

원 저

Glufosinate 중독 환자의 신경학적 예후 인자로서 APACHE II Score의 유용성

순천향대학교 의과대학 응급의학교실

유대한 · 이정원 · 최재형 · 정동길 · 이동욱
이영주 · 조영신 · 박준범 · 정혜진 · 문형준

Utility of the APACHE II Score as a Neurologic Prognostic Factor for Glufosinate Intoxicated Patients

Dae Han Yoo, M.D., Jung Won Lee, M.D., Jae Hyung Choi, M.D., Dong Kil Jeong, M.D.,
Dong Wook Lee, M.D., Young Joo Lee, M.D., Young Shin Cho, M.D., Joon Bum Park, M.D.,
Hae Jin Chung, M.D., Hyung Jun Moon, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, Korea

Purpose: The incidence of glufosinate poisoning is gradually increasing, and it can be fatal if severe poisoning occurs. However, factors useful for predicting the post-discharge neurological prognosis of patients who have ingested glufosinate have yet to be identified. Our objective was to evaluate the utility of the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score measured in the emergency department for predicting the neurological prognosis.

Methods: From April 2012 to August 2014, we conducted a retrospective study of patients who had ingested glufosinate. The outcome of the patients at discharge was defined by the Cerebral Performance Category Score (CPC). The patients were divided into a good prognosis group (CPC 1, 2) and a poor prognosis group (CPC 3, 4, 5), after which the APACHE II scores were compared. The Hosmer-Lemeshow test and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve from patients determined calibration and discrimination.

Results: A total of 76 patients were enrolled (good prognosis group: 67 vs poor prognosis group: 9). The cut-off value for the APACHE II score was 12 and the area under the curve value was 0.891. The Hosmer and Lemeshow C statistic $\times 2$ was 7.414 ($p=0.387$), indicating good calibration for APACHE II.

Conclusion: The APACHE II score is useful at predicting the neurological prognosis of patients who have ingested glufosinate.

Key Words: Phosphinothricin, Herbicides, APACHE, Prognosis

서 론

1984년 일본에서 제초제로 개발되어 독성(WHO III급)으로 분류되는 바스타(Basta)는 1994년 우리나라에 보급되면서 고독성을 보이는 그라목손 대신 사용빈도가 늘고 있다. 2007년 국내에서 시행한 대기관 연구에 따르면 글루포시네이트(Glufosinate) 중독은 전체 농약 중독 중 6.3%를 차지했으나¹⁾ 사용빈도가 증가하면서 음독 후 내

책임저자: 이 정 원

충청남도 천안시 동남구 순천향 6길 31
순천향대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 041) 570-2119, Fax: 041)570-3879
E-mail: mdgarden@gmail.com

투고일: 2016년 6월 28일 1차 심사일: 2016년 7월 28일
게재 승인일: 2016년 9월 25일

원하는 환자가 증가하는 추세이다²⁾. 글루포시네이트 중독 시 나타나는 특징적인 임상 증상은 의식 저하, 발열, 호흡 저하, 혈압감소, 경련, 기억 소실 등이다^{3,4)}. 사망률 또한 높는데 국내의 경우 8.9-26%로 다양하게 나타나고 있다^{1,3)}. 환자들은 불응성 저혈압과 지속적인 경련으로 사망할 수 있으며 지연 증상으로 나타날 수 있기 때문에 특히 주의가 필요하다. 특히 중증의 중추신경계 중독 증상이 발생한 경우 환자의 불량한 예후와 밀접한 관련이 있을 수 있다¹⁾. 그러나 환자가 증가하고 있지만 글루포시네이트 중독의 진행 과정과 치료, 예후를 판정하는 대규모 임상 연구는 미흡하다. 또한 글루포시네이트 중독 후 사망과 신경학적 예후를 예측할 수 있는 인자에 대한 연구는 이뤄진 바 없다.

Acute physiologic and chronic health evaluation (APACHE) 점수 체계는 80년대 초 생리적 측정치 34항목을 점수화해 체계적인 환자 중증도를 평가하기 위해 개발되었다. 이후 12항목 - 환자의 나이와 동맥혈 산소 분압과 pH, 체온, 평균 동맥압, 분당 맥박수, 분당 호흡수, 혈청 소듐(Na), 포타슘(K) 농도, 크레아티닌, 적혈구용적, 백혈구 수치, Glasgow Coma Scale (GCS) 점수를 포함한 APACHE II로 개정되었으며 이후 APACHE III까지 개발되었다^{5,6)}. APACHE II 점수 체계의 특징 중 하나는 심혈관계와 중추신경계의 평가 요소를 모두 포함하고 있다는 것이다. 따라서 심혈관계, 중추신경계 중독 증상을 나타내며, 중증 중추신경 중독 증상 발현시 나쁜 예후를 보이는 글루포시네이트 중독 환자에서 예후를 측정하는데 유용할 것으로 추정하였다. APACHE II 점수 체계는 중환자실에서 내원 24시간 내에 변수들을 확인하여 예후를 예측한다. 하지만 본 연구에서는 응급센터 내원 직후 측정된 변수들을 대입하여 환자 예후를 예측할 수 있는지 연구하였다. 따라서 본 연구의 목표는 응급센터 내원 시 측정된 APACHE II 점수가 글루포시네이트 급성 중독 환자의 퇴원 이후 임상적 예후를 판정할 수 있는지 알아보는 것이다.

