

클로르페나피르 중독 후 지연성 사망

이장영

을지대학교 의과대학 응급의학교실

Delayed death after chlorfenapyr poisoning

Jang Young Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Eulji University, Daejeon, Korea

Chlorfenapyr is a widely used insecticide, that is very lethal if ingested. It exhibits delayed toxicity in which there are few symptoms at first which suddenly worsen after a few days. A 66-year-old female patient ingested about 90 mL of chlorfenapyr liquid hydrating agent (Chlofenapyr 10%) and showed stable vital signs with no specific symptoms and findings other than a mild fever, vomiting, and nausea. From the 3rd day of ingestion, creatine kinase was high, and rhabdomyolysis was suspected. From the 4th day of ingestion, pancreatic enzymes began to gradually increase. A diffusion-weighted image showed a multifocal high signal intensity in the white matter and corpus callosum area. On the 8th day after ingestion, she suffered a high fever and a heart attack and died. Thus, if a patient is suspected of taking chlorfenapyr, he/she needs active treatment and monitoring even if he/she does not exhibit any symptoms.

Key Words: Chlorfenapyr, Insecticide, Poisoning, Hyperthermia, Death

서 론

클로르페나피르는 피롤계 화합물로, 각종 농산물에 광범위하게 사용하고 있는 살충제이다¹⁾. 특히, 우리나라에서는 2007년 시중에 유통되었던 녹차에서 기준치보다 넘는 양의 클로르페나피르가 검출되어 논란이 되었고, 2017년에서도 '살충제 달걀'로 파장이 일어났을 때, 언급되었던 농약 중의 하나다. 클로르페나피르는 단일제제 또는 다른 성분과의 복합제제로 유제나 액상수화제 형태로 시판되고 있으며, 본 증례는 클로르페나피르 10%를 함유하고 있는 단일제제 액상 수화제를 음독한 경우이다. 클로르페나피르 중독은 흔하지 않고, 음독 초기에는 증상이 심하지 않는 경우도 종종 있다²⁻⁴⁾. 이런 이유로 처음 진료하는 의료진은 클로르페나피르 중독의 위험성을 간과할 수 있다. 이에 본 저자는 클로르페나피르 음독 후 호전 상태를 보이다가 8일째 갑자기 사망하는 사례를 경험하였기에 다른 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

66세 여자 환자가 원예용 살충제인 클로르페나피르 액상수화제(Chlofenapyr 10%)를 종이컵으로 반 컵 정도(약 90 mL)를 자살 목적으로 마셨다. 약 1시간 후 구토를 하였고, 약 2시간 후 다른 병원의 응급실에 내원하였다. 고혈압과 신경내분비종양으로 원위부 체장절제술을 시행한 병력 이외에는 특이한 병력이 없었으며, 호소하는 증상이 없었고, 혈액검사에서 이상소견이 보이지 않아서 위세척과 활성탄 투여 없이 보존적 치료를 위해 그 병원의 중환자실에 입원하였다. 입원한 다음 날까지도 약간의 미열 이외에는 특별한 증상은 없었다고 하였다. 음독 3일째 일반병실로 전실할 예정이었으나, 정신건강의학과 진료를 위하여 본원으로

책임저자: 이 장 영
 대전광역시 서구 둔산서로 95
 을지대학교병원 응급의학과
 Tel: +82-42-259-1119
 Fax: +82-42-259-3248
 E-mail: pons1224@eulji.ac.kr

투고일: 2021년 2월 4일
 1차 심사일: 2021년 2월 22일
 게재 승인일: 2021년 4월 7일

전원 되었다.

