

폐혈전색전증을 초래한 유기인계 중독 1예

이지호

전남대학교병원 응급의학과

Pulmonary thromboembolism following organophosphate intoxication: a case report

Ji Ho Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

Received: Feb 2, 2023

Revised: Mar 10, 2023

Accepted: Mar 25, 2023

Corresponding author:

Ji Ho Lee

Department of Emergency
Medicine, Chonnam National
University Hospital, 42 Jebong-ro,
Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6809
Fax: +82-62-220-6973
E-mail: ir16029@cnuh.com

Various symptoms manifest after organophosphate intoxication due to muscarinic, nicotinic, and central nervous system effects. Complications are common, and morbidity occurs due to respiratory center depression, cardiovascular complications, aspiration pneumonia, general weakness, and neurological symptoms. Some studies have reported a statistically significant association between organophosphate intoxication and deep vein thrombosis. However, cases of pulmonary thromboembolism (PTE) resulting from organophosphate poisoning are very rare. A 45-year-old male patient was transferred to our hospital after ingesting an unknown amount of an insecticide and receiving 6 L of gastric lavage at a local hospital. Other than nausea, no symptoms (e.g., dyspnea) were present, but a hemodynamic test showed an elevated lactic acid level, and metabolic acidosis worsened over time. Accordingly, we conducted initial treatment including continuous renal replacement therapy. After 7 hours, the poisoning analysis result was confirmed, and lambda-cyhalothrin and chlorpyrifos (0.441 µg/mL and 0.401 µg/mL, respectively) were detected. We introduced pralidoxime. Although no increase in pseudocholinesterase was found during hospitalization, continuous renal replacement therapy and pralidoxime were discontinued because the patient did not show symptoms of intermediate syndrome, including dyspnea and altered consciousness. The patient complained of abdominal pain on hospital day 8. Abdominal computed tomography was performed to evaluate the possibility of a corrosive injury to the stomach or esophagus, and we confirmed PTE. The D-dimer level was 1.96 mg/L (normal range, 0–0.55 mg/dL). A radiologic examination showed a PTE in the main pulmonary artery leading to the segmental pulmonary artery. After heparinization, the patient was discharged after being prescribed a vitamin K-independent oral anticoagulant. Through this case, we would like to emphasize the need for a thorough evaluation of clinical symptoms because atypical symptoms can occur after poisoning with organophosphate pesticides.

Keywords: Pulmonary embolism, Organophosphates, Case report

서론

유기인계 농약은 농업 분야에서 전 세계적으로 널리 사용되는 효과적 살충제이다. 이는 시냅스 갈라진 틈에서 아세틸콜린에스터라아

제를 억제하여 아세틸콜린의 농도를 증가시키고 아세틸콜린 수용체의 과도한 자극을 유발한다. 유기인계 농약은 다양한 급성 및 만성 합병증을 유발하기 때문에 다른 살충제보다 이환율과 사망률이 2.4 배 높다¹⁾.

최근 유기인계 농약이 혈전 위험을 증가시킨다는 연구결과가 있다²⁾. 하지만 위 연구에서는 심부정맥혈전증(상지정맥혈전증 등)과 같은 혈전의 위험은 증가시킬 수 있음을 통계적으로 보였으나, 폐혈전색전증의 증가에 대해서는 통계적 유의성을 부여하지 못하였다²⁾. 또한 최근 한 사례에서 유기인계 농약중독 후 발생한 폐색전증에 대해서 보고하였으나 환자는 동맥성 고혈압과 이상지질혈증과 같은 기저질환이 있었으며, 폐동맥 수축을 유발할 수 있는 아트로핀을 사용하였다³⁾.

