



Dicamba 급성 중독으로 인한 사망 1례

인하대학교 의과대학 응급의학교실, 내과학교실¹

홍대영 · 엄욱현¹ · 이경미 · 김지혜 · 한승백 · 서주현¹ · 김준식 · 노형근¹

A Fatal Case of Dicamba Intoxication

Dae Young Hong, M.D., Wook Hyun Um, M.D., Kyoung Mi Lee, M.D., Ji Hye Kim, M.D.,
Seung Baik Han, M.D., Joo Hyun Suh, M.D.¹, Jun Sig Kim, M.D., Hyung-Keun Roh, M.D., Ph.D.¹

Department of Emergency Medicine, Department of Internal Medicine¹, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Dicamba is a benzoic acid and classified as a chemically related chlorophenoxy herbicide which is widely used for the control of broad-leaved weeds. While the chlorophenoxy herbicide poisoning is known to be uncommon, its ingestion can result in serious or sometimes fatal outcome. A 65-year-old man ingested about 300 ml of dicamba in a suicidal attempt and three hours later he was admitted hospital, complaining abdominal pain, nausea and vomiting. On admission his vital signs were normal and laboratory findings were not remarkable except metabolic acidosis in arterial blood gas analysis. Shortly after the admission endotracheal tube was inserted due to altered mental state and activated charcoal was given after performing gastric lavage. However, his vital signs became unstable 6 hrs after the ingestion and mechanical ventilation was started with administration of inotropic agents. In spite of urine alkalization for rapid elimination of the absorbed dicamba, the metabolic acidosis was aggravated with concomitant rhabdomyolysis and acute renal failure, and he died 24 hrs after the ingestion.

Key Words: Dicamba, Mortality, Poisoning

서 론

반벨은 3,6-dichloro-2-methoxybenzoic acid (dicamba) 48.2%와 보조제와 용제 51.8%로 구성되어 있으며, dicamba는 벤조산이지만 화학적 유사성 때문에 chlorophenoxy계 제초제로 분류하고 있다¹⁾. Chlorophenoxy계 제초제로는 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)가 가장 흔히 사용되며, 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA), 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid(2,4,5-T), 2-(2-methyl-4-chlorophenoxy) propionic

acid (MCPA) 등이 포함되고, 국내에서는 2,4-D (이사디아 민염, 이사피, 이사디), MCPA (엠시피피), dicamba (반벨) 등의 상품이 시판되고 있다.

Casey 등²⁾에 의하면 chlorophenoxy계 제초제에 의한 중독은 전체 제초제 중독의 5% 정도로 발생 빈도가 적으며, 치명적인 중독의 0.05%를 차지하여 다른 제초제에 비하여 독성이 약한 것으로 보고하였다. 그러나 심한 중독 시에는 저혈량성 쇼크, 대사성 산증, 횡문근융해증, 급성 신부전, 중추신경계 중독 증상 등 심각한 임상적 결과를 야기할 수 있다고 알려져 있다^{3,4)}.

Chlorophenoxy계 제초제의 독성 기전은 현재까지 명확하게 밝혀지지는 않았지만 여러 기전이 함께 작용하는 것으로 알려져 있다. Suwalsky 등⁵⁾은 chlorophenoxy계 제초제가 세포의 지질 이중막의 넓이를 증가시키고 소수성(hydrophobic) 부위를 변형시켜 세포막의 구조적 손상

책임저자: 노 형 근

인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206

인하대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 032) 890-3497, Fax: 032) 882-6578

E-mail: keunroh@inha.ac.kr

을 일으키며, 운반 기전을 파괴시킨다고 보고하였다. Sastry 등⁷⁾은 chlorophenoxy계 제초제가 acetyl-CoA와 유사한 물질(2,4-D-CoA, 2,4,5-T-CoA)을 생성하여 acetyl-CoA가 관여하는 지방산, 콜레스테롤, 스테로이드 호르몬, 아세틸콜린 등의 합성을 방해함으로써 독성을 일으킨다고 보고하였다. 또한 Palmeira 등⁸⁾은 산화적 인산화 결합을 방해하여 간에서 미토콘드리아막의 인지질층 변형을 초래함으로써 ATP 생산을 감소시킨다고 보고하였다.

Chlorophenoxy계 제초제는 여러 중독 사례들이 해외에서 보고되었고, 국내에서도 3례가 보고된 바 있다^{3,5,9,15)}. 그러나 dicamba 중독의 경우는 이 등¹⁴⁾에 의해 1례만이 보고되었고, 사망한 환자에 대한 증례는 아직 보고된 바 없다.

