

원 저

급성 약물중독에 합병된 일과성 혹은 지속성 고암모니아혈증의 특성

차의과대학교 구미차병원 응급의학과¹, 경북대학교 의학전문대학교 응급의학교실²

이수형¹ · 박홍인¹ · 최마이클승필¹ · 제동욱¹ · 노우영¹
김성훈¹ · 이미진² · 안재윤² · 문성배² · 이동언² · 박정배²

General Characteristics for Poisoning-Induced Transient or Sustained Hyperammonemia

Soo Hyung Lee, M.D.¹, Hong In Park, M.D.¹, Michael Sung Pil Choe, M.D.¹, Dong Wook Je, M.D.¹,
Woo Young Nho, M.D.¹, Seong Hun Kim, M.D.¹, Mi Jin Lee, M.D.²,
Jae Yun Ahn, M.D.², Sung Bae Moon, M.D.², Dong Eun Lee, M.D.², Jung Bae Park, M.D.²

Department of Emergency Medicine, CHA Gumi Medical Center, CHA University, Gumi¹,

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu², Korea

Purpose: In patients with altered mentality caused by drugs or unknown causes, ammonia is checked to facilitate differential diagnosis or diagnose hepatic coma. This helps early prevention and treatment of brain damage due to hyperammonemia. This study was conducted to evaluate clinical characteristics of intoxicated adult patients with hyperammonemia.

Methods: We evaluated 95 patients with hyperammonemia among intoxicated patients above the age of 15 who visited our ED from January 2013 to December 2015. We analyzed the demographic characteristics and type of poisoning substance, reason for ingestion, toxicological characteristics such as elapsed time from ingestion to hospital visit, lab, clinical progression and complications. Data were evaluated using the student's t test or Mann-Whitney U test for continuous variables, and Chi-square test and Fisher's exact test for frequency analysis of categorical variables.

Results: When compared to healthy individuals, patients with hyperammonemia showed statistical significance on their SOFA score ($p=0.016$) and poison severity score ($p<0.001$). Additionally, patients with hyperammonemia showed significantly different initial serum AST level ($p=0.012$) and maximum serum AST level during the hospital stay ($p=0.026$) when compared to healthy individuals. Moreover, individuals with sustained hyperammonemia compared to transient hyperammonemia showed clinically significant SOFA scores ($p<0.001$), poison severity scores ($p=0.007$), mortality rates in the ICU ($p=0.021$), as well as different duration of hospital stay ($p=0.037$), serum creatinine level ($p=0.002$), erythrocyte sedimentation rate ($p=0.025$), and serum myoglobin ($p=0.015$).

Conclusion: Most poisoning-induced hyperammonemia cases were transient and recovered without special treatment. Therefore, hyperammonemia is almost non-specific among poisoning patients.

Key Words: Hyperammonemia, Poisoning, SOFA, Poison severity score

책임저자: 박 홍 인

경상북도 구미시 신시로10길 12

차의과대학교 구미차병원 응급의학과

Tel: 054) 450-9999, Fax: 054) 451-5150

E-mail: twilight2002@naver.com

투고일: 2016년 9월 27일

1차 심사일: 2016년 10월 11일

게재 승인일: 2016년 10월 21일

서 론

고암모니아혈증은 Poison Severity Score (PSS)의 중증도 분류에서 급성 약물중독의 중요한 합병증의 하나이다¹⁾. 고암모니아혈증은 암모니아의 생성이 증가하거나, 암모니아의 제거가 감소됨으로 인해 발생하게 되는데, 약물에 의한 고암모니아혈증은 대부분 요소회로의 작용을 방해해

암모니아의 제거가 감소됨으로써 일어나는 것으로 알려져 있다²⁾. 전통적으로 고암모니아혈증은 대부분 기저질환으로 간기능 저하가 있거나, 간손상이 심해질수록 더 유발되는 것으로 알려져 있고, 특히 약물중독 환자에서 발생하는 고암모니아혈증은 발프로산(valproic acid) 나 독버섯 중독, 아세트아미노펜 중독 등과 연관되어 있음이 알려져 있으며, 특히 항경련제인 발프로산인 경우 고암모니아혈증에 의한 중추신경계 합병증이 유발될 수 있다.

응급실에 내원한 환자 중 약물에 의한 의식소실이나 원인 미상의 의식소실을 보이는 경우 원인 질환 감별과 간성 혼수 진단의 목적으로 암모니아 수치를 측정하게 된다. 이는 고암모니아혈증에 의한 뇌손상을 미연에 막고 조기 치료를 시작할 수 있게 하는 의미를 지닌다. 하지만, 일부 중독 환자에서 중추신경계 손상이나 간부전의 증거 없이 암모니아 수치가 일시적으로 상승하였다가 수액 치료 등의 보존적 치료만으로도 저절로 회복되는 증례도 흔해져 있어 응급센터에서 중독 환자 진료 시 발생한 고암모니아혈증을 해석하는 것에는 많은 어려움이 있다.

