

글리포세이트 중독 환자에서 급성 신손상 발생의 임상 양상과 위험 인자

박형훈 · 최규일 · 이제원 · 박정민 · 박진욱 · 노상문 · 조재경 · 이대로 · 조재철 · 박동찬 · 김양현 · 이주환

대구파티마병원 응급의학과

Clinical Characteristics and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients with Glyphosate Poisoning

Hyung Hun Park, M.D., Kyu Ill Choi, M.D., Je Won Lee, M.D., Jung Min Park, M.D.,
Jinwook Park, M.D., Sang Moon Noh, M.D., Jaekyung Cho, M.D., Daero Lee, M.D.,
Jae Chul Cho, M.D., Dong Chan Park, M.D., Yang Hun Kim, M.D., Joo Hwan Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose: Acute kidney injury (AKI) in patients with glyphosate poisoning has a poor prognosis. This study aimed to predict the risk factors for AKI in patients with glyphosate poisoning at the emergency department (ED).

Methods: Clinical data on glyphosate poisoning patients at ED who were older than 18 years were collected retrospectively between January 2013 and December 2019. The clinical characteristics and clinical outcomes of the AKI group in patients with glyphosate poisoning were compared with the non-AKI (NAKI) group.

Results: Of 63 glyphosate poisoning patients, AKI was observed in 15 (23.8%). The AKI patients group showed the following: old age ($p=0.038$), low systolic blood pressure ($p=0.021$), large amount of ingestion ($p=0.026$), delayed hospital visits ($p=0.009$), high white blood cells (WBC) ($p<0.001$), high neutrophil counts ($p<0.001$), high neutrophil-lymphocyte (LN) ratios ($p<0.001$), high serum potassium ($p=0.005$), low arterial blood pH ($p=0.015$), and low pO₂ ($p=0.021$), low bicarbonate ($p=0.009$), and high Poisoning Severity Score (PSS) ($p<0.001$). AKI patients required hemodialysis, ventilator care ($p<0.001$, $p=0.002$), and inotropics ($p<0.001$). They also showed more intensive care unit admission ($p<0.001$), longer hospitalization ($p<0.001$), and high mortality ($p<0.001$). Logistic multivariate regression analysis showed that high WBCs (OR, 1.223) and increased LN ratios (OR, 1.414) were independently associated with the occurrence of AKI.

Conclusion: In patients with glyphosate poisoning at ED, high WBCs and increased LN ratios can help predict the occurrence of AKI.

Key Words: Glyphosate, Herbicide, Poisoning, Acute kidney injury

서 론

글리포세이트 제초제(glyphosate herbicides)는 사람에게 독성이 적다고 알려져 치명적인 파라쿼트(paraquat)를 대신하여 전 세계적으로 널리 쓰이는 약물로 탄소와 인을 포함하는 유기인계에 속하지만, 콜린에스테라아제(cholinesterase)에 대한 억제 작용이 없어 중독 시 유기인계 증상을 나타내지 않는다. 식물에서는 사람에게 존재하지 않는 시킵산 경로(shikimic acid)의 차단을 통해 페닐알라닌(phenylalanine), 타이로신(tyrosine), 트립토판(tryptophan)과 같은 필수적인 방향족 아미노산 생산을 막아 말라 죽게 한다¹⁾.

사람에게 안전하다고 알려져 있으나 과량 섭취에 의한 중독 증상으로는 위장관 점막 자극으로 인한 복통 및 설사를 보이고, 심장 독성에 따른 저혈압과 부정맥, 호흡기계 증상으로는 폐울혈과 흡인성 폐렴이 있으며 심한 경우에는 급성 호흡부전 증후군, 신부전, 치료에 반응하지 않는 저혈압 등으로 사망에 이를 수 있다²⁻³⁾. 글리포세이트에 대한 해독제는 현재까지

책임저자: 이 주 환
대구광역시 동구 아양로 99
대구파티마병원 응급의학과
Tel: +82-53-940-7139
Fax: +82-53-940-9990
E-mail: nanayjh@hanmail.net

투고일: 2020년 5월 10일
1차 심사일: 2020년 6월 22일
게재 승인일: 2020년 8월 11일

존재하지 않으며 위장관계 오염제거 및 활성화탄 투여와 대증치료가 일반적인 치료법으로 알려져 있다¹⁾.

