

중 설

급성 유기인계 농약 중독

건양대학교 의과대학 응급의학교실, 가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실¹

이미진 · 박준석 · 홍태용¹ · 박성수 · 유연호

Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning

Mi Jin Lee, M.D., Joon Seok Park, M.D., Tai Yong Hong, M.D.¹, Sung Soo Park, M.D., Yeon Ho You, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea,

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea¹

Organophosphate (OP) pesticides are the most common source of human toxicity globally, causing high mortality and morbidity despite the availability of atropine as a specific antidote and oximes to reactivate acetylcholinesterase. The primary toxicity mechanism is inhibition of acetylcholinesterase (AChE), resulting in accumulation of the neurotransmitter, acetylcholine, and abnormal stimulation of acetylcholine receptors. Thus, the symptoms (muscarinic, nicotinic, and central nervous system) result from cholinergic overactivity because of AChE inhibition. OP can also cause rhabdomyolysis, pancreatitis, parotitis, and hepatitis. OP therapy includes decontamination, supportive therapy, and the use of specific antidotes such as atropine and oximes. However, there has been a paucity of controlled trials in humans. Here we evaluated the literature for advances in therapeutic strategies for acute OP poisoning over the last 10 years.

Key Words: Organophosphate, Poisoning, Review

서 론

유기인계 농약은 현재 널리 생산되고 있고 취급이나 접근성도 쉬워 이에 의한 자살 또는 비의도적 중독에 의한 사고가 한 해 약 300만명 이상에 이르는 것으로 알려져 있다. 유기인계 중독에 의한 사망률은 전세계적으로 10~86%까지 다양하게 보고되고 있지만, 아직까지는 높은 치사율을 보이고 있는 음독 약제 중 하나로 유기인계 살충제에 의한 음독 손상은 전세계적으로 큰 사회적 문제가 되고 있고, 국내의 이전보고에 따르면 약물 중독의 가장 흔한 원인이 유기인계 중독에 의한 것으로 알려져 있다^{1,3)}. 이처럼 임상독

성 영역의 주요 쟁점 과제이자 주요 사망 원인에 해당하는 급성 유기인계 중독에 대해 최근 국내 음독 현황과 추세, 해독제인 아트로핀과 pralidoxime에 대한 쟁점 사안, 진단 및 치료 전략에 대한 최신 지견을 이해하는 것은 독성환자를 치료하는 임상가들에게는 매우 필요하다 하겠다.

본 론

1. 급성 유기인계 중독 발생빈도 및 역학적 특성

1) 사회인구 역학적 특성

국외연구에서 나타난 급성 유기인계 농약 중독의 사회인구학적 특성은 연령대는 중앙값이 33세로 20~40세 사이가 70% 이상을 차지하고, 중독 경로로는 60~87.2%에서 경구 음독, 20~25%에서 흡입에 의한 중독이었고, 월별 발생 시기 특성상 6, 7, 8월에 많은 반면^{4,7)}, 이와는 달리 국내 대기 관 연구에서는 8, 9, 10, 11월에 더 많이 발생하였고, 발생

책임저자: 이 미 진

대전광역시 서구 가수원동 685

건양대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 042) 600-9119, Fax: 042) 600-9026

E-mail: emmam@catholic.ac.kr

연령도 20대가 아닌 40대와 60대 이후가 더 많은 bimodal peak 특성을 보였다(Fig. 1)⁸⁾. 이는 최근 한국의 농약 음독 자살 추세가 중장년층과 노령 인구로 변화하고 있는 사회적 이슈를 반증하고 있어 큰 문제점을 시사하고 있다. 또한, 94.5% 이상의 경구 음독에 의한 중독이 노출 경로였고, 지역적 분포 상 서울을 경거나 대도시에도 많은 중독사고가 보고되고 있어, 단순히 농약 취급이 많은 농촌지역 뿐 아니라 일반인들도 알 수 있는 지침이나 홍보가 필요하였다⁹⁾.

2) 음독 유기인계 성분별 특성

유기인계 농약 중독에서의 약품별 특성으로는 1980년대 유기인계 중독 주요 약물로는 Hwang 등²⁾의 보고에서는 유기인계 성분별 음독 순으로 EPN, dichlorvos, parathion, phosphamidone, chlorpyrifos 로, 임상적 특성 비교에서 무스카린성 독성 증상인 타액분비, 구토, 동공 축동, 기관분비물 과다 분비 등이 우세하고, 니코틴성 독성 증상으로는 근력 약화가, 중추신경성 증상으로는 의식저하와 호흡 약화가 카바메이트나 다른 약제에 비해 우세하다고 보고하였다.

