



## 다양한 신경학적 이상을 나타낸 glufosinate ammonium(바스타®) 급성 경구 중독 1례

인하대학교 의과대학 응급의학교실, 내과학교실<sup>1</sup>, 신경과학교실<sup>2</sup>

백진휘 · 김준식 · 이현규<sup>1</sup> · 박현주<sup>1</sup> · 하충건<sup>2</sup> · 노형근<sup>1</sup>

### A Case of Acute Glufosinate Ammonium (BASTA®) Intoxication Associated with Various Neurological Abnormalities

Jin Hui Paik, M.D., Jun Sig Kim, M.D., Ph.D., Hyeon Gyu Yi, M.D.<sup>1</sup>, Hyun Joo Park, M.D.<sup>1</sup>,  
Choong-Kun Ha, M.D.<sup>2</sup>, Hyung-Keun Roh, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

Department of Emergency Medicine, Department of Internal Medicine<sup>1</sup> and Department of Neurology<sup>2</sup>,  
Inha University Hospital, Incheon, Korea

BASTA is an herbicide which contains glufosinate ammonium as a main component with an anionic surfactant, polyoxyethylene alkylether sulfate, and nonselectively inhibits glutamine synthetase. It became a widely used herbicide in Korea and its intoxication is now increasing. A 42-year old woman ingested about 300ml of BASTA in a suicide attempt. She showed unconsciousness and respiratory distress in the beginning, and later developed multiple generalized convulsions, low blood pressure, fever and diabetes insipidus. Although she became alert 12 days after the ingestion, she showed retrograde amnesia for a period of about recent 10 years. A neuropsychological test on day 22 revealed frontal lobe dysfunction, visual memory disturbance and slight decrease in visuospatial function. All these neurological abnormalities that might occur due to glufosinate ammonium were almost improved in the follow-up test performed a month later.

**Key Words:** Glufosinate ammonium, Neurotoxicity syndromes, Diabetes insipidus, Amnesia, Retrograde

## 서 론

바스타는 인을 포함한 아미노산계 제초제로서 ammonium-DL-homoalanin-4-yl[methyl]phosphinate (glufosinate ammonium) 18.5%와 계면활성제인 sodium polyoxyethylene alkylether sulfate 30%로 구성되어 있고, 그 외에 용제, 소포제, 중량제, 착색제 등이 포함되어

있다<sup>1)</sup>.

사람이 음독한 경우 심한 중독증상을 발생시킬 수 있다. 임상적 특징으로는 초기에는 점막자극에 의한 구역, 구토, 설사, 복통 등의 위장관계 증상을 주로 보이며, 혈액화학적 분석상 백혈구, 간효소, LDH 등이 증가한다. 시간이 지나면서 호흡저하, 의식저하, 발열, 경련, 저혈압 등이 발생하고, 회복기에 기억장애를 보일 수 있다<sup>2,3)</sup>.

다른 제초제와는 달리 바스타 중독에서 의식저하, 호흡저하, 발작 등 과 같은 환자의 생존과 건강에 심각한 문제를 일으킬 수 있는 다양한 신경학적 증상을 관찰할 수 있다<sup>4)</sup>. 바스타 중독에 의해 유발된 신경학적 증상은 주로 glufosinate ammonium에 의해 발생한 것으로 보고 있는데, 동물에게 glufosinate ammonium 투여 시 바스타 중

책임저자: 노 형 근

인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206

인하대병원 내과 / 임상약리학과

Tel: 032) 890-3497, Fax: 032) 882-6578

E-mail: keunroh@inha.ac.kr

독과 유사한 신경학적 증상을 보이기 때문이다<sup>5,6</sup>. 우리나라에서도 점차 사용빈도와 중독 환자가 증가하는 추세에 있으나 이러한 신경학적 증상에 대한 임상양상이나 기전에 대해서는 아직까지 널리 잘 알려져 있지 않고 있다. 이에 본 저자들은 다양하고 심각한 신경학적 증상을 나타낸 급성 경구 바스타 중독 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 경 령

42세 여자 환자는 과거 특이 병력 없던 자로 내원당일 아침 횡설수설하며 기운이 없어 자꾸 쓰러지는 것이 발견되어 응급의료센터로 후송되었다. 환자의 핸드백 안에 바스타 300 ml 용기가 비어있는 것이 발견되어 바스타 중독으로 추정되었으며, 음독시간은 정확히 알기 어려웠다.