기존의 연구에서 글리포세이트 중독과 관련된 급성 신손상 (acute kidney injury, AKI)의 발생은 나쁜 예후 인자로 알려져 있다^{2,3)}, 또한 고칼륨혈증, 대사성 산증, 폐뇨를 동반한 AKI 발생 환자는 혈액 투석까지 고려해야 한다는 보고가 있다^{1,4,5)}. 따라서 AKI 발생을 조기에 예측하여 근접 관찰과 적극적인 치료가 이루어진다면 환자의 예후에 도움이 될 것이다. 이에 저자들은 글리포세이트 중독 환자의 임상적 특성 및 응급실 초기에 시행한 검사를 통한 다양한 변수를 비교하여 AKI 발생과 연관된 예측 인자를 규명하고자 하였다.

대상과 방법

1. 연구 기간 및 대상

2013년 1월부터 2019년 12월까지 7년 동안 글리포세이트 중독으로 대구과티마병원 응급실에 내원한 18세 이상의 72명의 환자를 대상으로 의무기록을 통하여 후향적 조사를 하였다. 이 중 장기 투석으로 AKI 여부를 판단할 수 없는 환자와 다른 약물과 동시 복용한 경우, 입원하지 않아 경과를 알 수 없는 환자나 추적 관찰되지 않은 9명의 환자를 제외한 63명이 연구 대상이 되었다.

2. 연구 방법

이 연구는 병원 윤리위원회의 승인하에 시행하였으며 연구 자료 및 결과는 위원회 규정에 의해 처리되었다(IRB No. DFE20ORIO068). 연구 대상 환자는 AKI의 발생 여부에 따라, AKI가 발생한 환자군과 발생하지 않은 환자군으로 분류하였다. AKI는 KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) 진단 기준에⁶⁾ 따라 혈청 크레아티닌이 기저치에 비하여 0.3 mg/dL 이상 상승하거나, 50% 이상 상승한 경우로 정의하였다. 환자군은 연령, 성별, 기저 질환을 조사하였고, 내원 시 활력 징후, 내원 시 글라스고 혼수 척도점수(Glasgow Coma Scale Score), 음독량과 음독 후 응급실 내원까지의 경과 시간, 전원 여부, 위세척 여부 및 위세척량, 활성화탄 사용, 음독 후 위세척까지의 경과 시간, 음주 여부, 자살 시도 여부, 초기 혈액검사, Poisoning Severity Score (PSS)를 비교하였다. 또한 임상 경과를 비교하기 위하여 혈액 투석 치료와 기계 호흡 여부, 승압제 사용 여부, 중환자실 입실 여부 및 총 입원 기간, 내원 30일 후 사망 여부를 조사하였다.

3. 통계 방법

SPSS Statistics version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)로 통계 분석을 하였다. 정규 분포의 확인은 Shapiro-Wilk 검

정을 사용하였다. 환자군의 비교를 위해 범주형 변수는 Fisher's exact test 혹은 카이제곱 검정을 사용하였고, 연속형 변수의 경우에는 Mann-Whitney U test 또는 Student-test를 시행하였다. 결과는 연속변수는 평균±표준편차, 범주형 변수는 빈도(%)로 표시하였다. 또한 AKI 발생과 관련된 예측 인자를 찾기 위해서 로지스틱 회귀분석으로 단변량 분석을 사용하였고, 이 중 유의한(p -value < 0.05) 변수는 다변량 분석을 통하여 odds ratio (OR)를 계산하였다. 상관관계가 높은 변수들은 다중공선성(multicollinearity) 문제를 일으킬 수 있어 다중공선성 검증을 실시하여 분산팽창인자(variance inflation factor, VIF)를 확인하였고 다중공선성이 존재하는 변수들을 제거한 후 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 결과는 p -value가 95% 신뢰구간에서 0.05 미만인 경우 통계적 의미가 있다고 정의하였다. 다변량 분석에서 AKI 발생과 상관관계가 있는 변수에 대해서는 ROC (receiver operating characteristic) curve로 AUC (area under the curve)를 구했다.

