

원저

살충제 중독환자에서 혈액관류가 혈중 살충제 농도에 미치는 영향

순천향대학교 천안병원 농약중독 연구소

길호욱 · 양종오 · 이은영 · 홍세용

The Effect of Hemoperfusion on Plasma Concentration of Toxins in Acute Pesticide Poisoned Patients

Hyo Wook Gil, M.D., Jong Oh Yang, M.D., Eun Yong Lee, M.D., Sae Yong Hong, M.D.

Institute of Pesticide Poisoning, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Purpose: Hemoperfusion is an effective modality of extracorporeal elimination of toxins in acutely poisoned patients. We evaluated the effect of hemoperfusion on plasma concentration of toxins in patients exposed to certain pesticides.

Methods : Eleven patients who were acutely exposed to pesticides participated in our study. We measured plasma pesticide concentration from the whole blood obtained by arterial and venous sources by gas chromatography.

Results: The plasma concentrations of only 3 patients was measured. Methidation clearance by hemoperfusion was 82.2%, fenitrothion was 23%, and endosulfan was 0%

Conclusion: Measurement of plasma organophosphate concentration is not a practical application. Our results suggest that hemoperfusion is applicable in patients with pesticide intoxication according to clinical status.

Key Words: Hemoperfusion, Organophosphorus compounds, Pesticides poisoning

서론

급성 중독의 치료과정을 단계적으로 구별하여보면 먼저 독극물의 흡수를 최소화 할 수 있는 처치를 하여야 하고 이어서 흡수된 약물의 배설을 촉진시켜야 한다. 이러한 처치와 함께 해독제 혹은 길항제 등의 치료를 하는 것이 원칙이다. 약물중독에서 배설을 촉진시켜야 하는 경우는 첫째 상당량의 독성 약물이 흡수되어 혈중 농도가 위험수준 이상일 때이다. 이런 경우에는 초기에 중독 증세가 없어도

즉시 배설 촉진을 위한 치료를 시작해야 한다. 둘째로 독성 약물의 배설 장기가 손상된 경우이다. 예를 들면 신장이나 간을 통하여 배설되는 약물의 경우 각각의 장기가 손상되었을 때에는 배설 촉진 치료를 고려하여야 한다. 이외에도 보존적인 치료를 하였으나 혈압이 감소하거나 경련 등의 신경학적인 증세가 심할 때, 그리고 노인이거나 평소에 몸이 허약한 사람, 그리고 천식환자에서 theophylline 중독처럼 어떤 약물이 특별히 치명적일 수 있는 사람 등이 적응증이 된다¹⁾. 배설 촉진 방법은 강제 이뇨, 요의 pH 조절, 과호흡 등의 소극적인 방법과 혈액투석이나 혈액관류처럼 적극적인 방법으로 구별할 수 있다. 특히 혈액투석 혹은 혈액관류는 독극물 중독환자에서 신부전증이 합병되거나 폐 울혈, 산 염기 불균형, 전해질 이상 등이 동반되었을 때 이들의 치료목적으로 사용되지만 다음과 같은 경우에는 중독 초기에 약물의 체외 배설을 촉진하기 위한 목적으로 사용될 수 있다.

책임저자: 홍 세 용

충청남도 천안시 명동 23-20번지

순천향대학교 천안 병원 농약중독 연구소

Tel: 041) 570-2132, Fax: 041) 570-5762

E-mail: syhong@sch.ac.kr

* Acknowledgement : 본 연구는 한국 Gambro CO. 2005. 연구비 지원으로 수행되었음.

첫째, 쇼크(shock)가 초래될 정도로 중독증세가 심할 때, 둘째, 간이나 신장 등 독극물의 배설 장기가 손상이 온 경우, 셋째, 적극적인 치료에도 불구하고 임상 경과가 지속적으로 악화될 때, 넷째, 아직 심한 중독증세가 나타나지 않았지만 음독 양이 많아 우려할만한 수준의 중독 증세가 초래될 정도로 많은 양을 음독한 경우 등이다³⁾. 따라서 이러한 치료들을 효과적으로 수행하기 위해서는 독극물의 약리적, 독성학적인 성상(properties of the toxin)을 파악하는 것이 중요하다.

