

KO
레

살모사 교상 후 발생한 범발성 혈관내 응고장애 2례

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실

김석환 · 최경호 · 최세민 · 오영민 · 박규남 · 이원재

Two Cases of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Following Pit Viper Envenomation

Suk Hwan Kim, M.D., Kyung Ho Choi, M.D., Se Min Choi, M.D.,
Young Min Oh, M.D, Kyu Nam Park, M.D., Won Jae Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Catholic University of Korea

Our records include two cases of DIC in snakebite patients. One patient, who was 48-years old, was bitten in his left ankle 3 days before admission to our hospital. Initial symptoms were painful swelling, extensive ecchymosis, and persistent bleeding at the bite site. He visited and was admitted to a local hospital, but his condition did not improve with supportive care that included a single dose of antivenin. He was transferred to our hospital. His condition was compatible with DIC. We tried multi-dose antivenin therapy and blood product transfusion. At the seventh hospital day, the patient's symptoms were completely resolved.

The other patient, who was 75 years old, was bitten in his right thumb. Initial symptoms were painful swelling of the right arm and persistent bleeding at the bite site, and within minutes of hospital admission, the patient experienced massive hematochezia. We performed laboratory tests, the results of which were compatible with DIC, and the next day a sigmoidoscopic examination showed ischemic colitis. We administered multi-dose antivenin therapy and blood product transfusion. At the third hospital day mild anemia still existed, but the patient's clinical condition was improved. No signs or symptoms of gastrointestinal bleeding were observed.

In these two cases, multi-dose antivenin therapy and transfusion effectively resolved symptoms of DIC. Platelet concentrate transfusion was required only for acute thrombocytopenia. After resolution of DIC, platelet counts were returned to normal ranges within a few days.

The authors propose that multidose antivenin therapy and coagulation factor transfusion might be useful for improving coagulopathy in snakebite patients.

Key Words: Snakebite, Antivenin, Disseminated intravascular coagulation

서론

한국에 서식하는 뱀은 4과 8속 14종으로 알려져 있으며 이 중 독사는 Crotalidae계에 속하는 살모사, 까치살모사, 불독사 3종만이 독사로 알려져 있다. 한국의 살모사류는 그 크기가 크고 공격적인 것으로 알려져 있으며 1회 방출에 1~2 ml의 사독을 배출한다고 한다. 이들의 독은 신경

책임저자: 최 경 호
경기도 의정부시 금오동 67
가톨릭대학교 의정부성모병원 응급의학과
Tel: 031) 820-3027, Fax: 031) 846-9945
E-mail: ckyoungho@yahoo.co.kr

독 보다는 용혈독으로 직접 적혈구 세포막에 작용하여 용혈을 일으키는 hemotoxin과, 혈관의 내피세포 손상을 일으켜 부종, 피하출혈, 신세뇨관 괴사 등을 유발하는 cytolyisin이 주성분으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾. 이들 외에도 최근 문헌에 의하면 혈액응고계 장애를 일으키는 별도의 효소를 가지고 있는 것으로 알려져 있고 이들에 의해 범발성 혈관내 응고증이 유발될 수 있다고 한다¹⁻⁴⁾. 독사 교상 후 발생하는 합병증인 범발성 혈관내 응고증은 적절한 항독소를 적절한 용량으로 투여해야 하는 것이 원칙일 것이나 현재 한국에서 사용되는 항독소는 중국 살모사의 독을 원료로 생산된 것으로 범발성 혈관내 응고증과 같은 중증 합병증에 대한 치료 지침이 없는 실정이다. 따라서 저자들은 독사 교상 후 발생한 범발성 혈관내 응고증 2예를 독사 항독소 다회 투여요법과 혈액제제 투여를 통하여 성공적으로 치료하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