대상과 방법

1. 연구 대상

매해 7만여 명의 환자가 내원하는 3차 대학병원 응급의료센터에 2012년 4월 1일부터 2014년 8월 31일까지 글루포시네이트 중독으로 내원한 환자를 대상으로 하였으며 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 16세 이상 환자 중 다른 약물이나 농약과 동시에 노출되어 내원한 환자, 부정확한 임상 기록을 가진 환자, 자의 퇴원이나 전원

으로 정확한 치료 결과를 알 수 없는 환자, 음독 이외 다른 방법으로 노출되어 내원한 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

2012년 4월 1일부터 2014년 8월 31일까지 응급실에 내원하여 진료를 받은 환자의 병원 전산 기록으로 글루포시네이트 중독으로 내원한 환자를 확인하였다. 전산 의무 기록을 기반으로 환자의 나이, 성별, 내원 당시 측정된 동맥혈 산소 분압과 pH, 체온, 평균 동맥압, 분당 맥박수, 분당 호흡수, 혈청 소듐, 포타슘, 크레아티닌, 적혈구용적, 백혈구 수치, Aspartate aminotransferase (AST)/ Alanine Transaminase (ALT), GCS를 파악하였다. 본 기록을 토대로 APACHE II 점수를 계산하였다. 환자의 경과 기록을 검토하여 혈액 투석, 관류 여부, 인공호흡기 사용 여부, 구토 발생 여부, 노출 후 병원 도착까지 시간, 추정 복용량, 입원 기간, 퇴원 시 상태를 파악하였다. 정확한 복용량은 환자 및 목격자의 진술과 복용 후 병에 남은 양을 바탕으로 계산하였으며 불가능할 경우 글루포시네이트 복용량은 다음과 같은 기준으로 정의하였다. 한 숟가락의 양은 5 mL, 한 모금은 25 mL, 한 컵은 100 mL, 그리고 한 병은 300 mL로 추정하였다.

퇴원 이후 사망하거나 신경학적 후유증을 보이는 환자의 예후를 평가하기 위해 공식적으로 사용하는 단일 지표는 현재까지 없다. 가망 없는 퇴원, 병원 내 사망을 불량한 예후로 정의한 연구가 있었으나 회복 후 퇴원과 가망 없는 퇴원은 행정 용어로 환자 상태를 객관적으로 반영한다고 판단하기 힘들다¹⁾. 따라서 글루포시네이트 중독 최종 치료 결과가 반영된 상태인 퇴원 시점에 파악한 신경학적 수행능력 평가지표(cerebral performance category scale, CPC)를 준용하여 좋은 예후군과 나쁜 군을 정의하였다⁷⁾. 특별한 문제없이 일상생활을 할 수 있는 CPC 1, 2를 좋은 예후군으로 삼았으며, 의식은 있으나 불완전한 뇌 기능으로 타인의 도움이 필요한 CPC 3, 혼수 혹은 지속적인 식물인간 상태인 CPC 4, 사망한 CPC 5를 나쁜 예후군으로 정의하였다. 단, 내원 전 평소 CPC가 3이었던 퇴원 시 이전과 같은 상태로 판정 받은 경우는 좋은 예후군으로 판정하였다.

두 군을 비교하여 APACHE II 점수 및 통계적으로 유의한 차이를 보인 변수가 예후 인자로 사용할 수 있는지 검토하였다. 예후 인자를 예측하는 데 필요한 것은 예후 인자에 대한 설명력(discrimination)과 예측력(calibration)이다⁸⁾. 설명력은 예후 인자가 얼마나 예후를 잘 식별해내

느냐를 판단하고, 예측력은 예측한 것과 실제가 얼마나 일치하는지를 판단하는 것이다. 설명력을 비교하기 위해 단변량 분석에서 유의하게 의미를 보인 관찰 변수를 이용하여 Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve)를 분석하고 Area under the ROC curve (AUC)를 측정하였다⁹⁾. 예측력을 평가하기 위하여 Hosmer-Lemeshow의 goodness of fits를 사용하였다. p -value < 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

3. 통계

환자들은 좋은 예후군과 나쁜 군으로 나누어 비교 분석을 시행했다. SPSS version 21 (SPSS, Chicago, IL, USA) 과 Medcalc version 9.42 (Medcalc software, Belgium) 를 이용하여 통계분석을 시행하였다. 명목변수는 빈도와 백분율로, 연속변수는 중간값과 4분위 범위(Interquartile range, IQR)로 표시하였다. 연속 변수에 대한 비교는 Mann-Whitney test를 이용하여 분석하였으며 명목 변수는 Chi-square test나 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다.

