

원 저

독사 교상후 발생한 전신적 합병증 - 혈액학적 합병증과 신경학적 합병증을 중심으로 -

아주대학교 의과대학 응급의학교실, 건국대학교 충주병원 응급의학과¹

박은정 · 윤상규¹ · 안정환 · 최상천 · 김기운 · 민영기 · 이국종 · 정호성 · 정윤석

Systemic Complications occurring after Korean Venomous Snake Bite, with focus on Hematologic and Neurologic Complications

Eun-Jung Park, M.D., ¹Sang-Kyu Yoon, M.D., Jung-Hwan Ahn, M.D., Sang-Cheon Choi, M.D.,
Gi-Woon Kim, M.D., Young-Gi Min, M.D., Kuk-Jong Lee, M.D., ¹Ho-Sung Jung, M.D., and Yoon-Seok Jung, M.D.

Emergency Department, Ajou University School of Medicine, Suwon, Republic of Korea

¹Emergency Department, Kunkook University Choongju Hospital, Choongju, Republic of Korea

Purpose: This study explored and evaluated the systemic complications resulting from the bite of Korean venomous snake, focussing on hematologic and neurologic features.

Methods: Medical records (demographic data, clinical measurements including laboratory results, severity score, and amount of antidote administration, and hospitalization course) of consecutive patients who presented with snakebites to two university teaching hospital during a 10-year period were retrospectively reviewed. Subgroup analysis was conducted for evaluations of anti-acetylcholine esterase administration in complicated victims.

Results: The 170 patients displayed occurrence rates of hematologic and neurologic complications of 12.9% and 20.6%, respectively. Among 22 patients with hematologic complications, isolated thrombocytopenia was evident in eight patients (36.4%), prothrombin time (PT) / activated partial thromboplastin time (aPTT) prolongation in 11 patients (50.0%), and both in three patients (13.6%). The mean time to recovery was 4.5 ± 1.8 days for isolated thrombocytopenia, and 5.1 ± 1.8 days for PT and aPTT prolongation. Hematologic complications could occur suddenly 1-74 days after hospitalization. Among 35 patients with neurologic complications, dizziness was evident in 16 patients (45.7%), and diplopia / blurred vision in 19 patients (54.3%). The mean time to recovery was 3.4 ± 0.6 days in patients receiving anti-acetylcholine esterase and 6.9 ± 1.8 days in those not receiving anti-acetylcholine esterase ($p=0.00$).

Conclusion: Occurrence rates of hematologic and neurologic complications following venomous snake bite differed as compared to other studies conducted in Korea. Onset of hematologic complications can occur rapidly days after admittance. Anti-acetylcholine esterase administration may be effective in treating neurologic complications.

Key Words: Snakebite, Hematologic, Neurologic, Complications, Anti-acetylcholine esterase

투고일: 2009년 4월 20일 1차 교정일: 2009년 5월 22일
게재승인일: 2009년 6월 15일

책임저자: 최 상 천
수원시 영통구 원천동 산5
아주대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 031) 219-7754, Fax: 031) 216-7760
E-mail: avenue59@ajou.ac.kr

서 론

한 해에 국내에서 발생하는 독사 교상에 관한 정확한 통계는 아직 없지만, 도심 이외에 위치한 의료기관들에 드물지 않게 독사 교상 환자들이 내원하는 상황을 고려해볼 때 한 해에 상당수의 독사 교상이 발생하는 것으로 생각해 볼

수 있다. 그러나 지금까지 보고된 연구 결과들을 살펴보면 국내에서 발생하는 독사 교상의 경우 외국에 비해 중증도나 치명도가 경미한 것으로 알려져 있다¹⁾. 독사 교상 후에 발생하는 전신적 합병증들 중 신경학적 합병증과 혈액학적 합병증을 살펴보면 신경학적 증상의 경우 어지러움증, 안와근 마비 등이 보고되고 있으며, 혈액학적 독성 증상의 경우 용혈에 의한 빈혈, 혈소판 감소, 프로트롬빈시간/활성화부분트롬보플라스틴시간(이하 PT/aPTT)의 연장, 과중성혈관내응고양 장애(DIC like syndrome) 등 혈액학수치들의 변화가 보고되었다²⁾. 지금까지 보고된 독사 교상후 혈액학적 합병증의 발생율은 7~82.4%로 다양하며, 혈액학적 합병증에 대한 치료로 항사독제의 추가 투여가 가장 좋은 치료 방법으로 알려져 있으나 치료 시작의 시점이나 종결의 시기 등에 관한 결론 등이 아직 명확하지 않으며, 혈액 제제의 수혈에 대해서는 의견이 분분하다^{3,4)}. 신경학적 증상의 경우에도 단독으로 보고된 신경학적 합병증의 국내 발생율은 38%로 비교적 높으며, 신경학적 합병증에 대한 항사독제의 사용과 항콜린에스테라아제(anti-acetylcholine esterase)의 사용 효과는 명확히 밝혀지지 않았다^{5,11)}. 이에 국내 독사 교상 후 발생하는 혈액학적 합병증이나 신경학적 합병증의 특성 및 치료 결과를 확인하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

