http://dx.doi.org/10.22537/jksct.17.1.7
pISSN: 1738-1320 / eISSN: 2508-6332

Journal of The Korean Society of Clinical Toxicology

원 저

단일 응급의료기관에서 경험한 글루포시네이트 암모니움 포함 제초제 중독 후 중증도 예측에 관한 연구

가톨릭대학교 의정부성모병원 응급의학과

이두성 · 최경호

A Study of Predicting the Severity Following Glufosinate Ammonium Containing Herbicide Poisoning Experienced in Single Emergency Medical Institution

Doo Sung Lee, M.D., Kyoung Ho Choi, M.D., Ph.D.

Department of Emergency Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Gyeonggido, Korea

Purpose: Owing to the increased agricultural use of the herbicide glufosinate ammonium (GLA), the incidence of GLA poisoning has recently increased. Therefore, we investigated the possible predictive factors associated with severe complications following GLA poisoning.

Methods: A retrospective analysis of medical records was conducted based on 76 patients who had visited our regional emergency medical center with GLA poisoning from 2006 to 2017. Severe complications were defined as respiratory failure requiring intubation, systolic blood pressure less than 90 mmHg, Glasgow Coma Scale (GCS) less than 8, and presence of seizure.

Results: Age, ingested amount and ingested amount per weight were significantly greater in the severe group (p<0.001). PSS grade 2 or higher was more common in the severe group (p<0.001), and In addition, the APACHE II score was significantly higher in the severe group (p<0.001), as were the SOFA scores (p=0.002). Serum ammonia levels were significantly higher in the severe group (p=0.007), while MDRD-GFR was smaller in the severe group (p=0.002). The spot urine protein levels were significantly higher in the severe group (p=0.005), as was the urine protein to creatinine ratio (p=0.001). Upon multivariate analysis, the amount ingested per weight and PSS grade 2 or higher were identified as significant predictors.

Conclusion: Our study showed that MDRD-GFR was significantly lower in the severe group after GLA poisoning. PSS grade 2 or higher and ingested amount per weight may be useful to evaluate the severity of complications after GLA poisoning.

Key Words: Phosphinothricin, Poisoning, Complication

서 론

글루포시네이트 암모니움(glufosinate ammonium, GLA)은 일본에서 1984년 상품명 바스타로 개발된 비특이적 제초제로, 주로 동아시아에서 널리 사용되고 있으며 최근 그 사용량이 증가되고 있는 추세이다. 현재 국내에서 광범위 비선택적 파라쿼트가 사용금지된 이후 GLA 포함 제초제는 18%의 GLA와 그 외의 보충제로 구성된 제품들이 다양한 상품들로 판매되고 있다. 그 사용량의 증가와 더불어

책임저자: 최 경 호
경기도 의정부시 천보로 271
가톨릭대학교 의정부성모병원 응급의학과
Tel: 031) 820-3027 Fax: 031) 820-3464
E-mail: ergogo@naver.com

투고일: 2018년 11월 12일 1차 심사일: 2018년 11월 15일
게재 승인일: 2019년 1월 1일

GLA 국내 중독사례도 꾸준히 증가하고 있다.

GLA는 glutamate의 구조적 유사체로 식물에서 glutamine의 합성을 방해하여 암모니아대사장애를 일으키는 것으로 알려져 있으며 고농도에 노출된 실험동물에서도 유사한 작용을 한다고 하나 인체에서 정확한 독성기전은 알려져 있지 않다[1]. GLA 성분과 그 외의 보충제에 의해 경련, 의식저하, 기억상실의 신경학적 합병증, 호흡부전, 심혈관 등의 다양한 합병증들이 발생할 수 있고 적절한 치료가 신속하게 시행되지 않으면 사망할 수도 있다[2]. 중독 후 중증 합병증의 발생과 관련된 예측인자들에 대한 연구들이 다양하게 진행되었으며 이들 중 고령, 많은 음독량, 전신 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)의 2개 항목 이상 만족, 낮은 PaO_2/FiO_2 비율이 위험요인들로 알려져 있다[1,3,4].

임상적으로 중증 증상의 발현과 중독 사례의 증가로 인하여 GLA에 의한 중독환자의 중증도 예측인자에 대한 연구는 중요함에 불구하고 이에 관련한 국내연구는 비교적 적게 이루어져 있다. 본 연구에서는 중증도에 관련된 예후인자들에 주목하여 기존의 연구들에서 알려진 예후 예측인자들을 중심으로 환자의 신체적 특성에 주목하여 세밀하게 비교분석하고 GLA가 비교적 흡수가 적고 대부분이 소변으로 배설된다는 대사적 특성을 배려하여 신기능과 중증도에 대한 연관성을 검토하여 GLA 포함 제초제 중독 후 발생하는 중증 합병증에 대한 보다 정확하고 과학적인 예측방법을 제시하고 임상적 활용이 가능하게 하고자 연구를 시행하였다.