하지만, 2005년부터 2006년에 걸친 전국 38개 다기관 연구보고에 따르면⁸⁾, 2005년도 한국작물보호협회에서 발표한 2003년 우리나라 시판 농약의 순서로는 유기인계인 경우에는 IBP(시판 상품명으로 아이비입제), methidathion(메치온유제), phosphamidone(포스팜액제), ethoprophos(에토프입제), terbufos(타보입제), EPN(이피엔입제)이었고, 2006년 농약사용지침서에 따르면 상당수의 DDVP 계열이 장기 미생산 품목으로 되어 있지만, 실제 음독 약품으로는 판매량이나 유통 상황과는 달리

일반적으로 독성이 강하다고 알려진 dichlorvos, methidathion, phosphamidone, EPN 등을 음독하는 것으로 나타났다(Fig. 2). 독성 증상도 무스카린성과 니코틴성 독성 증상은 유사한 빈도로 발생하였지만, 중추신경성 증상으로는 혼미, 혼돈이나 과민성 흥분상태가 초기에 더 흔한 빈도로 발생하는 것으로 보고하였다⁸⁾.

2. 임상 독성학적 특성

1) 독성약동학

대부분의 유기인계 농약의 독성작용은 신경계 시냅스에서 cholinesterase를 저해시켜 아세틸콜린의 대사를 억제함으로써 작용을 일으키게 된다. 아세틸콜린은 말초신경뿐만 아니라 뇌나 척수의 시냅스에 신경전달 물질로 작용하기 때문에 이들 살충제는 중추신경에 대해서도 강한 독성을 나타낸다⁹⁾. 유기인계는 붙어있는 유기물 구조체에 따라 fenthion, EPN, malathion, methidathion, DDVP 등의 dimethoxy군을 비롯하여 dichlorfenthion, diazion, chlorpyrifos, ethion 등의 diethoxy군, propaphos와 같은 dipropyl군으로 나뉘고, 각 그룹마다 다양한 특성을 가지게 된다¹⁰⁾.

Dimethoxy군은 노화가 빠르고, 자연회복 속도가 빠르며, diethoxy군의 경우 자연회복은 늦지만 노화도 서서히 진행되어 비교적 pralidoxime의 효과가 기대되며, dipropyl 군인 경우에는 자연회복도 거의 일어나지 않고, 노화도 빠르게 진행되어 pralidoxime의 효과가 비교적 적다¹¹⁻¹³⁾. 측정된 cholinesterase에 영향을 미치는 인자로는 중독 당시의 활성저해 정도, 자연회복 속도, 재생 속도

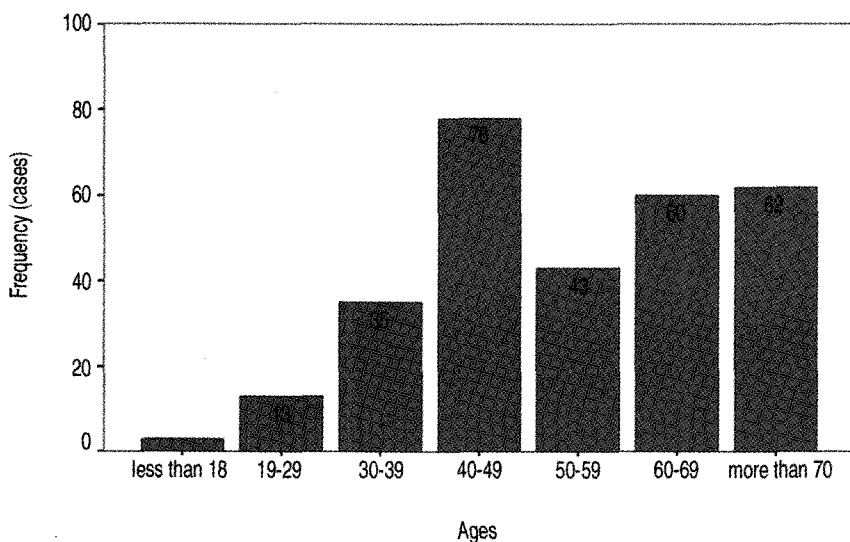


Fig. 1. Age distribution of patients with acute organophosphate poisoning in Korea.

에 영향을 받는다. 유기인계 살충제의 독성정도는 acetylcholinesterase와의 반응 속도, 자연회복 속도, 노화의 속도, 지방 친화도에 영향을 받는다(Fig. 3)^{14,15}.

