

원 저

급성 엔도설판 중독의 임상적 고찰

전북대학교 의학전문대학원 응급의학교실, 전주예수병원 응급의학과¹

김소은 · 김수익¹ · 이재백 · 진영호 · 정태오 · 조시온 · 윤재철

Clinical Analysis of Acute Endosulfan Poisoning: Single Center Experience

So Eun Kim, M.D., Su Ik Kim, M.D.¹, Jae Baek Lee, M.D., Young Ho Jin, M.D.,
Tae Oh Jeong, M.D., Si On Jo, M.D., Jae Chol Yoon, M.D.

Department of Emergency Medicine, Medical School, Chonbuk National University, Jeonju,

Department of Emergency Medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea¹

Purpose: Acute endosulfan poisoning is rare but causes significant morbidity and mortality. The aim of our study is to describe complications and features of seizure and determine factors associated with mortality in acute endosulfan poisoning.

Methods: Twenty-eight adult patients with acute endosulfan poisoning admitted to our emergency department during a 15-year period were studied retrospectively. The clinical features of seizure, use of antiepileptic drugs during seizure, and hospital courses were evaluated. Clinical factors between survived group and non-survived group were compared for identification of factors associated with mortality.

Results: Of the 28 patients with endosulfan poisoning, 4 patients (14.3%) died and 15 (53.6%) patients developed generalized tonic-clonic seizure. Thirteen patients (46.4%) and 5 patients (17.9%) progressed to status epilepticus (SE) and refractory status epilepticus (RSE), respectively. SE and RSE were associated with mortality. Almost all significant complications including shock, acute renal failure, hepatic toxicity, rhabdomyolysis, and cardiac injury developed in SE and RSE patients.

Conclusion: SE and RSE were important contributors to death in endosulfan poisoning. Emergency physicians treating endosulfan poisoning should make an effort not to progress seizure following endosulfan poisoning to SE and RSE using a rapid and aggressive antiepileptic drug.

Key Words: Endosulfan, Mortality, Seizure

서 론

유기염소계 살충제는 화학적 구조와 유사한 독성에 따

라 dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)와 DDT 유사체, cyclodienes, hexachlorocyclohexane, mirex와 chlordecone 등의 4가지로 분류된다¹⁾. 엔도설판(endosulfan)은 cyclodienes 그룹에 속하며 1956년에 개발된 이후로 비용이 낮고 살충효과가 좋아 살충제로서 널리 사용되어 왔으나 신경독성과 높은 생태계 및 식품 잔류성으로 인해 북미 및 유럽에서는 사용이 제한되었고 국내에서도 2011년 농약관리법에 의해 농약등록이 취소되었다²⁾.

엔도설판은 지용성이 높아 흡수가 빨리 이루어지고 효과가 오래 지속될 수 있다. 신경독성은 엔도설판 중독의

책임저자: 윤 재 철
전라북도 전주시 덕진구 건지로 20
전북대학교 의학전문대학원 응급의학교실
Tel: 063) 250-2670, Fax: 063) 250-1075
E-mail: jcyoon75@jbnu.ac.kr

투고일: 2015년 6월 16일 1차 심사일: 2015년 7월 9일
게재 승인일: 2015년 7월 22일

가장 대표적인 증상으로 γ aminobutyric acid (GABA) 수용체 길항제로서 작용하여 발작(seizure)의 역치를 낮추어서 발작이 수일간 지속될 수 있고 이로 인한 합병증으로 사망할 수 있다^{3,5)}.

엔도설판 중독은 다른 농약중독에 비해 흔하지는 않지만 높은 사망률을 보인다. 이에 저자들은 단일기관에서 현재까지 경험한 급성 엔도설판 중독과 관련된 경련의 특징 및 합병증을 살펴보고 사망과 관련된 인자를 보고하고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 1999년 1월부터 2013년 12월까지 본원 응급센터에 내원한 급성 엔도설판 중독환자의 의무기록 검토를 통한 후향적 관찰연구이다. 엔도설판 중독의 확인은 응급센터에 가지고 온 농약용기의 확인과 환자 및 보호자의 진술을 통해 이루어졌다. 대상 기간 동안 총 32명의 엔도설판 중독 환자가 내원하였다. 급성 엔도설판 중독환자는 2005년에 5명과 2006년에 4명이 내원한 이후 감소하는 추세를 보였고, 2014년 이후로는 내원하지 않았다(Fig. 1). 이 중 내원 당시 심정지 상태인 환자 2명, 음독 후 24시간이 경과되어 전원된 환자 1명, 농약을 만진 후 과일을 먹은 환자 1명을 제외한 28명을 최종 연구대상으로 하였다.