대상과 방법

본 연구는 2006년부터 2017년까지 경기북동부지역 일개 병원의 응급의료센터에 내원한 GLA 중독환자를 대상으로 하여 인구학적 및 중독학적 특성에 대한 후향적 분석을 시행하였다. 해당 병원은 연간 8.5만명 정도가 내원하는 병원으로 2000년도부터 권역 응급의료센터로 지정되었다.

본 연구는 헬싱키선언의 원칙을 준수하였다. 소속기관의 임상시험 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(UC10OISI0098).

연구군의 의학적 자료들은 병원의 의무기록 시스템을 통하여 획득하였다. 관련 인구학적, 임상적 자료는 응급실에 내원하는 약물음독환자를 대상으로 내원 당시에 상급 전공의가 정해진 서식에 따라 체계적으로 입력하였다. 2006년부터 2017년까지 GLA에 노출된 16세 이상의 환자가 총 92명 내원하였다. 1차로 비경구적 노출, 살포되는 농약을 흡인한 1명을 제외하였다. 2차로 유기인제, 글리포세이트, 피레스로이드, 카바메이트, 독시라민과 같은 농약, 약물을 함께 음독한 10명을 제외하였다. 저독성의 제초제 벤타존과의 복합제제(상품명: 풀마름)를 음독한 1명, 소량의 에마멕틴 벤조에이트(상품명: 에이팜)를 같이 음독한 1명, 소량의 살서제(상품명: 쥐키라)를 같이 음독한 1명은 포함하였다. 3차로 음독 이후 6시간 내에 자의퇴원하여 합병증 여부를 관찰하지 못한 5명을 제외하였다. 최종적으로 76명의 환자를 연구군으로 지정하였다. 연구군에 포함된 환자군을 중증도를 기준으로 중증군과 비중증군으로 나누었다. 중증도는 삽관이 필요한 호흡부전, 수

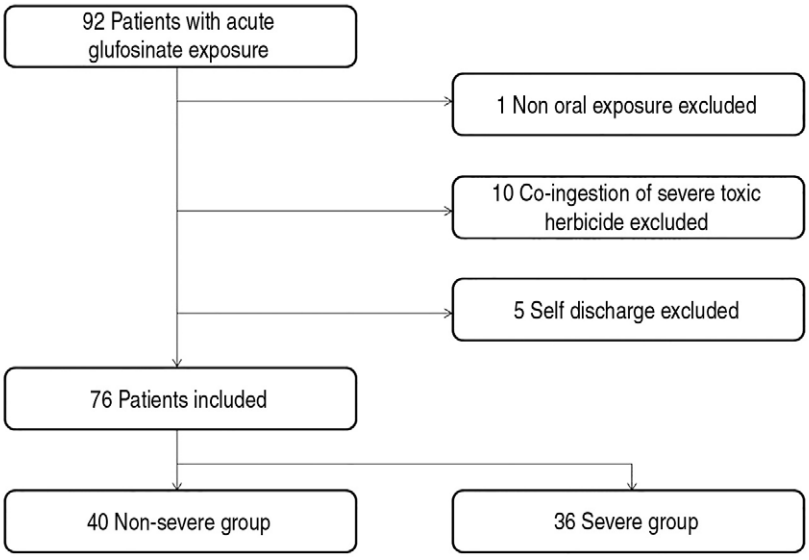

Fig. 1. This flow chart demonstrates enrolled patients in this study.

축기혈압 90 mmHg 미만의 저혈압, Glasgow Coma Scale (GCS) 8점 이하의 의식저하, 경련이 발생한 경우를 기준으로 하였다. 비중증군에 40명, 중증군에 36명이 포함되었다(Fig. 1).

