계명의대학술지 제34권 2호
Keimyung Med J
Vol. 34, No. 2, December, 2015

유기인계 농약중독에서 아트로핀 투여법의 변화

김민수·진상찬·김성진·최우익

계명대학교 의과대학 응급의학교실

Study on Current Changes of Atropine Regimen in Organophosphate Pesticides Poisoning

Min Soo Kim, M.D., Sang Chan Jin, M.D., Sung Jin Kim, M.D., Woo Ik Choi, M.D.

Department of Emergency Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Received: September 14, 2015
Revised: October 8, 2015
Accepted: October 19, 2015
Corresponding Author: Woo Ik Choi, M.D.,
Department of Emergency Medicine,
Keimyung University School of Medicine,
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea
Tel: +82-53-250-7610
E-mail: emtaegu@dsmc.or.kr

• The authors report no conflict of interest in this work.

Appropriate early atropinization is important for the recovery and prognosis of the organophosphate pesticides poisoning patient. However, recommended guidelines of atropine regimen in the treatment of organophosphate pesticides poisoning is not present in Korea. The authors analyzed the domestic literatures and books to investigate a trend of the regimen of atropine for organophosphate pesticides poisoning. We found 11 papers and 6 books about organophosphate pesticides poisoning that published in Korea. Then calculates elapsed time for atropinization by the each regimen of atropine. References recommendations varied markedly - atropinization of an average patient, requiring the mean dose of 23.4 mg, would have taken 15 to 432 minutes; atropinization of a very ill patient, requiring maximum dose of 75 mg, would have taken 20 to 1,385 min, Recently, it suggested atropine regimen that doubling the dose for organophosphate pesticides poisoning in Korea. So it needs to study for ensure a higher validity and application of organophosphate pesticides poisoning patients.

Key Words: Antidote, Atropine, Organophosphate

서 론

유기인계 농약은 체내에서 콜린에스테라아제 활성도를 억제함으로써 아세틸콜린의 축적을 일으켜 일련의 임상 증상을 나타낸다. 유기인계 농약 중독으로 응급실을 내원한 환자의 경우 위 세척 등을 포함하는

© Copyright
Keimyung University School of Medicine 2015

응급처치뿐만 아니라 아트로핀과 Pralidoxime® (PAM)의 사용이 중요하다.

아트로핀은 기관 분비물 감소, 동공 확장, 빈맥, 피부나 구강 점막의 건조 등의 아트로핀화(atropinization)를 기준으로 투여량을 조절하게 되는데 "2-4 mg을 부하 용량으로 투여하고 효과가 없는 경우 10-30분마다 용량을 재차 혹은 증량하여 투여한다."와 같이 문헌마다 소개되고 있는 지침이 상이하며, 아주 심한 경우 수 시간에 100 mg 혹은 하루에 수백 mg의 아트로핀이 필요하기도 한다[1-3].

아트로핀화가 지연되면 예후가 나빠지거나 사망할 가능성이 높아지므로 초기에 신속한 아트로핀의 증량이 중요한 의미를 갖는다[4]. 그러나 유기인계 농약중독의 치료에서 아트로핀의 경우 국내에서 아직 추천되고 있는 지침은 없는 상태이다. 국외 문헌에서는 빠른 아트로핀화를 위해 초기 투여량에 반응이 없을 경우 용량을 두 배로 증량하여 투여하는 방법을 제시하기도 하였다[5].

이에 저자들은 유기인계 농약중독에서 아트로핀 투여법에 대한 국내 현황을 알아보기 위하여 국내 문헌과 단행본을 분석하여 과거와 현재 국내에서는 아트로핀이 어떤 용법으로 사용되고 있는지 알아보아 그 사용법의 변화 및 용법의 적절성을 살펴보고자 하였다.

재료 및 방법

1988년 12월부터 2015년 1월까지 KoreaMed에 등재된 논문 중에서 검색어 "organophosphate"를 이용하여 검색된 65개의 논문 중에서 아트로핀 용법에 대해 기술된 11개 논문을 대상으로 하여 문헌고찰을 통해 유기인계 농약중독에서의 아트로핀 투여 용법에 대한 조사를 시행하였고, 국내에 출간된 내과 및 응급의학과 관련된 서적 중에서 유기인계 농약 중독에서 아트로핀 투여용법에 대해 확인할 수 있었던 서적 6개를 대상으로 각 서적의 발행 연도와 판수, 그리고 유기인계 농약중독에서의 아트로핀 투여 용법을 조사하였다(Table 1&2).

