

# 글루포시네이트 암모늄 제초제 중독환자에서 혈중 암모니아 농도와 사망률과의 연관성에 대한 연구

고은나래<sup>1</sup> · 김동훈<sup>1,2</sup> · 이수훈<sup>1,2</sup> · 정진희<sup>1,2</sup> · 이상봉<sup>1</sup> · 성애진<sup>1</sup> · 서자현<sup>1</sup> · 강창우<sup>1,2</sup>

경상대학교 의과대학/의학전문대학원 응급의학교실<sup>1</sup>, 경상대학교 건강과학연구원<sup>2</sup>

## Initial Serum Ammonia as a Predictor of Mortality in Patients with Acute Glufosinate Ammonium Herbicide Poisoning

Eun Na Lae Ko, M.D.<sup>1</sup>, Dong Hoon Kim, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>, Soo Hoon Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Jin Hee Jeong, M.D.<sup>1,2</sup>, Sang Bong Lee, M.D.<sup>1</sup>, Aejin Sung, M.D.<sup>1</sup>, Ja Hyoen Suh, M.D.<sup>1</sup>, Changwoo Kang, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>

Department of Emergency Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju<sup>1</sup>,  
Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University, Jinju<sup>2</sup>, Korea

**Purpose:** The association of the initial serum ammonia level with in-hospital mortality in patients with acute glufosinate-ammonium herbicide poisoning was studied.

**Methods:** This retrospective cohort study was conducted between March 2012 and August 2019 in the emergency department after glufosinate-ammonium herbicide poisoning. Survivors and non-survivors were analyzed using a Mann-Whitney U test and Fisher's exact test. Multivariate logistic regression analysis was performed to determine the independent risk factors for mortality.

**Results:** One hundred and six patients were enrolled; 11 died, yielding a mortality of 10.4%. The serum bicarbonate level was significantly lower in the non-survival group than the survival group. Age, serum ammonia, blood urea nitrogen, creatinine levels, SOFA score, and APACHE II score were significantly higher in the non-survival group than the survival group. Age, serum ammonia, and creatinine level were independent risk factors for mortality in multivariate logistic regression analysis.

**Conclusion:** The initial serum ammonia level is associated with mortality in patients with acute glufosinate herbicide poisoning.

**Keywords:** Glufosinate ammonium, Herbicide, Poisoning, Mortality

## 서론

글루포시네이트 암모늄(Glufosinate ammonium)은 1984년 일본에서 바스타라는 상품명으로 개발되었고 1994년부터 우리나라에 시판된 이후로 널리 사용되고 있는 제초제로 그 사용량이 증가하면서 글루포시네이트 암모늄 제초제에 의한 국내 중독환자도 점차 증가하고 있는 추세이다<sup>1)</sup>. 글루포시네이트 암모늄은 글루탐산(glutamate)의 구조적 유사체로써 식물 내에서 글루타민 합성효소가 작용할 때 글루탐산 자리에 경쟁적 저해제로 결합하여 글루타민의 합성을 저해하고 그 결과 식물 내에 암모니아가 축적되어 독성작용을 나타낸다<sup>2)</sup>. 인체 내에서도 글루포시네이트 암모늄 제초제 중독으로 인하여 경련, 의식저하, 기억상실 등의 신경학적 합병증을 포함하여 호흡부전, 혈압저하 등 다양한 합병증을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>3,4)</sup>. 글루포시네이트 암모늄 제초제의 중독 사례가 증가하면서 그 동안 글루포시네이트 암모늄 제초제 중독환자의 중증도 예측인자와 사망률의 연관관계에 대한 연구 및 혈중 지질 농도 및 암모니아 농도의 경련예측인자로서 역할에 대한 연구 등 다양한 연구가 이루어져 왔고<sup>5-13)</sup>, 선행된 여러 연구에서 GCS (Glasgow Coma Scale) 점수, SIRS (systemic inflammatory response syndrome) 기준, APACHE II (acute physiology and chronic health evalu-