전신문진은 의식상태가 혼미하여 제대로 이루어지지 않았고, 신체검사 상 내원 당시 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 120회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36.2 C이었다. 환자는 급성 병색을 보였고 동공반사는 느려져 있었으며 탈수 소견을 보였다.

내원 당시 동맥혈 가스분석은 pH 7.14, PaCO<sub>2</sub> 49.5 mmHg, PaO<sub>2</sub> 96.9 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 16 mmol/L, 산소포화도 95%, 혈액화학적 검사상 백혈구 17,700 /mm<sup>3</sup>, 호중구 87.3 %, 혈색소 16.2 g/dl, 혈소판 258,000 /mm<sup>3</sup>으로 대사성 산증 및 백혈구 증가소견을 보였으며, 그 외에 다른 혈액 검사 상 특이소견은 없었다.

응급의료센터 내원 당시 호흡상태가 좋지 않아 곧 기관 삽관 후 기계호흡을 시작하였다. 기관 삽관 직후 위세척을 시행하였으며, 세척액이 바스타의 색깔인 푸른빛을 띠는 것을 확인할 수 있었고, 이어 경비관을 통해 활성탄을 투여하였다.

내원 2시간 후부터 수축기 혈압이 80mmHg로 하강하여 수액 공급 및 dopamine을 정주하였다. 저혈압은 2시간 정도 지속되다 회복되어 dopamine 정주를 중지하였다.

내원 3시간부터 배변 및 배뇨, 안구진탕, 빈맥을 동반한 전신 강직 강대성 발작의 징후가 나타났다. 수분정도 지속되는 발작이 하루에 서너 차례 발생하여 간헐적으로 lorazepam을 정주하여 조절하였다. 제 6병일에 이르러 발작이 소실되었으나, 이때부터 재발방지를 위해 valproic acid 투여를 시작하였다. 제 8병일과 9병일에 시행한 뇌 자기공명영상 촬영과 뇌파검사 상 이상소견은 없었다.

내원 2병일부터 다뇨(8740mL/d), 고나트륨혈증(155mEq/L), 고삼투압혈증(334mOsm/L)이 나타났으며, 요삼투질농도 및 요비중이 각각 205 mOsm/L 및 1.015로

감소된 요붕증 소견을 보였다. 요붕증은 제 5병일부터 호전되었다.

그 밖에 재원기간동안 발열, 경도의 간효소 상승, 빈혈, CPK/LDH 상승 등의 소견을 보였으나, 보존적 치료 하에 시간이 경과함에 따라 모두 호전되었다.

내원 당시부터 계속된 환자의 혼미한 의식상태와 자발 호흡의 저하는 제 6병일부터 호전되기 시작하였으며, 제 12병일에는 비교적 명료한 의식상태와 원만한 자발호흡을 보여 기계 호흡 이탈이 가능했다. 제 13병일 일반병실로 전실 후 환자의 의식상태는 조금씩 호전되어 의사소통이 부분적으로 가능하였다. 그러나 환자는 말이 비교적 느리고 약물복용당시의 기억은 소실된 상태였으며, 가족 이외의 사람들과 사건들을 잘 기억해내지 못하였고, 최근의 기억뿐만 아니라 대략 10년 정도의 기억까지 전반적인 장애 소견을 보였다. 이후 환자의 상태는 점차 호전되어 제 22병일에는 대화나 감정상태는 정상 소견을 보였고 많은 부분의 기억을 회복하였으나 완전치는 않았다. 이때 시행한 이름대기와 신경심리 검사 상 전두엽 집행기능이 크게 저하되어 있고, 시각적 기억장애가 관찰되며, 시공간 구성 능력의 경미한 저하가 관찰되었다. 환자는 무산소뇌증(anoxic encephalopathy)의 회복상태와 같은 소견을 보여, 추후 신경심리 검사와 지속적인 valproic acid 투여를 권유 받고 제 23병일에 퇴원하였다.

퇴원 1개월 후 외래 추적관찰에서 시행한 이름대기 및 신경심리 검사에서 정상소견을 보였다. 퇴원 이후로 환자의 일상적인 기억이 거의 다 호전되었으나 농약을 마신 날은 기억하지 못하였다. 이후 환자는 지속적으로 외래 방문하여 valproic acid 투여와 함께 경과를 관찰하였으며, 1년 후 시행한 뇌파검사 상에도 이상소견은 없어 항경련제는 감량하여 중단하였다.