본 연구는 1999년 1월 1일부터 2008년 12월 31일까지 10년 동안 아주대학교 병원과 건국대학교 충주 병원에 뱀 교상을 주소로 응급실에 내원하여 추가 치료를 위해 입원하였던 환자들을 대상으로 하였으며 이들에 대한 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 독사 교상에 대한 특성을 확인하기 위해 나이, 성별, 교상 시기, 교상 부위 등의 일반

적인 특성을 기록하였고, 교상의 중증도를 확인하기 위해 교상의 정도와 크기, 횡문근용해증의 발생 여부, 신경학적 합병증이나 혈액학적 합병증의 유무 및 기간을 확인하였다. 또한 항사독제의 사용 시기 및 사용량, 항콜린에스테라아제의 사용 시기 및 사용량, 수혈 유무, 재원 기간 등의 치료 결과를 확인하였다. 교상의 중증도 평가에는 traditional snakebite severity grading scale을 사용하였다¹²⁾ (Table 1). 혈액학적 합병증의 판단 기준은 용혈로 인한 혈색소/적혈구용적률(Hg/Hct)이 11.7/35.5이하로 감소한 경우, 혈소판 수치가 134,000개/mm³ 미만으로 감소된 경우, 프로트롬빈시간(PT)이 12.8초(INR >2.0)이상으로 지연된 경우로 정의하였고, 신경학적 합병증의 판단 기준은 어지러움증, 복시, 안와근 마비가 있었던 경우로 정의하였다. 독사 교상에 대한 판단을 위해 독아창이 2개로 확인되는 경우, 머리 모양이 삼각형인 경우, 환자가 경험에 의해 살모사로 판단했던 경우, 다른 소견은 불충분하지만 이학적 소견이나 검사 소견이 비정상적인 경우를 독사로 간주하였다.

혈액학적 합병증과 신경학적 합병증이 발생하였던 환자들을 대상으로 일반적 특성, 합병증의 발생율, 합병증의 지속 기간, 재원 기간, 항사독제의 사용에 따른 혈액학적 중독 증상이나 신경학적 중독 증상의 기간, 수혈 여부에 따른 혈액학적 중독 증상의 기간을 확인하였다. 추가적으로 신경학적 합병증의 경우 항콜린에스테라아제 사용에 따른 결과를 비교하였다. 조사된 변수들을 부호화하여 SPSS 11.5에 기록하였고, 연속형 변수의 비교를 위해 *t*-검정과 Mann-Whitney U 검정, 범주형 변수의 비교를 위해 카이 자승 검정과 피셔의 정확 검정을 이용하여 *p*-값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Table 1. Traditional snakebite severity grading scale

Severity Scale (0-IV)	Manifestations
0 - No envenomation	Local or systemic signs or symptom absent
I - Minimal	Local swelling, absence of systemic sign, normal laboratory findings
II - Moderate	Swelling extending past bite site (6-12 inch), ≥ 1 systemic sign or symptom, abnormal laboratory findings
III - Severe	Marked (>12 inch) swelling, tissue loss, multiple or severe systemic symptoms, immediate systemic signs, rapid progression of symptoms
IV - Very severe	Rapid development of local reaction, ecchymosis, necrosis, blebs, blisters, swelling severe enough to obstruct venous or arterial flow, swelling may involve ipsilateral trunk

결 과

1. 독사 교상의 특성

연구의 대상이 되었던 환자는 총 232명 이었으나 의무 기록이 미비하였던 29명, 연구 대상 병원에서 최종 치료를 받지 않았던 33명을 제외한 170명이 최종 대상이 되었다. 독사 교상에 대한 일반적 특성, 항사독제 사용량, 투여 시간, 재원 기간, 독성 증상은 Table 2, 3과 같다. 중증의 응고 장애로 2레에서 중환자실 치료가 필요했다.

