

증례

Glufosinate ammonium 중독 후에 발생한 해마 손상에 의한 선행성 기억상실 1례

아주대학교 의과대학 응급의학교실, 신경과학교실¹

설승환 · 박현수 · 안정환 · 김기운 · 박희영¹ · 이필휴¹

A Case of anterograde amnesia with hippocampal lesions following glufosinate intoxication

Seung Hwan Seol, M.D., Hyeon Soo Park, M.D., Jung Hwan Ahn, M.D.,
Kim Gi Woon, M.D., Hee Young Park, M.D.¹, Phil Hyu Lee, M.D.¹

Department of Emergency Medicine, Department of Neurology¹ Ajou University school of Medicine, Suwon, Republic of Korea

Glufosinate ammonium (GLA), a phosphinic acid derivate of glutamate, is a broad-spectrum contact herbicide. It structurally resembles glutamate, a typical excitatory amino acid in the central nervous system.

In Korea, the ingestion of GLA for suicidal attempt or accidental event has increased.

The neurological complication of GLA intoxication are characterized by loss of consciousness, convulsion, or memory impairment. But, the exact mechanism of GLA toxicity is yet unknown.

This report is about a patient with GLA intoxication who showed anterograde amnesia with selective bilateral hippocampal lesions supported GLA intoxication with literature reviews supported.

Key Words: Glufosinate ammonium, Intoxication, Anterograde amnesia

서론

바스타(Basta[®])는 세계 보건기구(WHO)의 농약 독성 분류 기준에 따르면 보통 독성(어독성 III급)으로 분류되는 제초제로서 1994년 국내에 소개된 후에 고 독성의 그라목손을 대신하여 그 사용 빈도가 늘고 있고 그에 따라 자살을 목적으로 하거나, 우발적 사고에 의한 중독이 점차 늘어가고 있다¹⁾.

바스타의 구성은 glufosinate ammonium(이하 GLA로 표기) 18.5%와 계면활성제인 sodium polyxyethylene alkylether sulfate 30%이외에 용제, 소포제, 중량제, 착색제 등으로 되어 있다. 바스타의 중독 증상은 중추 신경계

증상과, 순환계 증상 그리고 소화기계 증상으로 크게 나눌 수 있다. 순환계 증상과, 소화기계 증상은 계면활성제에 의한 작용에 의한 것으로 추정된다²⁾. 의식 저하, 경련, 발열, 기억 장애 등의 중추 신경계의 증상은 GLA에 의해 나타나는 것으로 알려져 있으나 독성의 기전은 GLA가 뇌내의 글루탐산염 수용체와의 상호작용에 의하여 증상을 유발하는 것으로 추측하고 있을 뿐 아직 정확하게 밝혀지지 않았다.

본 저자들은 GLA 중독 후에 선택적으로 양측성 해마 손상을 보이고 선행성 기억 상실이 발생한 환자를 경험하였기에 이 증례를 통해 GLA의 신경학적 합병증을 유발하는 기전을 설명하는 증례가 될 수 있을 것으로 기대되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

책임저자: 김 기 운

경기도 수원시 영통구 원천동 산5

아주대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 031) 219-4496, Fax: 031) 216-6274

E-mail: erdrajh@naver.com

증례

특별한 과거 병력이 없었던 24세 남자가 내원 2시간 전

에 우연히 바스타(Basta®) 150 cc를 음독하고 상복부 통증, 구역, 구토 증상이 발생하여 보호자에 의해 응급의료센터에 내원하게 되었다. 그는 대학을 졸업하고 공장에서 근무하던 사람이었으며 보호자는 그가 취한 상태에서 바스타를 우유로 착각하고 마셨다고 진술하였다.