전원 당시 의식은 명료하였고, 약간의 구역 이외에는 특이 증상은 호소하지 않았으며, 혈압 130/68 mmHg, 맥박수 98회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.6°C였다. 비정상적인 이학적 검사 소견 및 신경학적 이상소견은 보이지 않았다. 혈액검사에서 포도당(glucose) 258 mg/dL, 크레아틴키나아제(creatin kinase) 406 IU/L로 증가한 것 이외에는 특이 소견을 보이진 않았다. 음독 4일째 혈중 아밀라아제(amylase)가 123 U/L로 증가하기 시작하였고, 췌장 아밀라아제(p-amylase)와 리파아제(lipase)도 60 U/L과 137 IU/L로 증가한 소견을 나타내었다(Table 1). 입맛이 없고, 식은땀이 난다고 호소하였지만, 복통은 호소하지 않았고, 압통, 반발통도 나타내지 않아 복부 전산화단층촬영은 시행하지 않았다. 음독 5일째 의식 수준은 졸림 상태였고, 땀이 심하게 났다. 전신에 위약감을 호소하였으며, 상하지의 근력은 3-4등급으로 전날과 비교해 약화된 상태였다. 뇌 자기공명영상을 시행하였으며, 확산강조영상(diffusion weighted image)에서 양쪽 전두엽 백질과 뇌량 부위에 다중 초점의 고신호강도를

나타냈다(Fig. 1). 음독 7일째 여전히 기운이 없다고 호소하였으며, 열감, 허리, 복부, 다리에 통증을 호소하여 propacetamol 정맥주사와 diclofenac 근육내주사를 투여하였고, 열감과 통증은 잘 조절되었다. 하지만 음독 8일째 비스테로이드 소염제 투여에도 체온이 떨어지지 않고, 40.5°C까지 오르면서, 의식상태가 혼수가 되었다. 정상 흉부 X-ray 소견과 정상 범위의 C-reactive protein (CRP) 소견으로 감염에 의한 고열보다는 클로르페나피르에 의한 고열이라고 의심하였다(Table 1). 산소포화도가 77%로 감소하여 기관내삽관을 시행하였으나 심정지가 발생하였고, 심폐소생술을 시행하였지만, 자발 순환 회복이 이루어지지 않아 사망하였다.

고 찰

클로르페나피르의 N-ethoxymethyl 그룹의 산화 제거는 혼합기능산화효소(mixed function oxidase)를 사용하여 CL 303268 화합물을 형성하는데, CL 303268은 미토콘드리아에서

Table 1. Laboratory data of patient experiencing chlorfenapyr intoxication

	Normal range	HD 1	HD 2	HD 3	HD 4	HD 5	HD 6	HD 7	HD 8
Amylase (U/L)	20-104	66	.	101	123	127	121	150	141
p-amylase (U/L)	13-53	60	73	77
Lipase (IU/L)	6-52	137	198	176
AST (IU/L)	1-34	11	20	31	47	75	71	77	65
ALT (IU/L)	1-34	13	12	18	22	32	41	53	57
Glucose (mg/dL)	74-106	.	133	258	130	201	177	181	173
CK (IU/L)	26-200	52	.	406	992	1,006	1572	487	474
CRP (mg/dL)	0-0.3			0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02

HD: hospital day, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine aminotransferase, CK: creatine kinase.