2. 혈액학적 합병증이 발생한 환자들의 특성

혈액학적 합병증이 발생한 환자는 22명(14.7%)으로, 이중 혈소판 감소증이 발생하였던 환자는 11명(6.5%), PT/aPTT 지연이 발생했던 환자는 14명(8.2%), 혈소판 감

소증과 PT/aPTT 지연이 모두 발생한 환자는 3명(1.8%)이었다. 내원 당시부터 혈소판 감소증을 보였던 환자는 5명(2.9%), PT/aPTT 지연을 보였던 환자는 2명(1.2%)이었다. 내원 이후 혈소판 감소증이 발생하였던 환자들은 2.0±1.1일에 발생하였고, PT/aPTT 지연이 발생했던 환자들은 3.1±1.4일에 발생하였다. 혈소판 감소증의 지속 기간은 4.5±1.8일 이었고, PT/aPTT의 지연 기간은 5.1±1.8일이었다. 21명의 환자에서 항사독제가 투여되었고, 9명의 환자에서 수혈이 시행되었다. 항사독제가 투여된 환자들의 투여 시간은 교상 후 363.7±900.6분이었으며, 투여량은 14,863.6±21,563.4 단위(units)였다.

응고장애가 발생했던 환자들 중 항사독제를 6000 단위 미만 사용했던 7명 환자의 PT/aPTT 지연 기간은 5.9±1.3일, 6000 단위 이상 사용했던 7명 환자의 PT/aPTT 지연 기간은 4.3±1.9일 이었다. 또한 수혈을 시행받았던 9명 환자의 PT/aPTT 지연 기간은 5.1±2.1일, 수혈을 시행

Table 2. Characteristics of snakebite victims

	total patients (n=170)	A*-hospital (n=74)	B [†] -hospital (n=96)	p-value
Age (year)	45.44±18.38	45.49±20.90	45.41±16.30	0.99
Gender (%)				0.36
M	106 (62.4)	49 (66.2)	57 (59.4)	
F	64 (37.6)	25 (33.8)	39 (40.6)	
Period of Bites				0.23
Jan-Mar	0	0	0	
Apr-Jun	63 (37.1)	21 (28.4)	42 (43.8)	
Jul-Sep	88 (51.8)	44 (59.5)	44 (45.8)	
Oct-Dec	19 (11.2)	9 (12.2)	10 (10.4)	
Sites of Bites (%)				0.25
Upper limb	126 (74.1)	50 (67.6)	76 (79.2)	
Lower limb	42 (24.7)	22 (29.7)	20 (20.8)	
Other	2 (1.2)	2 (2.7)	0	
Severity at Admission				<0.00
0	2 (1.2)	2 (2.7)	0	
I	39 (22.9)	12 (16.2)	27 (28.1)	
II	75 (44.1)	15 (20.3)	60 (62.5)	
III	53 (31.2)	44 (59.5)	9 (9.4)	
IV	1 (0.6)	1 (1.4)	0	
Amount of Antivenin Administration (unit)	8,808.65±18,443.1	12,469.0±27,477.4	5,935.5±437.5	0.02
Time from Bite to Antivenin Administration (mins)	372.05±847.20	573.08±1159.76	217.08±433.02	0.01
Days of Hospitalization	6.21±4.07	7.62±3.66	5.13±4.05	<0.00

* A-Hospital: Ajou University Hospital

† B-Hospital: Kunkook University Choongju Hospital

받지 않았던 5명 환자의 PT/aPTT 지연 기간은 5.0 ± 1.2 일이었다.

3. 신경학적 합병증이 발생한 환자들의 특성

신경학적 합병증이 발생한 환자는 35명(20.6%)이었으며 이중 어지러움증이 발생하였던 환자는 16명(9.4%), 복시나 시야 혼탁이 발생하였던 환자는 19명(11.2%)이었다.

