

증례

글리포세이트 제초제 중독 후 심전도에서 QRS파 확장을 보여 치료한 1례

대구파티마병원 응급의학과

이 주 환

A Case of Treatment with QRS Widening in Electrocardiogram after Glyphosate Herbicide Poisoning

Joo Hwan Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Glyphosate herbicides, which are widely used worldwide, are known to have low toxicity. However, excessive intake may cause serious life-threatening complications; therefore, caution is needed when using them. A 51-year-old man visited the hospital after ingesting glyphosate herbicide. At the time of admission, his vital signs were 80/60 mmHg-115/min-20/min-37.3°C. Electrocardiogram (ECG) showed QRS widening and corrected QT (QTc) prolongation, and blood tests showed metabolic acidosis. Treatment with gastric lavage, activated charcoal, sodium bicarbonate and intravenous lipid emulsion therapy was performed. After 2 hours, his blood pressure increased to 130/90 mg, and no QRS widening was observed on ECG.

Key Words: Glyphosate, Herbicide, Poisoning, Electrocardiogram

서론

글리포세이트 제초제(glyphosate herbicide)는 독성이 낮아 전 세계적으로 이용되는 광범위 제초제로 최근 자살 목적으로 음독 후 응급실에 내원하는 환자가 많은 실정이다. 글리포세이트 제초제는 탄소와 인을 포함하는 유기인계 화합물이지만 사람에게 콜린에스테라아제 억제 작용이 없어 중독 시에 유기인계 약물 중독 증상을 보이지 않는다. 중독 환자들은 일반적으로 경증의 소화기 증상 등으로 나타나지만 대량 섭취한 경우는 치료에 반응하지 않는

저혈압, 신부전, 대사성 산증, 비심인성 폐부종, 흡인 등을 일으켜 사망에까지 이를 수 있다¹⁻³⁾.

글리포세이트 제초제 중독 환자에서 심전도 이상 소견은 76.3~81%를 보인다는 보고가 있다^{1,2)}. 심전도 변화를 일으키는 기전에 대해 정확하게 알려지지 않았으나 동물 실험에서 글리포세이트 제초제가 심근 세포에서 칼슘 유입을 감소시키고 이로 인해 활동 전위를 변화시켜 QTc 간격 연장, 방실 전도 장애 등을 일으킬 수 있다는 연구가 있다⁴⁾. 심전도 변화로는 QTc 간격의 연장(51.7%), 동성빈맥(13.8%), 1도 방실차단(10.3%), ST분절과 T파의 이상 소견(10.3%) 등이 보고 되었으며, 다른 연구에서는 QTc 간격의 연장은 사망과 연관이 있음을 보고하였다¹⁻³⁾. 하지만 기존의 심전도 변화에 대한 연구에서는 QRS파 확장을 보였다는 보고는 드물었다. 따라서 저자는 저혈압이 동반된 글리포세이트 제초제 중독 환자에서 심전도상 QRS파 확장과 QTc 간격이 연장된 환자의 치료를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

책임저자: 이 주 환
대구광역시 동구 아양로 99
대구파티마병원 응급의학과
Tel: 053) 940-7139 Fax: 053) 940-9990
E-mail: nanayjh@hanmail.net

투고일: 2019년 4월 23일 1차 심사일: 2019년 4월 24일
게재 승인일: 2019년 5월 19일

요 례

우울증 및 알코올 중독으로 치료 병력이 있는 51세 남자가 내원 40분 전 자살 목적으로 소주 300 cc와 글리포세이트 제초제(근사미®) 300 cc를 섞어 마시고 길가에 누워있는 상태로 주변 사람에게 발견되어 응급실에 내원하였다. 내원 당시 의식 상태는 글래스고 혼수 척도 15점으로 비교적 명료했다. 초기 활력 징후는 혈압 80/60 mmHg, 맥박 115회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.3°C로 보였으며 산소포화도는 95%였다. 초기 심전도는 ST분절에 이상 소견은 보이지 않았으나 QRS파 확장(160 ms)과 QTc 연장(530 ms), aVR 유도에서 현저한 R파가 관찰되었다(Fig. 1). 내원 직후 실시한 동맥혈 가스분석은 pH 7.265, pCO₂ 34.0 mmHg, pO₂ 85.4 mmHg, HCO₃⁻ 15.1 mmol/L,

Base Excess -10.6 mmol/L였고, 일반혈액검사는 백혈구 6,030/uL, 혈색소 14.6g/dL, 혈소판 187,000/dL, PT/aPTT 11.7/24.3 sec, Na/K/Cl 136/3.4/89 mEq/L, AST (serum aspartate aminotransferase)/ALT (alanine aminotransferase) 141/121 U/L, BUN/Cr 11.0/0.85 mg/dL, 트로포닌 I는 0.01 ng/mL로 확인되었다. 흉부 방사선 사진에서 특이소견은 관찰되지 않았다.