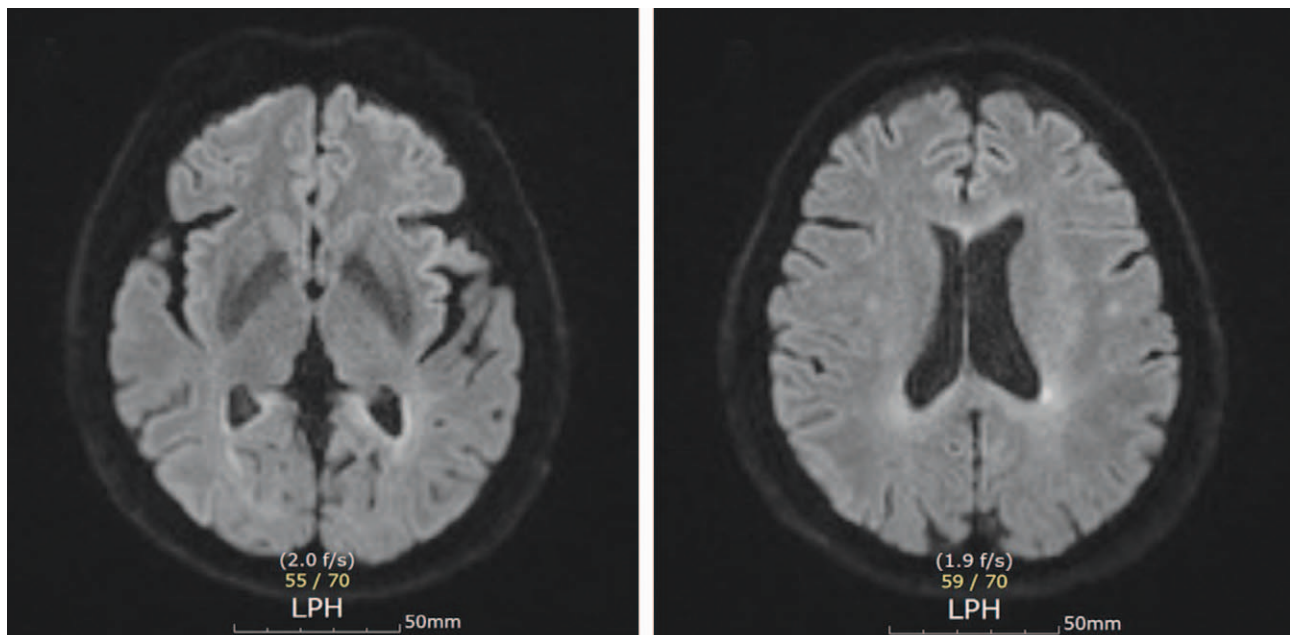


Fig. 1. Diffusion weighted image shows multifocal high signal intensity in the white matter and corpus callosum area.

산화적 인산화를 분리하여 아데노신삼인산 생성을 방해하고 세포 사멸 및 유기체의 사망을 초래한다¹⁾. 클로르페나피르는 다양한 경로를 통해 중독될 수 있다. 음독하는 경우가 대부분이지만, 증기의 흡입, 피부의 노출, 복강내 주사를 통해서도 사망하였다는 보고가 있다^{5,7)}. 특히, 국내에서는 총 9례의 중독보고가 있었으며, 해외 보고와는 다르게 피부를 통한 중독과 복강 내로 주사하여 중독된 사례가 있었다(Table 2).

클로르페나피르를 음독하였을 때는 발열, 오한, 피로, 빠른 호흡, 오심, 구토, 의식변화, 횡문근융해증, 철회염 등이 발생할 수 있다. 소량을 음독하였을 경우에서도 양쪽 다리의 운동 약화와 감각 저하가 발생할 수 있다²⁾. 10 mL 음독한 환자가 경증의 횡문근융해증, 급성철회염이 발생하였다고 보고 되었다⁹⁾. 본 증례에서도 약 90 mL 정도의 많은 양을 음독하였음에도 이와 유사하게 크레아티키나아제, 아밀라아제, 철회장 아밀라아제, 리파아제가 증가하는 혈액검사 소견이 나타났지만, 그 정도가 심하지 않았다.

적은 양을 음독한 환자 중에는 생존했다는 보고가 종종 있다²⁶⁾. 20 mL 이상을 섭취하였을 경우에는 예후가 좋지 않고, 사망한 증례가 다양하게 보고되고 있다^{5,9-11)}. 물론, 100 mL를 음독한 경우에도 생존한 경우가 있어 개인의 편차는 있으리라고 생각한다¹²⁾. 이 사례들은 특징적으로 1-2주 정도는 심하지 않은 증상을 가지고 있다가, 급격하게 비가역적인 심정지가 발생하는 것을 특징으로 하고 있다. 특히 20 mL를 음독 후 2주동안 특이한 증상 없이 일상생활을 해오다가 미식거림과 위약감이 발생한 후 갑자기 사망한 경우가 있었다³⁾. 본 증례도 약 90 mL 정도의 많은 양을 음독하였고, 처음에는 경미한 증상만 호소하였으나, 음독 8일째 조절되지 않는 급격한 고열과 의식변화와 심정지가 발생하여 비슷한 경과를 나타냈다. 이것으로 미루어 보면 증상이 없거나 경미하더라도, 클로르페나피르를 음독하였다고 의심이 된다면 적극적인 개입이 필요하다는 것을 알 수 있다.

클로르페나피르의 N-ethoxymethyl 그룹은 독성 대사물질인 CL 303268을 형성하는데, 이 화합물은 미토콘드리아에 작용해 adenosine triphosphate (ATP) 생산을 방해하는데, 심장, 근육, 골격근, 망막, 중추신경계 등 에너지 수요가 많은 세포에서 더

욱 뚜렷하게 나타난다^{7,13)}. 사망의 기전은 명확하게 밝혀지지 않았지만, 이와 관련 있어 보인다.