## 고 찰

Glufosinate ammonium은 식물체 내에서 glutamine synthetase를 억제하여 세포 내에 고농도 암모니아를 생성하게 되고, 이는 광합성 및 광호흡을 억제하여 단백질의 고갈을 초래함으로써 식물체의 고사를 유발 한다<sup>7</sup>. 그러나 동물의 경우 암모니아의 세포내 축적이 전적으로 glutamine synthetase에 의존하지 않기 때문에 이 물질의 중독에 영향을 주는 정도가 적을 것으로 생각하고 있으며, 본 증례에서도 암모니아의 수치는 별로 높지 않았다. 또한 사람에서 바스타 중독 시 높은 암모니아 수치 상승을 보인 예는 있으나, 신경학적 증상이 있는 군과 없는 군의 암모니아 수치의 차이가 유의하지 않는 등 임상증상에 미

치는 영향이 명확하지 않다<sup>6,8,9)</sup>.

사람에서 심한 바스타 중독은 대개 음독으로 발생하며, 정상성인에서 독성을 보일 수 있는 양으로 1.6~1.8 mg/kg (320~360 mg/kg의 glufosinate ammonium) 정도로 추정하고 있다<sup>2)</sup>. 본 증례에서는 최대로 바스타 300 ml가량 음독한 것으로 추정하고 있는데 이는 중독 증상을 보일 수 있는 양을 초과하는 glufosinate ammonium 55.5 g에 해당한다. 그리고 의식저하 상태에서 내원한 것으로 보아 음독 후 내원하기까지 시간도 짧지는 않았던 것으로 보인다.

Glufosinate ammonium이 신경학적 증상을 유발하는 작용기전은 아직 명확하게 밝혀지지는 않았으나 현재까지의 연구결과로 그 가능성을 추측하고 있다. 첫째로, glufosinate ammonium은 동물 중추신경계 조직에서 glutamate로부터 glutamine을 생성하는 glutamine synthetase를 억제할 뿐 아니라 glutamate를 GABA로 형성하는 glutamate decarboxylase도 억제하는 것으로 밝혀졌다<sup>5,6,10-12)</sup>. 이는 glutamate의 증가를 초래하고 이런 과도한 glutamate의 분비는 신경세포를 파괴하는 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>. 둘째로는 glufosinate ammonium이 glutamate의 구조적 유사체라는 점에서의 접근인데, Watanabe 등<sup>4)</sup>은 glufosinate가 내인성 glutamate의 신경전달기능을 경쟁적으로 방해하여 신경학적 증상을 발생시킬 가능성이 있음을 제시하였다. 다른 연구들에서는 glufosinate ammonium이 중추신경계의 glutamate 수용체중 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체에 결합하여 산화질소(nitric oxide) 생성을 촉진하므로 신경세포의 괴사에 관여한다고 보고 있다<sup>14,15)</sup>.

바스타의 다른 성분인 음이온계 계면활성제 자체도 바스타에서 차지하는 비중이 30%이며 신경학적 독성을 가지고 있기 때문에, 신경학적 증상 유발가능성을 배제할 수는 없다<sup>16)</sup>. 그러나 용제로서 사용되는 propylene glycol ether는 신경학적 독성을 보일 수 있으나 상대적으로 독성이 낮으며 바스타에서 차지하는 비중이 낮기 때문에 임상적으로 큰 영향을 주지는 않을 것으로 보인다<sup>2)</sup>.

본 증례에서 환자의 의식상태는 제 6병일까지 혼미 상태가 유지되다 점차 호전되어 제 12병일 명료해졌다. 다른 연구에서도 이러한 의식저하의 발생빈도는 60~74%, 증상 발현 시간은 음독 후 약 13시간으로 보고 된바 있으며, 회복되기 까지 걸린 시간은 증례들에 따라 4일에서 8일까지 보고 되었으나, 전신 상태, 치료 등에 따라 회복의 정도는 크게 다를 것으로 생각된다<sup>2,9,17,18)</sup>.

본 증례에서 호흡저하로 시행된 기계호흡은 12일간 지속되었는데 이러한 호흡저하는 다른 연구에서도 약 절반이상

의 경우에서 나타났고 음독 후 평균 약 20시간 후에 발생하였다고 보고 되었다<sup>2,9)</sup>. 그리고 의식이 명료함에도 호흡저하가 발생한 증례가 있으므로, 바스타 중독 시 의식이 명료하더라도 적절한 감시가 이루어져야 하며 필요하다면 기관삽관 및 호흡보조를 지체하지 말아야 할 것이다<sup>19)</sup>.