결 과

1. 환자 특성

연구 기간 글루포시네이트 중독으로 내원한 환자는 126명이었다. 응급 치료 도중 자의로 퇴원하거나 전원한 39

명, 데이터가 불충분한 2명, 그라목손, 일산화탄소 등 다른 약물에 동시 노출되었던 8명, 비경구 노출 환자 1명을 제외한 총 76명의 환자가 연구 대상에 포함되었다. 이중 일상적인 생활에 정상적으로 복귀할 수 있었던 67명의 환자를 좋은 예후군으로 판정하였다. 본 연구에서 7명의 환자가 사망하였으며 치사율은 9.2%로 나타났다. CPC 4로 판정한 환자는 2명이었다. 첫 번째 환자는 49세 여자환자로 400 mL를 음독하고 종합 병원에 입원하여 치료 도중 호흡 저하와 심정지가 발생하여 약 5분간 심폐소생술을 시행하고 본원으로 이송되었고, 중환자실 치료하였으나 저산소성 뇌손상(hypoxic brain damage)를 판정 받고 식물인간 상태로 요양병원으로 전원하였다. 두 번째 환자는 74세 남자 환자로 150 mL 음독 후 타 병원으로 내원하였고 혈압 저하 소견 보여 지속적 신 대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT) 시행하고 본원으로 내원했다. 중환자실에서 보존적 치료를 지속했으나 저산소성 뇌손상을 판정받고 역시 요양병원으로 전원하였다. 따라서 총 9명의 환자를 나쁜 예후군으로 판정하였다(Fig. 1).

2. 좋은 예후군과 나쁜 예후군 비교

좋은 예후군과 나쁜 예후군의 환자 특성을 Table 1에 나타내었다. 환자 연령은 좋은 예후군 중앙값 58세, 나쁜 예후군 74세로 의미있는 차이를 나타냈지만($p=0.028$) 성별에 따른 차이는 보이지 않았다. 환자의 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압은 모두 좋은 예후군에서 의미 있게

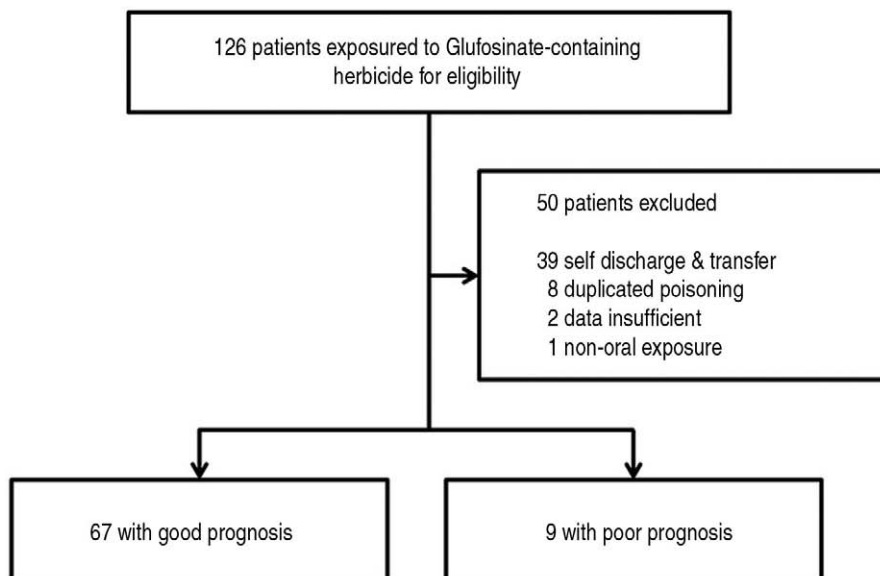


Fig. 1. Patient flowchart of Glufosinate-containing herbicide intoxication.

높은 것으로 나타났다($p=0.024, 0.038, 0.018$). APACHE II 점수는 좋은 예후군에서 중간값 7점(IQR 3.0-10.0), 나쁜 예후군 중간값 16점(IQR 12.5-27.0)으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). GCS 점수 역시 15점(IQR 15.0-15.0)과 10점(IQR 3.0-12.5)으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). 혈액 검사에서 백혈구 수는 9,240(IQR 7,050-13,890)과 14,100(IQR 9,995-23,215)로 유의한 차이를 보였으며($p=0.044$) AST는 각각 28(IQR 23.0-39.0)와 40(IQR 28-98), 크레아티닌은 0.8(IQR 0.7-0.9)와 1.4(IQR 0.95-1.85)로 역시 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다($p=0.02, 0.001$). 그 밖의 투석, 관류 등 병원 내 치료에서 유의한 차이는 나타나지 않았다.