책임저자: 강 창 우  
경상남도 진주시 강남로 79  
경상대학교 의과대학/의학전문대학원  
응급의학교실  
Tel: +82-55-750-8216  
Fax: +82-55-757-0514  
E-mail: em6766@gmail.com

투고일: 2020년 8월 11일  
1차 심사일: 2020년 9월 11일  
게재 승인일: 2020년 10월 21일

ation II) 점수, SOFA (sequential organ failure assessment) 점수, 혈중 중탄산염 농도, 혈중 암모니아 농도, 체중당 음독량, 사구체여과율, 기계환기 적용 여부, 승압제 사용 여부, 혈중 지질농도 등이 글루코시네이트 제초제 중독환자의 예후인자로서 알려져 있다<sup>5,6,8,12,15</sup>). 그러나 국내 학술지 내에서 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독환자에서 초기 혈중 암모니아 농도가 사망률에 미치는 영향에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 따라서 본 저자들은 일개 3차 병원 응급의료센터에 내원한 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하여, 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독 환자의 치료 도중 사망률과 초기 혈중 암모니아 농도의 연관성을 비교 분석하여 초기 치료에서 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독 환자의 예후를 예측하고 치료하는데 도움이 되고자 본 연구를 시행하게 되었다.

## 대상과 방법

### 1. 연구 대상

이번 연구는 2012년 3월부터 2019년 8월까지 일개 3차 병원 응급의료센터에서 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독으로 진단받은 18세 이상의 106명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하여 분석하였다. 본 연구는 헬싱키 선언을 준수하여 진행되었고, 병원 내 임상윤리위원회의 승인을 받아서 수행하였다(GNUH 2020-04-031).

### 2. 대상 환자 및 정의

본 의료기관의 응급의료센터를 내원하여 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독으로 진단받은 환자를 대상으로 하였고, 타 약물을 동시에 음독한 환자, 치료 진행 중 다른 병원으로 전원한 환자, 치료를 거부하고 자의로 귀가한 환자 등은 연구의 대상에서 제외하였다. 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독의 정의는 보호자나 환자의 병력청취에서 자해나 자살 목적으로 글루코시네이트 암모늄 제초제를 음독한 것이 확인된 경우 및 농약병을 현장에서 확인 또는 수취하여 응급의료센터로 가져온 경우로 정의하였다.

### 3. 자료 수집

2012년 3월부터 2019년 8월까지 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독으로 진단받은 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 대상 환자의 연령과 성별, 응급센터 내원 시의 생체활동력징후, 의식상태(GCS)를 확인하였다. 또한, 내원 직후 실시한 검사에서 동맥혈 pH 및 중탄산염 농도, 백혈구 수, 헤모글로빈, 혈소판 수, 혈청 암모니아, 요소질소, 크레아티닌, 크레아티닌 포스포키나아제, SOFA 점수, APACHE II 점수, 인공호흡기

사용여부 등을 수집하였고 응급의학과 의사(E.N.L.K., C.K.)가 검열하였다. 내원 이후 병원에서 치료 중 사망률을 조사하여 수집된 자료와의 연관성을 분석하였다.

### 4. 통계적 기법

통계는 SPSS version 21 (SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 환자들을 생존군과 사망군으로 나누어 비교 분석하였고, 연속변수는 중위값과 사분위수, 범주형 변수는 빈도와 백분율로 표시하였다. 연속변수의 정규분포검정은 Kolmogorov-Smirnov test를 사용하였다. 연속변수에 대한 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 범주형 변수는 Fisher's exact test를 사용하였으며  $p$  값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 결과로 해석하였다. 대상 환자의 병원 내 사망에 대한 예후인자를 예측하기 위하여 단변량분석에서 통계적으로 유의한 변수들을 대상으로 후진제거법을 시행한 다변량분석 방법으로 로지스틱회귀분석을 시행하였다. 분석 결과에 따른 변수들을 대상으로 병원내 사망을 예측하기 위해 Receiver operating characteristic (ROC) curve로 area under curve (AUC)를 계산하였다.

