

개에서 파라쿼트 중독

정재용 · 이차수 · 정원일 · 노동형 · 안미영 · 김수종 · 지영훈* · 도선희 · 이미나 · 박승춘 · 정규식¹

경북대학교 수의과대학

*제주대학교 수의학과

Paraquat Poisoning in a Dog

Jae-Yong Chung, Cha-Soo Lee, Won-Il Jeong, Dong-Hyung Noh, Mi-Young An, Soo-Chong Kim, Young-Heun Jee*, Sun-Hee Do, Mi-Na Lee, Seung-Chun Park and Kyu-Shik Jeong¹

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

*Department of Veterinary Medicine, Cheju National University

Abstract : A patient (Pointer+Viszula mixed breed, 4 months old, male), with chief historic sign of acute vomiting, hemorrhagic diarrhea, anorexia and dyspnea during 4 days was admitted to College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University. Necropsy findings were revealed ulcer and hemorrhage contained hemorrhagic diarrhea in gastrointestinal tract, severe emphysema and hemorrhage in the lung and kidney and cardiac hypertrophy. Histopathological changes showed emphysema, hyperemia and hemorrhage in the lung, severe hyperemia, hemorrhage, hepatic vacuolation and cellular necrosis in the liver, hyperemia, hemorrhage, necrosis of tubular epithelium in the kidney, hemorrhage in cardiac muscle and hyperemia, necrosis and sloughing of epithelium in the intestine. Histopathological diagnosis was made as paraquat poisoning.

Key words : Paraquat poisoning, Gramoxone, Lung emphysema, Dog

서 론

Paraquat(1.1-dimethyl 4.4'-dipyridylium dichloride; PQ)은 1950년대 중반부터 제초작용이 발견된 이후 우리나라를 비롯한 전세계에서 가장 많이 사용되고 있는 속효성 제초제로써 그라목손(Gramoxone)이라는 이름으로 널리 알려져 있고, 한국에서는 '그라목손' 또는 '파라코'라는 품목명으로 고시되어 있다^{1,10}. 본제는 식물체내에 약간의 침투성이 있지만 주로 접촉에 의하여 식물조직을 파괴함으로써 살충효과를 나타내며, 비선택성 제초제로서 모든 식물에 대하여 제초작용을 나타낸다.

PQ는 사람에서는 우연 혹은 자살목적으로써 음용후 치사율이 높은 약물이며, 생체에 노출시 국소자극작용에 의한 위장관장애, 간장해 및 신장해 등이 나타나고, 마지막에는 폐장해가 나타나 폐의 fibrosis와 신부전에 의해 사망에 이르게 된다⁹.

PQ중독시 병리학적으로 미만성 간질성 폐렴을 나타내고, 폐는 무겁고 출혈성이며 기종성 대수포와 종격동 기흉을 나타내며, 조직학적으로는 출혈 및 수종과 함께 폐상피세포 괴사가 관찰되고 이후에 폐포의 상피화와 섬유화가 일어난다. 이외 신세뇨관, 심근, 부신피질의 괴사도 나타날 수 있다. 살아남은 동물은 섬유화로 인해 폐에 영구적인 장애가 발생한다⁵.

저자 등은 경북대학교 수의과대학에 의뢰된 4개월령의 수컷 Pointer와 Vizula의 잡종견 1두에 대하여 부검소견 및 병리조직학적 검사 결과 파라쿼트 중독증으로 진단되었기에 그 증례를 보고하고자 한다.

증 례

4개월령의 수컷 Pointer와 Vizula의 잡종견이 4일전부터 구토, 점액성 혈변, 식욕결핍 및 호흡곤란의 주증을 보였으며, 폐사후 경북대학교 수의과대학 병리학교실에 부검 의뢰되었다. 보호자로부터 병력을 알아본 결과 발병전 제초제를 먹은 것으로 추정되었으며 그 섭취량은 알 수 없었다.