복시나 시야 혼탁이 발생하였던 환자들 중 항콜린에스테라아제가 투여되지 않은 환자 14명의 평균 증상 지속 기간은 6.9 ± 1.8 일 이었고, 항콜린에스테라아제가 투여된 환자 5명의 평균 증상 지속 기간은 3.4 ± 0.6 일이었으며 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.00$) (Table 4). 항콜린에스테라아제가 투여된 모든 환자에서 텐실론 검사가 시행되었으며, 3명의 환자에서 아트로핀이 투여되었다.

신경학적 합병증이 발생한 모든 환자들에게 항사독제가 투여되었으며, 항사독제 투여량은 $13,008.0 \pm 20,513.4$ 단위(units)였고, 항사독제가 투여된 시간은 교상 후 752.7 ± 1139.1 분이였다. 항콜린에스테라아제가 투여된 환자에서 항콜린에스테라아제의 투여량은 492.0 ± 196.3 mg, 아트로핀의 투여량은 0.8 ± 0.3 mg이었다.

고찰

국내에 서식하는 독사의 종류에는 살모사과(Viperidae)의 살모사(Agikistrodon brevicaudus), 쇠살모사(Agikistrodon ussuriensis), 까치살모사(Agikistrodon saxatilis)와 뱀과(Cloubridae)의 유헤목이(Rhabdophis tigrinus tigrinus)가 있다⁴⁾. 이전의 연구들을 통해 독사 교상 환자의 임상적 특성에 관해서는 많이 보고 되었지만, 사독에 대한 성분 분석 및 임상적 의의, 합병증의 발생 기전 및 치료에 관해서는 연구가 부족한 실정이다.

사독에 의한 전신 합병증의 하나인 혈액응고 장애는 사독이 혈액응고 기전에 미치는 영향에 따라 크게 6가지로 분류된다¹³⁾. 각 유형에는 항응고 사독소(procoagulant venom), 항응고 사독소(anticoagulant venom), 섬유소용해 사독소(fibrinolytic venom), 혈관내벽활성 사독소(vessel wall interactive venom), 혈소판활성 사독소(platelet activity venom), 혈장단백질활성 사독소(plasma protein activator venom)가 있으며, 독사의 종류에 따라 작용 기전도 다른 것으로 알려져 있다¹³⁾. 독사 교상에 의한 혈액응고 장애의 발생율은 외국의 경우 36~50%

Table 3. Toxic symptoms and signs after snakebites

Toxic symptoms and signs	total patients (n=170)	A*-hospital (n=74)	B [†] -hospital (n=96)	P-value
Local				
Pain	169 (99.4)	73 (98.6)	96 (100)	1.00
Blister	18 (10.6)	17 (23.0)	1 (1.0)	<0.00
Edema	164 (96.5)	68 (91.9)	96 (100)	0.04
Systemic				
Nausea	7 (4.1)	5 (6.8)	2 (2.1)	0.24
Blurred vision / Diplopia	19 (11.2)	12 (16.2)	7 (7.3)	0.09
Dizziness	16 (9.4)	11 (14.9)	5 (5.2)	0.04
Headache	5 (2.9)	3 (4.1)	2 (2.1)	0.65
Dyspnea	4 (2.4)	3 (4.1)	1 (1.0)	0.31
Hypotension	3 (1.8)	2 (2.7)	1 (1.0)	0.58
Dysrhythmia	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0)	0.46
Coagulopathy	25 (14.7)	17 (23.0)	8 (8.3)	0.01
Rhomyolysis	53 (31.2)	46 (62.2)	7 (7.3)	<0.00

* A-Hospital: Ajou University Hospital, [†]B-Hospital: Kunkook University Choongju Hospital

Table 4. Comparison of duration of neurologic complications for anti-cholinesterase administration

	Use of anti-cholinesterase (n=5)	Non-use of anti-cholinesterase (n=14)	p-value
Blurred vision / Diplopia	3.4 ± 0.6	6.9 ± 1.8	0.00

