

원 저

## 유기인계 농약 중독 환자에서 고용량 Pralidoxime이 치료 결과에 미치는 효과

이화여자대학교 의학전문대학원 응급의학교실, 을지대학교 의과대학 응급의학교실<sup>1</sup>

이경민 · 최윤희 · 전영진 · 이덕희<sup>1</sup>

### Clinical Outcome for High-dose Pralidoxime in Treating Organophosphate Intoxication

Kyung Min Lee, M.D., Yoon Hee Choi, M.D., Young Jin Cheon, M.D., Duk Hee Lee, M.D.<sup>1</sup>

*Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University,*

*Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Eulji University<sup>1</sup>*

**Purpose:** The optimal dose of oximes for use in the treatment of organophosphorus pesticide poisoning has not been conclusively established. In this retrospective study, we assessed the effectiveness of the use of high-dose pralidoxime infusion in treating organophosphorus pesticide poisoning.

**Methods:** From January 1998 to December 2009, 71 patients visited the hospital Emergency Department (ED) as a result of organophosphate pesticide intoxication. All of these patients received an initial bolus of 2 g of pralidoxime as the first step of treatment. Patients who then received continuous infusion of pralidoxime at a dose of 500 mg/hr were entered into study group 1 (low dose), and those treated by continuous infusion of pralidoxime at a dose of 1000 mg/hr were entered into study group 2 (high-dose). Plasma cholinesterase activities for each patient were evaluated at ED arrival and re-evaluated 24 hours after pralidoxime infusion. The effectiveness of the two treatment modalities was gauged by comparing the required duration of mechanical ventilation, time spent in the intensive care unit (ICU) and total time spent in the hospital.

**Results:** The mean duration of mechanical ventilation was  $9.98 \pm 6.47$  days for group 1 and  $4.39 \pm 6.44$  days for group 2. The respective mean duration of time spent in ICU and the total number of days in the hospital were  $16.38 \pm 18.84$  days and  $21.87 \pm 20.16$  days for group 1, and  $7.83 \pm 9.99$  days and  $11.71 \pm 13.53$  days for group 2. High-dose pralidoxime treatment was associated with shorter required durations for mechanical ventilation, ICU and hospital stay. In addition, plasma cholinesterase reactivation rates were higher for those patients receiving high-dose pralidoxime treatment.

**Conclusion:** The results suggest that high-dose pralidoxime treatment has greater efficacy for patients suffering from organophosphorus pesticide poisoning.

**Key Words:** Pralidoxime, Phosphoric acid esters, Poisoning

## 서 론

유기인계 농약은 우리나라 농업 환경에서 광범위하게 사용될 뿐만 아니라 취급이나 접근성도 쉬워 자살 또는 비의도적 중독에 많이 이용 되고 있다. 유기인계 중독에 의한 사망률은 전세계적으로 10~86%까지 다양하게 보고되

투고일: 2011년 10월 10일      게재승인일: 2011년 10월 27일

책임저자: 최 윤희

서울특별시 양천구 목동 911-1

이화여자대학교 의학전문대학원 응급의학교실

Tel: 02) 2650-5860, Fax: 02) 2650-5060

E-mail: unii@ewha.ac.kr

고 있지만, 아트로핀과 pralidoxime을 이용한 약물치료, 호흡 부전 시 기계환기의 집중적인 중환자 치료 등으로 인해 사망률은 10~20% 줄고 있다<sup>1)</sup>. Pralidoxime은 인산화된 cholinesterase에서 인산염을 제거후 활성화 시키는 데, 유기인계 농약과 혈장 cholinesterase 간의 영구적인 결합으로 진행되는 초기 24~48시간 이내에 pralidoxime을 사용해야만 적절한 효과를 볼 수 있다. Pralidoxime의 사용량에 대해서는 여러 가지 연구 결과가 보고 되고 있으나, 초기에 1~2 g을 부하한 후 500 mg/hr로 24~28시간 까지 유지 하는 것이 가장 많이 권장되고 있고, 유지용량을 500~1000 mg/hr의 고용량으로 사용 하여도 특별한 부작용이 없다고 보고 하고 있다<sup>2,3)</sup>.