3. 예후 인자로서 활용 가능성 비교

APACHE II 점수와 단변량 분석에서 의미 있는 차이를 보였던 변수들을 이용하여 예후 판정의 유용성을 판단하기 위하여 ROC curve를 측정하였다(Fig. 2). 그러나 혈압과 같은 생리적 변수는 내원 시 환자 개개인의 특성에 따라 다를 것으로 제외하였다. APACHE II 점수, GCS 점수, 백혈구, AST, 크레아티닌으로 ROC curve에서 AUC 값을 측정하였다(Table 2, 3). APACHE II 점수의 AUC값은 0.891(95% 신뢰구간 0.813-0.968, $p<0.001$)로 예후를 판정하기 좋은 설명력을 보여주었다. 이때 cut-off 값이 12 일 때 민감도 77.8%(95% 신뢰구간 40.0-97.2), 특이도 80.6%(95% 신뢰구간 69.1-89.2), 양성예측도 35%(95% 신뢰구간 15.4-59.2), 음성 예측도 96.4%(95% 신

Table 1. Patient characteristics between good-prognosis group and poor-prognosis group

Characteristics	Good prognosis	Poor prognosis	p-value
N, total	67	9	
Age, years (IQR)	58 (50-71)	74 (59-85)	0.028
Male (%)	42 (62.7)	5 (55.6)	0.725
SBP, mmHg (IQR)	140 (120-160)	120 (105-135)	0.024
DBP, mmHg (IQR)	80 (70-90)	70 (55-80)	0.038
MAP, mmHg (IQR)	100 (90-110)	90 (73-97)	0.018
PR, beats/min (IQR)	83 (75.0-95.0)	101 (78-111)	0.108
RR, rates/min (IQR)	20 (20-22)	22 (21-25.5)	0.016
BT, °C (IQR)	36.5 (36.1-36.8)	36.2 (36.0-37.1)	0.414
APACHE II (IQR)	7 (3.0-10.0)	16 (12.5-27.0)	<0.001
GCS (IQR)	15 (15.0-15.0)	10 (3.0-12.5)	<0.001
Exposure to admission, minutes, (IQR)	205 (124-369)	185 (130-946.0)	0.752
Exposure amount, g (IQR)	185 (50.0-300.0)	200 (137.5-325.0)	0.368
Hospital Stay, day (IQR)	10 (5-15)	2 (1-17)	0.042
White blood cell count, /mm ³ (IQR)	9,240.0 (7,050-13,890)	14,100 (9,995-23,215)	0.044
Hemoglobin, g/dL (IQR)	14.2 (13.1-15.3)	13.0 (10.7-16.4)	0.307
Platelet count, × 10 ³ /mm ³ (IQR)	234.0 (210.0-266.0)	224.1 (116.5-360.5)	0.254
AST, IU/L (IQR)	28.0 (23.0-39.0)	40 (28.0-98.0)	0.02
APT, IU/L (IQR)	20.0 (13.0-29.0)	30 (14.0-42.5)	0.161
Creatinine, mg/dL (IQR)	0.8 (0.7-0.9)	1.4 (0.95-1.85)	0.001
Lavage (%)	8 (11.9)	1 (11.1)	1.0
Charcoal (%)	19 (28.4)	1 (11.1)	0.431
Hemodialysis (%)	20 (29.9)	5 (55.6)	0.145
Hemoperfusion (%)	18 (26.9)	5 (55.6)	0.119
Artificial ventilation (%)	35 (52.2)	5 (55.6)	1.0
CPC at discharge			
1	544 (65.7)	-	
2	23 (34.3)	-	
4	-	2 (22.2)	
5	-	7 (77.8)	

IQR: interquartile range, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MAP: mean arterial pressure, PR: pulse rate, RR: respiratory rate, BT: body temperature, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, GCS: Glasgow Coma Scale, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine transaminase, CPC: cerebral performance category score

