

증례

슈퍼와파린(superwarfarin) 살서제 중독으로 인한 장기간 혈액응고장애 1례

강원대학교 의학전문대학원 응급의학교실,
강원대학교 의학전문대학원 내과학교실¹

박찬우 · 조준휘 · 배준호 · 문중범 · 천성빈 · 안기옥 · 이희영¹

A Case of Prolonged Coagulopathy in a Patient Intoxicated with Superwarfarin Rodenticide

Chan Woo Park, M.D., Jun Hwi Cho, M.D., Ph.D., Joon Ho Bae, M.D., Joong Bum Moon, M.D.,
Sung Bin Chon, M.D., Ki Ohk Ahn, M.D., Hui Young Lee, M.D.¹

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University,
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University¹

Superwarfarin, such as brodifacoum, is a highly lethal vitamin K antagonist used as a rodenticide. Brodifacoum has a particularly long half-life in the body, which ranges to several months, and therefore requires prolonged treatment with antidotal vitamin K.

We experienced a case whereby an 18-year-old male was presented to the hospital with a severe bleeding disorder. It was discovered that he had ingested brodifacoum rodenticide with intent to commit suicide. Despite continual treatment with vitamin K, the bleeding disorder persisted for several months before he recovered. We report this case with literature review.

Key Words: Anticoagulant, Coagulopathy, Poisoning, Rodenticide, Vitamin K

서론

슈퍼와파린은 와파린(warfarin)에 저항성을 보이는 설치류에 사용하기 위해 개발된 살서제이다. Brodifacoum은 슈퍼와파린의 한 종류라고 할 수 있는데, 와파린보다 100배 더 강한 효과를 나타내고, 작용 기간도 적어도 3배 이상 더 길다고 알려져 있다. Brodifacoum을 사람이 섭취할 경우 42일에서 길게는 8개월까지 혈액 응고 장애를 일으킬 수 있다고 보고되어 있다¹⁾.

저자 등은 자살 목적으로 brodifacoum을 복용한 후 응

급실에 내원한 환자에서 자의적 치료 중단으로 장기간 혈액응고장애(coagulopathy) 발생한 환자를 치료하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

18세 남자가 내원 당일부터 시작된 혈뇨를 주소로 응급의료센터에 내원하였다. 내원 하루 전부터 요통이 있었고, 다음날 혈뇨 증상이 시작되었다고 하였다. 3일 전부터는 입에서 피가 나오는 증상도 있었다고 하였다. 혈뇨 증상은 처음이었다고 하였다.

과거 병력에서 간염, 결핵, 수술력 등 특이 병력은 없었다. 환자는 일주일전에 근육통이 있어 약국에서 진통제를 구입하여 복용하였다고 하였다. 문진에서 배뇨통증, 빈뇨, 잔뇨감, 발열감각, 복부 통증은 없었다.

내원 시 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 생체

투고일: 2011년 6월 15일

게재승인일: 2011년 7월 14일

책임저자: 조준휘

강원도 춘천시 강원대학로 26

강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 응급의학과

Tel: 033) 258-2378, Fax: 033) 258-2451

E-mail: cjhemd@kangwon.ac.kr

징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5°C였다. 신체검사에서 결막의 빈혈이나 충혈 소견은 없었고, 흉부 청진에서 심음 및 폐음 정상 소견이었다. 복부 진찰에서 압통은 없었으나 우측에서 늑골 척추각 압통이 있었다. 피부 발진은 없었다.

일반혈액검사에서 백혈구 수치 7,600개/mm³, 헤모글로빈 14.0 g/dL, 헤마토크리트 41.8%, 혈소판수 210,000개/mm³ 이었으며, 혈중포도당 102 mg/dL, BUN/Cr 7.9/0.7 mg/dL, AST/ALT 21/9 U/L, 총빌리루빈(total bilirubin) 0.7 mg/dL, 아밀라제(amylase) 47 U/L, 리파제(lipase) 20 U/L 이었다. 전해질 검사 결과는 Na⁺ 139 mEq/L, K⁺ 4.3 mEq/L, Cl⁻ 107 mEq/L이었다. C-reactive protein (CRP)는 2.326 mg/dL 였다. 소변검사 결과 요비중 1.019, pH 6.0, 혈액(blood) 3+, 단백질(protein) 2+, 빌리루빈(bilirubin) -, 질산염(nitrate) -, 적혈구 many/HPF, 백혈구 1-4개/HPF이었다. 혈액응고검사에서 aPTT (activated partial thromboplastin time)는 95 초(25~38초)였고, PT (prothrombin time)은 응고가 되지 않아 측정할 수 없었다. 흉부와 복부 단순 엑스선 촬영 결과 특이 사항은 없었다. 심전도 검사는 정상이었다. 복부 컴퓨터 단층 촬영에서도 특별한 이상은 없었다.