Pralidoxime을 고용량으로 사용한 경우에서 환자 치료 후 임상결과 보고는 현재 많이 이루어 지고 있지 않아 이에 저자들은 최소 혈중 농도를 유지 할 수 있는 일반적인 권장량인 500 mg/hr (12 g/day)을 지속적으로 투여한 군과 최대 권장량인 1000 mg/hr(24 g/day)을 투여한 군으로 나

누어 투여 용량에 따른 임상결과를 비교하고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 연구방법 및 대상

후향적 연구로 1998년 1월부터 2009년 12월까지 1개 지역응급의료센터에 내원한 유기인계 농약 음독환자를 169명 중 인공 호흡기 치료를 받지 않은 환자, 치료 도중 전원을 간 환자, 응급의료센터에서 치료 후 귀가한 환자, 과거력상 인공호흡기 치료 기간에 영향을 줄 수 있는 폐질환을 가진 환자를 98명을 제외한 71명을 대상으로 하였다. 환자들은 각기 다른 용량의 pralidoxime을 투여 받은 두 군으로 분류하였고, (1998년 1월부터 2005년 12월까지 500 mg/hr (12 g/day)을 투여 받은 환자군을 Group 1, 2006년 1월부터 2009년 12월까지 1000 mg/hr (24 g/day)을 투여 받은 환자군을 Group 2로 분류) 이에 따

**Table 1.** Characteristics of low dose pralidoxime use (12 g) and high dose pralidoxime use (24 g) in organophosphate poisoned patients

Characteristic	Pralidoxime 12 g/day (n=31)	Pralidoxime 24 g/day (n=40)	p-value
Age (years), mean $\pm$ SD	55.26 $\pm$ 13.26	49.95 $\pm$ 15.55	0.14
Male/Female, n	(19/21)	(26/14)	0.81
Time interval from poisoning to hospital (minutes), mean $\pm$ SD	165.03 $\pm$ 121.60	153.16 $\pm$ 168.22	0.17
Amount (ml), mean $\pm$ SD	117.41 $\pm$ 111.35	123.25 $\pm$ 120.70	0.84
Lipid solubility of organophosphate <sup>a</sup>	3.29 $\pm$ 1.58	2.75 $\pm$ 1.53	0.16
SBP (mmHg), mean $\pm$ SD	142.00 $\pm$ 27.88	136.65 $\pm$ 49.89	0.59
Laboratory result			
WBC (/ul), mean $\pm$ SD	13735.48 $\pm$ 8253.18	14812.00 $\pm$ 8682.91	0.59
Sugar (mg/dl), mean $\pm$ SD	168.48 $\pm$ 64.14	194.08 $\pm$ 89.54	0.18
Amylase (IU/L), mean $\pm$ SD	143.17 $\pm$ 186.73	203.32 $\pm$ 218.69	0.23
Initial SChE activity (mU/mL), mean $\pm$ SD	1236.53 $\pm$ 1311.73	1342.40 $\pm$ 1523.34	0.75
QTc (msec), mean $\pm$ SD	447.13 $\pm$ 33.57	453.18 $\pm$ 27.85	0.43
GCS, mean $\pm$ SD	12.23 $\pm$ 4.39	11.64 $\pm$ 4.2	0.36

NOTE.

<sup>a</sup>Derived from log P = octanol/water coefficient

Statistical significance was defined as p value < 0.05

SBP: systolic blood pressure

SChE: serum cholinesterase

GCS: Glasgow Coma Scale

QTc: corrected QT interval

WBC: white blood cell

SD: standard deviation

른 치료 결과를 비교하기 위해 pralidoxime 투여 24시간 이후 혈장 cholinesterase 활성도, 인공 호흡기 치료기간 및 중환자실 재실기간, pralidoxime 사용한 기간, 총 재원 기간, APACHE II, 사망률을 측정, 비교하였다.

음독 환자들의 치료는 위세척 이후 활성탄을 투여하였고, 아트로핀을 투여 하였으며, pralidoxime은 초기 2 g 을 부하한 이후 각각의 용량으로 연속주입 하였다.

두 군간의 일반적인 특성(성별, 나이, 과거력), 음독량, 내원까지 걸린 시간, 유기인계 농약의 지질 친화도, Glasgow Coma Scale (GCS), 내원 시 생체 징후, 혈액검사 결과, 내원 초기 혈장 cholinesterase 활성도, 심전도 결과(QTc 간격)을 비교하였다.