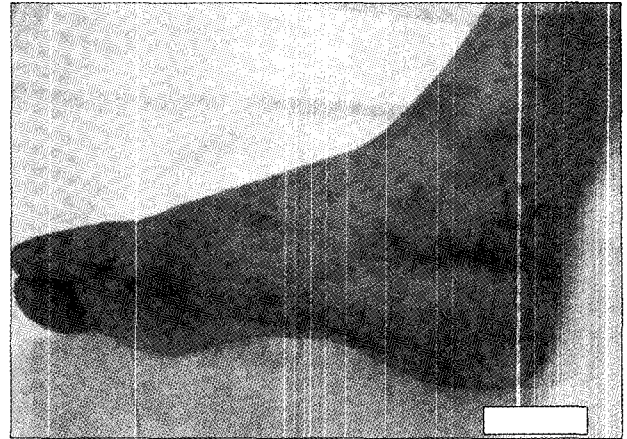


Fig. 1. Photograph of the left foot in snake bite patient (case 1). This shows swelling and multiple bruises at left foot, and bleeding at biting site.

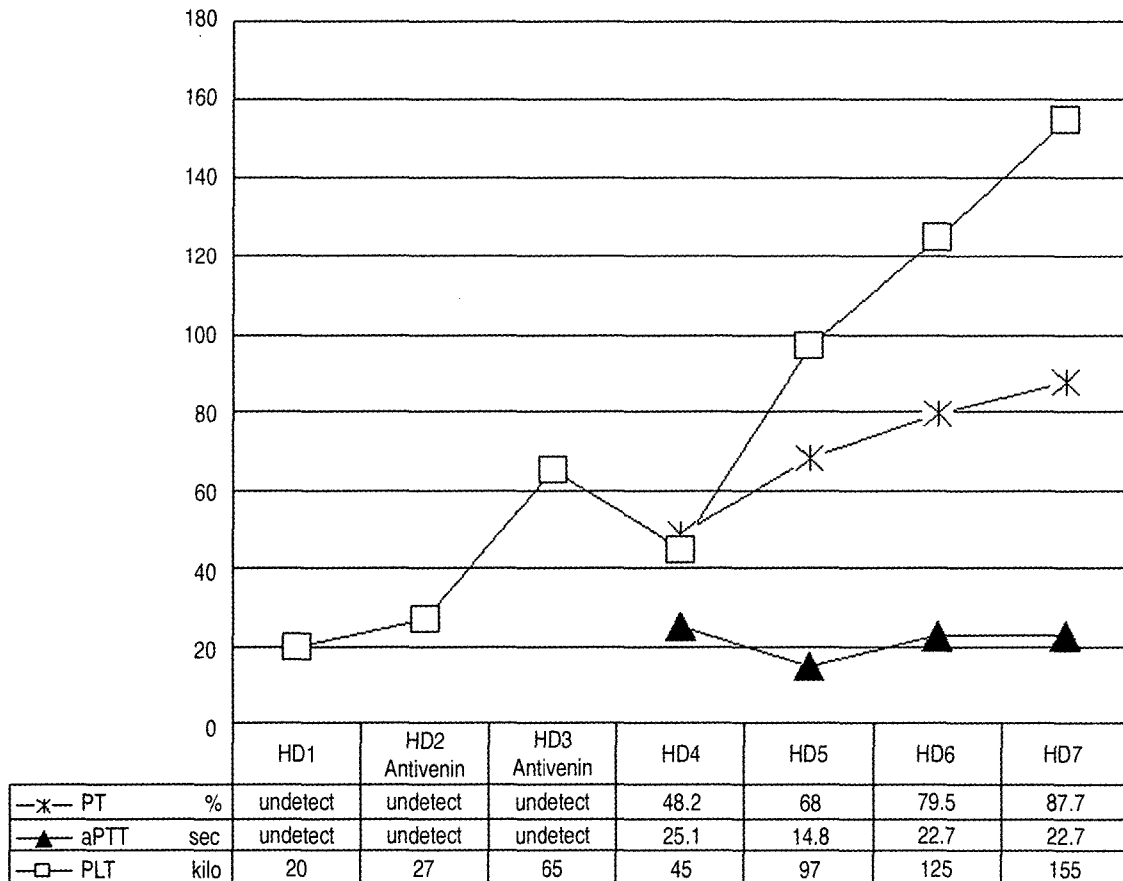


Fig. 2. Serial change of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) and platelet count (PLT) in snake bite patient (case 1). HD: hospital day; Antivenin: antivenin injection.