내원 당시의 활력징후는 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 110회/분, 호흡은 24회/분 체온은 36.7°C였고, 의식 상태가 기면 및 혼돈 상태를 보이는 것 외에 신체검사와 신경학적 검사는 특이 사항이 없었다. 동맥혈가스분석 검사는 pH 7.33, PO₂ 82.6 mmHg, PCO₂ 31.8 mmHg, HCO₃ 16.6 mM/dL 로 경증의 대사성 산증의 소견을 보였다. 뇌전산단층촬영 결과는 정상적인 소견이었다. 그는 즉시 위세척과 활성탄을 투여 받고 보전적 치료를 시작하였다. 내원 3일 째에 그는 의식이 명료하게 회복되었고 간헐적인

복통이 발생하는 것 이외에 의학적 상태도 정상으로 회복되어 내원 7일 째에 특별한 문제 없이 퇴원하였다.

그러나 퇴원 10일 후에 그는 병원에 입원했었던 기억을 하지 못하는 문제로 응급의료센터로 다시 내원하게 되었다. 그는 자신이 경험하고 이야기를 나누었던 수심 분전의 사건과 인물을 기억하지 못하였다. 신경학적 검사는 기억장애 이외에 다른 이상소견은 없었다. 그는 증상이 발생한 13일 째에 신경심리학 검사 (neuropsychological test)를 받았다. 검사 결과, 환자는 지능, 주의력, 언어 능력 모두 정상이었으나, 언어와 비언어 지식에 대한 학습 능력에 장애를 보였다. 그는 Rey Auditory Verbal learning test 를 이용한 청각 언어 학습 검사에서, 제시된 열 다섯 개의 단어 중에서 각각 다섯 개에서 여덟 개의 단어를 곧바로 떠올릴 수 있었다. 그러나 6분, 30분 후의 회상검사에서는

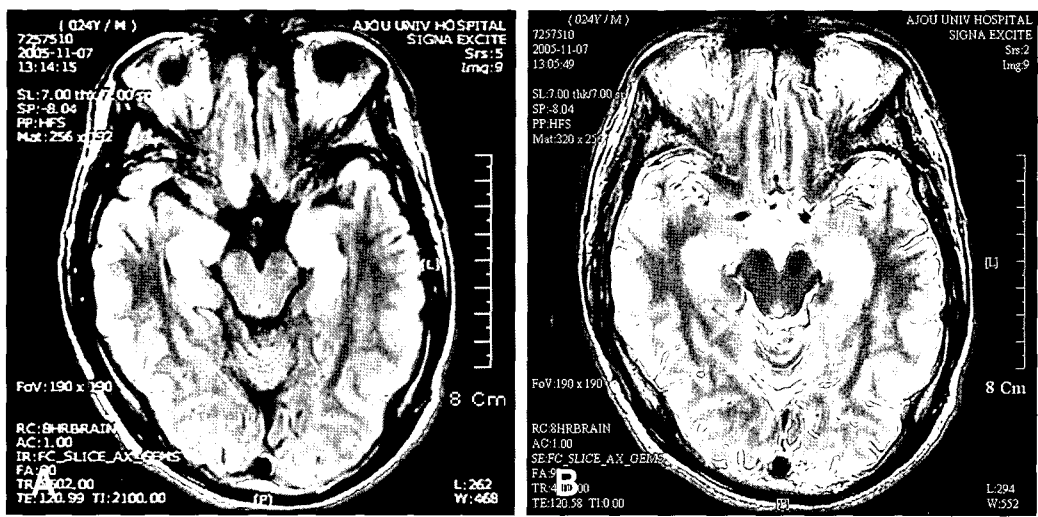


Fig. 1. MRI that 15days after onset (A) FLAIR, (B) T2 weighted image).