## 결 과

2012년 3월부터 2019년 8월까지 일개 3차병원 응급의료센터를 내원하여 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독으로 진단된 총 110명의 환자들 중에서 다른 약물을 동시에 음독한 2명, 타 병원으로 전원된 환자 1명과 치료를 거부하고 자의로 귀가한 1명을 제외한 106명이 최종 결과에 포함되었다.

대상 환자 중 사망률은 10.4% (11명)였고, 생존군과 사망군의 연령의 중위값과 사분위수는 각각 62.0 (23.5)세 및 79.0 (10.0)세로 사망군에서 통계적으로 유의하게 높았다. 중탄산염 농도는 생존군에서 유의하게 높았고, 혈청 암모니아, 요소질소, 크레아티닌 농도는 사망군에서 높았다. SOFA 점수, APACHE II 점수 또한 사망군에서 통계적으로 유의하게 상승된 소견을 보였다(Table 1).

글루코시네이트 암모늄 중독 환자의 병원내 사망에 대한 예후인자를 예측하기 위해 단변량분석에서 통계적으로 유의한 변수인 나이, 동맥혈 중탄산염, 혈청 암모니아, 크레아티닌 농도, SOFA 점수, APACHE II 점수에 대해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 나이, 혈청 암모니아, 크레아티닌 농도가 글루코시네이트 암모늄 제초제 중독에서 통계적으로 의미 있는 결과를 보였다(Table 2). 이 변수들에 대해 병원 내 사망 위험 예측을 위해 ROC curve로 AUC를 각각 계산하였다(Fig. 1). 나이에 대한 AUC 값은 0.790 (95% CI, 0.646-0.935)이었고, 혈청 암모니아 농도의 AUC 값은 0.774 (95% CI, 0.619-0.930), 혈청 크레아티닌 농도의 AUC 값은 0.881 (95% CI, 0.769-0.993)이었다.

**Table 1.** Baseline characteristics of study population

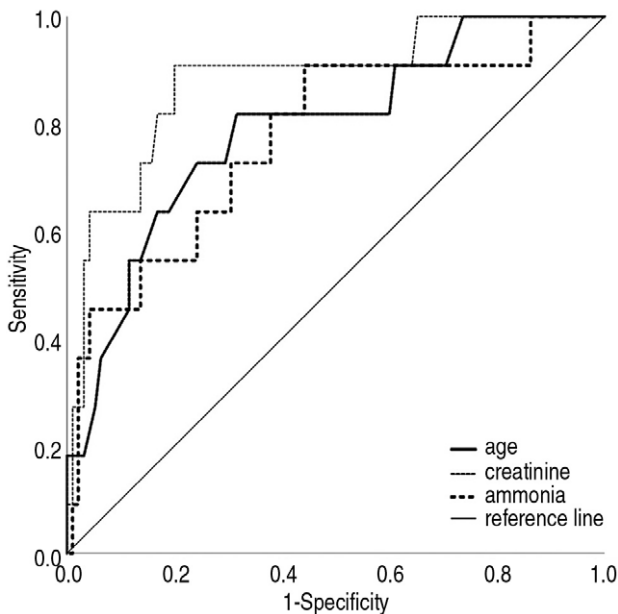
|  | Survivors (n=95) | Non-survivors (n=11) | Total (n=106) | p-value |
|--|------------------|----------------------|---------------|---------|
| Age (years)                                  | 62.0 (23.5)      | 79.0 (10.0)          | 63.0 (23.0)   | 0.002   |
| Male, n (%)                                  | 69 (72.6)        | 10 (90.9)            | 79 (74.5)     | 0.188   |
| GCS  | 15.0 (6.0)       | 15.0 (9.5)           | 15.0 (6.0)    | 0.749   |
| SBP (mmHg)                                   | 130.0 (30.0)     | 130.0 (42.0)         | 130.0 (30.0)  | 0.843   |
| pH   | 7.4 (0.1)        | 7.3 (0.1)            | 7.4 (0.1)     | 0.094   |
| Bicarbonate (mEq/L)                          | 20.0 (4.7)       | 17.0 (3.1)           | 19.6 (5.0)    | 0.020   |
| WBC count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )      | 9.2 (6.2)        | 10.1 (8.1)           | 9.2 (6.1)     | 0.279   |
| Hemoglobin (g/dL)                            | 14.3 (2.4)       | 14.2 (2.2)           | 14.2 (2.4)    | 0.346   |
| Platelet count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) | 241.0 (81.5)     | 234.0 (76.5)         | 240.5 (85.0)  | 0.434   |
| Ammonia ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )          | 81.0 (54.0)      | 154.0 (161.0)        | 86.0 (60.0)   | 0.003   |
| BUN (mg/dL)                                  | 15.1 (8.4)       | 23.9 (17.1)          | 16.0 (8.9)    | <0.001  |
| Creatinine (mg/dL)                           | 0.8 (0.2)        | 1.5 (0.6)            | 0.8 (0.3)     | <0.001  |
| CPK (U/L)                                    | 110.0 (116.0)    | 112.0 (58.5)         | 111.5 (110.0) | 0.996   |
| SOFA score                                   | 1.0 (2.0)        | 3.0 (1.5)            | 1.0 (3.0)     | 0.001   |
| APACHE II score                              | 6.0 (7.0)        | 11.0 (9.5)           | 7.0 (6.0)     | 0.004   |
| Artificial ventilation                       | 38 (40.0)        | 6 (54.5)             | 44 (41.5)     | 0.546   |