각 환자에서 인구학적 특성(나이, 성별), 독성학적 특성(음독 사유, 음독 후 응급실 도착 시간, 추정 음독량), 내원 당시 생체징후 및 의식변화, 실험실 검사 등을 조사하였다. 추정 음독량은 성인 남자의 경우 한모금을 20 ml, 성인 여성의 경우 15 ml로 계산하였다⁶⁾. 계산된 추정 음독량은 사

망의 위험인자로 제시되는 100 ml 초과 여부를 조사하였다⁴⁾. 의식변화는 AVPU scale상 V (response to verbal stimuli)이상의 의식상태를 보이는 경우로 정의하였다. 내원 당시 실험실 검사로는 동맥혈 검사(pH, 중탄산염 농도(HCO₃⁻), 이산화탄소 분압(PaCO₂), 염기결핍(base deficit; BD)), 전혈검사(백혈구, 혈색소, 혈소판), 전해질 검사(sodium, potassium), 화학검사(혈중 요소질소농도(blood urea nitrogen), 혈중 크레아티닌 농도(creatinine), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 혈중 총 빌리루빈 농도(total bilirubin), creatine kinase (CK), myoglobin), 응고검사(international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT))등을 조사하였다. 이 외에 위 세척 시행 여부, 활성탄 투여 여부를 조사하였다. 사망과 관련된 인자를 파악하기 위해서 엔도설판 중독환자를 생존군과 사망군으로 나누어서 조사된 인자들을 비교하였다.

엔도설판 중독의 가장 흔한 신경학적 합병증인 발작의 특징을 파악하였다. 간질지속상태(status epilepticus; SE)는 발작이 5분 이상 지속되거나 2번 이상의 독립된 발작이 있으면서 발작 사이에 의식회복이 없는 경우로 정의하였다⁷⁾. 불응성 간질지속상태(refractory SE)는 일차약제 벤조디아제핀(benzodiazepine)과 이차약제(항경련제)에 종료되지 않는 간질지속상태로 정의하였다⁷⁾. 발작은 조절된 군(지속시간이 짧은 발작이나 조절된 간질지속상태)와 불응성 간질지속상태군으로 나누어서 음독사유, 추정 음독량, 발작 형태, 음독-발작 시간, 발작 지속시간, 치료약제, 합병증 등을 비교하였다.

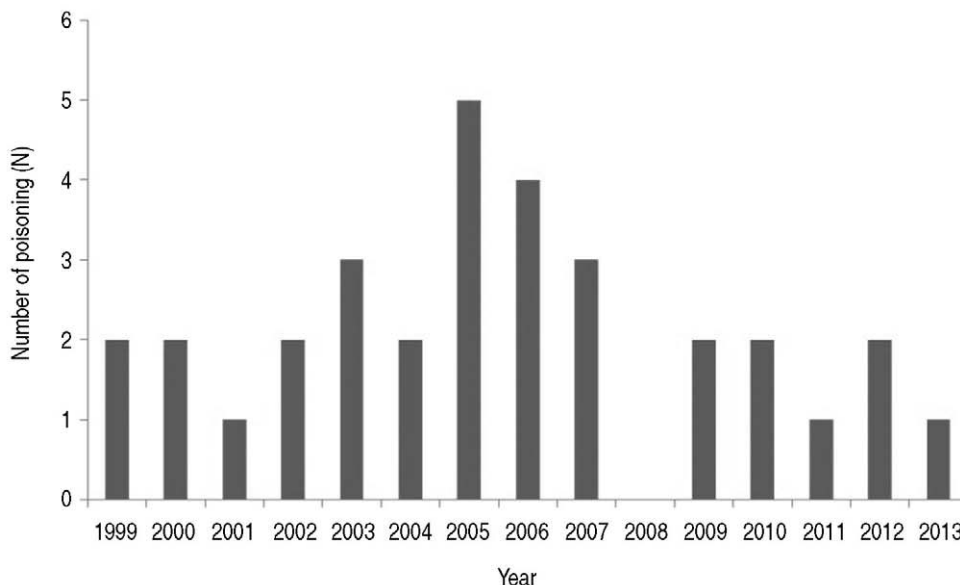


Fig. 1. Annual frequency of acute endosulfan poisoning.