중증군과 비중증군의 인구학적, 임상적 변수를 비교하였다. 성별, 연령, 체중, 음독 후 응급실 내원까지의 경과시간, 음독량, 체중당 음독량, 구토, GCS, 수축기혈압, 이완기혈압, 맥박, 체온과 중증도와의 상관관계를 분석했다. 실험실 검사 결과값인 백혈구수, 혈당, 혈액요소질소, 크레아티닌, 대사성산증을 변수로 분석했다. SIRS 항목 중 2개 이상 만족, PaO_2/FiO_2, GCS, Poisoning Severity Score (PSS) 2등급 이상, 찰슨 동반 상병 지수(Charlson Comorbidity Index, CCI), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II 점수, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수 등의 중증도 지표에 대해서 중증도 연관성을 분석했다. 체중당 음독량은 음독한 제초제에 포함된 GLA양을 체중으로 나누어 구하였다. 대부분이 18%의 GLA상품을 음독하였지만 2명이 21%의 GLA, 1명이 14%의 GLA를 음독하였다. 대사성산증은 pH〈7.35 그리고 HCO_3〈20 mmol/L로 정의하였다. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)는 체온 36°C 미만 또는 38°C 초과, 분당맥박수 90회 초과, 분당호흡수 20회 초과 또는 $PaCO_2$ 32 mmHg 미만, 백혈구수 12,000/mm^3 초과, 4,000/mm^3 미만 또는 10% band form 중 2개 이상을 만족하는 경우로 정의한다[5]. Berlin 정의는 급성호흡곤란의 정도를 PaO_2/FiO_2가 200 초과 300 이하는 경증, 100 초과 200 이하는 중등도, 100 이하는 중증으로 분류하였다[6]. PSS는 약물중독의 중증도를 분류하는 국제표준으로 (0)무증상, (1)경증, (2)중등도, (3)중증, (4)치명적인 중독으로 분류한다[7]. 응급실 내원 후 즉시 시행한 혈중암모니아농도와 두 번째로 시행한 혈중암모니아 농도와 중증 합병증 발생의 관계에 대해 분석하였다. Modification of Diet in Renal Disease 공식에 의한 사구체 여과율(MDRD-GFR)과 중증도, 음독량과의 상관관계에 대해 분석하였다. MDRD-GFR은 크레아티닌, 연령, 성별, 인종으로 계산된 GFR 추정치로 비교적 정확한 방법으로 알려져 널리 사용되고있다[8]. 요화학검사의 각 항목과 계산된 지표와 중증도와의 관련성에 대해 비교 분석하였다.

1. 통계 분석 방법

중증군과 비중중군의 통계적 유의성을 분석하였다. 연속변수에 대해 먼저 Shapiro-Wilk normality test 로 정규성 검정을 하였다. 정규분포할 경우 평균과 표준편차로 그렇지 않을 경우 중앙값과 사분위간 범위(interquantile range, IQR)로 제시하였다. 명목변수는 명수와 비율로 제시하였다. 연속변수에 대해 two-sample T-test 또는 Wilcoxon Rank-Sum test를 사용하였다. 명목변수에 대해 Chi-square test 또는 Fisher의 Exact test를 사용하였다.

p값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의한 결과로 간주하였다. 유의미한 변수를 대상으로 후진제거법을 사용한다중로지스틱회귀분석을 통해 보다 의미있는 변수를 구하고자 하였다. 모든 통계분석은 공개프로그램 R 3.5.1으로 시행되었다.

결 과

연구대상군 76명 중 비중증군은 40명, 중증군은 36명으로 분류되었다. 중증군으로 정의된 기도삽관이 필요한 호흡부전, 수축기혈압 90 mmHg 미만의 저혈압, GCS 8점 이하의 의식저하, 경련은 각각 32명(89%), 21명(58%), 28명(78%), 22명(61%)의 환자에서 발생하였다. 두 군간의 역학적 자료에 의한 차이를 분석하기 위하여 조사한 자료들 중 성별(남자, 비중증군 27명(67.5%), 중중군 19명(52.8%), p=0.282)은 두 군에서 유의미한 차이가 없었으나, 연령(비중중군 50.2±11.1, 중증군 63.4±15.5, p〈0.001)은 중증군에서 통계적으로 유의하게 높았다(Table 1). 총 음독량(비중증군 95.0 mL [30.0;125.0], 중증군 200.0 mL [150.0;300.0], p〈0.001)은 중증군에서 통계적으로 유의하게 많았다. 두 군간의 체중은 비중증군 64.5±11.3 kg, 중증군 64.9±10.4 kg로 유의한 차이가 없었으며(p=0.877), 총 음독량을 체중과 제품의 농도로 교정하여 세밀하게 분석한 체중당 음독량(비중증군 21.2 mg/kg [8.8;36.0], 중증군 58.8 mg/kg [46.6;80.3])도 중증군에서 유의하게 많았다(p〈0.001). 기타 다른 역학적 변수들 중 음독 후 응급실 내원까지의 시간은 유의한 차이가 없었다(비중증군 140.0분 [80.0;301.0], 중증군 121.0분 [74.5;173.5], p=0.293). 알코올 동반섭취는 비중증군에서 더 많았는데 통계적으로 유의하였다(비중증군 30 (75.0%), 중증군 17 (47.2%), p=0.024). 수축기혈압, 이완기혈압, 맥박, 체온에 대해서도 두 군 사이에 유의미한 차이는 없었다. 백혈구수(비중증군 8325.0/mm^3 [6585.0;9765.0], 중증군 11600.0/mm^3 [8885.0;15850.0], p〈0.001)는 중증군에서 더 많았고 유의한 차이가 있었다. 혈액요소질소(비중증군 11.6 mg/dL [9.3;16.5], 중증군 14.8 mg/dL [10.3;23.5], p=0.023)는 중증군에서 더 많았고 통계적으로 유의했다. 크레아티닌(비중증군 0.9 mg/dL [0.8;1.0], 중증군 1.0 mg/dL [0.8;1.2], p=0.058)은 두 군사이에 유의한 차이가 없었다. 대사성산