Data are expressed as Median with interquartile range and frequency with percentage.

GCS: Glasgow Coma Scale, SBP: systolic blood pressure, WBC: white blood cell, BUN: blood urea nitrogen, CPK: creatinine phosphokinase, SOFA: sequential organ failure assessment, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation.

**Table 2.** Multivariate logistic regression analysis for mortality on glufosinate ammonium poisoning

|                                     | OR (95% CI)         | p-value | Adjusted OR (95% CI) | p-value |
|-------------------------------------|---------------------|---------|----------------------|---------|
| Age                                 | 1.10 (1.03-1.17)    | 0.003   | 1.13 (1.01-1.25)     | 0.028   |
| Bicarbonate (mEq/L)                 | 0.83 (0.69-0.99)    | 0.036   |                      |         |
| Ammonia ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) | 1.01 (1.00-1.02)    | 0.005   | 1.0081 (1.00-1.02)   | 0.031   |
| Creatinine (mg/dL)                  | 43.57 (6.49-292.53) | <0.001  | 73.37 (5.79-930.36)  | 0.001   |
| SOFA score                          | 1.77 (1.25-2.52)    | 0.001   |                      |         |
| APACHE II score                     | 1.17 (1.06-1.31)    | 0.003   |                      |         |



**Fig. 1.** AUC of age, serum creatinine, and ammonia level by ROC curve.

## 고찰

본 연구에서는 응급의료센터에 내원한 글루포시네이트 암모늄 제초제 중독 환자의 병원 내 사망에 대한 예후인자로서 응급센터 내원 초기 혈청 암모니아 농도가 유용한 인자로 활용될 수 있음을 알 수 있었다.

글루포시네이트 암모늄은 암모니아의 이화작용 및 질소 대사 조절에서 중요한 역할을 하는 글루타민 합성효소의 작용을 저해하여 식물 내에 암모니아를 축적시키고 이로 인해 식물의 광합성을 저해하여 제초효과를 나타낸다<sup>5,7)</sup>. 포유류와 식물의 글루타민 합성과정은 유사점이 있으나 포유류에서 글루포시네이트 암모늄이 작용하는 기전에 대한 연구는 거의 없었다<sup>10)</sup>.

글루포시네이트 암모늄이 인체 내에서 작용하는 기전은 명확히 밝혀진 바가 없으나 글루포시네이트 암모늄 제초제 음독 후에 나타나는 초기 증상으로는 오심, 구토가 흔하고 이후에 의식 저하 및 경련, 호흡부전, 부정맥, 저혈압 등이 지연성 합병증으로 나타날 수 있다<sup>4,5,10)</sup>. 따라서, 내원 초기 글루포시네이트 암모늄 중독환자의 증상의 경중에 상관없이 집중적인 관찰이 필요하다. 국내에서 파라쿼트가 판매 금지된 이후로 글루포시

네이트 암모늄 제초제의 사용빈도가 늘어나면서 최근 중독환자가 많이 발생하고 있어 합병증과 치료에 대한 많은 연구가 진행되어왔다<sup>2,8,9,12-14</sup>.