내원 16시간부터 발생하여 제 4병일까지 지속된 발열은 임상적으로 감염의 가능성이 적었으므로 중추신경계에 의한 증상으로 의심할 수 있는데, 이는 glufosinate ammonium이 시상하부에 있는 체온조절 중추에 영향을 주어 발생하였다고 생각된다.

경련은 전신 강직 강대성 발작양상 이었고 항경련제의 투여에도 불구하고 내원 3시간부터 제 6병일까지 하루에 수회씩 지속되었다. 다른 보고들에서도 경련은 전신성 발작이었고, 보고 된 경우의 약 1/3에서 발생하였다<sup>2,4,9,18,20,21)</sup>.

본 환자는 특징적으로 회복기에 약 10년 전까지의 과거를 모르는 역행성 기억장애 소견을 보였고 가까운 사람조차 알아보지 못할 정도 이었으나 약 한달에 걸쳐 서서히 회복되었다. 이러한 회복기의 역행성 기억장애는 다른 연구에서도 보고 되고 있는데, 아마도 기억과정에 깊이 관여하는 변연계의 해마(hippocampus)가 흥분성 신경전달물질인 glutamate의 수용체를 포함하고 있다는 것이 기억장애와 관련이 있을 것으로 생각 한다<sup>4,17,22)</sup>. 그러나 기억장애가 특히 역행성으로 발생한 이유는 아직 알 수 없으며, 그 심한 정도, 기간, 회복양상 등의 자세한 임상적 특성에 대하여도 보고 되지 않았다.

본 증례에서 제 2병일에서 제 4병일까지 요붕증 소견을 볼 수 있었는데 이는 보전적 치료만으로 회복되었다. 본 환자는 고삼투압혈증은 보였으나 혈중 항이노 호르몬의 수치를 얻지 못하였고 desmopressin의 투여도 시도하지 않았기 때문에 중추성 요붕증으로 진단하기는 부족한 점이 있다. 그러나 GABA와 glutamine을 생성하는 신경원이 뇌하수체에 분포되어 뇌하수체 호르몬의 분비를 조절하고, glufosinate ammonium이 중추신경계에 작용한다는 점으로 미루어보아 본 증례도 중추성 요붕증일 가능성은 있다고 본다<sup>23)</sup>. 더구나 Takahashi 등<sup>20)</sup>도 glufosinate에 의해 일시적 중추성 요붕증이 발생하였다고 보고한 적이 있다. 따라서 glufosinate ammonium 중독시 요붕증이 발생할 가능성도 고려할 필요가 있으며 반드시 소변량, 체중, 전해질 균형등에 주의를 기울여 적절한 조치를 취해야 할 것이다.

그 외에도 바스타 중독증상은 저혈압과 같은 순환계 증상을 보일 수 있는데, 이는 바스타의 다른 성분인 음이온계 계면활성제가 혈관에서 산화질소를 생성하고 그 결과 혈관이 확장되어 발생한다고 알려져 있다. 더구나 계면활

성제는 고농도에서 심장억제작용을 나타내므로 사망의 주된 원인이 될 수도 있다<sup>24)</sup>.

또한 바스타 음독 시 환자의 생존을 위협 할 수 있는 신경계 및 순환계 증상의 발현이 4~60시간까지 지연되어 나타날 수 있으므로, 반드시 초기에 무증상이나 증상이 경하더라도 일정기간 이상 환자를 면밀히 관찰하는 것이 필요하다<sup>19)</sup>.

결론적으로, glufosinate ammonium은 중추신경계에 작용하여 의식저하, 호흡저하, 발열, 발작, 요붕증, 역행성 기억장애 등 다양하고 심각한 신경학적 증상을 보일 수 있고 이는 지연되어 나타날 수 있다. 그러므로 이러한 임상적 양상에 대해 숙지함으로 적절한 감시와 적극적 치료가 신속하게 이루어지도록 하여야 한다.