통계 패키지로는 SPSS 12.0 버전을 사용하였으며 질적 변수의 비교는 Chi-square test를 사용하였고 연속 변수의 비교는 Student t-test를 사용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 일반적인 특성

대상 환자 71명 중에서 group 1이 31명, Group2 가 40명이었다. 두 군의 평균 연령은 Group 1이 55.26±13.26세, Group2 가 49.95±15.55세 이었으며, 음독 이후 내원 시까지 걸린 시간과 음독량은 Group 1이 165.03±121.60분, 117.41±111.35 ml, Group 2가 253.03±368.22분, 123.25±120.70 ml 이었다. 초기 혈장 cholinesterase 활

성도, 심전도 결과(QTc 간격)은 Group 1이 1236.53±1311.73 mU, 447.13±33.57 msec, Group 2가 1342.40±1523.34 mU, 453.18±27.85 msec 으로 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

### 2. 치료 결과의 비교

인공 호흡기 치료 기간은 Group 1에서 9.98±6.47일, Group 2 에서 4.39±6.44일로 Group 2에서 유의 하게 짧았으며, 중환자실 및 총 재원 기간에서는 group 1에서 16.38±18.84일, 21.87±20.16일 Group 2에서 7.83±9.99일, 11.71±13.53일로 이 역시 고용량을 사용한 Group 2에서 유의하게 짧았다. 그 외 pralidoxime을 사용한 일수는 통계학적으로 유의하지는 않았지만 고용량을 사용한 Group 2에서 조금 짧은 경향을 보였다(Table 2).

내원시 초기 혈장 cholinesterase 활성도의 평균값은 Group 1에서 1236.53±1311.73 mU/mL 이었고, Group 2는 1342.40±1523.34 mU/mL 이었으며 pralidoxime 투여후 24시간 이후 혈장 cholinesterase 활성도의 평균값은 Group 1에서 3643.11±1298.54 mU/mL 이었고, Group 2는 4732.51±1353.18 mU/mL로 Group 2에서 빠른 회복 정도를 보였다(Fig. 1).

## 고 찰

유기인계농약은 널리 사용되는 살충제로 농촌에서 주로 사용되나 최근에는 도심에서도 해충 구제의 목적으로 사

**Table 2.** Clinical outcomes of low dose pralidoxime use (12 g/day) and high dose paralidoxime use (24 g/day) in organophosphate poisoned patients

	Pralidoxime 12 g/day (n=31)	Pralidoxime 24 g/day (n=40)	p-value
PAM duration (days), mean ±SD	8.66±6.73	6.23±3.73	0.08
Mechanical ventilation duration (days), mean ±SD	9.98±6.47	4.39±6.44	0.05
ICU duration (days), mean ±SD	16.38±18.84	7.83±9.99	0.03
Total admission duration (days), mean ±SD	21.87±20.16	11.71±13.53	0.03
APACHEII score, mean ±SD	16.19±8.23	15.57±9.1	0.77
Mortality, n (survival/deceased)	7/33	7/24	0.56

NOTE.

ICU: intensive care unit

PAM: pralidoxime

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

용되고 있다. 유기인계 농약은 보호 장비를 갖추지 않고 살포 할 때 피부 접촉에 의한 피부염과 호흡기계로 침범하여 현훈, 오심 구토 등을 주로 호소하는 미약한 증상을 나타내기도 하지만, 사고나 자살을 목적으로 과량을 음독하였을 경우 심각한 중독 증상을 나타낼 수 있다.

유기인계 농약의 중독 증상의 주요기전으로는 신경근육계, 중추신경계, 부교감 신경 말단 등에서 cholinesterase의 작용을 억제하여 시냅스에서 아세틸콜린을 축적시켜 중독증상을 나타낸다. 과다하게 축적된 아세틸콜린은 중추신경, 자율신경절, 부교감신경말단과 교감 신경절에서 콜린성 자극을 마비시킨다. 유기인계 농약의 중독시 나타나는 중독 증상으로는 뮤스카린 증상, 니코틴 증상, 중추신경계 증상으로 분류할 수 있다. 뮤스카린 증상은 기관지, 땀샘, 심장, 소화기등에서 나타나는 증상으로 SLUDGE: salivation(타액분비), lacrimation(유루), urination(배뇨), diarrhea(설사), gastrointestinal distress(소화기계 곤란), emesis(구토)로 알려져 있다. 니코틴 증상으로는 근육의 섬유속성 연축, 경련, 쇠약감과 횡격막의 부전등으로 점차적인 마비와 무반사, 호흡부전이 일어난다. 중추신경계 증상으로는 정서 불안, 불명확한 언어, 발작, 운동실조, 인격붕괴, 사망 등이 올 수 있다<sup>46</sup>.