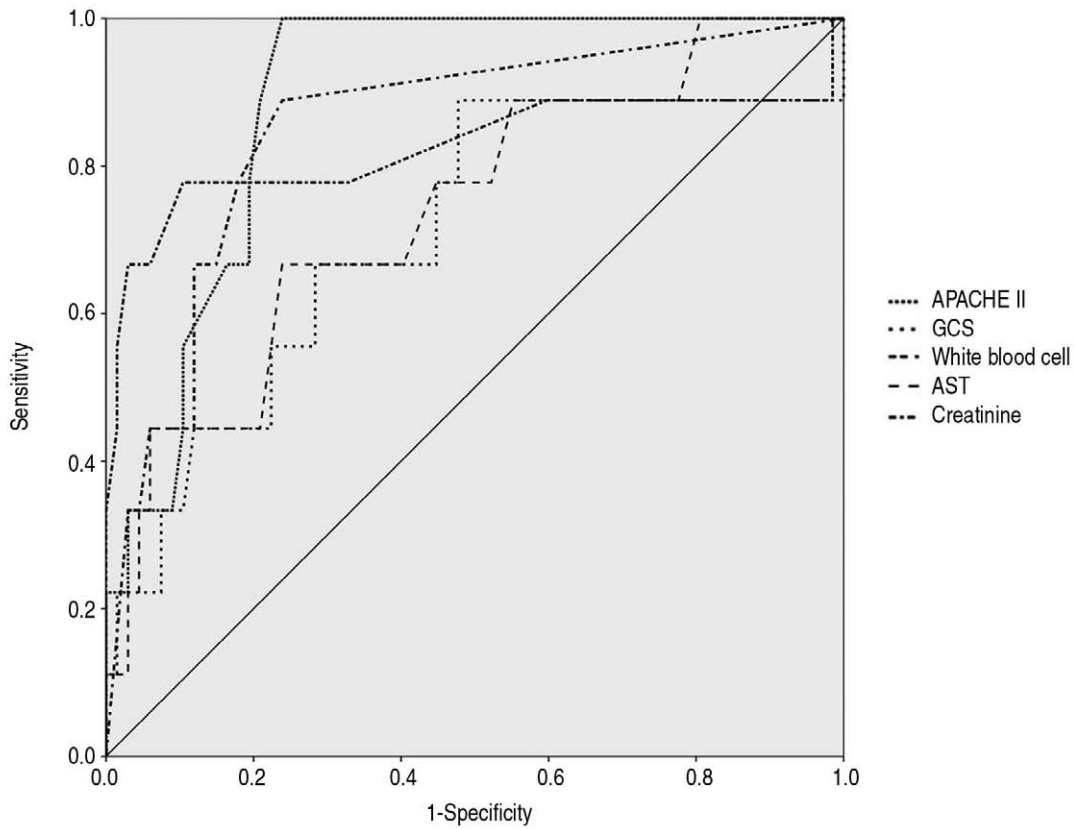


Fig. 2. The receiver operating characteristic (ROC) curve to predict the prognosis with patients intoxicated glufosinate herbicides. Area under the ROC curve (AUC) of APACHE II score was 0.891. (95% confidence interval 0.813-0.968, $p < 0.001$).

Table 2. Performance of APACHE II score and other variables on prediction of poor prognosis

	AUC	95% CI	<i>p</i> -value	HL test χ^2	HL test <i>p</i> -value
APACHE II	0.891	0.813-0.968	<0.001	5.989	0.648
GCS	0.852	0.614-1.000	0.001	3.613	0.164
White blood cell	0.707	0.503-0.911	0.044	6.827	0.555
AST	0.740	0.562-0.919	0.020	6.083	0.530
Creatinine	0.825	0.614-1.000	0.002	15.506	0.008

AUC: area under the curve, CI: confidence interval, HL: hosmer-lemeshow, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, GCS: Glasgow Coma Scale, AST: aspartate aminotransferase

Table 3. Cut-off value, sensitivity, specificity and predictive value of APACHE II and other variables

	Cut-off value	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)
APACHE II	12	77.8 (40.0-97.2)	80.6 (69.1-89.2)	35 (15.4-59.2)	96.4 (87.7-99.6)
GCS	13	77.8 (40.0-97.2)	82.1 (70.8-90.4)	36.8 (16.3-61.6)	96.5 (87.9-99.6)
White blood cell	13,330	66.7 (29.9-92.5)	71.64 (59.3-82.0)	24.0 (9.4-45.1)	94.1 (83.8-98.8)
AST	39	66.7 (29.9-92.5)	79.1 (67.4-88.1)	27.3 (10.7-50.2)	94.4 (84.6-98.8)
Creatinine	1.0	77.8 (40.0-97.2)	89.5 (79.7-95.7)	50.0 (23.0-77.0)	96.8 (88.8-99.6)

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, CI: confidence interval, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, GCS: Glasgow Coma Scale, AST: aspartate aminotransferase

뢰구간 87.7-99.6)로 나타났다. 마찬가지로 GCS 점수의 AUC 값은 0.852 (95% 신뢰구간 0.716-0.989, $p < 0.001$)로 역시 예후 판정에 유의한 것으로 나타났다. APACHE II의 AUC 값이 GCS보다 높았지만 통계적인 차이는 보이지 않았다($p=0.474$). GCS 점수의 cut-off 값이 13 이하일 때 민감도 77.8% (95% 신뢰구간 40.0-97.2), 특이도 82.1% (95% 신뢰구간 70.8-90.4), 양성예측도 36.8% (95% 신뢰구간 16.3-61.6), 음성 예측도 96.5% (95% 신뢰구간 87.9-99.6)로 나타났다.