증례

증례 1

68세 남자가 내원 3일전 좌측 발꿈치를 뱀에게 물려 집 근처 병원에서 살모사 항독소 초기 1 vial 투여 후 대증요법으로 치료받던 중 교상부에서 지속적인 출혈이 있고 혈액소견에서 이상소견이 발견되어 본원 응급센터로 전원되었다. 환자는 교상부위 뿐만 아니라 전신의 통증과 무력감을 호소하였고 내원시 혈압은 150/100 mmHg, 맥박수는 분당 72회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.5 °C였다. 신체진찰에서 좌측 발꿈치 교상부위 뿐만 아니라 전신에 출혈반 소견이 관찰되었으며 교상부위와 그 상방 30 cm 이상까지 부종과 압통을 호소하고 있었다. 좌측 족관절의 교상 부위에서는 지속적인 출혈이 있었다(Fig. 1). 최초 혈액검사 소견은 백혈구 7,800/mm³, 혈색소치 8.9 g/dl, 헤마토크릿 25.6%, 혈소판 20,000/mm³이었으며 PT, aPTT는 측정되지 않았고 FDP 160 µg/dl, Fibrinogen 15 mg/dl, D-dimer 58.9 µg/ml로 범발성 혈관내 응고 장애에 합당한 소견이었다. 기타 생화학검사나 소변 검사는 정상이었다. 심전도 소견에서 bigeminy양상의 심실 조기 수축을 보였으나 곧 해소되었고 흉부방사선 소견은 정상이었다. 신선 동결혈장 4단위, 농축 적혈구액 2단위, 혈소판농축액 6단위를 응급센터에서 수혈한 후 중환자실로 입원하였다. 2병일째 시행한 혈액 검사에서 백혈구 6,200/mm³, 혈색소치 7.3 g/dl, 헤마토크릿 20.7%, 혈소판 76,000/mm³이었고 PT, aPTT 여전히 측정되지 않아 살모사 항독소 6,000 Unit, 신선 동결혈장 3단위, 혈소판 농축액 10단위를 재차 투여하였다. 3병일째 백혈구 8,000/mm³, 혈색소치 8.9 g/dl, 헤마토크릿 25.5%, 혈소판 65,000/mm³이었으며 PT, aPTT 여전히 측정불능 소견으로 범발성 혈관내 응고 장애 상태가 개선되지 않아 동결침전제 10단위를 투여하였다. 4병일째 살무사 항독소 6,000 Unit 추가 투여하였고 이후 교상부 출혈은 멈추었고 부종과 출혈반 감소하였으며 PT 48.2% (INR 1.91)/aPTT 25.1초로 응고수치가 개선되었다. 이후 추가적인 항독소나 혈액제제 투여 없이 혈액검사 소견과 응고수치가 개선되었으며(Fig. 2) 환자의 전신 무력감과 통증이 개선되고 교상부위의 상처와 부종, 출혈반이 호전되었다. 7병일(교상 후 10일)에 환자는 특별히 호소하는 증상이 없었으며 생체징후도 안정적이었다. 백혈구 8500/mm³, 혈색소치 9.2 g/dl, 헤마토크릿 26.7%, 혈소판 155,000/mm³, PT 87.7% (INR 0.99), aPTT 24.1초로 혈액검사도 정상화되는 소견 보여 응급의학과 통원치료

를 예정으로 퇴원하였다.