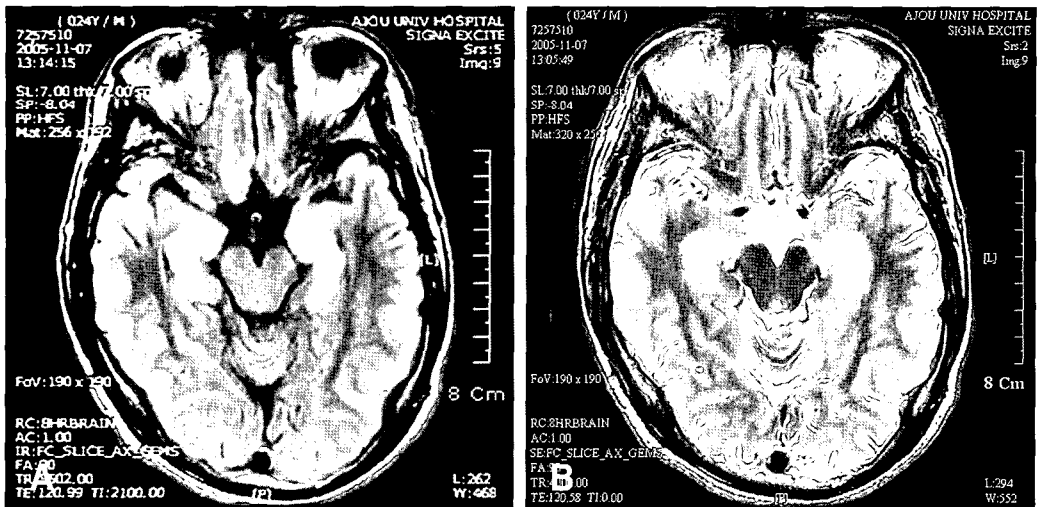


Fig. 2. MRI that 5months after onset (A) FLAIR, (B) T2 weighted image).

상대적으로 각각 두 단어, 세 단어만을 떠올릴 수 있었다. 또한 Rey Osterrieth Complex Figure Test 를 이용한 시각 언어 학습 검사 및 30분 후의 회상 검사에서 시각 기억력이 불량했다. 그러나 Autobiographical Memory Interview 에서 역행성 기억상실의 소견은 보이지 않았으며, 일반 지적 기능과 다른 인지 기능들은 보존되어 있었으나 선행성 기억상실의 소견을 보였다. 증상 발생 15일 후에 시행한 뇌 자기공명영상촬영에서 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 와 T2 - weighted image 에 각각 양측의 해마와 해마이랑에 대칭적인 신호 강도의 증가 소견을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

그의 선행성 기억상실은 점차 회복이 되었고 5개월 후에 추적 조사로 시행한 신경심리학 검사와 뇌 자기공명영상에서 모두 정상으로 회복된 소견을 보였다(Fig. 2).

고 찰

GLA 는 *Streptomyces viridichromogenes* 또는 *streptomyces hygroscopicus* 로 부터 추출되었고 생화학적으로 글루탐산염(glutamate)의 구조적 유사체이다. GLA 는 식물체 내에서 글루타민 합성효소를 억제하여 고농도의 암모니아를 생성함과 동시에 글루타민과 기타 여러 단백질 성분의 고갈을 일으켜 광합성 과정을 완벽하게 차단하여 식물체의 황백화나 고사를 초래하게 만들어 제초제로서의 역할을 한다고 알려져 있다³⁾.

GLA 에 의한 인체의 중추 신경계에 대한 영향으로는 의식 저하, 경련, 발열, 기억 장애등이 나타나는 것으로 알려져 있고, 동물 실험에서도 인간 중독에서 보이는 기면, 과민 반응, 경련, 호흡 감소 등이 관찰되었다고 한다^{3,6)}.

그러나 식물과 달리 동물에서의 GLA 가 중추신경계에 작용하는 기전은 확실하게 밝혀지지 않았고, 다만 GLA 가 글루타민 합성효소와 글루타민 탈탄산효소를 억제하거나, 뇌 내의 글루탐산염 수용체와의 상호작용에 의하여 증상을 유발하는 것으로 추측하고 있었다⁶⁾. 글루탐산염은 중추신경계의 주요 흥분성 신경전달물질이며 뇌 조직 내에 높은 농도로 존재하거나 지속적으로 신경세포가 글루탐산염에 노출되면 신경세포의 부종 및 변성, 세포사가 일어난다⁷⁾. 글루탐산염이나 그와 구조적으로 유사한 아미노산에 중추신경세포가 과도하게 노출되었을 때 그 신경세포가 죽는 것을 신경독성(excitotoxicity)이라고 말하는데, 이때 칼슘 이온의 세포내 유입이 중요한 역할을 하며 칼슘 이온의 세포내 통과 여부에 따라 이온 매개형 글루탐산염 수용체는 N-methyl-D-Aspartate (NMDA) type 과 non-NMDA type 인 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxa-

zole propionic acid (AMPA), kainite 로 나누어진다^{8,9)}.