본 증례에서는 프랄리독심과 지속적 신대체요법만으로 치료하였으며, 혈전 형성을 유발할 수 있는 폐동맥 수축을 일으키는 약제의 사용이 없고, 기저질환이 없었던 유기인계 중독환자에 있어서 발생한 폐색전증 1예가 있어 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

45세 남성이 의도적으로 알 수 없는 살충제를 복용한 이후 발생한 메스꺼움을 주소로 응급실에 내원하였다. 그는 기저질환이 없었으며, 인근 응급실에서 위 세척을 시행하였다. 입원 당시 그의 의식은 명료하였으며, 다른 신경학적 증상은 보이지 않았다. 환자는 원인 모르는 대사성 산증에 대해서 집중 치료하기 위하여 전남대학교병원으로 전원되었다.

혈압은 160/80 mm Hg, 심전도는 분당 75회의 동리듬을 보였고, 폐음상에서 양측에 비정상적인 수포음은 청진되지 않았으며, 산소포화도 역시 100%로 이상소견을 보이지 않았다. 입원 당시 혈액학적 검사상에서 백혈구 $7.1 \times 10^9/L$ (중성구 40.5%, 림프구 52.8%), 면역혈청검사서 C-반응성 단백질은 0.02 mg/L로 정상수치를 보였다. 일반화학검사서에서 혈액요소질소 18.1 mg/dL, 크레아티닌 0.71 mg/dL, 혈당 136 mg/dL, 아스파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 113/53 mg/dL, 나트륨 145 mEq/L, 칼륨

3.4 mEq/L, 염화물 104 mEq/L 소견을 보였다. 동맥혈검사서 수소이온농도지수 7.32, 동맥혈탄산가스분압 35 mm Hg, 동맥혈 산소분압 107 mm Hg, 염기과잉 -7.2 mmol/L, 중탄산기 18.0 mmol/L였다. 내원 당시 트리글리세리드는 229 mg/dL였으나 복용약은 없었다. 심전도에서는 특이 이상소견이 발견되지 않았으며, 시행한 흉부단순촬영 역시 이상소견은 관찰되지 않았다. 살충제에 의한 부식성 손상 여부를 확인하기 위하여 흉부와 복부의 전산화 단층촬영을 시행하였으나 이상소견은 보이지 않았다(Fig. 1A).

환자의 유산은 내원 당시 8.8 mol/L(정상범위, 0.5–1.6 mol/L)였으며, 1시간 후 경과관찰 후 시행한 혈액학적 검사상에서 대사성 산증의 악화 소견을 보였다. 대사성 산증이 악화되자 지속적 신대체요법을 도입하였다. 환자 치료기간 내 호흡저하 등의 소견은 보이지 않았으며, 메스꺼움 외 유기인계 중독에 의한 무스카린성 증상으로 보일 수 있는 타액 및 눈물 또는 대소변 분비물 증가, 위장관 경련, 구토, 외 설사, 기관지 경련, 축동, 서맥, 발한의 증상은 보이지 않아 대증적 요법만 지속하였다. 7시간 경과 후 중독분석 결과를 확인하였으며, 결과상 람다-사이할로트린(lambda-cyhalothrin) 0.441 µg/mL과 클로르피리포스(chlorpyrifos) 0.401 µg/mL가 검출되었다. 중독분석 결과 확인 후 프랄리독심을 도입하였으며, 용량은 세계보건기구 지침에 따라서 투여하였다.

혈청 가성콜린에스테라아제는 8일 동안 2일 간격으로 확인하였다. 300, 328, 523, 399 U/L로 정상화되지 않았으나, 호흡곤란이나 저산소포화도와 같은 임상적 증상은 보이지 않았다. 지속적 신대체요법 도입 후 다른 혈액학적 검사는 정상화되었다. 환자는 복통을 호소하였으며, 응고혈액검사 중 디-이합체만 1.96 mg/L(정상범위, 0–0.55 mg/L)로 약간 상승되어 있었으나, 그 외 다른 혈액학적 검사상에서는 이상소견을 보이지 않았다. 유기인계 농약에 의한 장폐색 및 부식 손상 여부 등을 확인하기 위하여 복부전산화 단층촬영을 시행하였다. 시행한 영상의학검사상에서 오른쪽 폐동맥 분지 부위에