증례 2

75세 남자가 내원당일 우측 엄지손가락을 뱀에 물린 후 교상부의 동통을 동반한 부종과 출혈 및 교상 후 발생한 혈변을 주소로 걸어서 내원하였다. 내원시 환자는 요골동맥의 맥박은 촉지 되었으나 혈압은 측정되지 않았으며 얼굴은 창백하고 식은땀을 흘리고 있었다. 맥박수는 분당 114회, 호흡수는 분당 24회, 체온은 34.3 °C였다. 환자를 앙와위로 눕힌 후 하지를 거상하고 혈관을 확보하여 생리식염수를 600 cc를 대량 점적주사하자 혈압이 130/90 mmHg로 정상화 되었으며 그 후 지속적으로 유지되었다. 우측 엄지손가락의 심한 부종과 교상 반흔 소견을 보였으며 교상부위와 그 상방 15 cm 이상까지 부종과 압통을 호소하였다. 직장 수지검사를 시행한 결과 흑색변이 관찰되었다. 내원 즉시 시행한 혈액검사 소견은 백혈구 28,600/mm³, 혈색소치 13.5 g/dl, 헤마토크릿 39%, 혈소판 36,000/mm³이었으며 PT 41.7% (INR 2.51), aPTT 31.7초이었고 FDP 360 µg/dl, Fibrinogen 15 mg/dl, D-dimer 1225 µg/ml로 범발성 혈관내 응고장애를 시사하는 소견을 보였다. 생화학 검사나 소변 검사상 특이 소견은 없었다. 심전도와 흉부 방사선 사진은 정상이었다. 범발성 혈관내 응고 장애 교정을 위하여 살모사 항독소 12,000 Unit과 혈소판농축액 12단위, 신선동결혈장 6단위를 투여하였다. 2병일째 환자는 전신무력감과 통증을 호소하고 있었으며 오전에 시행한 혈액 화학 검사에서 CPK 1335 IU/L로 경도의 횡문근 용해증 소견을 보여 소변 알칼리화 치료를 시작하였다. 혈액 검사상 백혈구 19,600/mm³, 혈색소치 10.2 g/dl, 헤마토크릿 28.8%, 혈소판 217,000/mm³로 다소 호전되는 양상을 보였으나 PT 36.6% (INR 2.93), aPTT 18.9 sec로 응고 장애의 소견을 보여 독소의 중화가 불충분하다고 판단하여 살모사 항독소 12,000 Unit를 재차 투여하였다. 오후에 재시행한 응고검사서 PT/aPTT가 역시 측정되지 않아 살무사항독소 12,000 Unit, 동결침전제 6단위, 신선 동결혈장 3단위를 추가로 투여하였다. 투여 후 시행한 응고 검사에서 PT 83.5% (INR 1.16), aPTT 25초로 측정되었다. 오후에 S자 결장경 검사를 시행하였으며 S자 결장에서 직장에 걸쳐 심한 점막 부종과 삼출물을 동반한 지도상 모양의 얇은 궤양이 관찰되어 허혈성 대장염을 시사하는 소견을 보였다(Fig. 3). 환자가 평소 건강하고 특별한 기왕력과 증상이 없었던 점으로 미루어 독사 교상 후 발생한 범발성 혈관내 응고 장애와 사독의 합병증으로 생각하였다. 3병일

째 전일보다는 호전되는 양상을 보였으나 환자는 여전히 전신무력감과 통증을 호소하였으며 오전에 시행한 검사에서 백혈구 15,900/mm³, 혈색소치 8.3 g/dl, 헤마토크릿 23.6%, 혈소판 219,000/mm³, PT 80% (INR 1.21), aPTT 25.2초로 악화되지는 않았으나 호전되는 양상을 보이지

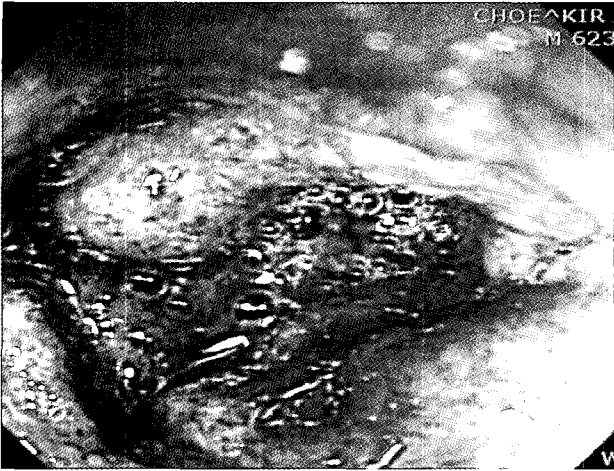


Fig. 3. Photograph of the sigmoidoscopic finding in snake bite patient (case 2) at 2nd hospital admission day. This shows severe mucosal edema, blood clots and shallow geographic ulceration with exudates at the sigmoid colon.