Nakaki¹⁰⁾ 등은 연구를 통해 쥐에서의 GLA 투여는 쥐의 소뇌에 산화질소의 생산을 증가시키고 이 효과는 NMDA type 수용체 대항제에 의해 차단되었다고 보고함으로써 GLA 가 NMDA type 글루탐산염 수용체를 자극한다는 것을 암시하였고, Matsumura¹¹⁾ 등은 AMPA/kainite 수용체 대항제는 효과가 없으나 NMDA 수용체 대항제가 GLA에 의해 유발되는 경련을 효과적으로 억제시켰다고 보고하였다.

결과적으로 글루탐산염의 구조적 유사체인 GLA의 중독으로 인해 NMDA 수용체가 과도하게 자극되어 흥분독성세포의 손상이 일어나게 된다면, 위 환자의 경우 새로운 기억의 형성에 중요한 역할을 하며 흥분독성에 민감한 해마의 NMDA type 수용체를 지닌 글루탐산염 의존형 뉴런이 GLA 중독으로 흥분독성 세포의 손상을 일으켜, 환자에게 선행성 기억상실을 일으켰고, 뇌 자기공명영상에서 양측성 해마 부위 및 해마이랑 부위에 신호 강도의 증가 소견을 보였다고 판단된다¹²⁻¹⁴⁾.

지금까지 GLA 중독으로 인해 발생한 기억장애에 관한 몇몇의 보고가 있었지만 선행성 기억상실과 양측 해마의 손상을 함께 확인한 문헌은 국내 외의 인터넷 검색을 통해 확인할 수 없었다. 따라서 본 증례는 아직도 실험실 수준의 GLA 에 의한 신경계 합병증의 작용 기전을 추정하는데 향후 큰 도움이 되리라 기대해 본다.

참고문헌

1. Hoerlein G. Glufosinate (phosphinothricin), a natural amino acid with unexpected herbicidal properties. Rev Environ Contam Toxicol 1995;138:73-154.
2. Watanabe T, Sano T. Neurological effects of glufosinate poisoning with a brief review. Hem Exp Toxicol 1998;17:35-39.
3. Koyama K, Andou Y, Saruki K. Delayed and severe toxicities of a herbicide containing glufosinate and a surfactant. Vet Hum Toxicol 1994;36:17-18.
4. Ebert E, Leist KH, Mayer D. Summary of safety evaluation toxicity studies of glufosinate ammonium. Food Chem Toxicol 1990;28:339-349.
5. Hack R, Ebert E, Ehling G, Leist KH. Glufosinate ammonium ? some aspects of its mode of action in mammals. Food Chem Toxicol 1994;32:461-470.
6. Watkins JC, Evans RH. Excitatory amino acid transmitters. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1981;21:165-204.
7. Choi DW. Excitotoxic cell death. J Neurobiology 1992;23:1261-1276.

8. Double A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease : Implication for therapy. *Pharmacol Ther* 1999;81:163-221.
9. Nakaki T, Mishima A, Suzuki E, Shintani F, Fujii T. Glufosinate ammonium stimulates nitric oxide production through N-methyl D-aspartate receptors in rat cerebellum. *Neurosci Lett* 2000;290:212.
10. Matsumura N, Takeuchi C, Hishikawa K, Fujii T, Nakaki T. Glufosinate ammonium induces convulsion through N-methyl-D-aspartate receptors in mice. *Neurosci Lett* 2001;304:123-125.
11. Malenka RC, Nicoll RA. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanism. *Trends Neurosci* 1993;16:512-527.
12. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* 2005;11:37-49.
13. Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig JP, Slikker W Jr. Ontogeny of the n-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci* 2002;68:9-17.