Table 1. Comparison of demographical, clinical, and laboratory results between severe group and non-severe group following GLA poisoning

	Non severe group (N=40)	Severe group (N=36)	*p*-value
Sex (male)	27 (67.5)	19 (52.8)	0.282
Age	50.2±11.1	63.4±15.5	<0.001
Weight (Kg)	64.5±11.3	64.9±10.4	0.877
Arrival time from exposure time	140.0 [80.0;301.0]	121.0 [74.5;173.5]	0.293
Ingested amount (mL)	95.0 [30.0;125.0]	200.0 [150.0;300.0]	<0.001
Ingested amount per weight (mg/Kg)	21.2 [8.8;36.0]	58.8 [46.6;80.3]	<0.001
Alcohol ingestion	30 (75.0)	17 (47.2)	0.024
Vomiting	20 (50.0)	20 (55.6)	0.799
GCS*	15.0 [15.0;15.0]	15.0 [11.0;15.0]	0.005
SBP† (mmHg)	134.1±19.1	130.9±24.6	0.524
Heart rate	86.0 [75.5;94.0]	89.5 [80.5;100.5]	0.145
White blood cell (/mm^3)	8325.0 [6585.0;9765.0]	11600.0 [8885.0;15850.0]	<0.001
Glucose (mg/dL)	104.5 [96.0;118.0]	133.0 [103.5;202.5]	0.002
Urea Nitrogen (mg/dL)	11.6 [9.3;16.5]	14.8 [10.3;23.5]	0.023
Creatinine (mg/dL)	0.9 [0.8;1.0]	1.0 [0.8;1.2]	0.058
Metabolic acidosis	1 (2.5)	8 (22.2)	0.011
Shock index	0.6 [0.6;0.7]	0.7 [0.6;0.8]	0.088
SIRS‡ over 2	10 (25.0)	20 (55.6)	0.013
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	411.9±55.1	343.3±80.9	<0.001
PSS§ over	2 8 (20.0)	27 (75.0)	<0.001
Charlson comorbidity Score	0.0 [0.0;1.0]	1.0 [0.0;2.0]	0.087
APACHE II‖	3.0 [2.0;6.0]	8.5 [5.0;12.5]	<0.001
SOFA¶	1.0 [0.0;2.0]	2.0 [1.0;5.0]	0.002

* GCS: Glasgow Coma Scale, † SBP: systolic blood pressure, ‡ SIRS: systemic inflammatory response syndrome, § PSS: poisoning severity score, ‖ APACHEII: acute physiology and chronic health evaluation II, ¶ SOFA: sequential organ failure assessment

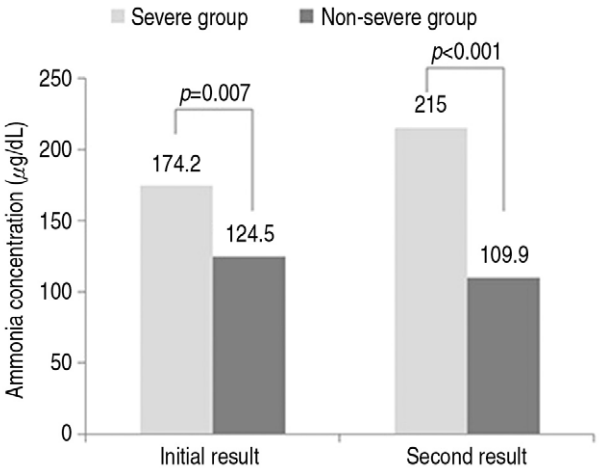

Fig. 2. This graph shows the trend of change of the first and second result of ammonia concentration and a statistical correlation between the severity and ammonia concentration. The size of each bar represents the mean value.

