

원 저

장기간 인공환기가 필요한 유기인계 중독환자의 연관인자 분석

가톨릭대학교 의과대학 응급의학교실, 건양대학교 의과대학 응급의학교실¹

신황진 · 이미진¹ · 박규남 · 박준석¹ · 박성수¹

Clinical Characteristics of Patients with Acute Organophosphate Poisoning Requiring Prolonged Mechanical Ventilation

Hwang Jin Shin, M.D., Mi Jin Lee, M.D.¹, Kyu Nam Park, M.D.,
Joon Seok Park, M.D.¹, Seong Soo Park, M.D.¹

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

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea¹

Purpose: The major complication of acute organophosphate (OP) poisoning is respiratory failure as a result of cholinergic toxicity. Many clinicians find it difficult to predict the optimal time to initiate mechanical ventilation (MV) weaning, and as a result have tended to provide a prolonged ventilator support period. The purpose of this study is to determine any clinical predictors based on patients characteristics and laboratory findings to assist in the optimal timing of mechanical ventilator weaning.

Methods: We reviewed medical and intensive care records of 44 patients with acute OP poisoning who required mechanical ventilation admitted to medical intensive care unit between July 1998 and June 2007. Patient information regarding the poisoning, clinical data and demographic features, APACHE II score, laboratory data, and serial cholinesterase (chE) levels were collected. Base on the time period of MV, the patients were divided into two groups: early group (wean time < 7 days, n = 28) and delayed group (\geq 7 days, n = 16). Patients were assessed for any clinical characteristics and predictors associated with the MV weaning period.

Results: During the study period, 44 patients were enrolled in this study. We obtained the sensitivity and specificity values of predictors in the late weaning group. APACHE II score and a reciprocal convert of hypoxic index but specificity (83.8%) is only APACHE II score. Also, the chE concentration ($\rho = -0.517$, $p = 0.026$) and APACHE II score ($\rho = 0.827$, $p < 0.001$) correlated with a longer mechanical ventilation duration.

Conclusion: In patients with acute OP poisoning who required mechanical ventilation, the APACHE II scoring system on a point scale of less than 17 and decrements in cholinesterase levels on 1-3 days were good predictors of delayed MV weaning.

Key Words: APACHE II, Cholinesterase, Mechanical ventilation, Organophosphate, Poisoning

책임저자: 이 미 진

대전광역시 서구 가수원동 685

건양대학교병원 응급의학과

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

E-mail: emmam@catholic.ac.kr

서론

급성 유기인계 중독환자에서 독성 효과에 의한 호흡근 무력이나 마비, 과도한 기관 분비물 증가, 중간형 마비 증후군(Intermediate syndrome)이나 흡인성 폐렴 등으로 급성 호흡 부전이 유발되고 인공 호흡기에 의한 기계 환기가 필요로 하는 경우가 많다. 따라서 중증 유기인계 농약의 급성 중독에 있어서 가장 큰 치료목표는 급성 호흡부전을 예측하고 이를 합병증 없이 치료하여 환자의 이환율과 사망률을 감소시키는데 있다^{1,3)}.