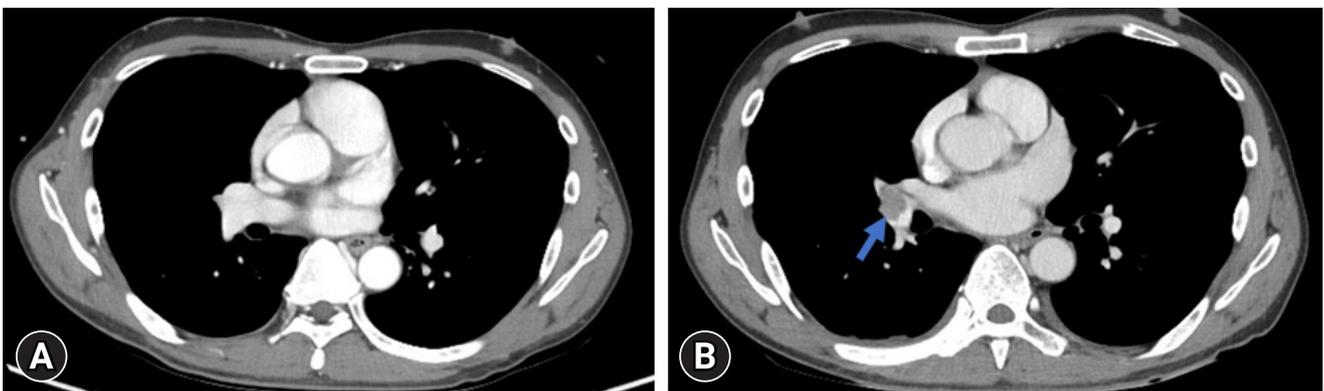


Fig. 1. (A) Chest computed tomography (CT) at admission. (B) Chest CT performed after the patient complained of abdominal pain on day 8 of admission, showing pulmonary thromboembolism in the main pulmonary artery (arrow).

서 폐색전증을 확인하였다. 흉부전산화 단층촬영을 다시 시행하였으며, 양쪽 폐동맥의 주 폐동맥에 있어 색전증을 확인하였다(Fig. 1B). 환자는 해파린화 후 경구용 항응고제로 전환한 뒤 증상완화를 보여 퇴원하였다.

본 증례를 보고하기 위해 환자에게 의무기록을 포함한 의학정보의 연구자료 이용 동의를 받았다.

고찰

유기인계 농약 중독 후 발생한 폐혈전색전 사례는 거의 없다. 특히 급성 유기인계 농약에 중독되어 호흡 부전으로 인한 혼수상태가 아니고, 혈전성의 위험이 원래 없으며, 운동 글래스고 혼수척도(Glasgow Coma Scale)가 6인 사람에게 있어서 발생한 폐혈전색전증 사례는 존재하지 않았다. 환자 내원 7시간 이후 클로르피리포스가 확인되었으며, 입원부터 그 당시까지 무스카린 증상은 보이지 않아 아트로핀은 도입하지 않았다. 프탈리독심을 보고된 부작용은 없으며, 불활성화된 유기인계 농약에 작용할 수 있다는 보고가 있었고, 환자는 호흡곤란 및 무스카린 증상을 보이지 않아 프탈리독심을 도입하였다.

유기인계 중독 합병증의 결과로 상지정맥혈전증을 포함한 심부정맥혈전증의 합병증이 보고되었으며, 유기인계 중독환자는 일반 인구에 비해서 심부정맥혈전증 발생위험이 1.55배 증가될 수 있고, 합병증 병력이 있는 환자에서 폐혈전색전증 발생이 유의하게 높다고 보고되었다²⁾. 또한 유기인계 중독 후 발생한 급성 심근경색으로 심우소용해제 투여 후 호전된 많은 증례보고가 있었다⁴⁾.