입원 기간 중 발생한 합병증으로 저혈압(수축기 혈압 < 90 mmHg 또는 혈압유지를 위해 승압제를 사용한 경우), 간독성(ALT) 100 IU/L), 급성 신장독성(Cr) 1.7 mg/dL or 기저치에 비해 0.5 mg/dL 이상 증가), 횡문근 용해증(CK) 1,000IU/L), 저혈소판증(혈소판수 < 100,000/uL, 기저치에 비해 30%이상 저하된 경우), 흡인성 폐렴 등을 조사하였다⁴⁾.

통계분석은 SPSS 16.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 비연속적인 변수는 빈도(%로,

연속변수는 중앙값(median)과 interquartile range (IQR)로 표시하였다. 양군의 비교는 연속적인 변수의 경우 Mann-Whitney U test를, 비연속적인 변수의 경우 Fisher's Exact test를 사용하였다. 검사에 대한 통계학적 유의성은 *p*값이 0.05미만인 경우로 정의하였다.

결 과

대상 환자 28명중 사망환자는 4명(14.3%)이었고, 심장

Table 1. Baseline characteristics of survived group and non-survived group

Variable	Survived (N=24)	Non-survived (N=4)	<i>p</i> -value
Demographic factors			
Age (years), Median (IQR)	53.0 (43.5-66.3)	63.5 (47.5-68.3)	0.47
Sex (Male/Female), N (%)	9 (37.5%)/15 (62.5%)	4 (100%)	0.04
Suicide attempt, N (%)	19 (79.2%)	3 (75.0%)	1.00
Ingestion-ED arrival (hours), Median (IQR)	1.8 (1.0-4.0)	2.2 (0.8-3.0)	0.73
> 100 ml ingestion, N (%), N=24	3/20 (15.0%)	3/4 (75.0%)	0.04
Vital signs			
Systolic BP (mmHg), Median (IQR)	130 (112.5-160.0)	135 (112.5-202.5)	0.78
Diastolic BP (mmHg), Median (IQR)	80 (70-90)	80 (72.5-110)	0.83
Heart rate (bpm), Median (IQR)	84 (66-100)	109 (81.0-125)	0.10
Respiratory rate, Median (IQR)	20 (20.0-20.0)	22.5 (17.0-27.3)	0.51
Mental change, N (%)	10 (41.7%)	4 (100%)	0.10
Laboratory findings			
pH, Median (IQR), N=27	7.39 (7.12-7.43), N=23	7.01 (6.72-7.09)	0.02
Bicarbonate (HCO ₃ ⁻), Median (IQR), N=26	22.0 (13.1-23.9), N=22	18.4 (11.2-22.4)	0.47
PaCO ₂ (mmHg), Median (IQR), N=27	36.9 (32.4-41.3), N=23	81.7 (39.4-163.8)	0.15
Base deficit (mmol/L), Median (IQR), N=25	2.10 (0.25-10.0), N=21	15.7 (10.9-20.0)	0.08
White blood cell (× 10 ³ /uL), Median (IQR)	11.6 (8.4-16.6)	20.9 (7.2-41.7)	0.33
Hemoglobin (g/dL), Median (IQR)	13.2 (12.2-14.1)	13.2 (11.8-152)	0.92
Platelet (× 10 ³ /uL), Median (IQR)	259 (229-290)	273 (254-303)	0.50
Sodium (mEq/L), Median (IQR)	142.0 (138.3-144.8)	152.0 (146.0-158.0)	0.01
Potassium (mEq/L), Median (IQR)	3.7 (3.3-4.3)	4.1 (3.0-5.3)	0.68
Blood urea nitrogen (mg/dL), Median (IQR)	13.6 (10.6-18.1)	19.3 (12.1-23.8)	0.36
Creatinine (mg/dL), Median (IQR)	0.80 (0.60-1.18)	1.07 (1.01-2.98)	0.10
AST (IU/L), Median (IQR)	31.0 (20.3-38.0)	169 (39.5-384.0)	0.02
ALT (IU/L), Median (IQR)	21.5 (14.0-31.3)	72 (27.3-162.5)	0.04
Total bilirubin (mg/dL), Median (IQR)	0.57 (0.40-0.95)	0.81 (0.61-2.95)	0.14
Creatine kinase (IU/L), Median (IQR), N=24	162 (82-344), N=21	231 (227-247), N=3	0.35
Myoglobin (ng/mL), Median (IQR), N=20	137.5 (21.8-258.5), N=17	317 (87.2-1485.8), N=3	0.15
INR, Median (IQR), N=22	1.03 (0.96-1.09), N=19	1.20 (1.16-1.70), N=3	0.01
aPTT (sec), Median (IQR) N=22	25.4 (21.2-30.0), N=19	34.6 (22.7-48.9), N=3	0.19
Seizure prior to admission, N (%)	11 (45.8%)	4 (100%)	0.10
Status epilepticus (SE), N (%)	9 (37.5%)	4 (100%)	0.04
Refractory SE, N (%)	1 (4.2%)	4 (100%)	0.00
Gastric lavage, N (%)	17 (70.8%)	3 (75.0%)	1.00
Activated charcoal, N (%)	19 (79.2%)	2 (50.0%)	0.25