하지만, 이런 호흡기계 중독 증상은 환자마다 차이가 있어 인공 호흡기 이탈 시기가 환자 개개인의 상태에 따라 다르고, 일부에서는 중간형 마비와 같은 지연성 신경병증(OPIDN; Organophosphate induced delayed neuropathy)을 예측하지 못한 상태에서 조기 발관이나 기계 환기 이탈을 시도한 후 환자 상태가 악화되거나 호흡성 심정지까지 경험하게 된다^{4,6)}. 반면에 이를 우려하여 인공 호흡기로부터의 이탈을 지연시키게 되는 경우에는 오히려 중환자실 재원 기간 및 인공 호흡기 연관 폐렴의 위험성을 증가시킬 수 있다⁷⁾. 이에 저자들은 한 대학병원 내과 중환자실에 입원하여 인공 호흡기 치료를 받은 급성 유기인계 농약 중독 환자 중 장기간 호흡기 치료를 받은 환자들의 임상 특성을 분석하고, 인공호흡기로부터의 이탈에 영향을 미치는 인자를 알아보하고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1998년 7월부터 2007년 6월까지 성모병원 응급의료센터를 경유하여 급성 약물 중독으로 치료받은 환자 2,088명 중 15세 이상의 급성 유기인계 중독 환자를 대상으로 이 연구를 진행하였다. 이 기간 중 유기인계 중독으로 치료받은 환자는 총 189명이었고, 내과계 중환자실에 입원하여 인공호흡기 치료를 받은 환자 56명 중 사망하여 인공 환기 이탈시기가 부정확한 12명을 제외한 44명을 대상으로 하였다. 성별, 연령 등의 인구학적 특성, 음독 사유, 약제와 독성 등급, 재원일 등의 독성학적 특성과 기준에 중증도 예측인자로 알려진 24시간 이내 최저 중심동맥압, 심전도의 QTc 간격, 초기 및 기간별 혈장 콜린에스테라아제 수치, 동맥혈 가스 분석 소견, hypoxic index(PaO₂/FiO₂ ratio; 동맥혈 산소분압/치료 중 산소 농도), 입원기간 중 최고 아밀라아제 수치, 방사선과 전문의 판독에 의한 흉부 방사선 소견 등의 임상경과 특성, 기저 질환의 중증도(APACHE II score)를 의무 기록을 토대로 확인하였다^{1,2)}.

단, 이때 인공 환기 기간의 정확한 기간을 측정하기 위하여, 인공 환기 이탈에 대한 적용 프로토콜은 SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation)나 T-piece, 압력 보조 환기 방법을 이용하여 기존 시행 중인 중환자실 인공 환기 이탈 프로토콜을 이용하였고^{8,9)}, 인공 호흡기 이탈 지연에 연관된 연관 인자를 분석하기 위하여,

Table 1. Comparison of characteristics between early and late-weaning of MV group

	Early Weaning (n = 28)	Late Weaning (n = 16)	p-value
Sex (M/F)	14/14	12/4	0.105
Age (years)	57.7±17.3	54.8±12.9	
Suicidal incidence	21	10	0.134
WHO Poisoning Class			
II	8	7	
III	12	9	0.157
IV	5	0	
QTc interval in ECG (msec)	431.9±39.6	424.7±40.56	0.590
Mean arterial pressure (mmHg)	95.9±21.0	98.0±23.9	0.800
Hypoxic index	288.1±137.3	180.5±92.9	0.065
pCO ₂ level (mmHg)	34.4±6.3	53.1±24.6	0.032
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	20.3±3.9	23.4±5.1	0.084
Maximal Amylase level (IU/L)	608.7±703.2	636.6±680.9	0.915
Hospital duration (day)	17.2±13.8	26.7±9.8	0.023
Initial Serum Cholinesterase (NL: 4,250-7,250 IU/L)	853.9±1152.2	278.3±432.8	0.024
APACHE II score	10.4±6.2	24.3±6.7	0.001
Intermediate syndrome	4	16	0.000
Aspiration pneumonia	12	9	0.124

평균 인공 호흡기 유지 기간인 6.7일과 5% 절삭 평균인 5.97일을 기준으로 6일 이내 인공 환기 이탈이 시행된 환자는 조기 인공 환기 이탈(EVW: Early Ventilator Weaning)군으로, 7일 이상 소요된 환자는 후기 이탈 시행(LVW: Late Ventilator Weaning)군으로 분류하였다.

모든 유기인제 중독 환자는 위세척, 활성탄 투여, 해독제인 아트로핀과 pralidoxime을 본원의 프로토콜을 이용하여 동일한 기준의 치료를 적용하였고, 아트로핀의 경우에는 중증도에 따라 4~16 mg/hr의 속도로 투여하였고, pralidoxime은 내원시 1.0 g을 10분 동안 급속 정주한 후 48시간동안 시간당 0.5 g/hr로 지속 정주하여 치료하였다.