2) 급성 중독 시 임상적 특성

대부분의 유기인계 농약의 독성증상은 신경계 시냅스에서 축적되는 아세틸콜린에 의해 유발되고, 급성 전신 유기인계 중독은 여러 가지 중추신경계, 무스카린성, 니코틴 및 운동신경 작용을 나타낸다. 발현시간은 통상적으로 12~24시간 이내 일어난다^{12,13}. 발현시간은 흡입 경로가 가장 빠르지만, 대량 음독의 경우에는 증상이 수분 이내에 일어난다. 콜린성 연관 증상으로는 중추신경계 증상인 불안, 정서 불안, 진전, 두통, 현훈, 섬망, 환각, 경련, 혼수 등이 있고, 호흡 중추를 마비시켜 호흡성 심정지를 유발할 수 있다. 무스카린 수용체 연관 증상으로는 타액분비 과다, 발한, 요실금, 설사, 복통, 구역(SLUDGE)과 서맥을 유발한다. 기관지 경축이나 과도한 기관 분비물에 의한 호흡부전을 유발하고, 축동과 시야 흐림이 나타난다. 니코틴 수용체 연관 증상으로는 산동, 빈맥, 고혈압을 유발하고, 골격근의 속상수축이나 경련, 근무력(Type I paralysis)을 동반한다¹⁶. 급성 유기인계 중독 후 2-4일째에는 중간형 증후군(intermediate syndrome, Type II paralysis)이 일어날 수 있는데, 주로 호흡보조근과 근위부 사지근육의 마비를 일으킨다¹⁷. 이는 보통 적극적인 해독제 치료와 pralidoxime, 호흡보조 치료에 의해 1~3주 이내에 회복된다. 유기인계에 의해 유발되는 다른 지연성 신경증으로는 OPIDN (organophosphate-induced delayed neuropathy)이 나타나는데, 하지부 마비나 지연성 후두신경 마비에 의한 성대 마비, 호흡 곤란을 동반할 수 있다¹⁷. 기타 유기인계 중독에 의해 보고된 합병증으로는 급성 췌장염^{18,19}, 저혈당이나 고혈당과 같은 당대사 장애, 급성 간염²⁰, 폐부종, 이하선염^{21,22}, 횡문근융해증²³ 등이 있고, 심독

성에 의해 심실성 부정맥이나 다발성 심실빈맥, 심율동 차단, QTc 연장 등이 다양하게 보고되고 있다^{24,25}. 급성중독 후 만성 후유증으로는 신경마비나 정신행동 독성을 보일 수 있다. 증상의 발현은 지방 친화도가 높은 경우 증상이 수주일 동안 계속될 수 있다.

3) 만성 중독 시 임상적 특성

만성 노출의 경우 경증의 감기 유사증상으로부터 두통, 혼미나 혼동, 간질발작과 같은 신경계 독성 뿐 아니라 위, 췌장, 폐의 종양이나 백혈병을 유발하고, 유방암을 일으키는 등의 발암물질로도 보고가 되었고, 면역억제 현상이 나타나거나 간 손상이나 폐출혈을 유발하기도 한다^{26,27}. 치사율은 4~30% 정도를 보고하고 있다^{12,28-30}.

4) 급성 유기인계 중독이 임산부 및 태아에 미치는 영향

급성 혹은 만성으로 노출된 산모에서 태어난 태아에서 성장 장애와 저체중 소견이 관찰되었고³¹, 다량 유기인계 농약을 음독한 산모인 경우 유산 혹은 사산하거나, 태아에서 고농도의 농약이 검출된 보고가 있다^{32,33}.

3. 급성 유기인계 중독 환자의 진단

1) 급성 중독에 대한 평가와 Toxidrome

유기인계 중독의 진단은 주로 노출을 의심하는 신체학적인 특징과 노출 병력, 소위 SLUDGE로 대표되는 특징적인 독성증상 등을 이용하여 우선적으로 진단하게 된다^{34,36}. 임상적 소견으로는 특징적인 마늘이나 석유 냄새가 나고, 급성 전신유기인계 중독은 여러 가지 중추신경계, 무스카린성, 니코틴 관련 증상을 보이는 경우 의심할 만하다. 진단 및 치료를 위해 아트로핀 1~4 mg을 사용하여 증상 호전 여부를 관찰하는 것이 진단에 도움이 된다^{37,38}.

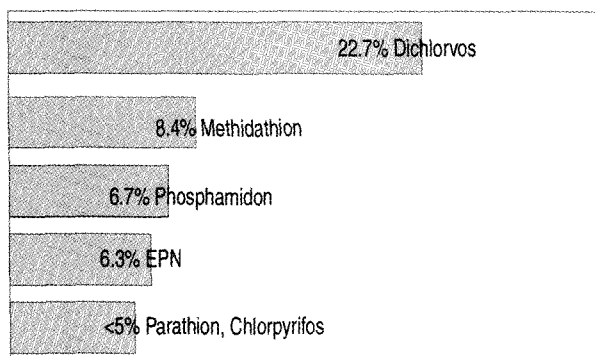


Fig. 2. Frequency of pure organophosphate compounds poisoning in Korea.

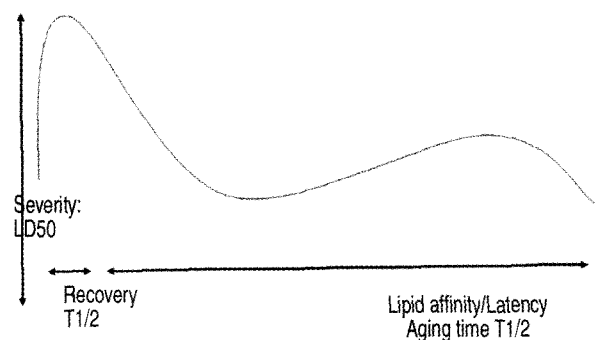


Fig. 3. Severity and onset time factors affected to pharmacokinetics of organophosphate compounds poisoning.