로 알려져 있으며, 국내의 경우 2.1~82.4%로 다양하다^{4,7,14,15}. 본 연구에서 혈액응고 장애의 발생율은 12.9%로 이전의 혈액응고 장애를 보고하였던 다른 국내 연구들과 차이를 나타냈다. 이전의 연구들을 살펴보면 혈액응고 장애의 발생율을 높게 보고했던 연구들은 강원 지역과 전남 지역에서 시행된 연구였으며, 경북 지역과 충남 지역에서 시행된 연구들의 경우 본 연구의 결과보다 낮은 발생 빈도를 나타냈다^{1,3,4,14,15}. 본 연구가 시행된 병원은 경기 지역과 충북 지역에 위치한 병원들로 두 병원간에도 23%와 8.3%로 혈액학적 합병증의 발생율에 차이를 나타냈다. 국내에서 서식하는 살모사의 속이 한 개이고 독사의 개체가 2개인 점과 지역적인 차이를 고려할 때, 국내의 보고 결과들이 차이를 나타내는 것은 지역에 따른 서식 독사종이나 독성의 차이로 생각되며 향후 이러한 차이를 확인하기 위한 전국적인 다기관 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 혈액응고 장애는 크게 혈소판 감소증과 PT/aPTT 지연 두 가지 형태로 발생하였으며, 내원 당시부터 증상 및 징후를 보인 환자와 그렇지 않은 환자들로 나누어 볼 수 있었다. 내원 이후 혈소판 감소증이 발생한 환자들은 내원 후 2.0 ± 1.1 일에 발생하였고, PT/aPTT 지연이 발생했던 환자들은 내원 후 3.1 ± 1.4 일에 발생하였다. 이러한 결과를 고려할 때 독사 교상으로 내원한 환자에서 내원 당시 혈액응고 이상 소견이 나타나지 않는다는 하더라도 향후 혈액응고 장애에 대한 경과 관찰이 반드시 필요하리라 생각된다.

독사 교상에 의한 혈액응고 장애에 대한 주 치료법은 항사독제의 투여이며, 혈액응고 장애가 발생하는 경우 가능한 한 빨리 항사독제를 투여하여 사독을 제거하고 혈액응고 장애를 악화시키지 않는 다른 치료를 하지 않는 것이 중요한 것으로 알려져 있다⁷.

본 연구에서 혈액응고 장애가 발생했던 환자들 중 21명(95.5%)에서 항사독제가 투여되었으며, PT/aPTT 지연이 발생하였던 환자들에서 항사독제 투여량에 따른 혈액응고 장애 기간은 항사독제를 6000 단위 초과 투여한 환자들(4.3 ± 2.0 일)에서 6000 단위 이하로 투여한 환자들(5.9 ± 1.3)보다 장애 지속 기간이 더욱 짧았다. 그러나 결과에 영향을 끼칠 수 있는 수혈 여부, 항사독제의 투여 시기 등이 일정하지 못했기 때문에 이를 명확히 하기 위해 추가 연구가 필요하리라 생각된다. 혈액학적 이상이 발생하였던 환자들의 치료에 있어서 수혈 또한 중요한 치료 방법으로 제시되고 있지만 이에 관한 다른 견해들이 있다. White⁷⁾는 다른 원인에 의해 발생하는 혈액응고 장애의 경우 신선동결혈장(fresh frozen plasma, FFP)이나 혈소판 제제 등과 같은 혈액 제제를 투여하여 응고 인자를 보충하

는 것이 치료가 되지만 독사 교상 환자의 경우 보충한 응고 인자가 항응고제(procoagulants)로 작용하여 오히려 혈액응고 장애를 악화시킬 수 있으므로 주의하여야 한다고 하였으며, Burges와 Dart⁸⁾는 혈액응고 장애가 심하여 명백한 출혈의 증거가 있는 경우에 한해 혈액 제제를 사용해야 한다고 하였다. 본 연구 결과를 살펴보면 PT/aPTT 장애가 발생했던 환자들에서 수혈을 시행받았던 환자들과 시행받지 않았던 환자들간에 장애 지속 기간에 차이를 나타내지는 않았지만, 이들 환자 모두에서 fibrinogen, FDP(fibrinogen degradation product)/D-dimer, antithrombin-III 와 같은 정확한 혈액학적 소견을 나타낼 수 있는 검사 표지자들을 확인하지 못했기 때문에 객관적으로 두 군을 비교하기는 어렵다고 생각된다.

그러나, 모든 환자에서 생명에 위협을 줄 만한 대량 출혈이 있었던 환자는 없었고, 독사에 의한 혈액 응고 장애가 일반적인 파종성 혈액내 응고 장애나 주요한 출혈 경향을 띠지 않는 것을 고려할 때 수혈 여부에 대한 결정에 있어 분명한 적응증이 필요할 것으로 생각된다. 향후 독사 교상 환자에 있어 수혈의 적응증 및 수혈 여부에 따른 치료 효과를 평가하기 위한 추가 연구가 필요하리라 사료된다.