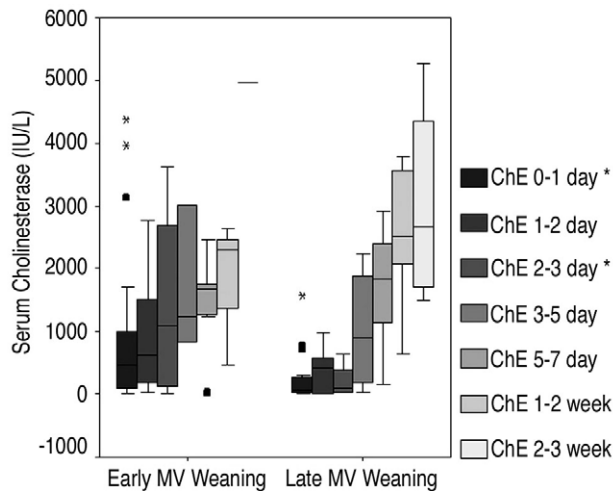


Fig. 1. The box plot of serum cholinesterase levels between early and late mechanical ventilator- weaning group in acute organophosphate poisoning. * p-value < 0.05 by Student's t-test between EVW group and LVW group.

Table 2. Correlation of variables with duration of mechanical ventilation

	R ²	Spearman's rho Correlation coefficient	p-value
Initial Serum cholinesterase	0.115	-0.517	0.026
APACHE II score	0.611	0.827	0.000
Hypoxic index (PaO ₂ /FiO ₂)	0.132	-0.442	0.127

Table 3. Factors prediction of delayed mechanical ventilation weaning in organophosphate poisoning

	AUC*	p-value	Cut-off	Sensitivity	Specificity
APACHE II score	0.898	0.031	17	100%	83.3%
1/ Serum cholinesterase	0.731	0.209	1/244	100%	66.7%
1/Hypoxic index	0.756	0.060	1/345	100%	60.0%

* AUC: Area under the curve

통계는 SPSS version 13.0 프로그램을 이용하였고, 연속형 변수 통계치는 평균±표준편차로 표시하였고, 각 군별 비교 분석에서는 Mann-Whitney test나 Student's t-test를 사용하였다. 범주형 변수 분석은 Chi-square test와 Fisher's exact test를 시행하였다. 또한, 인공 환기기 이탈기간과 다른 인자들과의 상관관계를 알아보하고자 비모수검정인 Spearman 상관분석을 이용하였고, 호흡기 이탈을 지연을 예측하는 인자들의 특성을 비교하고자 ROC 분석과 곡선하면적(AUC: Area Under the Curve)을 이용하였다. 이때 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적인 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 전체 연구 대상 환자의 임상적, 독성학적 특성

연구 대상 환자 총 44명의 환자 중 남성은 26명(59.1%), 여성은 18명(40.9%), 평균 연령은 56.6±15.7세였고, 음독사유는 31명에서 자살시도였다. 중환자실 입실 기점 APACHE II score는 12.9±8.2점, 내원 초기 콜린에스테라아제에 의한 중증도 분류 상 정상 기저치의 10% 미만에 해당하는 중중인 경우는 26명(59.1%), 10% 이상인 경우는 18명(40.9%)이었다. 동반된 합병증으로는 흡인성 폐렴은 21명, 심인성 속 2명, 급성 호흡부전 증후군 9명, 급성 췌장염을 포함한 고아밀라제혈증 25명, 중간형 증후군이 병발된 환자는 20명이었다. 평균 재원기간은 20.9±13.1명일, 평균 인공 호흡기 유지 기간은 6.7±7.5일(5% 절삭 평균은 5.97일)이었다.

2. 조기 인공 환기 이탈(EVW)군과 후기 인공 환기 이탈(LVW)군 간의 특성 비교

연구 대상 환자 중 6일 이내 인공 환기 이탈이 시행된 환자는 28명(63.6%), 7일 이상 소요된 환자는 16명(36.4%)였다. 이들 환자군에 대한 인구학적, 임상 독성학적 비교 분석을 시행한 결과 내원 당시 동맥혈 가스 분석상 이산화탄소 분압, 내원 초기 혈중 콜린에스테라아제 농도, 입원시점 APACHE II score, 중간형 마비 증후군 발생에서 양 군간 차이를 보였지만, 성별이나 연령, 음독 약물 등급, 24시간 평균 동맥압, 심전도 QTc 간격, 내원 당시와 입원 중 최고 시점의 혈청 아밀라제 농도, 흡인성 폐렴 병발 등에서는 양 군간 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

입원 기간 중 시행한 혈중 콜린에스테라아제 농도 변화에서는 조기 이탈군에서는 내원 당시부터 3병일까지 지속적으로 상승하여 입원기간 중 계속 상승하는 반면, 후기 이탈군에서는 초기부터 3병일까지 조기 이탈군에 비해 현저히 낮고 오히려 3병일에는 감소하는 추세를 보이다 3병일 이후부터 상승하였고, 이는 내원 초기와 3병일에서 양 군간 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 1).