이에 저자들은 응급센터에 내원 후 입원한 급성 중독환자 중 혈중 암모니아 농도를 측정한 환자에서 고암모니아혈증이 동반된 환자군의 특성을 알아보려고 하였다. 고암모니아혈증이 동반된 환자군에서 24시간 이내 저절로 정상으로 회복된 그룹과 지속적으로 상승된 그룹을 비교하여 독성학적 특성과 중증도와 관련된 인자, 그리고 각 그룹과 약물적 특성과의 연관 관계를 파악하고자 이 연구를 계획하였다.

대상과 방법

본 연구는 2013년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 3년간 본원 응급의료센터에 내원한 15세 이상의 급성 중독환자 449명 중 의무기록 확인이 어렵거나 탈원한 11명, 타원에서 전원된 54명, 초기 검사실 소견이나 24시간 이상 추적 경과관찰이 누락된 30명을 제외한 총 354명의 환자를 대상으로 후향적 코호트 연구를 하였다. 총 354명의 환자 중 음독 후 24시간 이상 경과된 환자, 간경화 및 이전 간성혼수 병력 환자, 내원 당시 혈중 암모니아 수치가 측정되지 않은 환자, 자진퇴원 및 내원 후 24시간 이내 퇴원한 환자는 본 연구에서 제외되었다. 이 중 중환자실로 입원하였거나 일반 병실로 입원하여 치료한 혈중 암모니아 수치를 측정한 169명을 대상으로 연구를 시행하였으며, 내원 후 72시간 내에 측정한 혈중 암모니아 수치가 40 $\mu\text{mol/L}$ (NL: 9-33 $\mu\text{mol/L}$) 이상인 102명의 환자를 고암모니아혈증 환자군으로 분류하였다³⁾. 102명의 환자 중 내원 후 24시간 이내 L-carnitine 투여 및 락툴로오스 관장치료와 같은 특별한 치료없이 수액치료 및 보존적 치료만으로 호전된 환자군을 일시적 고암모니아혈증군(Transient hyperammonemia group without special treatment)으로 분류하였고, 치료 여부와 상관없이 24시간 이후에도 고암모니아혈증이 지속된 군을 지속적 고암모니아혈증군(Sustained hyperammonemia group)으로 분류하여 임상적 특성을 비교하고자 하였다. 24시간 이내 혈중 암모니

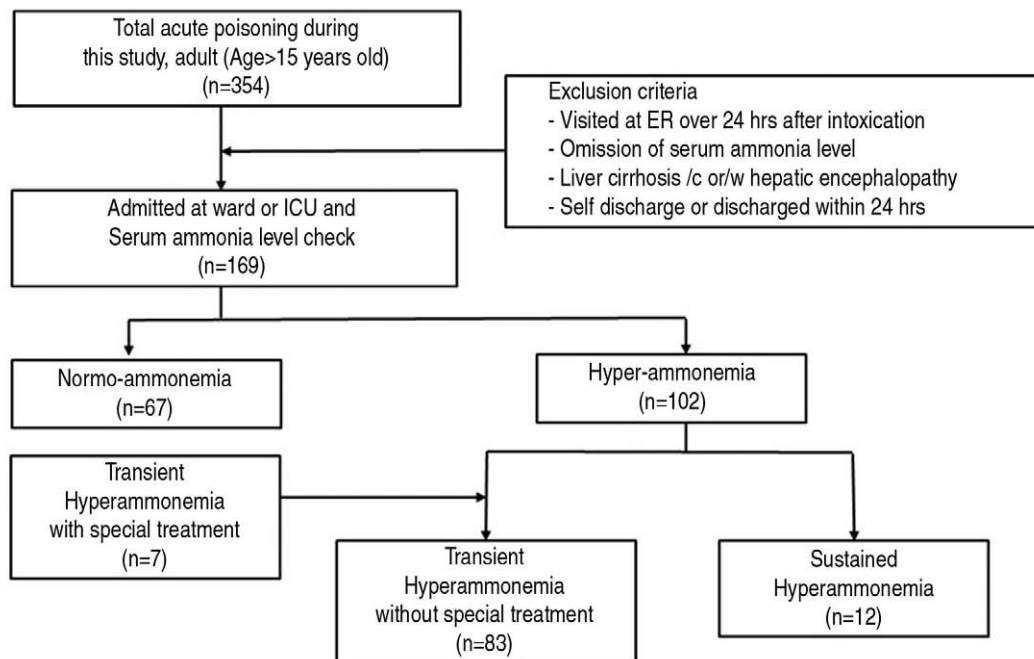


Fig. 1. Study diagram of this study.

아 수치가 호전되었으나 고암모니아혈증이 예상되어 혈중 암모니아 수치를 측정하기 이전에 이미 L-Carnitine 투여 및 락툴로오스 관장치료와 같은 특별한 치료가 시행된 7명의 환자(Transient hyperammonemia with special treatment)는 본 연구에서 제외하였다(Fig. 1).