글리포세이트 제초제 급성 중독 의심 하에 수액 치료와 동시에 위세척 및 활성탄 투여를 시행하였다. 또한 초기 심전도에서 QRS파 간격이 100 milliseconds (ms) 이상으로 확장을 보여 중탄산염나트륨 1 mEq/kg로 정주하였다. 1시간 후 생리식염수 1 L 정주에도 지속적으로 저혈압 측정되어 승압제와 지질 유타액 치료를 병행하였다. 용량은 20% 지질 유타액 1.5 ml/kg을 1~2분 동안 정맥 투여

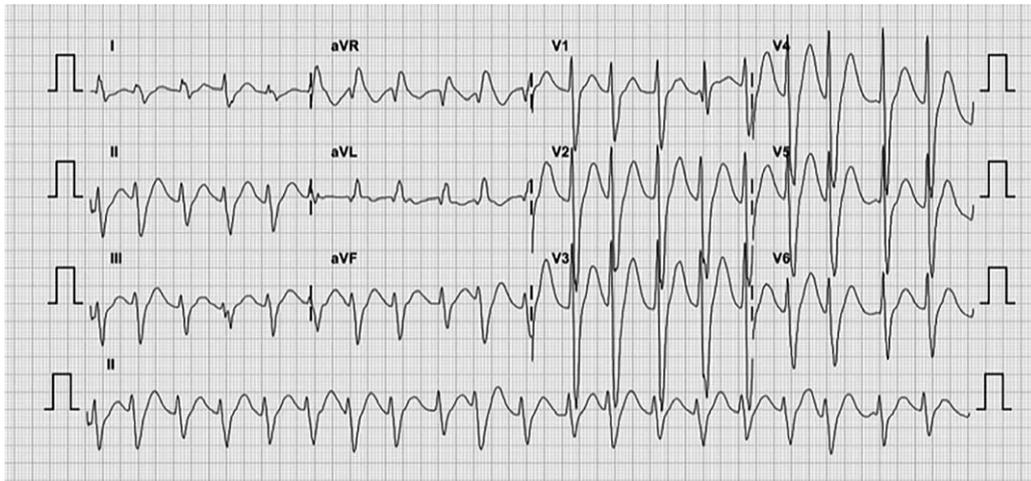


Fig. 1. At the time of admission, QRS widening (160 ms), aVR prominent R wave and QTc prolongation (530 ms) were observed in the ECG. Ms: milliseconds, QTc: corrected QT, ECG: electrocardiogram

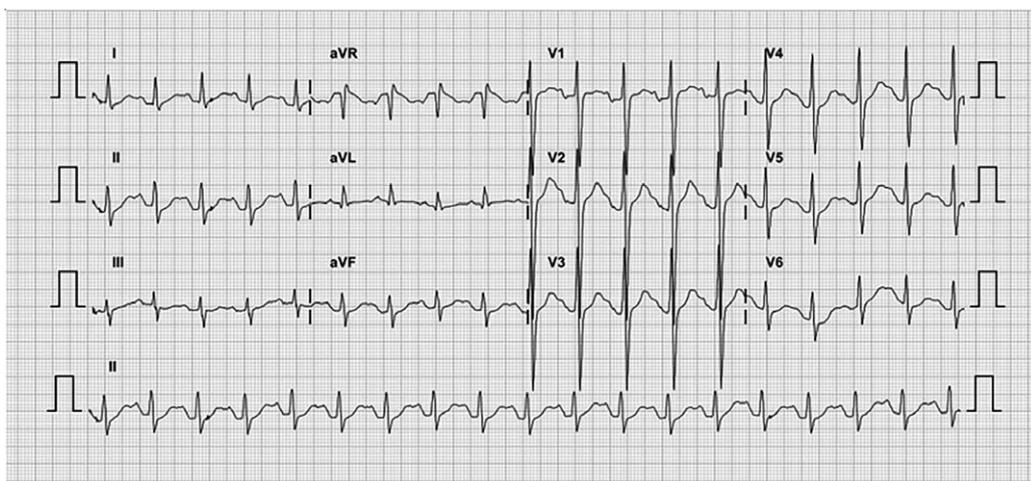


Fig. 2. After 2 hours, QRS widening and ST segment change were not seen on the ECG. ECG: electrocardiogram

하고, 0.25 ml/kg/min으로 유지하였다. 2시간 후 승압제를 사용하지 않고도 혈압이 130/90, 맥박 100회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.9°C로 나타났고, 의식은 명료했으며 심전도상 QRS과 간격의 확장과 ST분절 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 동맥혈 검사에서는 pH 7.404, pCO₂/pO₂ 32.8/65.7 mmHg, base excess/HCO₃⁻ -3.8/20.8 mmol/L로 나타났고, 시간당 소변량은 40~80 cc로 유지되었다. 환자는 입원하여 보존적인 치료 및 경과 관찰 후 특이 증상 보이지 않아 정신건강의학과 협진 후 3일 만에 퇴원하여 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