유기인계 농약에 의해서 cholinesterase가 억제되는 독물 역동학에 대해서 살펴보면, 정상적으로 acetylcholine이 cholinesterase와 결합 했다가 가수분해 되어 떨어지면서 cholinesterase가 활성화 되는데, 유기인계 농약은 cholinesterase와 acetylcholine의 결합 부위인 serine 잔기를 인산화 시켜 더욱 안정화된 상태의 중간물질을 만들어 가수분해를 방해해 효소 재생률을 저하 시킨다. 일부 인산화된 cholinesterase는 24~28시간이 경과되면 활성화되기 전에 염기 군을 잃어 버리고 영구 인산화가 되어

oxime과 같은 해독제나 자발적인 가수분해에 의해 재생될 수 없는 상황이 되게 되는 데 이것을 숙성(aging)이라 하며, 이러한 과정이 완료 되기 전에 pralidoxime을 투여하여야 적절한 치료 효과를 볼 수 있다<sup>7,8)</sup>.

유기인계 농약 중독 환자에서 pralidoxime의 효과는 투여된 용량이나 주입방법에 따라 다를 것으로 생각되나 아직 확실히 밝혀지지는 않았다.

체내 혈중 농도에 따른 보고를 보면 Sundwall<sup>9)</sup>은 고양이, Crook<sup>10)</sup>등은 개를 통한 동물실험을 바탕으로 혈중 농도가 최소 4 mg/L는 되어야 효과가 있는 것으로 보고하고 있고, Thompson<sup>11)</sup> 등은 pralidoxime의 체내 대사가 빨라 500 mg/hr의 연속 주입을 통해 최소 유효농도인 4 mg/L를 유지 할 수 있다고 하여 최소한 500 mg/hr를 유지 용량으로 사용해야 한다고 하였다.

최근 연구에서 Zheng<sup>12)</sup> 등은 유기인계 농약 중독 후 급성 호흡근 마비가 온 76명의 환자에서 고용량(12 g) 투여군과 저용량(6 g) 투여군의 회복율과 사망률을 비교 하였을 때 고용량 투여군에서는 회복율이 73.3%, 사망률이 26.7%로 나타났고 저용량 투여군에서는 회복률이 21.7%, 사망률이 78.3%로 나타나 고용량군에서 더욱 효과적인 치료 결과를 얻을 수 있다고 보고 하였다. Singh<sup>13)</sup> 등은 유기인계 농약 중독 환자 치료의 사망률을 비교하여, 500 mg/hr의 고용량으로 연속으로 투여하는 경우에서 더 낮은 사망률을 보여 고용량의 pralidoxime 투여가 효과적이라고 보고 하였다. 반면, Johnson<sup>14)</sup> 등은 pralidoxime 1 g/day 투여군과 12 g/day 투여군을 비교하여 고용량군에서 인공 호흡기 치료 기간이 더 길어지고, 중간 증후군(intermediate syndrome)의 발생이 더 많았다고 보고하였고, Sungur<sup>15)</sup> 등은 pralidoxime과 아트로핀을 같이 투여한 군과 아트로핀만 투여한 군 사이에서 특별한 치료 결

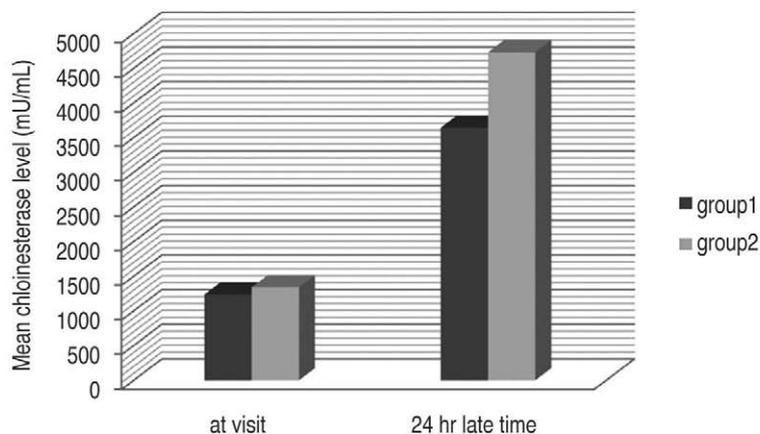


Fig. 1. Comparison of group 1 with group 2 for the change of mean cholinesterase level.

과의 차이를 볼 수 없었다고 보고하였다.