클로르페나피르 중독에서의 발열은 APT 생성 없이 과도한 체온 상승이 나타나는데, 이것은 몸의 떨림 없이 열을 생산하는 짝풀림 단백질(uncoupling protein)과 관련이 있는 것으로 알려져있다¹⁴⁾. 고열이 발생하였을 경우, 비스테로이드소염제에나 일반 해열제로는 조절이 잘 안되므로, dantrolene이나 hypothermia를 고려해 볼 수는 있겠으나, 아직까지는 이런 치료의 효과에 대한 명확한 근거는 없다.

클로르페나피르 중추신경계에 독성을 나타내는데 뇌간, 중간소뇌다리, 속섬유막, 뇌들보, 난형중심 등의 백질에 광범위하게 손상을 준다는 보고가 있다⁹⁾. 또한, 소량을 음독한 경우에도 독성 백질뇌병(toxic leukoencephalopathy)과 유사하게 자기공명영상에서 뇌, 뇌간 및 척수 전체의 백질에서 가역적이었지만, 광범위하고 비정상적인 신호 강도를 나타낸 경우도 있었다²⁾. 본 증례에서도 이와 유사하게 뇌의 백질에서 비정상적인 소견이 나타났다. 특히, 본 증례의 환자는 전신의 위약감과 함께 상하지의 근력은 3-4등급을 나타냈는데, 이와 유사하게 광범위한 백질뇌척수병증을 보인 환자가 입원 13일째 양측 하지 위약이 발생하고 점차 완전마비로 악화되었다는 보고가 있다¹⁴⁾. 중추신경계 독성과 함께 시신경 독성이 함께 나타날 수 있는데, 한 모금(약 10-20 mL) 정도 마신 후 1주일 후 양안 시력 저하가 발생하였고, 독성 시신경병증을 진단받은 경우가 있다⁴⁾. 그러나, 본 증례에서는 중추신경계 독성이 나타났지만, 시력 저하에 대한 증상은 호소하지는 않아서 시신경의 손상은 발생하지 않았을 것으로 생각한다.

아직까지는 클로르페나피르의 중독환자에게 알려진 해독제나 명확한 치료법은 없다. 쥐의 실험에서 클로르페나피르는 섭취된 양의 80% 이상이 대변으로 제거된다는 보고가 있으므로, 위세척과 활성탄 투여에 대한 금기증이 없다면 시행하는 것이 좋을 것으로 생각한다^{1,15,16)}. 본 증례는 혈액투석법(hemodialysis)이나 혈액관류법(hemoperfusion)을 시행하지 않았다. 음독 6일째 혈액투석법(hemodialysis)을 시행하였으나 환자가 생존하지 못해, 좀 더 빠른 혈액투석법을 제안한 보고가 있다¹³⁾.

Table 2. Published case reports of chlorfenapyr poisoning in Republic of Korea

Route	Age/Sex	Dose (%)	First symptoms (time)	Elapsed time until death	Author
Oral	44/F	Accidental (10%)	Lower leg weakness, urinary incontinence (2 weeks)	Alive	Baek et al ²⁾
	61/F	10 mL	Vomiting (1 hour)	Alive	Ku et al ⁹⁾
	44/F	10-20 mL	Reduced visual acuity (1 week)	Alive	Park et al ⁴⁾
	52/M	100 mL	Mental change (1.5 hours)	Alive	Kim et al ²⁾
	55/M	250 mL	Fever, diaphoresis and thirst (1 day)	5 days	Choi et al ¹¹⁾
	49/M	200 mL (6%)	Sweating and dizziness (1 hour)	2 weeks	Kwon et al ⁹⁾
Dermal	41/F	20 mL	Nausea and general weakness (2 weeks)	15 days	Kang et al ⁹⁾
	49/M	(10%)	Visual disturbance, voiding difficulty (1 day)	5 days	Han et al ⁷⁾
Intra-abdominal	74/M	20 mL	Abdominal pain (Immediately)	12 days	Lee et al ⁶⁾