사독에 의한 전신 합병증 중 또 다른 하나인 신경학적 합병증에 관한 국내의 보고는 많지 않으며, 지금까지 보고된 연구 결과들은 임상적 특성의 일부나 증례 형식으로 보고되어 정확한 발생률을 확인하기 어렵다. 살모사 교상에 의한 신경학적 합병증의 경우 근육 마비, 어지러움증의 형태로 발생하지만 국내 살모사에서는 외안근 마비와 어지러움증만이 보고되었다^{9,11}). 그러나, 국내 살모사와 비슷한 특성을 보이는 일본 살모사의 교상에 의해 종종 근무력증이 발생하였다는 보고도 있다¹⁰.

사독 중 신경학적 독소는 일종의 phospholipase A2 효소로 알려져 있으며, 사독에 의해 신경학적 합병증이 발생하는 기전은 사독이 시냅스전(pre-synaptic)과 시냅스후(post-synaptic)의 아세틸콜린 수용체에 영향을 주어 근육 마비를 발생시키는 것으로 생각되고 있다. 시냅스전과 시냅스후에 모두 영향을 미치지만 살모사종의 경우 시냅스전에 작용하거나 시냅스전과 시냅스후에 모두 작용하여 근육 마비를 발생시킨다^{17,18}.

사독에 의한 근육마비의 초기 징후는 경미한 안검하수나 안와 근육의 마비이고, 이후 턱, 구개, 혀, 인두 근육의 순으로 진행하지만¹⁹, 살모사종에 의한 교상처럼 외안근 마비나 외안근 마비와 동반된 부분적인 안검하수만 발생하는 경우도 있다^{9,11}). 안구 근육에 독성 증상이 먼저 발생하는 이유는 일반 횡문근과는 다른 안구 근육의 구성 특성 때문으로 알려져 있다. 외안근에는 Fibrillstruecktur와

Felderstruecktur 2개의 근육세포가 포함되어 있으며, 이들 근육세포는 일반 횡문근(1:50~100)과 달리 신경 섬유 내 근육 세포의 상대비가 높아 이러한 해부학적 구조로 인해 적은 신경독소에 의해서도 외안근 마비나 안검하수증이 발생하며, 특히 Felderstruecktur의 경우 1:4로 더욱 높다²⁰⁾.

국내 살모사 교상에 의한 신경학적 합병증에 관한 Moore²¹⁾의 연구 결과를 살펴보면 1974년부터 1975년까지 50명의 환자들 중 23명(46%)에서 전신 합병증이 발생하였고, 이들 중 19명(82.7%)에서 신경학적 합병증인 복시나 시야 혼탁이 발생하였으며 10명(43.5%)에서 혈액학적 합병증이 발생하였다고 보고하였다. Moore²¹⁾의 연구에 따르면 전신 합병증이 발생하는 경우 신경학적 합병증인 복시나 시야 혼탁의 발생률이 높은 것으로 보이지만, 최근에 보고된 연구 결과들이나 저자들의 경험을 고려하면 신경학적 합병증의 발생 빈도는 높지 않다. 본 연구의 결과 또한 외안근 마비나 복시가 발생했던 경우는 19례(11.2%)로 Moore의 연구의 19례(38%)와 비교할 때 낮은 발생 빈도를 나타냈다. 지금까지 신경학적 합병증에 대한 주된 치료 방법은 항사독제의 투여로 알려져 있다²²⁾. 그러나 사독이 시냅스후 신경 말단에 영향을 주는 경우 항사독제에 빠르게 반응하지²³⁾, 시냅스전 신경 말단에서 작용하여 아세틸콜린이 방출되는 것을 방해하는 경우에는 항사독제에 반응하지 않는다²⁴⁾.