폐혈전색전증은 생명을 위협할 수 있으며, 6개월 추시 관찰 중 사망률이 17% 정도라고 보고되었다⁵⁾. 가성콜린에스테라아제가 감소하면서 발생한 폐혈전색전증의 증례보고가 있었다³⁾. 하지만 이 증례에서 환자는 동맥성 고혈압, 고질혈증과 같은 기저질환을 가지고 있었으며, 혈전 발생 가능성이 있었다. 또한 환자 폐혈전색전증 발생 당시 심전도 및 흉부 방사선 사진에서 변화를 보였다.

급성 폐고혈압은 급성 우심실 부전과 사망을 유도하는 기전으로 폐동맥 폐쇄(혈전증)와 혈관 수축의 결과이다⁶⁾. 한 연구에서 아세틸콜린에스테라아제 억제제 중독에서 발생한 폐 혈관 수축 및 혈전증은 여러 매개체, 산화 스트레스, 내피 손상 및 다양한 약물과의 상호작용과 관련되어 있음을 보였다⁶⁾.

아트로핀은 폐혈관 수축을 유발할 수 있다⁷⁾. 아트로핀은 정규 용량에서는 폐혈관 수축을 유도하는 것을 막는다고 알려졌다⁸⁾. 하지만 실험연구에서 세로토닌 농도를 증가시켜⁹⁾ 용량 의존방식으로 폐혈관 수축을 유발할 수 있음을 보였다¹⁰⁾. 이와 관련하여 과량의 아트로핀을 투여한 급성 유기인계 농약중독 사례보고에서는 내피 손상 부위에서 아세틸콜린 활성에 의해 유도된 역설적 혈관 수축을 기전으로 설명하기도 했다¹¹⁾.

유기인계 농약에 노출된 후 24시간 이내에 프탈리독심을 투여하면 유기인산염과 아세틸콜린에스테라아제 사이에 형성된 인산염-에스테르 결합을 절단하여, 아세틸콜린-에스테라아제를 재활성화한다¹²⁾. Golderman 등¹³⁾이 시행한 연구에서 파라옥손과 해독제인 오비독심의 사용에 의해 응고시간의 연장도 함께 트롬빈의 억제를 유도한다는 것을 보여주었지만, 다른 프탈리독심을 사용한 위약 대조시험에서 콜린에스테라아제 재활성화 또는 중등도 및 중증 유기인계 중독의 합병증에서 차이를 만들지 않음을 보였다¹⁴⁾.

여러 연구에서 혈관 내 디아제팜의 투여는 유기인계 농약중독에서 디아제팜 유발 호흡억제를 보였으며¹⁵⁾, 혈전 정맥염의 발생을 증가시키고, 전신 혈전색전증의 원인이 될 수 있음을 보였다¹⁶⁾.

하지만 우리 환자는 45세의 기저질환이 없었으며, 복용 약은 없는 상태로 혈전 발생의 위험성은 낮았다. 또한 위에서 제시한 아트로핀의 사용, 디아제팜과 같은 벤조디아제핀의 사용은 없었다. 프탈리독심을 사용하였으나 사용 중 호흡곤란 등의 임상증상은 없었으며, 응고인자 관련 혈액검사에서도 특이사항을 보이지 않았다. 환자는 복통만을 호소하여 복부전산화 단층촬영 중 폐색전증이 확인되었다.

급성 유기인계 중독의 호흡억제의 상황에서 폐색전증의 동반은 반드시 진단 및 치료가 지연되지 않아야 한다. 하지만 복통과 같은 비정형적인 증상을 보이는 경우 면밀한 검사는 쉽게 고려되지 않는다. 이러한 비정형적인 증상에 비해 폐혈전색전증과 같은 합병증은 매우 치명적이기 때문에 유기인계 농약중독에 있어서 보다 깊이 있는 이학적 검사를 포함한 혈액학적, 영상학적 검사가 고려되어야 할 것이다.