결 과

1. 글리포세이트 중독 환자에서 AKI를 동반한 환자군의 특성

글리포세이트 중독 환자 중에 AKI가 동반된 환자는 15명(23.8%)이었고, 그렇지 않은 환자는 48명(76.2%)이었다. AKI 환자군의 연령은 64.8 ± 12.4 세로, 대조군의 55.7 ± 12.7 세에 비하여 유의하게 높았으나($p=0.038$), 성별과 기저 질환에 따른 유의한 차이는 없었다. 내원 당시 활력 징후에서 수축기 혈압은 105.0 ± 23.2 mmHg로 대조군의 124.2 ± 19.1 mmHg와 비교하여 더욱 낮은 혈압을 보여 유의한 차이를 보였으나($p=0.021$), 이완기 혈압, 맥박수, 호흡수, 체온은 유의한 통계학적 차이를 보이지 않았다. 음독량에 따른 AKI 발생은 243.3 ± 141.1 mL로 대조군의 153.8 ± 94.3 mL보다 더 많은 음독량으로 유의한 차이를 보였고($p=0.026$), 음독 후 응급실까지의 경과 시간은 5.7 ± 5.7 로 대조군의 2.4 ± 2.4 과 유의한 차이를 보였다($p=0.009$). 내원 당시 글라스고 혼수 척도점수와 음주 여부, 전원 여부, 위세척 여부 및 위세척량, 음독 후 위세척까지의 경과 시간, 활성화탄 사용 여부, 자살 시도에 따른 AKI 발생은 유의한 차이를 보이지 않았다. 내원 초기 혈액검사에서는 백혈구($p < 0.001$), 중성구($p < 0.001$), 중성구-림프구 비($p < 0.001$), 혈청 칼륨($p=0.005$)은 대조군에 비하여 유의하게 높았고, pH($p=0.015$), 동맥혈산소분압($p=0.021$), 중탄산염($p=0.009$)은 대조군 보다 낮았다. 그밖에 아스파르테이트 아미노전이효소와 알리닌 아미노전이효소, 혈당, 크레아티노스포키나제, 혈액요소질소, 혈청 크레아티닌, 혈청 나트륨, C-반응성단백, 동맥혈 이산화탄소분압은 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한, PSS에 의한 AKI 발생은 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$) (Table 1).

Table 1. Clinical characteristics between acute kidney injury group and non-acute kidney injury group in patients with glyphosate poisoning