이에 저자들은 dicamba를 함유한 chlorophenoxy계 제초제인 반벨을 다량 음독한 후 24시간 만에 사망한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

65세 남자 환자가 제초제인 반벨(dicamba) 300 ml를 마신 다음 1시간 후부터 수차례 구토를 하고 거실에 쓰러진 후 가족들에 의해 발견되어 음독 3시간 만에 본원 응급의료센터에 내원하였다. 전신 문진에서 복통, 구역, 구토 등 소화기 증상을 호소하였으며, 과거병력에서 수 년 전부터 항고혈압제를 복용 중이었다. 내원 당시 신체검사서 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 90회/분, 호흡수는 23회/분, 체온은 36°C이었고 의식은 명료하였으나 급성 병색을 보였다. 심음과 호흡음은 정상이었으며, 복부 진찰에서도 특이 소견은 없었다. 동공은 양안 직경이 3 mm로 동일하였고 대광반사는 정상이었다.

내원 당시 시행한 동맥혈 가스 검사는 pH 7.22, PaCO₂ 35.2 mmHg, PaO₂ 118.5 mmHg, HCO₃ 14 mEq/dL, SaO₂ 94%이었고, 전혈구 검사에서 혈색소 18.8 g/dL, 백혈구 수 23,300/mm³ (호중구 88.1%), 혈소판은 338,000/mm³이었다. 전해질 검사에서 Na/K/Cl 145/4.5/92 mEq/L이었고, 혈청 생화학 검사에서 BUN/Cr 21.0/2.00 mg/dL, 총 bilirubin 0.3 mg/dL, AST/ALT 68/20 IU/L, amylase/lipase 93/95 IU/L, CPK 192 IU/L, LDH 777 IU/L, 인 15.7 mg/dL, 이온화칼슘 0.68 mmol/L, 혈당 179 mg/dL이었으며, 혈액 응고 검사에서는 PT 87%, aPTT 34.2초의 소견을 보였다. 그리고 흉부 방사선 검사상 폐울혈이 관찰되었으며, 심전도에서는 동성 리듬으로 QTc 간격은 537 msec로 증가하였고 유도 V₄, V₅, V₆에서 ST 분절 하강이 관찰되었다.

내원한 후 의식이 기면상태로 저하되고 기도 흡인의 가능성이 있어 기도삽관 시행하였고, 경비위관을 통하여 활성탄을 투여하였다. 음독 6시간 후부터 의식상태가 혼미해지면서 혈압이 80/60 mmHg로 하강하였고 소변량도 감소하였다. 수액요법을 시행하였으나 혈압 상승이 없어 혈압상승제를 정주하였으며, 알칼리성 이뇨를 위해 중탄산나트륨을 투여하였다. 음독 19시간 후 동맥혈 가스 검사상 pH 7.12, PaCO₂ 48.9 mmHg, PaO₂ 74.1 mmHg, HCO₃ 15 mEq/dL, SaO₂ 89%로 대사성 산증 및 저산소혈증이 악화되었고, 체온은 38.0°C로 상승하였다. 음독 23시간 후 검사에서는 AST/ALT 549/102 IU/L, CPK 42,348 IU/L, CK-MB 790 ng/mL, LDH 2,547 IU/L, BUN/Cr 45.8/4.30 mg/dL로 간기능 저하, 횡문근융해증, 급성 신부전 등의 소견을 보였다. 환자는 적극적인 치료에도 반응 없이 혈압과 맥박이 점차 감소하였고 음독 24시간 후 사망하였다.

고 찰

사람에서 chlorophenoxy계 제초제 중독은 대부분 음독으로 발생하며 혈중 농도와 독성과의 관계는 현재까지 분명하게 알려져 있지 않으나, Jones 등¹⁶⁾은 chlorophenoxy계 제초제 중 2,4-D의 치사용량(LD₅₀)이 실험동물에서 100~1,000 mg/kg이며, 사람에서는 700 mg/kg 정도 되는 것으로 보고하였다. 본 증례에서는 반벨 300 ml 가량 음독하였는데, 음독 직후 환자의 자발적 구토는 없었고 음독 1시간 후부터 구역과 구토가 중독 증상으로 나타나기는 하였으나, 음독 3시간 후에 응급의료센터에 내원하였을 때에는 액제인 dicamba 대부분이 위장관에서 흡수되었을 것으로 판단되어 음독량은 약 1,850 mg/kg으로 추정된다.