2) Cholinesterase (AChE) 검사의 유용성

전통적으로 적혈구 acetylcholinesterase와 혈중 cholinesterase 정량검사가 진단과 치료지침에 도움이 되어 cholinesterase가 기저치의 50% 이하로 떨어진 경우 독성 증상으로 간주한다. 증중에 따라 cholinesterase의 농도가 60% 감소한 경우에는 두통 및 부교감신경의 흥분 작용을 나타내고, 60~90% 감소 시에는 근무력, 진전 및 신경증상을 포함하는 중증도의 증상을 보이게 되고, 90% 감소한 경우에는 경련, 청색증, 폐부종, 호흡부전 및 혼수, 사망이 일어날 수 있다.^{12,37,39)} 혈중 cholinesterase는 노출 후 치료 없이 기저선으로의 회복은 4~6주가 걸리고, 적혈구 cholinesterase는 90~120일이 소요된다. 일반적으로 적혈구 acetylcholinesterase 활성도가 예후가치 및 질병 진행 정도를 잘 반영하는 것으로 되어 있지만, 혈중 cholinesterase인 경우 예후가치는 낮은 편이다.^{40,41)}

이처럼 혈중 콜린에스테라아제를 이용한 중증도 예측에서 상관관계 도출에 실패한 이유는 환자 개개인의 유전적인 상태, 만성 질환 유무, 간기능 부전 여부, 간경화 및 영양 상태 및 알부민 저하, 종양, 감염, 임신 등에 의해 감소되거나 영향 받을 수 있어, 기본적인 환자 개개인의 기저치가 다르고, 기준이 되는 콜린에스테라아제 기본 정상 수치의 범위가 4,250에서 9,900 IU/L 으로 매우 광범위하다는 점이다.^{42,43)} 일부 연구자들은 이를 극복하고자 내원 당시 콜린에스테라아제를 이용하여 백분율화한 후 중증도 예측에 이용하는 연구를 시도하기도 하여, Aygun 등⁴⁴⁾은 내원 당시 콜린에스테라아제 수치를 이용하여 각 임상병일의 백분율을 이용하여 임상 예후 및 중증도 예측에 적용하여 생존군과 사망군에서 임상적인 차이를 발견하였다고 보고하였다.

최근에는 콜린에스테라아제에 대한 시간별 변동 추세 (Time series analysis)를 이용하여 음독 후 1병일 이내에 측정된 내원 초기 콜린에스테라아제 농도가 90% 이상 감소한 경우에는 중간 증후군이 발생할 가능성이 높았고, 생존 여부 및 기계 환기 여부 예측의 경우에는 내원 1~3병일째 감소 추세를 보이는 특성을 이용하는 것이 유용한 것으로 보고한 연구도 있다.⁴⁵⁾

4. 급성 유기인계 중독의 치료와 응급처치

1) 중독현장 및 응급실 처치

초기처치는 오염제거, 적극적인 위세척과 활성탄 투여를 시행한다.^{12,37)} 특히, 중증 중독 초기에는 호흡중추 억제나 호흡근 근력 약화, 과도한 기도분비물, 폐부종 등에 의한 급성호흡부전과 저산소증의 가능성이 높으므로 산소

요법, 기관삽관, 인공호흡기 등을 이용한 호흡보조 요법을 시행하고, 경련이 발생하는 경우에는 diazepam 10 mg을 정맥투여한다.^{37,46)} 생명을 위협하는 다발성심실빈맥 등이 발생할 수 있으므로 초기에 집중적인 심전도 감시를 함께 시행한다.

2) 전문적 치료와 해독제

유기인계 중독 치료의 기본적인 해독제로는 pralidoxime과 아트로핀이 대표적인데, pralidoxime은 유일한 cholinesterase 활성화 물질로 인산화된 효소가 노화가 진행되기 전에 가능한 한 조기에 사용할 필요가 있다. 노화는 낮은 pH 일수록 쉽게 일어나므로 대사성 산증 발생 시 적극적으로 교정해 주어야 한다. pralidoxime의 경우 초기에 성인에서는 1 g, 소아에서는 20~40 mg을 30분에 걸쳐 생리식염수에 희석 후 서서히 투여한다.⁴⁷⁾ 1시간 이내 반복 투여할 수 있고, 보통은 24~48시간 동안 투여하나, 증상이나 징후가 계속되는 경우에는 회복 때까지 사용한다. 그러나, 혈중농도가 곧 저하되므로 유효농도인 4 mg/mL를 유지하기 위해 주로 지속 투여 시에는 연속주입을 시행하는데, 기본적으로 시간당 500 mg/hr을 투여하며, 시간당 저용량인 400 mg 부터 1,000 mg이상의 고용량을 투여하기도 하지만 효과에 대해서는 증거가 부족하다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 초기용량의 대량 급속 주입 시 호흡정지를 일으키기도 하고, 혈액뇌장벽을 통과하지 못하므로 중추신경계 독성작용을 회복시키지는 못한다.⁵¹⁾