	AKI* group (N=15)	NAKI [†] group (N=48)	p-value
Age (year)	64.8±12.4	55.7±12.7	0.038
Male, n [‡] (%)	10 (66.7)	31 (64.6)	0.825
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	4 (26.6)	10 (20.8)	0.745
Diabetes mellitus	5 (33.3)	12 (25.0)	0.125
Hepatic disorders	2 (13.3)	3 (6.3)	0.844
Cardiac disorders	2 (13.3)	4 (8.3)	0.254
Neurologic disorders	3 (20.0)	4 (8.3)	0.325
Malignancy	1 (6.7)	3 (6.3)	0.740
Initial Vital Signs at ED [§] Arrival			
Systolic blood pressure (mmHg)	105.0±23.2	124.2±19.1	0.021
Diastolic blood pressure (mmHg)	69.3±12.4	76.1±13.9	0.117
Pulse rate (/min)	90.5±17.9	81.2±20.8	0.191
Respiratory rate (/min)	21.6±5.2	18.9±2.5	0.960
Body temperature (°C)	36.3±1.2	36.6±0.5	0.214
Glasgow coma scale score	12.0±3.0	14.3±1.7	0.360
Ingested amount (mL)	243.3±141.1	153.8±94.3	0.026
Time from ingestion to ED (hourly)	5.7±5.7	2.4±2.4	0.009
Transferred to ED, n (%)	2 (13.3)	4 (8.3)	0.254
Treatment			
Gastric lavage, n (%)	8 (53.3)	26 (54.2)	0.874
Amount of gastric lavage, (L)	4.3±0.8	5.1±0.9	0.655
Activated charcoal, n (%)	8 (53.3)	26 (54.2)	0.374
Irrigation time (hourly)	1.1±0.6	1.2±0.4	0.548
Co-ingestion with alcohol, n (%)	11 (73.3)	12 (25.0)	0.176
Suicidal attempt, n (%)	12 (80.0)	36 (75.0)	0.943
Initial laboratory findings			
White blood cell (/μL)	16524.3±8402.5	9628.0±3139.5	<0.001
Neutrophil	14111.3±6981.3	6500.3±2452.8	<0.001
Lymphocyte	1711.4±1838.5	2095.1±1070.3	0.067
Neutrophil-lymphocyte ratio	18.8±15.7	4.2±2.8	<0.001
AST (U/L)	36.5±15.2	36.1±21.3	0.657
ALT (U/L)	26±17.4	28.2±23.7	0.505
Glucose (mg/dL)	174.5±70.9	134.8±67.7	0.167
CPK (mEq/L)	1568.8±5287.3	318.7±597.2	0.485
Blood urea nitrogen (mg/dL)	16.2±6.8	12.2±3.7	0.074
Creatinine (mg/dL)	1.2±0.5	0.9±0.1	0.084
Na (mEq/L)	139.9±2.9	139.4±3.7	0.800
K (mEq/L)	4.5±0.8	3.9±0.5	0.005
C-reactive protein (mg/dL)	2.8±4.8	0.3±0.4	0.057
pH	7.3±0.1	7.4±0.1	0.015
pO2 (mmHg)	69.9±16.9	85.8±16.2	0.021
pCO2 (mmHg)	31.9±6.1	34.7±5.8	0.160
HCO3 ⁻ (mmol/L)	17.3±6.4	21.8±4.6	0.009
Poisoning Severity Score (PSS)	2.8±1.2	1.6±0.5	<0.001

* AKI: acute kidney injury

[†] NAKI: non-acute kidney injury[‡] n: number[§] ED: emergency department^{||} Time from ingestion to irrigation

2. AKI를 동반한 글리포세이트 중독 환자의 임상 경과

AKI가 발생한 15명의 환자 중 4명(26.7%)이 혈액 투석 치료

를 받았고 대조군과 비교해 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). 기계 호흡 치료와 승압제 사용도 AKI 환자군에서 유의하게 많았다($p=0.002$, $p<0.001$). 중환자실 입원도 많았으며($p<0.001$),

전체 입원 기간은 13.5 ± 7.4 일로 대조군과 유의한 차이를 보였고 ($p < 0.001$), 사망률도 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$) (Table 2).

3. AKI 발생과 연관된 예측 인자

독립 변수들간의 다중공선성을 검토해본 결과 VIF 값이 1.370에서 1.822 사이로 모두 10 이하로 다중공선성은 없는 것으로 나타나 모든 인자들이 분석에 포함되었다. AKI 환자군과 대조군 간에 차이를 보인 소견들에 대한 단변량 분석에서는 연령, 음독량, 음독 후 응급실 내원까지의 경과 시간, 백혈구, 중성구-림프구 비, 혈청 칼륨, 동맥혈 산소분압, 중탄산염에서 의미 있는 차이를 보였다. 이를 대상으로 다변량 회귀 분석을 시행한 결과 백혈구와 중성구-림프구 비가 AKI 발생과 연관된 독립적인 위험인자로 나타났다 (Table 3). AKI 발병에 대한 예측 능력을 확인하기 위해 ROC (receiver operating characteristic) curve를 분석한 결과 백혈구는 AUC (area under curve)가 0.787 (95% CI, 0.634-0.941)로 측정되었으며, cut-off 값인 $10,050/\mu\text{L}$ 에서 민감도 73.3%, 특이도 42.9%를 보였다. 중성구-림프구 비의 AUC는 0.841 (95% CI, 0.696-0.986)로 측정되

었으며, cut-off 값인 3.5에서 민감도 86.7%, 특이도 47.6%를 보였다 (Fig. 1).