신경학적 합병증에 대한 치료로 항사독제 이외에 항콜린에스테라아제 투여를 고려할 수 있으며, 사독에 의한 신경학적 독성이 아세틸콜린의 방출 차단에 기인하기 때문에 아세틸콜린 작용의 조절은 신경학적 합병증의 치료에 도움이 될 수 있는 것으로 알려져 있다^{10,11)}. 항콜린에스테라아제는 신경접합부에서 아세틸콜린의 가수 분해를 막아 아세틸콜린의 작용을 지속시킨다. Lee¹⁰⁾ 등과 Min¹¹⁾의 보고에 따르면 독사 교상 이후 안구 마비가 발생하였던 환자들에서 항콜린에스테라아제를 투여한 경우 회복 기간이 3~4일로 감소했다고 하며, 항사독제와 함께 항콜린에스테라아제를 사용하여 치료 기간을 단축시켰다는 보고도 있다. 그러나 다른 보고에 따르면 살모사종의 독소처럼 사독이 시냅스전 신경 말단에 작용하는 경우 이론적으로 항콜린에스테라아제의 효과가 없다고 보고 되기도 하였다²⁵⁾. 본 연구를 살펴보면 복시나 시야 혼탁의 신경학적 합병증이 발생하였던 19례의 모든 환자에서 항사독제가 투여되었으며, 5명의 환자에서 항콜린에스테라아제가 투여되었다. 신경학적 합병증이 발생하였던 환자들 모두에서 항사독제가 투여되었기 때문에 항사독제의 유용성을 확인할 수는 없었다. 그러나 항콜린에스테라아제가 투여된 환자

들에서 항사독제의 양과 증상 지속 기간에는 차이가 없었으나, 항콜린에스테라아제의 사용 여부에 따라 증상 지속 기간에는 3.4 ± 0.6 일과 6.9 ± 1.8 일로 차이를 보였고 이러한 차이는 통계학적으로도 유의하였다($p = 0.001$).

이러한 결과를 고려할 때 국내 독사 교상 후에 외안근 마비나 복시가 발생한 환자에서 항콜린에스테라아제를 사용하는 경우 증상 지속 기간을 단축하는 데에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 항콜린에스테라아제를 투여하는 경우 투여전에 반드시 텐실론 검사를 시행하여야 하며, 아트로핀을 투여할 수 있다^{10,11)}.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 혈액학적 합병증과 신경학적 합병증의 발생 빈도가 높지 않았기 때문에 독사 교상 환자에서 수혈의 치료 효과, 항사독제 사용 여부와 혈액 제제 투여와의 관계, 신경학적 증상에서 항사독제 사용 여부에 따른 환자 경과와의 관련성 등을 알아보는데 제한점이 되었다.

둘째, 후향적 연구이기 때문에 항사독제를 사용하는 과정에서도 일정한 적응증에 따라 사용 여부와 용량을 결정되지 못한 점 또한 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 또한 혈액학적 합병증 유무를 확인함에 있어 모든 환자에게 fibrinogen, FDP (fibrinogen degradation product)/D-dimer, antithrombin-III 와 같은 혈액학적 검사 결과를 얻지 못했으며, 또한 혈액학적 합병증이 있는 경우에도 임상적으로 출혈 소견을 보이지 않는 경우 이를 인지하지 못하였을 가능성이 있다. 마지막으로, 혈액학적 합병증과 신경학적 합병증에 관한 명확한 기준이 없기 때문에 저자들이 사용한 기준이 혈액학적 합병증이나 신경학적 합병증의 결과에 대한 치우침(bias)이 될 가능성이 있다는 점이다.

향후 국내의 지역에 따른 독사 교상의 차이와 전신 합병증 발생에 있어 항사독제 투여량, 수혈, 항콜린에스테라아제 투여의 효과를 평가하기 위한 전국적인 다기관 전향적 연구가 반드시 필요하리라 생각된다.

결론

독사 교상에 의한 혈액학적 합병증과 신경학적 합병증의 발생률은 이전의 국내 다른 지역에서 시행된 연구들의 결과와 차이를 보였다. 혈액학적 합병증의 경우 초기 소견이 정상일 수 있으므로 교상 후 1~4일 동안 추적 경과 관찰이 필요하며, 신경학적 합병증의 경우 항콜린에스테라아제의 사용에 의해 신경학적 합병증 지속 기간이 단축될 수 있을 것으로 생각된다. 향후 국내 독사 교상에 의한 혈액학적 합병증과 신경학적 합병증의 특성을 명확히 하고,