아트로핀은 말초신경에서 아세틸콜린의 무스카린성 작용을 길항하지만, 중추신경 내의 무스카린성 작용에 대해서는 효과가 극히 제한적이다. 또한, 니코틴성 작용인 경련, 근연축, 근마비에 대해서는 길항하지 못 한다. 아트로핀의 경우에는 중증도 이상의 독성증상을 보이는 경우에는 성인에서는 2~4 mg, 소아에서는 0.05 mg/kg을 부하 용량으로 투여하고, 효과가 없는 경우에는 무스카린성 증상이 호전될 때까지 10~30분마다 용량을 재차 혹은 증량하여 투여한다.⁵²⁾ 아주 심한 경우에는 수시간에 100 mg, 하루에 수 백 mg이 투여되는 경우가 있다.⁵³⁾ 조기에 충분한 양의 아트로핀을 투여하는 것이 치료 성적에 가장 중요하지만, 아트로핀은 이온화되어 있어 뇌 안에서의 이행이 느려 과량 투여에 의한 흥분, 환각, 정신착란, 경련 등의 아트로핀에 의한 중추신경계 증상 발현으로 악화되거나 사망할 수 있다.⁵⁴⁾ 기관 분비물 감소, 동공확장, 빈맥(120 회/분), 피부나 구강 점막의 건조 등을 기준으로 아트로핀 투여량을 조절한다. 이와 같은 아트로핀의 중추신경계 부작용을 고려하여 대체 약물로 glycopyrrolate를 제안하기도 하지만, 월등한 효과는 없다.^{55,56)} 만일 아트로핀과

pralidoxime을 계속 사용했다고 해도 pralidoxime은 중추신경계 작용을 길항할 수 없고, 아트로핀은 무스카린 효과는 길항하지만, 니코틴성 작용은 길항할 수 없다. 기타 노화(aging)가 낮은 pH에서 촉진된다는 점을 이용하여 sodium bicarbonate 투여에 의한 알칼리 요법을 임상에 적용한 예도 있고⁵⁷⁾, 혈액관류나 혈장 교환술/혈장 수혈요법(plasma pheresis/plasma transfusion)을 시도한 임상 보고도 있지만^{58,59)}, 혈액관류 등의 대치요법에 의한 제거량이 실제 최대 섭취량의 1% 정도임을 감안하면 아직은 기본적인 초기치료와 더불어 pralidoxime과 아트로핀 치료가 근본적이다.

5. 급성 유기인계 중독의 예후

1) 임상경과와 사망률

유기인계 농약에 의한 중독은 전 세계적으로 한해 300만 명에 이르는 것으로 알려져 있다. 유기인계 농약중독 환자들은 독성 효과에 의한 호흡근 마비나 과도한 기관 분비물 증가, 의식저하나 위세척에 따른 흡인성 폐렴 등으로 급성 호흡부전이 발생할 수 있어 기계 환기에 의한 호흡보조가 필요한 경우가 많다. 급성 유기인계 중독의 사망원인은 대부분 기관지 수축, 기관분비물 과다 분비, 호흡근 마비 등에 의한 호흡부전이며, 이를 치료하는 것이 급성 유기인계 중독 환자의 사망률을 최소화 하는 가장 중요한 관점이라 할 수 있지만, 과거 10년간 급성 유기인계 중독에 의한 사망은 기계 환기를 포함하는 집중적인 중환자 치료에도 불구하고 10~20%에 달한다. 우리나라의 급성 유기인계 중독 환자 중 사망률은 7.3% 정도로 보고되고 있다⁶⁾.

2) 중증 경과나 사망 예후 예측인자

대부분의 급성 유기인계 중독에 대한 예후 인자 연구로는 인공 환기에 의한 집중치료를 강조하고, 이에 따른 치료 방침과 중증도 분류 인자를 찾기 위한 시도가 많았다. 대표적인 연구인 Lee 와 Tai⁶⁰⁾는 APACHE II 점수가 26점 이상인 경우와 급성 호흡곤란 증후군을 동반하는 경우가 사망 예측인자로 통계학적으로 의미 있다고 보고하였고, Chuang 등²⁵⁾의 연구에서는 QTc 연장이 높은 사망률과 급성 호흡부전의 발생빈도가 높음을 예측하였다. 일부 연구에서는 cholinesterase 수치가 환자의 중증도와 연관이 있다고 보고하였지만⁶¹⁾, Aygun 등⁴⁴⁾은 혈중 cholinesterase 수치가 중독의 초기 중증도와 관계가 적다고 주장하였다.

인공 호흡기 이탈 시기 예측인자로는 Lee와 Tai⁶⁰⁾의 연구에서 혈중 cholinesterase 농도를 추적검사하여 2,900 IU/L정도가 되면 인공 호흡기 이탈 시점으로 정하는 임상

기준으로 제시하였으나, 이는 조기 예측이 불가하고 지속적인 혈액 검사가 필요하여 실제적으로 임상적으로 적용하는데 제약이 있다. 국내 연구에서는 Shin 등³⁾의 연구에서 인공 호흡기 이탈시점의 혈중 cholinesterase 활성도가 평균 441 IU/L로 보고하였다. 최근 국내 연구에서는 후기 인공 환기 이탈군의 특징으로 조기 이탈군에 비해 입원 당시 APACHE II score가 17점 이상으로 높고, 혈중 cholinesterase 농도가 244 IU/L 이하이거나 입원 기간별 혈중 cholinesterase 농도가 3병일까지 감소 혹은 급격히 회복되지 않고, 내원 초기에 동맥혈 검사상 이산화탄소 분압이 증가되어 있으며, 중간형 마비 증후군이 병발하는 임상적 특성을 지닌다고 보고하였다⁶²⁾.