현재 우리나라에서 흔히 사용되는 살충제는 대별하여 유기인계, 카바메이트계, 피레스로이드계, 그리고 유기 염소계열 등이 있다³⁾. 이들 살충제 중에서 유기인계와 카바메이트계는 아트로핀 혹은 팜 등의 해독제가 있어 음독 양이 많지 않을 때는 치료가 잘 되지만 음독 양이 많은 경우에는 이들 해독제 치료에도 불구하고 사망에 이르는 경우가 적지 않다^{4,5)}. 따라서 살충제 중독환자 중에서 음독 양이 많아 중독 증세가 심할 때는 초기에 혈액투석 혹은 혈액관류 등의 체외배설 촉진이 중요한 치료방법으로 고려되어야 한다. 저자들은 in vitro 실험에서 유기인계 살충제 중 하나인 포스파미돈이 투석 및 관류에 의해 쉽게 제거될 수 있음을 보고한바 있다⁶⁾. 그러나 개개의 살충제 농약은 크기(Molecular weight), 용해도(solubility in water), 수용액에서의 안정성(stability)등의 화학적 특성이 다양하여 투석을 통한 배설의 정도가 다양할 것으로 생각된다.

본 연구의 목적은 우리나라에서 흔히 발생하는 급성 살충제 중독환자에서 혈중 살충제 농도를 측정하고 혈액관류가 실제로 살충제 농도를 감소시키는지를 조사하는데

있다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 12월까지 순천향대학교 천안병원 농약 중독 연구소에서 급성 살충제 중독으로 입원 치료를 받은 환자 중에서 입원 초기에 중독증세가 심하여 혈액관류를 시행하였던 11명의 환자를 대상으로 하였다. 음독한 살충제에 따른 분류는 유기인계 8명(dichlorvos 3, methidathion 2, profenfos 1, chlorpyrifose 1, fenitrothion 1), 피레스로이드계 2명(cypermethrin 1, a-cypermethrin 1), 유기염소계(endosulfan) 1명이었다. 대상 예들의 성별, 나이, 음독 양, 그리고 기타 임상적 특징은(Table 1)에 요약하였다.

모든 환자는 응급실에서 응급처치 후에 바로 혈액투석실로 옮겨서 혈액관류를 3시간동안 실시하였다. 관류 막(perfusion membrane; cellulose membrane; Adsorba 300, Gambro, Gambro Dialysatoren GmbH Co. KG Hechingen, Germany)에 대한 추가 정보는(Table 2)에 요약하였다. 혈액관류는 경정맥 삼관을 통하여 시행하였으며 혈류는 250~300 ml/min으로 하였다. 투석 시작 10분 후에 투석기의 작동이 안정된 것을 확인한 다음 관류 막 전(arterial line)과 후(venous line)에서 동시에 시료를 취하였다. 혈액관류는 3시간동안 실시하였으며 혈액관류가 끝나기 10분전에 관류 막 전(arterial line)에서 다시 채혈하여 즉시 혈장을 분리하고 검사할 때 까지 -70°C에 보관하였다. 농약성분 측정을 위한 검사는 3개월 이내에 가스크로마토그래피(gas chromatograph)로 측정하였다⁷⁾. 분석 조건 및 검체처리과정은(Fig. 1)에 요약하였다.

Table 1. Clinical characteristics of the patients.