원인을 알 수 없는 혈액응고장애에 의해 구강 출혈, 혈뇨가 발생 되었다고 판단하여 신선동결혈장(fresh frozen plasma) 400 mL 3 개를 투여하였다. 신선동결혈장 투여 후 시행한 혈액응고검사 결과 aPTT 55.2초(25~38초), PT 38초(9.6~13.8초), PT INR (prothrombin time international nomalized ratio) 5.20(0.76-1.26)로 측정 되었다. 입원 후 신선동결혈장을 추가로 3개 더 투여하였다. 신선동결혈장 추가 투여 후 시행한 혈액응고검사에서 aPTT 52.6초, PT 46.1초, PT INR 6.82로 더 이상 응고장애의 호전 보이지 않아 비타민 K₁을 투여하기로 하였다. 비타

민 K₁ 투여 후 aPTT 47.7초, PT 26.7초, PT INR 3.17 로 측정되어 응고장애의 호전 보이기 시작하였다. 입원 중 혈액응고인자 검사 결과를 확인할 수 있었는데, 응고인자 II는 7%(참고치: 60.000~140.000%), 응고인자 V는 59%(참고치: 60.000~140.000%), 응고인자 VIII는 2%(참고치: 60.000~140.000%), 응고인자 X는 4%(참고치: 60.000~140.000%)로 측정되어, 혈액응고인자 중 내인자의 현저한 저하 소견이 있었다. 다음날 시행한 검사에서 aPTT 57.6초, PT 51.1초, PT INR은 7.88로 다시 증가된 소견 보였다. 혈액응고인자의 저하에 대한 명확한 원인은 알 수 없었고, 비타민 K₁ 투여를 지속하면서 경과를 관찰하기로 하였다. 입원 후 매일 비타민 K₁을 투여하였고, PT INR은 3-8 사이에서 변화하는 양상을 보였다. 입원한지 3일 경과 후부터 구강 출혈이나 혈뇨 증세가 호전되었다. 열흘 정도의 입원 기간 중 환자가 무단으로 외출을 하는 등, 치료에 협조적이지 않아 신경정신과에 협진 의뢰를 하였고, 신경정신과 진료 중 혈뇨가 생기기 일주일 전 환자가 자살 목적으로 쥐약을 복용한 사실을 알게 되었다. 한 봉지에 50 g의 함량이었고, 전부 4봉지를 복용하였다. 환자가 복용한 쥐약에는 brodifacoum이라는 성분이 0.005% 함유되어 있었다. Brodifacoum은 강력한 비타민 K₁ 길항제이고, 반감기가 매우 긴 것으로 알려져 있어, 환자와 보호자에게 장기간의 치료가 필요함을 설명하였는데, 입원 치료 15일 후 환자는 다시 일주일간의 무단 외출을 하였다. 외출한지 5일 경과 후 다시 혈뇨 증세가 생겨 응급실을 내원하게 되었고, 외출전일 환자의 aPTT 46.9초, PT 31.8초, PT INR은 4.06 이었는데, 응급실 내원시 aPTT 89.2초, PT 54.8초, PT INR은 8.68로 증가 되어 있었다. 고위험성의 출혈이 아니라고 판단되어 환자는 신경정신과에 입원하기로 하였고, 비타민 K₁ 투여 치료는 지속하기로 하였다. 비타민 K₁ 투여를 시작한지 30일 경과

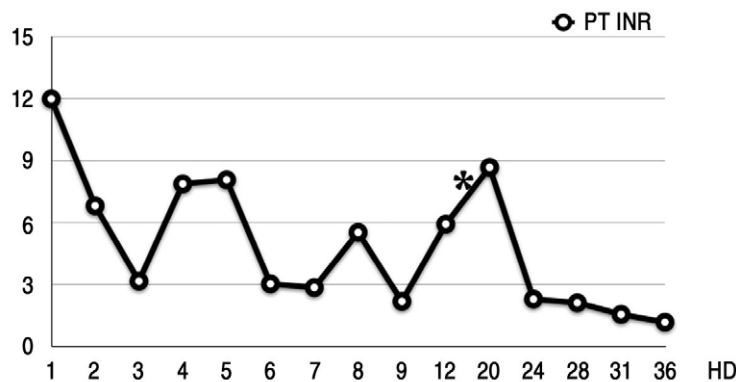


Fig. 1. PT INR changes during vitamin K₁ supplement.

* : At this point the treatment halted due to the patient's escape.

PT INR: prothrombin time international normalized ratio, HD: hospital day

후 aPTT 38.7초, PT 16.1초, PT INR은 1.56 로 측정되었다(Fig. 1). 비타민 K₁ 투여를 시작한지 36일 경과 후, 특별한 증세는 보이지 않았고, aPTT 32.9초, PT 13.1초, PT INR 은 1.17로 측정되어 퇴원하여 외래에서 경과 관찰을하기로 하였다. 환자는 외래 추적 방문 시 특별한 증상은 나타나지 않았다.