6. 급성 유기인계 중독과 연관된 최신보고와 쟁점

1) 생존분석과 다각적인 사망원인 분석 접근

유기인계 중독에 의한 사망률은 10%에서 86%로 다양하게 보고되고 있지만, 아트로핀과 pralidoxime을 포함하는 약물치료, 호흡 부전 시 기계 환기의 집중적인 중환자 치료 등으로 인해 사망률은 10~20%로 현저히 줄고 있다³⁾. 그러나 최근 이러한 중환자 치료가 발달함에도 불구하고, 유기인계 중독에 의한 사망률은 타 약물음독에 비해 여전히 높은 상태이다. 이로 인해 이들 사망자에 대한 생존분석과 연구에 대해 재검토가 시도되었고, 생존곡선을 이용한 분석과 이를 뒷받침하는 다른 가설들이 제시되고 있다^{63,64)}.

지금까지 대다수의 독성학 연구자들의 연구보고에 따르면 유기인계 중독에 의한 주 사망원인으로는 콜린성 작용에 의한 급성 호흡부전으로 여겨져 왔다. 하지만, 현재 발달된 기계호흡 장치와 중환자 치료가 유기인계 중독 환자의 호흡 기능을 유지하는데 진보된 방법을 제시하고는 있지만, 실제 초기의 많은 중증 유기인계 중독 환자들이 순환부전이나 심혈관계 허탈을 유지하는데 아직도 어려움이 많으며, 극심한 대사성 산증에 의해 사망하는 예도 많아지고 있다. 이에 따라 현재 치명적인 유기인계 중독 환자의 치료의 방향이 환자의 혈액역학적인 변화와 치료에 관심이 모아지고 있는 추세이다⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

2) Pralidoxime (oxime therapy): Benefit or dangerous?

최근 메타분석 기법을 이용한 pralidoxime에 대한 유용성 논란이 다시 시작되었는데, 아직까지 이에 대한 근거 수준은 낮은 편이다. Peter 등⁵⁷⁾의 메타 분석 연구에서 116개의 oxime 연구를 토대로 분석한 결과 유기인계 중독에서 oxime의 사용이 사망률이나 인공 환기 요구도, 중

간형 마비 증후군 발생 등을 감소시키지 못했고, 오히려 고혈압, 부정맥, 두통, 시야 장애, 현훈과 같은 부작용과 빠른 정주 속도에 의한 심정지와 같은 위험성을 가져왔고, 중환자 치료 요구도만 증가된 것으로 보고하였다^{67,68}. 하지만, 이와 같은 유용성 논쟁은 단순히 pralidoxime 사용을 평가 절하하기에는 무리가 있지만, 관습화된 해독제 사용 용법에 대해 임상의로 하여금 이에 대한 적절한 사용과 임상 관찰을 강조하는 계기가 되었다는 점에서 의의가 있으며, 이에 대해 높은 근거 수준의 유용성 평가가 계속 필요할 것으로 생각된다.

결 론

급성 유기인계 농약 중독은 전세계적으로 급성 중독 빈도가 높고, 적극적인 아트로핀이나 pralidoxime과 같은 해독제의 적용과 기계 환기, 중환자 치료의 발전에도 불구하고 아직까지도 사망률이 10% 전후에 이르고 있어 사회적인 문제점으로 여겨지고 있다. 전통적으로 급성 중독 시 나타나는 SLUDGE 와 같은 특징적인 임상양상과 혈중이나 적혈구 cholinesterase를 이용한 검사실 소견을 바탕으로 한 진단 방법과 아트로핀과 pralidoxime 해독제 등이 수십 년간 사용하여 왔다. 하지만, 최근 진단과 예후 예측, 중증도 분류와 치료 전략에 대한 임상 근거에 대해 쟁점이 되고 있고 급성 유기인계 중독 환자를 치료하는 독성 임상가들의 관심이 다시금 모아지고 있어 이에 대한 지속적인 논의와 연구가 이루어 질 것이다.