Case No.	Sex	Age (yr)	duration of admission (days)	duration of respirator assist (days)	specific medical problem	Clinical outcome	AchE* (U/L)
1	M	45	40	20	pneumonia, facial palsy	survivor	47
2	M	54	12	0	-	survivor	892
3	F	30	7	0	-	survivor	60
4	M	57	30	15	shock	survivor	2369
5	F	61	32	30	-	expired	1202
6	M	65	31	21	pneumonia	survivor	23
7	F	45	28	15	-	survivor	96
8	M	71	84	60	pneumonia, neuropathy	survivor	115
9	M	53	10	0	-	survivor	-
10	M	53	10	0	-	survivor	-
11	M	22	9	0	-	survivor	-

*AchE : acetylcholinesterase ; RBC cholinesterase (reference value; 11,188-16,698 U/L)

결 과

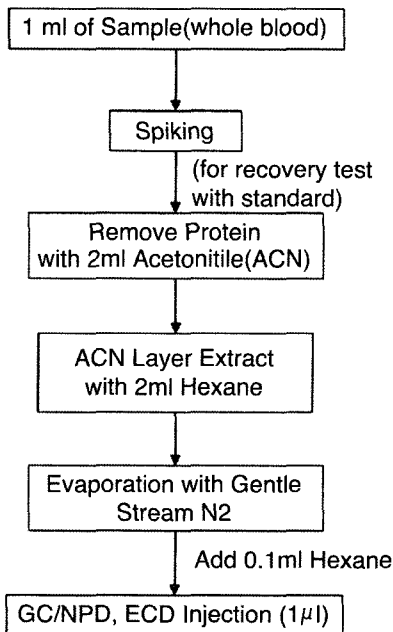
총 11예 중에서 혈중에서 살충제 성분이 검출되었던 예는 methidathion (case 5)과 fenitrothion (case 8) 등의 유기인제 중독환자와 endosulfan (case 11)을 음독했던 환자였고 그 이외의 환자들에서는 살충제 성분이 검출되지 않았다(Table 3). Case 5에서 투석 초기 혈액관류 막 전과 후에서 취한 혈액 내 methidathion 농도는 37.2

mg/ml과 6.6 mg/ml로 혈액관류에 의한 제거율 $[(37.2-6.6)/37.2] \times 100$ 은 82.2%로 높았다. 그러나 혈액관류 종료 10분전 관류 막 전 혈액 내 농도가 29.9 mg/ml로 비교적 높은 상태가 지속되었다. Case 8에서 투석 초기 혈액관류 막 전과 후에서 취한 혈액 내 fenitrothion 농도는 45.5 mg/ml과 35.0 mg/ml로 혈액관류에 의한 제거율 $[(45.5-35.0)/45.5] \times 100$ 은 23.0%로 낮았다. 그러나 혈액관류 종료 10분전 관류 막 전 혈액 내 농도가

Table 2. Technical data of perfusion

Dialyzer	Adsorba 300, Gambro
Length (mm)	245Max.
diameter (mm)	87
Housing material	Polypropylene
Adsorber	Activated charcoal
Filling weight (g)	300
Total surface of adsorber (m ²)	300
Coating material of adsorber	Cellulose
Membrane thickness (m)	3~5
Pore size of the filter (m)	450
Internal resistance (QB=200 ml/min) (mmHg)	20~30
Priming volume (ml)	260
Heparin (units)	10,000
Flow, blood (ml/min)	250

1) Blood Test



2) Instrument operation conditions

Column	Agilent HP-5, 30m*0.25m*0.25µm	
Injection volume	1.0µl	
Intet	Temp. 260° C	
Detector	NPD	Splitless, Temp. 280° C
	ECD	Split mode(20 : 1), Temp. 280° C
Oven	80° C (2min) 10° C/min 280° C (10min)	

Fig. 1. Analytic methods of gas chromatography

GC: gas chromatograph NPD: nitrogen phosphorus detector ECD: electron capture detector

5.14 mg/ml로 비교적 낮은 상태였다. Case 11에서 투석 초기 혈액관류 막 전과 후에서 취한 혈액 내 endosulfan 농도는 0.61 mg/ml과 0.61 mg/ml로 혈액관류에 의한 제거율은 0%였으나 혈액관류 종료 10분전 관류 막 전 혈액 내 농도는 0.40 mg/ml로 감소되었다.