고 찰

글리포세이트는 비교적 안전하다고 알려져 있고 실제로 많은 중독 환자는 보존적인 치료 후 합병증 없이 퇴원하지만 나쁜 예후를 나타내는 경우가 종종 있다. 이번 연구의 사망자는 4명으로 모두에서 AKI가 동반되었으며 사망률은 6.3%로 Moon 등⁷⁾의 2.6%보다는 높은 사망률을 보였으나 Lee 등²⁾이 보고한 29.3%보다는 낮았다. 독성에 대한 명확한 기전은 알려지지 않았으나 글리포세이트 자체에 의한 중독과 더불어 약물 침투와 안정화를 위해 사용되는 계면활성제가 더해져서 중독 증상을 나타낸다^{1,8)}. 동물 실험에서 계면활성제는 심장 독성을 유발하여 저혈압을 유발하고 폐혈관 저항을 낮추어 폐부종을 일으킨다는 연구가 있고, 세포에서 미토콘드리아의 산화적 인산화를 방해하여 에너지 생산에 영향을 주어 독성을 나타낸다는 연구가 있다^{9,10)}.

글리포세이트 중독과 관련된 예후 인자로 Son 등¹¹⁾은 응급실 내원 시 고혈당, 고령, 낮은 수축기 혈압은 사망률과 관련된다

Table 2. Clinical outcomes of a group of patients with acute kidney injury in glyphosate poisoning

	AKI* group N=15 (%)	NAKI† group N=48 (%)	p-value
Hemodialysis, n‡ (%)	4 (26.7)	0 (0)	<0.001
Ventilator care, n (%)	5 (33.3)	1 (2.1)	0.002
Inotropics infusion, n (%)	7 (46.7)	0 (0)	<0.001
Total admission length, day	13.5 ± 7.4	7.24 ± 6.5	<0.001
ICU‡ admission, n (%)	10 (66.7)	3 (6.3)	<0.001
Mortality, n (%)	4 (26.7)	0 (0)	<0.001

* AKI: acute kidney injury

† NAKI: non-acute kidney injury

‡ n: number

§ ICU: intensive care unit

Table 3. Multiple logistic regression analysis of prognostic factors for acute kidney injury

	Univariate Odds ratio (95% CI*)	p-value	Multivariate Odds ratio (95% CI)	p-value
Age (year)	1.065	0.045	1.109	0.120
Systolic blood pressure (mmHg)	0.973	0.184		
Ingested amount (mL)	1.007	0.043	1.009	0.187
Time from ingestion to ED (hourly)	1.287	0.040	1.326	0.374
White blood cells (μL)	1.351	0.011	1.223	0.041
Neutrophil	1.214	0.003	1.114	0.084
Neutrophil-lymphocyte ratio	1.305	0.012	1.414	0.011
K (mEq/L)	4.398	0.036	2.203	0.131
pH	0.714	0.163		
pO2 (mmHg)	0.947	0.024	0.952	0.760
HCO3- (mmHg)	0.857	0.030	0.868	0.161
Poisoning Severity Score (PSS)	1.412	0.133		

* CI: confidence interval

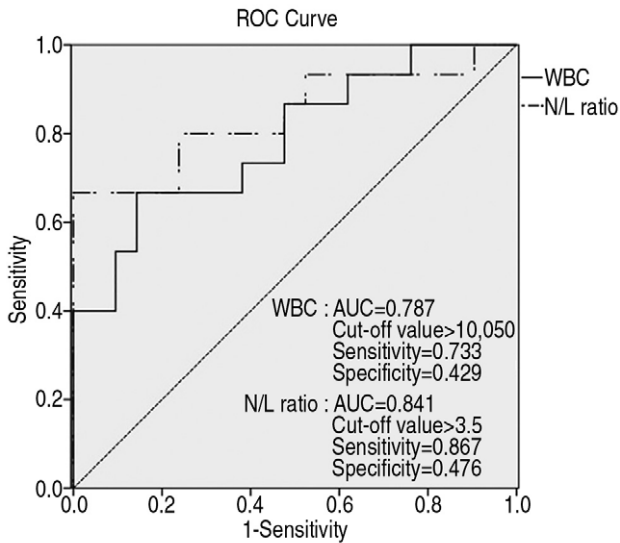


Fig. 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for prediction of acute kidney injury.