IQR: interquartile range, BP: blood pressure, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, INR: international normalized ratio, aPTT: activated partial thromboplastin time

Mann-Whitney U test is used for continuous variables. Fisher's exact test is used for dichotomous variables.

지 상태로 내원하여 사망한 2명을 포함한다면 사망률은 20.0%이었다. 대상환자의 평균 연령은 54.0±18.0세 이었고 두군 사이에 통계학적 차이는 없었다. 전체 환자 중 남자는 13명(46.4%)으로 사망자는 모두 남자였다 ($p=0.04$). 자살 시도자는 22명(78.6%), 음독 후 내원까지 걸린 시간은 2.7±2.4 시간 이었고 생존군과 사망군 사이에 의미있는 차이는 없었다. 음독량을 추정할 수 있는 24명의 환자 중 100 mL를 넘는 음독량을 보인 환자의 빈도는 생존군에서 15.0% (3/20명), 사망군에서 75.0% (3/4명)로 사망군에서 유의하게 높았다($p=0.04$). 내원 당시 측정된 생체징후 및 의식변화는 두군 사이에서 의미있는 차이를 보이지 않았다. 사망군은 생존군에 비해 동맥혈 검사에서 pH (7.39 (7.12-7.43) vs 7.01 (6.72-7.09), $p=0.02$)는 통계학적으로 의미있게 낮았지만, 중탄산염 농도와 이산화탄소 분압 및 염기 결핍은 통계학적 차이를 보이지 않았다. 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보인 실험실 검사로는 sodium ($p=0.01$), AST ($p=0.02$), ALT ($p=0.04$), INR ($p=0.01$) 등이 있었다. 발작이 발생

한 15명(53.6%)은 모두 내원 전에 발생하였다. 내원 전 발작의 발생은 두 군 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 간질지속상태는 13명(46.4%), 불응성 간질지속상태는 5명(17.9%)에서 발생하였고 사망군에서 유의하게 높았다(각각 $p=0.04$, $p=0.00$). 위세척 시행과 활성탄 투여는 생존과 연관성이 없었다(Table 1).

엔도설판 중독 후 발작은 15명(53.6%)에서 발생하였고, 모두 내원 전에 발생하였다. 내원 이후에도 발작이 지속된 환자는 13명(46.4%)이었고, 13명은 모두 간질지속상태를 보였으며 5명(17.9%)이 불응성 간질지속상태를 보였다. 발작은 모두 전신성 긴장간대발작(generalized tonic clonic (GTC)) 형태를 보였다. 음독 후 발작 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 1.50 (0.75-2.50)시간 이었다. 발작이 조절된 군과 불응성 간질지속상태군 사이에 음독 사유, 100 ml 초과 음독군, 내원 전 발생 여부, 내원 후 지속 여부, 발작의 형태, 음독 후 발작 발생 시간 등의 통계학적 차이는 없었다. 발작의 지속 시간은 불응성 간질지속상태군에서 더욱 길었다($p=0.02$). 발작 치료에 사용된 약

Table 2. Features of seizure in endosulfan poisoning (N=15)