보정력을 평가했을 때 APACHE II 점수는 Hosmer-Lemeshow $\chi^2=7.414$, $p=0.387$ 이며 GCS 점수는 Hosmer-Lemeshow $\chi^2=7.414$, $p=0.387$ 로 모두 허용 가능한 것으로 나타났다. 반면 크레아티닌의 AUC 값은 0.825 (95% 신뢰구간 0.614-1.000, $p=0.002$)로 좋은 설명력을 보여주었으나 Hosmer-Lemeshow $\chi^2=15.506$, $p=0.008$ 로 나타나 예후를 예측하기 위한 보정력은 부족한 것으로 나타났다.

고 찰

글루포시네이트 암모늄(Glufosinate-ammonium)의 성상은 분자량이 198.2 kD, 가상 분포용적(Vd)이 1.4 L/kg, 반감기가 9.6시간, 신장 제거율이 77.9 ml/min인 화합물이며, 성분은 글루포시네이트 암모늄(ammonium-D, L-hompalanin-4yl [methyl] phosphinate) 18.5%와 계면활성제인 sodium polyxyethelene alkylether sulfate 30%이외에 용제, 소포제, 중량제, 착색제 등으로 구성되어 있다^{3,10}. 사람에서의 급성 경구 독성 용량은 1.6-1.8 ml/kg 이다. 신장으로 통해 90% 정도 배설되며, 배설량의 97%가 초기 24시간 이내에 제거된다. 글루포시네이트와 관계되어 나타나는 특징인 혈중 암모니아 수치의 상승은 암모니아 대사에 관여하는 글루타민(glutamine) 합성 효소의 작용을 억제함으로써 나타나는데, 식물체 내에서 고농도의 암모니아를 생성함과 동시에 글루타민과 기타 여러 단백질 성분의 고갈을 일으켜 광합성 과정을 완벽하게 차단하여 식물체의 황백화나 고사를 초래하게 만들어 제초제로서의 역할을 한다고 알려져 있다^{11,12}. 또한 아직 정확히 밝혀지지 않았지만 뇌 내의 N-methyl-D-aspartate receptor를 통해서 중추 신경계 증상을 나타내는 것으로 추측된다¹³⁻¹⁶. 중독 증상은 주로 중추신경계 독성과 순환기계 독성 및 첨가제인 계면활성제로 인한 위장관 증상이 흔하다^{1,3,4,11,17}. 이 중 중증 중추 신경계 중독 증상의 발생은 불량한 예후와 관련이 있을 가능성이 높으며 호흡 억제나 의식 저하는 호흡기계 합병증을 유발할 수 있고 간

질의 발생은 2차적으로 발열이나 횡문근 용해 등 환자의 전신 상태를 악화시킬 수 있다. Lee 등¹¹의 연구에 의하면 중증 중추 신경계 중독 증상을 보인 환자 중 40%가 사망하거나 가망 없는 퇴원을 하여 불량한 예후를 보였다. 치사량은 3.6 g에서 90 g(대부분 18%, w/v 농도)으로 보고 되었으며, 음독 후 사망까지 시간과 사망률 사이의 연관성은 입증되지 않았다^{3,18,19}. 계면 활성제는 구토, 설사와 같은 위장관 증상과 말초 혈관 확장, 심기능 감소, 쇼크 등을 유발할 수 있다. 그러나 최근까지 연구에도 환자 내원시 치명적인 신경학적 예후를 예측하는 인자에 대해 제대로 알려지지 않았다.

연구 결과 APACHE II 점수는 중등도 이상의 설명력과 허용할 만한 보정력을 보여주었다. GCS 점수 역시 중등도의 설명력과 보정력을 나타냈다. 그러나 APACHE II 점수와 비교할 때 설명력과 보정력이 낮은 것으로 나타났지만, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. APACHE II 점수의 Cut-off 값이 12점으로 했을 때 AUC 값은 0.891로 예후 예측에 의미 있는 지표로 나타났다. Inoue 등²⁰이 글루포시네이트 중독환자 17명을 대상으로 예후 인자를 알아보기 위해 진행한 후향적 연구에 의하면 PaO₂/FiO₂ ratio가 예후 예측 인자로서 의미가 있었고, AUC 값은 0.714, 민감도는 75.0%, 특이도는 71.4%였다. 그러나 환자 수가 적고 본 연구와 달리 호흡 마비, 경련, 의식 장애를 보인 환자와 무증상 환자를 비교한 것으로 본 연구 결과와 비교하기 힘들다. 이외 글루포시네이트 중독 환자의 예후 인자에 관한 연구가 드물어 예후 인자의 유용성을 비교하기 힘들다. 본 연구에서 나타난 APACHE II 점수의 설명력이나 보정력은 효과적인 것으로 판단할 수 있다. 다만 점수 내의 변수가 다양하고 가중치도 암기할 수 없어 보다 간편한 양식이 필요하며 그에 근거하여 환자 치료과정 중 추적평가가 이루어진다면 그 효용성이 더욱 클 것으로 보인다.