WBC: white blood cell, N/L ratio: neutrophil-lymphocyte ratio, AUC: area under curve

고 보고하였고, Moon 등⁷⁾은 알라닌 아미노전이효소의 상승, 50세 이상의 연령, 단순 가슴 촬영 이상 소견이 합병증을 예측할 수 있는 인자라고 하였으며, Lee 등²⁾은 빈맥, 대사성 산증, 혈중 크레아티닌 상승, 비정상적인 가슴 X-선, 고칼륨혈증이 중등도와 관련 있는 것으로 보고하였다.

이번 연구에서 글리포세이트 중독에 의한 AKI 발생은 23.8%로, Moon 등⁷⁾의 11.8% 보다는 높은 수치였다. 이전 연구에서 AKI 발생은 나쁜 예후 인자로^{2,3)}, 본 연구에서도 AKI가 발생한 환자군에서 혈액 투석과 기계 호흡 치료를 더 요구하였고 승압제 사용이 더 많았으며, 중환자실 입원율이 높았고, 총 입원 기간이 유의하게 길었다. 글리포세이트 중독 시의 AKI 발생은 설사와 구토와 같은 위장관계 증상에 의하여 체액과 전해질이 손실되어 발생하거나, 저혈압에 의한 허혈성 신기능 손상으로 발생한다^{4,5)}. 또한, 직접적인 독성으로 급성 세뇨관 괴사에 의하여 발생할 수 있는데, Menkes 등¹²⁾이 글리포세이트 음독 후 사망한 환자의 신장, 뇌, 간, 혈액에서 글리포세이트 농도를 측정하였을 때 신장에서의 농도가 가장 높았다는 사실은 이를 뒷받침한다.

글리포세이트 중독으로 인한 AKI의 일차적인 치료는 손실된 체액을 보충하고 저혈압을 교정하기 위해 충분한 수액 공급이 중요하며 승압제 사용을 고려해야 한다. 이러한 보존적인 치료에도 불구하고 지속되는 고칼륨혈증, 무뇨, 대사성 산증의 치료에는 혈액 투석 치료가 도움이 된다¹⁾. 혈액 투석은 AKI로 인한 고칼륨혈증과 대사성산증을 교정할 뿐만 아니라 급성 호흡부전 증후군 환자에서 체액 용적을 교정하여 산소화를 개선한다^{1,4,5)}. 글리포세이트 자체는 수용성이며 169 daltons의 작은 분자량으로 투석을 통해 제거할 수 있지만, 이와 결합된 계면활성제의 제거는 불분명하다. 또한 신장 기능이 정상인 환자에서

는 자체적으로 글리포세이트의 제거가 가능하여 혈액 투석이 필요하지 않다. 하지만 혈액학적으로 불안정한 환자에서는 신기능 저하로 이어져 글리포세이트 제거가 힘들기 때문에 투석을 고려해야 한다^{4,5)}. Garlich 등⁴⁾은 AKI가 동반된 대사성산증, 심한 전해질 이상, 호흡곤란 환자에게 투석이 유용할 것이라고 했고, Moon 등⁵⁾은 치료에 반응하지 않는 저혈압이나 핏뇨 시에 빠른 혈액 투석 치료를 고려해야 한다고 했다. 이번 연구에서도 대사성 산증, 저혈압, 고칼륨혈증, 핏뇨를 보인 4명의 환자에게 혈액 투석을 시행하였고 1명의 환자는 회복되어 퇴원하였으나 3명의 환자는 사망하였다. 나머지 1명의 사망 환자는 투석 적응증에 해당하였으나 고령으로 적극적인 치료를 원하지 않아 투석을 시행하지 않았고 결국 사망하였다.