환자의 의무기록을 검토하여 성별, 연령 등의 인구학적 인 특성과 중독 물질의 종류, 음독장소와 음독 사유, 노출 경로, 중독 후 내원까지 소요된 시간 등의 독성학적 특성에 대해 조사하였다. 동반된 임상 증상과 징후로는 내원 초기 활력징후, 글라스고우혼수척도, 의식수준과 중독 증상 등을 조사하였으며, 혈액요소질소, 혈중 크레아티닌, 젓산, 부족염기량, INR (International Normalized Ratio), c-반응단백질, 적혈구 침강 속도, 혈중 미오글로빈, 혈중 AST (aspartate aminotransferase), 혈중 ALT (alanine aminotransaminase), 혈중 총 빌리루빈 등의 초기 혈액검사를 시행하였다. 응급 중독 치료 및 전문 치료로는 병원 전 처치내용과 응급실에서 시행된 위장관 오염 제거술, 흡착제 사용, 심폐 소생술 여부, 혈액투석이나 관류, L-Carnitine 투여, 락툴로오스 등의 하제 사용 여부, 기타 치료제 사용 여부를 조사하였고, 임상 경과와 합병증으로는 입퇴원 여부와 최종 치료 결과, 중증도 평가를 위한 SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment) 점수 체계 및 독성 중증도 점수체계(Poison Severity Score), 병발된 합병증, 간질발작이나 의식저하 여부, 사망 여부 등을 추가적으로 분석하였다. 글라스고우 혼수 척도가 8점 이하인 경우를 중증 뇌손상(Severe brain injury)으로 분류하였고, 약물에 의한 급성 간손상(ADLI: Acute drug-induced liver injury) 동반 여부에 대해 분석하기 위해 연속적으로 시행한 간기능 검사 중 가장 높은

수치를 보인 간기능 검사 결과를 이용하였으며, 혈중 AST 및 ALT가 정상 범위의 5배 이상인 경우, 혈중 AST 및 ALT 상승과 동반되어 혈중 총 빌리루빈 수치가 2.5 mg/dL 이상이거나 INR이 1.5 이상인 경우를 약물에 의한 급성 간손상으로 정의하였다⁴⁾.

통계는 SPSS Statistics 22 프로그램을 이용하였고, 기술적 통계분석은 연속형 변수인 경우에는 중앙값과 사분위 값 범위(25-75 percentiles, Interquartile Range, 이하 IQR)로 그 특성을 표시하였고 범주형 자료는 백분율(%)을 이용하여 표시하였다. 중증 임상경과에 따른 군간 비교 시 연속형 변수는 Shapiro-Wilk test를 이용해 정규성 검정을 시행하였고, 각 변수의 차이를 검정하기 위한 방법으로는 변수의 정규분포 여부에 따라서 Student T test 또는 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 범주형 변수에 대한 빈도분석은 Chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적인 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 고암모니아혈증이 합병된 약물중독 환자의 일반적 특성

2013년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 응급의료센터에 내원한 급성 약물 중독 환자에서 혈중 암모니아 수치를 측정한 169명 중 고암모니아혈증을 보인 환자는 총 102명이었으며 이 중 24시간 내에 고암모니아혈증이 호전되었으나 내원 초기에 L-Carnitine 및 락툴로오스 관장치료가 시행된 7명을 제외한 95명의 환자를 대상으로 연구를 시작하

Table 1. Leading causes of intoxicant.

	All hyperammonemia group (N=95)	Transient hyperammonemia group (N=83)	Sustained hyperammonemia group (N=12)
1st common	Sedative-hypnotics (n=12, 12.6%)	Sedative-hypnotics (n=12, 14.5%)	Glufosinate ammonium (n=4, 33.3%)
2nd	Antipsychotics (n=9, 9.5%)	Antipsychotics (n=9, 10.8%)	Glyphosate (n=3, 25.0%)
3rd	Glyphosate (n=7, 7.4%)	Acetaminophen (n=6, 7.2%)	Valproic acids (n=2, 16.7%)
4th	Glufosinate ammonium (n=6, 6.3%)	Pyrethroid (n=5, 6.0%)	Antidiabetics (n=1, 8.3%)
5th	Acetaminophen (n=6, 6.3%)	Caustics (n=5, 6.0%)	Paraquat (n=1, 8.3%)
6th	Pyrethroid (n=5, 5.3%) Caustics (n=5, 5.3%)	Glyphosate (n=4, 4.8%)	Other herbicides (n=1, 8.3%)

였다. 95명의 전체 고암모니아혈증 환자군에서 가장 많은 빈도를 차지한 약물은 수면-진정제가 12명(12.6%)으로 가장 많았고, 항정신병약물, 글리포세이트, 글루포시네이트, 아세트아미노펜, 피레쓰로이드 및 부식제가 각각 9명(9.5%), 7명(7.4%), 6명(6.3%), 6명(6.3%), 5명(5.3%), 5명

(5.3%)으로 뒤를 이었다. 일시적 고암모니아혈증을 보인 환자는 총 83명으로, 그 중 많은 빈도를 차지한 약물은 수면-진정제가 12명(14.5%)으로 가장 많았으며, 항정신병약물, 아세트아미노펜, 피레쓰로이드 및 부식제, 글리포세이트가 9명(10.8%), 6명(7.2%), 5명(6.0%), 5명(6.0%), 4명

