염, 임신 등에 의해 감소되거나 영향 받을 수 있어, 기본적인 환자 개개인의 기저치가 다르고, 이러한 이유로 현재에도 사용되는 치료시 기준이 되는 콜린에스테라아제 기본 정상 수치의 범위가 본원과 타병원 기준으로 4,250에서 9,900 IU/L 으로 광범위하다는 점이다<sup>17,18</sup>. 이처럼 환자 개개인의 음독 전의 기저치를 알지 못하는 상태에서 넓은 범위의 정상수치를 적용하는 현재 중증도 구분에 큰 문제점이라 지적할 수 있다. 일부 논문에서는 이를 극복하고자 내원 당시 콜린에스테라아제를 이용하여 백분율화한 후 중증도 예측에 이용하는 연구를 시도하기도 하여, Aygun 등<sup>6</sup>은 내원 당시 콜린에스테라아제 수치를 이용하여 각 임상 병일의 백분율을 이용하여 임상 예후 및 중증도를 예측하는 이용을 하고자하는 연구를 진행하여, 생존군과 사망군에서 임상적인 차이를 발견하였다고 보고하였다. 이 백분율을 이용하는 것은 콜린에스테라아제의 역동학적 모델을 염차로 해석한 점<sup>19</sup>과 내원 3 병일까지를 기준으로 한 것이어서 모델 자체의 제한점을 가지고 있다.

하지만, 본 연구는 이와 같은 이전 연구의 단시점 관찰 연구의 단점을 보완하고자, 기존 만들어진 연구 디자인을 이용하여 1, 2, 3, 5, 7, 14병일 이후로 정해진 시간에 콜린에스테라아제를 연속 측정하여 음독 시간별 추세를 비교

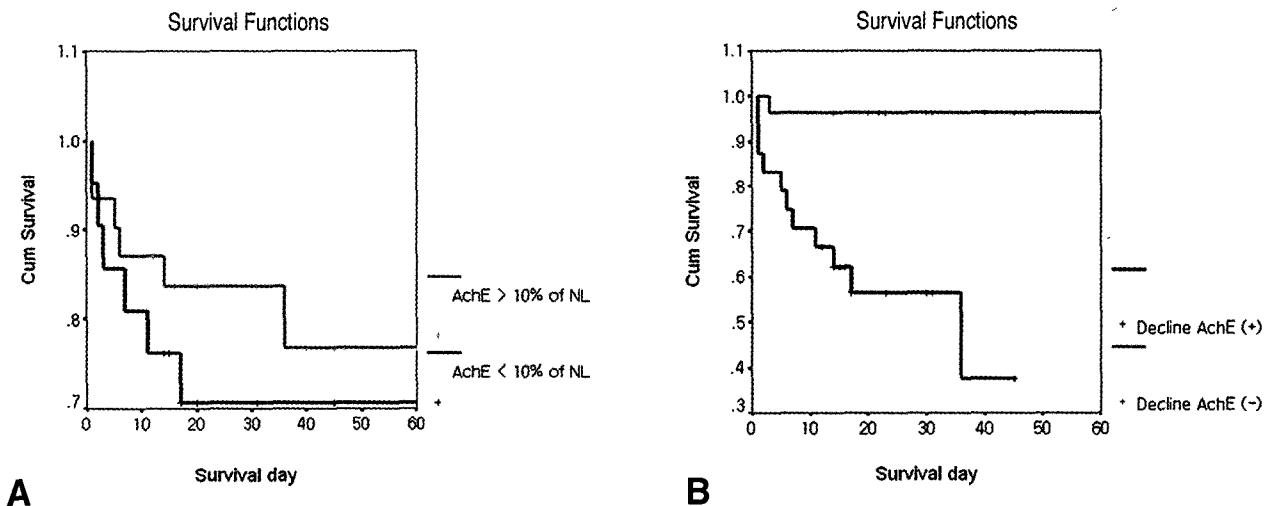


Fig. 4. The 60-day survival curves in severe organophosphate poisoning patients related to initial AchE level and decline  $\Delta$  AchE on 1-3 day. (A) Log-rank between patients with initial AchE < 10% and  $\geq$  10% of normal lowest limited value ( $p=0.473$ ). (B) Log-rank between patients with and without decline  $\Delta$  AchE on 1-3 day ( $p=0.000$ ).