글루포시네이트 암모늄은 친수성 물질로 지질 용해성이 떨어지므로 지질 용해성을 높이기 위해 계면활성제와 혼합된 제제로 사용되고 있다. 혈청 암모니아 농도가 증가하면 뇌조직 안의 암모니아 농도 또한 증가하는 것으로 알려져 있고, 글루포시네이트 암모늄 제초제에 포함되어 있는 계면활성제가 혈관뇌장벽의 투과성을 증가시켜 뇌 조직 안의 암모니아 농도를 증가시킴으로써 신경학적 합병증을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>9</sup>.

글루포시네이트 암모늄 제초제 중독 환자의 중증도 예측에 PSS (poisoning severity score), APACHE II 점수, SOFA 점수, MDRD-GFR (modification of diet in renal disease-glomerular filtration rate), 혈청 암모니아 농도가 유용하다는 연구가 있었으나, 초기 혈청 암모니아 농도와 사망률의 직접적인 연관성에 대한 연구는 부족했다<sup>5,7,10,11,15</sup>.

이전 연구에서 혈청 지질 농도가 높은 글루포시네이트 암모늄 중독 환자에서는 지질 용해성이 높아진 농약이 뇌혈관장벽의 통과가 용이하여 신경학적 합병증인 경련의 발생 빈도를 높인다는 보고가 있다<sup>8</sup>. 또한, 글루포시네이트 암모늄을 음독한 총 25명의 환자를 대상으로 한 이전 연구에 따르면, 신경학적 합병증을 동반한 18명의 환자들 중 12명에서 기관삽관 및 기계환기를 적용하였고, 신경학적 합병증을 동반하지 않은 7명의 환자군에서는 기관삽관 및 기계환기를 적용하지 않았다. 이에 따른 중환자실 치료 기간 또한 신경학적 합병증을 동반한 환자군에서 평균 6.5일로 신경학적 합병증을 동반하지 않는 환자군의 평균 2일에 비해 더 길어진 것으로 나타났다<sup>9</sup>. 따라서, 혈청 암모니아 농도 및 뇌조직의 암모니아 농도 증가가 신경학적 합병증의 빈도를 증가시키고 환자의 중증도에 기여하여 사망률 또한 높아지는 것으로 여겨진다.

이전에 글루포시네이트 암모늄 중독환자에서 혈중 글루포시네이트 암모늄 농도 및 소변으로 배출되는 글루포시네이트 암모늄을 측정하여, 음독한 글루포시네이트 암모늄의 흡수량이 소변에서 측정된 글루포시네이트 암모늄의 누적량과 연관관계가 있다는 연구가 있었다<sup>10</sup>. 또한, 다른 연구에서는 글루포시네이트 암모늄 중독환자에서 중증 환자군에서 MDRD-GFR (Modification of Diet in Renal Disease-Glomerular Filtration rate)이 더 낮고, 요단백질과 요단백질/크레아티닌 비율이 유의미하게 높음을 확인하였다<sup>5</sup>. 따라서, 글루포시네이트 암모늄 중독이 신장손상과 관련이 있을 수도 있으며, 본 연구에서도 혈청 크레아티닌 농도가 글루포시네이트 암모늄 중독에서 사망률 예측에 나이와 혈청 암모니아 농도와 비교해 볼 때 강력한 인자임을 알 수 있었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 단일 응급의료센터에 내원한 중독환자들을 대상으로 하였기 때문에 표본 수가 적어 일반화에 한계가 있었다는 점이고, 둘째, 중독환자들이 음독한 글루