부검의뢰후 즉시 부검에 들어갔으며 부검시 각종 장기에 대하여 육안적으로 관찰하였으며, 각 실질장기의 일부를 10% 중성 포르말린에 고정하였고, 고정한 조직은 통상적인 파라핀 포매과정을 거쳐 조직절편을 H-E염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

결 과

육안적 부검 소견

소화기계 병변으로 구강의 궤양과 출혈, 소장내의 혈액성 설사가 존재하였고, 간의 괴사가 관찰되었다. 호흡기계의 병변이 현저하였으며 그 소견으로는 폐 중격의 심한 기종과 출혈이 관찰되었고(Fig 1), 기타 신장의 출혈, 심장의 비대가 관찰되었다.

¹Corresponding author.
E-mail : jeongks@knu.ac.kr

병리조직학적 소견

병리조직학적으로는 폐의 기종과 심한 충·출혈 및 실질세포의 괴사 등의 소견이 나타났다(Fig 2). 간에서는 심한 충·출혈, 공포화 및 세포의 괴사가 관찰되었으며(Fig 3), 신장은

충·출혈, 세뇨관 상피세포의 괴사와 탈락 및 세뇨관내 단백 질양 물질이 관찰되었다(Fig 4). 심장에서는 근섬유사이의 충·출혈이 존재하였다(Fig 5). 그리고 장의 충·출혈, 장상피세포의 괴사, 미만성의 섬유화 및 탈락의 소견을 나타내었다(Fig 6).



Fig 1. Severe emphysema of lung septum.

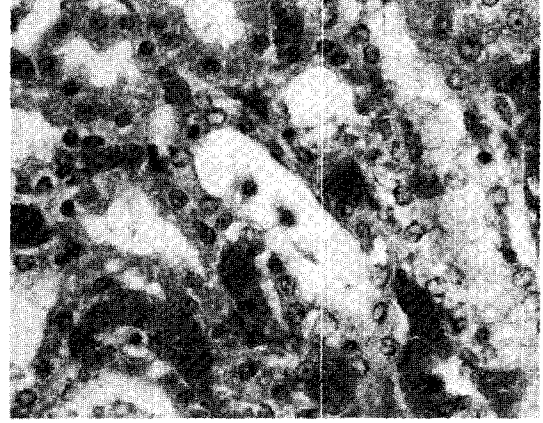


Fig 4. Necrosis of tubular epithelium of kidney. H&E stain, $\times 132$

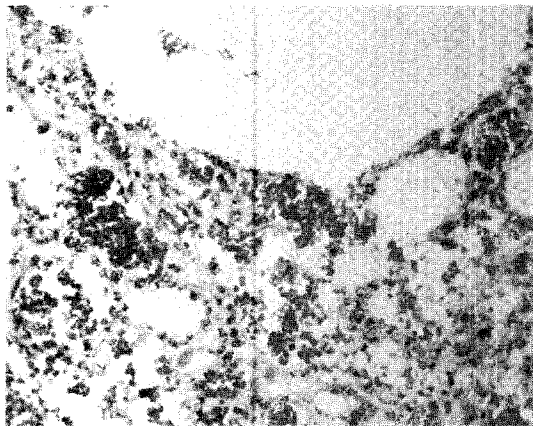


Fig 2. Severe hyperemia, hemorrhage and emphysema of lung. H&E stain, $\times 66$