	All (N=15)	Control* (N=10)	Refractory SE (N=5)	p-value
Suicide attempt, N (%)	11 (73.3%)	7 (70.0%)	4 (80.0%)	1.00
>100 ml ingestion, N (%), N=12	5/12 (41.7%)	2/8 (25.0%)	3/4 (75.0%)	0.22
Seizure prior to admission, N (%)	15 (100%)	10 (100%)	5 (100%)	NA
Persistent seizure [†] , N (%)	13 (86.7%)	8 (80.0%)	5 (100%)	0.52
GTC type, N (%)	15 (100%)	10 (100%)	5 (100%)	NA
Status epilepticus, N (%)	13 (86.7%)	8 (80.0%)	5 (100%)	0.52
Latency time [‡] (hours) [§]	1.50 (0.75-2.50)	1.75 (0.88-2.63)	1.00 (0.63-3.50)	0.68
Duration of seizure (minutes) [§]	120.0 (15.0-420.0)	68.5 (6.75-195.0)	420.0 (210-1392)	0.02
Treatment				
Lorazepam dose (mg) [§]	8.0 (4.0-12.0)	3.0 (3.0-15.0)	8.0 (4.0-10.0)	1.0
Diazepam dose (mg) [§]	10.0 (10.0-30.0)	15.0 (3.0-31.0)	10.0 (10.0-30.0)	0.86
Midazolam dose (mg) [§]	10.0 (0.0-115.0)	0.0 (0.0-42.5)	115.0 (10.0-160.0)	0.08
Phenytoin dose (g) [§]	1.00 (0.0-2.00)	1.35 (0.56-2.25)	0.75 (0.0-1.88)	0.31
Phenobarbital dose (g) [§]	0.60 (0.0-1.80)	0.0 (0.0-1.13)	1.20 (0.70-2.60)	0.08
Pentobarbital dose (g) [§]	0.0 (0.0-1.00)	0.0 (0.0-0.0)	1.0 (0.0-4.8)	0.17
Complication				
Shock, N (%)	4 (26.7%)	0 (0%)	4 (80.0%)	0.004
Acute renal failure, N (%)	5 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (80.0%)	0.02
Tn I elevation, N (%), N=12	5/12 (41.7%)	2/8 (25.0%)	3/4 (75.0%)	0.22
Hepatic toxicity, N (%)	8 (53.3%)	3 (30.0%)	5 (100%)	0.03
Rhabdomyolysis, N (%)	12 (80.0%)	7 (70.0%)	5 (100%)	0.51
Death, N (%)	4 (26.7%)	0 (0%)	4 (80.0%)	0.004

SE: status epilepticus, GTC: generalized tonic-clonic, Tn I: troponin I

* Brief seizure or controlled status epilepticus

[†] Persistent seizure after admission

[‡] The time interval from ingestion to development of first seizure.

[§] Median (Interquartile range)

Mann-Whitney U test is used for continuous variables. Fisher's exact test is used for dichotomous variables.

물의 용량은 불응성 간질지속상태군에서 미다졸람(midazolam), 페노바르비탈(phenobarbital), 펜토바르비탈(pentobarbital)의 용량이 높은 경향을 보이나 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 불응성 간질지속상태군은 조절된 군에 비해 쇼크, 급성 신장독성, 간독성의 발생률이 높았다. 사망자는 모두 불응성 간질지속상태군이었다(Table 2).

발작이 발생한 15명중 46.7%는 2개 이상의 항경련제를, 20.0%는 3개 이상의 항경련제를 사용하였다. 일차약제로서 벤조다이아제핀은 모든 환자에게 사용되었으며, 항경련제 중에서는 페니토인(phenytoin)이 73.3%의 발작환자에게 투여되었다. 발작환자 중 4명(26.7%)에게는

근이완제인 베쿠로니움(vecuronium)이 투여되었다. 발작 환자 1인당 투여된 항경련제의 중앙값은 1 (1-2)이었다(Table 3).

기계환기는 14명(43.8%)에서 적용되었으며, 모두 발작 환자였다. 기계환기 적용시간의 중앙값은 62.0 (31.5-138)시간 이었다. 입원기간 중 발생한 합병증으로는 횡문근 용해증(42.9%)이 가장 많았고 이 외에 간독성(32.1%), 급성 신장 독성(17.9%), 저혈소관증(17.9%), troponin I 상승(5/23, 21.7%), 흡인성 폐렴(14.3%), 쇼크(14.3%), 췌장염(7.1%) 등이 있었다(Table 4).