Pralidoxime의 투여로 인한 부작용은 현훈, 시야 장애, 안구조절장애, 두통, 오심 등의 경미한 증상에서 빈맥, 근 경축, 과호흡, 근 쇠약 등을 보일 수 있는데, 이는 아트로핀의 사용이나 유기인계화합물 중독으로 인한 증상과 유사하여 감별하기가 어려우며, 이미 알려진 부작용들은 일시적이거나 경미하여 인공호흡기 치료를 받는 환자에게는 경과에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 사료되며, 본 연구에서도 고용량 투여시 발생하는 중증 부작용은 관찰되지 않았다.

본 연구에서는 응급시 내원 당시의 음독 농약의 독성 정도와 음독량에 따라 환자에게 미치는 중증도를 비교하기 위하여, APACHE II score와 혈장 cholinesterase 활성도, GCS를 비교하였으며, 두군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. pralidoxime 투여후 24시간 이후 혈장 cholinesterase 활성도의 평균값에서는 고용량의 pralidoxime 을 사용한 군에서 빠른 회복을 보였으며, 인공호흡기 치료 및, 중환자실 재실 기간, 총 재원기간에서도 고용량의 pralidoxime을 사용한 경우가 통계학적으로 유의하게 짧았다.

본 연구 결과 고용량의 pralidoxime의 투여가 유기인계농약 음독환자의 치료에 보다 효과적인 것으로 사료되나, 몇 가지 제한점을 가진다. 후향적 연구로 대상 환자 모두에게 pralidoxime 사용 이후 투여가 종료 되기까지의 지속적인 혈장 cholinesterase 활성도를 측정하지 못하였고, 투여 24시간 이후의 혈장 cholinesterase 활성도만으로 치료 결과를 분석해야 하는 제한점과 인공 호흡기 치료 기간 동안 사용된 benzodiazepine 계열의 안정제가 각각의 환자에게 미치는 영향에 대해 고려하지 못한 제한점이 있다. PAM의 치료에서 중증의 부작용은 관찰되지 않았지만 의무기록을 기초로한 후향적 결과 분석이라 기록되지 않은 경증의 부작용은 없다고 판단 하기에는 어려움이 있다. 또한 두 군이 같은 시점이 아닌 시간 시간 차이가 있는 결과로 그 사이 발생 될수 있는 의료기술의 차이 및 병원 치료의 발달에 의한 차이가 있을 것으로 사료됩니다. 향후 이를 보완한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

**참고문헌**

1. Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. *Int J Epidemiol* 2003;32:902-9.
2. Mars JA, Hockberger RS, Walls RM. Rosen's Emergency

Medicine. Concept and clinical practice. 6th ed. St Louis: Mosby;2006.p.2457-61.

3. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency Medicine. A comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill;2011. P.1297-1300.
4. Goldberg LH, Shupp D, Weitz HH, Zeccardi JA. Injection of household spray insecticide. *Ann Emerg Med.* 1982;11:626-9.
5. Marrs TC. Organophosphate poisoning. *Pharmacol Ther.* 1993;58:51-66.
6. Rousseaux CG, Dua AK. Pharmacology of HI-6, an H-series oxime. *Can J Physiol Pharmacol.* 1989 Oct;67: 1183-9.
7. Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit.* 2002;24:144-9.
8. Leikin JB, Thomas RG, Walter FG, Klein R, Meislin HW. A review of nerve agent exposure for the critical care physician. *Crit Care Med.* 2002;30:2346-54.
9. Sundwall A. Minimum concentrations of N-methylpyridinium-2-aldoxime methane sulphonate (P2S) which reverse neuromuscular block. *Biochem Pharmacol.* 1961;8:413-7.
10. Crook JW, Goodman AI, Colbourn JL, Zvibrblis P, Oberst FW, Wills JH. Adjunctive value of oral prophylaxis with the oximes 2-PAM lactate and 2-PAM methanesulfonate to therapeutic administration of atropine in dogs poisoned by inhaled Sarin vapor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1962;136:397-9.
11. Thompson DF, Thompson GD, Greenwood RB, Trammel HL. Therapeutic dosing of pralidoxime chloride. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987;21:590-3.
12. Zheng G, Song S, Li M. Comparison on effects between concentrated-dose and non-concentrated-dose pralidoxime chloride on respiratory muscle paralysis in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2000;39:655-7.
13. Singh S, Chaudhry D, Behera D, Gupta D, Jindal SK. Aggressive atropinisation and continuous pralidoxime (2-PAM) infusion in patients with severe organophosphate poisoning: experience of a northwest Indian hospital. *Hum Exp Toxicol.* 2001;20:15-8.
14. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India.* 1996 Aug;529-31.
15. Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care.* 2001;5:211-5.