2004년 발표된 Eddlestone 등[6]의 연구에서 코호트 연구를 통해 도출해낸 유기인계 농약 중독환자의 치료에 사용된 아트로핀의 양의 평균값인 23.4 mg (Standard deviation 22.0, range 1-75 mg)을 기준으로 삼아

Table 1. Atropine recommendations in domestic literatures

Source	Year	Atropine regimen
Chun *et al.* [22]	2002	4 mg, repeated every 15 min.
Shin *et al*. [18]	2008	4-16 mg/hr.
Lee *et al*. [1]	2008	2-4 mg, repeat or increase every 10-30 min.
Kim *et al*. [23]	2009	1-4 mg, repeated every 15 min until 1-2 hour then doubling the dose every 1-2 hour.
Ha *et al*. [24]	2009	8.0 mg/hr.
Choi *et al*. [25]	2010	1-2 mg, repeated every 5-10 min.
Yoon *et al*. [11]	2011	78 mg/24hr.
Lee [8]	2013	2-4 mg, repeated or increased every 10-30 min.
Lee *at al*. [9]	2013	1-2 mg, repeated every 10 min (doubling dose with oral and airway secretion level).
Chung and Roh [7]	2013	1.8-3 mg, repeted every 5 min doubling the dose.
Lee *et al*. [10]	2013	1 mg, then 1 mg/hr.

* The square brackets is the numbers of references.

Table 2. Atropine recommendations in books

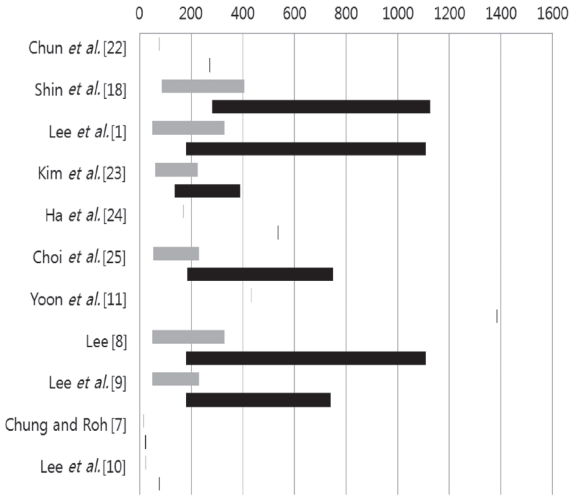
Source	Edition / Year	Atropine regimen
Clinicalo Ticology [16]*	1st / 2006	2.0-4.0 mg, repeated every 15 min.
Practical Emergency Medicine [15]*	4th / 2009	2.0-4.0 mg, repeated every 15 min.
Tintinalli's Emergency Medicine [26]*	7th / 2011	1 mg, repeated every 5 min.
Poisoning and Drug Overdose [14]*	6th / 2012	2-5 mg, repeated every 5 min doubling the dose.
Rosen's Emergency Medicine [13]*	8th / 2014	1-2 mg, repeated every 5 min doubling the dose.
Goldman's Cecil Medicine [12]*	25th / 2015	2 mg, repeated every 5 min doubling the dose.

* The square brackets is the numbers of references.

각각의 문헌에서 확인된 아트로핀 투여 용법을 적용하여 평균값과 최댓값에 도달하는 시간을 확인하였다 (Fig. 1&2).

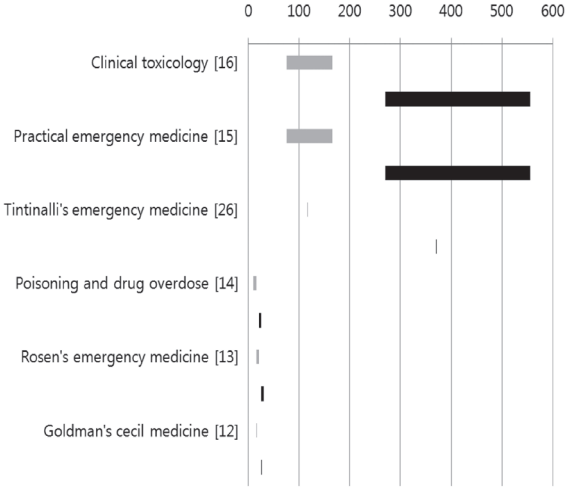
결 과

KoreaMed에서 검색한 11개 논문 중 2013년 발표된 Chung과 Roh [7]의 논문에서만 아트로핀화를 위해 초기 투여량에 반응이 없을 경우 두 배로 증량하는 방법을 사용하였다. 이 논문에서 제안된 1.8-3 mg 정주 후 5분마다 두 배로 증량하는 방법으로 아트로핀화에 필요한 평균용량 23.4 mg에 도달하는 시간은 15분이며, 최대용량 75 mg에 도달하는 시간은 최소 20분에서 최대 25분이 소요된다. 같은 시기에 발표된 Lee [8]와 Lee 등[9], Lee 등[10]의 평균용량



* The square brackets is the numbers of references.