참고문헌

- Kim MH, Park MJ, Kim SK, Park IS, Oh DY, Pio SJ, et al. Clinical observation of acute drug intoxication in a rural area. *Korean J Med* 1988;35(6):821-27.
- Hwang JH, Yang DH, Hong SY. Clinical observation of anticholinesterase inhibitor insecticides poisoning. *Korean J Med* 1998;56(2):149-57.
- Shin KC, Lee KH, Park HJ, Shin CJ, Lee CK, Chung JH, et al. Respiratory failure of acute organophosphate insecticide intoxication. *Tuberc Respir Dis* 1999;46:363-71.
- Sheu JJ, Wang JD, Wu YK. Determinants of lethality from suicidal pesticide poisoning in metropolitan HsinChu. *Vet Hum Toxicol* 1998;40(6):332-6.
- Sahin HA, Sahin I, Arabaci F. Sociodemographic factors in organophosphate poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:349-53.
- Bhattarai N, Rauniyar A, Chaudhary D, Jaiswal S, Banthia P, Rana BB. Patterns of organophosphorous poisoning attending a teaching hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2006;45(162):228-32.
- Weissmann-Brenner A, Friedman LM, David A, Vidan A, Hourvitz A. Organophosphate poisoning: a multihospital survey. *Isr Med Assoc J* 2002;4(7):573-6.
- Lee MJ, Kwon WY, Park JS, Eo EK, Oh BJ, Lee SW, et al. Clinical characteristics of acute pure organophosphate compounds poisoning-38 multicenters survey in South Korea. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2007;5:27-35.
- Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, Ikizceli I, Avsarogullari L, Ozkan S, et al. Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients. *Intern Med* 2007;46(13):965-9.
- Tarbah FA, Shaheen AM, Benomran FA, Hassan AI, Daldrup T. Distribution of dimethoate in the body after a fatal organophosphate intoxication. *Forensic Sci Int* 2007;170(2-3):129-32.
- Nhachi CF. Organophosphate poisoning and management, an update. *Cent Afr J Med* 2001;47(5):134-6.
- Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001;5(4):211-5.
- Dong X, Simon MA. The epidemiology of organophosphate poisoning in urban Zimbabwe from 1995 to 2000. *Int J Occup Environ Health* 2001;7(4):333-8.
- Shellenberger TE. Organophosphate pesticide inhibition of cholinesterase in laboratory animals and man and effects of oxime reactivators. *J Environ Sci Health B* 1980;15(6):795-822.
- Brady UE, Sternburg J. Recovery of cholinesterase activity in organophosphate treated insects. *J Insect Physiol* 1966;12(9):1171-85.
- Noshad H, Ansarin K, Ardalan MR, Ghaffari AR, Safa J, Nezami N. Respiratory failure in organophosphate insecticide poisoning. *Saudi Med J* 2007;28(3):405-7.
- Karalliedde L, Baker D, Marrs TC. Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev* 2006;25(1):1-14.
- Harputluoğlu MM, Kantarceken B, Karıncaoğlu M, Aladag M, Yildiz R, Ates M, et al. Acute pancreatitis: an obscure complication of organophosphate intoxication. *Hum Exp Toxicol* 2003;22(6):341-3.
- Singh S, Bhardwaj U, Verma SK, Bhalla A, Gill K. Hyperamylasemia and acute pancreatitis following anticholinesterase poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2007;26(6):467-71.
- Delgadillo Duarte J, Videla Ces S, Navas Ramirez J, Oltra Juste J. [Fosfosal-induced hepatitis] *Rev Clin Esp* 1994;194(3):203-4.
- Gokel Y, Gulalp B, Acikalin A. Parotitis due to organo-

- phosphate intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(5):563-5.
22. Woo SH, Lee WJ, Kyong YY, Choi SP, Park KN, Lee MJ. Ipsilateral parotitis due to organophosphate intoxication: a case report. *J Korean Soc Emerg Med* 2008;19(1):139-41.
 23. Yeh TS, Wang CR, Wen CL, Chuang CY, Chen CY. Organophosphate poisoning complicated by rhabdomyolysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31(3):497-8.
 24. Baydin A, Aygun D, Yazici M, Karatas A, Deniz T, Yardan T. Is there a relationship between the blood cholinesterase and QTc interval in the patients with acute organophosphate poisoning? *Int J Clin Pract* 2007;61(6): 927-30.
 25. Chuang FR, Jang SW, Lin JL, Chern MS, Chen JB, Hsu KT. QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 1996;14(5):451-3.
 26. Dreihier J, Kordysh E. Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure: 25 years of research. *Acta Haematol* 2006;116(3):153-64.
 27. Bonner MR, Coble J, Blair A, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Sandler DP, et al. Malathion exposure and the incidence of cancer in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007;166(9):1023-34.
 28. Eizadi-Mood N, Saghaei M, Jabalameli M. Predicting outcomes in organophosphate poisoning based on APACHE II and modified APACHE II scores. *Hum Exp Toxicol* 2007;26(7):573-8.
 29. Lee WJ, Alavanja MC, Hoppin JA, Rusiecki JA, Kamel F, Blair A, et al. Mortality among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2007;115(4):528-34.
 30. Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, herbicides, rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency Medicine. A comprehensive study guide*. 6th ed. New York:McGraw-Hill;2004.p.1134-7.
 31. Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004;112(10):1125-32.
 32. Sancewicz-Pach K, Groszek B, Pach D, Krys M. Acute pesticides poisonings in pregnant women. *Przegl Lek* 1997;54(10):741-4.
 33. Sebe A, Satar S, Alpay R, Kozaci N, Hilal A. Organophosphate poisoning associated with fetal death: a case study. *Mt Sinai J Med* 2005;72(5):354-6.
 34. Tripathi M, Pandey R, Ambesh SP, Pandey M. A mixture of organophosphate and pyrethroid intoxication requiring intensive care unit admission: a diagnostic dilemma and therapeutic approach. *Anesth Analg* 2006;103(2):410-2.
 35. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;371(9612):597-607.
 36. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, von Meyer L, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366(9495):1452-9.
 37. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 2004;8(6):R391-7.
 38. Aygun D. Diagnosis in an acute organophosphate poisoning: report of three interesting cases and review of the literature. *Eur J Emerg Med* 2004;11(1):55-8.
 39. Worek F, Koller M, Thiermann H, Szinicz L. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology* 2005; 214(3):182-9.
 40. Brahma N, Mokline A, Kouraichi N, Ghorbel H, Blel Y, Thabet H, et al. Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24(7):822-7.
 41. Quistad GB, Klintonberg R, Casida JE. Blood acylpeptide hydrolase activity is a sensitive marker for exposure to some organophosphate toxicants. *Toxicol Sci* 2005;86(2): 291-9.
 42. Clark RF. Insecticides. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York:McGraw-Hill;2006. p.1497-512.
 43. Erdman AR. Insecticides. In: Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA, White IM, Dawson AH, Seifert SA, editors. *Medical Toxicology*. 3rd ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;2004. p.1475-96.
 44. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, Guven H, Onar M, Deniz T, et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:903-10.
 45. Kim HJ, Lee MJ, Park KN. Time-variable analysis of cholinesterase levels in patients with severe organophosphate poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2006;4:113-21.
 46. Rusyniak DE, Nanagas KA. Organophosphate poisoning. *Semin Neurol* 2004;24(2):197-204.
 47. Peter JV, Moran JL, Graham PL. Advances in the management of organophosphate poisoning. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(10):1451-64.
 48. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesti-