Table 2. Basic clinical and toxicological characteristics and clinical outcome of the cohort with and without hyperammonemia

Variables	Overall (N=162)	Normal group (N=67)	Hyperammonemia group (N=95)	p-value
Age (years)	51.0 (40.8-64.0)	50.0 (37.0-64.0)	51.0 (43.0-64.0)	0.820
Male gender, n (%)	83 (51.2)	29 (43.3)	54 (56.8)	0.089
Intentional poisoning, n (%)	137 (84.6)	54 (80.6)	83 (87.4)	0.274
Time to visit ED (hours)*	3.0 (1.0-6.0)	4.0 (2.0-7.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.279
Vital signs, initial				
Mean arterial pressure (mmHg)	94.0 (81.0-107.8)	95.0 (84.0-106.5)	93.0 (79.0-108.0)	0.923
Pulse rate (beats per min)	87.0 (76.0-102.5)	87.5 (77.5-107.3)	87.0 (75.0-101.0)	0.190
GCS	14.0 (9.0-15.0)	15.0 (12.0-15.0)	13.0 (8.0-15.0)	0.111
Decontamination & antidote				
Gastric lavage, n (%)	64 (39.5)	27 (40.3)	37 (38.9)	0.872
Activated charcoal, n (%)	86 (53.1)	38 (56.7)	48 (50.5)	0.523
L-carnitine, n (%)	2 (1.2)		2 (2.1)	
Lactulose enema, n (%)	8 (4.9)		8 (8.4)	
Initial laboratory findings				
BUN (mg/dL)	13.9 (11.3-18.2)	12.8 (11.1-18.1)	14.4 (11.8-18.5)	0.177
Creatinine (mg/dL)	0.76 (0.63-0.94)	0.74 (0.60-0.93)	0.77 (0.68-0.95)	0.314
Lactate (mmol/L)	3.1 (2.1-4.7)	2.95 (1.80-4.43)	3.2 (2.2-4.9)	0.156
Base deficit (mEq)	3.0 (1.6-5.7)	2.9 (1.8-5.1)	3.1 (1.6-6.2)	0.623
INR	1.02 (0.98-1.08)	1.01 (0.96-1.07)	1.03 (0.99-1.09)	0.140
C-reactive protein (mg/dL)	0.15 (0.04-0.29)	0.15 (0.04-0.29)	0.14 (0.04-0.29)	0.997
ESR (mm/h)	5.0 (2.0-12.5)	6.0 (2.0-14.0)	4.5 (2.0-11.0)	0.253
Myoglobin (ng/mL)	50.5 (31.0-109.3)	60.5 (30.0-129.0)	47.5 (31.0-91.5)	0.565
Initial hepatic dysfunction index				
AST (U/L)	24.0 (17.0-34.0)	21.0 (17.0-21.0)	25.0 (18.0-39.0)	0.026
ALT (U/L)	18.0 (14.0-26.3)	18.0 (13.0-24.0)	19.0 (14.0-28.0)	0.257
Total bilirubin (mg/dL)	0.61 (0.41-0.85)	0.60 (0.39-0.79)	0.61 (0.42-0.92)	0.366
Hepatic dysfunction index (max)				
AST (U/L)	25.0 (18.0-38.3)	23.0 (18.0-30.0)	28.0 (20.0-45.0)	0.012
ALT (U/L)	20.0 (14.0-29.3)	19.0 (14.0-27.0)	21.0 (15.0-35.0)	0.129
Total bilirubin (mg/dL)	0.65 (0.44-0.91)	0.66 (0.42-0.85)	0.63 (0.45-1.01)	0.377
Prolonged QTc, n (%)	62 (38.3)	22 (32.8)	40 (42.1%)	0.349
Clinical outcome				
SOFA score	2.0 (1.0-4.0)	1.0 (0.0-3.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.016
Poison Severity Score	3.0 (2.0-3.0)	2.0 (1.0-2.0)	3.0 (3.0-3.0)	<0.001
Length of stay, Survivor (days)	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.623
ICU mortality, n (%)	14 (8.6)	4 (6.0)	10 (10.5)	0.400
Episode of seizure attack, n (%)	5 (3.1%)	1 (1.5)	4 (4.2)	0.649
Severe brain injury (GCS ≤ 8), n (%)	36 (22.2)	11 (16.4)	25 (26.3)	0.136

Data are presented as n (%), median (interquartile range) for continuous variables.

ED: emergency department, GCS: Glasgow Coma Scale, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, ICU: intensive care unit, BUN: blood urea nitrogen, INR: international normalized ratio, ESR: erythrocyte sedimentation rate, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransaminase, QTc: corrected QT interval

* Time from ingestion to emergency department where the study was conducted.

(4.8%) 순으로 나타났다. 지속적 고암모니아혈증을 보인 환자는 총 12명이었으며, 글루포시네이트가 4명(33.3%)으로 가장 많은 빈도로 나타났으며, 글리포세이트 3명(25.0%), 발프로산 2명(16.7%)으로 나타났다(Table 1).