또한, GCS 점수 역시 중등도 이상의 예후 판정이 가능한 것으로 나타났다. GCS는 의식 변화 환자를 객관화하여 평가하기 위해 개발된 방법이며 외상 환자의 평가에도 많이 이용되고 있다²¹. 또한 외상 외에도 비 외상성 혼수, 뇌혈관 질환, 심정지와 독성 물질 섭취로 의식이 변한 환자에 대한 예후 예측에 있어 현재 널리 이용되고 있기도 있다. 본 연구에서 GCS의 AUC 값은 0.852로 APACHE II 점수에 준하는 값을 보였다. 또한, 보정력에서도 p -value가 APACHE II 점수보다 낮지만 역시 예측 모델로 사용할 만한 수치를 보여 주었다. 따라서 간이 평가로 예후를 측정하는 데 사용할 수 있어 보인다. 그러나 cut-off 값이 13 점인 것을 한계로 생각할 수 있다. GCS 13점은 기면 상태

로 평가자와 응급센터 내 평가 시점에 따라 충분히 1, 2 점 이상 변할 수 있어 선불리 평가하기 힘든 수치이다. 그리고 말을 못하거나 기관 삽관이 되어있는 환자, 진정제가 투여된 환자에게 적용하기가 어려운 단점이 있다. 따라서 본 기준에 따라 평가할 경우 GCS 10 이하의 혼미, 혼수 환자에게 적용하는 것이 타당하며 이보다 생리적 인자와 혈액 검사를 반영한 APACHE II 점수가 임상적으로 더 유용할 것으로 보인다. 다만 더 많은 환자를 대상으로 연구하여 좀 더 낮은 수준의 GCS 점수를 cut-off 값으로 결정할 수 있을 것이다.

본 연구는 여러가지 한계를 가지고 있다. 우선 단일 기관의 응급센터로 내원한 환자를 대상으로 하여 비교적 적은 환자 수로 연구했다는 점이다. 충분한 수의 환자를 확보하는 것이 중요하나 본 연구에서 나쁜 예후를 보이는 환자는 9명으로 예측 인자로서 유용성을 연구하는 데 중요한 한계로 작용한다. 그러나 단일 연구로서 국내에서 가장 많은 환자를 분석하였기 때문에 향후 연구에서 중요한 선행 연구로서 의미를 지닐 수 있다. 두 번째 선택 비뚤림(selection bias)이 발생했을 가능성이 있다. 126명의 환자 중 39명의 환자가 자의 퇴원이나 전원으로 연구 대상에서 제외되었다. 그러나 대부분의 환자는 극소량을 음독하고 정상적으로 퇴원하여 외래 추적 관찰하기로 한 경우였으며 전원한 소수 환자들은 내원시 소생 가능성이 없음을 판정받은 환자들로 치료가 의미없었다. 세 번째 음독량과 노출 시간이 정확하지 않을 수 있다. 중독 사고에서 환자 스스로 정확한 음독량을 알고 있거나 진술하는 경우가 드물며, 보호자의 추측이나 약병의 남은 양으로 역으로 추정하기 때문에 정확한 음독량을 측정하기 힘들다. 또한 노출 시간을 역으로 추정하기 때문에 부정확한 경우가 많다. 그러나 본 연구의 예측 인자를 응급센터 내원 시점으로 했기 때문에 연구 결과에 영향을 주기 힘들다. 네 번째 나쁜 예후군 중 저산소성 뇌손상을 보인 환자 2명은 뇌손상이 약물 자체로 발생한 것인지 보존적 치료 당시 저산소증으로 발생한 것인지 명확하지 않다. 보존적 치료가 이상적으로 이뤄졌다면 호전되었을 가능성도 있으므로 향후 연구 시 나쁜 예후의 기준을 사망으로 정의하는 것에 대한 고민이 필요하다. 본 연구는 퇴원 시점의 환자 상태를 기준으로 삼았으나 향후 연구에선 마지막으로 술의 영향과 타 병원의 치료를 배제하지 못했다는 점이다. 의식 상태 변화를 보인 환자들 중 술과 동시에 음독한 환자들 이 있어 환자 GCS 및 APACHE II 점수에 영향을 주었을 가능성이 있다. 또한, 타 병원에서 기본적인 음독 치료를 받고 내원한 환자는 실제 GCS와 APACHE II 점수가 정상화되었을 가능성이 있다. 따라서 글루포시네이트 환자들에 대한 전향

적 다기관 연구가 필요한 것으로 보인다.