증(비중증군 1 (2.5%), 중증군 8 (22.2%), p=0.011)이 중증군에서 더 많이 발생하였고 통계적으로 유의했다.

SIRS의 경우 중증군에서 더 많았고 통계적으로 유의했다(비중증군 10 (25.0%), 중증군 20 (55.6%), p=0.013). PaO_2/FiO_2는 중증군에서 더 낮았으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다(비중증군 411.9±55.1 mmHg, 중증군 343.3±80.9 mmHg, p<0.001). 각종 중증도 예측지표들은 대부분 중증도에 대해 유의한 차이를 보였다. PSS 2등급 이상(비중증군 8 (20.0%), 중증군 27 (75.0%), p<0.001)은 중증군에서 더 많았고 통계적으로 유의했다. APACHE II 점수(비중증군 3.0 [2.0;6.0], 중증군 8.5 [5.0;12.5], p<0.001)는 중증군에서 유의하게 높았다. SOFA 점수(비중증군 1.0 [0.0;2.0], 중증군 2.0 [1.0;5.0], p=0.002)도 중증군에서 유의미하게 높았다. 찰슨 동반 상병 지수(비중증군 0.0 [0.0;1.0], 중증군 1.0 [0.0;2.0], p=0.087)는 중증군에서 더 높은 경향이 있었지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

혈중암모니아농도는 응급실 초기검사와 두 번째 검사를 중증도와 비교하여 분석하였다(Fig. 2). 초기혈중암모니아농도는 연구대상군 76명 중 69명, 비중증군 40명 중 37명, 중증군 36명 중 32명에서 측정하였다. 초기 혈중암모니아농도(비중증군 98.0 [87.0;142.0] 124.5±79.5 μg/dL, 중증군 168.0 [106.0;200.0] 174.2±93.8 μg/dL, p=0.007)는 중증군에서 유의미하게 높았다. 두 번째 혈중암모니아농도는 비중증군 40명 중 31명, 중증군 36명 중 30명에서

측정하였다. 두 번째 혈중암모니아농도의 측정시간은 초기검사 후 1시간에서 41시간의 범위로 일정하지 않았다. 두번째 혈중암모니아농도(비중증군 95.0 [80.5;132.5] 109.9±44.3 ㎍/dL, 중증군 207.0 [144.0;256.0] 215.0±89.6 ㎍/dL, p<0.001)도 중증군에서 유의미하게 높았다.

MDRD-GFR도 응급실 초기검사와 두 번째 검사를 중증도와 비교하여 분석하였다(Fig. 3). 초기 MDRD-GFR(비중증군 88.2±16.7 mL/min/1.73 m^2, 중증군 72.9±24.0 mL/min/1.73 m^2, p=0.002)은 중증군에서 더 작았고 유의미한 차이가 있었다. 두 번째 MDRD-GFR은 비중증군 40명 중 25명, 중증군 36명 중 34명에서 측정되었다. 두 번째 MDRD-GFR이 측정된 시간은 초기 검사 후 3시간에서 40시간 후의 범위로 일정하지 않았다. 두 번째 MDRD-GFR(비중증군 92.4±19.1 mL/min/1.73 m^2, 중증군 71.3±25.4 mL/min/1.73m^2, p=0.001)도 중증군에서 작았고 유의한 차이가 있었다. 그렇지만 두 번째 검사한 크레아티닌(비중증군 0.8 mg/dL [0.7;1.0], 중증군 1.0 mg/dL [0.8;1.3], p=0.090)은 두 군 사이에 통계적 유의성이 없었다.