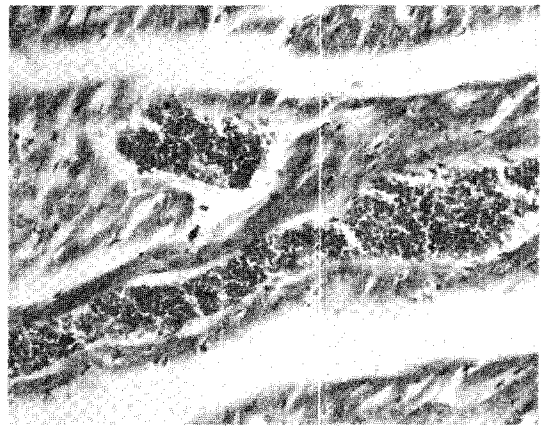


Fig 5. Hemorrhage of cardiac muscle. H&E stain, $\times 66$

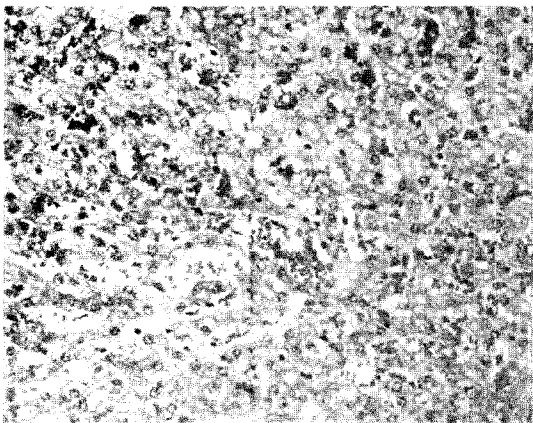


Fig 3. Hepatic cell necrosis, hepatic vacuolation, hyperemia and hemorrhage of liver. H&E stain, $\times 66$

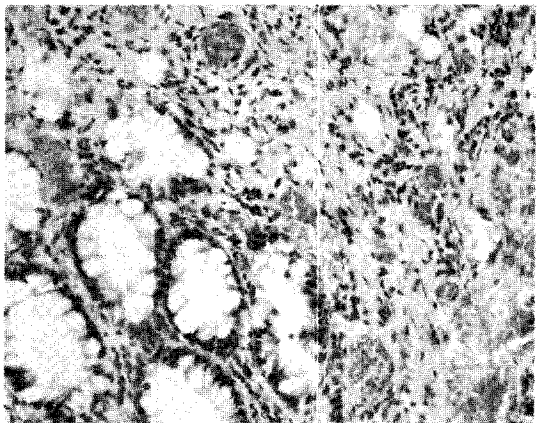


Fig 6. Hyperemia, hemorrhage and cellular necrosis of small intestine. H&E stain, $\times 66$

고 찰

PQ는 국내에서 흔히 사용되고 있는 농업용 약물로 20% PQ인 Gramoxone의 액체로 상품화되어 판매되고 있다. 생체에 경구노출시 독성이 강하여 우리나라에서 매년 100여명 이상의 사람이 급성중독으로 사망하리라 추정되며¹², 미국에서는 1964년부터 1973년까지 232명의 사람이 PQ에 중독되어 사망하였다³. 국내에서는 동물에서의 보고된 중독증례가 흔하지 않다.

동물에서는 랫트에 PQ를 90일동안 경구투여시 LD50치는 21 mg/kg이고, 개에서는 2개월 동안 170 ppm의 농도로 장기 급여하면 사료섭취량이 감소한다는 보고가 있다².

독성 기전에 관하여 PQ로 유도되는 폐독성은 destructive phase와 proliferative phase의 이상성을 나타낸다. Destructive phase의 초기에 alveolar 기초막이 이차붕괴가 용이해지도록 완전노출되고, 이 시기에 가장 특징적인 폐부종이 나타나며, 이것이 진행하여 proliferative phase가 되고, 폐는 fibroblast로 급속하게 분화되어 profibroblastic cell과 함께 침윤되어 때로는 fibrosis로 진전되기도 한다. 동물에 paraquat의 단일 고용량을 투여하면 처리 4-6시간 후 제일 먼저 alveolar epithelial cell type I에서 초미세구조의 병변이 관찰되고, 활면 소포체 및 미토콘드리아의 팽윤, 미토콘드리아수의 증가 및 세포질내에 진한 vesicle이 출현하며, LD50이상의 고용량을 투여하면 type I 세포상에 폭로된 기저막에 necrosis가 나타난다⁸. 그리고, 생체내에서 NADPH 의존성 cytochrome P450 reductase 및 xanthine oxidase와 관련된 redox cycle에 의해 생성된 paraquat radical이 분자상의 산소와 작용하여 활성산소인 superoxide anion과 hydroxy radical이 생성되고, 이로 인해 지질과 산화에 의한 세포막손상, hyaluronic acid의 depolymerization, 단백질의 불활성화, DNA의 손상 및 NADPH의 수소탈리에 의한 지방산 생합성의 저해 등이 일어난다⁷.