고찰

본 연구 결과 엔도설판 중독의 사망률은 14.3% 이었고, 내원 당시 심정지 2명을 포함한다면 20%를 보였다. 이러한 사망률은 다른 국내연구에 비해 낮은 결과를 보였다. Moon과 Chun⁴⁾의 연구에서는 30.7%의 사망률을 보였는데 불응성 발작 빈도가 23.1%로 본 연구의 17.9% 보다 높았고 pH 평균값도 본 연구보다 낮은 경향을 보였다. 또한 본 연구에서는 사망의 예측 인자로 제시되고 있는 추정 음독량이 100 ml를 초과한 환자는 25% (6명/24명)로 Moon과 Chun의 40.4% 보다 낮았다. Han 등³⁾의 연구에서는 54.1%의 사망률을 보였는데 간질지속상태가 16명(66.7%)에서 보였으나 본 연구의 간질지속상태의 발생률은 13명(46.4%)이었다.

엔도설판은 혈장 내 반감기는 상대적으로 짧지만, 지용성이 높아 신속하게 흡수되고 신체 내 재분배를 통해 수일간 효과가 나타날 수 있다¹⁾. 이로 인해 급성 엔도설판 중독 환자에서 발작은 신속하게 발생하고 GTC 형태가 많으며 간질지속상태 및 불응성 간질지속상태로 발전하는 경

Table 3. Use of antiepileptic drugs and muscle relaxants for seizure (N=15)

Drug	Frequency, N (%)
Anticonvulsants	
Phenytoin	11 (73.3%)
Phenobarbital	8 (53.3%)
Pentobarbital	4 (26.7%)
Levitracetam	1 (6.7%)
Benzodiazepines	
Diazepam	13 (86.7%)
Lorazepam	12 (80.0%)
Midazolam	9 (60.0%)
Muscle relaxant	
Vecuronium	4 (26.7%)
Number of anticonvulsant	
0	1 (6.7%)
1	7 (46.7%)
2	4 (26.7%)
3	3 (20.0%)
Anticonvulsants per patient, Median (IQR)	1 (1-2)

Table 4. Hospital course and outcome in endosulfan poisoning (N=28)

Variable	Rate
Mechanical ventilation, N (%)	14 (43.8%)
Duration of ventilator support (hours), Median (IQR*)	62.0 (31.5-138) (range; 7-212)
Mortality, N (%)	4 (14.3%)
Complication	
Rhabdomyolysis, N (%)	12 (42.9%)
Hepatic toxicity, N (%)	9 (32.1%)
Acute renal failure, N (%)	5 (17.9%)
Thrombocytopenia, N (%)	5 (17.9%)
Troponin I elevation, N (%), N=23	5/23 (21.7%)
Aspiration pneumonia, N (%)	4 (14.3%)
Shock, N (%)	4 (14.3%)
Pancreatitis, N (%)	2 (7.1%)

* IQR: interquartile range

우가 많다^{3,5}. 본 연구에서도 발작이 발생한 15명(53.6%)이 모두 내원 전에 발생하였고 이 중 13명이 간질지속상태로 발전하였으며, 5명은 불응성 간질지속상태를 보였다. 사망의 원인은 4명 모두 불응성 간질지속상태로 인한 다발성 장기 부전이었고, 4일 이내에 발생하였다. 엔도설판은 GABA_A 수용체 길항제로 작용하여 GABA_A induced chloride flux를 억제하여 hyperexcitability를 유발한다⁸. 엔도설판 중독 후 뇌부종이 발생하여 사망한 보고도 있었다⁹. 간질지속상태의 시간이 길어질수록 사망률은 상승한다¹⁰. 또한 불응성 간질지속상태는 비불응성 간질지속상태에 비해 사망률이 높다¹¹. 간질지속상태가 지속될수록 대사성 및 호흡성 산증, 부정맥, 젓산산증, 저혈압, 고체온증, 횡문근 용해증, 급성 신장독성 등의 전신효과 및 뇌손상이 발생할 수 있다¹²⁻¹⁵. 본 연구에서도 불응성 간질지속상태군에서 발작시간이 길었고 합병증 발생률이 높아서 불응성 간질지속상태가 사망의 주요 위험인자인 것으로 추정할 수 있었다. Han 등³은 엔도설판 중독에서 발작지속시간이 30분 이상일 경우 사망률이 55배 이상 상승한다고 하였다. 간질지속상태의 치료는 시간이 중요하여 “time is brain”이라는 치료원칙을 따를 것을 권고하고 있다¹⁶. 실험 연구에서 시간이 지날수록 synaptic GABA_A 수용체가 신속하게 소실되어 결과적으로 벤조다이아제핀에 대한 반응성이 감소한다¹⁷. 급성 엔도설판 중독에서 발작은 신속하게 발생하고 2~3개 이상의 항경련제가 필요한 경우가 많고, 또한 간질지속상태 및 불응성 간질지속상태로의 진행은 사망과 연관이 있기 때문에 증상이 있는 경우 초기부터 적극적인 약물 투여가 필요하다. 이러한 치료적 접근은 간질지속상태로 인한 이차적 합병증을 줄여서 유병률 및 사망률을 감소시킬 것이다. 본 연구에서도 55세 여자환자가 2일간 불응성 간질지속상태를 보였고 심정지가 일어났지만 benzodiazepine, phenobarbital, thiopental, vecuronium 등의 적극적인 발작 조절 및 혈액학적 치료를 받고 생존하였다.