하지만, 클로르페나피르는 친지질성 및 높은 단백질 결합 성질을 갖고 있으므로 혈액투석법보다는 혈액관류법이 더 유용할 수 있다^{11,12}. 예로 100 mL 이상을 음독한 후 대사산증이 지속되어 3일 동안 지속신대체요법(continuous renal replacement therapy)을 시행하고, 입원 5일 및 8일째 독성 대사물의 추가적인 제거를 위한 혈액관류법(hemoperfusion)을 두 차례 시행한 환자가 비록 폐렴으로 사망하긴 했지만, 1년정도 생존하였다는 보고가 있다¹². 하지만, 100-200 mL를 음독한 환자가 혈액투석여과(hemodiafiltration)와 혈장교환(plasma exchange)에도 5일 만에 사망했다는 보고도 있다¹⁷.

결론

클로르페나피르를 음독한 경우, 수일 동안은 증상이 없거나 경미하지만, 며칠이 지난 후 급격하게 비가역적인 심한 합병증이 발생할 수 있거나 사망할 수 있다는 것을 명심해야 한다. 그러므로 클로르페나피르를 음독했다고 판단이 된다면, 증상이 없거나 경미하더라도 환자 감시와 함께 가급적 빨리 위세척 및 활성탄을 투여하고, 아직까지는 명확한 치료법이 없으므로 보존적 치료와 함께 혈액관류 또는 지속신대체요법 등에 대한 연구가 필요하다.

ORCID

Jang Young Lee (<https://orcid.org/0000-0003-2679-6687>)

REFERENCES

1. Available at: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-129093_11-May-11.pdf. Accessed December 6, 2020.
2. Baek BH, Kim SK, Yoon W, et al. Chlorfenapyr-Induced toxic leukoencephalopathy with radiologic reversibility: A case report and literature review. *Korean J Radiol* 2016;17:277-80.
3. Kang C, Kim DH, Kim SC, et al. A patient fatality following the ingestion of a small amount of chlorfenapyr. *J Emerg Trauma Shock* 2014;7:239-41.
4. Park SJ JJ, Kang YK, Chun BY, et al. Toxic optic neuropathy caused by chlorfenapyr poisoning. *J Korean Ophthalmol Soc* 2018;1097-102.
5. Hoshiko M, Naito S, Koga M, et al. Case report of acute death on the 7th day due to exposure to the vapor of the insecticide chlorfenapyr. *Chudoku Kenkyu* 2007;20:131-6.
6. Lee J, Lee JH, Baek JM, et al. Toxicity from intra-abdominal injection of chlorfenapyr. *Case Rep Emerg Med* 2013;2013:425179.
7. Han SK, Yeom SR, Lee SH, et al. A fatal case of chlorfenapyr poisoning following dermal exposure. *Hong Kong J Emerg Med* 2019;26:375-8.
8. Ku JE, Joo YS, You JS, et al. A case of survival after chlorfenapyr intoxication with acute pancreatitis. *Clin Exp Emerg Med* 2015;2:63-6.
9. Kwon JS, Kim HY, Han HJ, et al. A case of chlorfenapyr intoxication with central nervous system involvement. *J Clin Toxicol* 2012;2:147-8.
10. Tharaknath VR, Prabhakar YV, Kumar KS, et al. Clinical and radiological findings in chlorfenapyr poisoning. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:252-4.
11. Choi UT, Kang GH, Jang YS, et al. Fatality from acute chlorfenapyr poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:458-9.
12. Kim IS, Kim JH, Kim JB, et al. Chlorfenapyr intoxication manifested by extensive leukoencephalomyelopathy. *J Korean Neurol Assoc* 2018;36:390-2.
13. Fosslien E. Mitochondrial medicine - molecular pathology of defective oxidative phosphorylation. *Ann Clin Lab Sci* 2001;31:25-67.
14. Chomin J, Heuser W, Nogar J, et al. Delayed hyperthermia from chlorfenapyr overdose. *Am J Emerg Med* 2018;36:2129 e1-e2.
15. Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:482-7.
16. Oh BJ, Roh HK. Proper understanding and application of gastric lavage. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2013;11:1-8.
17. Furubepu H, Yasuda T, Futatsuki T, et al. Fatal chlorfenapyr poisoning: A case report. *Poisoning study* 2017;30:379-82.