고 찰

Brodifacoum은 일명 슈퍼와파린으로 불린다. Brodifacoum과 같은 종류의 슈퍼와파린에는 bromadiolone, chlorphacinone, diphacinone, pivalyl 등이 있다²⁾. 와파린은 응고인자 전구 단백질에 있는 glutamic acid 잔기의 비타민 K₁ 의존성 γ -carboxylation을 저해해서 항응고 효과를 나타낸다. 와파린은 비타민 K₁의 비활성 형태인 비타민 K₁ 에폭시드(epoxide)가 비타민 K₁으로 재 생성되는데 관여하는 비타민 K₁ 에폭시드 환원효소(epoxide reductase)를 저해함으로써 항응고 효과를 나타낸다³⁾. 즉 비타민 K₁ 의존성 응고인자 II, VII, IX 및 X의 작용을 억제한다²⁾. 슈퍼와파린 살서제 역시 와파린과 같은 4-hydroxycoumarin 고리 구조를 가지고 있다³⁾.

와파린의 살서효과에 저항성을 보이는 설치류들은 와파린 및 비타민 K₁ 에폭시드와의 결합력이 떨어져 있는 변이된 비타민 K₁ 에폭시드 환원효소를 가지고 있다. 슈퍼와파린은 이러한 설치류들에도 효과가 있는데 이것은 슈퍼와파린에 있는 지방친화성 결사슬(lipophilic side chain)에 의한 것으로 생각된다. 이 구조에 의해 슈퍼와파린은 와파린 보다 100배 더 강한 결합력과 효능을 나타낸다⁴⁾.

슈퍼와파린 중에서도 brodifacoum이 특히 많이 쓰이는데, brodifacoum이 가지고 있는 지방친화성 결사슬인 4'-bromo 구조가 중요한 역할을 한다고 생각되어 지고 있다³⁾. 인체 내에서 brodifacoum의 반감기는 20~62일 정도로 알려지고 있다. 사람이 brodifacoum을 섭취하였을 경우 8개월 이상 치료가 필요할 수도 있다⁵⁾. Morgan 등⁵⁾은 brodifacoum(172 g, brodifacoum 0.005%)을 섭취한 22세 여자 환자에서서 혈복강이 생긴 증례를 보고하였는데, 이 환자의 경우는 수술적 치료가 필요하지는 않았지만 6개월 동안의 비타민 K₁ 투여가 필요하였다고 하였다. Travis 등¹⁾은 36개월 된 환아가 brodifacoum을 섭취한 후 구강, 비강 출혈 및 체강의 멍이 생긴 증례를 보고하였는데, 이 환자의 경우는 헤모글로빈 수치가 2 g/dL까지 떨어지는 등 심한 중독 증상이 있었고, 신선 동결 혈장 및 비타민 K₁의 투여에도 불구하고 2개월 간 응고장애가 지속되었다고 보고 하였다. Hui 등²⁾은 brodifacoum 복용

후 토혈, 복통을 주소로 내원한 76세 남자의 증례를 보고하였는데, 5개월 동안 비타민 K₁을 투여하면서 응고장애 치료를 하였고 이후 추적치료가 중단되었는데, 1개월 후 환자가 동일 증상으로 다시 입원하였고, 입원 5시간 후 사망하였다고 보고하였다. 그 외에도 슈퍼와파린 복용 시 혈뇨, 코피, 잇몸 출혈, 소화기계 출혈, 연부조직 혈종, 질 출혈, 객혈, 혈흉, 두개내 출혈, 관절내 출혈, 부신 출혈 등이 발생할 수 있다⁵⁾.

소아에서는 사고로 인한 슈퍼와파린 복용이 문제가 될 수 있다. 그러나 Kanabar와 Volans⁶⁾은 소아에서 사고로 인한 소량의 슈퍼와파린 복용은 대부분의 경우 특별한 치료 없이 경과 관찰을 하는 것만으로도 치료할 수 있다고 하였다.