Fig. 1. Range of times (minutes) to give mean (23.4 mg; gray bars) and maximum (75 mg; black bars) atropine doses for patients with organo-phosphate pesticide poisoning, following instructions from each domestic literatures.



* The square brackets is the numbers of references.

Fig. 2. Range of times (minutes) to give mean (23.4 mg; gray bars) and maximum (75 mg; black bars) atropine doses for patients with organophosphate pesticide poisoning, following instructions from each books.

23.4 mg에 도달하는 시간이 각각 50분에서 330분, 50분에서 230분 그리고 23분이며, 최대용량 75 mg에 도달하는 시간은 각각 180분에서 1,110분, 180분에서 740분, 74분으로 아트로핀화를 위해 초기투여량에 반응이 없을 경우 두 배로 증량하는 방법의 사용 여부에 따른 차이가 있음이 확인된다. 2011년 발표된 Yoon 등[11]의 경우 평균용량 23.4 mg에 도달하는 시간은 432분, 최대용량 75 mg에 도달하는 시간은 1,385분으로 조사한 논문 중 가장 오래 걸렸던 것으로 나타났다(Table 1).

국내에 출간된 도서 6종 중 점진적 증량요법이 적용된 도서는 *Goldman's Cecil medicine* [12]과 *Rosen's emergency medicine* [13], *Poisoning and Drug overdose* [14]의 3종으로 확인되었다. 3종의 책에 소개된 아트로핀화를 위해 초기투여량에 반응이 없을 경우 두 배로 증량하는 방법으로 평균용량 23.4 mg에 도달하는 시간을 확인하면 각각 15분, 최소 15분에서 20분, 최소 10분에서 15분이며, 최대용량 75 mg에 도달하는 시간은 각각 25분, 25분에서 30분, 20분에서 25분으로 확인된다. 대상도서 6종 중 국내 출판사를 통하여 출간된 도서인 *Practical emergency medicine* [15]과 *Clinical toxicology* [16]에서는 공통적으로 2-4 mg을 매 15 분마다 사용하는 용법을 소개하고 있다. 이 용법으로 평균용량 23.4 mg에 도달하는 시간은 최소 75분에서 최대 165분이며, 최대용량 75 mg에 도달하는 시간은 최소 270분에서 최대 555분으로 확인된다 (Table 2).

고 찰

유기인계 농약은 체내에서 cholinesterase 활성도를 억제함으로써 아세틸콜린의 축적을 일으키는데, 무스 카린 수용체 자극으로 기관지, 눈물샘, 땀샘, 소화기계 등에 타액분비, 배뇨, 설사, 구토와 같은 증상을 일으키고, 니코틴 수용체의 자극으로 근육의 연축, 경련, 마비, 횡격막의 부전에 의한 호흡 부전 등의 증상이 나타나게 된다[17,18]. 이때 아트로핀은 니코틴성 증상에 대한 효과는 없으나, 아세틸콜린과 경쟁적으로 무스카린 수용체에 결합하여 아세틸콜린의 결합을 방해하여 구강점막, 땀샘, 눈물샘 등에서의 분비를 억제함으로써 치료 효과를 나타낸다[19]. 또한, 조기에 충분한 아트로핀을 투여하는 것이 치료에 중요하며, 지연될 경우 중추성 호흡 부전, 기관지 연축, 기관지 분비물 등으로 인해 사망에 이를 수 있다[20].

이처럼 아트로핀은 유기인계 농약 중독의 치료에서 중요한 역할을 하지만, 아직 속도나 적정량과 같은 투여 방법에 대한 명확한 치료 지침은 없는 상태이며 여러 문헌을 통한 다양한 방법들이 제시되고 있다[4,6].