않아 살무사 항독소 12,000 Unit, 농축적혈구액 2단위, 동결침전제 4단위를 투여하였다. 4병일째 추적 검사한 S자 결장경 검사에서 S자 결장의 경미한 점막 부종과 발적을 보였으나 상당히 호전된 소견을 보였다. 교상부의 동통성 부종이 개선되고 출혈이 멈추었으며 환자의 전신상태도 호전되었다. 백혈구 14,000/mm³, 혈색소치 10.6 g/dl, 헤마토크릿 30.1%, 혈소판 184,000/mm³, PT 72.4% (INR 1.33), aPTT 28.7초로 심한 응고 장애의 진행 소견은 보이지 않았으나 전일보다 PT/INR이 증가하여 살무사 항독소 12,000 Unit를 투여하였으나 혈액제제는 투여하지 않았다. 내원 5병일 째부터 환자는 경도의 무력감 이외에 특별한 증상의 호소는 없었으며 검사 결과도 악화되는 소견보이지 않아 추가적인 수혈과 살무사 항독소는 투여하지 않았다(Fig. 4). 11병일 째 혈액 검사가 모두 정상화되었으며 환자의 증상도 모두 소실되어 응급의학과 통원 치료를 예정으로 건강한 상태로 퇴원 하였다.

고 찰

한국에 서식하는 16종의 뱀 중 Agkistrodon속의 살모사, 까치살모사, 불독사 만이 독사로 분류된다. 사독을 구

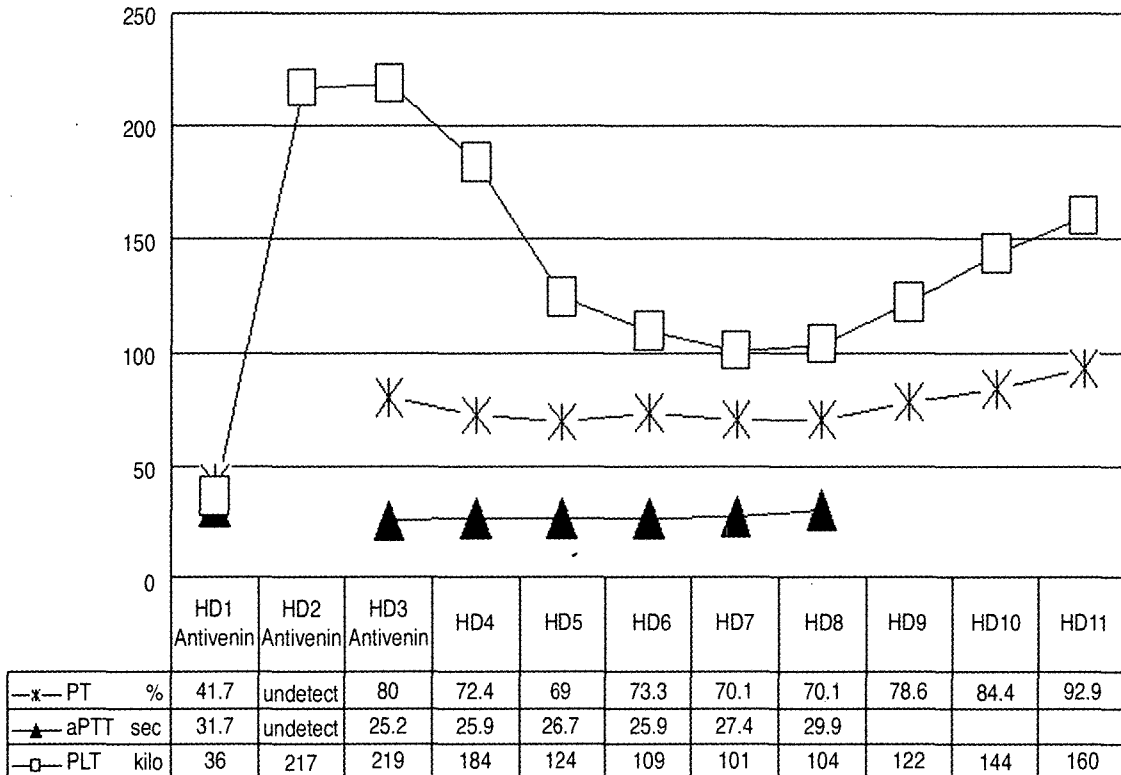


Fig. 4. Serial change of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) and platelet count (PLT) in snake bite patient (case 2) HD: hospital day; Antivenin: antivenin injection.