PQ는 폐에 존재하는 alveolar macrophage를 자극하여 neutrophil chemotactic factor를 산생하여 염증반응을 유도하며, 폐조직내 fibroblast를 자극하여 fibronectin, collagen 생합성을 촉진하고, growth factor를 분비하여 폐 fibrosis를 일으키게 된다⁸.

사람에 대한 PQ중독의 임상증례에서 초기치료로 호전을 보이더라도 6일 이후에 호흡장애를 주증으로 심한 피하기종과 기종격 및 폐의 섬유화소견을 나타내며 사망하였다고 보고하였다¹⁵.

이와 조 등¹¹은 PQ를 실험적으로 마우스, 랫트 및 토끼에 복강투여, 피부도포 및 경구투여의 여러 경로로 적용한 결과 식욕부진, 침울, 빈호흡, 빈맥으로 심한 호흡부전 및 혼수 폐사하였고, 육안적으로는 폐의 충·출혈, 부종 또는 위축의 소견을 보였고, 병리조직학적으로 폐의 심한 충출혈 및 간질성 폐렴, 간의 충·출혈, 신장의 충·출혈 및 세뇨관상피세포의 괴사 소견이 있었으며, 경구투여시 소화관 점막의 충·출혈, 탈락 및 괴사소견이 있다고 하였다.

본 예에서는 대상동물은 달랐지만 육안적으로 호흡기계의 이상이 주소견이었고, 그중 폐에서 기종의 형성과 폐의 심한 충·출혈이 주소견이어서 PQ가 호흡기계에 주된 손상을 주는 것으로 판단된다. 그 외 신장, 장 등의 실질장기 소견은 앞에서 언급한 병리조직 소견과 일치하여 포유류에서는 유사한 병리학적 소견을 나타내는 것으로 사료되었다.

기종격의 원인은 다음 3가지 경우를 생각할 수 있다⁶. 첫째로 급성 화농성 감염에 따라 air forming bacteria에 의한 감염, 둘째로 상부기도와 소화기관 등 공기를 포함하고 있는 구조물들의 손상이다. 셋째로 높아진 폐포압이나 낮아진 기질내 압력에 의하여 압력차에서 오는 과팽창 폐포의 천공을 들 수 있다. 그리고 기관이나 식도의 천공에 의한 기종격의 경우 발생한 지 수 시간 내지 2-3일 내에 사망하게 되며, 이와는 다르게 폐포의 확장 등에 의한 기종격의 경우는 10일 이상 생존이 가능하리라 판단된다¹⁵.

PQ의 초기 중독증상은 위장점막의 괴사, 간손상, 신세뇨관 손상에 의한 요독증과 점진적인 폐의 fibrosis에 의한 호흡곤란이다. 그리고, PQ복용후 위장관의 문제는 몇 시간내에 일어나지만 호흡기문제나 결국 사망의 주요한 원인인 호흡부전은 몇 일 또는 몇 주 연기되어 나타난다¹⁴. PQ중독시 일반적인 치료로는 위장관의 흡수를 최소화하기 위해 초기에 위세척을 실시하고, 장내 제조제의 흡착에 의한 불활성화와 흡수저해를 위한 Fuller's earth 및 배설을 돕는 하제를 사용하며, 신장을 통한 배설을 촉진하기위해 수액요법과 이뇨제를 사용한다¹⁵.

한편 PQ독성실험에서 taurine을 투여시 간기능, 신장기능 및 조직손상정도에서 독성경감효과를 나타내었다고 하였고¹³, deferoxamine과 acetylcysteine과 같은 항산화치료를 초기에 적극적으로 시행함으로써 과량의 PQ중독도 치료하였다고 보고하였다⁴.