2. 고암모니아혈증과 관련된 단변량 분석

정상군과 고암모니아혈증군의 연령, 성별의 분포, 음독 사유, 음독 후 내원까지 소요된 시간은 통계학적으로 유의

Table 3. Basic clinical, toxicological, and laboratory characteristics and clinical outcome between transient hyperammonemia group and sustained hyperammonemia group

Variables	Transient Hyperammonemia Group (N=83)	Sustained Hyperammonemia Group (N=12)	p-value
Age (yrs)	50.0 (42.0-64.0)	54.0 (49.5-72.5)	0.080
Male gender, n (%)	49 (59.0)	5 (41.7)	0.256
Intentional poisoning, n (%)	71 (85.5)	12 (100)	0.352
Time to visit ED (hours)	3.0 (1.0-6.0)	2.0 (1.0-4.8)	0.512
Vital signs, initial			
Mean arterial pressure (mmHg)	93.0 (79.0-107.0)	92.0 (71.3-112.3)	0.807
Pulse rate (beats per min)	87.0 (76.0-99.0)	90.0 (69.3-107.8)	0.755
GCS	13.0 (8.0-15.0)	9.0 (5.0-15.0)	0.337
Decontamination & antidote			
Gastric lavage, n (%)	32 (38.6)	5 (41.7)	0.836
Activated charcoal, n (%)	42 (50.6)	6 (50.0)	0.969
L-carnitine, n (%)	0	2 (16.7)	
Lactulose enema, n (%)	0	8 (66.7)	
Initial laboratory findings			
BUN (mg/dL)	14.1 (11.4-18.1)	17.2 (13.8-22.0)	0.072
Creatinine (mg/dL)	0.75 (0.64-0.89)	0.98 (0.87-1.27)	0.002
Lactate (mmol/L)	3.1 (2.2-4.5)	4.6 (2.83-8.23)	0.067
Base deficit (mEq)	3.0 (1.5-5.8)	4.4 (1.9-14.1)	0.189
INR	1.03 (0.98-1.09)	1.06 (1.02-1.09)	0.406
C-reactive protein (mg/dL)	0.14 (0.04-0.29)	0.12 (0.03-0.32)	0.968
ESR (mm/h)	4.0 (2.0-10.0)	9.5 (6.3-13.8)	0.025
Myoglobin (ng/mL)	45.0 (31.0-74.0)	87.0 (55.0-880.0)	0.015
Initial hepatic dysfunction index			
AST (U/L)	24.0 (18.0-39.0)	32.0 (25.0-42.5)	0.173
ALT (U/L)	19.0 (14.0-28.0)	20.0 (14.5-41.0)	0.844
Total bilirubin (mg/dL)	0.58 (0.42-0.89)	0.70 (0.55-1.31)	0.130
Hepatic dysfunction index (max)			
AST (U/L)	27.0 (18.0-46.0)	34.5 (31.0-42.8)	0.218
ALT (U/L)	20.0 (14.0-35.0)	23.0 (16.3-41.3)	0.831
Total bilirubin (mg/dL)	0.62 (0.44-0.98)	0.70 (0.55-1.31)	0.350
Prolonged QTc, n (%)	32 (38.6)	8 (66.7)	0.117
Clinical outcome			
SOFA score	2.0 (1.0-4.0)	6.0 (5.0-8.0)	<0.001
Poison Severity Score	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-4.0)	0.007
ADLI	9 (10.8)	1 (8.3)	1.000
Length of stay, survivor (days)	3.0 (1.0-4.0)	6.0 (2.0-9.0)	0.037
ICU mortality, n (%)	6 (7.2)	4 (33.3)	0.021
Episode of seizure attack, n (%)	2 (2.4)	2 (16.7)	0.076
Severe brain injury (GCS \leq 8), n (%)	21 (25.3)	4 (33.3)	0.726

Data are presented as n (%), median (interquartile range) for continuous variables.

ED: emergency department, GCS: Glasgow Coma Scale, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, ADLI: acute drug-induced liver injury, ICU: intensive care unit, BUN: blood urea nitrogen, INR: international normalized ratio, ESR: erythrocyte sedimentation rate, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransaminase, QTc: corrected QT interval

* Time from ingestion to emergency department where the study was conducted.

한 차이를 보이고 있지 않았다($p=0.820, 0.089, 0.274, 0.279$). 내원 초기 활력징후 및 글라스고우 혼수 척도 상에서도 두 군간의 유의한 차이는 없었으며, 위세척 및 활성탄 투여도 두 군간의 통계학적인 유의한 차이는 없었다. SOFA 점수체계는 고암모니아혈증군에서 3점(1-5)으로 정상군의 1점(0-3)보다 높았으며($p=0.016$), 독성 중등도 점수체계도 고암모니아혈증군이 3점(3-3)으로 정상군의 2점(1-2)보다 높았다($p<0.001$). 그러나 재원기간과 중환자실 사망률의 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.623, 0.400$). 고암모니아혈증 환자군에서 정상군보다 간질발작의 발생 빈도와 중증 뇌손상이 정상군보다 빈번하였으나 통계적으로 유의하진 않았다($p=0.649, 0.136$) (Table 2).