결론

글루포시네이트 중독 환자는 점차 증가하고 있으며 환자 예후 판단에 더욱 객관적인 지표가 필요하다. 글루포시네이트 중독 환자를 대상으로 응급센터 내원 시 측정된 APACHE II 점수가 불량한 신경학적 예후와 연관성이 있는지 연구하였으며 나쁜 신경학적 예후 인자로서 판단 가능성이 있음을 보여주었다. 향후 예측 가능성을 정확하게 판단하기 위한 추가 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Lee SW, Hong YS, Kwon WY, Park JS, Eo EK, Oh BJ, et al. Epidemiology and clinical analysis of poisoning of glufosinate herbicide -multicenter study-. J Korean Soc Clin Toxicol 2007;5:36-42.
2. Lee JW, Hwang IW, Kim JW, Moon HJ, Kim KH, Park S, et al. Common Pesticides Used in Suicide Attempts Following the 2012 Paraquat Ban in Korea. J Korean Med Sci 2015;30:1517-21.
3. Hwang IW, Jeong TO, Jin YH, Lee JB. Clinical Aspects and Management of a Herbicide Containing Glufosinate Ammonium and Surfactant. J Korean Soc Emerg Med 2004;15:75-9.
4. Tominack RL, PSHIGL, Flomenbaum NE, Lewin N, Howlan MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldflank's Toxicologic Emergency 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p.1393-410.
5. Park KN, Lee MH, Choi HS, Park JY, Han DS, Sohn JH, et al. APACHE III Score as a Prognostic Parameter in Acute Pancreatitis. Korean J Gastroenterol 1998;32:508-15.
6. Wagner DP, Knaus WA, Draper EA. Statistical validation of a severity of illness measure. Am J Public Health 1983;73:878-84.
7. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. Circulation 1991;84:960-75.
8. Diamond GA. What price perfection? Calibration and discrimination of clinical prediction models. J Clin Epidemiol 1992;45:85-9.

9. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
10. Hoerlein G. Glufosinate (phosphinothricin), a natural amino acid with unexpected herbicidal properties. *Rev Environ Contam Toxicol* 1994;138:73-145.
11. Park HY, Lee PH, Shin DH, Kim GW. Anterograde amnesia with hippocampal lesions following glufosinate intoxication. *Neurology* 2006;67:914-5.
12. Koyama K, Andou Y, Saruki K, Matsuo H. Delayed and severe toxicities of a herbicide containing glufosinate and a surfactant. *Vet Hum Toxicol* 1994;36:17-8.
13. Hori Y FM. *Drugs and Poisons in Humans: a Handbook of Practical Analysis*. Berlin: Springer; 2005. p.545-57.
14. Lapouble E, Montecot C, Sevestre A, Pichon J. Phosphinothricin induces epileptic activity via nitric oxide production through NMDA receptor activation in adult mice. *Brain Res* 2002;957:46-52.
15. Matsumura N, Takeuchi C, Hishikawa K, Fujii T, Nakaki T. Glufosinate ammonium induces convulsion through N-methyl-D-aspartate receptors in mice. *Neurosci Lett* 2001;304:123-5.
16. Nakaki T, Mishima A, Suzuki E, Shintani F, Fujii T. Glufosinate ammonium stimulates nitric oxide production through N-methyl D-aspartate receptors in rat cerebellum. *Neurosci Lett* 2000;290:209-12.
17. Watanabe T, Sano T. Neurological effects of glufosinate poisoning with a brief review. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17:35-9.
18. Mao YC, Hung DZ, Wu ML, Tsai WJ, Wang LM, Ger J, et al. Acute human glufosinate-containing herbicide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:396-402.
19. Kang JH, Jin YH, Lee JB. Clinical Considerations of Intoxication Caused by a Herbicide Containing Glufosinate Ammonium: 6 Cases Analysis. *J Korean Soc Emerg Med* 1998;9:652-8.
20. Inoue Y, Onodera M, Fujita Y, Fujino Y, Kikuchi S, Endo S. Factors associated with severe effects following acute glufosinate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:846-9.
21. Koo DH, Cho YC, Oh SK, Ryu S, Lee JW, Kim SW, et al. Comparison between the Glasgow Coma Scale and Simplified Motor Score as a Tools to Predict Outcome for Adult Stroke Patients. *J Korean Soc Emerg Med DE* 2009;20:95-100.