성하는 대부분의 성분들은 거의 모든 장기에 영향을 끼치므로 각각을 기능별로 나누는 것은 무의미하나 Agkistrodon속 독사의 독은 serineprotease, zinc metalloproteinase 같은 혈액학적 독성이 강한 protease와 peptide를 포함하고 있어 범발성 혈관내 응고증과 출혈성 경향 같은 혈액학적 증상을 많이 보인다¹⁴⁾. 국내에서는 한 등²⁾이 총 58명의 사교상 환자에서 14례, 남 등⁵⁾은 92명의 사교상 환자에서 7례, 류 등⁶⁾은 52명의 사교상 환자에서 3례의 범발성 혈관내 응고증을 보고하였다.

독사교상 치료에서 항독소 투여가 합병증을 줄인다는 보고는 다수 있어 항독소 치료는 중증 독사교상 치료에 보편적으로 적용되고 있으며 특히 혈액학적 증상의 개선에 유의한 효과를 보인다^{1,7,8)}. 국내에서는 장 등⁷⁾이 국내 사교상 환자 100명을 대상으로 중증도별로 항독소를 사용한 군과 사용하지 않은 군을 비교하였을 때 항독소 사용군에서 유의하게 합병증이 적었다고 보고하였다.

독사교상 환자에서 발생한 범발성 혈관내 응고증에서 충분한 양의 항독소가 투여되기 전에 혈액제제를 투여하는 것은 중화되지 않은 사독에 기질만을 제공하여 혈액응고 억제효과가 있는 용혈 부산물을 만들게 되므로 추천되지 않는다¹⁾. 따라서 독사교상에 의한 범발성 혈관내 응고증의 치료는 사독이 충분히 중화될 때까지 다량의 항독소를 투여하는 것이 근간이 된다고 본다. 미국에서 이루어진 Crotalidae Polyvalent Immune Fab 항독소 사용 임상연구 결과에서도 초기 항독소 투여 후 6, 12, 18시간째에 유지용량을 투여하는 것을 권고하고 있다^{19,10)}. Kamchanachetane 등¹¹⁾도 독사교상 환자에서 혈액응고장애가 있을시 교정될 때까지 6시간 간격으로 항독소를 사용하여야 함을 주장하였다. 그러나 Sean 등¹²⁾은 항독소를 사용하였을 때 중증의 혈소판 감소증에서 일시적인 개선효과는 있으나 전체적으로 볼 때 사용한 항독소의 양과 혈소판 감소증의 호전 사이에 유의한 통계적 연관성이 없다고 보고하였다.