결론적으로, 저자는 유기인계 농약중독 환자 중 고령, 기저질환, 그리고 폐혈관 수축 유발 약물 등과 같은 혈전 형성에 관여된 다양한 인자들이 없는 환자에 있어서 기존에 많이 보고되지 않았던 폐혈전색전증 사례를 보였다. 유기인계 농약중독 후 다양한 비특이적 증상을 보이기 때문에 임상증상에 대해서 더욱 면밀한 검사를 시행하여 폐혈전색전증과 같은 합병증의 유무를 확인할 필요가 있을 것이다.

ORCID

Ji Ho Lee

<https://orcid.org/0000-0003-1880-7243>

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

REFERENCES

1. Huang HS, Hsu CC, Weng SF, Lin HJ, Wang JJ, Su SB, et al. Acute anticholinesterase pesticide poisoning caused a long-term mortality increase: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1222. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001222>
2. Lim YP, Lin CL, Hung DZ, Ma WC, Lin YN, Kao CH. Increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with organophosphate intoxication: a nationwide prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e341. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000341>
3. Pereska Z, Chaparowska D, Bekarowski N, Jurukov I, Simonovska N, Babulovska A. Pulmonary thrombosis in acute organophosphate poisoning: case report and literature overview of prothrombotic preconditioning in organophosphate toxicity. *Toxicol Rep* 2019;6:550-5. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.002>
4. Kumar S, Diwan SK, Dubey S. Myocardial infarction in organophosphorus poisoning: association or just chance? *J Emerg Trauma Shock* 2014;7:131-2. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.130885>
5. van Beek EJ, Kuijjer PM, Buller HR, Brandjes DP, Bossuyt PM, ten Cate JW. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997;157:2593-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.157.22.2593>
6. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995;130:1276-82. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90155-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90155-8)
7. Fritts HW Jr, Harris P, Clauss RH, Odell JE, Courmand A. The effect of acetylcholine on the human pulmonary circulation under normal and hypoxic conditions. *J Clin Invest* 1958; 37:99-110. <https://doi.org/10.1172/JCI103590>
8. Altieri RJ, Kiritsy-Roy JA, Catravas JD. Acetylcholine-induced contractions in isolated rabbit pulmonary arteries: role of thromboxane A2. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;236:535-41.
9. Kumari A, Sreetama S, Mohanakumar KP. Atropine, a muscarinic cholinergic receptor antagonist increases serotonin, but not dopamine levels in discrete brain regions of mice. *Neurosci Lett* 2007;16;423:100-3. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.027>
10. Gaspari RJ, Paydarfar D. Pulmonary effects of intravenous atropine induce ventilation perfusion mismatch. *Can J Physiol Pharmacol* 2014;92:399-404. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2012-0429>
11. Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM. Organophosphate poisoning: peripheral vascular resistance. A measure of adequate atropinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:61-8. <https://doi.org/10.3109/15563659409000431>
12. Jokanovic M, Prostran M. Pyridinium oximes as cholinesterase reactivators: structure-activity relationship and efficacy in the treatment of poisoning with organophosphorus compounds. *Curr Med Chem* 2009;16:2177-88. <https://doi.org/10.2174/092986709788612729>
13. Golderman V, Shavit-Stein E, Tamarin I, Rosman Y, Shrot S, Rosenberg N, et al. The organophosphate paraoxon and its antidote obidoxime inhibit thrombin activity and affect coagulation in vitro. *PLoS One* 2016;11:e0163787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163787>
14. Cherian MA, Roshini C, Visalakshi J, Jeyaseelan L, Cherian AM. Biochemical and clinical profile after organophosphorus poisoning: a placebo-controlled trial using pralidoxime. *J Assoc Physicians India* 2005;53:427-31.
15. Marrs TC. Diazepam in the treatment of organophosphorus ester pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003;22:75-81. <https://doi.org/10.2165/00139709-200322020-00002>
16. Mitchell PF. Diazepam-associated thrombophlebitis: a review and discussion of possible prevention. *J Am Dent Assoc* 1980; 101:492-5. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1980.0299>