## 참고문헌

- Koyama K. Pesticides and agricultural chemicals. In: Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, Suter PM editors. Oxford Textbook of Critical Care. Oxford: Oxford University Press; 1999. 657-59.
- Koyama K. Acute oral poisoning caused by a herbicide containing glufosinate. *Jpn J Toxicol* 1995;8:391-8.
- Ohashi N, Shintani S. Acute glufosinate poisoning. *Jpn J Toxicol* 1996;9:215-8.
- Watanabe T, Sano T. Neurological effects of glufosinate poisoning with a brief review. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:35-9.
- Ebert E, Leist KH, Mayer D. Summary of safety evaluation toxicity studies of glufosinate ammonium. *Food Chem Toxicol* 1990;28:339-49.
- Hack R, Ebert E, Ehling G, Leist KH. Glufosinate ammonium some aspects of its mode of action in mammals. *Food Chem Toxicol* 1994;32:461-70.
- Wendler C, Wild A. Effect of phosphinothricin (glufosinate) on photosynthesis and photorespiration. *Z Naturforsch* 1990;45:535-7.
- Taguchi M, Watanabe S, Inomata S. Two cases of glufosinate poisoning. *Jpn J Toxicol* 1992;5:193-4.
- In Woo Hwang, Tae Oh Jeong, Young Ho Jin, Jae Baek Lee. Clinical aspects and management of a herbicide containing glufosinate ammonium and surfactant. *J Korean Soc Emerg Med* 2004;15:75-9.
- Fushiya S, Maeda K, Funayama T, Nozoe S. 4-N-hydroxy-L-2,4-diaminobutyric acid: A strong inhibitor of glutamine synthetase. *J Med Chem* 1988;31:480-3.
- Logusch EW, Walker DM, McDonald JF, Franz JE. Substrate variability as a factor in enzyme inhibitor design: Inhibition of ovine brain glutamine synthetase by phosphinothricins. *Biochemistry* 1989;28:3043-51.
- Lacoste AM, Mansour S, Cassaigne A, Neusel E. Neusel E. Effect of phosphonic analogues of glutamic acid on glutamate decarboxylase. *Experientia* 1985;41:643-4.
- Collingridge GL, Lester RA. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nerve system. *Pharmacol Rev* 1989;40:143-210.
- Nakaki T, Mishima A, Suzuki E, Shintani F, Fujii T. Glufosinate ammonium stimulates nitric oxide production through N-methyl D-aspartate receptors in rat cerebellum. *Neurosci Lett* 2000;290:209-12.
- Michel PP, Agid Y. Death of septal cholinergic neurons produced by chronic exposure to glutamate is prevented by the non-competitive NMDA receptor/channel antagonist, MK-801: role of nerve growth factor and nitric oxide. *J Neurosci Res* 1995;40:764-75.
- Walker A, Brown V, Ferrigan L, Pickering R, Williams D. Toxicity of sodium lauryl sulphate, sodium lauryl ethoxy-sulphate and corresponding surfactants derived from synthetic alcohols. *Food Cosmet Toxicol* 1967;5:763-9.
- Koyama K, Andou Y, Saruki K, Matsuo H. Delayed and severe toxicities of herbicide containing glufosinate and a surfactant. *Vet Hum Toxicol* 1994;36:17-8.
- Ji Hun Kang, Young Ho Jin, Jae Baek Lee. Clinical considerations of intoxication caused by a herbicide containing glufosinate ammonium. *J Korean Soc Emerg Med* 1998;9:652-8.
- Hori Y, Tanaka T, Fujisawa M, Shimada K. Toxicokinetics of DL-glufosinate enantiomer in human BASTA poisoning. *Biol Pharm Bull* 2003;26:540-3.
- Takahashi H, Toya T, Matsumiya N, Koyama K. A case of transient diabetes insipidus associated with poisoning by a herbicide containing glufosinate. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:153-6.
- Hirose Y, Kobayashi M, Koyama K, Kohda Y, Tanaka T, Honda H, et al. A toxicokinetic analysis in a patient with acute glufosinate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:305-8.
- Ishizawa J, Tsujikawa A, Kuroki Y, Oosashi N. Glufosinate poisoning. *Pharmaceutics Months* 1992;34:1920-2.
- Decavel C, van den Pol AN. Converging GABA and glutamate-immunoreactive axons make synaptic contact with identified hypothalamic neurosecretory neurons. *J Comp Neurol* 1992;316:104-16.
- Koyama K, Koyama KY, Goto K. Cardiovascular effects of a herbicide containing glufosinate and a surfactant: in vitro and in vivo analyses in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145:409-14.