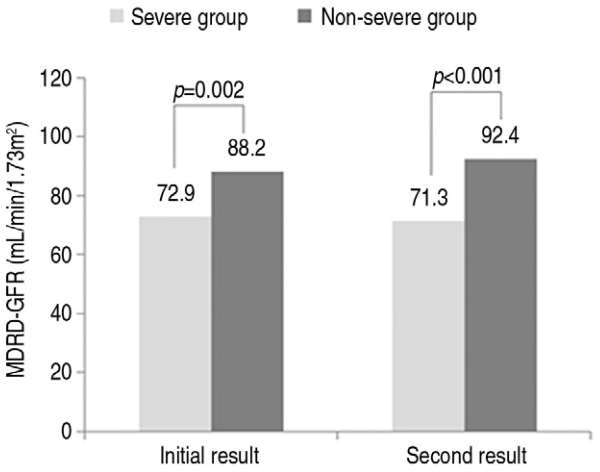

Fig. 3. This graph shows the trend of change of the first and second result of MDRD-GFR (estimated glomerular filtration rate by Modification of Diet in Renal Disease equation) and a statistical correlation between the severity and MDRD-GFR. The size of each bar represents the mean value.

중독 약물의 독성학적 특성을 고려하여 단회뇨화학검사와 중증도와의 관계를 비교 분석하였다(Table 2). 요화학검사는 비중증군 40명 중 12명, 중증군 36명 중 16명에서 시행되었는데 요단백질량(비중증군 2.9 mg/dL [2.4;8.1], 중증군 13.6 mg/dL [5.2;76.4], p=0.005)이 중증군에서 유의하게 높았다. 요단백질크레아티닌비율(비중증군 0.1 mg/dL [0.0;0.1], 중증군 0.2 [0.1;0.7], p=0.001)도 중증군에서 유의하게 높았다.

단변량분석에서 유의미한 결과가 나온 변수들로 다변량분석을 하였다(Table 3). 요화학검사의 변수들은 표본수가 적어 다변량분석에 포함시키지 못했다. 체중당 음독량(p<0.001)과 PSS 2등급 이상(p=0.042)이 보다 의미있는 예측인자로 분석되었다.

Table 2. Comparison of spot urine chemistry test at initial presentation between severe group and non-severe group following GLA poisoning

	Non severe group (N=12)	Severe group (N=16)	p-value
$[U/P]_{Urea}$*	66.0±37.6	45.4±26.2	0.100
$[U/P]_{Cr}$†	80.9±49.8	75.1±41.2	0.737
Protein (mg/dL)	2.9 [2.4;8.1]	13.6 [5.2;76.4]	0.005
P/C ratio‡	0.1 [0.0;0.1]	0.2 [0.1;0.7]	0.001
$[U/P]_{OSM}$§	1.6±0.8	1.7±0.7	0.909
Urine anion gap	39.3 [17.6;75.5]	51.2 [32.2;96.7]	0.365
FE_{Na}‖	1.2 [0.7;1.5]	0.9 [0.6;1.4]	0.416
FE_{Urea}¶	90.4±27.4	74.3±41.3	0.253

* $[U/P]_{Urea}$: urine-to-plasma urea ratio, † $[U/P]_{Cr}$: urine-to-plasma creatinine ratio, ‡ P/C ratio: protein to creatinine ratio, § $[U/P]_{OSM}$: urine-to-plasma osmolarlity ratio, ‖ FE_{Na}: fractional excretion of sodium, ¶ FE_{Urea}: fractional excretion of urea

Table 3. Multivariate logistic regression analysis on the severity prediction following GLA poisoning

	B	Standard error	Exp (B)	95% CI	p-value
Ingested amount per weight	0.0893	0.0244	1.0934	1.0506-1.1590	<0.001
PSS* over 2	2.0862	1.0274	8.0538	1.1842-75.1209	0.042
APACHE II†	0.2459	0.1302	1.2787	1.0206-1.7122	0.059

* PSS: poisoning severity score, † APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II

고 찰

GLA 음독 후 초기에 오심, 구토가 나타나고 4-50시간 후 경련, 중추성 호흡부전을 동반한 의식저하가 나타날 수 있다. 다른 합병증으로 부정맥, 발열, 기억상실, 요붕증, 횡문근융해증이 발생할 수 있으며 사망이 임박한 경우 교정되지 않는 저혈압을 보일 수 있다. GLA는 비교적 저독성으로 알려져 있었지만 최근 사용 빈도 증가와 함께 증증 합병증의 발생도 자주 보고되고 있으며 주의 깊은 치료, 관찰이 필요하다.

이전의 여러 연구들이 고령과 합병증 발생의 연관성에 대해 보고하였다[2,3]. 본 연구에서도 고령과 중증도 간의 상관관계를 확인하였다. 대사기능저하, 면역기능 저하로 인해 합병증 발생에 취약한 것으로 생각하였다. 알코올복용이 좋은 예후와 관련이 있음을 확인하였다. 이는 이전에 연구된 결과에서도 확인되었던 것으로 정확한 기전을 설명할 수는 없지만 구토를 유발하여 흡수량을 적게 하거나 이뇨작용으로 배출량이 증가한 것으로 추정하였다[2]. Inoue 등[4]은 PaO_2/FiO_2, SIRS 2항목 이상 만족할 경우를 중증도 예후인자로 보고하였는데 본 연구에서도 이를 확인하였다.