이번 연구에서 응급실 내원 초기에 시행한 혈액검사 중 백혈구와 중성구-림프구 비 증가는 AKI 발생과 관련된 위험 인자로 나타났다. 백혈구는 혈구 세포 중 하나로 감염에 저항하여 신체를 보호하는 역할을 담당하고 있어 주로 염증반응 때 상승한다. Amanvermez 등¹³⁾에 의하면 유기인계살충제에서 백혈구 증가는 나쁜 예후인자로 이는 콜린성 자극에 의한 염증 반응으로 설명하였다. 또한, Lee 등¹⁴⁾의 파라쿼트에 대한 국내연구에서 내원 초기 백혈구 증가는 높은 사망률과 연관되며 이는 중독 초기 염증세포의 유입으로 단백 효소 및 활성산소를 방출하여 폐 손상과 관련된다는 연구가 있다. Dundar 등¹⁵⁾의 살충제 중독에 대한 연구에서는 내원하여 24시간 안에 시행한 혈액 검사에서 백혈구와 중성구-림프구 비 증가는 나쁜 예후와 관련되며 이는 산화스트레스(oxidative stress)에 의한 자유 라디칼의 염증 반응에 의해 발생한다고 보고하였다. 또한, 심각한 중독일수록 백혈구에 산화스트레스의 영향이 현저하며 그에 대한 방어기전으로 중성구의 증가와 림프구의 감소가 나타난다고 하였다.

글리포세이트 중독에서도 백혈구 증가가 사망률과 연관되고³⁾, 백혈구 증가증을 보인 환자에서 더 심한 중독 증상을 보였다는 보고가 있다⁸⁾. 산화스트레스에 의한 급성기 반응으로는 백혈구와 호중구 증가, 림프구 감소가 나타나며 여러 약물 중독과 관련된 논문들도 이를 뒷받침한다¹³⁻¹⁷⁾. 글리포세이트 독성 역시 산화스트레스와 연관되며^{12,18-20)}, 실험 논문에서 산화스트레스 영향으로 백혈구 증가를 보였다는 연구가 있다¹⁹⁾. 또한, El-Shenawy 등¹⁸⁾의 쥐 모델 연구에서 글리포세이트에 의한 산화스트레스로 인하여 간, 신장손상을 유발한다는 보고가 있다. Mladinic 등²⁰⁾의 실험에서는 산화스트레스로 hOGG1 유전자 손상을 일으켜 림프구의 아포토시스(apoptosis)를 일으킨다는 연구가 있는데 이번 연구에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 AKI 환자군에서 낮은 림프구 수치를 나타냈다. 응급실 내원 초기에 시행한 혈액 검사상 백혈구 및 중성구-림프구 비 증가와 AKI 발생의 연관성을 명확하게 설명하기 힘들나 백혈구와 중성구-림프구 비가 증가할수록 더 심한 산화스트레스를 받았으며 그로 인한 신기능 손상과 연관된 것으로 추정된다. 하지만 이에 관한 실험적 연구가 없어 추가적인 연구가

필요할 것으로 사료된다.

전혈구 검사(complete blood count)는 응급실에 내원하는 모든 중독 환자에서 시행되고 있다. 검사 결과도 5-10분 정도면 빠르게 알 수 있으며 경제적이고 쉽게 해석이 가능하여 더욱더 유용하다고 생각된다. 초기 검사에서 백혈구와 중성구-림프구 비의 증가가 관찰되며 특히 그 수치가 높을수록 AKI와 같은 심각한 합병증이 발생할 것으로 예상하고 세밀한 모니터링이 필요하며 적극적인 치료 시행 여부에 대하여 고려해야 할 것으로 사료된다.