본 증례에서 저자들은 Agkistrodon 독소에 대한 항독소와 응고인자를 임상증상이 호전될 때까지 반복 투여하였으나 소모성 경향을 보이는 혈액제제는 심한 출혈성 경향을 보이던 초기에만 투여하였다. 증례에서 환자들은 4병일 이후부터 더 이상의 수혈없이 혈소판 수치가 정상화되었고 DIC가 해소되는 경과를 보였다 (Fig. 2, 4). 저자들은 다수의 국내 문헌을 고찰하였으나 독사교상 후 발생한 범발성 응고장애의 유병율에 대한 보고는 다수 찾을 수 있었으나 구체적인 임상경과와 치료 방법이 언급된 문헌은 찾을 수 없었다. 미국에서 시판되는 Crotalidae Polyvalent Immune Fab 항독소는 환자의 증상 등급에 따라 권장되는 용량과 투여 간격이 알려져 있으나 살모사

항독사의 경우 알려진 권장 용량과 투여 간격이 없었으므로 과도한 양의 항독소를 투여했을 때 발생할 수 있는 환자의 부작용과 경제적 손실을 최소화하기 위하여 하루 수차례의 혈액학적 검사를 시행하고 환자의 임상적 상태를 고려하면서 적정량의 항독소를 투여하고자 노력하였다. 저자들이 투여한 항독소의 양은 제약회사에서 권장하는 양보다 상당히 많은 양이지만 퇴원 후 추적 관찰한 환자들은 특별한 이상 증후나 신체 변화를 호소하지는 않았다. 따라서 저자들은 단지 2예의 경험이라는 하지만 독사교상 후 신체의 일부나 생명을 위협하는 합병증이 발생한 상황에서는 multidose방식의 항독소 투여가 항독소 투여에 의한 합병증을 최소화함과 동시에 치료에 유익하므로 국내 독사 교상 치료의 원칙이 되어야 한다고 생각한다. 그러나 단지 이 2예의 사례만으로는 적절한 항독소의 투여 용량과 투여 간격에 대한 지표 제시하기는 어려우며 추후에도 더 많은 임상적 연구와 경험이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Barry SG, Richard CD, Robert AB. Bites of venomous snakes: a review article. *N Eng J Med* 2002;347:347-56.
2. Byoung Geun Han, Seung Ok Choi, Hyo Youl Kim, Nam Kyu Kang, Jeong Seon Ryu, Kwang Hoon Lee. A study of the complications of poisonous snake bite. *Korean J Intern Med* 1996;50:399-404.
3. Jose MG, Alexandra R. Snake venom metalloproteinases: Their role in pathogenesis of local tissue damage. *Biochimie* 2000;82:841-50.
4. Leslie VB, Steven AS, Richard FC, Jude TM, Saralyn RW, Sean PN et al. Recurrent and persistent coagulopathy following pit viper envenomation. *Arch Intern Med* 1999;159:706-10.
5. Sang Hyup Nam, Hae Wan Lee, Byoung Yoon Ryu, Hong Ki Kim, Hong Souk, Chang Sig Choi. The evaluation of severe complication in snake bite. *J Korean Surg Soc* 1995;49:856-66.
6. Hong Gee Lyu, Dong Kun Kim, Chang Sig Choi, Bong Chul Baek, Yong Ung Jang. The Management of snake bite. *J Korean Surg Soc* 1991;41:238-46.
7. In Sung Jang, Jong An Lee, Seung Yul Kim, Seok Chun Hyun, Sang Mun Park, Jun Seok Park et al. Clinical features in snake bite. *J Korean Soc Emerg Med* 1996;7: 580-9.
8. Q.-B. Li, Q.-S. Yu, G.-W. Huang, Y. Tokeshi, M. Nakamura, K. Kinjoh et al. Hemostatic disturbances observed in patients with snakebite in south China. *Toxicon* 2000;38:1355-66.

9. Dart RC, Seifert SA, Boyer LV. A randomized multicenter trial of crotaline polyvalent immune Fab antivenom for the treatment of crotaline in the United States. *Arch Intern Med* 2001;161:2030-6.
10. Dart RC, McNally J. Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States. *Ann Emerg Med* 2001; 37:181-8.
11. Karnchanachetanee C, Hanvivatvong O, Mahasandana S. Monospecific antivenin therapy in Russell's viper bite. *J Med Ass Thai* 1994;77:293-7.
12. Sean PB, Victor HW, Stephen WC. Rattlesnake venom-induced thrombocytopenia response to antivenin polyvalent: a case series. *Acad Emerg Med* 2000;7:181-5.