초기 혈액검사 및 내원 후 최고 수치의 간기능 검사에서 고암모니아혈증군이 정상군보다 초기 혈중 AST 수치와 내원 후 최고 혈중 AST 수치에서 통계적으로 유의함을 보였다($p=0.026, 0.012$). 젯산 수치 및 부족염기량은 고암모니아혈증군이 정상군보다 높았지만 통계적인 유의성은 보이지 않았다($p=0.156, 0.623$). 교정 QT 간격 연장도 두 군 간의 통계학적 유의성은 보이지 않았다($p=0.349$) (Table 2).

3. 일시적 고암모니아혈증군과 지속적 고암모니아혈증군에 대한 단변량 분석

일시적 암모니아혈증군과 지속적 고암모니아혈증군에서도 연령, 성별의 분포, 음독 사유, 음독 후 내원까지 소요된 시간은 통계학적으로 유의한 차이를 보이고 있지 않았다($p=0.080, 0.256, 0.352, 0.512$). 활력징후 및 글라스고우 혼수 척도, 위세척 및 활성탄 투여도 두 군간의 통계학적인 유의한 차이는 없었다. SOFA 점수체계는 지속적 고암모니아혈증군에서 6점(5-8)으로 일시적 고암모니아혈증군의 2점(1-4)보다 높았으며($p<0.001$), 독성 중등도 점수체계도 두 군이 통계학적으로 유의한 것으로 나타났다($p=0.007$). 그리고 재원 기간은 지속적 고암모니아혈증군이 6일(2-9)로 일시적 고암모니아혈증군의 3일(1-4)보다 더 길었으며($p=0.037$), 중환자실 사망률은 지속적 고암모니아혈증군이 4명(33.3%), 일시적 고암모니아혈증군은 6명(7.2%)으로 유의한 차이를 보였다($p=0.021$). 그러나 약물에 의한 급성 간손상 여부 및 간질발작의 발생빈도, 그리고 중증 뇌손상 여부는 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=1.000, 0.076, 0.726$) (Table 3).

초기 혈액검사서 지속적 고암모니아혈증군이 일시적

고암모니아혈증군보다 혈중 크레아티닌 수치, 적혈구 침강 속도, 혈중 미오글로빈 수치가 더 높은 것으로 나타났으나($p=0.002, 0.025, 0.015$), 젯산 수치 및 부족염기량은 지속적 고암모니아혈증군이 일시적 고암모니아혈증군보다 높았지만 통계적인 유의성은 보이지 않았다($p=0.067, 0.189$) (Table 3).

고찰

급성 약물 중독 환자에서 중증도와 예후를 평가할 수 있는 방법으로 독성 중등도 점수체계(Poison Severity Score)가 널리 사용되어 지며, 독성 중등도 점수체계에서 혈중 암모니아가 상승하는 경우는 PSS 3점으로 중증 중독 및 생명이 위독할 수 있는 수준을 의미한다¹⁾. 따라서 급성 중독 후 고암모니아혈증을 보이는 환자에서 그 임상적 특성과 약물과의 연관관계에 대해 파악해 보고자 본 연구를 시작하게 되었다.

본 연구에서 지속적 고암모니아혈증군은 일시적 고암모니아혈증군과의 비교에서 중환자실 사망률이 더 높고 재원기간이 더 긴 것으로 나타났다. 고암모니아혈증이 지속되는 경우 환자의 의식저하가 지속되며, 이로 인해 흡인성 폐렴 및 인공호흡기 유발 폐렴, 기타 기회감염의 빈도가 많아지게 되고 이는 사망률과 재원기간과 밀접한 관계를 가질 것으로 생각된다. 따라서 응급실에 내원한 급성 약물 중독환자에서 일시적 고암모니아혈증을 보이는 경우에는 대부분 좋은 예후경과를 가질 것으로 생각되나, 지속적 고암모니아혈증을 보이는 경우에는 일시적 고암모니아혈증 환자보다 적극적인 치료가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 일시적 고암모니아혈증과 지속적 고암모니아혈증 군에서 급성 간손상의 빈도는 통계학적으로 유의하지 않는 것으로 나타났다. 급성 간손상을 보인 환자는 총 10명으로 그 중 2명이 사망하였는데 모두 부식제에 의한 다발성 장기부전으로 사망하였다. 10중 1명에서 지속적 고암모니아혈증을 보였는데, 글루포시네이트를 음독한 환자로 대증치료 후 비교적 양호한 경과를 보였다. 따라서 본 연구 결과 지속적 고암모니아혈증이 발생한 경우 약물에 의한 급성 간손상으로 인한 경우보다, 약물 자체의 특성에 기인하는 경우가 더 많다고 여겨진다.