이번 연구에서는 몇 가지 연구의 제한점이 있다. 첫째, 단일 기관에서 의무기록을 통하여 시행한 연구로 표본이 72명으로 적어 연구 결과를 일반화하기 어렵다. 둘째, 치료가 표준화되지 않아 위세척 여부, 활성탄 사용 여부, 수액과 승압제의 사용 여부, 투여된 약물 등이 AKI 발생에 미치는 영향을 배제하기 어렵다. 셋째, 독성에 관여하는 계면활성제의 종류에 따라 분류하지 않아 임상 경과에 미치는 영향을 고려하지 않았다. 넷째, 응급실 내원 당시 감염에 의한 백혈구 및 중성구 상승을 완전히 배제할 수 없다. 다섯째, 후향적으로 의무기록을 조사하는 연구로 소변 결과가 불완전하여 AKI 원인을 신전성(prerenal) 및 신성(renal), 신후성(postrenal)으로 구분하지 못하였다는 제한점이 있다.

결론

글리포세이트 중독 환자에서 AKI 발생은 예후가 불량하여 초기에 예측하는 것이 중요하며 적극적인 치료를 고려해야 한다. 응급실에 내원한 글리포세이트 중독 환자의 초기 검사에서 백혈구 수치와 호중구-림프구 비 증가는 AKI 발생을 예측하는데 도움이 된다.

ORCID

Joo Hwan Lee (<https://orcid.org/0000-0002-0978-1128>)

Hyung Hun Park (<https://orcid.org/0000-0002-8749-4239>)

REFERENCES

1. Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, et al. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10th ed. New York:McGraw-Hill; 2015. p.1402-3.
2. Lee CH, Shih CP, Hsu KH, et al. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *Am J Emerg Med* 2008; 26:275-81.
3. Lee HL, Chen KW, Chi CH, et al. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication. a review of 131 cases. *Acad Emerg Med* 2000;7:906-10.

4. Garlich FM, Goldman M, Pepe J, et al. Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:66-71.
5. Moon JM, Min YI, Chun BJ. Can early hemodialysis affect the outcome of the ingestion of glyphosate herbicide? *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:329-32.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:19-36.
7. Moon JM, Chun BJ. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:718-24.
8. Seok SJ, Park JS, Hong JR, et al. Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:892-9.
9. Tai T, Yamashita M, Wakimori H. Hemodynamic effects of Roundup, glyphosate and surfactant in dogs. *Jpn J Toxicol* 1990;3:63-8.
10. Talbot AR, Shiao MH, Huang JS, et al. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Roundup'): a review of 93 cases. *Hum Exp Toxicol* 1991;10:1-8.
11. Son CH, Lee SH, Jang TC, et al. Clinical characteristics and mortality-predictive factors analyses of glyphosate intoxication. *J Korean Soc Emerg Med* 2018;29:304-10.
12. Menkes DB, Temple WA, Edward IR. Intentional selfpoisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol* 1991;10:103-7.
13. Amanvermez R, Baydin A, Yarden T, et al. Emergency laboratory abnormalities in suicidal patients with acute organophosphate poisoning. *Turk J Biochem* 2010;35:29-34.
14. Lee EY, Hwang KY, Yang JO, et al. Predictors of successful outcome of acute paraquat poisoning: An analysis of 602 cases. *Korean J Med* 2003;64:625-32.
15. Dundar ZD, Ergin M, Koylu R, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with pesticide poisoning. *J Emerg Med* 2014; 47:286-93.
16. Kim JH, Park JM, Kim MJ, et al. Hematological parameters predicting complications of caustic ingestion: A Retrospective Study. *J Korean Soc Emerg Med* 2015;26:591-7.
17. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14:R192.
18. El-Shenawy NS. Oxidative stress responses of rats exposed to Roundup and its active ingredient glyphosate. *Environ Toxicol Pharmacol* 2009;28:379-85.
19. Modesto KA, Martinez CB. Effects of roundup transorb on fish: hematology, antioxidant defenses and acetylcholinesterase activity. *Chemosphere* 2010;81:781-7.
20. Mladinic M, Berend S, Vrdoljak AL, et al. Evaluation of genome damage and its relation to oxidative stress induced by glyphosate in human lymphocytes in vitro. *Environ Mol Mutagen* 2009; 50:800-7.