본 연구에서 엔도설판 중독 시 횡문근 용해증, 간 독성, 저혈압, 급성 신장손상, 저혈소판증, 췌장염이 발생하였다. 초기 실험실검사 중 pH, sodium, AST/ALT, INR이 생존군에 비해 사망자군에서 높았다. 입원 중 발생하는 합병증들은 불응성 간질지속상태를 보이는 군에서 높은 비율로 관찰되었다. 이러한 이상소견들은 엔도설판 중독 후 발생하는 발작과 혈액학적 불안정성이 원인으로 추정된다⁴. 간질지속상태가 지속될수록 심혈관계 합병증으로 저혈압과 치명적인 부정맥이 발생할 수 있다¹⁵. 엔도설판은 동물실험에서 심근세포에 지질 과산화(lipid peroxidation)를 유발하고 미토콘드리아의 부종과 세포질 부종

(cytoplasmic edema)을 야기하였다¹⁸. 본 연구에서 관찰된 troponin I의 상승은 간질지속상태나 엔도설판 독성으로 인한 직접적인 심근손상에 기인한 것으로 추정할 수 있다. 급성 신장손상은 엔도설판 중독환자에서 사망의 중요한 기여인자이고 사후 조직검사서 광범위한 세뇨관 괴사가 관찰되었다¹⁹. 급성 신장손상의 중요한 원인은 조절되지 않는 발작에 따른 횡문근 용해증이다. 엔도설판은 동물실험에서 췌장에 퇴행성 변화를 야기하였고, 인슐린 분비 세포를 감소시켰다²⁰.

엔도설판 중독의 치료는 오염제거, 활성탄 투여 등과 같은 대증적 치료 및 발작 조절로 구성된다. 본 연구결과 위세척과 활성탄 투여를 각각 71.4%, 75%에서 시행하였으나 의미있는 효과를 보여주지는 못했다. 위세척과 활성탄 투여는 일상적으로 이루어지는 치료이기는 하나 다른 엔도설판 중독연구들에서도 사망을 줄여 주지 못하였다^{3,5}. 유기염소계 농약은 담즙을 통해서 간 및 장관내 재순환을 거쳐서 배설되므로 cholestyramine의 사용이 제시되었다²¹. 높은 지용성과 큰 분포용적으로 인해 혈액투석, 혈액관류, 강제이뇨와 같은 제거요법은 효과가 없는 것으로 되어 있다²². 최근 엔도설판의 높은 지질용해성을 바탕으로 엔도설판 중독 후 발생한 심혈관 허탈(cardiovascular collapse)에 대해 정맥내 지질 유탕액(intravenous lipid emulsion) 치료가 제시되었다²³. 엔도설판 중독에서는 의식저하가 흔하게 발생하므로 기도확보 및 호흡보조가 중요한 일차적 처치이다. 간질지속상태나 불응성 간질지속상태는 뇌손상 및 이차적 합병증을 유발할 수 있으므로 이러한 상태로의 진행을 막는 적극적인 처치를 시행해야 한다. 일반적으로 간질지속상태의 일차 약제로는 벤조다이아제핀이 이차 약제로는 phenytoin이 권고된다. 본원에서도 이러한 권고안에 따라 항경련제로 phenytoin의 사용이 높았던 것으로 추정된다. 하지만 엔도설판의 주요한 작용부위가 GABA_A 수용체이므로 phenytoin의 효과는 적다¹. 그러므로 벤조다이아제핀에 반응을 보이지 않으면 신속하게 GABA 수용체에 작용하는 propofol이나 phenobarbital과 같은 항경련제를 투여하여 발작시간을 줄여야 할 것이다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 후향적 연구방법으로 추정 음독량, 음독 시간, 발작 발생 시간, 발작 지속 시간과 같은 조사된 변수들의 정확성이 떨어질 가능성이 있다. 특히 간질지속상태나 불응성 간질지속상태를 뇌파검사로 확인하지 못하고 임상적으로 판단하여 정확도가 떨어질 수 있다. 둘째, 대상 환자의 수가 적으면서 모든 변수들이 조사되지 않아 통계적 정확성이 떨어지고, 독립적 예측인자를 밝혀내는 다변량 회귀분석을 시행하지 못하였다. 셋