PQ중독시 초기치료가 예후에 중요한 영향을 미칠 것으로 판단되며, 중독초기에 치료로 증상이 호전되더라도 호흡기증상을 주증으로한 중독증상이 장기간 나타나므로 차후 효과적인 해독제 및 치료제의 개발이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

급성 구토, 혈변, 식욕결핍 및 호흡곤란을 주증으로 폐사한 환축(Pointer와 Vizula의 잡종견, 4개월령, 수컷) 1두를 대상으로 부검 및 병리조직학적 검사를 실시하였다. 부검소견으로서 소화기계의 궤양, 출혈 및 혈액성 설사, 폐의 심한 기종과 출혈, 신장의 출혈 그리고 심장의 비대가 관찰되었다. 병리조직학적 소견으로는 폐의 기종과 심한 충·출혈 및 괴사, 간의 심한 충·출혈, 공포화 및 세포의 괴사, 신장의 충·출혈, 세뇨관 상피세포의 괴사 및 세뇨관내 단백질양 물질의 관찰, 심장 근섬유 사이의 충·출혈, 그리고 장의 충·출혈, 장상피세포의 괴사 및 탈락 소견을 보였다. 따라서 본 예는 파라쿼트 중독증으로 진단하였다.

참 고 문 헌

1. Darr D, Comb S, Murad S, Pinnel S. Studies on the inhibition of collagen synthesis in fibroblasts treated with paraquat. *Arch Biochem Biophys* 1993; 306(1): 267.
2. Gary DO, Thomas LC, William B, Gary AVG. Herbicides. In: *Clinical and diagnostic veterinary toxicology*, 3rd ed. Iowa: Kendall/Hunt Publishing Company. 1973: 267-269.
3. Johnson RP, Hunttable CR. Paraquat poisoning in a dog and cat. *Vet Rec* 1976; 98: 189-191.
4. Lheureux P, Leduc D, Vanbinst R, Askenas R. Survival in a case of massive paraquat ingestion. *Chest* 1995; 107(1): 285-289.
5. McGavin MD, Carlton WW, Zachary JF. Respiratory system, thoracic cavity, and pleura. In: *Thomson's special veterinary pathology*, 3rd ed. St. Louis: Mosby. 2001: 185.
6. Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD. Subcutaneous and mediastinal emphysema. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1447-1453.
7. Misra HP, Gorsky LD. Paraquat and NADPH dependent lipid peroxidation in lung microsome. *J Biol Chem* 1981; 256: 9994.
8. Robertson B, Grossmann G, Ivemark B. The alveolar lining layer in experimental paraquat poisoning. *Acta Pathol Microbiol Scand[A]* 1976; 84: 40-46.
9. Russell LA. Paraquat poisoning. Toxicologic and pathologic findings in three fatal case. *Clin Toxicol* 1981; 18: 915.
10. 농약공업협회. 농약사용지침서. 서울: 삼정인쇄공사. 1996: 669.
11. 이석주, 조성환. 마우스, 랫트 및 토끼에서 paraquat 중독의 병리학적 관찰. *대한수의학회지* 1994; 34(2): 339-347.
12. 이재석, 정미경, 김태준, 김종봉, 백진기, 최태명, 양동호, 홍세용. Paraquat (Gramoxone) 중독환자의 임상적 고찰. *대한내과학회지* 1994; 47(1): 93-100.
13. 이정훈, 구성자, 정세영. Paraquat 독성 경감제 검색 및 그 억제 기전에 관한 연구. *한국식품과학회지* 1998; 30(1): 192-198.
14. 정진약, 금동윤, 이재원. 그라목손 중독에 의한 폐섬유화와 동반된 거대 폐기포(1례 보고). *대한흉부외과학회지* 2000; 33: 773-776.
15. 최옥경, 신준섭, 정구영. 피하기중, 기종격을 동반한 제초제 중독 1례. *대한응급의학회지* 1996; 7(2): 215-221.