지속적 고암모니아혈증을 보인 약물로는 글루포시네이트가 4명(33.3%), 글리포세이트 3명(25.0%), 발프로산 2명(16.7%), 항당뇨병약물 1명(8.3%), 파라쿼트 1명(8.3%), 기타 제초제 1명(8.3%) 순으로 나타났다. 하지만 지속적 고암모니아혈증군에서 환자가 사망한 경우는 글리포세이트 1명, 항당뇨병성 약물인 메트포민 과다복용 1

명, 파라퀼트 1명, 기타 제초제 1명으로 총 4명이었으며, 글루포시네이트 및 발프로산을 음독한 환자에서는 사망한 환자가 1명도 나타나지 않았다. 지속적 고암모니아혈증군에서 일시적 고암모니아혈증을 보이는 환자군에 비해 사망률이 통계학적으로 유의함을 보이고는 있으나, 본 연구에서 지속적 고암모니아혈증군에서 사망한 환자들은 모두 저혈압, 유산 산증 등을 보이며 급성 순환부전을 보였던 경우로, 사망에 미치는 요인은 약제 자체가 가진 개별적인 독성과 연관이 있을 것이라고 생각된다.

글루포시네이트가 독성을 나타내는 주된 기전은 명확하게 제시되어 있지 않으나, 그 기전으로 몇 가지가 제시되고 있는데, 약제가 글루탐산과 구조적으로 유사하여 글루타민 합성효소를 억제하여 암모니아 대사를 저해하고 암모니아를 고농도로 생성하여 고암모니아 혈증을 유발하고, 글루타메이트를 합성하는 과정도 차단되어 암모니아가 축적되어 고암모니아 혈증을 유발하는 기전이 제시되고 있다⁵⁻⁸⁾. Kim⁹⁾의 연구와, MAO 등¹⁰⁾이 제시한 연구에서 글루포시네이트에 의한 독성증상으로 의식변화, 기억상실, 뇌병증을 보였다고 보고되어 있으며 이는 대부분 가역적이거나, 일부에서 비가역적인 변화를 보여, 심각한 뇌 합병증을 보여줄 수 있는 지표로서 혈중 암모니아수치가 의의를 지니는 것으로 제시된 바 있다. 본 연구에서 글루포시네이트를 음독한 지속적 고암모니아환자군은 총 4명으로, 상기 환자군에서 L-carnitine은 투여되지 않았고 락툴로오스 관장치료만 시행하였는데, 4명의 환자 모두 양호한 경과를 보였으며, 퇴원 시 특이 신경학적 장애는 보이지 않았다. 다만, 본 연구에서 글루포시네이트를 음독한 지속적 고암모니아혈증 환자군에 대하여, 퇴원 후 외래 추적관찰이 제대로 이루어지지 않았으며, 지연성 뇌병증에 대한 발병 유무는 확인이 되지 않아 제한점으로 남는다.

본 연구에서 글리포세이트를 음독한 환자 중 지속적 고암모니아혈증을 보인 환자는 총 3명으로, 그 중 1명에서 사망사례가 보고되었다. 글리포세이트 제초제는 포유동물에서는 비교적 저독성을 보이는 것으로 알려져 있으나, 몇몇 연구에서는 다량의 글리포세이트 음독 환자에서 중증중독 경과를 보이는 것으로 알려져 있으며, 특히 사망에후 인자 및 주요 합병증으로 저혈압 발생 유무가 제시되고 있다¹¹⁻¹³⁾. 2015년 국내에서 Kim 등¹⁴⁾은 글리포세이트 음독 후 발생한 저혈압 발생의 의의와 관련 인자에 대한 연구를 시행하였는데, 혈중 암모니아 수치와 저혈압과의 상관관계에 대한 연구 결과는 제시하고 있지 않으나, 흉부방사선 이상 유무, 혈중 크레아티닌 수치, 글라스고우 혼수 척도, 심전도 상 교정 QT 간격의 연장이 저혈압 발생과 관련이 있음을 제시하였다. 본 연구에서 사망한 환자

서도 지속적 고암모니아혈증을 보이고 있었으나 저혈압, 낮은 글라스고우 혼수 점수, 교정 QT 간격의 연장을 보이고 있어, 고암모니아혈증으로 인한 중추신경계 독성보다는 심혈관계 독성에 의한 사망으로 생각된다.

발프로산에 의해 유발한 고암모니아 혈증의 전형적인 증상으로는 의식착란이나 무기력증을 동반한 급작스런 의식의 변화가 있거나, 국소적 또는 양측성의 신경학적 이상 징후를 보이는 경우, 그리고 간질 환자인 경우 경련의 빈도가 증가하는 경우이다¹⁵⁾. Gomceli 등¹⁶⁾은 발프로산을 복용하고 있던 간질환자 중 급성 의식착란을 보이는 환자에 대해 연구를 시행하였는데, 고암모니아혈증을 보인 7명의 환자들에 대해 투약을 감량하거나 투약을 중단한 경우 모두 호전을 보였다고 하였다. 본 연구에서도 발프로산을 음독 후 발생한 지속적 고암모니아혈증을 보인 환자군에서 사망한 환자는 관찰되지 않았으며 모두 특이 합병증 없이 퇴원하였다. 발프로산 음독 후 발생한 일시적 고암모니아혈증을 보이는 경우에는 약물 치료 중단 후 경과관찰만으로 대부분 호전이 되며, 과량의 약물을 음독하여 지속적인 고암모니아혈증을 보이는 경우 이를 치료하기 위해 L-carnitine 투여 및 락툴로오스 관장치료 등이 권고되며 대부분 양호한 결과를 보인다.