포시네이트 암모늄 제초제 종류가 다양하여 그 성분 비율이 다양하나 이를 반영하지 못하였다는 것이다. 셋째, 글루포시네이트 암모늄 제초제를 음독한 시점으로부터 응급실에 도착할 때까지 소요된 시간에 대한 정확한 측정이 어려워 이를 변수에 반영하지 못하였고, 넷째, 글루포시네이트 암모늄 제초제 음독량과 환자의 기저질환 및 중독 치료 도중 발생한 흡인성폐렴, 급성신손상, 쇼크 등의 합병증과 사망률의 관계에 대한 부분이 생략되었다. 마지막으로, 환자가 내원했을 당시 위세척을 위해 환자에게 일시적으로 약물을 투약하고 기관삽관을 했을 경우와 글루포시네이트 암모늄 제초제 음독 시 알코올을 동반 섭취했을 경우 환자의 초기 의식 평가가 잘못 이루어졌을 경우가 있어 이를 SOFA 점수 및 APACHE II 점수에 반영했을 경우 오류가 발생했을 가능성이 있었다는 점이다.

## 결론

본 연구결과에 의하면 단일 응급의료센터에 내원한 글루포시네이트 암모늄 제초제 중독환자의 초기 혈청 암모니아 농도가 사망을 예측할 수 있는 중요한 인자 중의 하나이며 이를 통해 환자의 예후를 예측하는데 유용할 것으로 추정된다.

## ORCID

Eun Na Lae Ko (<https://orcid.org/0000-0001-7207-7128>)  
Changwoo Kang (<https://orcid.org/0000-0002-2045-3213>)

## REFERENCES

- Hwang IW, Jeong TO, Jin YH. et al. Clinical aspects and management of a herbicide containing glufosinate ammonium and surfactant. *J Korean Soc Emerg Med* 2004;15:75-9.
- Oh TH, Lee JB, Jin YH. et al. Difference of ammonia level as predictor of delayed neurologic complication in patients with glufosinate ammonium herbicide poisoning presented with alert mentality. *J Korean Soc Emerg Med* 2016;27:429-35.
- Lee SW, Hong YS, Kwon WY. et al. Epidemiology and clinical analysis of poisoning of glufosinate herbicide. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2007;5:36-42.
- Mao YC, Hung DZ, Wu ML. et al. Acute human glufosinate-containing herbicide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:396-402.
- Lee DS, Choi KH. A study of predicting the severity following glufosinate ammonium containing herbicide poisoning experienced in single emergency medical institution. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2019;17:7-13.
- Inoue Y, Onodera M, Fujita Y. et al. Factors associated with severe effects following acute glufosinate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:846-9.
- Moon JM, Chun BJ. Serial ammonia measurement in patient poisoned with glufosinate ammonium herbicide. *Hum Exp Toxicol* 2015;35:554-61.

8. Lee HD, Sun KH, Kim SJ. The usefulness of serum lipid concentration as a predictor of convulsion in patients with glufosinate ammonium poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2017;15:40-6.
9. Cha YS, Kim H, Lee Y. et al. The relationship between serum ammonia level and neurologic complications in patients with acute glufosinate ammonium poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2017;37:571-9.
10. Mao YC, Wang JD, Hung DZ. et al. Hyperammonemia following glufosinate-containing herbicide poisoning: a potential marker of severe neurotoxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:48-52.
11. Lee DK, Youk H, Kim H. et al. Initial serum ammonia as a predictor of neurologic complications in patients with acute glufosinate poisoning. *Yonsei Med J* 2016;57: 254-9.
12. Lee JH. Kim YW. Prognostic factor determination mortality of acute glufosinate poisoned patients. *Hum Exp Toxicol* 2018;38:129-35.
13. Park S, Kim DE, Park SY. et al. Seizures in patients with acute pesticide intoxication, with a focus on glufosinate ammonium. *Hum Exp Toxicol* 2017;37:331-7.
14. Joo HS, Yoo TH, Cho SH. Comparison of clinical characteristics and severity of glyphosate and glufosinate herbicide poisoning patients. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2018;16:124-30.
15. Yoo DH, Lee JW, Choi JH. et al. Utility of the APACHE II score as a neurologic prognostic factor for glufosinate intoxicated patients. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2016;14:107-14.
16. Hirose Y, Kobayashi M, Koyama K. et al. A toxicokinetic analysis in a patient with acute glufosinate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:305-8.