유기인계 농약 중독의 초기 치료에서 아트로핀은 일반적으로 청진상 기관지 분비물 감소, 혈압, 맥박, 동공 크기 등과 같은 임상 증상 호전을 토대로 한 아트로핀화를 목적으로 투여한다. Eddlestone 등[6]은 2006년 여러 문헌에서 제시된 아트로핀 투여법을 소개하면서, 중증 유기인계 농약 중독 환자 22명을 대상으로 아트로핀화에 필요하였던 평균 23.4 mg, 최대 75 mg의 용량이 투여되는데 필요한 시간을 각 문헌에 제시된 투여법을 적용하여 계산한 바 있다. 이때 아트로 핀화에 필요한 평균 23.4 mg을 투여하는데 필요한 시간이 8분에서 1,380분, 최대 75 mg을 투여하는데 25분에서 4,440분이 걸리는 것으로 나타나 각 문헌에서 제시되고 있는 아트로핀 사용법의 차이가 큰 것으로 나타났다. 이는 대부분의 문헌에서 '1-2 mg을 5-15분마다 투여한다.'와 같은 방법으로 제시하고 있고, '1-2 mg을 투여하고 반응 없을 시 5분마다 2배로 증량한다.' 와 같은 증량법을 제시한 문헌이 단 하나에 불과하여 나타나는 차이인 것으로 설명하였다[6].

최근 들어 아트로핀화를 조기에 달성함으로써 유기인계 중독 환자의 사망률을 낮추었다는 연구가 소개 되고 있어 아트로핀화가 이루어질 때까지 매 5분마다 아트로핀을 두 배로 증량하여 투여한 결과 아트로핀 독성이나 중간 증후군 및 사망률을 낮추었다는 보고도 있다[21].

Connors 등[4]의 2014년 연구에서는 많은 문헌에서 아트로핀 용량을 두 배로 증량하여 투여하는 방법을 제시하고 있어 평균 23.4 mg을 투여하는데 필요한 시간이 30분 이내인 투여법을 제시한 문헌이

조사한 24편의 문헌 중 13편이라고 언급하고 있어 아트로 핀화에 필요한 시간이 크게 단축되고 있다고 하였다.

이처럼 과거 유기인계 농약중독에서 아트로핀 투여법은 명확하게 정립된 방식이 아닌 각 기관의 임상 경험과 다양한 문헌과 서적의 제시를 통해 투여되어 왔으나, 현재 소개되고 있는 아트로핀 투여법은 아트로 핀화의 조기 달성을 위해서 과거와는 다른 투여 방법을 제시하고 있는 경우가 많은 상태이다.

이에 저자들이 국내에서 소개된 문헌과 서적을 토대로 하여 제시된 아트로핀 투여법에 대해 살펴본 결과, 아직 국내 문헌에서 아트로핀화를 위한 아트로핀 용량을 두 배로 점차적으로 증량시키는 요법은 다수에서 제시되지 않은 것으로 나타났고, 국내 문헌에 소개된 아트로핀 투여 지침을 적용하여 아트로핀화에 필요한 평균 용량인 23.4 mg과 최대 용량인 75 mg을 투여하는데 걸리는 시간을 조사해 본 결과에서는 평균 용량 도달시간은 최소 15분에서 최대 432분이 걸리고 최대 용량 도달시간은 최소 20분에서 최대 1,385분이 걸리는 것으로 나타나 아트로핀화에 필요한 시간이 최근 국외에서 소개되고 있는 지침에 비해 더 많은 시간이 걸리는 것으로 나타났다. 국내에 출간된 서적에서는 최근 간행된 *Goldman's Cecil Medicine* [12]과 *Rosen's Emergency Medicine* [13], *Poisoning and Drug Overdose* [14]에서는 2배 증량하여 투여하는 방법 으로의 변화가 있는 것으로 나타났다. 앞으로 아트로핀 투여법에 대한 더 많은 연구 결과를 토대로 임상에서도 그 투여법에 대한 변화가 필요할 것으로 보인다.

아트로핀의 투여 간격에 대해서는 5-30분으로 다양한 방법들이 제시되었으나[6], 아트로핀이 정맥 주사된 후 3분 이내에 최고 효과가 나타나므로 최근에는 5분 이상 반응을 보는 것은 의미가 없는 것으로 보고 있다[19]. 아트로핀화가 달성된 후에는 아트로핀을 지속적 정맥 주사 방법으로 아트로핀화에 필요하였던 총 용량의 10-20%를 매시간 투여하면서 환자 상태에 따라 감량하는 방법이 제시되고 있다[5].