- cide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9553):2136-41.
49. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM* 2002;95(5):275-83.
 50. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Increased morbidity and mortality in acute human organophosphate-poisoned patients treated by oximes: a meta-analysis of clinical trials. *Hum Exp Toxicol* 2006;25(3):157-62.
 51. Rios JC, Repetto G, Galleguillos I, Jos A, Peso AD, Repetto M. High concentrations of pralidoxime are needed for the adequate reactivation of human erythrocyte acetylcholinesterase inhibited by dimethoate in vitro. *Toxicol In Vitro* 2005;19(7):893-7.
 52. Geller RJ, Lopez GP, Cutler S, Lin D, Bachman GF, Gorman SE. Atropine availability as an antidote for nerve agent casualties: validated rapid reformulation of high-concentration atropine from bulk powder. *Ann Emerg Med* 2003;41(4):453-6.
 53. LeBlanc FN, Benson BE, Gilg AD. A severe organophosphate poisoning requiring the use of an atropine drip. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986;24(1):69-76.
 54. Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A. Adverse reaction to atropine and the treatment of organophosphate intoxication. *Isr Med Assoc J* 2002;4(7):535-9.
 55. Choi PT, Quinonez LG, Cook DJ, Baxter F, Whitehead L. The use of glycopyrrolate in a case of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Can J Anaesth* 1998;45(4):337-40.
 56. Sivilotti ML, Bird SB, Lo JC, Dickson EW. Multiple centrally acting antidotes protect against severe organophosphate toxicity. *Acad Emerg Med* 2006;13(4):359-64.
 57. Peter JV, Moran JL, Pichamuthu K, Chacko B. Adjuncts and alternatives to oxime therapy in organophosphate poisoning-is there evidence of benefit in human poisoning? *Anaesth Intensive Care* 2008;36(3):339-50.
 58. Altintop L, Aygun D, Sahin H, Doganay Z, Guven H, Bek Y, et al. In acute organophosphate poisoning, the efficacy of hemoperfusion on clinical status and mortality. *J Intensive Care Med* 2005;20(6):346-50.
 59. Güven M, Sungur M, Eser B. The effect of plasmapheresis on plasma cholinesterase levels in a patient with organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2004;23(7):365-8.
 60. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27:694-9.
 61. Chun BJ, Mun JM, Yoon HD, Heo T, Min YI. Clinical significance of immediate determination of plasma cholinesterase level in patients presenting with organophosphate ingestion at the time of hospitalization. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;13(1):61-6.
 62. Shin HJ, Lee MJ, Park KN, Park JS, Park SS. Clinical characteristics of patients with acute organophosphate poisoning requiring prolonged mechanical ventilation. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2008;6:32-6.
 63. Asari Y, Kamijyo Y, Soma K. Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2004;46(1):5-9.
 64. Dawson A, Buckley N. Comment on "Survival pattern in patients with acute organophosphate poisoning receiving intensive care". *Clin Toxicol* 2005;43(4):317.
 65. Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM. Organophosphate poisoning: peripheral vascular resistance-a measure of adequate atropinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(1):61-8.
 66. Lee MJ, Park KN, Lee WJ. Survival curve analysis in patients with severe organophosphate poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2005;3:86-92.
 67. Cherian MA, Roshini C, Visalakshi J, Jeyaseelan L, Cherian AM. Biochemical and clinical profile after organophosphorus poisoning-a placebo-controlled trial using pralidoxime. *J Assoc Physicians India* 2005;53:427-31.
 68. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006;34(2):502-10.