Chlorophenoxy계 제초제의 급성 중독 시에는 위장관 증상으로 구토가 가장 특징적인 초기 증상이며, 입안의 통증, 복통, 설사, 위장관 출혈 등이 있을 수 있다^{1,3,5)}. 본 증례에서도 음독 1시간 후부터 구토 증상이 있었고, 음독 3시간 후인 내원 당시 복통을 호소하고 있었으나 위장관 출혈의 소견은 사망할 때까지 관찰되지 않았다.

중추신경계에 대한 chlorophenoxy계 제초제의 독성은 혈액뇌장벽의 투과성을 변화시켜 제초제가 중추신경계에 축적됨으로써 발생한다⁶⁾. 이 경우 중추신경계 증상은 다양하게 나타날 수 있는데, 치명적인 중독의 대부분에서 혼수가 발생하지만, 치명적이지 않은 경우에도 발생할 수 있으며 경우에 따라서는 수 일간 혼수가 지속되다 호전되는 경우도 있다^{3,4)}. 그러나 음독량, 전신 상태, 치료 등에 따라

회복의 정도는 크게 다를 것으로 생각된다. 본 증례에서는 환자의 의식 상태가 음독 3시간 후부터 기면상태로 저하되었고 점차 악화되었다. 이런 의식 상태의 변화에 대하여 Dickey 등¹⁸⁾은 MCPP 중독 초기에 의식이 명료하였으나 음독 17시간 후에 혼수가 나타나며 사망한 예를 보고한 적도 있어, 중독 초기 환자에서 혼수가 없더라도 지속적인 관찰에 주의를 기울여야 할 것이다. 그 외에도 과다근육긴장증, 과다반사, 축동, 안구진탕, 운동실조, 환각, 경련 등이 있을 수 있다^{4,5)}.

신경근계의 증상은 근육에 대한 직접적인 독성과 저칼슘혈증에 의한 것으로 알려져 있으며 근력 약화, 근육 강직, 근연축, 건반사의 소실 등이 나타날 수 있는데, 본 증례에서는 이러한 신경근계 증상은 나타나지 않았다¹¹⁾.

본 증례에서는 음독 19시간 후부터 사망하기까지 발열이 지속되었는데 감염의 가능성도 있지만 독성 기전중 산화적 인산화 결합의 방해에 의한 분해대사(catabolism) 증가도 발열의 원인이 되었을 것으로 생각된다¹⁸⁾.

심혈관계 이상으로는 저혈압과 심실성 빈맥, 서맥, 쇼크 등이 일어날 수 있는데, 이는 위장관 내 수분의 소실 및 출혈, 말초혈관과 폐혈관 저항의 감소, 또한 심근에 대한 약물의 독성 등에 의해 나타날 수 있다^{3,4,17)}. 본 증례에서도 음독 6시간 후부터 저혈압이 발생하였고 맥박수가 분당 120회로 증가하였으며 심전도에서 QTc 간격의 증가와 ST 분절 하강이 관찰되어 심근에 대한 직접적인 영향을 의심할 수 있었다.

Chlorophenoxy계 제초제 중독 후 대사성 산증이 많이 보고되고 있는데, 본 증례에서는 음독 3시간 후인 내원 당시에 pH 7.22의 대사성 산증을 보였으며, 중탄산나트륨 투여에도 불구하고 음독 23시간 후 pH 7.12로 더욱 악화되었다^{5,10,17,18)}. 또한 다른 보고에서와 마찬가지로 본 증례에서도 저산소혈증이 관찰되었으며 이는 이 계통의 제초제에 의한 호흡중추 억압이나 폐에 대한 직접적인 독성에 의한 것으로 보고되고 있다^{3,5,10)}.

Chlorophenoxy계 제초제가 칼슘대사에 미치는 영향은 정확히 알려지지 않았으나, 횡문근융해증과 고인산화혈증에 의해 칼슘 운반 기전에 이상이 발생하고 칼슘-인 복합체가 형성되어 저칼슘혈증이 발생되며, 경련, 손발의 연축, 과다반사 등을 유발하는 것으로 보고되고 있는데, 본 증례에서도 음독 3시간 후인 내원 당시부터 심한 저칼슘혈증을 나타내기는 하였으나 이런 증상들은 보이지 않았다¹¹⁾.