하여 연구를 진행하여 이를 극복하고자 하였고, 이를 통해 내원 당시 시점의 단시점 콜린에스테라아제보다는 시간 추세 변화를 이용하여 감소 혹은 증가 추세 여부가 환자의 인공 환기 필요나 사망군 비교시 더 좋은 인자임을 알 수 있었다. 이와 같은 추세 변화 비교 연구는 콜린에스테라아제 자체가 환자마다 정상 수치가 또한 환자마다 다른 기저치를 가지는 것이 단시점 측정 연구의 단점이었음을 극복할 수 있는 대안적 연구의 한 진행 모델로 제시 가능하였다는 임상적인 의의를 보인다 하겠다.

기관 환기 역시 환자의 중증도 차이와 호흡 근육의 마비, 중간 증후군의 발생 등으로 호흡기 이탈 시기를 정확히 예측하거나 평가하기 힘들어, 이를 임상가들이 예측하기는 매우 어려운 상황이다. 특히, 잘못 평가되어 이탈 후 예측하지 못한 중간 증후군의 발생으로 인해 오히려 회복기로 예측한 후 후기에 사망하는 하나의 원인이 되고 있어, 이를 우려하여 인공 환기 기간이 오히려 장기화 되는 경향이 있고, 인공 환기 이탈 시점을 예측하기 어려운 하나의 원인이 되고 있다.

이에 본 저자들은 인공 환기를 시행 받은 유기인계 중독 환자에서 중환자실에서 적용 중인 인공 환기 이탈 프로토콜을 이용하여 인공 환기 이탈에 성공한 환자들을 대상으로 이탈 기간을 알아보고, 이 기간과 콜린에스테라아제의 일차 역동학 모델을 이용하여 재생 및 감소의 분획 속도와 기계 환기 기간과의 상관관계를 알아본 결과 1병일, 1~3 콜린에스테라아제 수치의 변화가 통계학적으로 유의하게 감소되는 양상을 보임을 알 수 있었다. 중간 증후군이나 인공 환기 이탈 예측인자인 경우 1~3일 추세 변동보다는 내원 직후 시행한 초기 콜린에스테라아제 수치가 더 유용하게 분석된 것은 이들이 환자의 전신이나 영양 상태, 기존 질환에 더 많은 영향을 받기 때문으로 해석된다.

또한, 이전 인공 환기 기간에 대한 콜린에스테라아제 연관성 연구가 일정한 인공 환기 이탈 프로토콜을 가지지 못하고 임상가의 판단에 전적으로 의존함에 따라 객관화되지 못한 것을 본 연구에서는 기존 중환자실에서 사용 중인 인공 환기 이탈 프로토콜을 적용함으로써 인공 호흡기 이탈 기간에 대한 객관성을 얻고자 하였고, 이를 적용하여 측정된 콜린에스테라아제 농도와 인공 호흡기 이탈기간에 통계학적으로 유의한 음의 상관관계를 얻을 수 있었다. 하지만, 상관 관계에 대한 Spearman's rho값은 - 0.411으로 이전 보고보다는 낮게 나와<sup>3)</sup>, 이에 대한 보완적인 연구가 진행되어져야 할 것으로 생각되었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 후향적 연구를 시행함으로써 인해 콜린에스테라아제 측정 횟수가 3회 이상으로 연구 대상을 제한한 결과 실제 인공 환기가 필요하지 않았거