일반적으로 음독량이 많을수록 중증도가 증가할 것으로 추정할 수 있고 이전의 여러 연구들이 음독량이 증가할수록 합병증 발생이 증가하는 것으로 보고하였다[2,3]. 본 연구에서는 단순 음독량보다 체내농도가 더 의미있는 인자일 것으로 가정하고 체중대비 음독량을 계산하여 중증도와 비교하였다. 단변량분석에서는 두 변수 모두 $p<0.001$으로 중증도와 연관성을 보였으나 다변량분석에서 체중당 음독량이 단순 음독량보다 중증도 예측에 보다 의미있는 인자로 분석되었다.

현재 임상에서 사용되는 여러 중증도 지표와 GLA 음독 후 발생하는 합병증의 연관성을 확인하였다. PSS는 중독물질에 상관없이 중독환자의 중증도를 정량화하기 위해 The European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT)에서 제안한 지표로 임상현장, 연구 영역에서 널리 사용되고 있다[9-11]. 본 연구에서도 PSS가 중증도 예측에 유용함을 확인 하였으며 다변량분석에서 다른 변수들보다 의미있는 변수로 분석되었다. APACHE II는 연령, PaO_2, pH, 체온, 평균동맥압, 맥박, 호흡수, 나트륨, 칼륨, 크레아티닌, 적혈구용적, 백혈구의 항목으로 계산되는 급성 생리적 기능부전과 사망위험의 연관성을 평가하는 지표로 중환자실 입원환자를 대상으로 널리 사용된다[12,13]. 본 연구에서도 APACHE II가 GLA 중독의 합병증 예후인자로 유용함을 확인하였다. SOFA 점수는 호흡, 응고, 간, 심혈관, 중추신경, 신장기능부전으로 계산되는 중증도 평가 지표다[14]. SOFA 점수 또한 GLA 음독 후 중증도 예후인자로 유용함을 확인하였다.

여러 연구에서 혈중암모니아농도가 신경학적 합병증의 예후인자임을 보고하였다[15-17]. 본 연구에서는 응급실 도착 초기, 두 번째 혈중암모니아농도를 분석하였는데 각각의 혈중암모니아농도가 중증도와 유의한 관계가 있었고 초기검사에 비해 두 번째 검사수치가 중증군에서 상승하고 비중증군에서 감소하는 경향을 확인했다. 본 연구에서 중증 합병증에 경련, 의식저하의 신경학적 합병증을 포함하여 이전 연구들과 비슷한 결과가 나온 것으로 보인다. 신경학적합병증 외의 합병증과 혈중암모니아 농도의 연관성에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

MDRD-GFR은 다음의 계산식으로 도출되는 GFR 추정치다.

MDRD-GFR (mL/min/1.73 m^2)=186×(혈청 크레아티닌 농도)$^{-1.154}$×(나이)$^{-0.203}$(×0.742, 여성의 경우)

MDRD-GFR은 실제 GFR과의 연관성이 높은 것으로 알려져 임상에서 널리 사용되고 있다. 본 연구에서는 응급실 내원 초기와, 두 번째 검사결과를 분석하였고 두 검사 모두 중증도와 유의한 관계를 확인하였다. 초기, 두 번째 검사 사이에 비중증군에서는 증가하고 중증군에서는 감소하는 경향이 있었다. 단백뇨는 심혈관질환, 신장질환의 독립적인 위험인자로 알려져 있고 의미있는 단백뇨는 24시간 요단백질 배출량을 정량하여 정해지는데 요단백질크레아티닌비율은 24시간 요단백질량과 밀접한 연관이 있어 선별검사로 사용될 수 있다[18-20]. 본 연구에서는 중증군에서 요단백질과 요단백질크레아티닌비율이 유의미하게 높음을 확인했다. GLA와 신장손상과의 상관관계에 대해 현재 알려진 바는 없지만 GFR 저하와 단백뇨와 관련이 있음을 확인하였다. GLA는 다른 물질로 대사가 적게 이루어지고 대부분이 소변으로 배출되는 특성이 알려져 있다[21]. 이것이 신장손상과 관련이 있을 수도 있고, 이에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 보인다.