이들과 관련된 치료 인자 분석 및 치료 인자의 효과를 알아보기 위한 전국적인 다기관 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Kim ES, Choi J. Clinical review of venomous snake bite. *J Korean Surg Soc* 2000;59:433-40.
2. Dart RC, Daly FFS. Reptile bites. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. *Emergency medicine: A comprehensive study guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill: 2004; p1200-5.
3. Han SK, Kim IS, Ryu S, Lee JW, Kim SW, Yoo IS, et al. The effectiveness of antivenin in treating snake bites resulting in minimal clinical symptoms. *J Korean Soc Emerg Med* 2006;17:509-11.
4. Lee BJ, Hong SI, Kim HS. Hematological features of coagulopathy and the efficacy of antivenin therapy for a Korean snakebite. *J Korean Surg Soc* 2007;72:18-26.
5. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Low dose of snake antivenom is as effective as high dose in patients with severe neurotoxic snake envenoming. *Emerg Med J* 2005;22:397-9.
6. Isbister GK, Williams V, Brown SG, White J, Currie BJ. Clinically applicable laboratory end-points for treating snakebite coagulopathy. *Pathology* 2006;38:568-72.
7. White J. Snake venoms and coagulopathy. *Toxicon* 2005;45:951-67.
8. Burgess JL, Dart RC. Snake venom coagulopathy: use and abuse of blood products in the treatment of pit viper envenomation. *Ann Emerg Med* 1991;20:795-801.
9. Cho IO, Chang SD, Lee SY. Paralytic exotropia from pit viper snake bite. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:1939-44.
10. Lee SW, Jung IC, Yoon YH, Hong SH, Han KS, Choi SH, et al. Anticholinesterase therapy for patients with ophthalmoplegia following snake bite: report of two cases. *J Korean Med Sci* 2004;19:631-3.
11. Min JH, Do HS, Hong SW, Han SK, Kim IS, Ryu S, et al. A case with ophthalmoplegia following snake bite. *J Korean Soc Emerg Med* 2006;17:509-11.
12. Dart RC, Hurlbut KM, Gricia R, Boren J. Validation of a severity score for the assessment of crotalid snakebite. *Ann Emerg Med* 1996;27:321-26.
13. Markland FS. Snake venoms and the haemorrhagic system. *Toxicon* 1998;36:1749-800.
14. Kim JS, Yang JW, Kim MS, Han ST, Kim BR, Shin MS, et al. Coagulopathy in patients who experience snakebite. *Korean J Intern Med* 2008;23:94-9.
15. Cho NS, Park J. A clinical analysis of snake bite injury. *J Korean Emerg Soc* 1996;7:405-14.
16. Furuya H. A case of mamushi envenomation resembling myasthenic syndrome with a waxing phenomenon. *Rinsho Shinkeigaku* 1985;25:1265-8.
17. Tang L, Zhou YC, Lin ZJ. Crystal structure of agkistrotoxin, a phospholipase A2-type presynaptic neurotoxin from agkistrodon halys pallas. *J Mol Biol* 1998;282:1-11.
18. Wu Y, Shi YL. Beta-agkistrotoxin inhibits fast and Ca²⁺-activated K⁺ currents recorded from mouse motor nerve terminals. *Toxicon* 2000;38:177-85.
19. Ari AB. Patient with purely extraocular manifestations from a pit viper snakebite (*Agkistrodon halys brevicaudus*). *Mil Med* 2001;166:667-9.
20. Campolattaro BN, Wang FM. Anatomy and physiology of the extraocular muscles and surrounding tissues. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. Philadelphia (PA): Mosby; 1999.p.6
21. Moore TC. Snakebite from the Korean pit viper. *Mil Med* 1977;142:546-9.
22. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. *Ellenhorn's medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning*. 2nd ed. Baltimore(Maryland): Williams & Wilkins;1997;1739-64.
23. Hodegson WC, Eriksson CO, Alewood PF, Fry BG. Comparison of the in vitro neuromuscular activity of venom from three Australian snakes (*Hoplocephalus stephensi*, *Austelaps Superbus* and *Notechis scutatus*): Efficacy of tiger snake antivenom. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:127-32.
24. Cull-Candy SG, Fohlman J, Gustavsson D, Lullmann-Rauch R, Thesleff S. The effects of taipoxin and notexin on the function and fine structure of the murine neuromuscular junction. *Toxicon* 1998;36:75-92.
25. Ferdinands M, Senevirantne J, O' Brein T, White O. Ophthalmoplegia in tiger snake envenomation. *J Clin Neurosci* 2006;13:385-8.