이번 연구는 국내에 발행된 문헌과 서적을 토대로 국내의 아트로핀 투여법에 대해서 분석한 연구로 변화된 투여법을 적용하였을 때 그 임상적 결과에 대한 우위를 비교 연구하지 못하였고, 단순 문헌 고찰을 통해 유기인계 농약 중독에서 최근에 제시되고 있는 아트로핀 투여법을 과거 및 국내와 어떤 차이를 보이고 있는지 분석하여 그 한계를 갖고 있어, 앞으로 국내 환자들을 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

유기인계 농약 중독 환자에서 아트로핀을 조기에 적절하게 쓰는 것이 중요하며, 최근 여러 연구에서 빠른 아트로핀화를 위한 투여법이 소개되고 있다. 최근 국내에서도 과거와 달리 아트로핀을 두 배로 증량하여 투여하는 방법이 제시되고 있어 보다 높은 타당성 확보를 위한 연구와 유기인계 농약중독 환자에 적용이 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Lee MJ, Park JS, Hong TY, Park SS, You YH. Acute organophosphorus pesticide poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2008;**6**:83-90.
2. Geller RJ, Lopez GP, Cutler S, Lin D, Bachman GF, Gorman SE. Atropine availability as an antidote for nerve agent casualties: validated rapid reformulation of high-concentration atropine from bulk powder. *Ann Emerg Med* 2003;**41**:453-6.
3. LeBlanc FN, Benson BE, Gilg AD. A severe organophosphate poisoning requiring the use of an atropine drip. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986;**24**:69-76.
4. Connors NJ, Harnett ZH, Hoffman RS. Comparison of current recommended regimens of atropinization in organophosphate poisoning. *J Med Toxicol* 2014;**10**:143-7.
5. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;**371**:597-607.
6. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H, Senarathna L, Mohamed F, Sheriff MH, *et al*. Speed of initial

atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning--a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;**42**:865-75.
7. Chung SP, Roh HK. Antidote for organophosphate insecticide poisoning: atropine and pralidoxime. *J Korean Med Assoc* 2013;**56**:1057-66.
8. Lee MJ. Training courses : organophosphorus poisoning - antidote therapy. *J Korean Soc Emerg Med Suppl* 2013;**2013**:325-6.
9. Lee WK, Chun BJ, Moon JM, Lee SM, Jung YH, Lee BK, *et al*. Initial laboratory parameters and its correlation to intermediate syndrome in patients with acute organophosphate poisoning. *J Korean Soc Emerg Med* 2013;**24**:557-65.
10. Lee JS, Paik JH, Yun SH, Kim JH, Han SB, Kim JS, *et al*. A case of central nervous system (CNS) toxicity in acute organophosphate intoxication. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2013;**11**:31-5.
11. Yoon HS, Ko SH, Ko JI, Kim SK, Kim SH, Park CW, *et al*. Case of late-onset acute lung injury developed as a complication of organophosphate intoxication-induced acute pancreatitis. *J Korean Soc Emerg Med* 2011;**22**:376-81.
12. Goldman L, Schafer AI, Cecil RL. *Goldman-Cecil Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
13. Rosen P, Marx JA. *Rosen's Emergency Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014.
14. Olson KR. *Poisoning and Drug Overdose*. New York, NY [etc.]: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2012.
15. Kim KW, Lee JS, Lee JA. *Practical Emergency Medicine*. Seoul: Koonja; 2009.
16. Kim KW, Yoon SK, Jung YS. *Clinical Toxicology*. Seoul: Koonja; 2006.
17. Ellenhorn MJ. *Ellenhorn's Medical Toxicology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991.
18. Shin HJ, Lee MJ, Park KN, Park JS, Park SS. Clinical characteristics of patients with acute organophosphate poisoning requiring prolonged mechanical ventilation. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2008;**6**:32-6.
19. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* 2007;**334**:629-34.
20. Ballantyne B, Marrs TC. Overview of the biological and clinical aspects of organophosphates and carbamates. In: Marrs BBC, editor. *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates.* Boston: Butterworth-Heinemann; 1992. p. 3-14.
21. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA. Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. *J Med Toxicol* 2012;**8**:108-17.
22. Chun BJ, Mun JM, Yoon HD, Heo T, Min YI. Clinical significance of immediate determination of plasma cholinesterase level in patients presenting with organophosphate ingestion at the time of hospitalization. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;**13**:61-6.
23. Kim MJ, Lee BK, Jeung KW, Ryu HH, Moon JM. The variations in clinical features according to intoxicants in high toxicity organophosphorus intoxication. *J Korean Soc Emerg Med* 2009;**20**:392-8.
24. Ha TW, Han YJ, Yoo SJ. Scoring methods for prognosis of patients with acute severe organophosphate intoxication. *J Korean Soc Emerg Med* 2009;**20**:673-9.
25. Choi YG, Lee DH, Kim WH, Lee GW, Kim SP, Kim SJ, *et al*. A study on organophosphate poisoning patients: comparison of the survivor group and dead group. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2010;**8**:16-23.
26. Tintinalli JE, Stapczynski JS. *Tintinalli's Emergency Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2011.