3. 예측 인자 및 위험 요인 분석

중환자 기계 환기 이탈 프로토콜을 이용한 인공 환기 이탈 시기와 주요 인자들과의 상관관계를 알아보기로 단변량 분석에서 유의한 차이를 보인 Hypoxic index, 이산화탄소 분압, 내원 초기 콜린에스테라아제 농도, APACHE II score를 이용하여 상관분석을 시행한 결과, 내원 초기 혈중 콜린에스테라아제, APACHE II score, Hypoxic Index와 기계 환기 기간과의 상관 계수 Spearman's rho 값은 각각 -0.517, 0.827, -0.442이었다(Table 2). 이 중 음독 초기 콜린에스테라아제와 인공 환기 이탈시기 사이에서 통계적으로 유의한 직선의 음의 상관 관계를 보였고($p=0.026$), APACHE II score에서는 통계적으로 유의한 강한 양의 상관 관계를 보였다($p=0.000$).

후기 인공 환기 이탈군 예측에 대한 각 인자별 민감도와 특이도를 비교하기 위해 절단값을 이용한 ROC 분석에서는 내원 초기 혈중 콜린에스테라아제 농도(절단값 244 IU/L 기준)의 역수, APACHE II score(절단값 17점 기준), Hypoxic Index(절단값 345 기준)의 역수변환에서 모두 민감도 100%였으나, 특이도에서는 APACHE II score에서만 83.3%로 진단적 유용성을 보였다(Table 3).

고 찰

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 것이다¹⁰⁾. 급성 유기인계 중독 환자에서 인공 환기가 필요한 환자는 21~35% 정도로 보고하고 있고^{2,3,11,12)}, 인공 환기에 대한 예측 가능 특성에 대해 임상적으로 많은 인자를 제시하였지만, 실제 통계학적으로 적절한 인자를 찾아내거나 연관성을 도출하는 데에는 실패하였다^{1,11,13,14)}. 특히, 이들 인자 중 콜린에스테라아제 수치를 이용하여 많은 연구가 진행되었지만, 이 또한 연관성을 설명하는 데에는 많은 연구진간의 상반된 결과를 보이고 있다¹⁵⁻²⁰⁾.

뿐만 아니라 기관 환기 이탈시점은 환자의 개별 중증도 차이와 호흡 근육의 마비, 중간 증후군의 발생 등으로 호흡기 이탈 시기를 정확히 예측하거나 평가하기 힘들어, 잘못 평가되는 경우에는 이탈 후 예측하지 못한 중간 증후군 발생으로 후기 사망의 원인이 되고 있고, 이를 우려하여 인공 환기 기간을 불필요하게 연장시키는 경우가 발생하게 된다²¹⁾.

Lee와 Tai¹⁾의 연구에서 혈중 콜린에스테라아제 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 등²²⁾의 연구에서 인공 호흡기 이탈시점의 혈중 콜린에스테라아제 활성도가 평균 441 IU/L로 보고하였고, Chun 등¹³⁾은 인공 호흡기 치료 기간과 혈중 콜린에스테라아제 활성도와 상관관계수 -0.717 로 음의 상관관계를 지닌다고 보고하였다. 본 연구에서는 이를 더 세분화 하여 장기간 인공 환기가 필요한 환자를 재원 초기에 미리 예측하고자 하였고, 후기 인공 환기 이탈군의 특징으로 조기 이탈군에 비해 입원 당시 APACHE II score가 17점 이상으로 높고, 혈중 콜린에스테라아제 농도가 244 IU/L 이하이거나 입원 기간별 혈중 콜린에스테라아제 농도가 3병일까지 감소 혹은 급격히 회복되지 않고, 내원 초기에 동맥혈 검사상 이산화탄소 분압이 증가되어 있으며, 중간형 마비 증후군이 병발하는 임상적 특성을 지님을 알 수 있었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 단일 연구기관에서 후향적 연구를 기초로 함에 따라 선택 편향이나 연구자들의 개입이 가능하였다는 점이고, 둘째, 정확한 인공환기의 이탈 시점을 알 수 없는 사망 환자를 연구 대상에서 제외하여 분석을 진행하였기 때문에 기존 선행 연구에서 보고된 APACHE II score나 혈중 콜린에스테라아제 보고와 직접적인 비교가 어렵다는 점이다. 마지막으로 인공환기 이