고 찰

저자들은 예비검사를 통하여 혈액 내 살충제 성분을 측정하기 위한 시료는 혈청이나 혈장보다는 전혈(whole

blood)을 사용하는 것이 가장 효과적이라는 것을 알았다. 그 이유는 표준 물질(살충제 성분)을 첨가한 다음 측정된 회수율(recovery rate)이 전혈을 사용했을 때 80~90%로 혈청이나 혈장을 사용했을 때의 60~70%보다 더 높았기 때문이다. 이를 토대로 본 연구에서는 살충제 분석을 위한 시료는 전혈을 사용하였다. 이러한 저자들의 노력에도 불구하고 급성 살충제 중독환자의 혈중에서 해당 살충제가 검출되는 경우는 적었다. 비교적 농약분석에 관하여 오랜 경험을 갖고 있는 연구기관(수원랩푸른티어, 서울 기초과학 지원연구소)에 의뢰하여 다각적인 방법으로 반복실험을 하였으나 총 11예 중 3예에서만 살충제가 검출되었다.

Table 3. Plasma concentrations of the pesticides

Case No.	Pesticide name	Amount of ingestion	Lag time to ER	Plasma concentrations of pesticides		
				Arterial line ^(a)	Venous line	Arterial line ^(b)
1	Dichlorvos	40 ml	48 hrs	ND	ND	ND
2	Dichlorvos	40 ml	5 hrs	ND	ND	ND
3	Dichlorvos	unknown	6 hrs	ND	ND	ND
4	Methidathion	40 ml	3.5 hrs	ND	ND	ND
5	Methidathion	100 ml	5 hrs	37.2	6.6	29.9
6	Profenose	20 ml	4 hrs	ND	ND	ND
7	Chlorpyrifose	40 ml	3.5 hrs	ND	ND	ND
8	Fenitrothion	100 ml	10 hrs	45.5	35.0	5.1
9	a-Cypermethrin	30 ml	5 hrs	ND	ND	ND
10	Cypermethrin	40 ml	3 hrs	ND	ND	ND
11	Endosulfan	40 ml	6 hrs	0.6	0.6	0.4

ND : not detected,

arterial line(a) and arterial line(b) represent the plasma obtained from the arterial line at 10 min after initiation(a) and 10 min before cessation(b) of hemoperfusion. The "venous line" plasma obtained from venous line at 10 min after initiation of hemoperfusion.

Table 4. Physical Chemistry of the Pesticides

Pesticide name	Molecular weight	Solubility in water (25°C)	Stability
Dichlorvos	221.0	18g/l	Slowly hydrolyzed in water, rapidly hydrolyzed by alkalis
Methidathion	302.3	200 mg/l	Rapidly hydrolyzed in alkaline and acidic media
Profenose	373.6	28 mg/l	Unstable in alkaline condition
Chlorpyrifose	350.6	1.4 mg/l	Unstable in alkaline condition
Fenitrothion	277.2	14 mg/l	Relatively stable under normal condition
a-Cypermethrin	416.4	3.97 µg/l (20°C, pH7)	Relatively stable under normal condition
Cypermethrin	416.3	0.004 mg/l	Relatively stable under normal condition
Endosulfan	406.9	0.32~0.33 mg/l (22°C)	Slowly hydrolyzed in aqueous acids and