나, 조기 사망한 유기인계 중독 환자의 많은 수가 제외되었다는 점이다. 둘째, 본 환자군의 인공 환기 이탈 프로토콜에서 SIMV와 압력 보조 환기 방법을 동시에 사용하였다는 점이다. 실제 연구 보고에서는 두 방법에 대한 우월한 방법을 찾는 데에는 실패하였지만, 논문에 대한 메타 분석 시행시 SIMV를 이용한 인공 환기 이탈 기간이 압력 보조 환기를 이용한 이탈 기간보다 더 길다는 연구 보고가 있어<sup>7)</sup>, 이에 대한 보정이 이루어지지 않은 채 연구가 진행되었다는 점이다. 하지만, 이 메타 분석에서도 이들 이탈 방법들에 대한 통계학적으로 커다란 차이나 우월성은 방법에 따라 차이를 제시하지 못하였으므로, 이 기간을 해석함에 있어 이탈 방법 프로토콜에 따른 가변성 등에 대한 해결이 되리라 생각된다.

## 결론

중증 유기인계 중독 환자의 콜린에스테라아제에 대한 시간별 변동 추세와 환자의 임상경과를 비교한 결과 음독 후 1병일 이내에 측정된 내원 초기 콜린에스테라아제 농도가 90% 이상 감소한 경우에는 중간 증후군이 발생할 가능성이 높았고, 생존 여부 및 기계 환기 여부 예측의 경우에는 내원 1~3병일째 감소 추세를 보이는 특성을 이용하는 것이 유용하였다.

## 참고문헌

1. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27:694-9.
2. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5:211-5.
3. Lee MJ, Park KN, Lee WJ. Survival curve analysis in patients with severe organophosphate poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2005;3:86-92.
4. Chun BJ, Mun JM, Yoon HD, Heo T, Min YI. Clinical significance of immediate determination of plasma cholinesterase level in patient presenting with organophosphate ingestion at the time of hospitalization. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;13:61-6.
5. Jin WJ, Jeong TO, Jin YH, Lee JB. Clinico-toxicological characteristics of patients with acute organophosphate intoxication requiring mechanical ventilation. *J Korean Soc Emerg Med* 2004;15:554-60.
6. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, Guven H, Onar M, Deniz T, et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis



- of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:903-10.
7. Zhang J, Zhao J, Sun S, Ma H, Zhao C, Guo Z, et al. A clinical analysis of 104 cases of acute pure and mixed organophosphate poisoning [abstract]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002;41:544-6.
  8. Sahin HA, Sasin I, Arabaci F. Sociodemographic factors in organophosphate poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:349-53.
  9. Butler R, Keenan SP, Inman KJ, Sibbald W, Block G. Is there a preferred technique for weaning the difficult-to-wean patient? A systemic review of the literature. *Crit Care Med* 1999;27:2331-6.
  10. Chuang FR, Jang SW, Lin JL, Chern MS, Chen JB, Hsu KT. QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 1996;14:451-3.
  11. Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, herbicides, rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency Medicine. A comprehensive study guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill;2004.p.1134-7.
  12. Merrill DG, Mihm FG. Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. *Crit Care Med* 1982;10:550-1.
  13. Yen DHT, Yien HW, Wang LM, Lee CH, Chan SHH. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals of patients with acute respiratory failure induced by severe organophosphate phosphate. *Crit Care Med* 2000;28:2805-11.
  14. Bardin PG, van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994;154:1433-41.
  15. Moretto A, Lotti M. Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:463-8.
  16. Coye MJ, Barnett PG, Midtling JE, Velasco AR, Romero P, Clements CL, et al. Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analysis. *Arch Intern Med* 1987;147:438-42.
  17. Clark RF. Insecticides. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.1497-512.
  18. Erdman AR. Insecticides. In: Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA, White IM, Dawson AH, Seifert SA, editors. *Medical Toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1475-96.
  19. Neal MJ. *Medical pharmacology at glance*. 5th ed. Oxford: Blackwell;2005.p.10-23.