De Paula 등⁷⁾은 PT와 aPTT의 연장 소견이 있으나 정상 혈장으로 혼합 실험 시 교정되는 소견, 응고인자 II, VII, IX, X 및 C단백과 S-단백의 활성 감소, 비타민 K₁의 감소에 비해 많이 증가된 비타민 K₁ epoxide의 비율, des-carboxy-prothrombin (PIVKA-II)의 상승 소견, 혈액 중 와파린의 비검출 등으로 슈퍼와파린 복용을 추정할 수 있다고 하였다. Miller 등⁸⁾은 비타민 K₁ 의존성 혈액응고 인자의 검사와 혈청 brodifacoum의 수치를 직접 확인하는 것이 신속한 진단에 도움이 된다고 하였다. Bruno 등⁹⁾은 brodifacoum이 함유된 살서제 344 g(0.005% brodifacoum)을 섭취한 후 혈뇨 증세가 생긴 52세 남자 환자의 증례를 보고하였는데, 치료를 위해 고용량의 비타민 K₁(7 mg/kg/day)을 경구로 투여하였고, 46일 후에 치료가 성공적으로 이루어 졌다고 하였다. Brodifacoum의 혈중 농도를 연속해서 측정하는 것이 치료 기간을 결정하는데 도움이 된다고 하였고, 혈청 brodifacoum 농도가 10 ng/ml에서 4 ng/ml 사이로 떨어질 때 치료를 중지해도 된다고 제시하였다⁹⁾. Morgan 등⁵⁾은 슈퍼와파린 복용 시 비타민 K₁ 투여와 더불어 간의 p-450 효소 체계를 촉진하는 페노바르비탈(phenobarbital) 투여가 도움이 된다고 하였다.

이번 증례의 환자는 200 g(0.005% brodifacoum)의 살서제를 섭취 하였고, 혈뇨와 구강내 출혈의 증세가 있었고, 2번째 응급실에 내원 시 복통도 동반 되었으나 복부 전산화단층 촬영 상 혈복강 소견이 없었다. 복용중인 약물은 없었지만 거의 매일 술을 마시고 있는 상태였다. 신선 동결 혈장 투여 후에도 혈뇨 증세는 지속되는 상태였고, 비타민 K₁ 투여 후 증세는 호전을 보였다. 이번 증례의 환자의 경우는 비타민 K₁ 10 mg을 매일 정맥으로 투여하였고, 치료 기간은 36일 이었다. 그러나 환자의 정신과적 질환으로 잠시 치료가 중단되었을 때 PT와 PTT 수치가 상

승되었는데 이는 지속적인 치료가 중요함은 보여주는 증거라고 할 수 있다. Brodifacoum의 혈중 농도를 측정하지는 않았고, PT와 aPTT를 치료의 지표로 삼았다. 5일 동안의 무단 외출 기간 중 비타민 K₁을 투여하지 못해 PT와 aPTT의 연장 소견과 혈뇨가 생긴 것을 제외하고는 치료 중 다른 합병증은 없었다. 외래 추적 방문에서 brodifacoum 복용 후 90일 지난 시점에서 특별한 증세는 보이지 않았다.

원인을 알 수 없는 혈액응고 장애가 있는 환자가 내원한 경우, 환자 본인이 약물 복용에 관해 부정을 하더라도 슈퍼와파린 복용에 대한 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 사료된다. 특히 완치 이전 치료 중단으로 혈액 응고 이상이 재발할 수 있으므로 반드시 완치될 때까지 장기간 치료가 필요할 것이다. 이번 증례의 환자의 경우는 신선 동결 혈장과 비타민 K₁의 정맥 투여로 특별한 합병증 없이 성공적인 치료를 할 수 있었다.

참고문헌

1. Travis SF, Warfield W, Greenbaum BH, Molokisher M, Siegel JE. Spontaneous hemorrhage associated with accidental brodifacoum poisoning in a child. *J Pediatr* 1993;122:982-4.
2. Hui CH, Lie A, Lam CK, Bourke C. 'Superwarfarin' poisoning leading to prolonged coagulopathy. *Fore Scien Inter* 1996;78:13-8.
3. Leck JB, Park BK. A comparative study of the effect of warfarin and brodifacoum on the relationship between vitamin K, metabolism and clotting factor activity in warfarin susceptible and warfarin-resistant rats. *Biochem Pharmacol* 1981;30:123-8.
4. Lipton RA, Klass EM. Human ingestion of a 'superwarfarin' rodenticide resulting in a prolonged coagulant effect. *JAMA* 1984;252:3004-5.
5. Morgan BW, Tomaszewski C, Rotker I. Spontaneous hemoperitoneum from brodifacoum overdose. *Am J Emerg Med* 1996;14:656-9.
6. Kanabar D, Volans G. Accidental superwarfarin poisoning in children-less treatment is better. *Lancet* 2002;360:963.
7. De Paula EV, Lima Montalvao SA, Madureira PR, Vieira RJ, Annichino-Bizzacchi JM, Ozelo MC. Simultaneous bleeding and thrombosis in superwarfarin poisoning. *Throm Resear* 2009;123:637-9.
8. Miller MA, Levy PD, Hile D. Rapid identification of surreptitious brodifacoum poisoning by analysis of vitamin K-dependent factor activity. *Am J Emerg Med* 2006;24:383.
9. Bruno GR, Howland MA, McMeeking A, Hoffman RS. Long acting anticoagulant overdose: brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med* 2000;36:262-7.