탈 시점 예측 모형 도출이나 임상지표를 제시하기 위해 로 지스틱 회귀분석 등의 다변량 분석과 다각적인 분석을 시도하지 못한 점이다.

결 론

급성 유기인계 중독 환자에서 입원 당시 APACHE II score가 17점 이상, 혈중 콜린에스테라아제 농도가 244 IU/L 이하, 입원 기간별 혈중 콜린에스테라아제 농도가 3 병일까지 감소 혹은 급격히 회복되지 않거나, 동맥혈 검사 상 이산화탄소 분압이 증가된 경우, 중간형 마비 증후군이 병발한 경우에는 인공 환기 이탈시기가 7일 이상 소요되어 장기간 인공 호흡기 치료가 필요할 것으로 예측이 가능할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27: 694-9.
2. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5: 211-5.
3. Lee MJ, Park KN, Lee WJ. Survival curve analysis in patients with severe organophosphate poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2005;3:86-92.
4. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency Medicine. A comprehensive study guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p.1134-7.
5. Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA, White IM, Dawson AH, Seifert SA. *Medical Toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1475-96.
6. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.1497-512.
7. Lee SS, Chin JY, Lim CM, Koh YS. Clinical findings of critical illness polyneuropathy in patients with mechanical ventilator treatment. *Korean J Crit Care Med* 2005; 20: 38-43.
8. Butler R, Keenan SP, Inman KJ, Sibbald W, Block G. Is there a preferred technique for weaning the difficult-to-wean patient? A systemic review of the literature. *Crit Care Med* 1999; 27; 2331-6.
9. Gu BN, Go SO, Kwon TD. Predictors for reintubation after unplanned endotracheal extubation in multidisciplinary intensive care unit. *Korean J Crit Care Med* 2003; 18: 20-5.
10. Eddleston M, Mohamed F, Davies J, Eyer P, Worek F, Sheriff MHR, et al. Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. *Q J Med* 2006; 99: 513-22.
11. Jin WJ, Jeong TO, Jin YH, Lee JB. Clinico-toxicological characteristics of patients with acute organophosphate intoxication requiring mechanical ventilation. *J Korean Soc Emerg Med* 2004;15:554-60.
12. Sahin HA, Sasin I, Arabaci F. Sociodemographic factors in organophosphate poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22; 349-53.
13. Chun BJ, Mun JM, Yoon HD, Heo T, Min YI. Clinical significance of immediate determination of plasma cholinesterase level in patient presenting with organophosphate ingestion at the time of hospitalization. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;13:61-6.
14. 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: 451-3.
15. Merrill DG, Mihm FG. Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. *Crit Care Med* 1982; 10; 550-1.
16. Yen DHT, Yien HW, Wang LM, Lee CH, Chan SHH. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals of patients with acute respiratory failure induced by severe organophosphate phosphate. *Crit Care Med* 2000; 28; 2805-11.
17. Bardin PG, van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994; 154; 1433-41.
18. Moretto A, Lotti M. Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64; 463-8.
19. Coye MJ, Barnett PG, Midtling JE, Velasco AR, Romero P, Clements CL, et al. Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analysis. *Arch Intern Med* 1987; 147; 438-42.
20. 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.
21. 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.
22. Shin KC, Lee KH, Park HJ, Shin CJ, Lee CG, Chyng JH, et al. Respiratory failure of acute organophosphate insecticide intoxication. *Tuberc Respir Dis* 1999; 46: 363-71.