본 연구의 한계점으로는 첫번째로 단일 대학병원 응급 의료센터에서 시행하여 지속적 고암모니아혈증을 보인 환자군의 수가 많지 않아 이를 일반화하기에 한계점이 있다. 본 연구에서 지속적 고암모니아혈증군은 급성 간손상과 통계학적으로 유의하지 않음으로 나타났으나 다기관 연구를 통해 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 두번째로는 내원 당시 고암모니아혈증이 예측되어 조기치료가 시행되었던 환자군을 제외한 점이다. 세번째로는 간질 발작의 발생 여부에 대해 문진 및 관찰로 이루어졌으며 뇌파검사로 확진하지 않았던 점이다. 특히 간질발작이 있는 경우 일시적 고암모니아혈증이 유발될 수 있으므로 제한점으로 남는다. 마지막으로 지속적 고암모니아혈증의 정의를 24시간 이후에도 지속되는 경우로 임의로 제한한 점이다. 2012년 Choi 등¹⁷⁾이 제시한 연구에서 경련 후 발생한 일시적 고암모니아혈증은 자발적으로 수시간 이내 하강한다고 보고되어 있으나 약물 중독 후 발생한 고암모니아혈증과는 기전이 달라 이를 적용하기에 어려움이 있다. 그리고 72시간 이후에도 지속적 고암모니아혈증이 지속된 경우를 지속적 고암모니아혈증군으로 분류한다면 다른 연구결과가 기대될 것으로 생각된다.

본 연구결과 일시적 고암모니아혈증 환자군에서 대부분 수액 치료 및 보존적 치료만으로도 양호한 결과를 보였고, 지속적 고암모니아혈증 환자군에서도 L-Carnitine 및 락

톨로오스 관장치료를 포함한 보존적 치료만으로 대부분 회복되는 양상을 보였다. 몇몇 사망환자에서 사망에 미친 요인이 고암모니아혈증 단독으로 인한 가능성 보다는, 저혈압, 산혈증 등이 발생하여 급성 순환부전으로 사망한 경우가 대부분이었다. 따라서 급성 약물중독 환자 중 고암모니아혈증은 비특이적이고, 혼란 상황이며 약물 자체의 특성에 따르는 경우가 많아, 개별 약물에 의한 적극적인 치료가 충분히 요구될 것이다.

참고문헌

- Persson HE, Sjoberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:205-13.
- Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007;132:1368-78.
- Weng TI, Shih FF, Chen WJ. Unusual causes of hyperammonemia in the ED. *Am J Emerg Med* 2004;22:105-7.
- Chalasan N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924-34, 34 e1-4.
- Park HY, Lee PH, Shin DH, Kim GW. Anterograde amnesia with hippocampal lesions following glufosinate intoxication. *Neurology* 2006;67:914-5.
- Watanabe T, Sano T. Neurological effects of glufosinate poisoning with a brief review. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:35-9.
- Lluis M, Nogue S, Miro O. Severe acute poisoning due to a glufosinate containing preparation without mitochondrial involvement. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:519-24.
- Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis* 2009;24:95-102.
- Kim JH, Yu I, Kim YD, Na SJ, Lee KO, Yoon B. Encephalopathy after glufosinate ammonium intoxication. *J Korean Neurol Assoc* 2014;32:113-6.
- Mao YC, Wang JD, Hung DZ, Deng JF, Yang CC. Hyperammonemia following glufosinate-containing herbicide poisoning: a potential marker of severe neurotoxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:48-52.
- Chen YJ, Wu ML, Deng JF, Yang CC. The epidemiology of glyphosate-surfactant herbicide poisoning in Taiwan, 1986-2007: a poison center study. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:670-7.
- Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M, Goldstein DA, Mehrsheikh A, et al. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:129-36.
- Lee HL, Kan CD, Tsai CL, Liou MJ, Guo HR. Comparative effects of the formulation of glyphosate-surfactant herbicides on hemodynamics in swine. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:651-8.
- Kim DK, Kim YH, Lee JH, Hwang SY, Cho KW, Kang MJ, et al. The factors associated with the hypotension development in acute glyphosate-surfactant herbicide poisoning. *J Korean Soc Emerg Med* 2015;26:248-55.
- Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:367-73.
- Gomceli YB, Kutlu G, Cavdar L, Sanivar F, Inan LE. Different clinical manifestations of hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2007;10:583-7.
- Choi YH, Kim JH, Ko W, Kim HI, Kim WJ. Differential diagnostic value of transient increase of plasma ammonia level in seizure and syncope. *J Korean Neurol Assoc* 2012;30:279-83.