째, 엔도설판 중독에 효과가 떨어지는 phenytoin의 사용이 많았고 치료방법이 정립되지 않아 의료진의 경험이 환자의 생존에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

결론

본 연구에서 엔도설판 중독의 사망률은 14.3%이었고, 모두 불응성 간질지속상태를 보였다. 신경학적 증상을 보이는 엔도설판 중독환자에 대해 예방적 항경련제 사용을 고려하고, 발작이 발생한다면 항경련제를 신속하고 적극적으로 사용하여 간질지속상태 및 불응성 간질지속상태로의 진행을 막아야 할 것이다.

참고문헌

- Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York:McGraw-Hill; 2011. P.1477-93.
- Available from: <http://www.law.go.kr/admRulSc.do?menuId=1&query=%EB%86%8D%EC%95%BD%EC%9D%98%20%EC%88%98%EC%B6%9C%EC%9E%85#liBgcolor0>.
- Han BG, Lee JH, Lee KW. Effect of Seizure on Prognosis in Acute Endosulfan Intoxication. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2009;7:77-82.
- Moon JM, Chun BJ. Acute endosulfan poisoning: a retrospective study. *Hum Exp Toxicol* 2009;28:309-16.
- Moses V, Peter JV. Acute intentional toxicity: endosulfan and other organochlorines. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:539-44.
- Kim SI, Kang JH, Lee DI, Jo JR, Kim HJ, Lee JB, et al. Measurement of Volume of a Swallow for Liquid Swallowing in Healthy Young Adults. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2013;11:114-8.
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;17:3-23.
- Vale C, Fonfria E, Bujons J, Messeguer A, Rodriguez-Farre E, Sunol C. The organochlorine pesticides gamma-hexachlorocyclohexane (lindane), alpha-endosulfan and dieldrin differentially interact with GABA (A) and glycine-gated chloride channels in primary cultures of cerebellar granule cells. *Neuroscience* 2003;117:397-403.
- Eyer F, Felgenhauer N, Jetzinger E, Pfab R, Zilker TR. Acute endosulfan poisoning with cerebral edema and cardiac failure. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:927-32.
- Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994;35:27-34.
- Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 2010;51:251-6.
- Walton NY. Systemic effects of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34 Suppl 1:S54-8.
- Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 2:S23-30.
- Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, Shinmei SS. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:981-91.
- Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: status epilepticus. *Crit Care* 2002;6:137-42.
- Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246-56.
- Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005;25:7724-33.
- Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Acikgoz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2004;202:227-35.
- Blanco-Coronado JL, Repetto M, Ginestal RJ, Vicente JR, Yelamos F, Lardelli A. Acute intoxication by endosulfan. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:575-83.
- Ozmen O, Sahinduran S, Mor F. Pathological and immunohistochemical examinations of the pancreas in subacute endosulfan toxicity in rabbits. *Pancreas* 2010;39:367-70.
- Lee SJ, Jang HY, Eo EK, Jung KY. Two cases of acute intoxication of endosulfan. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2003;1:47-50.
- Boereboom FT, van Dijk A, van Zoonen P, Meulenbelt J. Nonaccidental endosulfan intoxication: a case report with toxicokinetic calculations and tissue concentrations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:345-52.
- Moon HJ, Lee JW. Availability of intravenous lipid emulsion therapy on endosulfan-induced cardiovascular collapse. *Am J Emerg Med* 2013;31:886.e1-2.