Chlorophenoxy계 제초제에 의한 횡문근융해증은 지속적인 근육 강직에 의해 이차적으로 발생할 수 있으며, 근육에 대한 직접적인 독성으로 발생할 수도 있다¹¹⁾. 본 증

례에서는 근육 강직은 보이지 않았으므로 직접적인 독성에 의한 것으로 생각된다. Roberts 등¹⁹⁾은 급성 MCPA(4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid) 중독에 있어 혈중 MCPA 농도보다 CPK 수치의 추적 검사가 중독 중증도의 지표로서 더욱 유용한 것으로 보고하였다. 본 증례에서는 dicamba의 혈중 농도는 확인하지 못하였으나 음독 20시간 후 측정된 CPK 수치가 42,348 IU/L로 매우 높게 측정된 것으로 보아 심한 중독으로 생각된다. 이와 더불어 횡문근융해증이 있는 환자들에서 많은 양의 근육 세포들이 파괴되는 경우에 고인산화혈증이 동반될 수 있는데, 본 증례에서도 정상치의 약 2.8배 정도 상승이 있었다¹¹⁾.

Chlorophenoxy계 제초제 중독시 급성 신부전은 위장관 내 수분 소실 및 출혈에 의한 저혈량성 쇼크나 횡문근융해증에 의해 이차적으로 발생하거나, 제초제의 신장에 대한 직접적인 독성에 의해 발생할 수 있다^{1,3)}. 실제로 Dickey 등¹⁸⁾이 MCPP 중독 후 사망한 환자에서 시행한 부검 결과에 의하면 신장 세뇨관의 괴사가 관찰되었다. 본 증례에서 발생한 급성 신부전은 FeNa 2.5%로 신성 신부전 양상을 보여, 수분 소실에 의한 것이기 보다는 제초제에 의한 직접적인 신장의 손상이나 횡문근융해증에 의해 발생한 것으로 생각된다.

그 외에도 chlorophenoxy계 제초제의 급성 중독 후에는 간효소 수치의 상승과 백혈구 수치의 증가 등이 있을 수 있다^{1,3,5)}. 본 증례에서도 음독 3시간 후인 내원 당시부터 백혈구 수치가 매우 증가되어 있었고, 간효소 수치는 내원 당시 AST만 약간 상승하였으나 음독 23시간 후 시행한 추적 검사에서는 AST/ALT 모두 상승하였다.

Chlorophenoxy계 제초제 중독의 치료는 급성 중독의 일반적 처치인 노출된 부위의 세척, 위세척, 활성탄 투여 등 제초제의 제거 및 위장관 내에서의 흡수를 억제하는 방법을 시행한다¹⁾. 그리고 이미 흡수된 제초제를 적극적으로 빨리 제거하기 위해서는 알칼리성 이뇨법을 시도하기도 한다^{17,20)}. Prescott 등¹⁷⁾은 2,4-D 중독 환자를 대상으로 소변을 알칼리화하여 소변 pH를 5.1에서 8.3으로 올림으로써 신장 청소율을 약 450배까지 증가시켰다고 보고하였다. 또한 Flanagan 등²⁰⁾은 알칼리성 이뇨법이 혈중 chlorophenoxy계 제초제의 반감기를 70~90 시간에서 30 시간으로 감소시키며, 혼수가 있거나 산혈증 또는 혈중 농도가 500 mg/L 이상으로 예후가 좋지 않을 것으로 판단되는 경우에는 알칼리성 이뇨법을 시행할 것을 권유하였다. 본 증례에서도 혼수가 있고 대사성 산증을 보이며 대량 음독으로 판단하여 초기부터 적극적으로 중탄산나트륨을 투여하며 알칼리성 이뇨법을 시행하였으나, 추적 소변 검사에서도 pH 5로 소변을 알칼리화 시키지는 못하

였는데, 이는 투여된 중탄산나트륨이 악화되는 대사성 산증을 교정하는데 충분하지 않았기 때문으로 생각된다.

한편 Durakovic 등⁴⁾은 chlorophenoxy계 제초제 중독 환자에서 혈액투석이 단순한 알칼리성 이뇨법보다 더 효과가 있다고 보고하였고, 국내에서도 조 등¹³⁾과 이 등¹⁴⁾이 chlorophenoxy계 제초제 중독 환자에서 혈액투석을 시행한 보고가 있었으나, 본 증례에서는 음독 6시간 후부터 혈압이 감소하고, 수액요법과 혈압상승제 등의 치료에도 반응이 없어 혈액투석을 시행하지는 못하였다.