제한점

단일기관에서의 후향적 연구로서의 한계를 가진다. 표본수가 상대적으로 부족하여 통계적 검증력이 부족할 수 있다. 혈중암모니아농도, 요화학검사는 일부 연구군에서만 시행되었다. 특히 요화학검사는 다른 검사에 비해 표본수가 현저히 적었다. 혈중암모니아, MDRD-GFR과 같이 2회의 검사가 분석된 경우 두 번째 검사가 일부에서만 시행되었고 두 번째 시행되는 검사의 시간이 일정하지 않았

다. 다년간의 환자군에서 연구군을 추출하여 누락된 환자가 있을 수 있다. 중증합병증에 의식저하를 포함하였는데 알코올 동반섭취로 인한 것일 수 있으나 1명을 제외하고 나머지는 모두 내원 4시간 이후에 증상이 발생하여 이로 인한 영향은 적을 것으로 판단된다. 합병증의 발생과 연관성이 클 것으로 추정되는 GLA의 혈중농도를 측정하지 못했다. 향후 다기관에서의 대규모 전향적연구가 필요하다.

결 론

본 연구결과에 의하면 GLA 중독 후 MDRD-GFR은 중증군에서 유의하게 낮았으며, 발생하는 합병증의 중증도 예측에 체중당 음독량, PSS가 유용한 것으로 생각된다.

ORCID

Doo Sung Lee (https://orcid.org/0000-0002-8694-3995)
Kyoung Ho Choi (https://orcid.org/0000-0003-2301-2250)

참고문헌

1. Hack R, Ebert E, Ehling G, et al. Glufocinate ammonium-some aspects of its mode of action in mammals. Food Chem Toxicol 1994;32(5):461-70.
2. Mao YC, Hung DZ, Wu ML, et al. Acute human glufocinate containing herbicide poisoning. Clin Toxicol (Phila) 2012;50 (5):396-402.
3. Kim YK, Kim KH, Moon HJ, et al. Predicting acute intoxication of glufosinate-containing herbicides: A comparative study of a group with complication versus the others without complication in single institution. J Korean Soc Emerg Med 2016;27(1):52-60.
4. Inoue Y, Onodera M, Fujita Y, et al.. Factors associated with severe effects following acute glufosinate poisoning. Clin Toxicol (Phila) 2013;51(9):846-9.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. american college of chest physicians/ Society of critical care medicine. Chest 1992;101(6):1644-55.
6. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition. JAMA 2012;307(23):2526-33.
7. Available at: http://www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf. Accessed October 22, 2018.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. More accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
9. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, et al.. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1998;36(3):205-13.
10. Casey PB, Dexter EM, Michell J, et al. The prospective value of the IPCS/EC/EAPCCT poisoning severity score in cases of poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1998;36(3): 215-7.
11. Jung SH, Park DY, Park JS, et al. Significance of the poisoning severity score as a prognostic factor in poisoning. J Korean Soc Emerg Med 2005;16(6):660-6.
12. Wagner DP, Knaus WA, Draper EA. Statistical validation of a severity of illness measure. Am J Public Health 1983; 73:878-84.
13. Yoo DH, Lee JW, Choi JH, et. al. Utility of the APACHE II score as a neurologic prognostic factor for glufosinate intoxicated patients. J Korean Soc Clin Toxicol 2016;14 (2):107-14.
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine. Intensive Care Med 1996;22 (7):707-10.
15. Moon JM, Chun BJ. Serial ammonia measurement in patients poisoned with glufosinate ammonium herbicide. Hum Exp Toxicol 2016;35(5):554-61.
16. Lee DK, Youk H, Kim H, et al. Initial serum ammonia as a predictor of neurologic complications in patients with acute glufosinate poisoning. Yonsei Med J 2016;57(1): 254-9.
17. Cha YS, Kim H, Lee Y, et al. The relationship between serum ammonia level and neurologic complications in patients with acute glufosinate ammonium poisoning: A prospective observational study. Hum Exp Toxicol 2018; 37(6):571-9.
18. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, et al. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. Arch Intern Med 1987;147(5):943-4.
19. Barnas U, Schmidt A, Haas M, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. Nephrol Dial Transplant 1997;12(Suppl 2):82-5.
20. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. Clin Chem 2005;51(9):1577-86.
21. Darren MR. Herbicides. In: Robert SH, Mary AH, Neal AL, Lewis SN, Lewis RG, editors. Goldfrank's toxicologic emergency. 10th ed. New York:McGraw Hill; 2015. p.1389-1408.