유기인제 중에서는 methidathion을 음독했던 환자 두 예 중 한 예와 fenitrothion을 음독했던 환자에서 각각의 성분이 검출되었을 뿐 dichlorvos와 profenfosse, 그리고 chlorpyrifose 등을 음독한 환자에서는 이들 성분이 검출되지 않았다. 대다수의 중독환자에서 살충제 성분이 혈중에서 측정되지 않은 이유를 명확하게 설명할 수는 없다. 다만 이들 methidathion과 fenitrothion이 검출되었던 예들의 공통점은 음독 양이 100 ml 이상으로 많았던 점은 음독양이 상대적으로 적은 경우에는 살충제 성분이 혈중에 존재하지 않거나 낮은 농도로 존재할 것임을 시사한다. 혈중에서 살충제 성분이 검출되었던 한 명은 대상 환자 중 유일하게 사망하였다. 그러나 음독했던 살충제 성분이 혈액 내에서 검출되지 않았던 대부분의 환자들도 임상중세가 중등도로 심하였고 유기인제 환자의 경우 아세틸콜린 에스터라제(acetylcholinesterase : AchE) 치가 매우 낮아 중등도의 독성을 보였던 점을 고려하면 진단을 위해서 혹은 중독의 정도를 평가하기 위하여 혈중에서 살충제 농도를 측정하는 것은 임상적으로 효과적인 방법이 아님을 보여 주고 있다. 이처럼 심한 중독 증세에도 불구하고 혈중에서 해당 살충제 성분이 검출되지 않는 또 다른 원인은 유기인제의 인체 내 분포에서 찾아보아야 한다. 체내에 흡수된 살충제의 체내에서의 약리 역동학적 특성에 따라서는 실제로는 많은 양의 살충제가 체내에 존재하더라도 혈액에는 적은 양만 존재할 가능성도 있다. 이러한 현상은 혈중농도를 대상으로 하여 체외배설을 촉진하고자 하는 투석요법의 효율에도 지대한 영향을 미치게 될 것임은 재론의 여지가 없다. 본 연구에서 혈액관류에 의한 methidathion 제거율은 82.2%로 높았으나 혈액관류 종료 10분전 혈액 내 농도가 29.9 mg/ml로 비교적 높은 상태가 지속되었던 점은 methidathion의 체내 분포가 넓다는 것을 암시해준다. 이에 반하여 fenitrothion은 제거율이 23.0%로 낮았으나 혈액관류 후 혈중 농도가 현저히 감소하였던 소견은 fenitrothion의 혈액 내 분포가 넓거나 체내 대사가 빠름을 보여주는 소견이다. 또 다른 가능성은 대부분의 농약이 혈중에서 한 형태로 존재하는 경우는 드물고 연속적인 대사과정이 활발하여 여러 단계의 대사물로 존재하기 때문이다. 또한 어렵게 혈중 농도를 측정한다고 하여도 혈중 농도와 중독의 정도가 일치하지 않는 경우가 많다. 혈액 내에서 살충제들의 불안정성이다(Table 4). 대부분의 유기인제는 수용액 중에서 극히 불안정하며 특히 혈액 내에서는 다양한 종류의 비 특이적인 esterases의 영향에 의하여 쉽게 파괴되어 -20°C에 보관된 경우라도 몇 개월 사이에 10 mg/ml에서 4.4 mg/ml 정도로 감소한다는 보고가 있다⁸⁾. 본 연구에서도 시료의 보관이나 이송

혹은 측정과정에서 대사가 진행되어 원래 높았던 살충제 농도가 최종적으로는 측정이 불가능한 농도 이하로 감소되었을 가능성도 있다.

본 연구에서 피레스로이드 계열의 살충제를 음독한 환자 2명에서는 각각의 성분이 검출되지 않았다. 이들 환자들은 음독 양이 30~40 ml로 비교적 많지는 않았는데 피레스로이드 계열이 혈액 중에서 대사가 빠른 것이 원인인지 아니면 체내 분포 중 혈액 내 존재하는 부분이 적은 것인지는 확실치 않다. 이에 반하여 endosulfan의 경우 음독 양이 40 ml이었지만 검출이 되었다. 혈액관류에 의한 제거율은 없는 것처럼 보였으나 혈액관류 전 혈중 농도가 0.6 mg/ml로 낮아서 측정방법의 에민도 및 측정 오차를 고려하면 혈액관류에 의한 제거율은 좀 더 높은 농도가 기대되는 환자를 대상으로 추가 검사가 필요하다.