글리포세이트는 식물에 흡수되어 Shikimic acid 경로를 차단함으로써 광합성을 억제하여 제조효과를 나타내며 포유동물에게는 Shikimic acid 경로가 없기 때문에 안전하다고 여겨져 널리 사용되고 있다⁵. 그러나 자살 목적으로 과량 복용하는 경우는 나쁜 예후를 나타낸다⁶. 독성에 대한 기전은 명확히 알려지지 않았으나 글리포세이트 제조제에 포함된 계면활성제가 세포의 미토콘드리아에 손상을 주어 독성을 나타낸다는 연구가 있다⁷. Lee 등¹¹은 고령, 빈맥, 대사성 산증, 혈중 Cr 상승, 고칼륨혈증이 예후와 관련 있는 것으로 발표하였으며, 다른 연구에서는 저혈압 발생 환자에서 사망률이 유의하게 증가하였고 저혈압 발생과 관련된 인자로는 초기 단순흉부촬영 이상 소견, 혈중 Cr 상승, 클래스고 혼수 척도, 심전도상 QTc 간격 연장으로 나타났다⁸. 또한 Moon과 Chun은² 50세 이상의 연령, 단순흉부촬영 이상 소견, 혈청 ALT 40 U/L 이상이 합병증을 일으키는 예측 인자로 발표하기도 하였다.

현재까지 알려진 바에 의하면 글리포세이트에 대한 해독제는 없으며 중독에 대한 주요 치료는 위장관계 오염 제거와 대증치료이다. 심각한 중독 환자에게서 혈액투석이나 하나의 치료법으로 알려져 있고 이는 심한 대사성 산증, 고칼륨혈증, 폐부종, 신부전을 개선시키며 글리포세이트를 제거할 수 있는 것으로 알려져 있다^{9,10}. 최근의 증례에서는 심전도상 QRS과 확장 및 QTc 연장을 보이고, 심한 대사성산증과 지속적인 저혈압을 보였던 환자에게 투석 치료와 더불어 체외막산소공급(extracorporeal membrane oxygenation)으로 치료에 성공한 보고가 있으나 아직까지 확립된 치료의 프로토콜은 없다¹¹.

지질 유탁액 정맥 투여는 국소마취제로 인한 쇼크 및 소생술에 사용되며 이전 연구에서 글리포세이트계 제조제 음독 후 치료에 반응하지 않는 저혈압 환자에게 지질 유탁액 정맥 투여로 활력 징후가 안정화되어 합병증 없이 퇴원

한 증례를 보고하였다^{12,13}. Cho 등¹⁴의 쥐를 이용한 실험에서도 글리포세이트 제조제에 의해 유발된 쇼크는 지질 유탁액 정맥 투여 후 대조군보다 혈압을 상승시키는 것으로 나타났다. 지질 유탁액의 작용 기전은 지용성 약물을 조직으로부터 지질 유탁액 쪽으로 녹여서 흡수한다는 지질싱크이론(lipid sink theory)과 지질 유탁액이 심근세포에 에너지원으로 작용한다는 가설, 심장 근육세포 안에 칼슘을 증가시켜 혈압을 증가시킨다는 가설 등으로 설명하고 있다¹⁵. 본 증례의 근사미® 경우에는 글리포세이트 41%, polyoxyethylenamine의 계면활성제 등으로 이루어져 있다. 글리포세이트는 수용성으로 지질싱크이론으로 설명하기 힘들으나 심근에 에너지원으로 작용한다는 가설과 심장 세포에 칼슘을 증가시킨다는 가설로 설명할 수 있으며, polyoxyethylenamine의 계면활성제는 지질싱크이론, 심근에 에너지원으로 작용한다는 가설과 심장 세포에 칼슘을 증가시킨다는 가설로 심장에 작용하여 혈압을 증가시킨다고 설명할 수 있겠다. 하지만 지질 유탁액의 효과를 명확하게 증명하지 못하였고 대부분이 증례에 의존하여 일률적으로 사용하기 보다는 다른 치료법에 효과가 없을 경우 사용하기를 권고하고 있는 실정이다¹⁶.