Chlorophenoxy계 제초제 중 흔히 사용되는 2,4-D에 의한 중독은 외국에서 어느 정도 보고되고 있으나 dicamba 중독에 대한 보고는 거의 드물다. 이는 외국에서는 chlorophenoxy계 제초제 성분을 2가지 이상 혼합하여 상품화하여 사용하는 경우가 많으므로 dicamba 단일 성분만의 보고를 찾기 어렵기 때문인 것으로 생각된다.

결론적으로 dicamba는 독성이 약한 것으로 알려져 있지만, 다량 음독시 혼수, 대사성 산증, 횡문근융해증, 급성 신부전 등의 중증 합병증을 일으킬 수 있으며, 본 증례에서 보인 것처럼 사망에까지 이를 수 있으므로 초기부터의 적극적인 치료 및 면밀한 관찰이 예후를 양호하게 할 수 있을 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot AT, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:111-22.
2. Casey P, Vale JA. Deaths from pesticide poisoning in England and Wales: 1945-1989. *Hum Exp Toxicol* 1994;13:95-101.
3. Meulenbelt J, Zwaveling JH, van Zoonen P, Notermans NC. Acute MCPP intoxication: report of two cases. *Hum Toxicol* 1988;7:289-92.
4. Durakovic Z, Durakovic A, Durakovic S, Ivanovic D. Poisoning with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid treated by hemodialysis. *Arch Toxicol* 1992;66:518-21.
5. Jorens PG, Heytens L, De Paep RJ, Bossaert L, Selala MI, Schepens PJ. A 2,4-dichlorophenoxyacetic acid induced fatality. *Eur J Emerg Med* 1995;2:52-5.
6. Suwalsky M, Benites M, Villena F, Aguilar F, Sotomayor CP. Interaction of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) with cell and model membranes. *Biochim Biophys Acta*

- 1996;1285:267-76.
7. Sastry BV, Janson VE, Clark CP, Owens LK. Cellular toxicity of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid: formation of 2,4,5-trichlorophenoxyacetylcholine. *Cell Mol Biol* 1997;43:549-57.
8. Palmeira CM, Moreno AJ, Madeira VM. Interactions of herbicides 2,4-D and dinoseb with liver mitochondrial bioenergetics. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;127:50-7.
9. Dudley AW Jr, Thapar NT. Fatal human ingestion of 2,4-D, a common herbicide. *Acrh Pathol* 1972;94:270-5.
10. Wells WD, Wright N, Yeoman WB. Clinical features and management of poisoning with 2,4-D and mecoprop. *Clin Toxicol* 1981;18:273-6.
11. Kancir CB, Andersen C, Olesen AS. Marked hypocalcemia in a fatal poisoning with chlorinated phenoxy acid derivatives. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988;26:257-64.
12. Schmoldt A, Iwersen S, Schluter W. Massive ingestion of the herbicide 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA). *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:405-8.
13. Cho SH, Cho NS, Kim SK. Case report of a severely chlorophenoxy herbicide poisoned patient treated with hemodialysis. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;13:578-81.
14. Lee JE, Lee JG, Kim P, Kim JH, Lee KY. A case of dicamba poisoning with rhabdomyolysis and acute renal failure treated by hemodialysis. *Korean J Nephrol* 2004;23:1040-6.
15. So BH, Lee WJ, Shim BY, Kim HK, Kim CH. Death after ingestion of MCPP. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2005;3:45-7.
16. Jones DI, Knight AG, Smith AJ. Attempted suicide with herbicide containing MCPA. *Arch Environ Health* 1967;14:363-6.
17. Prescott LF, Park J, Darrien I. Treatment of severe 2,4-D and mecoprop intoxication with alkaline diuresis. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:111-6.
18. Dickey W, McAleer JJ, Callender ME. Delayed sudden death after ingestion of MCPP and ioxynil: an unusual presentation of hormonal weedkiller intoxication. *Postgrad Med J* 1988;64:681-2.
19. Roberts DM, Seneviratne R, Mohammed F, Patel R, Senarathna L, Hittarage A, et al. Intentional self-poisoning with the chlorophenoxy herbicide 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA). *Ann Emerg Med* 2005;46:275-84.
20. Flanagan RJ, Meredith TJ, Ruprah M, Onyou LJ, Liddle A. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet* 1990;335:454-8.