약물중독에서 투석의 효율에 영향을 미치는 인자는 대별하여 약물 관련 인자와 투석 관련 인자로 나눌 수 있다. 분자량이 1,000 daltons 이하인 경우에는 확산(diffusion)을 통하여 투석 막을 쉽게 통과할 수 있다. 약물의 단백 결합 여부도 중요하며 단백질 결합이 강할수록 투석은 어려워진다. 체내 distribution volume은 작을수록 유리한데 특히 distribution volume이 1 L/kg이하이면 만족스러운 투석의 효율을 기대할 수 있으나 2 L/kg이상인 약물은 효과적인 투석을 기대하기가 어렵다¹⁹⁾. 임상에서 흔히 접하는 가약물중독환자의 가경우 대부분의 약물이 투석과 연관된 소위 “drug-related factor”에 대한 정보가 없어 투석의 유용성을 추정하기가 어렵다. 혈액관류는 활성탄(activated charcoal or carbon)이 충전된 cartridge로 혈액을 통과시켜 독극물을 흡착시키는 방법이다. 따라서 활성탄에 흡착될 수 있는 약물이면 어떠한 경우에도 사용될 수 있다¹⁰⁾. 특히 지용성이거나 단백질 결합하는 경우는 물론이고 분자량이 비교적 큰 경우에도 효과적이다¹¹⁾. 체외배설은 목표로 하는 물질의 혈중 농도를 기준으로 그 약물 자체의 역동학과 함께 판단되어야 하는 것이 원칙임을 고려하면 농약중독에서 투석을 통한 체외배설의 효과를 평가하는 것은 매우 어려운 일이다.

농약중독 환자에서 약물의 음독시간 및 음독양의 정확한 산정이 불가능한 경우가 많다. 또한 대부분의 농약 중독환자에서 혈중 농도를 측정하여 중독의 정도를 추정하거나 치료방침을 정하는데 참고 자료로 사용하는 것은 불가능하다. 이처럼 투석의 효율에 대하여 잘 알려져 있지 않은 독극물 중독환자에서 투석을 하고자 하나 어떤 종류의 투석요법을 선택할 것인가 확실치 않을 때에는 혈액관류를 먼저 선택하는 것이 합리적이라고 생각된다. 다만 혈액투석에 비하여 혈액응고나 출혈성 경향, 알레르기 반응

등의 발생 가능성이 높아 세심한 주의가 있어야 한다. 이외에도 활성탄의 흡착력은 혈액내의 단백질이나 혈액 자체에 의하여 포화상태에 이르게 되어 매 4~5시간마다 cartridge를 교체해야 하는 단점이 있다.

결 론

급성 살충제 중독환자에서 살충제 성분을 직접 측정하여 중독의 정도를 측정하고자 하는 시도는 적절치 않아 보인다. 음독양이 많아 생명이 위독한 환자는 초기에 적절한 혈액관류로 혈중 농도를 감소시킬 수 있을 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Goldfrank's toxicologic emergencies. 7nd ed. New York: MacGraw-Hill; 2002. p.58-68.
2. Kim HS, Shin GT. Dialysis related treatment to increase elimination of toxic agent. J Korean Soc Clin Toxicol 2003;1:6-11.
3. Hong SY. The Principle of Pesticide Intoxication. 1st ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher Co; 1998.p106-12.
4. Shin KC, Lee KH, Park HJ, Shin CJ, Lee CK, Chung JH, et al. Respiratory failure of acute organophosphate insecticide intoxication. Tuberc Respir Dis 1999;46:363-71.
5. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. Intensive Care Med 2001;27:694-9.
6. Hong SY, Gil HW, Yang JO, Lee EY. Effect of dialysis and perfusion on phosphamidon in vitro. J Korean Soc Clin Toxicol 2005;3:17-21.
7. Musshoff F, Junker H, Madea B. Simple determination of 22 organophosphorous pesticides in human blood using headspace solid-phase microextraction and gas chromatography with mass spectrometric detection. J Chromatogr Sci 2002;40:29-34.
8. Thomas B. The pesticide manual. 13th ed. Norwich: British Crop Protection Council; 2003. p.774.
9. Okonek S. Hemoperfusion in toxicology. Basic considerations of its effectiveness. Clin Toxicol 1981;18:1185-98.
10. Maher JF. Principles of dialysis and dialysis of drugs. Am J Med. 1977;62:475-81.
11. James FW. Active methods for detoxification. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p.178-88.