본 증례에서 초기 심전도는 빈맥이 동반된 QRS과 확장을 나타냈다. QRS과 간격의 확장은 심근의 나트륨 통로에서 속도 의존성 차단에 의해 나타난다. 나트륨의 유입은 심근 섬유와 Purkinje 섬유에서 탈분극의 0기를 이루는 주요한 과정으로 심근수축을 일으키며, 0기의 기간은 심전도상에서 QRS파의 기간에 의해 간접적으로 나타난다¹⁷. 본 증례에서는 글리포세이트 제조제의 독성이 심전도 변화에 미치는 기전은 명확하게 설명하기는 어렵지만, 글리포세이트 제조제의 심장 독성으로 인하여 QRS과 확장과 QTc가 연장되어 저혈압이 발생했으리라 생각된다. 약물 중독환자에서 나트륨 통로에 속도 의존성 차단이 의심되며 심전도에서 QRS과 확장이 동반된 빈맥 및 저혈압의 치료에 중탄산나트륨이 쓰인다. 이는 혈청 알칼리화로 인하여 약물의 제거를 돕고, 나트륨을 제공함으로써 효과를 나타낸다¹⁷. Yates 등¹⁷은 심전도에서 QRS 간격이 100 ms 이상 보이는 약물 중독환자에게 중탄산나트륨 치료를 권유하고 있다. 본 증례에서도 다른 보존적인 치료와 더불어 중탄산나트륨 정맥 투여가 혈압의 안정화와 QRS과 간격의 정상화에 기여했으리라 생각된다. 하지만 위세척, 수액 요법 및 활성탄 투여와 같은 지지 요법으로 시간에 지나면서 저절로 좋아지는 것을 배제하기는 어렵다.

결론

글리포세이트 제초제는 일반적으로 안전한 것으로 알려져 있으나 중독시 드물게 심전도 변화를 동반한 심장 독성, 지속되는 저혈압, 대사성 산증 등의 생명을 위협하는 심각한 합병증을 일으킬 수 있다. 본 증례에서는 지속적인 저혈압을 보이며 심전도에서 QRS파 확장, QTc 연장을 보이는 글리포세이트 제초제 중독 환자에게 중탄산나트륨 정주 및 지질유탕액 치료를 포함한 보존적인 치료를 시행 후 합병증 없이 회복되어 3일 만에 퇴원하였다.

ORCID

Joo Hwan Lee (<https://orcid.org/0000-0002-0978-1128>)

참고문헌

1. Lee CH, Shih CP, Hsu KH, et al. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *Am J Emerg Med* 2008;26:275-81.
2. Moon JM, Chun BJ. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:718-24.
3. Kim YH, Lee JH, Hong CK, et al. Heart rate-corrected QT interval predicts mortality in glyphosate-surfactant herbicide-poisoned patients. *Am J Emerg Med* 2014;32:203-7.
4. Gress S, Lemoine S, Puddu PE, et al. Cardiotoxic electrophysiological effects of the herbicide Roundup® in rat and rabbit ventricular myocardium In Vitro. *Cardiovasc Toxicol* 2015;15:324-35.
5. Kim YW, Kim H, Cha KC, et al. Atypical clinical course of after glyphosate herbicide intoxication. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2011;9:8-13.
6. Chen YJ, Wu ML, Deng JF, et al. The epidemiology of glyphosate-surfactant herbicide poisoning in Taiwan, 1986-2007: a poison center study. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(7):670-7.
7. Kim YH, Hong JR, Gil HW, et al. Mixtures of glyphosate and surfactant TN20 accelerate cell death via mitochondrial damage-induced apoptosis and necrosis. *Toxicol in Vitro* 2013;27:191-7.
8. Kim DK, Kim YH, Lee JH, et al. The factors associated with the hypotension development in acute glyphosate-surfactant herbicide poisoning. *J Korean Soc Emerg Med* 2015;26:248-55.
9. Sampogna RV, Cunard R. Roundup intoxication and a rationale for treatment. *Clin Nephrol* 2007;68:190-6.
10. Garlich FM, Goldman M, Pepe J, et al. Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:66-71.
11. Chan CW, Wu IL, Lee CH, et al. Successful extracorporeal life support in a case of severe glyphosate-surfactant intoxication. *Crit Care Med* 2016;44:e45-7.
12. Han SK, Jeong J, Yeom S, et al. Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:566-8.
13. You Y, Jung WJ, Lee MJ. Effect of intravenous fat emulsion therapy on glyphosate-surfactant induced cardiovascular collapse. *Am J Emerg Med* 2012;30:2097.e1-2.
14. Cho BN, Ryu S, Yoo IS, et al. Effect of intravenous fat emulsion on glyphosate surfactant herbicide-induced shock in a rat model: a preliminary study. *J Korean Soc Emerg Med* 2013;24:750-6.
15. Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117:180-7.
16. Myung J, Ko DR, Kong T, et al. Effect of intravenous lipid emulsion in the patient with acute poisoning: a systematic review. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2015;13:1-10.
17. Yates C, Manini AF. Utility of the electrocardiogram in drug overdose and poisoning: theoretical considerations and clinical implications. *Clin Cardiol Rev* 2012;8:137-51.